

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07J 5/00

(45) 공고일자 1985년08월20일
(11) 공고번호 특 1985-0001208

| | | | |
|-----------|----------------|-----------|----------------|
| (21) 출원번호 | 특 1981-0000285 | (65) 공개번호 | 특 1983-0005263 |
| (22) 출원일자 | 1981년01월30일 | (43) 공개일자 | 1983년08월03일 |

(30) 우선권주장 117,401 1980년01월31일 미국(US)
(71) 출원인 디 엣즌 캠퍼니 제라아드 토마스
미합중국 미시간주 카라마즈으시

(72) 발명자 도널드 에모리 에이아
미합중국 미시간주 카라마즈으시 사우스 다아트 마우스 319
카알 알빈 쉬라겔
미합중국 미시간주 카라마즈으시 파인 그로오브 레인 3411
(74) 대리인 차윤근, 차순영

심사관 : 최의하 (책자공보 제1097호)

(54) 17 α -아실옥시-5 β -코르티코이드 및 17 α -아실옥시-5 α -코르티코이드의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

17 α -아실옥시-5 β -코르티코이드 및 17 α -아실옥시-5 α -코르티코이드의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

다수의 특허에서 국소 항염제로서 유용한 여러 가지 17 α -하이드록시 코르티코이드에 대해서 기술하고 있다. 2 α -메틸, 9 α -플루오로, 6 α -메틸, $\Delta^{1,4}$, 16-알킬 및 6 α -플루오로와 같은 여러가지 치환체 및/ 혹은 유도체는 약리작용을 촉진시키는 것으로 보고되었다.

일반적으로 6 α -메틸, $\Delta^{1,4}$, 또는 9 α -플루오로와 같은 코르티코이드 작용을 촉진시키는 치환체들은 또 한간에 의한 17 α -하이드록시 코르티코이드의 신진대사 전환에 대한 저항을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 다시 말하면, 보다 효력있는 치환된 스테로이드는 더 서서히 신진대사된다.

일반적으로, 21-할로 스테로이드는 전신 부작용에 대한 국소 항염작용의 좋은 비율 및/ 혹은 촉진작용을 제공하는 것으로서 보고되었다(미국특허 제3,721,687 및 3,992,422호 참조).

미국특허 제4,051,055호에서는 국소 항염제로서가 아니라 코르티코이드의 합성시 중간체로서 21-할로 스테로이드를 기술하고 있다. 미국특허 제3,502,700호에서는 여러 가지 21-할로 스테로이드를 월경분비작용에 유용한 것으로 기술하고 국소 항염작용에 대해서는 언급하고 있지 않다. 상기 모드 21-할로 스테로이드는 Δ^4 -와 $\Delta^{1,4}$ -9, 21-디할로-11 β -하이드록시-16-알킬스테로이드이다. 많은 이러한 것들은 ".....특히 우수한 국소 항염작용 및/ 혹은 당성피질 질용에 대한 국소 항염작용의 비율"을 갖는 것으로서 기술되고 있다. 미국특허 제3,721,687호의 명세서에서는 수많은 치환체를 양호하거나 특허 양호한 것으로 인정하고 있다. 이러한 치환체들은 Δ^4 ; 9 α -클로로-11 β -하이드록시-16-메틸-17-프로피오네이트; 적어도 탄소원자가 3개인 9 α -플루오로-11-하이드록시-16 α -메틸-17-에스테르와 9 α -플루오르-11-케톤-16-메틸 또는 16-메틸렌 스테로이드가 있다. 특히 양호한 화합물은 "9 α , 21-디플루오로-16-메틸렌-17-프로피오닐옥시-1, 4-디엔-3, 11, 20-트리온"이라 하고 있다.

사실상 국소 항염작용을 갖는 코르티코이드 스테로이드는 Δ^4 또는 $\Delta^{1,4}$ 스테로이드이다. 미국특허 제3,055,922호에서는 실제적인 모든 목적을 위해서 전신작용이 제거됨과 동시에 관련 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드의 국소 항염작용을 보유하고 있다는 일련의 5 α -스테로이드에 대해서 기술하고 있다. 그 출원인들은 미국특허 제3,055,922호의 "5 α " 스테로이드가 사실상 "5 β "이었다는 사실을 내세워 왔다. 이 물질은 본 발명의 상세한 설명에서 충분히 기술될 것이다.

그러므로 미국특허 제3,721,687호와 제3,055,922호에서는 국소 항염작용과 전신작용을 분리시키고 있다.

그러나 미국특허 제3,721,687호에선서는 17 α -아실옥시- $\Delta^{1,4}$ -스테로이드가 작용분열이 좋다고 설명하고 있는 반면 미국특허 제3,055,922호에서는 17 α -하이드록시-5 α 스테로이드가 작용분열이 좋다고 주장하고

있다. 본 발명에서는 17α -아실옥시- 5α -스테로이드나 17α -아실옥시- 5β -스테로이드가 예기치 못하게 우수한 작용분열을 갖고 국소 항염 국소/전신을 높다는 것을 명시하고 있다.

독일공보 제2,905,674호에서는 5α -프레그난을 본 발명과 반대물인 관련 $\Delta^{1,4}$ - 17α -아실레이트로 전환시키는 공정을 기술하고 있다. 그 공정의 단계는 (1) 트리메틸실릴(TMS) 유도체로서 11β -수산기의 보호(실시예 1), (2) 5α - 17α -아실- 11β -TMS 스테로이드를 얻기 위한 17α -수산기의 에스테르화(실시예 2), (3) 5α -A순환을 $\Delta^{1,4}$ -A순환으로 탈수소화(산화)(실시예 3)과 (4) TMS 보호기의 제거(실시예 4)로 구성되어 있다. 이 공정에서 5α - 17α -아실스테로이드가 언급되어 있지만 유리 11β -수산기를 갖고 있는지 않다. 또한 상기 화합물을 유용한 약리작용을 갖는 것으로서가 아니라 오로지 중간체로서만 기술하고 있다.

본 발명에서는 국소 항염작용과 전신작용 사이에서 우수한 분열을 갖는 17α -아실옥시- 5α -스테로이드(IV)과 17α -아실옥시- 5β -스테로이드(I)에 대해서 기술하고 있다.

또한 본 발명에서는 본 발명의 17α -아실옥시- 5β -스테로이드(I) 제조의 중간체로서 유용한 17α -아실옥시- 5β - $\Delta^{9(11)}$ 스테로이드(III)와 17α -아실옥시- 5β -9, 11-에폭시스테로이드(II)에 대해서 기술하고 있다.

또한, 본 발명에서는 본 발명의 17α -아실옥시- 5α -스테로이드(IV) 제조의 중간체로서 유용한 17α -아실옥시- 5α -21-하이드록시 스테로이드(IV E)에 대해서 기술하고 있다.

마찬가지로, 본 발명에서는 (1) 수소첨가 촉매 존재하에서 상응하는 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(IA)를 수소첨가시키고, (2) 5α -이성체로부터 5β -이성체를 분리시켜 17α -아실옥시- 5β -스테로이드(I)을 제조하는 방법에 대해서 기술하고 있다.

역시 본 발명에서는 (1) 수소첨가 촉매 존재하에서 하기 상응하는 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(II A와 III A) 수소첨가시키고 (2) 5α -이성체로부터 5β -이성체를 분리시켜 각각 17α -아실옥시- 5β -9, 11-에폭시-스테로이드(II) 또는 17α -아실옥시- 5β - $\Delta^{9(11)}$ 스테로이드(III)를 제조하는 방법에 대해서 기술하고 있다. 마찬가지로 본 발명에서는 (1) Δ^4 - 17 , 21-보호된 스테로이드(IV B)를 얻기 위해서 포름알데히드와 반응시킴으로서 Δ^4 - α , 21-디하이드록시 스테로이드(IV A)의 17α -및 21-하이드록시기를 보호하고, (2) 17, 21-보호된 5α -스테로이드(IV C)를 얻기 위해서 리튬-암모니아와 반응시키면서 Δ^4 -이중결합을 환원시키고 (3) 17, 21-보호기를 제거하는 것으로 구성되어 있는 17α -21-디하이드록시- 5α -스테로이드(IV D)의 제조방법에 대해서 기술하고 있다.

