

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480026832.5

[51] Int. Cl.

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 6 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 100496501C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/04 (2006.01)

[22] 申请日 2004.9.6

[21] 申请号 200480026832.5

[30] 优先权

[32] 2003.9.19 [33] US [31] 60/504,521

[86] 国际申请 PCT/IB2004/002900 2004.9.6

[87] 国际公布 WO2005/027924 英 2005.3.31

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.17

[73] 专利权人 威斯康星州男校友研究基金会
地址 美国威斯康星州

[72] 发明人 A·G·李

[56] 参考文献

CN1261800A 2000.8.2

WO0061123A 2000.10.19

WO02091993A2 2002.11.21

US5843928A 1998.12.1

US5552412A 1996.9.3

The ongoing saga of osteoporosis treatment.
Barry S. Komm 等. Journal of Cellular Biochemis-
try, No. Supplement 30/31. 1998

预防和治疗骨质疏松的药物. 黄守坚. 新
医学, 第 34 卷第 7 期. 2003

审查员 黄海波

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 郭建新

权利要求书 2 页 说明书 62 页

[54] 发明名称

包含 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物
与雌激素激动剂/拮抗剂的组合的药物组合物
和方法

[57] 摘要

本发明涉及药物组合物和治疗的方法, 该方法
包括对有此需要的患者给予 2-亚烷基-19-去甲
-维生素 D 衍生物与雌激素激动剂/拮抗剂或其药
物上可接受的盐或前体药物的组合。特别地, 本发
明涉及治疗的药物组合物和方法, 该方法包括对
有此需要的患者给予 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-
1a, 25-二羟基维生素 D₃ 与 (-)-顺式-6-苯基
-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]
-5, 6, 7, 8-四氢萘-2-醇, 或其药物上可接受
的盐或前体药物。

1. 用于治疗绝经后骨质疏松和骨质稀少的药物组合物, 它包含化合物 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 以及与雌激素受体结合的选择性雌激素受体调节剂, 该选择性雌激素受体调节剂选自雌激素激动剂、雌激素拮抗剂及其药物上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 的组合物, 其中所述的选择性雌激素受体调节剂为(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚或其药物上可接受的盐。

3. 根据权利要求 2 的组合物, 其中(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚为酒石酸盐形式。

4. 根据权利要求 1 的组合物, 它被配制成为通过口服给药的制剂。

5. 根据权利要求 1 的组合物, 它被配制成为通过胃肠道外给药的制剂。

6. 根据权利要求 1 的组合物, 它被配制成为通过透皮给药的制剂。

7. 根据权利要求 1 的组合物, 它被配制成为实质上同时给药的制剂。

8. 治疗有效量的 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 以及与雌激素受体结合的选择性雌激素受体调节剂在制备用于治疗绝经后骨质疏松和骨质稀少的药物中的用途, 其中所述的选择性雌激素受体调节剂选自雌激素激动剂、雌激素拮抗剂及其药物上可接受的盐。

9. 根据权利要求 8 的用途, 其中通过口服、胃肠道外或透皮给予 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 和选择性雌激素受体调节剂。

10. 根据权利要求 8 的用途, 其中实质上同时给予 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 和选择性雌激素受体调节剂。

11. 治疗有效量的 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 和(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚或其药物上可接受的盐在制备用于治疗绝经后骨质疏松和骨质稀少的药物中的用途。

12. 根据权利要求 11 的用途, 其中(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚为酒石酸盐形式。

包含 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物
与雌激素激动剂/拮抗剂的组合的药物组合物和方法

发明领域

本发明涉及药物组合物和治疗的方法，该方法包括对此需要的患者给予 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物与雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物的组合。特别地，本发明涉及药物组合物和治疗的方法，该方法包括对此需要的患者给予 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 与(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-酚或其药物上可接受的盐或前体药物。

发明背景

维生素 D 是指一组类固醇分子的综合术语。维生素 D 的活性形式被称作 1,25-二羟基维生素 D₃(1,25-二羟基胆钙化醇)，它在人体内通过 7-脱氢胆固醇转化成维生素 D₃(胆钙化醇)被生物合成。这种转化在皮肤中进行并且需要一般来自日光的 UV 照射。然后维生素 D₃ 在肝中被代谢成 25-羟基维生素 D₃(25-羟基胆骨化醇)，25-羟基维生素 D₃ 随后进一步在肾中被代谢成维生素 D 的活性形式 1,25-二羟基维生素 D₃。然后 1,25-二羟基维生素 D₃ 在全身分布，其中它与胞内维生素 D 受体结合。

维生素 D 的活性形式为一种已知参与矿物质代谢和骨生长并且有利于肠钙吸收的激素。

维生素 D 类似物被披露在 1998 年 12 月 1 日授权的美国专利 No. 5,843,928 中。所披露的化合物为 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物且与 1,25-二羟基维生素 D₃ 相比其特征在于低的肠钙转运活性和高的骨钙动员活性。

本发明提供了使用 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物且特别是化合物 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃(也称作 2MD)与雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物的组合的治疗方法。

发明概述

本发明提供了药物组合物，它包含化合物 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 和雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物。本发明还提供了治疗老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、骨折、骨移植物、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、脆弱、肌肉损伤或肌缺乏 (sarcopenia) 的方法，该方法包括对有此需要的患者给予治疗有效量的 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 和雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物。

发明详述

本发明涉及使用 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物与雌激素激动剂/拮抗剂的组合治疗如下疾病、增加青春期峰骨质和预防第二次髌骨折的药物组合物和方法：代谢性骨病、老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、类固醇诱发的骨质疏松、低骨更新性骨质疏松、骨软化症、肾性骨营养不良、银屑病、多发性硬化、糖尿病、宿主对移植物的排斥、移植物排斥、类风湿性关节炎、哮喘、骨折、骨移植物、痤疮、脱发、干性皮肤、皮肤硬度不足、皮脂分泌不足、皱纹、高血压、白血病、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、性腺机能减退、雄性更年期 (andropause)、脆弱、肌肉损伤、肌缺乏 (sarcopenia)、骨肉瘤、低血钙性手足抽搐、甲状旁腺功能减退、佝偻病、维生素 D 缺乏、食欲缺乏、因侵害性运动行为导致的低骨质。

在优选的实施方案中，本发明涉及使用 2-亚甲基-19-去甲-20(s)-1,25-二羟基维生素 D₃ 与雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接

受的盐或前体药物治疗如下疾病、增加青春期峰骨质和预防第二次髌骨折的方法：代谢性骨病、老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、类固醇诱发的骨质疏松、低骨更新性骨质疏松、骨软化症、肾性骨营养不良、银屑病、多发性硬化、糖尿病、宿主对移植物的排斥、移植物排斥、类风湿性关节炎、哮喘、骨折、骨移植物、痤疮、脱发、干性皮肤、皮肤硬度不足、皮脂分泌不足、皱纹、高血压、白血病、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、性腺机能减退、雄性更年期（andropause）、脆弱、肌肉损伤、肌缺乏、骨肉瘤、低血钙性手足抽搐、甲状旁腺功能减退、佝偻病、维生素 D 缺乏、食欲缺乏、因侵害性运动行为导致的低骨质。

在优选的实施方案中，使用所述组合的治疗方法针对的是老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、骨折、骨移植物、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、脆弱、肌肉损伤和肌缺乏。

骨质稀少是骨变薄，但是低于在骨质疏松中观察到的情况，并且是真的骨质疏松前的阶段。世界卫生组织已经基于骨质密度(BMD)开发了诊断分类，以便表示人是否具有正常的骨、具有骨质稀少或具有骨质疏松。正常的骨密度在年轻成年人平均骨密度的一个标准偏差范围内(+1 或-1)。将骨质稀少(低骨质)定义为低于年轻成年人平均值 1 - 2.5 个标准偏差的骨密度(-1 - -2.5)，并且将骨质疏松定义为低于年轻成年人平均值 2.5 个标准偏差或 2.5 个以上标准偏差的骨密度(>-2.5)。

一般将性腺机能减退定义为性腺功能不足，正如通过配子发生和/或性激素分泌不足所表现的，它可以导致青春期延迟和/或生殖机能不全。存在三种主要类型的性腺机能减退：1) 原发性性腺机能减退；2) 继发性性腺机能减退；和 3) 抵抗性性腺机能减退。在原发性性腺机能减退中，对间质细胞的损伤损害了雄激素产生。在继发性性腺机能减退中，下丘脑或垂体的障碍损害了促性腺素分泌，并且在抵抗性性腺机能减退中，对雄激素的身体反应不足。

佝偻病是包括骨软化和薄弱的儿童障碍，它主要因缺乏维生素 D、钙和/或磷酸盐所导致。

食欲缺乏是一种具有如下特征的疾病：拒绝将体重维持在对于年龄和身高来说最低正常重量或其以上(例如导致维持低于所预计体重的 85%的体重的体重减轻；或在生长期间没有达到所预计的体重增加，从而导致体重低于所预计体重的 85%)；尽管体重不足，但是仍然深度恐惧体重增加或变成肥胖；和经历体重或体形的方式的失调、体重或体形对自我评价的不适当影响或否认目前低体重的严重性。本发明的化合物和组合可以用于治疗食欲缺乏并且可以用于治疗与食欲缺乏相关的骨丢失。

可以使用本发明化合物和组合治疗的另一种病况为与侵害性运动行为相关的骨丢失，特别是在妇女中。侵害性参与锻炼、体育或运动可以导致骨丢失，在妇女中它通常伴有闭经（*amenorrhea*）。也表现出侵害性运动行为的雄性也表现出骨丢失。

雄性更年期(也被称作雄性更年期(*male menopause*)或 *viropause*)是一种在雄性中天然存在的情况，它一般在 40 - 55 岁之间发生。雄性更年期为激素睾酮水平下降。随着睾酮水平下降以及雄性进入雄性更年期，可以观察到各种改变或病况，包括活力和强度下降、身体脂肪增加、骨质疏松、抑郁症、精神敏度下降、不能维持肌肉、心血管疾病、动脉粥样硬化、性欲降低、性欲高潮的强度下降、勃起机能障碍、应激性增加以及疼痛和强硬的关节，特别是在手和足中。此外，正经历或已经经历雄性更年期的雄性可能具有男子女性型乳房、血清脂质紊乱，包括血胆固醇过多、血管反应性下降、性腺机能减退和良性前列腺增生。

脆弱的特征在于骨骼肌量渐进性和无情性丢失，导致因跌倒而受损的高风险、从疾病中恢复困难、住院期延长和日常生活中需要辅助的长期残疾。肌肉量减少、身体强度和身体行为表现下降一般导致生活质量下降、独立性丧失和死亡。脆弱一般与衰老相关，但当因其它因素发生肌肉丢失和强度下降时也可以导致，诸如疾病诱发的恶病质、固定术或药物诱发的肌缺乏。可以用于表示脆弱的另一个术语为肌缺乏，它是骨骼肌量丢失或质量下降的总称。贡献其全部品质的骨骼肌

特性的实例包括收缩性、纤维尺寸和类型、易疲劳性、激素反应性、葡萄糖摄取/代谢和毛细血管密度。肌肉品质下降，甚至在肌肉量丢失的情况下可以导致身体强度下降和身体行为表现受损。

本文所用的术语'肌肉损伤'是对任何肌肉组织的损害。肌肉损伤可以因作为意外、运动损伤、内分泌失调、疾病、创伤或外科手术操作的结果对肌肉组织的物理性创伤所致。本发明的方法适用于通过促进肌肉损伤的修复而治疗肌肉损伤。

老年女性中的骨质疏松根据导致成年的在青春期中获得的峰骨质的量、这类峰骨质的绝经前期维持和绝经后骨质丢失的速率来确定。峰骨质的决定因素包括遗传、营养、体重负荷(锻炼)和环境因素。由此在青春期中需要峰骨质增加以便使骨骼量达到最大，从而防止生命后期中发生骨质疏松。同样，对雄性青春期中增加峰骨质也是理想的。

髌骨折对医疗资源和患者的发病率和死亡率均具有显著影响。认为很少的承认有髌骨折的患者适用于目的在于减少进一步骨折风险的预防性措施。目前，10-13%的患者随后将会遭受第二次髌骨折。在遭受第二次髌骨折的患者中，在第二次骨折后，相比于第一次骨折后更少的患者维持其独立行走的能力(分别为 53 %和 91 %， $P < 0.0005$)。Pearse E.O.等, *Injury*, 2003, 34(7), 518-521。在第二次髌骨折后，患者的移动性水平决定其未来的社会独立性。老年患者和具有多次跌倒史的患者骨折之间的时间间隔更短。第二次髌骨折对患者的移动性和社会独立性具有显著的进一步影响。由此拥有预防第二次髌骨折的新方法是理想的。

骨肉瘤是相对常见的、高度恶性原发性骨肿瘤，它具有转移至肺的趋向。骨肉瘤在 10 - 20 岁年龄人中最常见，不过它在任意年龄上均可以发生。所有骨肉瘤中大约一半位于膝区中，但可以在任意的骨中发现。疼痛和块是骨肉瘤的常见症状。对骨肉瘤的典型治疗为与外科手术结合的化疗。手术前或手术后使用诸如甲氨蝶呤、多柔比星、顺铂或卡铂这类活性剂化疗可以用于治疗骨肉瘤。

甲状旁腺功能减退是低血钙的趋向，通常与因激素缺乏导致的慢性手足抽搐相关，其特征在于低血清钙和高血清磷水平。甲状旁腺功能减退通常在甲状腺切除术中对几个甲状旁腺的意外切除或损伤后发生。暂时性的甲状旁腺功能减退在次全甲状腺切除术后常见并且在熟练进行的甲状腺切除术的3%以下中永久存在。

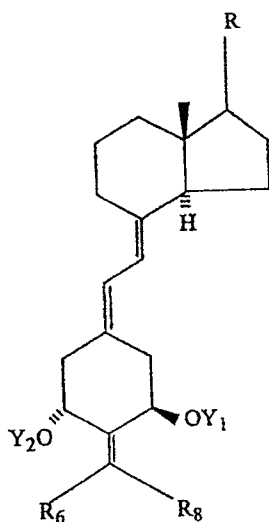
低血钙性手足抽搐是因低血钙导致的手足抽搐形式。低血钙的特征在于在正常血浆蛋白浓度存在下的总血浆钙浓度的降低低于 8.8 mg/dL(毫克/分升)。手足抽搐可以明显有自发的症状或潜在症状。手足抽搐在明显时的特征在于感觉症状，诸如唇、舌、手指和足的感觉异常；可能延长和疼痛的手足痉挛；全身肌肉疼痛；和面部肌肉组织痉挛。潜在的手足抽搐需要引发的激发试验并一般在较不严重降低的血浆钙浓度，诸如 7-8 mg/dL 下发生。低血钙性手足抽搐也在动物中的兽医实践中观察到。例如，马中的低血钙性手足抽搐是与血清离子化钙急性耗尽有关的罕见病况并且有时与镁和磷酸盐的血清浓度改变有关。它在延长的强体力活动或运输后发生(运输手足抽搐)和在分泌乳汁的母马中发生(哺乳手足抽搐)。征兆可变并且与神经肌肉应激性过高有关。

本发明还涉及用于治疗如下疾病、增加青春期峰骨质和预防第二次髌骨折的药物组合物：代谢性骨病、老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、类固醇诱发的骨质疏松、低骨更新性骨质疏松、骨软化症、肾性骨营养不良、银屑病、多发性硬化、糖尿病、宿主对移植物的排斥、移植物排斥、类风湿性关节炎、哮喘、骨折、骨移植物、痤疮、脱发、干性皮肤、皮肤硬度不足、皮脂分泌不足、皱纹、高血压、白血病、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、性腺机能减退、雄性更年期、脆弱、肌肉损伤、肌缺乏、骨肉瘤、低血钙性手足抽搐、甲状旁腺功能减退、佝偻病、维生素 D 缺乏、食欲缺乏、因侵害性运动行为导致的低骨质，该药物组合物包括 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物，诸如式 I 的化合物和雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物以及载体、溶剂、稀释剂等。

在一个实施方案中，本发明的组合包括：治疗有效量的第一种化合物，所述的第一种化合物为 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物，诸如式 I 的化合物；和治疗有效量的第二种化合物，所述的第二种化合物为雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物。

特别优选的组合为 2-亚甲基-19-去甲-20(S)-1 α ,25-二羟基维生素 D₃ 与(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-酚，特别是 D-酒石酸盐。

可以用于本发明的 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物被披露在美国专利 No. 5,843,928 中，这些衍生物的特征在于如下所示的通式：

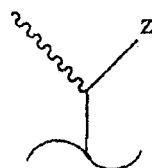


I

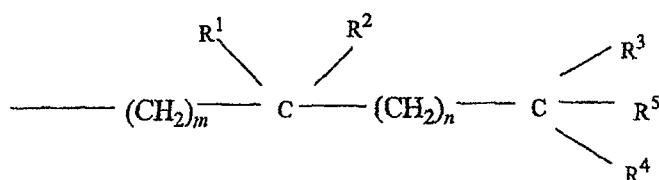
其中 Y₁ 和 Y₂ 可以相同或不同，它们各自选自由氢和羟基保护基组成的组，R₆ 和 R₈ 可以相同或不同，它们各自选自由氢、烷基、羟基烷基和氟烷基组成的组，或者当它们结合时表示基团-(CH₂)_x，其中 X 为 2-5 的整数且其中基团 R 表示对于维生素 D 类化合物已知的任意的典型侧链。

更具体的说，R 可以表示 1-35 个碳的饱和或不饱和烃基，它可以为直链、支链或环状的并且可以含有一个或多个其它取代基，诸如羟基或被保护的羟基、氟、羰基、酯、环氧、氨基或其它杂原子基团。

