



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 27 964 T2 2008.01.17

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 305 030 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 27 964.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US01/21660

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 952 566.6

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 2002/005824

(86) PCT-Anmeldetag: 10.07.2001

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 24.01.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.05.2003

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 18.04.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 17.01.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 31/593 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

616778 14.07.2000 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Wisconsin Alumni Research Foundation,
Madison, Wis., US

(72) Erfinder:

DELUCA, Hector F., Deerfield, WI 53531, US;
SMITH, Connie M., Blue Bounds, WI 53517, US

(74) Vertreter:

LOUIS, PÖHLAU, LOHRENTZ, 90409 Nürnberg

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 2-ALPHA-METHYL-19-NOR-20(S)-1-ALPHA,25-DIHYDROXYVITAMIN ALS
KNOCHENERSATZ

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft Vitamin D-Verbindungen, insbesondere die pharmazeutische Verwendung von 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. Das natürliche Hormon 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ und dessen Analogen in der Ergocalciferol-Reihe, d. h. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₂, sind als hochwirksame Regulatoren der Calciumhomöostase bei Tieren und Menschen bekannt. Kürzlich wurde ihre Aktivität bei der zellulären Differenzierung festgestellt (Ostrem et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Bd. 84 (1987), S. 2610). Zahlreiche strukturelle Analoga dieser Metaboliten wurden hergestellt und getestet, darunter 1 α -Hydroxyvitamin D₃, 1 α -Hydroxyvitamin D₂, verschiedene Vitamine mit homologer Seitenkette und fluorierte Analoga. Einige dieser Verbindungen weisen eine interessante Trennung der Aktivitäten bei der Zelldifferenzierung und Calciumregulierung auf. Diese Aktivitätsunterschiede können bei der Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten wertvoll sein, z. B. bei renaler Osteodystrophie, gegen Vitamin D beständiger Rachitis, Osteoporose, Psoriasis und bestimmten malignen Zuständen.

[0002] Kürzlich wurde eine neue Klasse von Vitamin D-Analogenen aufgefunden, d. h. die so genannten 19-Norvitamin D-Verbindungen, die durch den Ersatz der exocyclischen Methylengruppe am A-Ring (Kohlenstoffatom 19), der typisch für das Vitamin D-System ist, durch zwei Wasserstoffatome charakterisiert ist. Durch biologisches Testen derartiger 19-Noranaloger (z. B. 1 α ,25-Dihydroxy-19-norvitamin D₃) wurde ein selektives Aktivitätsprofil mit hoher Wirkungsstärke bei der Induktion der zellulären Differenzierung und einer sehr geringen Calcium-Mobilisierungsaktivität festgestellt. Somit sind diese Verbindungen potentiell als therapeutische Mittel zur Behandlung von malignen Zuständen oder zur Behandlung verschiedener Hautstörungen geeignet. Zwei verschiedene Syntheseverfahren für derartige 19-Norvitamin D-Analoga wurden beschrieben (Perlman et al., Tetrahedron Lett., Bd. 31 (1990), S. 1823; Perlman et al., Tetrahedron Lett., Bd. 32 (1991), S. 7663; und DeLuca et al., US-Patent 5 086 191).

[0003] Im US-Patent 4 666 634 werden 25-Hydroxy- und Alkoxyanaloge (z. B. ED-71) von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ beschrieben und von der Chugai-Gruppe als potentielle Arzneistoffe gegen Osteoporose und als Antitumormittel geprüft; vergl. auch Okano et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., Bd. 163 (1989), S. 1444. Weitere 2-substituierte (mit Hydroxalkyl-, z. B. ED-120, und Fluoralkylgruppen) A-Ringanaloge von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ wurden ebenfalls hergestellt und getestet (Miyamoto et al., Chem. Pharm. Bull., Bd. 41 (1993), S. 1111; Nishii et al., Osteoporosis Int. Suppl., Bd. 1 (1993), S. 190; Posner et al., J. Org. Chem., Bd. 59 (1994), S. 7855; und J. Org. Chem., Bd. 60 (1995), S. 4617).

[0004] Kürzlich wurden auch 2-substituierte Analoga von 1 α ,25-Dihydroxy-19-norvitamin D₃ synthetisiert, d. h. Verbindungen, die in der 2-Position mit Hydroxy- oder Alkoxygruppen substituiert sind (DeLuca et al., US-Patent 5 536 713), die interessante und selektive Aktivitätsprofile aufweisen. Alle diese Studien zeigen, dass Bindungsstellen in Vitamin D-Rezeptoren verschiedene Substituenten an C-2 in den synthetisierten Vitamin D-Analogenen aufnehmen können.

[0005] WO-98/41500 beschreibt die Verwendung von 2-Alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen bei der Behandlung metabolischer Knochenkrankheiten, bei der Behandlung von Psoriasis und bei der Behandlung bestimmter Krebsarten.

[0006] WO-01/74765 (zu berücksichtigen gemäß Artikel 54(3) EPÜ) beschreibt die Verwendung bestimmter 26,27-homologisierter 20-Epi-2-alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen bei der Behandlung von metabolischen Knochenstörungen, bei der Behandlung von Psoriasis und bei der Behandlung bestimmter Krebsarten.

[0007] Sicinsky et al. erörtern in J. Med. Chem., Bd. 41 (1998), S. 4662–4674, 2-Hydroxymethyl-, 2-Methyl- und 2-Methylenanaloge von 1 α ,25-Dihydroxy-19-norvitamin D₃.