본 발명의 17α -아실옥시- 5β -코르티코이드(I)은, 본 기술에 숙련된 사람들에게 잘 알려졌으나 공지 화합물로부터 공지방법에 의해서 쉽게 제조될 수 있는 구조식(IA)의 관련 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 수소첨가시켜 가장 쉽게 제조된다.

본 기술에 숙련된 사람들에게 잘 알려진 바와 같이 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(IA) 출발물질을 수소첨가시킨다. Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(IA)를 에틸아세테이트, 아세톤, THF, 톨루엔과 같은 적당한 유기용매와 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜에 용해시킨다. 수소첨가 촉매 존재하에서 반응을 실시한다. 이러한 촉매들은 본 기술에 숙련된 사람들에게 잘 알려져 있으며 그 예로는 탄소를 기제로 한 팔라듐, 탄소를 기제로 한 백금, 이산화백금, 탄산바륨을 기제로 한 팔라듐 또는 탄산칼슘을 기제로 한 팔라듐, 알루미나를 기제로 한 로듐, 탄소를 기제로 한 로듐, 황산바륨을 기제로 한 팔라듐 또는 산화아연을 기제로 한 팔라듐 등과 같은 불균질의 촉매가 있다. 트리스(트리페닐포스핀)로듐(I) 염화물과 같은 용해성 촉매도 이용할 수 있다. 또한 강산 또는 강염기성 촉매도 선택적으로 사용할 수 있다. 적당한 강산으로서는 염산 또는 과염소산과 같은 무기산과 P-톨루엔 술폰산 또는 2, 4-디니트로벤젠 술폰산과 같은 유기산이 있다. 적당한 강염기로서는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 무기염기와 트리에틸아민 또는 1, 4-디아자비시클로[2, 2, 2]옥탄(Dabco)과 같은 유기염기 있다. 반응은 1-10기압의 수소존재하에서 실시된다. 1-2기압을 이용하면 편리하다. 바람직하다면 이보다 더 높은 압력을 이용할 수 있다.

수소가 바람직할 정도로 완전 소비될 때까지 20-25°에서 반응을 실시한다. 이보다 더 낮거나 높은 온도도 적당하지만 실온이 가장 적합하다. 수소가 완전 소비될 때 혼합물을 여과하고 여액은 감압하에서 농축시킨다. 농축액은 5α 와 5β 이성체의 혼합물을 함유한다. 5β 이성체는 R_9 이 불소일 때 입체특이성을 갖는다. C환이 9, 11-에폭시(II A) 또는 $\Delta^{9(11)}$ (III A)일 때 5β -이성체가 지배적으로 많다. 5β 와 5α 이성체의 동량의 혼합물은 R_9 이 수소이고 R_{11} 이 수산기일 때 형성된다. 이 비율은 실험조건 및 수소첨가제의 특별구조에 의존한다.

5β 와 5α 이성체의 혼합물은 본 기술에 숙련된 사람들에게 잘 알려진 바와 같이 크로마토그라피에 의해서 분리된다. 실리카겔 Florisil 및 알루미나와 같은 흡착제를 이용할 수 있다. 메탄올, 아세톤, 에틸아세테이트, 에테르, 염화메틸렌, 헥산, Skellysolve B와 클로로포름과 같은 여러 가지 유기용매를 단일로 혹은 그들의 조합물로 용리를 위해 사용할 수 있다. CMR에 의해서 결정된 5β 배열의 스테로이드 생성물을 함유하는 유분을 혼합 농축하며 바람직한 17α -아실옥시- 5β -생성물(I)을 얻는다. 바람직하다면 적당한 용매로부터 결정화하여 더 정제한다.

Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(IA-III A)가 수소첨가될 때 두 이성체 생성물 5α 와 5β (I-II)가 형성될 수 있다. 미국특허 제3,055,922호에서는 적당한 신규의 금속촉매로 Δ^4 -와 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 수소첨가함으로 수율이 좋고 순수한 5α -이성체만을 얻는다고 기술하고 있다. 상기 미국특허 제3,055,922호는 1961년

에 출원되었다. 1972년에 J.L. Gough, J.P. Guthrie와 J.P. Stothers [J.C.S. Chem. Comm., 979] (1972)는 CMR에 의하여 A/B환 접합의 입체화학을 결정하는 방법을 나타내고 있다. 이 저작자들은 A/B환 접합이 이스(5 β)일 때 C₁₉ 탄소원자는 약 11-12ppm까지 적게 차폐된다. 이러한 증거와 그들의 실험을 근거로 해서 출원인들은 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드가 본 발명에서 규정한 조건하에서 수소첨가될 때 생성된 이성체는 주로 5 β 이고 미국특허 제3,055,922호에서 기술한 5 α 가 아니다라는 결정을 내렸다. 미국특허 제3,055,922호에 대한 출원서를 출원할 당시 CMR 분광법은 이용되지 않았다.

더우기 E.L. Shapiro 일행은 (J. Chem. Soc., Chem. Comm. 1976, 961) 1976년에 Δ^4 -및 $\Delta^{1,4}$ -3-케토-9 α -플루오로를 수소첨가하여 오로지 5 β -이성체가 형성되었다는 것을 기술하였다. 5 β -스테로이드(I)를 제조하는 양호한 방법은 차트 A에서 기술한 바와 같이 관련 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(I A, 여기서 R₉은 불소 또는 염소임)을 수소첨가하는 것이다.

또 다른 방법은 9, 11-에폭시-스테로이드(II A) 또는 $\Delta^{9(11)}$ -스테로이드(III A)를 수소첨가하여 관련 9, 11-엑폭시-5 β -스테로이드(II) 또는 $\Delta^{9(11)}$ -5 β -스테로이드(III)로 만드는 것이다. 17 α -아실옥시-5 β -9, 11-에폭시 스테로이드(II)는 주의깊게 조절된 반응조건하에서 바람직한 17 α -아실옥시-5 β -스테로이드(I, R₉은 염소이고 R₁₁은 수산기임)로 전환될 수 있다(실시예 129 참조). 17 α -아실옥시-5 β - $\Delta^{9(11)}$ -스테로이드(III)는 본 기술에 숙련된 사람에게 잘 알려진 방법에 의하여 바람직한 17 α -아실옥시-5 β -스테로이드(I, R₉과 R₁₁이 염소임)로 전환될 수 있다.

담즙산 중간체로부터 5 β -출발물질을 제조할 수 있다. 예를 들면 11 α , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 21-아세테이트[E.P. Oliveto 일행이 지은 J. Amer. Chem. Soc. 80, 6687(1958) 참조]는 17 α -아실옥시-5 β - $\Delta^{9(11)}$ -스테로이드(III) 제조의 중간체인 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 21-아세테이트로 쉽게 전환될 수 있다.

본 기술에 숙달된 사람은 출발물질로 여러가지 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 사용하여 수소첨가함으로 관련 5 β - 및 5 α -스테로이드를 제조하고 스테로이드의 B, C 또는 D환을 개조하여서 약리적으로 활성인 바람직한 17 α -아실옥시-5 β -스테로이드(I)를 얻는다.

Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(I A)의 수소첨가는 스테로이드의 B, C 및 D환에 부착된 여러가지 치환제에 실시되었다. Δ^4 -(실시예 74)와 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(실시예 53, 73, 및 80)는 수소첨가에 적당한 출발물질이다. 예를 들면 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17, 21-프로피온산염은 관련 Δ^4 -스테로이드(실시예 74)와 관련 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(실시예 75)로부터 제조되었다. 11 β -하이드록실(실시예 53, 73, 74, 76 및 78)과 11-케토(실시예 80) 스테로이드를 수소첨가하여 관련 5 β -스테로이드를 얻었다. C-16에서 16 β -메틸(실시예 53, 73, 74 및 176), 16 α -메틸(실시예 104, 107, 113 및 120)과 16-수소(실시예 78, 80 및 114)스테로이드 모두가 이용되었다. C-9에서 9 α -클로로(실시예 115-117), 9, 11-에폭시(실시예 125)와 $\Delta^{9(11)}$ (실시예 38 및 44) 모두 이용될 수 있다. C-6에서 6 α -메틸(실시예 80)과 6 α -플루오로(실시예 81)가 이용되었다. C-21에서 하이드록실(실시예 89), 에스테르(실시예 74, 81, 113), 염소(실시예 53, 73, 및 80), 메실레이트(실시예 76 및 104)와 불소(실시예 117)와 같은 여러가지 관능기를 모두 이용할 수 있다.

주어진 5 β , 17 α -아실레이트(I)는 관련 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -전구체의 수소첨가가 아닌 다른 방법으로 제조될 수 있다. 예를들면, 21-클로로-9 α -플루오로-16 β -메틸-11 β , 17 α -디하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피온산염(I)은 수소첨가에 의해서 관련 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(I A)로부터 제조되었다(실시예 53 참조). 상기 화합물은 관련 $\Delta^{1,4}$ -17 α -하이드록시-21-벤조에이트, 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 21-벤조에이트를 출발물질로 하여 다음 반응을 거쳐 제조되었다 : 수소첨가(제조 2) 21-벤조에이트가 가수분해(실시예 22), 17-프로피온산염의 제조(실시예 24) 21-메실레이트(실시예 29)의 제조와 염소에 의한 21-메실레이트의 치환(실시예 34).

그러므로 합성초기에 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 수소첨가한 후에 다른 치환 및/또는 개조를 실시하거나, 또는 스테로이드 분자를 치환 및/혹은 개조하고 합성의 마지막 단계에 스테로이드 A환의 불포화를 환원시킬 수 있다.

일반적으로 수소첨가될 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(I A)는 9 α -위치에 불소원자를 갖고 11 β -위치에 수산기를 갖는다. 그러나 9 및 11위치에 아중결합을 ($\Delta^{9(11)}$) 갖는 Δ^4 와 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 수소첨가하여 관련 5 β -프레그난을 제조할 수 있다. $\Delta^{9(11)}$ -5 β -스테로이드는 9 α , 11 β -디클로로-5 β -스테로이드(I)을 제조하는데 유용하다[실시예 38-43 및 44-52의 9 α , 11 β , 21-트리클로로-5 β -스테로이드 참조]. 마찬가지로 9 및 11위치에 에폭시기(9, 11-에폭시)를 갖는 Δ^4 -및 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드는 9 α -클로로-11 β -하이드록시-5 β -스테로이드를 제조하는데 유용하다. 9, 11-에폭시-5 β -스테로이드는 9 α -플루오르-11 β -하이드록시-5 β -스테로이드를 제조하는데 유용하지 못한데 그 이유는 에폭시화물이 불화수소와 반응할 때 바람직한 9 α -플루오로-11 β -하이드록시-5 β -스테로이드가 수소 %만 생성되기 때문이다.

9 α -클로로-11 β -하이드록시-5 β -스테로이드(I)은 4차 염화아민(예를 들면, 테트라부틸암모늄 클로라이드) 또는 디클로로비스(벤조니트릴) 팔라듐(II) 존재하에서 주의깊게 조절된 조건으로 염화수소와 반응시킴으로서 관련 9, 11-에폭시-5 β -스테로이드로부터 얻어진다.

5α -스테로이드(IV)는 관련 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(I A)의 수소첨가시 소량으로 생성된다. 그러나 5α -스테로이드(IV)를 제조하기 위한 양호한 방법은 관련 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(I A)의 수소첨가에 의해서가 아니라 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드의 입체 선택적 금속-아민환원에 의한 것이다.

스테로이드는 암모니아 존재하에서 나트륨 또는 메틸아민, 에틸아민 또는 에틸렌 디아민과 같은 알킬아민 또는 암모니아 존재하에서 리튬으로 환원된다. (액체암모니아 존재하에서 리튬이 양호함). 리튬-암모니아 환원을 실시하기 전에 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드의 프레그난 측쇄를 보호해야 한다. 측쇄는 본 기술에 숙달된 사람들에게 잘 알려진 바와 같이 17, 20, 20, 21-비스디옥시(비스메틸렌옥시기 바람직함) 유도체로서 편리하게 보호된다(미국특허 제2,888,456 및 2,888,457호 참조).

THF, 디엘릴에테르 또는 디옥산과 같은 불활성 유기희석제내에서 Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 -60° 내지 -80° 에서 액체암모니아에 리튬을 용해시킨 용액에 첨가한다. 반응은 TLC에 의해서 감시되고 반응종료(약 1시간)시 본 기술에 숙달된 사람에게 잘 알려진 바와 같이 이루어진다. 본 기술에 숙달된 사람들에게 잘 알려진 바와 같이, 입체특이성의 감소후에 하이드록시 보호기는 산가수분해에 의해서 제거된다. 초산이 적당하다. 5α -출발물질은 바람직한 5α -배위를 갖는 사포게닌으로부터 얻어질 수 있다. 예를 들면 헤코게닌으로부터 유도된 3β -하이드록시- 5α -프래그나-9(11), 16-디엔-20-온-3-아세테이트는 본 기술에 숙달된 사람에게는 자명한 바와 같이 본 발명의 5α -스테로이드(IV)의 제조를 위한 출발물질이다. 이 중간체는 17α , 21-디하이드록시-16 β -메틸- 5α -프래그-9(11)-넨-3, 20-디온 21-아세테이트로 전환될 수 있다고 J. Attenburrow 일행이 지은 J. Chem. Soc. 1961, 4547에 기록되어 있다.

Δ^4 -또는 $\Delta^{1,4}$ 0중결합을 환원시켜서 5α -스테로이드를 생성하고 보호기를 가수분해시켜서 17α , 21-디하이드록시- $\Delta^{9(11)}$ - 5α -스테로이드(제조 18)를 생성시킨 다음 C-17에서 스테로이드를 아실화한다. 여기서 C-9, 11 및 21에 많은 개조를 함으로 바람직한 5α -스테로이드(IV)를 제조할 수 있다. 예를 들면 21-클로로- 5α -스테로이드(IV)가 바람직하다면, 수산기를 메실레이트로 전환시키고(실시예 205 참조), 계속하여 21-클로로치환체로 전환시킨다(실시예 206, 단계 3, 및 실시예 251, 단계 1 참조). C-21에서 치환되지 않은 5α -스테로이드(IV)가 바람직하다면 21-클로로 스테로이드로부터 제조된다(실시예 221 참조). 만일 9α , 11 β -디클로로- 5α -스테로이드(IV)가 바람직하다면, 본 기술에 숙련된 사람들에게 잘 알려진 바와 같이 관련 $\Delta^{9(11)}$ - 5α -스테로이드로부터 제조될 수 있다(실시예 251, 단계 2 및 실시예 374 참조). 수많은 국소활성 항염 스테로이드는 C-9에 불소원자를 갖고 있다. C-9에 수소원자가 있는 5α -스테로이드가 바람직하다면 관련 9α -브로모- 5α -스테로이드부터 쉽게 제조할 수 있다. (실시예 266 및 383 참조). 21-인산염(실시예 314-328), 21-인산이 나트륨(실시예 329-343), 21-헤미호박산염(실시예 344-358) 및 21-나트륨 헤미호박산염(실시예 359-373)은 본 기술에 숙달된 사람들에게 잘 알려진 방법에 의해서 제조된다.