该类型中优选的侧链由如下结构表示:



其中立体化学中心(相当于类固醇位次编号的 C-20)可以具有 R 或 S 构型(即有关 C20 的天然构型或 20-表构型),并且其中 Z 选自 Y、-OY、-CH₂OY、-C≡CY 和 -CH=CHY, 其中双键可以具有顺式或反式几何结构且其中 Y 选自氢、甲基、-COR⁵ 和如下结构的基团:

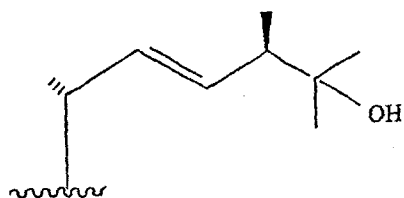
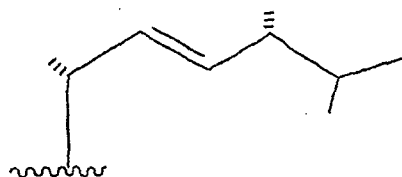
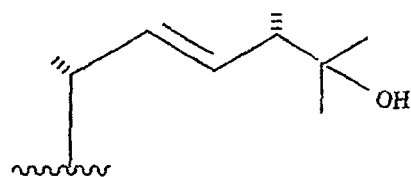
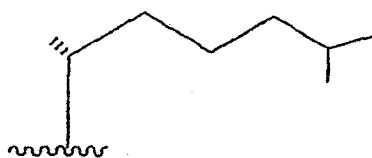
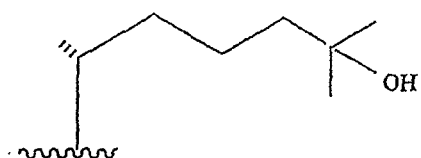


其中 m 和 n 独立地表示 0-5 的整数, 其中 R¹ 选自氢、氘、羟基、被保护的羟基、氟、三氟甲基和可以为直链或支链的并且可选地带有羟基或被保护的羟基取代基的 C₁₋₅-烷基, 且其中 R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地选自氘、含氘烷基、氢、氟、三氟甲基和可以为直链或支链的并且可选地带有羟基或被保护的羟基取代基的 C₁₋₅-烷基, 且其中 R¹ 和 R² 合在一起表示氧代基团或亚烷基、=CR²R³ 或基团(CH₂)_p, 其中 p 为 2-5 的整数, 并且其中 R³ 和 R⁴ 合在一起表示氧代基团或基团-(CH₂)_q, 其中 q 为 2-5 的整数, 并且其中 R⁵ 表示氢、羟基、被保护的羟基或 C₁₋₅-烷基, 且其中侧链上 20、22 或 23 位上的任意 CH-基团可以被氮原子取代, 或其中 20、22 和 23 位上 -CH(CH₃)-、-CH(R³)- 或 -CH(R²)- 中的任意基团可以分别被氧或硫原子取代。

与 C-20 上的甲基取代基连接的波状线表示 C20 可以具有 R 或 S 构型。

具有天然 20R-构型的侧链的特别重要的实例为由下式(a)、(b)、

(c)、(d)和(e)表示的结构，即在它出现在如下结构中时的侧链：25-羟基维生素 D₃(a)；维生素 D₃(b)；25-羟基维生素 D₂(c)；维生素 D₂(d)；和 25-羟基维生素 D₂ 的 C-24 差向异构体(e)：



本文所用的术语"羟基-保护基"表示常用于临时保护羟基官能的任意基团,诸如烷氧羰基、酰基、烷基甲硅烷基或烷芳基甲硅烷基(下文简称为"甲硅烷基")和烷氧基烷基。烷氧羰基保护基为烷基-O-CO-基团,诸如甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、丁氧羰基、异丁氧羰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基或烯丙氧羰基。术语"酰基"表示1-6个碳的烷酰基,以所有其异构体形式;或1-6个碳的羧基烷酰基,诸如草酰基、丙二酰基、琥珀酰基或戊二酰基;或芳族酰基,诸如苯甲酰基,或卤素、硝基或烷基取代的苯甲酰基。本说明书或权利要求中所用的术语"烷基"表示1-10个碳的直链或支链烷基,以所有其异构体形式。烷氧基烷基保护基为这类基团,诸如甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基或四氢呋喃基和四氢吡喃基。优选的甲硅烷基保护基为三甲代甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、二丁基甲基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基、苯基二甲基甲硅烷基、二苯基-叔丁基甲硅烷基和类似的烷基化甲硅烷基。术语"芳基"特别指的是苯基-或任意的烷基-、硝基-或卤素-取代的苯基。

"被保护的羟基"为如上所述由常用于临时或永久保护羟基官能的任意上述基团衍生化或保护的羟基,例如甲硅烷基、烷氧基烷基、酰基或烷氧羰基。术语"羟基烷基"、"含氘烷基"和"氟烷基"分别指被一个或多个羟基、氘或氟基团取代的任意烷基。

应注意在本说明书中术语"24-高"指的是添加一个亚甲基且术语"24-二高"指的是在侧链的C24位上添加两个亚甲基。同样,术语"三高"指的是添加三个亚甲基。此外,术语"26,27-二甲基"指的是在碳26和27位上添加甲基,使得例如 R^3 和 R^4 为乙基。同样,术语"26,27-二乙基"指的是在26和27位上添加乙基,使得 R^3 和 R^4 为丙基。

在下列化合物的清单中,应将在C2位上连接的特定亚烷基取代基添加到该命名中。例如,如果亚甲基为亚烷基取代基,那么术语"2-亚甲基"应位于各命名的化合物之前。如果亚乙基为亚烷基取代基,那么术语"2-亚乙基"应位于各命名的化合物之前等。此外,如果在C20位上连接的甲基为其表或非天然构型,那么术语"20(S)"或"20-表"应

包括在下列各命名的化合物中。如果需要,命名的化合物还可以具有维生素 D₂ 型。

在侧链不饱和时,结构 I 的 2-亚烷基-化合物的具体和优选实例为:

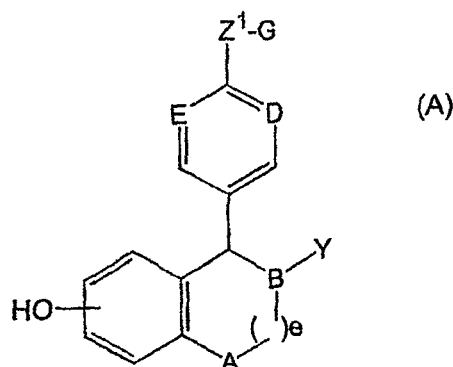
19-去甲-24-高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-24-二高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-24-三高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二甲基-24-高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二甲基-24-二高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二甲基-24-三高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二乙基-24-高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二乙基-24-二高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二乙基-24-三高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二丙基-24-高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二丙基-24-二高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃; 和
19-去甲-26,27-二丙基-24-三高-1,25-二羟基-22-脱氢维生素 D₃。

在侧链被饱和时,结构 I 的 2-亚烷基-化合物的具体和优选实例为:

19-去甲-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-24-二高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,26-二甲基-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二甲基-24-二高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二甲基-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二乙基-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二乙基-24-二高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二乙基-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二丙基-24-高-1,25-二羟基维生素 D₃;
19-去甲-26,27-二丙基-24-二高-1,25-二羟基维生素 D₃; 和
19-去甲-26,27-二丙基-24-三高-1,25-二羟基维生素 D₃。

本发明优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括美国专利 No. 5,552, 412

中所述的化合物。下文给出的本文命名为式(A)的所述式描述了这些化合物及其旋光异构体和几何异构体及其无毒性的药物上可接受的酸加成的盐、N-氧化物、酯类、季铵盐和前体药物：



其中：

A 选自 CH_2 和 NR ；

B、D 和 E 独立地选自 CH 和 N；

Y 为：

- (a) 可选地被 1-3 个独立地选自 R^4 的取代基取代的苯基；
- (b) 可选地被 1-3 个独立地选自 R^4 的取代基取代的萘基；
- (c) 可选地被 1-2 个独立地选自 R^4 的取代基取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基；
- (d) 可选地被 1-2 个独立地选自 R^4 的取代基取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烯基；

(e) 含有至多两个选自由 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -组成的组的杂原子的可选地被 1-3 个独立地选自 R^4 的取代基取代的 5 元杂环；

(f) 含有至多两个选自由 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -组成的组的杂原子的可选地被 1-3 个独立地选自 R^4 的取代基取代的 6 元杂环；或

(g) 由与苯环稠合的 5 或 6 元杂环组成的双环系，所述的杂环含有至多两个选自由 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^2$ -和 $-\text{S}(\text{O})_n$ -组成的组的杂原子，可选地被 1-3 个独立地选自 R^4 的取代基取代；

Z^1 为：

(a) $-(\text{CH}_2)_p \text{W}(\text{CH}_2)_q-$ ；

(b) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{CR}^5\text{R}^6-$;

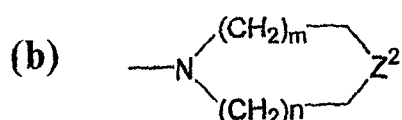
(c) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{W}(\text{CH}_2)_q-$;

(d) $-\text{OCHR}^2\text{CHR}^3-$; 或

(e) $-\text{SCHR}^2\text{CHR}^3-$;

G 为:

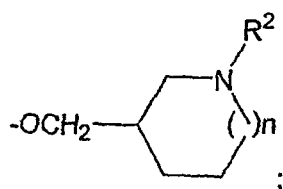
(a) $-\text{NR}^7\text{R}^8$;



其中 n 为 0、1 或 2; m 为 1、2 或 3; Z^2 为 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}_2-$; 可选地在相邻碳原子上与一个或两个苯环稠合并且可选地在碳上独立地被 1-3 个取代基取代并且可选地在氮上独立地被选自 R^4 的化学上合适的取代基取代; 或

(c) 含有 5-12 个碳原子、桥连或稠合的并且可选地被 1-3 个独立地选自 R^4 的取代基取代的双环胺; 或

Z^1 和 G 的组合可以为:



W 为:

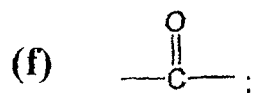
(a) $-\text{CH}_2-$;

(b) $-\text{CH}=\text{CH}-$;

(c) $-\text{O}-$;

(d) $-\text{NR}^2-$;

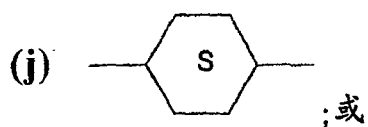
(e) $-\text{S}(\text{O})_n-$;



(g) $-\text{CR}^2(\text{OH})-$;

(h) $-\text{CONR}^2-$;

(i) $-\text{NR}^2\text{CO}-$



(k) $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

R 为氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^2 和 R^3 独立为:

(a) 氢; 或

(b) C_1 - C_4 烷基;

R^4 为:

(a) 氢;

(b) 卤素;

(c) C_1 - C_6 烷基;

(d) C_1 - C_4 烷氧基;

(e) C_1 - C_4 酰氧基;

(f) C_1 - C_4 烷基硫基;

(g) C_1 - C_4 烷基亚磺酰基;

(h) C_1 - C_4 烷基磺酰基;

(i) 羟基(C_1 - C_4)烷基;

(j) 芳基(C_1 - C_4)烷基;

(k) $-\text{CO}_2\text{H}$;

(i) $-\text{CN}$;

(m) $-\text{CONHOR}$;

(n) $-\text{SO}_2\text{NHR}$;

(o) $-\text{NH}_2$;

(p) C_1 - C_4 烷基氨基;

(q) C_1-C_4 二烷基;

(r) $-NHSO_2R$;

(s) $-NO_2$;

(t) 芳基; 或

(u) $-OH$;

R^5 和 R^6 独立为 C_1-C_8 烷基或结合在一起形成 C_3-C_{10} 碳环;

R^7 和 R^8 独立为:

(a) 苯基;

(b) 饱和或不饱和的 C_3-C_{10} 碳环;

(c) 含有至多两个选自 $-O-$ 、 $-N-$ 和 $-S-$ 的杂原子的 C_3-C_{10} 杂环;

(d) H ;

(e) C_1-C_6 烷基; 或

(f) 与 R^5 或 R^6 形成含氮的 3-8 元环;

线性或环形式的 R^7 和 R^8 可以可选地被至多三个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、烷氧基、羟基和羧基;

R^7 和 R^8 形成的环可以可选地与苯环稠合;

e 为 0、1 或 2;

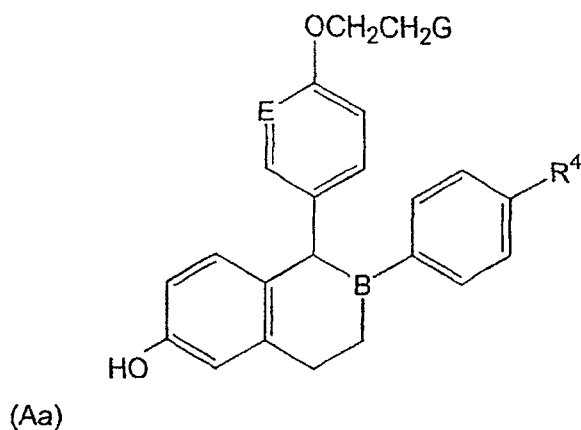
m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1 或 2;

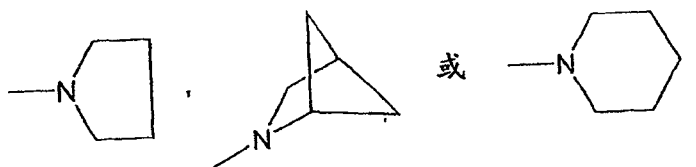
p 为 0、1、2 或 3;

q 为 0、1、2 或 3。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂及其旋光异构体和几何异构体; 及其无毒性的药物上可接受的酸加成的盐、N-氧化物、酯类、季铵盐和前体药物被披露在美国专利 No. 5,552, 412 中并且由本文命名为式 (Aa) 的所述式描述:



其中 G 为:



R^4 为 H、OH、F 或 Cl; 且 B 和 E 独立地选自 CH 和 N。

用于本发明方法的尤其优选的雌激素激动剂/拮抗剂为:

顺式-6-(4-氟-苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚;

(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚;

顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚;

顺式-1-[6'-吡咯烷乙氧基-3'-吡啶基]-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢萘;

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉;

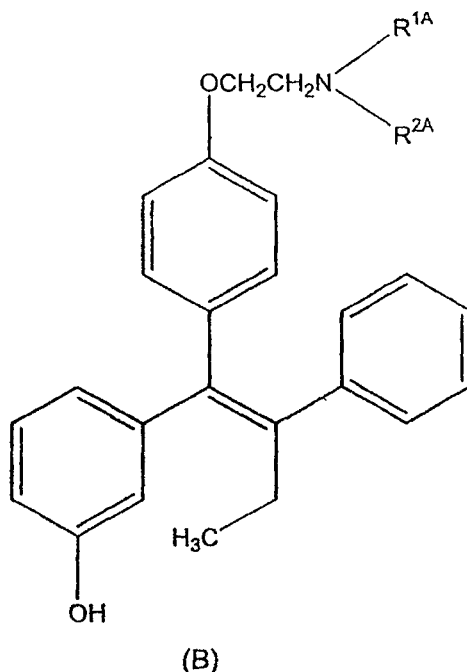
顺式-6-(4-羟基苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚;

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉;

及其药物上可接受的盐。

(-)-顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚尤其优选的盐为 D-酒石酸盐。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂被披露在美国专利 No. 5,047, 431 中。这些化合物的结构由如下本文命名为式(B)的所述式描述:

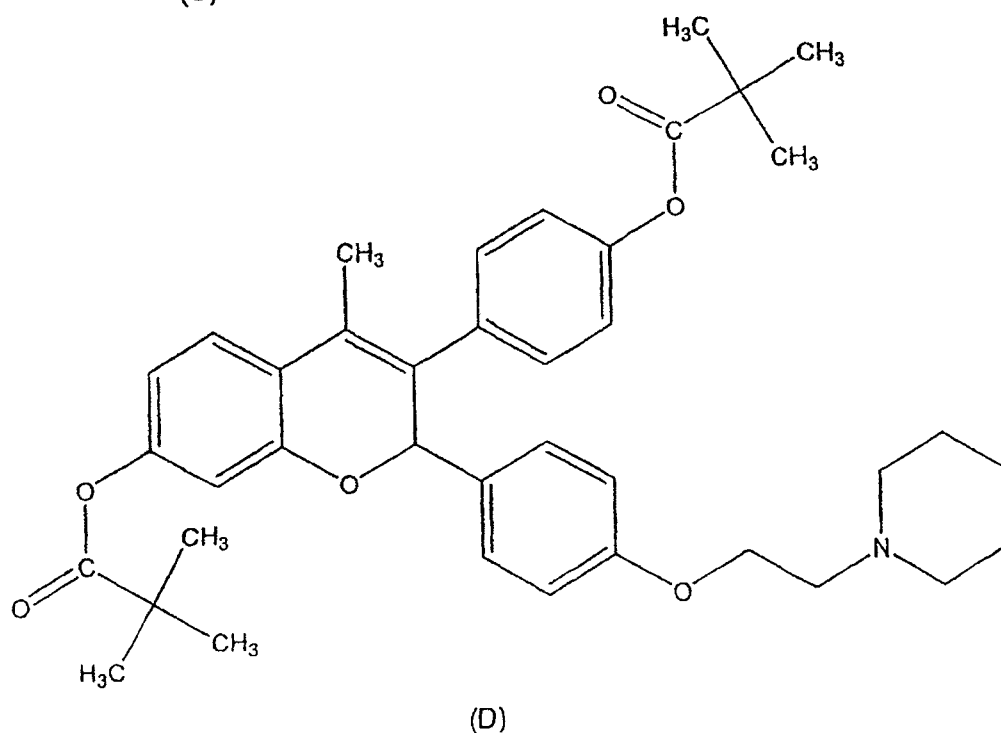
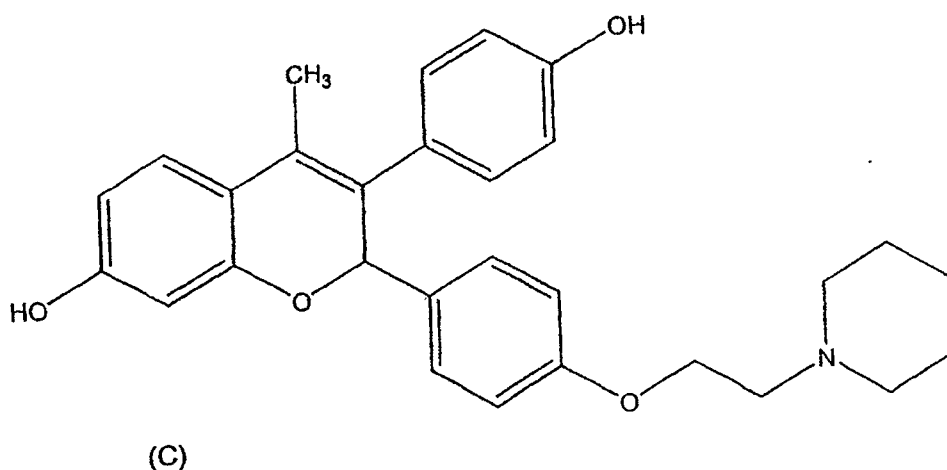