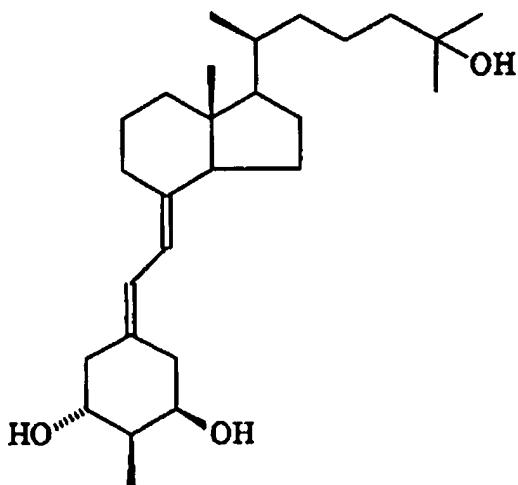
[0008] Bei fortgesetzten Bemühungen zur Erforschung der 19-Nor-Klasse von pharmakologisch wichtigen Vitamin D-Verbindungen wurde ein Analoges synthetisiert und getestet, das durch die Anwesenheit eines Methylsubstituenten am Kohlenstoffatom 2 (C-2) gekennzeichnet ist. Von besonderem Interesse ist das Analoge, das durch die unnatürliche Konfiguration der Methylgruppe am Kohlenstoffatom 20 (C-20) gekennzeichnet ist, d. h. 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. Dieses Vitamin D-Analoge schien ein interessantes Ziel darzustellen, da die relativ kleine Methylgruppe an C-2 den Vitamin D-Rezeptor nicht stören sollte. Außerdem zeigen molekulärmechanische Studien, die am Modell der 1 α -Hydroxy-2-methyl-19-norvitamine durchgeführt wurden, dass eine derartige Molekülmodifikation die Konformation des Cyclohexandiolrings A nicht er-

heblich verändert. Jedoch verändert die Einführung der 2-Methylgruppe in das 19-Norvitamin D-Kohlenstoffgerüst den Charakter seiner 1 α - und 3 β -A-Ringhydroxylgruppen. Beide Hydroxylgruppen sind in bezug zur exocyclischen Methylengruppe in Allylstellung, ähnlich der 1 α -Hydroxylgruppe (entscheidend für die biologische Aktivität) im Molekül des natürlichen Hormons 1 α ,25-(OH)₂D₃.

Zusammenfassende Darstellung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung ist auf die Verwendung von 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ bei der Herstellung eines Arzneimittels für einen Knochen austauschvorgang, wie einen Hüft- oder Knieersatz, abgestellt.

[0010] Strukturell ist dieses 19-Noranaloge durch die folgende allgemeine Formel I gekennzeichnet:



[0011] Die ausgefüllte keilförmige Linie zum Methylsubstituenten an C-20 bedeutet, dass das Kohlenstoffatom 20 die S-Konfiguration aufweist.

[0012] Die vorstehende Verbindung weist ein erstrebenswertes und hochgradig vorteilhaftes biologisches Aktivitätsmuster auf. Diese Verbindung ist durch eine intestinale Calcium-Transportaktivität, die gleichwertig mit der von 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ ist, gekennzeichnet, weist aber im Vergleich zu 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ eine relativ hohe Aktivität bezüglich ihrer Fähigkeit zur Mobilisierung von Calcium aus Knochen auf. Daher ist diese Verbindung hochgradig spezifisch in ihrer calcämischen Aktivität.

[0013] Ferner wurde festgestellt, dass diese Verbindung die Bruchfestigkeit (kortikale Festigkeit) sowie die axiale Festigkeit (trabekuläre Festigkeit) von Knochen erhöht. Somit ist diese Verbindung wertvoll bei Knochen austauschvorgängen, wie dem Ersatz von Hüften, Knien und dergl.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0014] [Fig. 1](#) ist ein Diagramm zur Darstellung der relativen Aktivität von 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, 2 α -Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ und 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ bezüglich ihrer Konkurrenz mit der Bindung von [³H]-1,25-(OH)₂D₃ an den Schweinedarm-Vitamin D-Nuklearrezeptor.

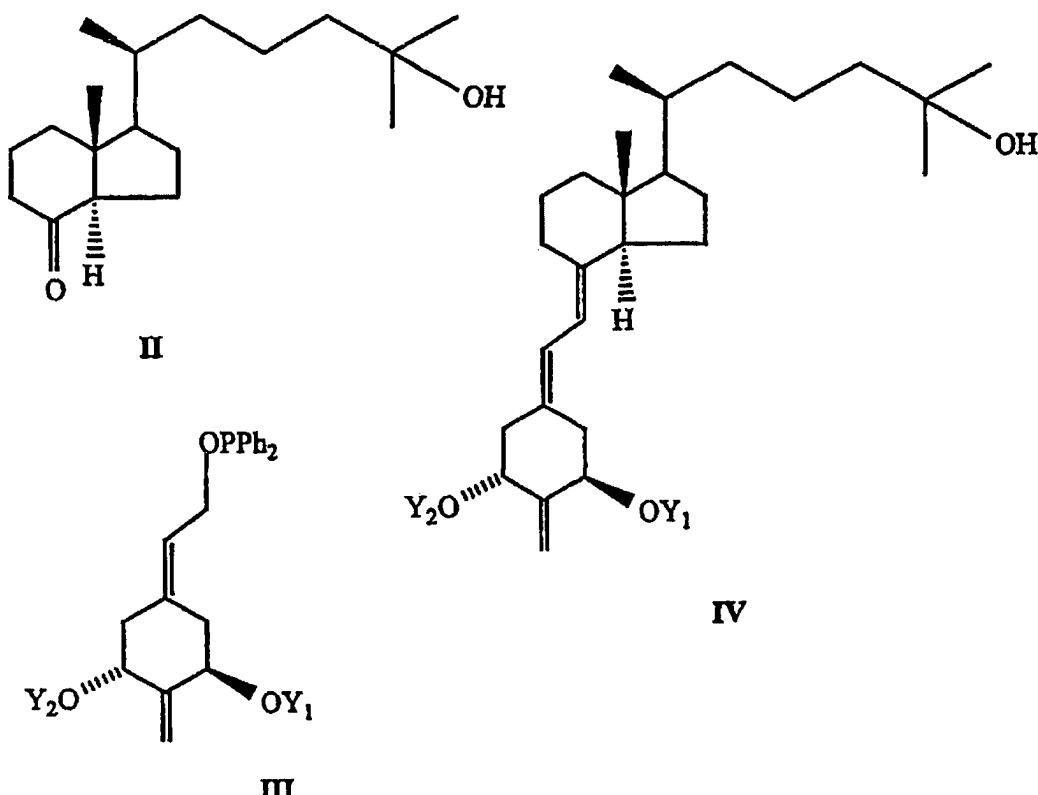
[0015] [Fig. 2](#) ist ein Diagramm zur Erläuterung der Knochenmineraldichte in ovariektomierten, alten, weiblichen Ratten als ein Ergebnis der Behandlung mit 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ im Vergleich mit 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃.