본 발명의 17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)는 항염코르티코스테로이드로 치료하면 감응하기 쉬운 혼혈등물에 국소적으로 이용하거나 국소적으로 투여할 때 치료학적으로 유용한 항염제이다. 17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)은 국소투여에 특히 유용한데, 그 이유는 상기 화합물들이 높은 국소효력과 낮은 전신작용을 위해 이용될 때 현재 치료학에서 이용되고 있는 코르티코이드에 비해 국소 항염작용에 대하여 별로 바람직하지 못한 전신 코르티코이드작용을 거의 일으키지 않는 유일한 조합을 갖기 때문이다.

17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)는 염증을 일으킨 피부, 눈, 외의(外耳)와 입의 점막, 코, 호흡기관, 질(腫), 직장 및 결장에 국소투여된다. 이들은 용액, 로션, 크림, 연고, 젤, 풀, 에어로졸, 밴드 또는 테이프구약, 관장, 좌약 등과 같은 보통 약제형태로 악제현탁액 또는 용액으로서 상기 부위에 투여된다. 천식, 알레르기성 비염 및 기타 호흡기질환 염증을 치료하기 위해서 흡입을 위한 에어로졸 분말, 용액 및 현탄액과 같은 약제형태를 이용한다.

17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)는 용액, 현탄액 또는 용액-현탁액 형태로 동내(예를 들면, 관절내) 또는 부드러운 조직에 주사함으로서 국소적인 병소내 치료에 유용하다. 클로트리마졸, 디클로록신, 마이코나졸, 네오마이신, 겐타마이신, 클린다마이신 등과 같은 항진균제 및 항균제와 17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I) 또는 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)의 조합약제형태가 2차 감염되고 염증 있는 부위 특히 피부, 눈 외의(外耳)의 관, 직장 및 질의 치료에 유용하다.

21-헤미호박산염 또는 21-인산염의 수용성 에스테르(약리적으로 수용할 수 있는 염)는 흡입 및 동내주입을 위해 눈 및 귀 구약으로 직장 및 질제제로서 유용하다.

사용된 약제형태의 규정식이법과 그 농도 및 투여회수는 특정위치 및 치료조건, 염증이난 병소의 심한정도, 특정 17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)의 흡력, 염증의 상태와 과정, 환자의 나이와 조건과 피부 및 국소염증 치료에 숙달된 사람들에게 잘 알려진 인자에 따라 다르다.

약의 농도범위와 피부, 비공, 질, 직장, 결장 및 외의의 염증부위에 국소적으로 투여되는 17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)와 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)의 규정식이법은 매일 1-4회로 약 0.005% 내지 약 2.5%이다. 일반적으로 바람직한 농도는 0.01% 내지 0.2%이다. 이와 똑같은 농도가 눈에 이용되지만 상태와 병정도에 따라 하루에 1-8번 투여한다. 천식 또는 호흡기관의 기타 염증성을 치료하기 위해서 각각 0.001 내지 2.0mg의 코르티코스테로이드를 함유하게 하여 분무 또는 흡입을 매일 2-3회 실시한다. 11α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)의 1-100mg의 양은 관절, 조직강 및 부드러운 조직의 병소 염증을 치료하기 위해 투여된

다. 주사회수와 용적은 병소 크기, 심한 정도 및 치료반응에 따라 다르다.

17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)가 국소적으로 유용한 염증질환의 예로는 (1) 건선, 과민성, 신경성, 접촉 및 알레르기성 피부염, 티캐니 플래너스, 원형탈모증 및 면역질환과 같은 피부병 (2) 항문소양증, 음문(陰門) 및 직장 또는 결장염 (3) 결막염, 표재성반점 각막염 및 눈의 대상포진 각막염 (4) 접촉성, 알레르기성 및 외이관의 소태된 악성이염과 (5) 비염 및 천식과 같은 알레르기성 염의 호흡기질환이다.

17α -아실옥시- 5β -코르티코스테로이드(I)과 17α -아실옥시- 5α -코르티코스테로이드(IV)를 국소적인 병소에 주사함으로서 치료되는 질환의 예로는 (1) 류마티스 관절염, 점액낭염 및 건주위염 (2) 원형탈모증, 낭포성 여드름, 켈로이드, 비대반홍질환과 국소, 치료저항성 피부질환이 있다.

정 의

하기 설명과 정의는 명세서 및 청구범위를 포함한 전 출원서를 통하여 이용된 용어이다.

모든 온도는 섭씨이다.

TLC는 얇은 크로마토그라피를 나타낸다.

THE는 테트라하이드로푸란을 나타낸다.

DMF는 디메틸포름아마이드를 나타낸다.

SSB는 헥산 이성체 혼합물이다.

P-TSA는 P-톨루엔суلف산이다.

식염은 포화염화나트륨 수용액이다.

I R은 무기기름 전고제 시료로 결정된 적외선 분광이다.

CMR은 제2클로포름에서 ^{13}C 자기 공명분광이며 C-19의 화학이동은 TMS로부터 ppm(δ)다운필드로 보고된다.

NMR은 핵(양성자) 자기 공명분광이고 화학이동은 TMS로부터 ppm(δ) 다운필드로 보고된다.

$[\alpha]_D^{25}$ 는 25° 의 디옥산에서 1%용액의 편광판의 회전(비광학회전)각이다.

용매쌍이 이용될 때, 이용된 용매비는 부피비이다.

약학적으로 수용할 수 있는 이란 용어는 약학 독물학적 견해로부터 환자에게 적용할 수 있고 조성, 제재, 안정성, 환자의 수용성과 생화학적 이용에 관한 물리학적-화학적 견지로부터 제약제조학자가 이용할 수 있는 물질이나 성질을 뜻한다.

R₂는 수소, 불소 또는 염소원자 또는 메틸기이다.

R₆는 수소, 불소 또는 염소원자 또는 메틸기이다.

R₇는 수소, 불소 또는 염소원자이다.

R₉는 수소, 불소 또는 염소원자이다.

R은 수소원자 또는 탄소수 1-4인 알킬기이다.

R₁₁은 염소원자 또는 하이드록시기일 때 R₁₁과 C₁₁사이의은 β 배열에서 단일결합이고, R₁₁이 산소원자일 때 R₁₁과 C₁₁ 사이의은 이중결합이다.

R₁₆ α 수소, 불소 또는 염소원자 또는 메틸기이다.

R₁₆ β 수소원자 또는 메틸기이다(단, R₁₆ α 또는 R₁₆ β 가 수소원자이다).

R₁₇은 탄소수 1-6인 알킬, 페닐, P-메틸페닐, P-카르복시페닐 또는 P-카르보알콕시페닐이다.

R₂₁은 수소, 불소, 염소 또는 브롬원자 또는 -OR_{21a} 또는 -OSO₂CH₃기이다.

R_{21a}은 수소원자, -COR_{21b} 또는 -PO(OH)₂와 약리적으로 수용할 수 있는 그의 염이다.

R_{21b}은 탄소수는 1-6인 알킬, 페닐, P-메틸페닐 또는 P-카르복시페닐, P-카르보알콕시페닐, -CH₂CH₂COOH 및 약리적으로 수용할 수 있는 그들의 염이다.