其中 R^{1A} 和 R^{2A} 可以相同或不同并且为 H、甲基、乙基或苄基；及其旋光异构体或几何异构体；以及其药物上可接受的盐、N-氧化物、酯类、季铵盐和前体药物。

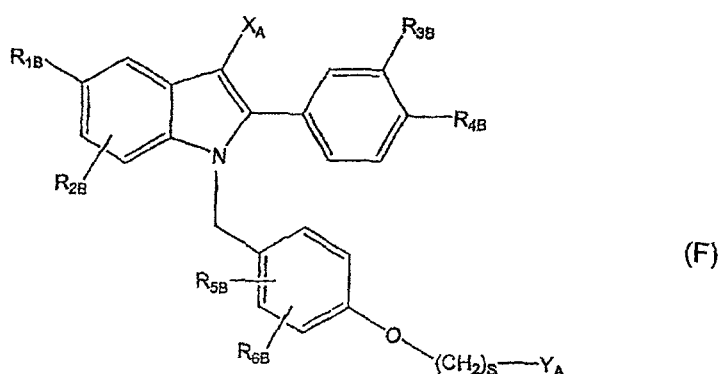
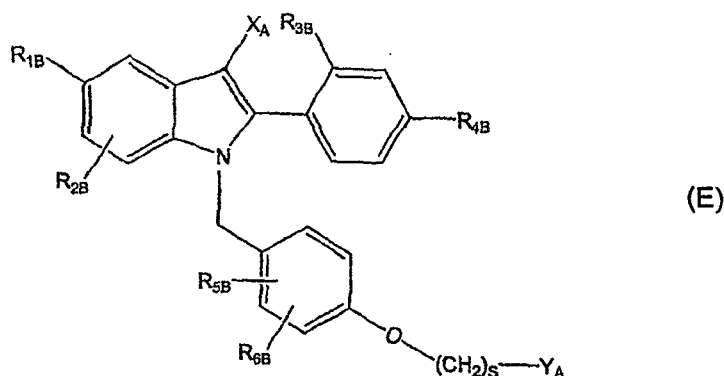
其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂为披露在美国专利 No. 4,536, 516 中的化合物；4-羟基他莫昔芬(即其中 2-苯基部分在 4 位上带有羟基的他莫昔芬)和其它如美国专利 No. 4,623, 660 中披露的化合物；雷洛昔芬：(甲酮,[6-羟基-2-(4-羟基苯基)苯并[b]噻吩-3-基][4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基],-盐酸盐)和其它如美国专利 No. 4,418, 068、5,393, 763、5,457, 117、5,478, 847 和 5,641, 790 中披露的化合物；托瑞米芬(乙胺,2-[4-(4-氯-1,2-二苯基-1-丁烯基)苯氧基]-N,N-二甲基-, (Z) -, 2-羟基-1,2,3-丙三羧酸酯(1: 1)和其它如美国专利 No. 4,696, 949 和 4,996, 225 中披露的化合物；cent 苯并二氢吡喃：1-[2-[[4-(-甲氧基-2,2,二甲基-3-苯基-苯并二氢吡喃-4-基)-苯氧基]-乙基]-吡咯烷和其它如美国专利 No. 3,822, 287 中披露的化合物；艾多昔芬：吡咯烷, 1-[-[4-[[1-(4-碘苯基)-2-苯基-1-丁烯基] 苯氧基]乙基]和其它如美国专利 No.

4,839, 155 中披露的化合物;6-(4-羟基-苯基)-5-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苄基]-萘-2-酚和其它如美国专利 No. 5,484, 795 中披露的化合物;和{4-[2-(2-氮杂-双环[2.2.1]庚-2-基)-乙氧基]-苄基}-[6-羟基-2-(4-羟基-苯基)-苯并[b]噻吩-3-基]-甲酮和其它如公开的国际专利申请 WO 95/10513 中披露的化合物。其它优选的化合物包括 GW 5638 和 GW 7604, 其合成描述在 Willson 等的 J.Med.Chem., 1994; 37: 1550-1552 中。

其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括 EM-652(如本文命名为式(C)的所述式中所示)和 EM-800(如本文命名为式(D)的所述式中所示)。EM-652 和 EM-800 的合成和各种对映体的活性描述在 Gauthier 等的 J.Med.Chem., 1997; 40: 2117-2122 中。



其它优选的雌激素激动剂/拮抗剂包括 TSE 424 和美国专利 No. 5,998,402、美国专利 No. 5,985,910、美国专利 No. 5,780,497、美国专利 No. 5,880,137 和欧洲专利申请 EP 0802183 A1 中披露的其它化合物, 包括如下本文命名为式(E)和(F)的所述式描述的化合物及其旋光异构体和几何异构体及其无毒性的药物上可接受的酸加成的盐、N-氧化物、酯类、季铵盐和前体药物:



其中:

R_{1B} 选自 H、OH 或 C_1 - C_{12} 酯类(直链或支链)或其 C_1 - C_{12} (直链或支链或环状)烷基醚类或卤素; 或 C_1 - C_4 卤代醚类, 包括三氟甲基醚和三氯甲基醚。

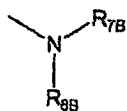
R_{2B} 、 R_{3B} 、 R_{4B} 、 R_{5B} 和 R_{6B} 独立地选自: H、OH 或 C_1 - C_{12} 酯类(直链或支链)或其 C_1 - C_{12} 烷基醚类(直链或支链或环状)、卤素; 或 C_1 - C_4 卤代醚类, 包括三氟甲基醚和三氯甲基醚; 氰基; C_1 - C_6 烷基(直链或支链); 或三氟甲基;

X_A 选自 H、 C_1 - C_6 烷基、氰基、硝基、三氟甲基和卤素;

S 为 2 或 3;

Y_A 选自:

a) 如下部分:



其中 R_{7B} 和 R_{8B} 独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基或可选地被 CN、 C_1 - C_6 烷基(直链或支链)、 C_1 - C_6 烷氧基(直链或支链)、卤素、-OH、- CF_3 或 - OCF_3 取代的苯基的组;

b) 含有至多两个选自由 -O-、-NH-、-N(C_1 - C_4 烷基)-、-N=和 -S(O) $_u$ - 组成的组的杂原子的 5-元饱和、不饱和或部分不饱和的杂环, 其中 u 为 0-2 的整数, 它可选地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自由氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、- CO_2H 、-CN、-CONHR $_{1B}$ 、-NH $_2$ 、 C_1 - C_4 烷氨基、二(C_1 - C_4)烷氨基、-NHSO $_2$ R $_{1B}$ 、-NHCOR $_{1B}$ 、-NO $_2$ 和可选地被 1-3 个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基组成的组;

c) 含有至多两个选自由 -O-、-NH-、-N(C_1 - C_4 烷基)-、-N=和 -S(O) $_u$ - 组成的组的杂原子的 6-元饱和、不饱和或部分不饱和的杂环, 其中 u 为 0-2 的整数, 它可选地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自由氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、- CO_2H 、-CN、-CONHR $_1$ 、-NH $_2$ 、 C_1 - C_4 烷氨基、二(C_1 - C_4)烷氨基、-NHSO $_2$ R $_{1B}$ 、-NHCOR $_{1B}$ 、-NO $_2$ 和可选地被 1-3 个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基组成的组;

d) 含有至多两个选自由 -O-、-NH-、-N(C_1 - C_4 烷基)-、-N=和 -S(O) $_u$ - 组成的组的杂原子的 7-元饱和、不饱和或部分不饱和的杂环, 其中 u 为 0-2 的整数, 它可选地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自由氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三

卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_4 烷氨基、二(C_1 - C_4)烷氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$ 和可选地被 1-3 个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基组成的组；或

e) 含有 6-12 个桥连或稠合的碳原子并且含有至多两个选自由 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})-$ 和 $-S(O)_u-$ 组成的组的杂原子的双环杂环，其中 u 为 0-2 的整数，它可选地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自由氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 酰氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONHR_{1B}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N=$ 、 C_1 - C_4 烷氨基、二(C_1 - C_4)烷氨基、 $-NHSO_2R_{1B}$ 、 $-NHCOR_{1B}$ 、 $-NO_2$ 和可选地被 1-3 个(C_1 - C_4)烷基取代的苯基组成的组；

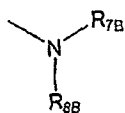
本发明的优选化合物为那些具有上述一般结构(E)或(F)的化合物及其旋光异构体和几何异构体及其无毒性的药物上可接受的酸加成的盐、N-氧化物、酯类、季铵盐和前体药物，其中：

R_{1B} 选自 H、OH 或其 C_1 - C_{12} 酯类或烷基醚类和卤素。

R_{2B} 、 R_{3B} 、 R_{4B} 、 R_{5B} 和 R_{6B} 独立地选自 H、OH 或其 C_1 - C_{12} 酯类或烷基醚类、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基或三卤代甲基优选三氟甲基，条件是当 R_{1B} 为 H 时， R_{2B} 不是 OH；

X_A 选自 H、 C_1 - C_6 烷基、氰基、硝基、三氟甲基和卤素；

Y_A 为如下部分：

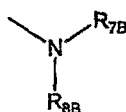


其中 R_{7B} 和 R_{8B} 独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基或通过 $-(CH_2)_w-$ 合并，其中 w 为 2-6 的整数，由此形成环，该环可选地被至多三个取代基取代，所述的取代基选自氢、羟基、卤素、 C_1 - C_4 烷基、三卤代甲基、 C_1 - C_4 烷氧基、三卤代甲氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷基亚磺酰基、 C_1 - C_4 烷基磺酰基、羟基(C_1 - C_4)烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CN$ 、 $-CONH(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_4 烷氨基、 C_1 - C_4 二烷氨基、 $-NHSO_2(C_1-C_4 \text{ 烷基})$ 、

-CO(C₁-C₄烷基)和-NO₂的组。

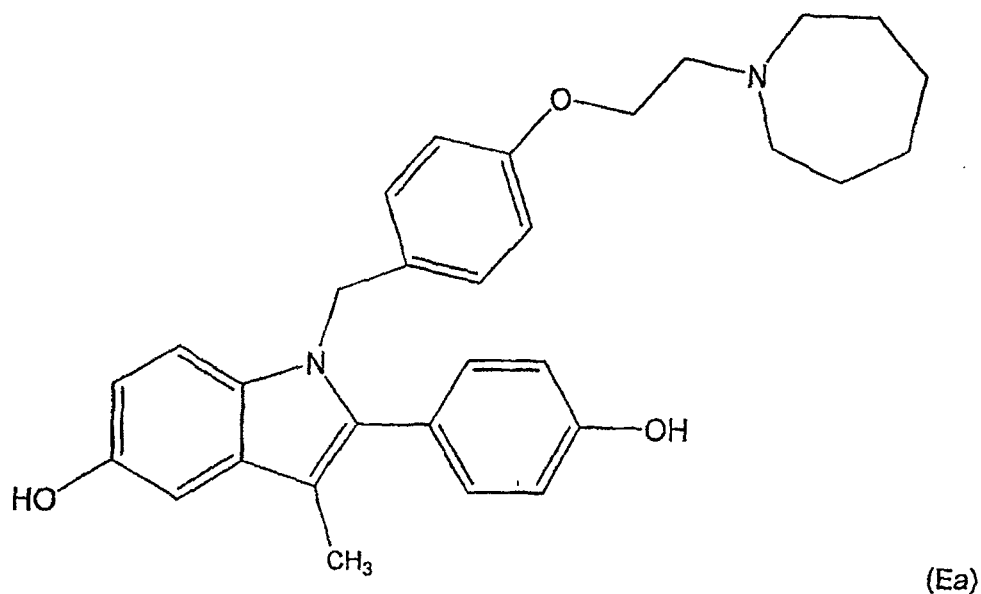
由上述连环的 R_{7B} 和 R_{8B} 形成的环可以包括,但不限于氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、六亚甲基胺或七亚甲基基胺环。

上述结构式(E)和(F)的优选化合物为这类化合物及其旋光异构体和几何异构体及其无毒性的药物上可接受的酸加成的盐、N-氧化物、酯类、季铵盐和前体药物,其中 R_{1B} 为 OH; R_{2B}-R_{6B} 如上述所定义: X_A 选自 Cl、NO₂、CN、CF₃ 或 CH₃ 的组; Y_A 为如下部分:



并且 R_{7B} 和 R_{8B} 连环在一起为 -(CH₂)_t-, 其中 t 为 4-6 的整数,从而形成可选地被至多三个取代基取代的环,所述的取代基选自氢、羟基、卤素、C₁-C₄烷基、三卤代甲基、C₁-C₄烷氧基、三卤代甲氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷基亚磺酰基、C₁-C₄烷基磺酰基、羟基(C₁-C₄)烷基、-CO₂H、-CN、-CONH(C₁-C₄烷基)、-NH₂、C₁-C₄烷氨基、二(C₁-C₄)烷氨基、-NHSO₂(C₁-C₄)烷基、-NHCO(C₁-C₄)烷基和-NO₂的组。

另一种优选的化合物为如下本文命名为式(Ea)的所述式描述的 TSE-424:



可以用于本发明所述组合方面的另一种雌激素激动剂/拮抗剂为阿佐昔芬,它被披露在美国专利 No. 5,723,474 中。

本发明还涉及使用 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物与纯抗雌激素药的组合治疗下列疾病、增加青春期中峰骨质和预防第二次髌骨折的药物组合物和方法：代谢性骨病、老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、类固醇诱发的骨质疏松、低骨更新性骨质疏松、骨软化症、肾性骨营养不良、银屑病、多发性硬化、糖尿病、宿主对移植物的排斥、移植物排斥、类风湿性关节炎、哮喘、骨折、骨移植物、痤疮、脱发、干性皮肤、皮肤硬度不足、皮脂分泌不足、皱纹、高血压、白血病、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、性腺机能减退、雄性更年期、脆弱、肌肉损伤、肌缺乏、骨肉瘤、低血钙性手足抽搐、甲状旁腺功能减退、佝偻病、维生素 D 缺乏、食欲缺乏、因侵害性运动行为导致的低骨质。纯抗雌激素药的实例包括氯米芬和曲沃昔芬。

本发明还涉及用于治疗如下疾病、增加青春期中峰骨质和预防第二次髌骨折的药物组合物：代谢性骨病、老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、类固醇诱发的骨质疏松、低骨更新性骨质疏松、骨软化症、肾性骨营养不良、银屑病、多发性硬化、糖尿病、宿主对移植物的排斥、移植物排斥、类风湿性关节炎、哮喘、骨折、骨移植物、痤疮、脱发、干性皮肤、皮肤硬度不足、皮脂分泌不足、皱纹、高血压、白血病、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、性腺机能减退、雄性更年期、脆弱、肌肉损伤、肌缺乏、骨肉瘤、低血钙性手足抽搐、甲状旁腺功能减退、佝偻病、维生素 D 缺乏、食欲缺乏、因侵害性运动行为导致的低骨质，该药物组合物包括对此需要的患者给予的 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物，诸如式 I 的化合物与雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物的组合以及载体、溶剂、稀释剂等。

注意当在本文中讨论化合物时，预计可以药物上可接受的盐、前体药物或前体药物的盐的形式对患者给予所述化合物。所有这类变化形式均包括在本发明中。

术语“有此需要的患者”指的是具有如下疾病或有患如下疾病风险

的人和其它动物：代谢性骨病、老年性骨质疏松、绝经后骨质疏松、类固醇诱发的骨质疏松、低骨更新性骨质疏松、骨软化症、肾性骨营养不良、银屑病、多发性硬化、糖尿病、宿主对移植物的排斥、移植物排斥、类风湿性关节炎、哮喘、骨折、骨移植物、痤疮、脱发、干性皮肤、皮肤硬度不足、皮脂分泌不足、皱纹、高血压、白血病、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肥胖、骨质稀少、雄性骨质疏松、性腺机能减退、雄性更年期、脆弱、肌肉损伤、肌缺乏、骨肉瘤、低血钙性手足抽搐、甲状旁腺功能减退、佝偻病、维生素 D 缺乏、食欲缺乏和因侵害性运动行为导致的低骨质，并且用于增加青春期中的峰骨质并预防第二次髌骨折。