[0016] [Fig. 3](#) ist ein Diagramm zur Erläuterung der prozentualen HL-60-Zelldifferenzierung als Funktion der Konzentration von 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃, 2 α -Methyl-19-nor-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ und 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0017] 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ (hier als 2AMD bezeichnet) wurde synthetisiert und getestet. Strukturell ist dieses 19-Noranaloge durch die vorstehend dargestellte allgemeine Formel I gekennzeichnet.

[0018] Die Herstellung von 2α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ mit der Basisstruktur I kann nach einem allgemeinen üblichen Verfahren erfolgen, d. h. durch Kondensation eines bicyclischen Ketons II vom Windaus-Grundmann-Typ mit dem Allylphosphinoxid III an das entsprechende 2-Methylen-19-norvitamin D-Analoge IV unter anschließender selektiver Reduktion der Exomethylengruppe an C-2 und Schutzgruppenentfernung an C-1 und C-3 an der letztgenannten Verbindung.



[0019] In den Strukturformeln II, III und IV bedeuten die Gruppen Y₁ und Y₂ Hydroxyschutzgruppen, wobei auch darauf hinzuweisen ist, dass beliebige funktionelle Gruppen, die empfindlich sein können oder die die Kondensationsreaktion stören, in geeigneter Weise, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist, geschützt werden. Das vorstehende Verfahren repräsentiert eine Anwendung des konvergenten Synthesekonzepts, das in wirksamer Weise zur Herstellung von Vitamin D-Verbindungen eingesetzt worden ist (vergl. z. B. Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, Bd. 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev., Bd. 9 (1983), S. 449; Toh et al., J. Org. Chem., Bd. 48 (1983), S. 1414; Baggolini et al., J. Org. Chem., Bd. 51 (1986), S. 3098; Sardina et al., J. Org. Chem., Bd. 51 (1986), S. 1264; J. Org. Chem., Bd. 51 (1986), S. 1269; DeLuca et al., US-Patent Nr. 5 086 191; DeLuca et al., US-Patent Nr. 5 536 713).

[0020] Hydrindanone der allgemeinen Strukturformel II sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren herstellen.

[0021] Zur Herstellung der erforderlichen Phosphinoxide der allgemeinen Strukturformel III wurde ein neuer Syntheseweg entwickelt, der von einem Methylchinicat-Derivat ausgeht, das leicht aus handelsüblicher (1R,3R,4S,5R)-(-)-Chininsäure gemäß Perlman et al., Tetrahedron Lett., Bd. 32 (1991), S. 7663; und DeLuca et al., US-Patent 5 086 191 erhalten wird.

[0022] Das Gesamtverfahren zur Synthese der Verbindung I ist im US-Patent 5 945 410 (Ausgabetag 31. August 1999; Bezeichnung: "2-Alkyl-19-norvitamin D-Verbindungen") dargestellt und noch ausführlicher beschrieben.

Biologische Aktivität von 2α -Methyl-20(S)-19-nor-1,25-(OH)₂D₃

[0023] Die Einführung einer Methylgruppe in der 2α -Position des 20(S)-Isomeren von 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ hat einen geringen oder gar keinen Einfluss auf die Bindung an den Schweinedarm-Vitamin D-Rezeptor. Diese Verbindung wird gleich gut an den Schweinerezeptor wie das übliche 1,25-(OH)₂D₃ ([Fig. 1](#)) gebunden. Man könnte aus diesen Ergebnissen erwarten, dass diese Verbindung eine gleichwertige biologische Aktivität besitzt. überraschenderweise ergaben die 2α -Methyl- und 20(S)-Substitutionen ein hochgradig selektives Analo-

ges, das primär auf Knochen einwirkt.

[0024] [Fig. 2](#) zeigt, dass 2AMD außerordentlich wirksam beim Aufbau von Knochenmasse in ovariektomierten Ratten ist, verglichen mit dem nativen Hormon, das keine Erhöhung der Serum-Calcium-Konzentration bewirkt. Dies stellt einen beispiellosen neuen Befund für eine Vitamin D-Verbindung dar.

[0025] [Fig. 3](#) erläutert, dass 2AMD 50- bis 100-fach wirksamer als $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ in bezug auf die HL-60-Differenzierung ist.

[0026] Tabelle 1 erläutert, dass 2AMD sehr wirksam in bezug auf die Wiederherstellung von Knochen bei ovariektomierten, alten, weiblichen Ratten bei 2-maliger wöchentlicher Verabreichung von 32 pmol ist, verglichen mit der Verabreichung von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ in hohen Dosen bei 3-maliger wöchentlicher Verabreichung. Anmerkung: 2AMD erhöht auch den prozentualen Ascheanteil im Oberschenkelknochen.

[0027] Tabelle 2 zeigt, dass 2AMD die Bruchfestigkeit im Oberschenkelknochen (kortikale Festigkeit) und die axiale Festigkeit im Wirbelknochen (trabekuläre Festigkeit) von in Tabelle 1 aufgeführten Tieren erhöht.

[0028] Tabelle 3 zeigt, dass 2AMD eine selektive Wirkung auf Knochen hat.