"~"는 결합된 원자단이 α 또는 β 배열에 있는 것을 나타낸다.는 단일 또는 이중결합이다. "탄소수 1-6인 알킬"란 용어가 사용될 때 그의 이성체를 포함한다.

수소첨가족매는 관련 5 β -스테로이드(I-III)을 얻기 위해서 수소첨가반응을 촉진시키는 첨가제이다.

더 상세한 설명이 없더라도 본 기술에 숙련된 사람은 상기 설명을 기초로 본 발명을 완전하게 실시할 수

있을 것으로 믿는다.

[제조 및 실시예]

제조 1 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 21-아세테이트

아세톤(200ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 21-아세테이트(20g)을 용해시킨 혼합액을 탄소를 기재로 한 팔라듐(5%, 1g) 존재하에서 수소가 완전 소비될 때까지 수소첨가시킨다. 혼합액을 여과시키고, 여액은 감압하에서 농축시킨다. 아세톤 메틸렌 염화물(10/90)에 충전된 실리카겔(200g)로 농축액을 컬럼크로마토그라피한다. 같은 용매로 용리시킨다. 적당량의 용리액을 취하여 농축시키면 생성물을 얻는데 이 생성물은 아세톤-SSB로부터 결정화시킬 때 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 21-아세테이트(유업 215.5° (분해))를 얻는다;

$[\alpha]_D^{25} +72^\circ$; CMR 26.66 δ; IR(mull) 3580, 3380, 1745, 1730, 1680, 1260, 1235, 1190, 1105, 1050, 9900 및 905cm^{-1} .

제조 2 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 21-벤조에이트

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔 3, 20-디온 21-벤조에이트(벤타메타손 21-벤조에이트)를 출발물질로 하는 것 외에 비임계변분을 만들고 제조 1의 일반공정에 따라 융점이 205° (분해)인 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 21-벤조에이트를 얻는다; CMR 26.66 δ; IR 3600, 3340, 1740, 1720, 1695, 1605, 1585, 1490, 1275, 1255, 1125, 1115, 1160, 1045와 710cm^{-1} 와 $[\alpha]_D^{25} +109^\circ$.

제조 3 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔 3, 20-디온

메탄올(600ml), 염화메틸렌(400ml)과 메탄올나트륨 메톡사이드(25%, 13ml)에 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔 3, 20-디온 21-벤조에이트(미국특허 제3,725,392호, 20g)를 용해시킨 혼합액을 불활성대기하, 20~25°C에서 1시간 동안 교반한다. 반응혼합액을 초산(4ml)으로 산성화시킨 후 감압하에서 약 320ml로 농축시킨 다음 메탄올(100ml)에 물(320ml)을 용해시킨 용액으로 희석시킨다. 혼합물을 SSB로 추출한 다음 수용성 메탄올상을 감압하에서 농축시켜 5°로 냉각시킨다. 생성물을 수집한 다음 건조시켜 융점이 215~218.5°인 표제화합물을 얻는다.

제조 4와 5

관련 16 α -메틸 또는 16-수소(R_{16} 은 수소임)를 출발물질로 이용하는 것 외에 비-임계변분을 만들고 제조 3의 일반공정을 따라 다음 화합물을 얻는다.

제조 4 17 α , 21-디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온

제조 5 17 α , 21-디하이드록시-프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온

제조 6 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온-17-프로피오네이트

트리에틸오르토프로피오네이트(11ml)와 P-TAS(0.66g)를 함유하는 THF(220ml)에 17 α -21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온(제조 3, 10g)을 용해시킨 혼합액을 30°C에서 0.5시간 동안 정지시킨다. 이 때 황산(2N, 11ml)을 첨가한다. 그 혼합액을 0.5시간 더 교반하고 중탄산칼륨(1N, 66ml)로 염기성으로 만들고 물로 희석한 다음 감압하에서 농축시킨다. 침전물을 염화메틸렌에 용해시킨 후 중탄산칼륨 수용액으로 세정한 다음 건조 및 농축시켜 표제화합물, TLC, Rf=0.40(아세톤-염화메틸렌 10/90)을 얻는다.

제조 7과 8

제조 4 및 5(컬럼A)의 17, 21-디하이드록시스테로이드를 출발물질로 이용하는 것 외에 비임계변분을 만들고 제조 6의 일반과정을 따라, 컬럼 B의 17-에스테르를 제조한다.

| 제조 | 컬럼 A | 컬럼 B |
|----|------|--|
| 7 | 4 | 17 α , 21-디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 8 | 5 | 17 α , 21-디하이드록시-프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |

제조 9 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트.

피리딘(4ml)와 프로피온 무수물(8ml)에 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트(제조 6, 4.1g)을 용해시킨 혼합액을 3시간 동안 정지시킨다. 반응혼합액을 얼음물 및 아세톤(100ml)으로 회석시킨 후 1시간 동안 정지시킨 다음 감압하에서 농축시킨다. 침전물을 수집하여 SSB-에틸아세테이트(4/1)에 용해시킨 후 중황산칼륨 수용액, 중탄산칼륨 수용액과 염수로 연속 세정한다. 혼합액을 감압하에서 농축 건조하여 얻은 거품을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(500g)로 컬럼크로마토그라피한다. 같은 아세톤-염화메틸렌 혼합액으로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축하여 표제화합물을 얻는다;

NMR(CDCl_3) 0.73, 1.16, 1.36, 1.40, 4.57, 5.6, 6.1, -6.4 및 7.1-7.45 δ

제조 10 및 11

제조 7 및 8(컬럼 C)의 17-에스테르를 출발질을 이용하는 것을 제외하고 비임계 변분을 만들어 제조 9의 일반과정을 따라, 컬럼 D의 17, 21-디에스테르를 얻는다.

| <u>제조</u> | <u>컬럼 C</u> | <u>컬럼 D</u> |
|-----------|-------------|---|
| 10 | 7 | $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\alpha\text{-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔}-3, 20\text{-디온 } 17, 21\text{-디프로페오네이트}$ |
| 11 | 8 | $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-17, 21\text{-디프로페오네이트}$ |

제조 12 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔}-3, 20\text{-디온 } 17\text{-프로피오네이트}$ 21-메실레이트피리딘(39ml)에 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔}-3, 20\text{-디온 } 17\text{-프로피오네이트}$ (제조 6, 8.3g)을 용해시킨 혼합액을 0° 로 냉각시키고 메탄솔포닐클로라이드(9.8ml)를 서서히 첨가한다. 0° 에서 1시간 동안 교반후, 반응혼합물을 전한 염산(30ml)를 함유하는 얼음물을 첨가한다. 침전물을 수집하여 염화메틸렌에 용해시킨 후, 중황산칼륨 수용액, 물 및 중탄산칼륨 수용액으로 각각 연속적으로 세정한다. 혼합액을 감압하에서 건조 및 농축시켜 얻은 거품을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(1kg)로 컬럼크로마토그라피한다. 같은 아세톤-염화메틸렌 혼합액에 용리시킨 다음 적당량을 취하여 농축시켜 표제화합물을 얻는다 :

NMR(CDCl_3) 0.73, 1.16, 1.37, 1.41, 3.20, 4.7, 5.5, 6.0-6.4 및 7.1-7.3 δ

제조 13 및 14

출발물질로서 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔}-3, 20\text{-디온 } 17\text{-프로피오네이트}$ 대신에 제조 7 및 8(컬럼 E)의 21-하이드록시 스테로이드를 사용하는 것을 제외하고 비임계 변분을 만들어 제조 12의 일반과정을 따라 컬럼 F의 21-메실레이트를 얻는다.