本文所用的术语"治疗 (treating)"、"治疗 (treat)"或"治疗 (treatment)"包括预防(例如预防性)、减轻和治愈性治疗。

所谓"药物上可接受的"是指载体、稀释剂、赋形剂和/或盐或前体药物必须与制剂中的其它组分相容并且对患者无害。

"雌激素激动剂/拮抗剂"是影响雌激素影响的相同受体中的一部分，但可能不会影响全部的化合物，并且在某些情况中，它拮抗或阻断雌激素。它还被称作"选择性雌激素受体调节剂"(SERM)。雌激素激动剂/拮抗剂还可以被称作抗雌激素药，不过，它们对某些靶组织具有一定的雌激素活性。因此雌激素激动剂/拮抗剂并非通常称作为"纯抗雌激素药"的物质。还可以起激动剂作用的抗雌激素药被称作 I 型抗雌激素药。I 型抗雌激素药活化雌激素受体以便在核中紧密结合持续延长的时间，但受体再生受损(Clark 等, Steroids. 1973; 22: 707, Capony 等, Mol Cell Endocrinol. 1975; 3: 233)。

术语"前体药物"指的是在体内转化生成本发明化合物的化合物。转化可以通过不同机理发生，诸如通过在血液中水解。前体药物应用的讨论由下列文献提供：T.Higuchi 和 W.Stella"作为新递送系统的前体药物"("Pro-drugs as Novel Delivery Systems") - A.C.S. Symposium Series 的 14 卷和 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press,

1987。

例如，当本发明的化合物含有羧酸官能团时，前体药物可以包含通过用如下基团取代酸性基中的氢原子而形成的酯：所述基团诸如 (C_1-C_8) 烷基、 (C_2-C_{12}) 烷酰氧基甲基、带有 4-9 个碳原子的 1-(烷酰氧基)乙基、具有 5-10 个碳原子个 1-甲基-1-(烷酰氧基)-乙基、带有 3-6 个碳原子的烷氧羰基氧基甲基、带有 4-7 个碳原子的 1-(烷氧羰基氧基)乙基、带有 5-8 个碳原子的 1-甲基-1-(烷氧羰基氧基)乙基、带有 3-9 个碳原子的 N-(烷氧羰基)氨基甲基、带有 4-10 个碳原子的 1-(N-(烷氧羰基)氨基)乙基、3-苯丙[c]呋喃酮基、4-巴豆酸内酯基、 γ -丁内酯-4-基、二-N,N- (C_1-C_2) 烷氨基 (C_2-C_3) 烷基(诸如 β -二甲氨基乙基)、氨基甲酰基- (C_1-C_2) 烷基、N,N-二 (C_1-C_2) 烷基氨基甲酰基- (C_1-C_2) 烷基和派啉子基-、吡咯烷基-或吗啉基 (C_2-C_3) 烷基。

类似地，当本发明的化合物含有醇官能团时，可以通过用如下基团取代醇基中的氢原子而形成前体药物：所述基团诸如 (C_1-C_6) 烷酰氧基甲基、1- $((C_1-C_6)$ 烷酰氧基)乙基、1-甲基-1- $((C_1-C_6)$ 烷酰氧基)乙基、 (C_1-C_6) 烷氧羰基氧基甲基、N- (C_1-C_6) 烷氧羰基氨基甲基、琥珀酰基、 (C_1-C_6) 烷酰基、 α -氨基 (C_1-C_4) 烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基，其中各 α -氨基酰基独立地选自天然存在的 L-氨基酸、 $P(O)(OH)_2$ 、 $-P(O)(O(C_1-C_6)烷基)_2$ 或糖基(因除去碳水化合物半缩醛形式的羟基而得到的基团)。

当本发明的化合物含有胺官能团时，可以通过用如下基团取代胺基中的氢原子而形成前体药物：所述基团诸如 R^X -羰基、 R^XO -羰基、 $NR^X R^{X'}$ -羰基，其中 R^X 和 $R^{X'}$ 各自独立为 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、苄基或 R^X -羰基为天然 α -氨基酰基或天然 α -氨基酰基-天然 α -氨基酰基、 $-C(OH)C(O)OY^X$ ，其中 Y^X 为 H、 (C_1-C_6) 烷基或苄基)、 $-C(OY^{X0})Y^{X1}$ ，其中 Y^{X0} 为 (C_1-C_4) 烷基且 Y^{X1} 为 (C_1-C_6) 烷基、羧基 (C_1-C_6) 烷基、氨基 (C_1-C_4) 烷基或一-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基烷基、 $-C(Y^{X2})Y^{X3}$ ，其中 Y^{X2} 为氢或甲基且 Y^{X3} 为一-N-或二-N,N- (C_1-C_6) 烷基氨基、吗啉基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

表达方式"药物上可接受的盐"指的是含有阴离子的无毒性阴离子盐,诸如(但不限于)氯化物、溴化物、碘化物、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、草酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、葡糖酸盐、甲磺酸盐和4-甲苯-磺酸盐。该表达方式还指无毒性的阳离子盐,诸如(但不限于)钠、钾、钙、镁、铵或质子化苺星(N,N' -二苺基乙二胺)、胆碱、乙醇胺、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(meglamine)(N -甲基-葡糖胺)、苺乙苺胺(N -苺基苺乙基胺)、哌嗪或氨基丁三醇(2-氨基-2-羟基甲基-1,3-丙二醇)。

将认识到,本发明的化合物可以以放射性标记形式存在,即所述的化合物可以含有一个或多个含有不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子。氢、碳、磷、氟和氯的放射性同位素分别包括 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有这些放射性同位素和/或其它原子的其它放射性同位素的本发明化合物属于本发明的范围。特别优选氚化,即 ^3H 和碳-14,即 ^{14}C 放射性同位素,因为它们易于制备且具有可检测性。一般可以通过本领域技术人员众所周知的方法制备本发明放射性标记的化合物。便利的是,可以通过实施本文披露的操作步骤制备这类放射性标记的化合物,但其中用易于获得的放射性标记的试剂取代非放射性标记的试剂。

本领域技术人员将认识到,本发明的某些化合物带有至少一个不对称碳原子并且由此为对映体或非对映体。可以基于它们的物化差异,通过本身公知的方法,例如色谱法和/或分级结晶将非对映异构体混合物分离成其单独的非对映体。可以通过下列步骤分离对映体:通过与适宜的旋光活性化合物(例如醇)反应将对映体混合物转化成非对映体混合物,分离非对映体并将单独的非对映体转化(例如水解,包括化学水解法和微生物脂酶水解法,例如酶催化的水解)成相应的纯对映体。认为所有这类异构体,包括非对映体、对映体及其混合物均为本发明的组成部分。此外,本发明的某些化合物为阻转异构体(例如取代的联芳)并且认为它们为本发明的组成部分。

此外,当本发明的化合物,包括式 I 的化合物或雌激素激动剂/

拮抗剂，形成水合物或溶剂合物时，它们也属于本发明的范围。

可以通过经全身和/或局部递送本发明化合物的任意方法给予本发明的化合物。这些方法包括口服、胃肠道外和十二指肠内途经等。一般来说，通过口服给予本发明的化合物，不过，例如，当口服给药不适于靶或当患者不能摄食药物时，可以使用胃肠道外给药(例如静脉内、肌内、透皮、皮下、直肠或髓内)。

还可以将本发明的化合物在合适的载体或稀释剂中经局部施用 在患者体内或表面上的部位。

可以将约 0.01 μ g/天 - 约 10 μ g/天范围的本发明 2MD 和其它 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物给予人体患者。优选的剂量范围在约 0.05 μ g/天 - 约 1 μ g/天并且更优选的剂量范围在约 0.1 μ g/天 - 约 0.4 μ g/天。

一般来说，本发明雌激素激动剂/拮抗剂的有效剂量在 0.01 - 200mg/kg/天，优选 0.5 - 100 mg/kg/天的范围。

特别地，雷洛昔芬的有效剂量在 0.1 - 100 mg/kg/天，优选 0.1 - 10 mg/kg/天的范围。

特别地，他莫昔芬的有效剂量在 0.1 - 100 mg/kg/天，优选 0.1 - 5 mg/kg/天的范围。

特别地，2-(4-甲氧基-苯基)-3-[4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯氧基]-苯并[b]噻吩-6-醇的有效剂量为 0.001 - 1 mg/kg/天。

特别地，如下化合物的有效剂量在 0.0001 - 100 mg/kg/天，优选 0.001 - 10 mg/kg/天的范围：

顺式-6-(4-氟-苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚；

(-)-顺式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚；

顺式-6-苯基-5-(4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚；

顺式-1-(6'-吡咯烷乙氧基-3'-吡啶基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢

萘;

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-(4''-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉;

顺式-6-(4-羟基苯基)-5-(4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-酚; 或

1-(4'-吡咯烷乙氧基苯基)-2-苯基-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉。

当然, 给药的量和时间选择取决于所治疗的受试者、疾病的严重程度、给药方式和处方临床医师的判断。因此, 由于患者与患者之间存在差异性, 所以本文给出的剂量为指导原则, 并且临床医师可以可以试着增加(titrate)药物剂量, 以便获得临床医师认为适合于患者的治疗。在考虑所需治疗程度的过程中, 临床医师必须平衡诸如患者年龄、存在的预先存在的疾病以及存在的其它疾病等不同因素。可以将所述剂量每天一次或每天多次给予, 并且可以以缓释或控释制剂形式给予它们。还可能使用即刻释放和控释和/或缓释制剂的组合给予所述化合物。

可以按照任何连续或间断给药方案给予 2MD 或其它 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物和雌激素激动剂/拮抗剂或其组合。每天一次, 每天多次、每周一次、每周多次、每两周一次、每两周多次、每月一次、每月多次、每两个月一次、每三个月一次、每六个月一次和每年一次的给药是 2MD 或另一种 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物和雌激素激动剂/拮抗剂或其组合的给药方案的非限制性实例。

一般以药物组合物形式给予本发明的化合物, 该药物组合物包含本发明化合物中的至少一种与药物上可接受的载体或稀释剂。因此, 可以以任意常规的口服、胃肠道外、直肠或透皮剂型给予本发明的化合物。

就口服给药而言, 药物组合物可以采用溶液、混悬液、片剂、丸剂、胶囊、粉剂等形式。使用含有各种赋形剂与各种崩解剂的片剂, 所述的赋形剂诸如为柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙, 所述的崩解剂诸如为淀粉且优选马铃薯淀粉或木薯淀粉和某些复合硅酸盐, 以及粘合剂,

诸如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶。另外，润滑剂，诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石粉通常对压片目的而言是极为有用的。相似类型的固体组合物也用作软和硬-填充明胶胶囊中的填充剂；在这方面优选的物质还包括乳糖（lactose）或乳糖（milk sugar）以及高分子量聚乙二醇类。当需要含水混悬液和/或酞剂进行口服给药时，可以将本发明的化合物与各种增甜剂、矫味剂、着色剂、乳化剂和/或悬浮剂以及这类稀释剂合并，诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其不同类似的组合。2MD 和其它 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物的可接受制剂的一个实例为含有其中已经溶解了 2MD 或其它 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物的 neobe 油的软明胶胶囊。其它合适的制剂对本领域技术人员而言将是显而易见的。

为了胃肠道外给药的目的，可以使用在芝麻油或花生油或在含水丙二醇中的溶液以及相应水溶性盐的无菌水溶液。如果必要，可以将这类水溶液适当缓冲，并且首先用足量的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。这些水溶液尤其适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内注射目的。在这方面，所用的无菌含水介质均易于通过本领域技术人员众所周知的标准技术获得。

为了透皮(例如局部)给药的目的，制备稀释无菌的、含水或部分含水溶液(通常以约 0.1 % - 5% 的浓度)，其它与上述胃肠道外溶液类似。

制备含有一定量活性组分的各种药物组合物的方法是已知的或根据本说明书的公开对本领域技术人员而言将是显而易见的。就制备药物组合物的实例而言，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition(1995)。

本发明的另一个方面为试剂盒，包括：

a. 在第一种单位剂型中的一定量的 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物，诸如式 I 的化合物和药物上可接受的载体或稀释剂；

b. 在第二种单位剂型中的一定量的雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物，以及药物上可接受的载体或稀释剂；和

c. 容器。

该试剂盒包括两种单独的药物组合物：2-亚烷基-19-去甲-维生素D衍生物，诸如式I的化合物和如上所述的第二种化合物。该试剂盒包括用于容纳单独的组合物的容器装置，诸如分离的小瓶或分离的箔袋，然而，单独的组合物还可以被包含在单一、未分开的容器内。一般来说，该试剂盒包括给予单独成分的用法说明。在优选在不同剂型（例如口服和胃肠道外）中给予单独的成分、以不同的剂量间隔给药或在处方临床医师要求试着增加组合的个体成分时，试剂盒形式特别有利。

这类试剂盒的实例是所谓的泡眼包装。泡眼包装是包装工业中众所周知的并且广泛用于包装药物单位剂型（片剂、胶囊等）。泡眼包装一般由相对坚硬覆盖有优选透明塑料材料的箔的材料薄片组成。在包装过程中，在塑料箔中形成隐窝。隐窝具有要包装的片剂或胶囊的大小和形状。接下来，将片剂或胶囊放入隐窝并在面对形成隐窝的反方向的箔表面上对塑料箔密封相对坚硬材料的薄片。作为结果，将片剂或胶囊密封在塑料箔与薄片之间的隐窝中。优选薄片的强度使得可以通过用手在隐窝上施压，由此在薄片的隐窝位置上形成开口而从泡眼包装中取出片剂或胶囊。然后通过所述的开口取出片剂或胶囊。

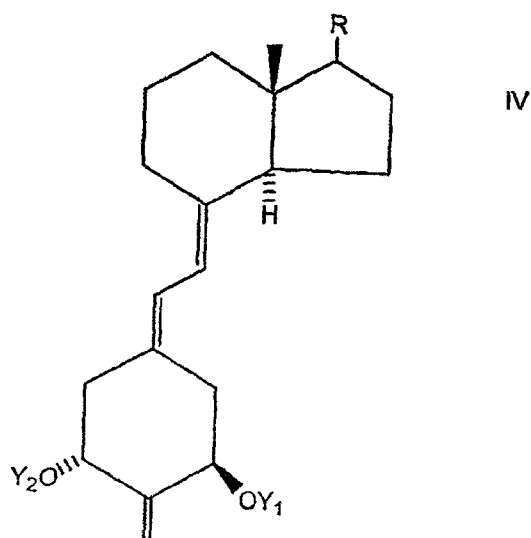
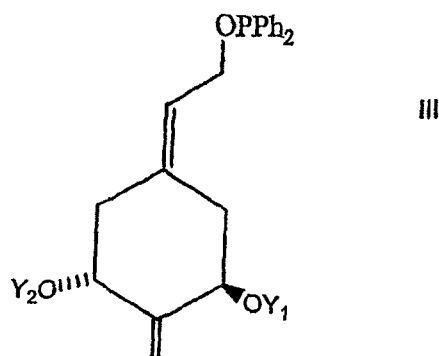
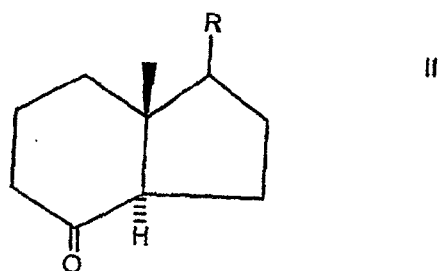
在试剂盒上提供记忆辅助设备可能是理想的，例如以与片剂或胶囊相邻的数字形式，由此该数字对应于应摄食如此规定的剂型的方案的天数。这类记忆辅助设备的另一个实例是印刷在卡片上的日程表，例如如下："第一周，星期一、星期二、...等....第二周，星期一、星期二、..."等。记忆辅助设备的其它变化形式将是轻易显而易见的。"每日剂量"可以是在指定当天要服用的单片或单粒胶囊或几片或几粒胶囊。此外，式I化合物、其前体药物或所述化合物或所述前体药物的药物上可接受的盐的每日剂量可以由一片或一粒胶囊组成，而第二种化合物的每日剂量可以由几片或几粒胶囊组成，反之亦然。记忆辅助设备应反映出这一点。

在本发明的另一个具体实施方案中，提供了设计用于为了其计划

的用途一次一剂分配每日剂量的分配器。优选地，该分配器安装有记忆辅助设备以便进一步有利于与方案的依从性。这类记忆辅助设备的实例是机械计数器，它显示已经分配好的每日剂量的数目。这类记忆辅助设备的另一个实例是以电池为能量的微芯片储存器，它连接有液晶读出器或例如读出已经服用的最后一次每日剂量的日期和/或在要服用下一次剂量时提醒患者的声音提醒信号。