[0029] Eine kompetitive Bindung der Analogen an den Schweinedarm-Rezeptor wurde gemäß dem Verfahren von Dame et al. (*Biochemistry*, Bd. 25 (1986), S. 4523–4534) durchgeführt.

[0030] Die Differenzierung von HL-60-Promyelozyten zu Monozyten wurde gemäß Ostrem et al. (*J. Biol. Chem.*, Bd. 262 (1987), S. 14164–14171) bestimmt.

Interpretation der Daten

[0031] 2AMD ist etwa ebenso wirksam wie $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ in bezug auf die Bindung an den Vitamin D-Rezeptor ([Fig. 1](#)). Es ist jedoch 10-bis 100-fach wirksamer als $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ in bezug auf die Verursachung einer Differenzierung des Promyelozyten HL-60 zum Monozyten ([Fig. 3](#)).

[0032] Das wichtigste Ergebnis ist jedoch, dass 2AMD außerordentlich wirksam nicht nur in bezug auf die Wiederherstellung der Knochenmasse von ovariektomierten, alten, weiblichen Zuchtratten ist, wie in [Fig. 2](#) und in den Tabellen 1 und 2 dargelegt ist, sondern auch eine Erhöhung der Knochenmasse über den Wert von einer Scheinoperation unterzogenen Kontrolltieren hinaus bewirkt. Dies zeigt, dass 2AMD sehr wahrscheinlich eine anabole Wirkung auf Knochen ausübt oder die Knochenbildung verstärkt. Von Bedeutung ist, dass die durch 2AMD erhöhte Knochenmasse sich in einer ausgeprägten Zunahme der Knochenfestigkeit auswirkt. Diese erhöhte Bruchfestigkeit im Oberschenkelknochen belegt die kortikale Festigkeit, während die erhöhte Festigkeit gegen Trümmerbrüche von Wirbelknochen die trabekuläre Knochenfestigkeit belegt (Tabelle 2). Interessanterweise wird auch der prozentuale Ascheanteil in unerwarteter Weise durch 2AMD erhöht. Von großer Bedeutung ist, dass bei den in dieser Studie untersuchten Dosierungshöhen sich keine Veränderungen von Calcium im Serum bei Tieren ergaben, bei denen eine ausgeprägte Erhöhung der Knochenmasse gegeben war. Dies lässt darauf schließen, dass ein Sicherheitsfenster zwischen der Verwendung von 2AMD zur Erhöhung des Knochenmineralgehalts und der Wirkung von 2AMD bei der Erhöhung des Calciums im Serum besteht.

[0033] Bei 7-tägiger Verabreichung in einem chronischen Modus war die wirksameste getestete Einzelverbindung $2\alpha\text{-Methyl-19-nor-20S-1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3}$ (Tabelle 3). Bei Verabreichung von 130 pmol/Tag war die Aktivität dieser Verbindung in bezug auf die Mobilisierung von Knochencalcium (Serum-Calcium) wesentlich höher als die des nativen Hormons, möglicherweise 10-fach oder 100-fach höher. Unter identischen Bedingungen ergab die doppelte Dosis von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ einen Serum-Calciumwert von $6,6 \pm 0,4$ mg/100 ml, während $2\alpha\text{-Methyl-19-nor-20S-1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ einen Wert von $8,3 \pm 0,7$ mg/100 ml Serum-Calcium bei der Dosis von 130 pmol ergab. Bei Verabreichung von 260 pmol/Tag erzeugte $2\alpha\text{-Methyl-19-nor-20S-1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ den herausragenden Wert von $10,3 \pm 0,11$ mg/100 ml Serum-Calcium auf Kosten von Knochen. Zur Darlegung ihrer Selektivität führte diese Verbindung auch zu einer signifikanten Veränderung des intestinalen Calciumtransports bei den beiden Dosisniveaus von 260 pmol und 130 pmol, wobei sie eine starke Mobilisierungsaktivität von Knochencalcium aufwies. Bei der höheren Dosis erzeugte die $2\alpha\text{-Methyl-20(S)-Verbindung}$ eine signifikante intestinale Transportreaktion, führte aber auch zu einer enormen Reaktion der Knochenmobilisierung. In bezug auf die $2\beta\text{-Methyl-19-nor-20(S)-Verbindung}$ zeigen die Daten in Tabelle 3 eine geringe (wenn überhaupt vorhandene) intestinale Calcium-Transportaktivität und eine geringe (wenn überhaupt vorhandene) Knochen-Mobilisierungsaktivität. Somit zeigte das $2\alpha\text{-Methyl-19-nor-20(S)-Derivat}$ eine stark bevorzugte Mobilisierungsaktivität.

tät von Knochen-Calcium. Diese Ergebnisse zeigen, dass das 20(S)-2 α -Methyl-Derivat von 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ selektiv in bezug auf die Mobilisierung von Calcium aus Knochen ist.