| <u>제조</u> | <u>컬럼 E</u> | <u>컬럼 F</u> |
|-----------|-------------|---|
| 13 | 7 | $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\alpha\text{-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔}-3, 20\text{-디온 } 17\text{-프로페오네이트 } 21\text{-메실레이트}$ |
| 14 | 8 | $17\alpha, 21\text{-디하이드로-}5\beta\text{-프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔}-3, 20\text{-디온 } 17\text{-프로페오네이트 } 21\text{-메실레이트}$ |

제조 15 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸프레그나-4, 9(11)-디엔}-3, 20\text{-디온}$

메탄올(700ml)에 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸프레그나-4, 9(11)-디엔}-3, 20\text{-디온 } 21\text{-벤조에이트}$ (미국특허 제3,725,392호 32g)을 용해시킨 혼합액에 물(50ml)에 탄산칼륨(5.3g)을 용해시킨 용액을 첨가하여 $20\text{-}25^\circ$ 에서 약 2시간 동안 교반한다. 혼합액을 냉각시키고 초산(7ml)으로 산정화시킨 다음 물(475ml)로 희석시킨 후 감압하에서 농축시킨다. 침전물을 수집하여 물로 세정하고 건조하여 표제화합물, TLC, Rf=0.70을 얻는다(아세톤-염화메틸렌, 20/80).

제조 16 $16\beta\text{-메틸-}17\alpha, 20 : 20, 21\text{-비스메틸렌디옥시프레그나-4, 9(11)-디엔 } 3\text{-온}$

0° 에서 제조된 포르말린(35%, 250ml)과 염산(250ml)의 용액을 염화메틸렌(900ml)에 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸프레그나-4, 9(11)-디엔}-3, 20\text{-디온}(제조 15, 32g)$ 을 혼탁시킨 교반된 혼탁액에 첨가한다. 혼합액을 20 내지 25° 에서 16시간 동안 교반한 다음 얼음물(500ml)로 희석시킨다. 유기총을 분리하고 차거운 탄산나트륨 수용액, 물로 각각 연속적으로 세정한 다음 감압하에서 건조 농축시킨다. 잔류물을 염화메틸렌에 충전된 실리카겔로 컬럼크로마토그라피한다. 0% 아세톤으로 시작하여 7%로 증가시키면서 아세톤-염화메틸렌 혼합액으로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시켜 얻은 고체를 아세톤-SSB로부터 결정화하여 융점이 $232.5\text{-}237^\circ$ 인 표제화합물을 얻는다 :

$[\alpha]_D^{29} = 239.5 \text{ mm} (\varepsilon = 17,250)$.

제조 17 $16\beta\text{-메틸-}17\alpha, 20 : 20, 21\text{-비스메틸렌디옥시-}5\alpha\text{-프레그-9(11)-네-3-온}$

THF(290ml)에 $16\beta\text{-메틸-}17\alpha, 20 : 20, 21\text{-비스메틸렌디옥시프레그나-4, 9(11)-디엔}-3\text{-온}(제조 16, 22.8g)$ 을 용해시킨 용액을 액체암모니아(1.1l)에 리튬(2.28g)을 용해시킨 용액에 서서히 45분에 걸쳐 -78° 에서 첨가한다. 혼합액을 1시간 더 교반한 다음 염화암모늄(1.7g)을 첨가한다. 암모니아를 증기중탕에서 증발시킨 다음 감압하에서 혼합액을 농축시킨다. 잔류물에 아세톤(600ml)과 물(300ml)을 넣고 교반하고 pH를 염산으로 6으로 조절하고 혼합물을 물(1.1l)로 더 희석한다. 고체를 수집하여 물로 세정한 다음 감압하에서 60° 에서 건조하여 얻은 고체를 수용성 아세톤으로부터 재결정하여 융점이 $247\text{-}255^\circ$ 인 표제화합물을 얻는다 :

CMR 17.38 δ ; IR (mull) 2770, 1712, 1673, 1691, 1078, 1007 및 946cm^{-1} .

제조 18 $17\alpha, 21\text{-디하이드록시}-16\beta\text{-메틸-}5\alpha\text{-프레그-9(11)-네-3-온}, 30\text{-디온}$

초산(375ml), 물(125ml) 및 $16\beta\text{-메틸-}17\alpha, 20 : 20, 21\text{-비스메틸렌디옥시-}5\alpha\text{-프레그-9(11)-네-3-온}(제조 17, 12.5g)$ 의 혼탁액을 환류하여 2시간 동안 가열한다. 혼합액을 얼음과 물로 41까지 희석한 다음

약 20분 동안 교반한다. 고체를 수집하여 물로 세정한 다음 아세톤(750ml)과 물(375ml)로 혼탁시킨다. 혼합액을 수산화나트륨(1N)으로 중성화시킨 후 얼음물로 41까지 희석한 다음 여과한다. 생성물을 수집하고 감압하에 건조시켜 표제화합물 TLC, Rf=0.18(아세톤-염화메틸렌, 10/90)을 얻는다.

[실시예 1]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온

메탄올(680ml)와 탄산칼륨 수용액(10%, 75ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 21아세테이트(제조 1, 21.6g)를 용해시킨 용액을 질소대기하에서 0.5시간 동안 교반한다. 그 혼합액을 초산(6ml)으로 산성화시킨 다음 물로 희석시킨 다음 감압하에서 농축시킨다. 혼합액을 냉각시키고 고체는 수집하여 건조시킨 다음 수용성 아세톤과 아세톤으로부터 연속적으로 결정화하여 융점이 220-228°(분해)인 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온을 얻는다.

[실시예 2]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

트리에틸오르토프로피오네이트(11.6ml)와 P-TSA(0.70g)를 함유하는 THF(230ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온(실시예 1, 11.2g)을 용해시킨 혼합액을 0.75시간동안 정지시킨 다음 황산(2N, 11.6ml)를 첨가하고 그 혼합액을 0.3시간 동안 더 교반하고, 중탄산칼륨(1N, 70ml)으로 염기성으로 만든 다음 물로 희석한 후 감압하에서 농축시킨다. 침전물을 에틸아세테이트에 용해시키고 염수로 세정한 다음 건조 및 농축시켜 거품으로서 TLC, Rf=0.27(아세톤-염화메틸렌, 20/80)인 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트를 얻는다.

[실시예 3-6]

트리에틸오르토프로피오네이트 대신에 컬럼 G의 오르토 에스테르를 사용하는 것 외에 비임계 변분을 만들고 실시예 2의 일반과정을 거쳐 컬럼 H의 17 α -아실옥시-5 β -스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 G | 컬럼 H |
|-----|--------------|--|
| 3 | 트리메틸오르토아세테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 4 | 트리에틸오르토부티레이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 |
| 5 | 트리메틸오르토발레이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 레그난-3, 20-디온 17-발레이트 |
| 6 | 트리메틸오르토벤조에이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |

[실시예 7]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(I)

피리딘(49ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(실시예 2, 11.0g)을 용해시킨 혼합액을 0°로 냉각하고 메탄솔포닐 클로라이드(12.2ml)를 0.2시간이 지난 후에 첨가한다. 0°에서 1시간 동안 교반한 후에 반응혼합액을 진한 염산(37.5ml)를 함유하는 물과 얼음혼합물을 첨가한다. 침전물을 수집하여 염화메틸렌에 용해시킨 다음 중황산칼륨 수용액, 물 및 중탄산칼륨 수용액으로 연속 세정한다. 그 혼합액을 김압하에 건조 및 농축시켜 얻은 거품을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(500g)으로 컬럼크로마토그래피한다. 똑같은 아세톤-염화메틸렌 혼합물을 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시켜 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트를 얻는다;

NMR(CDCl₃) 4.91, 4.68-4.30, 3.18, 1.32, 1.15 및 0.95 δ

[실시예 8-11]