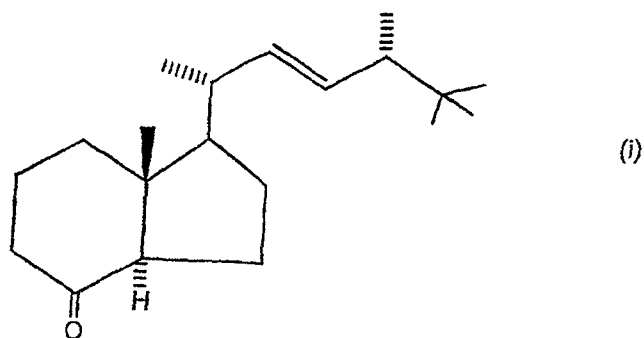
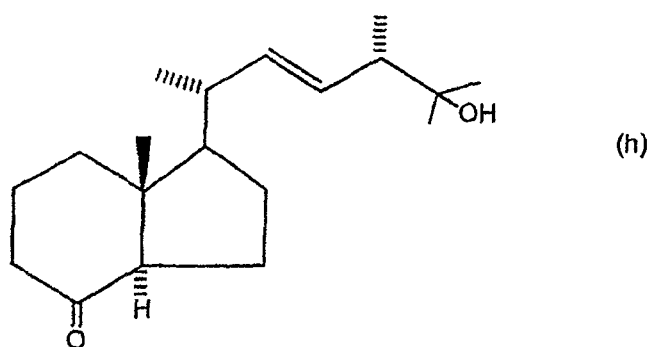
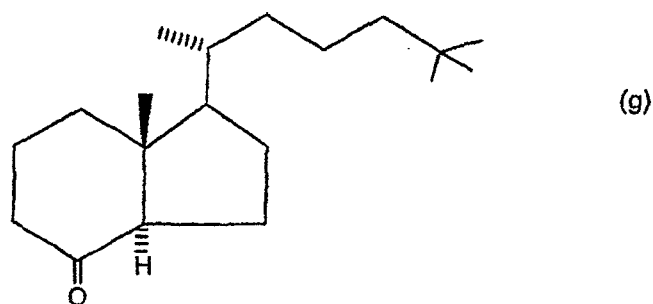
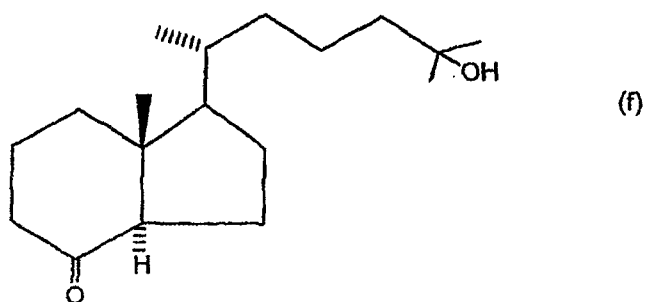
可以同时或在不同时间将 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物和雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物在相同剂型或不同剂型中给药。想到了给药方法的所有变化形式。优选的给药方法为同时给予在相同剂型中的组合。另一种优选的给药方法为给予在一个剂型中的 2-亚烷基-19-去甲-维生素 D 衍生物和在另一个剂型中的雌激素激动剂/拮抗剂或其药物上可接受的盐或前体药物，同时服用它们两者。

可以通过常用的一般方法完成具有基本结构 I 的 1α -羟基-2-烷基-19-去甲-维生素 D 化合物，特别是 1α -羟基-2-甲基-19-去甲-维生素 D 化合物的制备，所述的方法是使双环 Windaus-格伦德曼型酮 II 与烯丙型氧磷 III 缩合成相应的 2-亚甲基-19-去甲-维生素 D 类似物 IV，随后在后者化合物的 C-1 和 C-3 上脱保护：



在结构 II、III 和 IV 中，基团 Y_1 和 Y_2 和 R 表示如上所定义的基团； Y_1 和 Y_2 优选为羟基-保护基，还可以理解如本领域众所周知的，适当保护可能是敏感的或干扰缩合反应的 R 上的任意官能基。上述所示的方法表示汇集合成概念的应用，它已经有效地用于制备维生素 D 化合物[例如 Lythgoe 等, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,590(1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449(1983); Toh 等, J. Org. Chem. 48, 1414(1983); Baggiolini 等, J. Org. Chem. 51, 3098(1986); Sardina 等, J. Org. Chem. 51, 1264(1986); J. Org. Chem. 51, 1269(1986); DeLuca 等美国专利 No. 5,086,191; DeLuca 等美国专利 No. 5,536,713]。

一般结构 II 的茛烷酮类是已知的或可以通过公知方法制备。这类已知的双环酮类的特别重要的实例为带有上述侧链(a)、(b)、(c)和(d)的结构, 即 25-羟基 格伦德曼酮(f)[Baggiolini 等, J. Org. Chem. 51, 3098(1986)]; 格伦德曼酮(g) [Inhoffen 等, Chem. Ber. 90, 664(1957)]; 25-羟基 Windaus 酮(h) [Baggiolini 等, J. Org. Chem. 51, 3098(1986)] 和 Windaus 酮(i) [Windaus 等, Ann., 524, 297(1936)]:



为了制备一般结构 III 的所需氧磷类,已经研发了新的合成途径,从奎尼酸甲酯衍生物 1 开始,它易于获自如 Perlman 等在 Tetrahedron Lett. 32, 7663(1991)和 DeLuca 等在美国专利 No. 5,086, 191 中所述的商业(1R,3R,4S,5R)-(-)-奎尼酸。方案 I 概括了将原料甲酯 1 转化成所需的 A-环合成子的总体过程。因此,用 RuO_4 氧化 1 的仲 4-羟基(使用 RuCl_3 和 NaIO_4 作为共氧化剂的催化方法)。这类强氧化剂的应用对这种极为受阻的羟基的有效氧化方法是必需的。然而,也可以使用其它更为常用的氧化剂(例如重铬酸吡啶鎓),不过,反应通常需要更长得多的时间完成。合成的第二个步骤包括位阻的 4-酮基化合物 2 与由溴化甲基三苯磷和正丁基锂制备的内鎓盐的维悌希反应。其它碱也可以用于生产反应性亚甲基正磷,如 $t\text{-BuOK}$ 、 NaNH_2 、 NaH 、 K/HMPT 、 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ 等。为了制备 4-亚甲基化合物 3,可以使用一些维悌希法的所述改进,例如使 2 与活化的亚甲基三苯基正磷反应[Corey 等, Tetrahedron Lett. 26, 555(1985)]。或者,可以使用广泛用于非反应性酮类的亚甲基化的其它方法,例如在用正丁基锂脱质子化后,与获自氧化甲基二苯基磷的 PO-内鎓盐的 Wittig-Horner 反应[Schosse 等, Chimia 30, 197(1976)],或酮与甲基亚磺酸钠[Corey 等, J. Org. Chem. 28, 1128(1963)]和甲基亚磺酸钾[Greene 等, Tetrahedron Lett. 3755(1976)]反应。用氢化铝锂或其它合适的还原剂(例如 DIBALH)还原酯 3 得到二醇 4,随后将其用高碘酸钠氧化成环己酮衍生物 5。该方法的下一步包括酮 5 与甲基(三甲代甲硅烷基)乙酸酯的 Peterson 反应。用二异丁基铝氢化物处理所得到的烯丙酯 6 且依次将形成的烯丙醇 7 转化成所需的 A-环氧磷 8。从 7 到 8 的转化包括 3 步,即用正丁基锂和对甲苯磺酰氯在原位甲苯磺酰化,随后与二苯磷锂盐反应和用过氧化氢氧化。

可以使用 A-环合成子 8 和带有所需侧链结构的适宜 Windaus-格伦德曼酮 II 合成一般结构 IV 的几种 2-亚甲基-19-去甲-维生素 D 化合物。因此,例如,由 8 和正丁基锂产生的磷氧基负碳离子锂与按照公布的操作步骤[Sicinski 等, J. Med. Chem. 37, 3730(1994)]制备的被保

护的 25-羟基 格伦德曼酮 9 的 Wittig-Horner 偶联得到预计的被保护的维生素化合物 10。该化合物, 使用 AG 50W-X4 阳离子交换树脂脱保护后得到 1 α ,25-二羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D₃(11)。

通过使氧磷 8 与被保护的(20S)-25-羟基格伦德曼酮 13 的类似偶联完成了 C-20 的表异构化(方案 II)并且得到 19-去甲-维生素 14, 它在水解羟基-保护基后得到(20S)-1 α ,25-二羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D₃(15)。如上所述, 可以通过本文披露的方法合成其它 2-亚甲基-19-去甲-维生素 D 类似物。例如, 可以通过提供格伦德曼酮(g)获得 1 α -羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D₃。

将本申请中引述的所有文件, 包括专利和专利申请引入本文作为参考。下列实施例用于解释本发明的具体实施方案, 但不以任何方式用来限定本发明, 包括权利要求。

实施例

在本申请中使用了下列缩写。

NMR	核磁共振
mp	熔点
H	氢
h	小时
min	分钟
t-Bu	叔丁基
THF	四氢呋喃
n-BuLi	正丁基锂
MS	质谱
HPLC	高效液相色谱法
SEM	标准误差测量
Ph	苯基
Me	甲基
Et	乙基

DIBALH

二异丁基铝氢化物

LDA

二异丙基酰胺锂

式 I 化合物的制备被描述在美国专利 No. 5,843, 928 中, 如下:

在这些实施例中, 由阿拉伯数字(例如 1、2、3 等)所确定的具体产物指的是在上述描述和方案 I 和方案 II 中所鉴定的具体结构。

实施例 1

1 α ,25-二羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D₃(11)的制备

首先涉及方案 I, 原料奎尼酸甲酯衍生物 1 如上所述获自商品(-)-奎尼酸[Perlman 等, Tetrahedron Lett. 32, 7663(1991)和 DeLuca 等, 美国专利 No. 5,086, 191]。1: mp.82°C-82.5°C(从己烷中), ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.098, 0.110, 0.142, 和 0.159(各自为 3H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.896 和 0.911(9H 和 9H, 每个 s, 2xSi-t-Bu), 1.820(1 H, 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; D₂O dd 后, J=8.6, 2.6 Hz), 3.77(3H, s), 4.12(1H, m), 4.37(1 H, m), 4.53(1 H, br s, OH)。

(a) 奎尼酸甲酯衍生物 1 上 4-羟基的氢化

(3R,5R)-3,5-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-羟基-4-氧代环己烷羧酸甲酯(2)。向搅拌的氯化钨(III)水合物(434 mg, 2.1mmol)和高碘酸钠(10.8 g, 50.6mmol)在水(42 mL)中的混合物中加入奎尼酸甲酯 1(6.09 g, 14mmol)在 CCl₄/CH₃CN(1: 1,64 mL)中的溶液。持续剧烈搅拌 8 小时。加入几滴 2-丙醇, 将该混合物倾入水并用氯仿提取。合并有机提取物, 用水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发至得到深色油状残余物(约 5 g), 将其通过急骤色谱法纯化。用己烷/乙酸乙酯(8: 2)洗脱而得到纯的、油状 4-酮 2(3.4 g, 56%): ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.054, 0.091, 0.127, 和 0.132(各自为 3H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.908 和 0.913(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu), 2.22(1H, dd, J=13.2, 11.7 Hz), 2.28(1 H, ~dt

$J=14.9, 3.6$ Hz), 2.37(1 H, dd, $J=14.9, 3.2$ Hz), 2.55(1 H, ddd, $J=13.2, 6.4, 3.4$ Hz), 3.79(3H, s), 4.41(1H, t, $J\sim 3.5$ Hz), 4.64(1H, s, OH), 5.04(1H, dd, $J=11.7, 6.4$ Hz); MS m/z (相对强度) 无 M^+ , 375($M^+-t\text{-Bu}$, 32), 357($M^+-t\text{-Bu}-H_2O$, 47), 243(31), 225(57), 73(100).

(b) 4-酮 2 的维悌希反应

(3R,5R)-3,5-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-羟基-4-亚甲基环己烷羧酸甲酯(3)。在氩气环境中和搅拌下向在 0°C 下在无水 THF(32 mL)中的溴化甲基三苯磷(2.813 g, 7.88mmol)中滴加 $n\text{-BuLi}$ (在己烷中 2.5M, 6.0 mL, 15mmol)。然后加入另一部分 $\text{MePh}_3\text{P}^+\text{Br}^-$ (2.813 g, 7.88mmol)并在 0°C 下将该溶液搅拌 10 min. 且在室温下搅拌 40 min。将澄红色混合物再次冷却至 0°C 并在 20 min 过程中使 4-酮 2(1.558 g, 3.6mmol)在无水 THF(16+2 mL)中的溶液虹吸入反应烧瓶。将该反应混合物在 0°C 下搅拌 1 h 并在室温下搅拌 3h。然后将该混合物谨慎地倾入盐水浓度 1% HCl 并用乙酸乙酯和苯提取。用稀 NaHCO_3 和盐水洗涤合并的有机提取物, 干燥(MgSO_4)并蒸发至得到橙色油状残余物(约 2.6 g), 将其通过急骤色谱法纯化。用己烷/乙酸乙酯(9:1)洗脱而得到纯的 4-亚甲基化合物 3, 为无色油状物(368 mg, 24%): ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.078, 0.083, 0.092, 和 0.115(各自为 3H, 各自为 s, $4\times\text{SiCH}_3$), 0.889 和 0.920(9H 和 9H, 各自为 s, $2\times\text{Si-t-Bu}$), 1.811(1H, dd, $J=12.6, 11.2$ Hz), 2.10(2H, m), 2.31(1H, dd, $J=12.6, 5.1$ Hz), 3.76(3H, s), 4.69(1H, t, $J=3.1$ Hz), 4.78(1 H, m), 4.96(2H, m; D_2O 1 H 后, br s), 5.17(1 H, t, $J=1.9$ Hz); MS m/z (相对强度)无 M^+ , 373($M^+-t\text{-Bu}$, 57), 355($M^+-t\text{-Bu}-H_2O$, 13), 341(19), 313(25), 241(33), 223(37), 209(56), 73(100).

(c) 4-亚甲基化合物 3 上酯基的还原

[(3R,5R)-3,5-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-1-羟基-4-亚甲基环己基]甲醇(4)。(i) 在 0°C 下和氩气环境中向搅拌的酯 3(90 mg, 0.21mmol)在无水 THF(8 mL)中的溶液中加入氢化铝锂(60 mg, 1.6mmol)。1 h 后除去冷却浴并在 6°C 下持续搅拌 12 h 且在室温下搅

拌 6 h。用饱和 Na_2SO_4 水溶液分解过量的试剂并用乙酸乙酯和醚提取该混合物，干燥(MgSO_4)并蒸发。使用己烷/乙酸乙酯(9: 1)对残余物进行急骤色谱而得到未反应的底物(12 mg)和纯的、结晶二醇 4(35 mg, 基于回收的酯 3 为 48%): ^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$) δ 0.079, 0.091, 0.100, 和 0.121(各自为 ^3H , 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.895 和 0.927(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu), 1.339(1H, t, J~12 Hz), 1.510(1H, dd, J=14.3, 2.7 Hz), 2.10(2H, m), 3.29 和 3.40(1 H 和 1 H, 各自为 d, J=11.0 Hz), 4.66(1H, t, J~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 (相对强度) 无 M^+ , 345($\text{M}^+-\text{t-Bu}$, 8), 327($\text{M}^+-\text{t-Bu}-\text{H}_2\text{O}$, 22), 213(28), 195(11), 73(100)。

(ii) 在 -78°C 下和氩气环境中将二异丁基铝氢化物(在甲苯中 1.5M, 2.0 mL, 3mmol)加入到酯 3(215 mg, 0.5mmol)在无水醚(3 mL)中的溶液中。将该混合物在 -78°C 下搅拌 3 h 并在 -24°C 下搅拌 1.5 h, 用醚(10 mL)稀释并通过缓慢加入 2N 酒石酸钾钠猝灭。将该溶液温至室温并搅拌 15 min., 倾入盐水并用乙酸乙酯和醚提取。合并有机提取物, 用稀(约 1%)HCl 和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发。通过急骤色谱法纯化结晶残余物。用己烷/乙酸乙酯(9: 1)洗脱而得到结晶二醇 4(43 mg, 24%)。

(d) 连位二醇 4 的裂解

(3R,5R)-3,5-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4-亚甲基环己酮 (5)。在 0°C 下将高碘酸钠饱和的水(2.2 mL)加入到二醇 4(146 mg, 0.36mmol)在甲醇(9 mL)中的溶液中。将该溶液在 0°C 下搅拌 1 h., 倾入盐水并用醚和苯提取。合并有机提取物, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO_4)并蒸发。将油状残余物溶于己烷(1 mL)并上二氧化硅 Sep-Pak 筒。用己烷/乙酸乙酯(95: 5)洗脱纯的 4-亚甲基环己酮衍生物 5(110 mg, 82%), 为无色油状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.050 和 0.069(6H 和 6H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.881(18H, s, 2xSi-t-Bu), 2.45(2H, ddd, J=14.2, 6.9, 1.4 Hz), 2.64(2H, ddd, J=14.2, 4.6, 1.4 Hz), 4.69(2H, dd, J=6.9, 4.6 Hz), 5.16(2H, s); MS M/z (相对强度) 无 M^+ , 355(M^+-Me , 3), 313($\text{M}^+-\text{t-Bu}$,

100), 73(76)。

(e) 烯丙型酯 6 的制备

[(3'R,5'R)-3',5'-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-亚甲基环亚己基]乙酸甲酯(6)。在-78℃下和氩气环境中以及搅拌的同时向二异丙基胺(37μL, 0.28mmol)在无水 THF(200μl)中的溶液中加入 n-BuLi(在己烷中 2.5M, 113 μL, 0.28mmol)且然后加入甲基(三甲代甲硅烷基)乙酸酯(46 μL, 0.28mmol)。15 min.后, 滴加在无水 THF(200+80 μL)中的酮基化合物 5(49 mg, 0.132mmol)。将该溶液在-78℃下搅拌 2 h 并用饱和 NH₄Cl 使反应混合物猝灭, 倾入盐水并用醚和苯提取。用盐水洗涤合并的有机提取物, 干燥(MgSO₄)并蒸发。将从残余物溶于己烷(1 mL)并上二氧化硅 Sep-Pak 柱。用己烷和己烷/乙酸乙酯(98: 2)洗脱而得到纯的烯丙型酯 6(50 mg, 89%), 为无色油状物: ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.039, 0.064, 和 0.076(6H, 3H, 和 3H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.864 和 0.884(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu), 2.26(1H, dd, J=12.8, 7.4 Hz), 2.47(1H, dd, J=12.8, 4.2 Hz), 2.98(1H, dd, J=13.3, 4.0 Hz), 3.06(1H, dd, J=13.3, 6.6 Hz), 3.69(3H, s), 4.48(2H, m), 4.99(2H, s), 5.74(1 H, s); MS m/z(相对强度) 426(M⁺, 2), 411(M⁺-Me, 4), 369(M⁺-t-Bu, 100), 263(69)。