Tabelle 1

Behandlung von ovarioktomierten Ratten mit 1,25-(OH) 2D_3 und 2AMD

Gruppe	Behandlung	Behandlungszeit (Wochen)	BMD (g/cm ²)	BMC (g)	Körpergewicht (g)	BMC/Körpergr.-gewicht (mg/g)	Serum-Ca (mg/dl)	Oberschenkelasche (%)	Oberschenkelasche (mg)
OVX-Kontrolle	Ölträger/5X/Woche	8	0,294±0,004	8,64±3,30	414±15	21,4±1,20	-	-	-
		17	0,296±0,003	9,34±0,50	422±19	22,3±1,69	-	-	-
		30	0,296±0,003	9,41±0,45	404±24	23,4±1,60	11,1±0,17	59,2±0,82	386±21,6
Scheinoperiert	Ölträger/5X/Woche	8	0,302±0,003	9,34±0,38	356±14	26,3±0,76			
		17	0,300±0,002	9,14±0,54	351±15	26,4±0,82			
1,25(OH) 2D_3	250pmol/d/5X/Woche	8	0,297±0,001	8,90±0,40	399±9,3	22,4±0,48			
		17	0,308±0,008	9,6±0,39	394±11	24,5±0,87			
		30	0,310±0,007	10,1±0,30	392±16	26,1±0,97	11,4±0,21	81,5±1,20	400±18,0
1,25(OH) 2D_3	500pmol/d/5X/Woche	8	0,312±0,005	10,2±0,40	397±14,2	26,3±0,57			
		17	0,331±0,008	11,5±0,25	421±12,8	27,6±0,68			
		30	0,328±0,003	11,8±0,23	432±23,0	28,0±0,69	11,9±0,20	61,4±1,3	417±23
2AMD	32pmol/d/2X/Woche	8	0,297±0,002	11,2±0,55	371±13,5	31,0±2,50			
		17	0,308±0,001	9,7±0,24	401±9,6	24,2±1,04			
		30	0,320±0,003	11,2±0,55	371±13,5	31,0±2,50	10,4±0,53	61,7±1,2	447±23,3
2AMD	65pmol/d/1X/Woche	8	0,298±0,002	9,1±0,31	384±9,7	23,9±0,37			
		17	0,308±0,004	9,5±0,57	396±12,8	24,3±0,53			
		30	0,308±0,003	9,7±0,28	387±13,7	25,1±1,00	10,8±0,22	60,0±1,4	403±12,4

Sämtliche Tiere wurden einer Ovarioktomie unterzogen, mit Ausnahme der scheinoperierten Kontrolltiere. Die Werte bedeuten Mittelwerte ± Standardabweichung.

Tabelle 2

Festigkeit von Oberschenkelknochen und Wirbelknochen gegenüber mechanischer Belastung

Gruppe	Behandlung	Belastungswert, Oberschenkelknochen	Belastungswert, Wirbelknochen
OVX-Kontrolle	Ölträger/5X/Woche	109,31±19,60	14,26±3,58
scheinoperiert	Ölträger/5X/Woche	121,36±12,5	13,67±1,79
1,25(OH) ₂ D ₃	250pmol/d/5X/Woche	118,21±19,85	19,24±5,66
1,25(OH) ₂ D ₃	500pmol/d/3-5X/Woche	116,47±16,20	17,14±0,52
2AMD	32pmol/d/2X/Woche	132,19±19,69	20,22±8,53
2AMD	65pmol/d/1X/Woche	114,08±21,71	17,13±4,67

Tabelle 3

Reaktion der intestinalen Calcium-Transportaktivität und der Serum- Calcium-Mobilisierungsaktivität (Knochencalcium) auf chronische Dosen der 20(S)-Isomeren von 2-Methylderivaten von 19-nor-1,25-(OH)₂D₃

Gruppe	Dosis (pmol/Tag/7 Tage)	Intestinaler Calcium-Transport (S/M)	Serum-Calcium (mg/100 ml)
Vitamin D-Mangel	Träger	2,9±0,2	4,2±0,1
1,25(OH) ₂ D ₃ -Behandlung	260	4,6±0,2	6,6±0,4
2α-Methyl-19-nor-20(S)-1,25-(OH) ₂ D ₃	¹³⁰ 260	12,9±1,9 8,4±1,1	8,3±0,7 10,3±0,11
2β-Methyl-19-nor-20(S)-1,25-(OH) ₂ D ₃	¹³⁰ 260	2,9±0,3 3,8±0,1	4,4±0,1 4,4±0,1

[0034] Was die Daten von Tabelle 3 betrifft, wurden männliche entwöhnte Ratten von der Firma Sprague Dawley Co. (Indianapolis, IN) bezogen und eine Woche mit einer Vitamin D-Mangelgehaltdiät mit einem Gehalt an 0,47 % Calcium und 0,3 % Phosphor gefüttert. Anschließend erhielten sie zwei Wochen lang die gleiche Diät mit einem Gehalt an 0,02 % Calcium und 0,3 % Phosphor. Während der letzten Woche erhielten sie die angegebene Dosis der Verbindung durch intraperitoneale Injektion mit 0,1 ml 95 % Propylenglycol und 5 % Ethanol täglich über einen Zeitraum von sieben Tagen hinweg. Die Kontrolltiere erhielten nur 0,1 ml 95 % Propylenglycol und 5 % Ethanol. 24 Stunden nach der letzten Dosis wurden die Ratten getötet und der intestinale Calciumtransport mit der Beutelumstülpungstechnik gemäß Literaturangaben bestimmt und das Calcium im Serum wurde durch Atomabsorptionsspektrometrie am Perkin Elmer-Gerät Modell 3110 (Norwalk, CT) bestimmt. Die Gruppen bestanden aus jeweils 5 Ratten und die Werte geben den Mittelwert ± Standardabweichung an.

[0035] Zur Behandlung kann die Verbindung der Formel I für pharmazeutische Anwendungen in Form einer Lösung in unbedenklichen Lösungsmitteln oder in Form einer Emulsion, Suspension oder Dispersion in geeigneten Lösungsmitteln oder Trägern, oder in Form von Pillen, Tabletten oder Kapseln zusammen mit festen Trägern gemäß herkömmlichen Verfahren zubereitet werden. Derartige Zubereitungen können auch weitere pharmazeutische und nicht-toxische Träger, z. B. Stabilisatoren, Antioxidationsmittel, Bindemittel, farbgebende Mittel, Emulgiermittel oder Geschmacksstoffe enthalten.