실시예 3-6(컬럼 I)의 21-하이드록시 화합물을 출발물질로 하는 것 외에 비임계 변분을 만들어 실시예 7의 일반과정을 거쳐 컬럼 J의 21-메실레이트를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 I | 컬럼 J |
|-----|------|---|
| 8 | 3 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21-메실레이트 |
| 9 | 4 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-메실레이트 |
| 10 | 5 | 9 α -플루오로-11 β -17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프 |

11

6

페그난-3, 20-디온 17-팔레레이트 21-메실레이트
 9α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프
 페그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-메실레이트

[실시예 12]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -다하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 (1)

DMF(200ml)와 아세톤(330ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(실시예 7, 8.4g)과 염화리튬을 용해시킨 혼합액을 환류하여 119시간 동안 가열한다. 혼합액을 냉각하고 아세톤을 감압하에서 제거한다. 혼합액을 물로 희석시키고 툴루엔으로 추출한다. 유기추출물을 에틸아세테이트로 희석시키고 감압하에서 건조 및 농축시켜 얻은 거품을 수용성 아세톤으로부터 결정화시키고 아세톤-SSB로부터 재결정화시켜 융점이 191-191.5°(분해)인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D²⁵ +6° ; IR(mull) 3420, 1740, 1730, 1695, 1275, 1215, 1205, 1095, 1050, 1035 및 1010cm⁻¹ ; CMR 27.10 δ .

[실시예 13-16]

실시예 8-11(컬럼 K)의 21-메실레이트 화합물을 출발물질로 하는 것외에 비임계 변분을 만들어 실시예 12의 일반공정을 거쳐 컬럼 L의 21-클로로 스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 K | 컬럼 L |
|-----|------|--|
| 13 | 8 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -다하이드록시- 5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 14 | 9 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -다하이드록시- 5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 |
| 15 | 10 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -다하이드록시- 5 β -프레그난-3, 20-디온 17-팔레레이트 |
| 16 | 11 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -다하이드록시- 5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |

[실시예 17]

21-클로로-9 α -플루오로-17 α -다하이드록시-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17-프로피오네이트 (1)

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -다하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(실시예 12, 2.48g)을 비임계 변분을 만들고 실시예 64의 일반공정을 거쳐 Jones시약으로 산화시킨다. 반응생성물을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(200g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 아세톤-염화메틸렌 혼합물을 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시키면 생성물을 얻는데, 이 생성물은 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점 168.5-169인 표제화합물을 얻는다 ;

[α]_D²⁵ -11° ; IR(mull) 1730, 1710, 1270, 1190, 1180, 1170 및 1035cm⁻¹ .

[실시예 18-21]

실시예 13-16(컬럼 M)의 11-하이드록시 스테로이드를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들어 실시예 17의 일반공정을 거쳐 컬럼 N의 11-케토 화합물을 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 M | 컬럼 N |
|-----|------|---|
| 18 | 13 | 21-클로로-9 α -플루오로-17 α -하이드록시-5 β -프 레그난-3, 11, 20-트리온 17-아세테이트 |
| 19 | 14 | 21-클로로-9 α -플루오로-17 α -하이드록시-5 β -프 레그난-3, 11, 20-트리온 17-부티레이트 |
| 20 | 15 | 21-클로로-9 α -플루오로-17 α -하이드록시-5 β -프 레그난-3, 11, 20-트리온 17-팔레레이트 |
| 21 | 16 | 21-클로로-9 α -플루오로-17 α -하이드록시-5 β -프 레그난-3, 11, 20-트리온 17-벤조에이트 |

[실시예 22]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온

메탄올(110ml)와 수용성 탄산칼륨(10%, 12ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 21-벤조에이트(제조 2, 4.08g)을 용해시킨 용액

을 질소대기하에서 1시간동안 교반한다. 혼합액을 초산(1ml)으로 산성화시킨 후 물(120ml)로 희석시킨 다음 SSB로 3번 추출한다. 수용성 메탄올상을 감압하에서 농축시킨다. 혼합액은 냉각하고 고체는 수집하여 건조시킨 다음 아세톤으로부터 결정화시켜 융점이 199-205° 인 표제화합물을 얻는다;

$[\alpha]_D^{25} +78^\circ$ IR 3520, 3460, 3420, 1705, 1080, 1060 및 1050cm^{-1} .

[실시예 23]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트(I)

트리메틸오르토 아세테이트(5.5ml)와 P-TSA(0.33g)를 함유하는 THF(110ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온(실시예 22, 5.5g)을 용해시킨 혼합액을 0.75시간 동안 교반한 다음 황산(2N, 5.5g)을 첨가한다. 혼합액을 30°에서 0.5시간 더 정치시킨 후 냉각한 다음 중탄산칼륨(1N, 33ml)으로 염기성으로 만든 후 물로 희석하고 감압하에서 농축시킨다. 침전물을 수집하여 에틸아세테이트에 용해시키고, 염수로 세정하고 건조 및 농축시켜 표제화합물, TLC, Rf=0.27(메탄올-염화메틸렌, 5/95)를 얻는다.

[실시예 24]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

THF(24ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온(실시예 22, 1.23g) 트리에틸오르토 프로피오네이트(1.2ml)와 P-TSA 수화물(0.072g)을 용해시킨 혼합액을 질소대기하에서 30°에서 0.5시간 동안 정치시킨다. 황산수용액(1N, 1.2ml)을 첨가한 다음 혼합액을 30°에서 0.5시간 더 정치시킨다. 혼합액을 5°로 냉각시키고 중탄산칼륨(1N, 7.2ml)과 물(48ml)을 첨가한다. 혼합액을 감압하에서 농축시켜 물로 희석한 다음 여과한다. 여액을 감압하에서 농축하여 얻은 고무질 생성물을 아세톤-염화메틸렌(20/80)에 충전된 실리카겔(150g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 용매 혼합물로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시킨다. 농축액을 아세톤-헥산으로부터 결정화시켜 융점이 189°(분해)인 표제화합물을 얻는다.

$[\alpha]_D^{25} +58^\circ$; IR 3480, 3420, 1730, 1695, 1225, 1180, 1165, 1085, 1065, 1035, 1010, 990 및 905cm^{-1} .

[실시예 25-27]

컬럼 O의 오르토에스테르를 출발물질로 하는 것외에 비임계 변분을 만들고 실시예 23 및 24의 일반과정을 거쳐 컬럼 P의 17 α -아실옥시-5 β -스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 O | 컬럼 P |
|-----|--------------|---|
| 25 | 트리에틸오르토부티레이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 |
| 26 | 트리메틸오르토발레레이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트 |
| 27 | 트리메틸오르토벤조에이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |

[실시예 28]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21-메실레이트(I)

피리딘(27ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트(실시예 23, 8.06g)를 용해시킨 용액을 5°로 냉각시키고 메탄솔포닐클로라이드(6.7ml)를 서서히 첨가한다. 0°에서 1시간 동안 교반한 후에 반응혼합물은 진한 염산(13.7ml)를 함유하는 얼음 및 물의 혼합물에 첨가된다. 침전물을 수집하여 아세톤(140ml)과 중탄산칼륨(1N, 25ml)에 다시 용해시킨 다음 1시간동안 정치시킨다. 용액을 감압하에서 농축시키고 염화메틸렌으로 추출한다. 추출물을 염수로 세정하고 건조 및 농축하여 얻은 거품을 실리카겔(300g)으로 컬럼크로마토그라피한다. 아세톤-염화메틸렌(10/90)으로 용리시킨다. 적당량을 취하여 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 아세톤-헥산으로 결정화시켜 융점이 154-154.5°인 표제화합물을 얻는다;

NMR(CDCl_3) 0.95, 1.30, 1.35, 2.16, 3.21, 4.4 및 4.74δ.