(f) 烯丙型酯 6 的还原

2-[(3'R,5'R)-3',5'-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-亚甲基环亚己基]乙醇(7)。在-78℃下和氩气环境中将二异丁基铝氢化物(在甲苯中的 1.5M, 1.6 mL, 2.4mmol)缓慢加入到搅拌的烯丙型酯 6(143 mg, 0.33mmol)在甲苯/二氯甲烷(2: 1, 5.7 mL)中的溶液中。在-78℃下持续搅拌 1 h 并在-46℃下搅拌(环己酮/干冰浴)25 min.. 通过缓慢加入酒石酸钾钠(2N, 3 mL)、HCl 水溶液(2N, 3 mL)和 H₂O(12 mL)使该混合物猝灭且然后用二氯甲烷(12 mL)稀释并用醚和苯提取。合并有机提取物, 用稀(约 1%)HCl 和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。通过急骤色谱法纯化残余物。用己烷/乙酸乙酯(9: 1)洗脱而得到结晶烯丙型醇 7(130 mg, 97%): ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.038, 0.050, 和 0.075(3H, 3H, 和 6H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.876 和 0.904(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu),

2.12(1H, dd, $J=12.3, 8.8$ Hz), 2.23(1H, dd, $J=13.3, 2.7$ Hz), 2.45(1H, dd, $J=12.3, 4.8$ Hz), 2.51(1H, dd, $J=13.3, 5.4$ Hz), 4.04(1 H, m; D₂O dd 后, $J=12.0, 7.0$ Hz), 4.17(1 H, m; D₂O dd 后, $J=12.0, 7.4$ Hz), 4.38(1 H, m), 4.49(1 H, m), 4.95(1 H, br s), 5.05(1 H, t, $J=1.7$ Hz), 5.69(1H, ~t, $J=7.2$ Hz); MS m/z (相对强度) 398(M⁺, 2), 383(M⁺-Me, 2), 365(M⁺-Me-H₂O, 4), 341(M⁺-t-Bu, 78), 323(M⁺-t-Bu-H₂O, 10), 73(100)。

(g) 烯丙型醇 7 转化成氧磷 8

[2-[(3'R,5'R)-3',5'-双[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]-4'-亚甲基环亚己基]乙基]二苯磷氧化物(8)。在 0℃下和氩气环境中向在无水 THF(2.4 mL)中的烯丙型醇 7(105 mg, 0.263mmol)中加入 n-BuLi(在己烷中 2.5M, 105μL, 0.263mmol)。将刚刚重结晶的甲苯磺酰氯(50.4 mg, 0.264mmol)溶于无水 THF(480 μL)并加入到烯丙型醇-BuLi 溶液中。将该混合物在 0℃下搅拌 5 min.并放置在 0℃下。在空气被氩气替换的另一个干燥烧瓶中, 在 0℃下和搅拌的同时将 n-BuLi(在己烷中 2.5M, 210μL, 0.525mmol)加入到在无水 THF(750μL)中的 Ph₂PH(93 μL, 0.534 mmol)中。在氩气压力下使红色溶液虹吸至甲苯磺酸酯溶液, 直到持续出现橙色(加入约 1/2 的溶液)。将所得混合物在 0℃下再搅拌 30 min 并通过添加 H₂O(30μL)猝灭。在减压下蒸发溶剂并将残余物重新溶于二氯甲烷(2.4 mL)并在 0℃下与 10%H₂O₂一起搅拌 1 h. 分离有机层, 用冷的亚硫酸钠水溶液和 H₂O 洗涤, 干燥(MgSO₄)并蒸发。使残余物进行急骤色谱法。用苯/乙酸乙酯(6: 4)洗脱而得到半结晶氧磷 8(134 mg, 87%): ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.002, 0.011 和 0.019(3H, 3H, 和 6H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.855 和 0.860(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu), 2.0-2.1(3H, br m), 2.34(1H, m), 3.08(1H, m), 3.19(1H, m), 4.34(2H, m), 4.90 和 4.94(1H 和 1 H, 各自为 s,), 5.35(1 H, ~q, $J=7.4$ Hz), 7.46(4H, m), 7.52(2H, m), 7.72(4H, m); MS m/z (相对强度)无 M⁺, 581(M⁺-1, 1), 567(M⁺-Me, 3) 525(M⁺-t-Bu, 100), 450(10), 393(48)。

(h) 被保护的 25-羟基格伦德曼酮 9 与氧磷 8 的 Wittig-Horner 偶联

1α,25-二羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D₃(11)。在氩气环境中

搅拌下向在 0℃下氧磷 8(33.1 mg, 56.8 μmol)在无水 THF(450 μL)中的溶液中缓慢加入 n-BuLi(在己烷中 2.5M, 23 μL, 57.5 μmol)。该溶液变成深橙色。将该混合物冷却至 -78℃并缓慢加入按照公布的操作步骤 [Sicinski 等, *J. Med. Chem.* 37, 3730(1994)]制备的被保护的羟基酮 9(9.0 mg, 22.8 μmol)在无水 THF(200+100 μL)中的预冷却(-78℃)溶液。将该混合物在氩气环境中和 -78℃下搅拌 1 h 并在 0℃下搅拌 18 h。加入乙酸乙酯并用盐水洗涤有机相, 干燥(MgSO₄)并蒸发。将残余物溶于己烷并上二氧化硅 Sep-Pak 筒并用己烷/乙酸乙酯(99: 1, 20 mL)洗涤而得到 19-去甲-维生素衍生物 10(13.5 mg, 78%)。然后用己烷/乙酸乙酯(96: 4), 10 mL)洗涤 Sep-Pak 以回收一些未改变的 C,D-环酮 9(2 mg), 并且用乙酸乙酯(10 mL)洗涤以回收二苯膦氧化物(20 mg)。为了分析目的, 通过 HPLC(6.2 mm x 25 cm Zorbax-Sil 柱, 4 mL/min), 使用己烷/乙酸乙酯(99.9 : 0.1)溶剂系统进一步纯化被保护的维生素 10 的样品。以 R_V 26 mL 洗脱纯化合物 10, 为无色油状物: UV(在己烷中) λ_{max}224, 253, 263 nm; ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.025, 0.049, 0.066, 和 0.080(各自为 3H, 各自为 s, 4xSiCH₃), 0.546(3H, s, 18-H₃), 0.565(6H, q, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂), 0.864 和 0.896(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu), 0.931(3H, d, J=6.0 Hz, 21-H₃), 0.947(9H, t, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂CH₃), 1.188(6H, s, 26-和 27-H₃), 2.00(2H, m), 2.18(1H, dd, J=12.5, 8.5 Hz, 4β-H), 2.33(1H, dd, J=13.1, 2.9 Hz, 10β-H), 2.46(1H, dd J=12.5, 4.5 Hz, 4α-H), 2.52(1H, dd, J=13.1, 5.8 Hz, 10α-H), 2.82(1H, br d, J=12 Hz, 9β-H), 4.43(2H, m, 1β-和 3α-H), 4.92 和 4.97(1 H 和 1 H, 各自为 s, =CH₂), 5.84 和 6.22(1 H 和 1 H, 各自为 d, J=11.0 Hz, 7-和 6-H); MS m/z(相对强度) 758(M⁺, 17), 729(M⁺-Et, 6), 701(M⁺-t-Bu, 4), 626(100), 494(23), 366(50), 73(92)。

将被保护的维生素 10(4.3 mg)溶于苯(150 μL)并加入在甲醇(800 μL)中的树脂(AG 50W-X4, 60 mg; 用甲醇预洗涤)。将该混合物在室温下和氩气环境中搅拌 17 h, 用乙酸乙酯/醚(1: 1, 4 mL)稀释并且淹析。用醚(8 mL)洗涤树脂并用盐水和饱和 NaHCO₃ 洗涤合并的有机相, 干

燥(MgSO_4)并蒸发。通过 HPLC(62 mm x 25 cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min.), 使用己烷/2-丙醇(9:1)溶剂系统纯化残余物。在 R_v 29 mL 收集分析纯的 2-亚甲基-19-去甲-维生素 11(2.3 mg, 97%)(在 R_v 52 mL 在相同系统中洗脱 $1\alpha,25$ -二羟基维生素 D_3), 为白色固体: UV(在 EtOH 中) $\lambda_{\max}$ 243.5, 252, 262.5 nm; ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.552(3H, s, 18- H_3), 0.941(3H, d, $J=6.4$ Hz, 21- H_3), 1.222(6H, s, 26-和 27- 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 β -和 3 α -H), 5.10 和 5.11(1 H 和 1 H, 各自为 s, $=\text{CH}_2$), 5.89 和 6.37(1 H 和 1 H, 各自为 d, $J=11.3$ Hz, 7-和 6-H); MS m/z (相对强度) 416(M^+ , 83), 398(25), 384(31), 380(14), 351(20), 313(100)。

实施例 2

(20S)- $1\alpha,25$ -二羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D_3 (15)的制备

方案 II 举例说明了被保护的(20S)-25-羟基 格伦德曼酮 13 的制备及其与氧磷 8(如实施例 1 中所述获得)的偶联。

(a)羟基酮 12 的甲硅烷基化

(20S)-25-[(三乙基甲硅烷基)氧基]-脱-A,B-胆甾烷-8-酮(13)。用三乙基甲硅烷基氯 (95 μL , 0.56mmol) 处理 酮 12(Tetrionics, Inc.Madison,WI; 56 mg,0.2mmol)和咪唑(65 mg, 0.95mmol)在无水 DMF(1.2 mL)中的溶液并且将该混合物在室温下和氩气环境中搅拌 4h., 加入乙酸乙酯和水并分离有机层。用水和盐水洗涤乙酸乙酯层, 干燥(MgSO_4)并蒸发。使残余物通过在己烷/乙酸乙酯(9:1)中的二氧化硅 Sep-Pak 筒, 并且在蒸发后, 通过 HPLC(9.4 mm x 25 cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min), 使用己烷/乙酸乙酯(9:1)溶剂系统进行纯化。在 R_v 35 mL 洗脱纯的被保护的羟基酮 13(55mg, 70%), 为无色油状物: ^1H NMR(CDCl_3) δ 0.566(6H, q, $J=7.9$ Hz, $3\times\text{SiCH}_2$), 0.638(3H, s, 18- H_3), 0.859(3H, d, $J=6.0$ Hz, 21- H_3), 0.947(9H, t, $J=7.9$ Hz, $3\times\text{SiCH}_2\text{CH}_3$), 1.196(6H, s, 26-和 27- H_3), 2.45(1H, dd, $J=11.4, 7.5$ Hz, 14 α -H)。

(b)被保护的(20S)-25-羟基 格伦德曼酮 13 与氧磷 8 的 Wittig-Horner

偶联

(20S)-1 α ,25-二羟基-2-亚甲基-19-去甲-维生素 D₃(15)。在氩气环境中搅拌下向在 0℃下氧磷 8(15.8 mg, 27.1 μ mol)在无水 THF(200 μ L)中的溶液中缓慢加入 n-BuLi(在己烷中 2.5M,11 μ L, 27.5 μ mol)。该溶液变成深橙色。将该混合物冷却至-78℃并缓慢加入被保护的羟基酮 13(8.0 mg, 20.3 μ mol)在无水 THF(100 μ L)中的预冷却(-78℃)溶液。将该混合物在氩气环境中-78℃下搅拌 1 h.并且在 0℃下搅拌 18 h..加入乙酸乙酯并用盐水洗涤有机相,干燥(MgSO₄)并蒸发。将残余物溶于己烷并上二氧化硅 Sep-Pak 筒且用己烷/乙酸乙酯(99.5 : 0.5, 20 mL)洗涤而得到 19-去甲-维生素衍生物 14(7 mg, 45%),为无色油状物。然后用己烷/乙酸乙酯(96: 4,10 mL)洗涤 Sep-Pak 以便回收一些未改变的 C,D-环酮 13(4 mg),并且用乙酸乙酯(10 mL)洗涤以回收二苯膦氧化物(9 mg)。为了分析目的,通过 HPLC(6.2 mm x 25 cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min),使用己烷/乙酸乙酯(99.9 : 0.1)溶剂系统进一步纯化被保护的维生素 14 样品。

14: UV(在己烷中) $\lambda_{\max}$ 244,253.5,263 nm; ¹H NMR(CDCl₃) δ 0.026, 0.049, 0.066 和 0.080(各自为 3H, 各自为 s,4xSiCH₃), 0.541(3H, s,18-H₃), 0.564(6H, q, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂), 0.848(3H, d, J=6.5 Hz,21-H₃), 0.864 和 0.896(9H 和 9H, 各自为 s, 2xSi-t-Bu), 0.945(9H, t, J=7.9 Hz, 3xSiCH₂CH₃), 1.188(6H, s, 26- 和 27-H₃), 2.15-2.35(4H, br m), 2.43-2.53(3H, br m), 2.82(1H, br d,J=12.9 Hz,9 β -H), 4.42(2H, m, 1 β -和 3 α -H), 4.92 和 4.97(1 H 和 1 H, 各自为 s, =CH₂), 5.84 和 6.22(1 H 和 1 H, 各自为 d,J=11.1 Hz, 7-和 6-H); MS m/z(相对强度) 758(M⁺, 33), 729(M⁺-Et, 7), 701(M⁺-t-Bu, 5), 626(100), 494(25), 366(52), 75(82), 73(69)。

将被保护的维生素 14(5.0 mg)溶于苯(160 μ L)并加入在甲醇(900 μ L)中的树脂(AG 50W-X4,70 mg; 用甲醇预洗涤)。将该混合物在室温下和氩气环境中搅拌 19 h,用乙酸乙酯/醚(1: 1,4 mL)稀释并且离心。用醚(8 mL)洗涤树脂并用盐水和饱和 NaHCO₃洗涤合并的有机相,干

燥(MgSO_4)并蒸发。通过 HPLC(6.2 mm x 25 cm Zorbax-Sil 柱, 4mL/min.), 使用己烷/2-丙醇(9:1)溶剂系统纯化残余物。在 R_v 28 mL 收集分析纯的 2-亚甲基-19-去甲-维生素 $15(2.6 \text{ mg}, 95\%)$ [在相同系统中在 R_v 29 mL 洗脱(20R)-类似物并在 R_v 52 mL 洗脱 $1\alpha,25$ -二羟基维生素 D_3] , 为白色固体: UV(在 EtOH 中) λ_{max} 243.5, 252.5, 262.5 nm; ^3H NMR(CDCl_3) δ 0.551(3H, s, 18- H_3), 0.858(3H, d, $J=6.6 \text{ Hz}$, 21- H_3), 1.215(6H, s, 26-和 27- H_3), 1.95-2.04(2H, m), 2.27-2.35(2H, m), 2.58(1H, dd, $J=13.3, 3.0 \text{ Hz}$), 2.80-2.87(2H, m), (2H, m, 1β -和 3α -H), 5.09 和 5.11(1 H 和 1 H, 各自为 s, $=\text{CH}_2$), 5.89 和 6.36(1 H 和 1 H, 各自为 d, $J=11.3 \text{ Hz}$, 7-和 6-H); MS m/z (相对强度) 416(M^+ , 100), 398(26), 380(13), 366(21), 313(31)。

2-亚甲基-取代的 19-去甲- $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ 化合物及其 20S-异构体的生物活性

如下在美国专利 No. 5,843, 928 中描述了式 I 化合物的生物活性。将亚甲基引入 19-去甲- $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ 或其 20S-异构体的 2-位对与猪肠维生素 D 受体的结合几乎没有或没有作用。所有的化合物与猪的受体均等同地充分结合, 包括标准品 $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ 。可以从这些结果中预计所有所述化合物均可能具有等同的生物活性。然而, 令人意外的是, 2-亚甲基取代产生了对骨具有主要作用的高度选择性类似物。当以长期方式给予 7 天时, 测试的最强效的化合物为 2-亚甲基-19-去甲-20S- $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ (表 1)。当以 130 pmol/天给予时, 其对骨钙动员(血清钙)的活性约高于天然激素活性至少 10 倍并且可能为 100-1,000 倍。在相同条件下, 2 倍剂量的 $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ 在 130 pmol 剂量下产生 13.8mg/100 ml 血清钙的血清钙值。当以 260 pmol/天给予时, 它在以骨为代价下产生了震惊的 14 mg/100 ml 血清钙的值。为了显示其选择性, 该化合物在 130 或 260 pmol 剂量下在肠钙转运上没有产生显著性改变, 而 $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ 仅在测试剂量, 即 260pmol/天下产生了预计的肠钙转运升高。2-亚甲基-19-去甲- $1,25$ -(OH) $_2\text{D}_3$ 在两种剂量水平下也

具有极强的骨钙动员作用, 而且没有表现出肠钙转运活性。该化合物的骨钙动员活性可能为 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 活性的 10-100 倍。这些结果说明 19-去甲- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的 2-亚甲基和 20S-2-亚甲基衍生物对从骨的钙动员具有选择性。表 2 说明了肠和血清钙对单一大剂量的不同化合物的反应; 此外, 支持了来源于表 1 的结论。

结果说明 2-亚甲基-19-去甲-20S- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 在诱导 HL-60 细胞分化成单核细胞方面作用非常强。2-亚甲基-19-去甲化合物具有与 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 类似的活性。这些结果说明了 2-亚甲基-19-去甲-20S- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 2-亚甲基-19-去甲- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 化合物作为抗癌药, 尤其是抗白血病、结肠癌、乳腺癌和前列腺癌药或作为治疗银屑病的药剂的可能性。