[0036] Die Verbindung kann oral, topisch, parenteral oder transdermal verabreicht werden. Die Verbindung wird vorteilhafterweise durch Injektion oder durch intravenöse Infusion von geeigneten sterilen Lösungen oder

in Form von flüssigen oder festen Dosen über den Ernährungskanal oder in Form von Cremes, Salben, Pflastern oder ähnlichen Trägern, die sich für transdermale Anwendungen eignen, verabreicht. Dosen von 0,1 µg bis 10 µg pro Tag der Verbindungen eignen sich für Behandlungszwecke, wobei derartige Dosen in Abhängigkeit von der zu behandelnden Krankheit, der Schwere der Krankheit und der Reaktion des Subjekts angepasst werden, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist. Da die Verbindung eine spezifische Wirkungsweise aufweist, kann sie jeweils in geeigneter Weise allein oder zusammen mit abgestuften Dosen einer weiteren aktiven Vitamin D-Verbindung, z. B. 1 α -Hydroxyvitamin D₂ oder D₃ oder 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃, verabreicht werden, und zwar in Situationen, wo unterschiedliche Grade der Knochen-Mineralmobilisierung und der Stimulation des Calciumtransports sich als vorteilhaft erweisen.

[0037] Zusammensetzungen zur Verwendung bei der vorerwähnten Behandlung umfassen eine wirksame Menge der 2 α -Methyl-20(S)-19-norvitamin D-Verbindung gemäß der Definition durch die vorstehende Formel I als Wirkstoff und einen geeigneten Träger. Eine wirksame Menge einer derartigen Verbindung zur erfundungsgemäßen Verwendung beträgt 0,01 µg bis 50 µg pro Gramm der Zusammensetzung und kann topisch, transdermal, oral oder parenteral in Dosen von 0,1 µg/Tag bis 10 µg/Tag verabreicht werden. Die Verbindung kann in Form von Cremes, Lotionen, Salben, topischen Pflastern, Pillen, Kapseln oder Tabletten oder in flüssiger Form als Lösung, Emulsion, Dispersion oder Suspension in pharmazeutisch unbedenklichen und verträglichen Lösungsmitteln oder Ölen zubereitet werden. Derartige Präparate können zusätzlich weitere pharmazeutisch unbedenkliche oder vorteilhafte Bestandteile enthalten, z. B. Stabilisatoren, Antioxidationsmittel, Emulgatoren, fargebende Mittel, Bindemittel oder Geschmacksmodifikatoren.

[0038] Die Verbindung wird vorteilhafterweise in Mengen verabreicht, die dazu ausreichen, die Differenzierung von Promyelozyten zu normalen Makrophagen zu bewirken. Dosierungen gemäß den vorstehenden Angaben sind geeignet, wobei darauf hinzuweisen ist, dass die angegebenen Mengen je nach der Schwere der Krankheit und dem Zustand und der Reaktion des Subjekts anzupassen sind, wie es aus dem Stand der Technik bekannt ist.

[0039] Die erfundungsgemäß geeigneten Zubereitungen können daher einen Wirkstoff in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger und gegebenenfalls weiteren therapeutischen Bestandteilen enthalten. Der Träger muss in dem Sinn "verträglich" sein, dass er mit den übrigen Bestandteilen der Zubereitungen verträglich ist und für den Empfänger unschädlich ist.

[0040] Erfundungsgemäß geeignete Zubereitungen für die orale Verabreichung können in Form von diskreten Einheiten, wie Kapseln, Dragees, Tabletten oder Pastillen, vorliegen, die jeweils eine vorgegebene Menge des Wirkstoffes enthalten; in Form von Pulvern oder Granulaten; in Form einer Lösung oder einer Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder in Form einer Öl-in-Wasser-Emulsion oder einer Wasser-in-Öl-Emulsion.

[0041] Zubereitungen für die rektale Verabreichung können in Form von Suppositorien vorliegen, die den Wirkstoff und einen Träger, z. B. Kakaobutter, enthalten, oder sie können in Form eines Klistiers vorliegen.

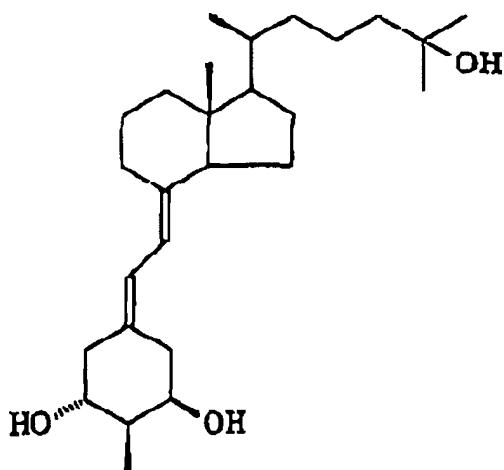
[0042] Zubereitungen, die sich für die parenterale Verabreichung eignen, umfassen ein steriles öliges oder wässriges Präparat des Wirkstoffes, das vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des Empfängers ist.

[0043] Für die topische Verabreichung geeignete Zubereitungen enthalten flüssige oder halbflüssige Präparate, wie Einreibemittel, Lotionen, Auftragemittel, Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen, wie Cremes, Salben oder Pasten; oder Lösungen oder Suspensionen, wie Tropfen; oder Sprühmittel.

[0044] Die Zubereitungen können zweckmäßigerweise in Einheitsdosisform dargereicht werden und sie lassen sich nach beliebigen, auf dem Gebiet der Pharmazie bekannten Verfahren herstellen. Unter dem Ausdruck "Dosiseinheit" ist eine Einheitsdosis, d. h. eine einzelne Dosis, zu verstehen, die einem Patienten in Form einer physikalisch und chemisch stabilen Dosiseinheit verabreicht werden kann, die entweder den Wirkstoff als solches oder ein Gemisch des Wirkstoffes mit festen oder flüssigen pharmazeutischen Verdünnungsmitteln oder Trägern umfasst.