通过 Dame 等所述的方法(Biochemistry 25, 4523-4534, 1986)实施了所述类似物与猪的肠受体的竞争性结合。

如 Ostrem 等所述(J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987)测定了 HL-60 前髓细胞分化成单核细胞。

表 1

肠钙转运和血清钙(骨钙动员)活性对长期剂量的 19-去甲- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的 2-亚甲基衍生物及其 20S 异构体的反应

组	剂量 (pmol/天/7 天)	肠钙转运 (S/M)	血清钙 (mg/100 ml)
维生素 D 缺乏	载体	5.5 ± 0.2	5.1 ± 0.16
$1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 治疗的	260	6.2 ± 0.4	7.2 ± 0.5
2-亚甲基-19-去甲- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$	130	5.3 ± 0.4	9.9 ± 0.2
	260	4.9 ± 0.6	9.6 ± 0.3
2-亚甲基-19-去甲-20S- $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$	130	5.7 ± 0.8	13.8 ± 0.5
	260	4.6 ± 0.7	14.4 ± 0.6

雄性刚断奶的大鼠获自 Sprague Dawley Co.(Indianapolis,Ind.)并且给它们饲喂 0.47%钙、0.3%磷的维生素 D-缺乏膳食 1 周且然后给予

含有 0.02%钙、0.3%磷的相同膳食 2 周。在最后 1 周中，每天通过腹膜内注射对它们给予在 0.1ml 95%丙二醇和 5%乙醇中的所示剂量的化合物，持续 7 天。对照动物仅接受 0.1ml 95%丙二醇、5%乙醇。最后一次剂量后 24 小时，处死大鼠并如上所述通过翻转囊技术测定肠钙转运并且通过在 3110 型 Perkin Elmer 仪器 (Norwalk Conn.) 上通过原子吸收光谱法来测定血清钙。每组 5 只大鼠并且数值表示平均值 ($\pm$)SEM。

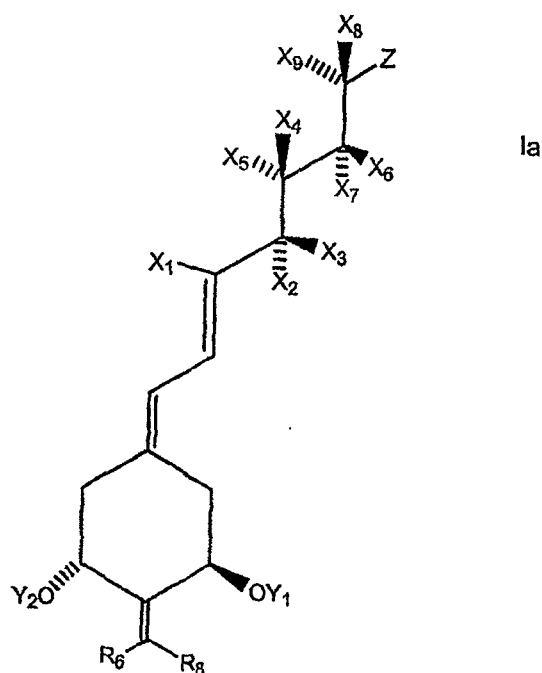
表 2

肠钙转运和血清钙(骨钙动员)活性对长期剂量的 19-去甲-1,25-(OH)₂D₃ 的 2-亚甲基衍生物及其 20S 异构体的反应

组	肠钙转运 (S/M)	血清钙 (mg/100 ml)
-D 对照	4.2 $\pm$ 0.3	4.7 $\pm$ 0.1
1,25-(OH) ₂ D ₃	5.8 $\pm$ 0.3	5.7 $\pm$ 0.2
2-亚甲基-19-去甲-1,25-(OH) ₂ D ₃	5.3 $\pm$ 0.5	6.4 $\pm$ 0.1
2-亚甲基-19-去甲-20S-1,25-(OH) ₂ D ₃	5.5 $\pm$ 0.6	8.0 $\pm$ 0.1

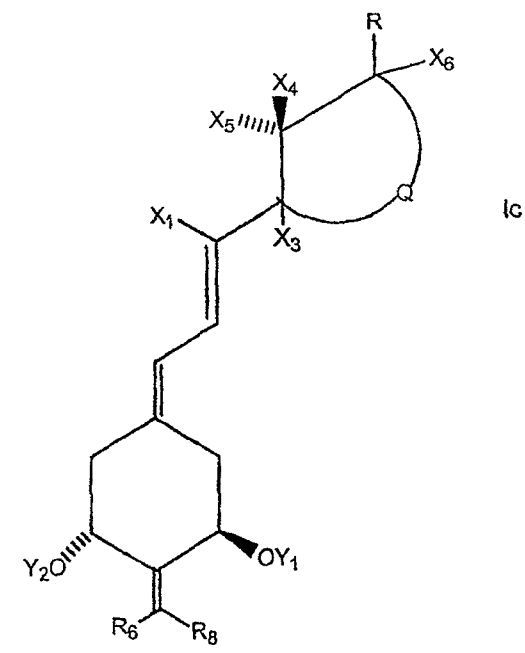
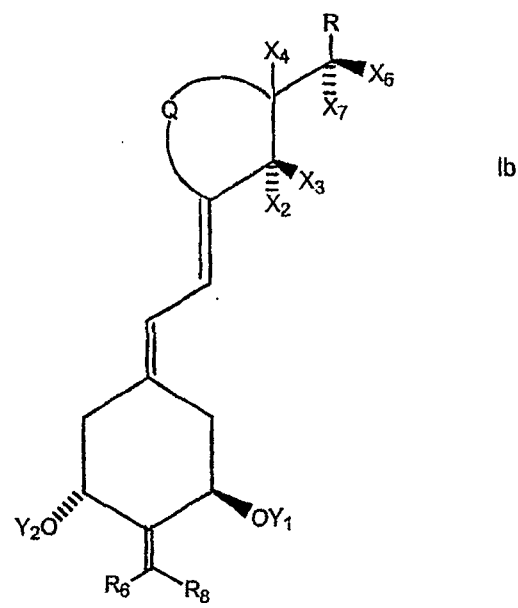
雄性 Holtzman 品系的刚断奶的大鼠获自 Sprague Dawley Co.(Indianapolis, Ind.)并给它们饲喂 Suda 等所述的 0.47%钙、0.3%磷膳食(J. Nutr. 100, 1049-1052, 1970)1 周且然后再饲喂 2 周含有 0.02%钙和 0.3%磷的相同膳食。此时，它们接受单一颈静脉内注射溶于 0.1 ml 的 95%丙二醇/5%乙醇中的所示剂量。24 小时后，处死这些大鼠并如表 1 中所述测定肠钙转运和血清钙。化合物的剂量为 650 pmol 并且每组有 5 只动物。将数据表示为平均值($\pm$)SEM。

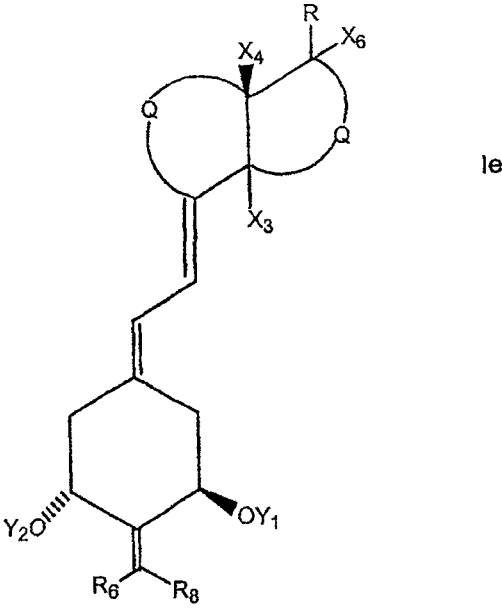
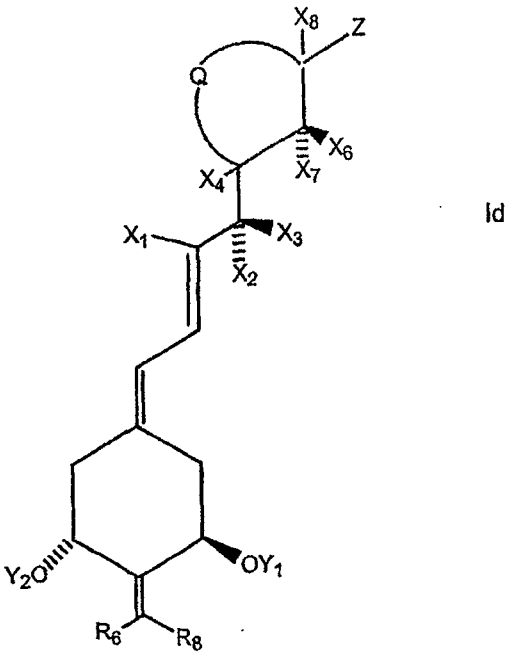
因此，下式 Ia 的化合物与那些式 I 的化合物也包括在本发明中：

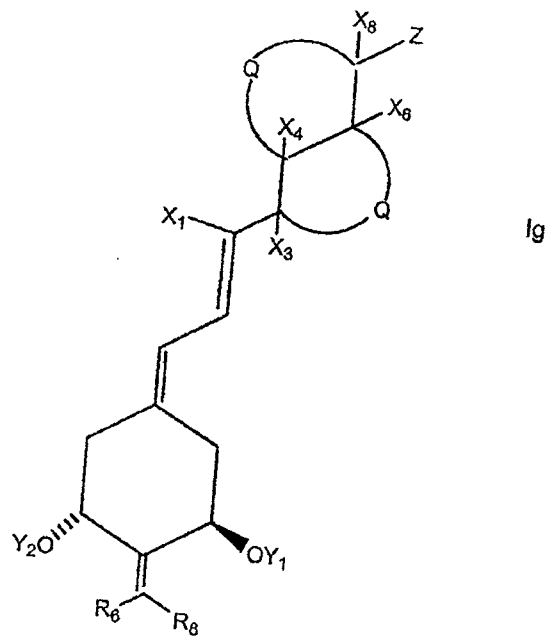
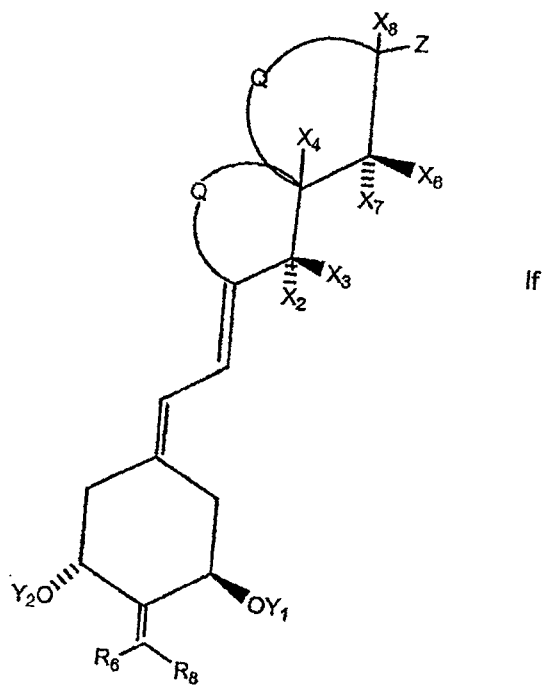


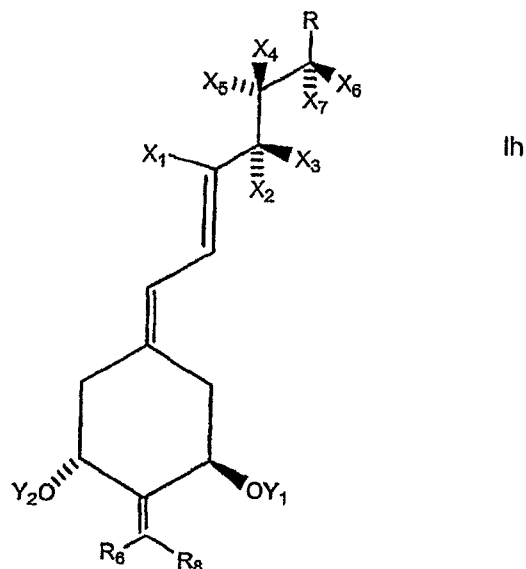
在上式 Ia 中，Y₁、Y₂、R₆、R₈和 Z 的定义如上文所述。就 X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈和 X₉而言，这些取代基可以相同或不同并且选自氢或低级烷基，即 C₁₋₅ 烷基，诸如甲基、乙基或正丙基。此外，配对的取代基 X₁和 X₄或 X₅、X₂或 X₃和 X₆或 X₇、X₄或 X₅和 X₈或 X₉，在与分别对应于 8、14、13 或 14、13、17 或 13、17、20 位的化合物中心部分的相邻碳原子结合时，可以相同或不同并且形成饱和或不饱和的、取代或未被取代的、碳环 3、4、5、6 或 7 元环。

本发明优选的化合物可以由下式之一表示：





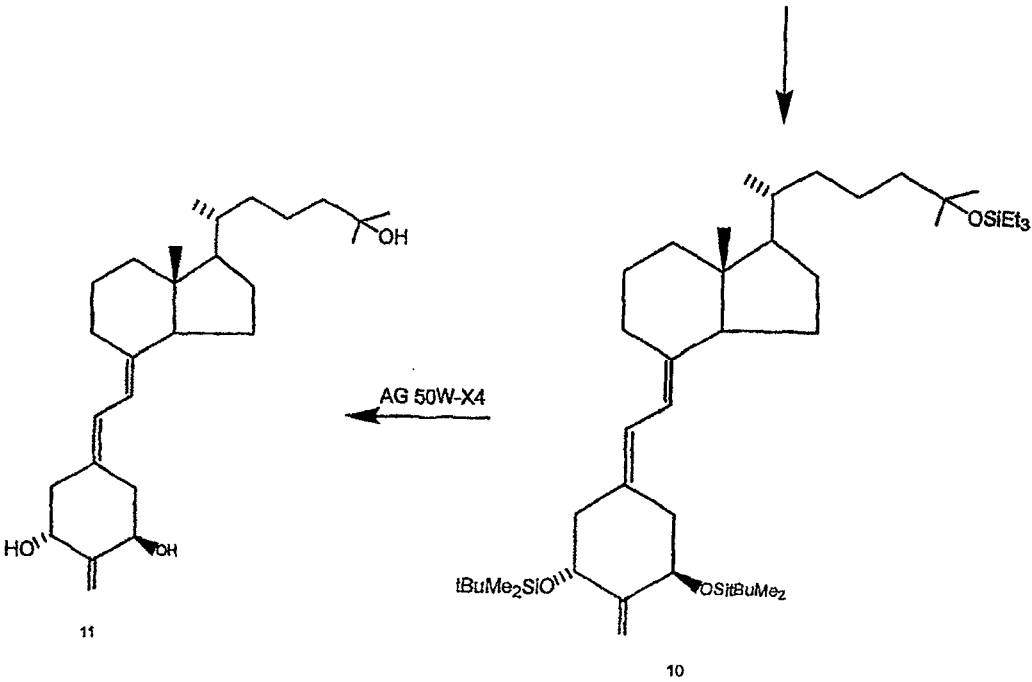




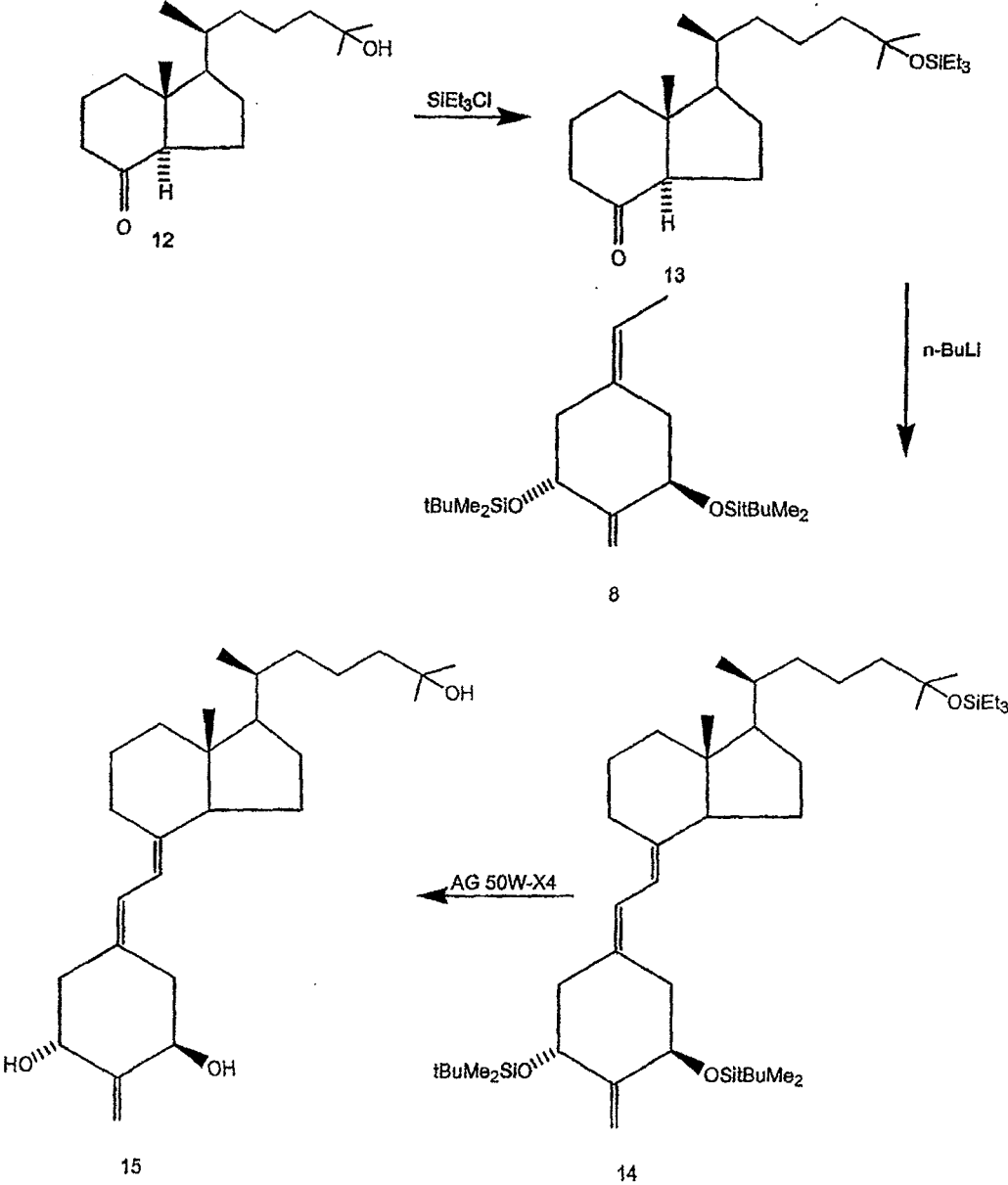
在上式 Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig 和 Ih 中，Y₁、Y₂、R₆、R₈、R、Z、X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇ 和 X₈ 如上文所述。取代基 Q 表示饱和或不饱和的、取代或未被取代的、由 0、1、2、3 或 4 个碳原子组成的烃链，但优选基团 $-(CH_2)_k-$ ，其中 k 为等于 2 或 3 的整数。