Patentansprüche

1. Verwendung von 2 α -Methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ der Formel



bei der Herstellung eines Arzneimittels für einen Knochen austauschvorgang.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei es sich beim Knochen austauschvorgang um den Austausch einer Hüfte oder eines Knies handelt.
3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei 2α-Methyl-19-nor-20(S)-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ oral, parenteral, oder transdermal verabreicht wird.
4. Verwendung nach Anspruch 1, wobei 2α-Methyl-19-nor-20(S)-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ in einer Dosierung von 0,1 µg bis 10 µg pro Tag verabreicht wird.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

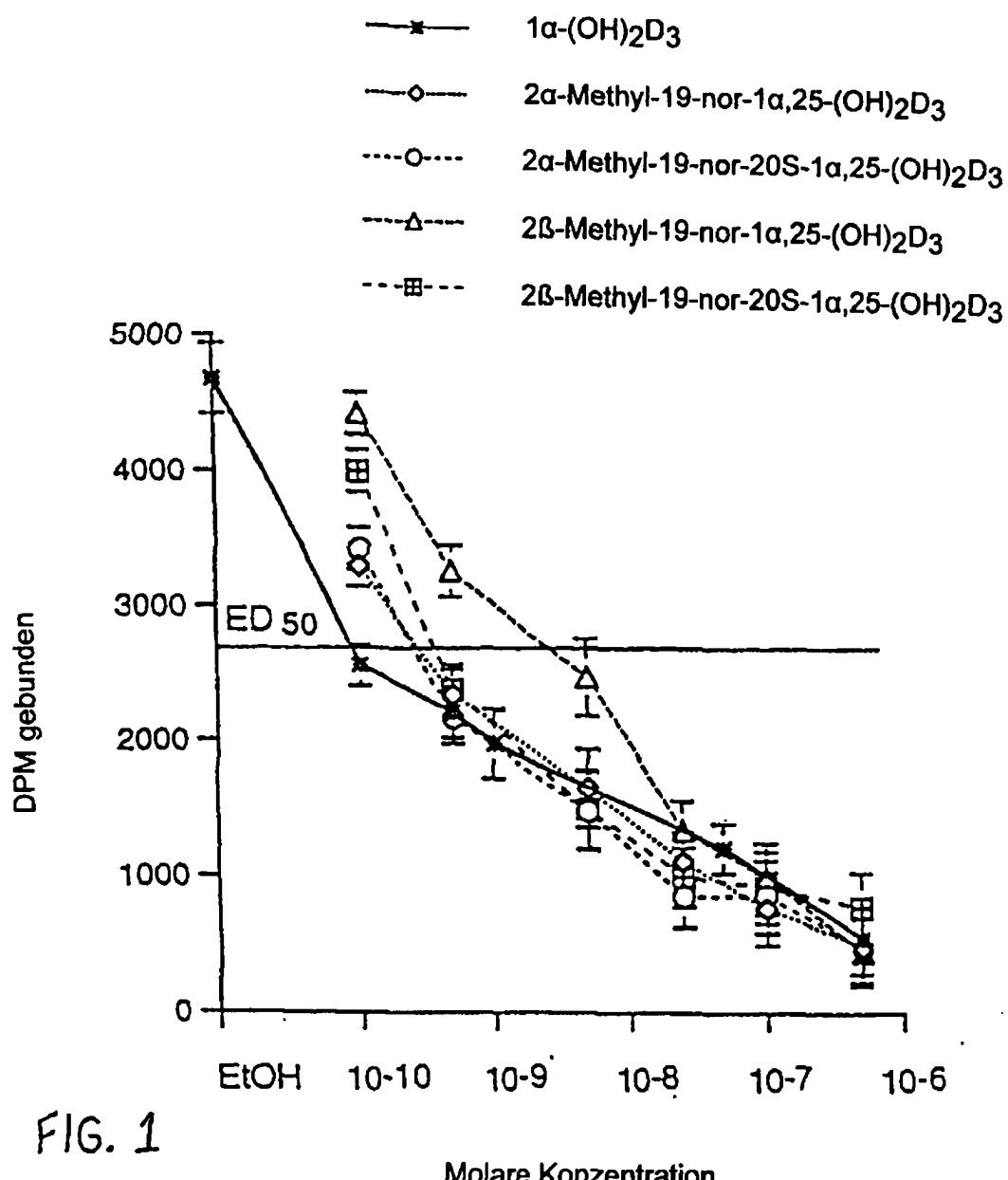
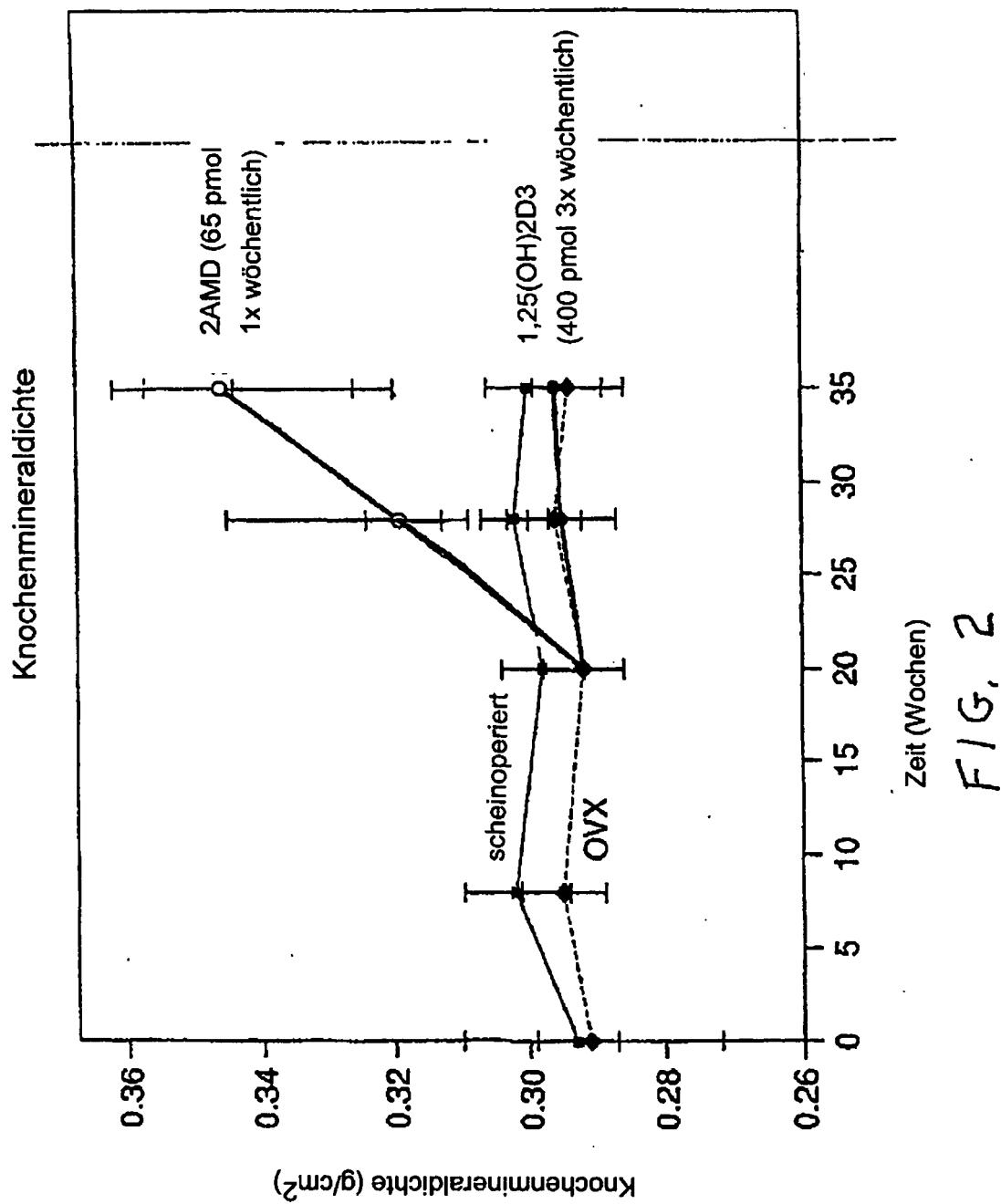