已知制备式 Ia-Ih 的化合物的方法。特别地，参见 1994 年 7 月 7 日提交和以国际公开号 WO95/01960 在 1995 年 1 月 19 日公布的国际申请号 PCT/EP94/02294。

方案 1 (续上)



方案 II



顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-酚, D-酒石酸盐的合成和制剂的实施例

顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-酚(“拉索昔芬”)的制备:

如美国专利 No. 5,552, 412 中所述制备拉索昔芬且再现如下。

将 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷盐酸盐(萘福昔定盐酸盐)(1.0 g, 2.16mmol)在 20 mL 含有碳上 1.0 g 氢氧化钡的无水乙醇中的溶液在 20°C 和 60 psi(0.41 MPa)下氢化 19 hr。过滤并蒸发而得到 863 mg(93%)的顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.50-3.80(m, 3H), 3.85(s, 3H), 4.20-4.40(m, 3H), 6.80-7.00(m, 3H); MS 428(P^{+1})。

在 0°C 下搅拌的同时向 400 mg(0.94mmol)顺式-1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷在 25 mL 二氯甲烷中的溶液中滴加 4.7 mL(4.7mmol)1.0 M 三溴化硼在二氯甲烷中的溶液。在室温下 3 小时后, 将该反应倾入 100 mL 快速搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液中。分离有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩得到 287 mg(产率 74%)的拉索昔芬, 为游离碱。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta$ 3.35(dd, 1H), 4.00(t, 2H), 4.21(d, 1H), 6.35(ABq, 4H)。通过用过量的 4N 在二噁烷中的 HCl 处理所述碱的溶液制备相应的盐酸盐, 随后蒸发至干并醚研制(MS: 415(P^{+1}))。

或者, 可以使用下述操作步骤制备拉索昔芬。

1-[2-[4-(6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷的制备:
将无水 CeCl_3 (138 g, 560mmol)和 THF(500 mL)的混合物剧烈搅拌 2 h。在单独的烧瓶中, 将 1-[2-(4-溴苯氧基)乙基]吡咯烷(100 g, 370mmol)在 THF(1000 mL)中的溶液冷却至 -78°C 并在 20 min 内缓慢加入 n-BuU(在己烷中 2.6 M, 169 mL, 440mmol)。15 min 后, 通过套管将该溶液加入到在 -78°C 下冷却的 CeCl_3 淤浆中并且将该反应在 -78°C 下搅拌 2 h。将 -78°C 6-甲氧基-1-四氢萘酮(65.2 g, 370mmol)在 THF(1000

mL)中的溶液通过套管加入到芳基铈试剂中。允许该反应缓慢温至室温并搅拌总计 16 h。将该混合物通过 Celite™ 垫过滤。在真空中浓缩滤液并加入 3 N HCl(500 mL)和 Et₂O(500 mL)。在搅拌 15 min 后,分离各层。用 Et₂O(2x)进一步洗涤水层。干燥(MgSO₄)合并的有机层,过滤并浓缩得到 6-甲氧基-1-四氢萘酮(22 g)。用 5 N NaOH 将水层碱化至 pH 12 并加入 15% (NH₄)₂CO₃ 水溶液(1000 mL)。用 CH₂Cl₂(2x)提取含水混合物。干燥(MgSO₄)该有机溶液,过滤并浓缩得到棕色油状物。蒸馏出杂质(110°C–140°C@0.2 mmHg)而得到产物(74 g, 57%)。

¹H NMR(250 MHz,CDCl₃): δ 7.27(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.92-6.99(m, 3H), 6.78(d, J=2.6 Hz, 1H), 6.65(dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 5.92(t, J =4.7 Hz, 1H), 4.15(t Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 2.94(t, J =6.0 Hz, 2H), 2.81(t, J =7.6 Hz, 2H), 2.66(m, 2H), 2.37(m, 2H), 1.84(m, 4H)。

1-[2-[4-(2-溴-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷的制备: 将吡啶鎓溴化物过溴化物(21.22 g, 60.55 mmol)分批加入到 1-{2-[4-(6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷(23 g, 72mmol)在 THF(700 mL)中的溶液中。将该反应搅拌 60 h。借助于 THF 通过硅藻土垫过滤沉淀。可灰白色固体溶于 CH₂Cl₂ 和 MeOH 并从硅藻土中过滤出来。用 0.5 N HCl 水溶液,随后用饱和 NaHCO₃(水溶液)洗涤有机溶液。干燥(MgSO₄)有机溶液,过滤并浓缩得到棕色固体(21.5 g, 83%)。

¹H NMR(250 MHz,CDCl₃):δ 7.14(d, J=8.7 Hz, 2H), 6.97(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.71(d, J=2.2 Hz,1H), 6.55(m, 2H), 4.17(t, J =6.0 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.96 m,(4H), 2.66(m, 4 H), 1.85(m, 4H)。

1-{2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷盐酸盐(萘福昔定盐酸盐)的制备: 向 1[2-[4-(2-溴-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯氧基]乙基}吡咯烷(19 g, 44mmol)、苯基硼酸(7.0 g, 57mmol)和四(三苯磷鎓)钨(1.75 g, 1.51mmol)在 THF(300 mL 中的混合物中加入在 H₂O(100 mL)中的 Na₂CO₃(13 g, 123mmol)。将该反应在回流状态下加热 18 h。分离各层并用 H₂O, 随后用盐水洗涤有机层。干燥(MgSO₄)

有机溶液，过滤并浓缩得到 17.96 g 棕色固体。将残余物溶于 CH_2Cl_2 和 EtOAc 的 1 : 1 混合物(250 mL)并加入在 Et_2O (100 mL)中的 1 N HCl。在搅拌 2 h 后，允许产物从溶液中结晶并通过过滤收集 11 g 物质。将母液浓缩至其体积的一半而又得到 7.3 g 产物。

顺式-1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷的制备：将 1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1 基) 苯氧基]乙基]吡咯烷盐酸盐(萘福昔定盐酸盐)(75 g, 162mmol)溶于 1000 mL EtOH 和 300 mL MeOH。加入干燥的碳上 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 并将该混合物在 50°C 和 50 psi(0.34 MPa)下在帕尔振荡器上氢化 68 h。借助于硅藻土过滤出催化剂并在真空中除去溶剂。将所得白色固体溶于 CH_2Cl_2 并用饱和 NaHCO_3 (水溶液)洗涤所述溶液。干燥(MgSO_4)有机溶液，过滤并浓缩得到灰白色固体(62.6 g, 90%)。

顺式-6-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢萘-2-酚的制备：将顺式-1-[2-[4-(6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基]吡咯烷(12 g, 28mmol)、乙酸(75 mL)和 48% HBr(75 mL)的混合物在 100°C 下加热 15 h。冷却该溶液并通过过滤收集所得白色沉淀。将氢溴酸盐(9.6 g, 69%)溶于 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 并与饱和 NaHCO_3 (水溶液)一起搅拌。分离层并用 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 进一步提取水层。干燥(MgSO_4)合并的有机层，过滤并浓缩得到产物，为灰白色泡沫。

^1H NMR(250 MHz, CDCl_3) : δ 7.04(m, 3H), 6.74(m, 2H), 6.63(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 6.50(m, 3H), 6.28(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 4.14(d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.94(t, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.24(dd, $J=12.5, 4.1$ Hz, 1H), 2.95(m, 4H), 4H), 2.14(m, 1H), 1.88(m, 4H), 1.68(m, 1 H)。

从 2003 年 7 月 1 日提交的美国专利申请 No.10/612, 679 再现下列操作步骤和制剂。

下列物质可以获自相应的如下所列的来源：

Avicel™ PH101(微晶纤维素)	FMC Pharmaceutical(Philadelphia, PA)
Lactose Fast Flo™ 316	Foremost Corp.(Baraboo,WI)
硬脂酸镁	Mallinckrodt(St.Louis, MO)
羟丙基纤维素	Hercules Inc.(Hopewell, VA)
交联羧甲基纤维素钠	FMC Pharmaceutical(Philadelphia, PA)
β-环糊精磺基丁基醚	使用美国专利 No. 6,153, 746 中所述的方法制备
二氧化硅	Grace Davison(Columbia, MD)
ProSolv™ 50(硅化微晶纤维素)	Penwest, Patterson, NJ

拉索昔芬常规湿法制粒方法(对比方法)

将下列组分依所列次序加入到高剪切混合器中。

乳糖	5.000 g
微晶纤维素	17.432 g
交联羧甲基纤维素钠	1.000 g
羟丙基纤维素	1.250 g
二氧化硅	0.125 g
拉索昔芬	0.068 g

将该混合物掺合约 15 分钟。当掺合时，在 8.5 分钟期限内加入适量的水(干燥掺合物的约 63% w/w)且然后再持续掺合 30 秒以获得所需的湿物质。随后在真空中(约 50 毫巴(mB))将该湿物质干燥至低于约 2% 的水分水平。通过安装了 0.04 英寸(0.10 cm)筛和设定在 1750 rpm 速度的圆形边缘叶轮的圆锥形研磨机将干燥的颗粒研磨。将该混合物在 Turbula 混合器上的 150 cc 玻璃瓶中掺合约 10 分钟。将硬脂酸镁(0.125 g)加入到该混合物中且然后掺合约 5 分钟。然后使用 Kilian™ T100 压片机(购自 Kilian & Co., Inc., Horsham, PA)将活性掺合物压制成片剂。

在溶液中的拉索昔芬药物湿法制粒方法(对比法)

将水(100 mL)加入到安装了混合器的 250 mL 玻璃烧杯中。在搅拌的同时,加入 β -环糊精磺基丁基醚(0.452 g),随后加入拉索昔芬(0.113 g)并允许搅拌直至 β -环糊精磺基丁基醚和拉索昔芬溶解且形成溶液。然后将下列组分依所列次序加入到高剪切混合器中。

乳糖	5.000 g
硅化微晶纤维素	17.540 g
交联羧甲基纤维素钠	1.000 g
羟丙基纤维素	1.250 g

将该混合物掺合约 2 分钟。当掺合时,在 3 分钟期限内加入拉索昔芬:水溶液。然后在 50℃的压力热空气炉内将该湿物质干燥至低于约 1%的水分水平。将干燥的颗粒通过安装了 0.005 英寸(0.14 cm)筛和设定在 1750 rpm 速度的圆形边缘叶轮的圆锥形研磨机。将硬脂酸镁(0.125 g)加入到该混合物中且然后掺合约 5 分钟。然后使用 Manesty™ F-Press 压片机(购自 Thomas Engineering Inc., Hoffman Estates,IL)将活性掺合物压制成片剂。

拉索昔芬的干法制粒方法

将下列组分依所列次序加入到高剪切混合器中。

乳糖	1052.25 g
微晶纤维素	375.00 g
交联羧甲基纤维素钠	45.00 g
二氧化硅	7.50 g
拉索昔芬	5.25 g

将乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和二氧化硅掺合 5 分钟。接下来加入拉索昔芬并掺合约 15 分钟。然后从高剪切混合器中放出活性掺合物并在双壁"V"型混合器中掺合约 5 分钟。将硬脂酸镁(7.50 g)加入到活性掺合物中并掺合约 5 分钟。将活性掺合物在 Vector Freund™ 滚筒压实机上滚压并通过安装了 0.033"(0.084 cm)筛的旋转制粒机(两者均购自 Vector Corp., Marion,IA)研磨。将活性颗粒在双壁"V"型混合器中掺合约 5 分钟。向颗粒中加入另一部分硬脂酸镁(7.50 g)并掺合约 5 分钟。将最终掺合物在 Kilian™ T100 旋转压片机上压制成片剂。

如下面举例说明制备本发明的即刻释放的低剂量制剂。

1. 向适当大小的高剪切混合器中依次加入: 无水乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠和二氧化硅并在适当的叶轮和制粒机速度下掺合 5 分钟。

2. 导入拉索昔芬酒石酸盐并在适当的叶轮和制粒机速度下掺合 5 分钟。

3. 从高剪切混合器中放出活性掺合物。

4. 将活性掺合物加入到适当大小的双壁或仓式混合器中并掺合 5 分钟。

5. 将一半硬脂酸镁加入到活性掺合物中并掺合 5 分钟。

6. 将活性掺合物在适当滚筒压力、滚筒速度和进料速率下在合适的滚筒压实机装置上压实。

7. 将活性压制品通过安装了 20 目(0.033")筛或等同物的研磨机研磨。

8. 将研磨的活性掺合物加入到适当大小的双壁或仓式混合器中并掺合 5 分钟。

9. 向研磨的活性掺合物中加入另一半硬脂酸镁并掺合 5 分钟。

10. 将最终掺合物在安装了 100 mg 重量的适当大小加工设备(tooling)的旋转压片机上压制。

11. 在适当大小的薄膜包衣装置中对片芯进行薄膜包衣。将适量的

不透明和抛光表面包衣层涂布在片剂上。

拉索昔芬 0.25 mg 薄膜包衣的片剂组成:

成分	等级	Mg/片	功能
拉索昔芬酒石酸盐 ¹	Pfizer	0.341	活性化合物
无水乳糖 ²	NF/USP/Eu/JP	70.159	稀释剂/填充剂
微晶纤维素	NF/Eu/JP	25.000	稀释剂/填充剂
交联羧甲基纤维素钠	NF/Eu/JP	3.000	崩解剂
二氧化硅	NF/Eu	0.500	助流剂
硬脂酸镁	NF/Eu/JP	1.000	润滑剂
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4.000	不透明包衣
(乳糖一水合物)	(NF/Eu/JP)	(1.60)	(稀释剂/填充剂)
(羟丙基甲基纤维素 2910-15cP)	(USP/Eu/JP)	(1.12)	(聚合物)
(二氧化钛)	(USP/Eu/JP)	(0.94)	(遮光剂)
(三醋精)	(USP/Eu/JPE)	(0.32)	(增塑剂)
(FD&C Yellow No.6 铝色淀 15%-18%)	(21 CFR, E110)	(0.02)	(着色剂)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A)	Pfizer	0.500	抛光包衣
(羟丙基甲基纤维素 2910-15cP)	(NF/Eu/JP)	(0.45)	(聚合物)
(三醋精)	(USP/Eu/JPE)	(0.05)	(增塑剂)
总计		104.500	

1. 基于 73.4% 的理论效力

2. 因为拉索昔芬酒石酸盐细微效力改变而调整的重量

拉索昔芬 0.5 mg 薄膜包衣的片剂组成:

成分	等级	Mg/片	功能
拉索昔芬酒石酸盐 ¹	Pfizer	0.681	活性化合物
无水乳糖 ²	NF/USP/Eu/JP	69.819	稀释剂/填充剂
微晶纤维素	NF/Eu/JP	25.000	稀释剂/填充剂
交联羧甲基纤维素钠	NF/Eu/JP	3.000	崩解剂
二氧化硅	NF/Eu	0.500	助流剂
硬脂酸镁	NF/Eu/JP	1.000	润滑剂
Opadry II® (Y-30-13579-A)	Pfizer	4.000	不透明包衣层
(乳糖一水合物)	(NF/Eu/JP)	(1.60)	(稀释剂/填充剂)
(羟丙基甲基纤维素 2910-15cP)	(USP/Eu/JP)	(1.12)	(聚合物)
(二氧化钛)	(USP/Eu/JP)	(0.94)	(遮光剂)
(三醋精)	(USP/Eu/JPE)	(0.32)	(增塑剂)
(FD&C Yellow No.6 铝色淀 15%-18%)	(21 CFR, E110)	(0.02)	(着色剂)
Opadry Clear® (YS-2-19114-A)	Pfizer	0.500	抛光包衣
(羟丙基甲基纤维素 2910-15cP)	(NF/Eu/JP)	(0.45)	(聚合物)
(三醋精)	(USP/Eu/JPE)	(0.05)	(增塑剂)
总计		104.500	

1.基于 73.4%的理论效力

2.因为拉索昔芬酒石酸盐细微的效力改变而调整的重量