FIG. 1

Molare Konzentration



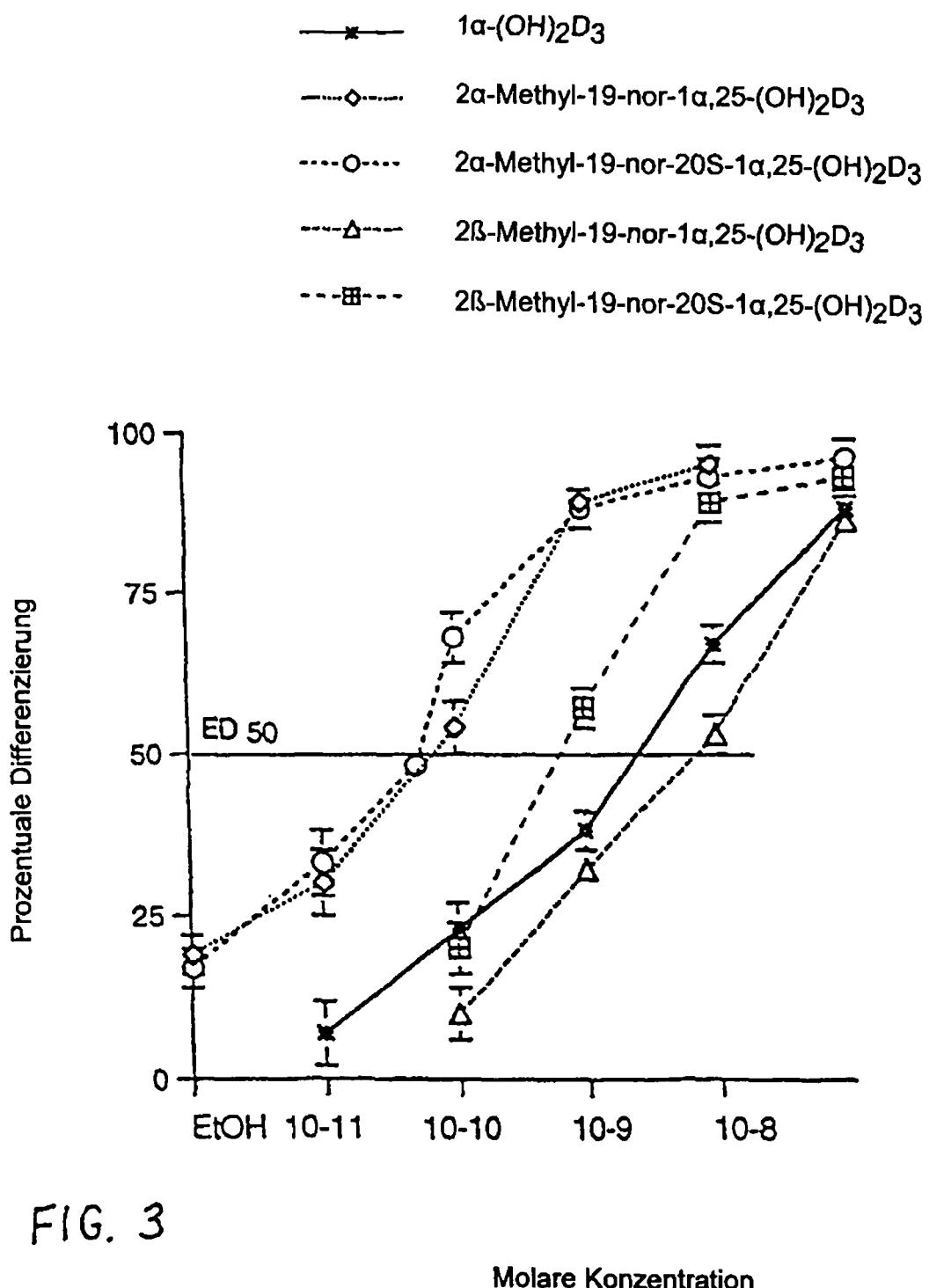


FIG. 3

Molare Konzentration