[실시예 29-32]

실시예 24-27(컬럼 Q)의 21-하이드록시 스테로이드를 출발물질로 하는 것을 제외하고 비임계 변분을 만

들고 실시예 28의 일반과정을 거쳐 컬럼 R의 21-메실레이트를 얻는다.

| <u>실시예</u> | <u>컬럼 Q</u> | <u>컬럼 R</u> |
|------------|-------------|---|
| 29 | 24 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β - 메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트 |
| 30 | 25 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β - 메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21- 메실레이트 |
| 31 | 26 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β - 메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트 21- 메실레이트 |
| 32 | 27 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-프리하이드록시-16 β - 메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21- 메실레이트 |

[실시예 33]

21-플로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 (I).

염화리튬(6.4g)을 함유하는 DMF(74ml)와 아세톤(120ml) 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21-메실레이트(실시예 28, 3g)을 혼합시킨 혼합액을 6일 동안 환류하여 가열한 다음 냉각하여 얼음물에 첨가한다. 침전물을 수집하여 건조한 다음 아세톤으로 결정화하여 융점이 210.8-211° (분해)인 표제화합물을 얻는다.

[실시예 34]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 (I)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(실시예 29)를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들어 실시예 33의 일반과정을 거쳐 융점이 190° 인 표제화합물을 얻는다.

[실시예 35]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 (I)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-메실레이트(실시예 30)을 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들어 실시예 33의 일반과정을 거쳐 융점이 190-192° 인 표제화합물을 얻는다.

[실시예 36]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트 (I)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트 21-메실레이트(실시예 31)을 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들어 실시예 33의 일반과정을 거쳐 융점이 173-173.8° 인 표제화합물을 얻는다.

[실시예 37]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 (I)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-메실레이트(실시예 32)을 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 33의 일반과정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 38]

17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트

아세톤(100ml)과 트리에틸아민(16ml)에 17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(제조 9, 9.5g)을 용해시킨 혼합액을 탄소(5%, 0.4g)를 기제로 한 팔라듐 존재하, 및 2기압하에서 6시간 동안 수소첨가시킨다. 혼합액을 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시켜 얻은 거품을 아세톤-염화메틸렌(2/98)에 충전된 실리카겔(300g)로 컬럼크로마토그라피한다. 아세톤-염화메틸렌(2/98→5/98)로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시켜 얻은 생성물을 디에틸에테르펜탄으로 결정화시키면 융점이 120.5-122° 인 표제화합물을 얻는다;

I R (mull) 1740, 1730, 1280, 1220, 1210, 1180, 1070, 1050 및 1005cm^{-1} ;

NMR(CDCl_3) 0.66, 1.14, 1.17, 1.19, 1.36, 4.6 및 5.6 δ .

[실시예 39 및 40]

제조 10 및 11(컬럼 S)의 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 38의 일반과정을 거쳐 컬럼 T의 5β-스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 S | 컬럼 T |
|-----|------|--|
| 39 | 10 | $17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-16\alpha-\text{메틸}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17, 21-\text{디프로피오네이트}$ |
| 40 | 11 | $17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17, 21-\text{디프로피오네이트}$ |

[실시예 41]

$9\alpha, 11\beta-\text{디클로로}-17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-16\beta-\text{메틸}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17, 21-\text{디프로피오네이트(I)}$

17α, 21-디하이드록시-16β-메틸-5β-프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I)을 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 50의 일반과정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 42-43]

실시예 39-40(컬럼 U)의 $\Delta^{9(11)}$ -스테로이드를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 50의 일반과정을 거쳐 컬럼 V의 9, 11-디클로로스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 U | 컬럼 V |
|-----|------|---|
| 42 | 39 | $9\alpha, 11\beta-\text{디클로로}-17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-16\alpha-\text{메틸}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17, 21-\text{디프로피오네이트}$ |
| 43 | 40 | $9\alpha, 11\beta-\text{디클로로}-17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17, 21-\text{디프로피오네이트}$ |

[실시예 44]

17α, 21-디하이드록시-16β-메틸-5β-프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17, -프로피오네이트 21-메실레이트 아세톤(100ml)와 트리에틸아민(2ml)에 17α, 21-디하이드록시-16β-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(제조 12, 7.1g)을 용해시킨 혼합액을 카본(5%, 0.5g)을 기제로 한 팔라듐 존재하 및 2기압하에서 수소첨가시킨다. 수소첨가로부터 얻어진 원생성물을 아세톤-염화메틸렌(2/98)에 충전된 실리카겔(350g)로 컬럼크로마토그라피한다. 아세톤-염화메틸렌혼합물(2/8-5/95)로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시키면 표제 화합물을 얻는다 :

NMR(CDCl_3) 0.67, 1.14, 1.19, 1.37, 3.20, 4.72 및 5.6 δ .

[실시예 45 및 46]

17α, 21-디하이드록시-16β-메틸프레그나-1, 4, 9(11)-트리엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트 대신에 제조 13 및 14(컬럼 W)의 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 사용하는 것외에 비임계 변분을 만들고 실시예 44의 일반과정을 거쳐 컬럼 X의 5β-스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 W | 컬럼 X |
|-----|------|--|
| 45 | 13 | $17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-16\alpha-\text{메틸}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17-\text{프로피오네이트 } 21-\text{메실레이트}$ |
| 46 | 14 | $17\alpha, 21-\text{디하이드록시}-5\beta-\text{프레그}-9(11)-\text{넨}-3, 20-\text{디온 } 17-\text{프로피오네이트 } 21-\text{메실레이트}$ |

[실시예 47]

21-클로로-17α-하이드록시-16β-메틸-5β-프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트

아세톤(320ml)과 DMF(200ml)에 17α, 21-디하이드록시-16β-메틸-5β-프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(실시예 44, 7.69g)을 용해시킨 혼합액을 염화리튬(17.1g)을 환류하에 90시간 동안 가열한다. 혼합액을 강압하에서 농축시킨 다음 얼음물로 희석시켜 여과한다. 여과케이크를 염화메틸렌에 용해시킨 후 염수로 세정하고 염화메틸렌 혼합물을 강압하에서 건조 및 농축시켜 얻은 거품을 아세톤-펜탈으로부터 결정화시켜 융점이 140.5-141.5°인 표제화합물을 얻는다 :

I R (mull) 3040, 1745, 1735, 1710, 1645, 1355, 1205, 1195, 1175, 1040, 1015, 965 및 710cm^{-1} ;

[α]₀+54°

[실시예 48 및 49]

17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트 대신에 실시예 45 및 46(컬럼 Y)의 5 β -스테로이드를 사용하는 것외에 비임계 변분을 만들어 실시예 47의 일반공정을 거쳐 컬럼 Z의 21-클로로-스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 Y | 컬럼 Z |
|-----|------|--|
| 48 | 45 | 21-클로로-17 α -하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 49 | 46 | 21-클로로-17 α -하이드록시-5 β -프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |

[실시예 50]

9 α , 11 β , 21-트리클로로-17 α -하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

클로로포름(100ml)과 피리딘(1ml)에 21-클로로-17 α -하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그-9(11)-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트(실시예 47, 1.3g)을 용해시킨 혼합액을 -10°로 냉각한다. 사염화탄소(40ml, 1.15eq)에 염소용액을 -10°에서 첨가한다. 그 반응혼합액을 차가운 중황산칼륨 수용액, 물 및 중탄산칼륨 수용액으로 연속 세정한다. 분리된 유기층을 감압하에서 농축시켜 얻은 거품을 디테릴 에테르-펜탄으로 결정화시킨 다음 아세톤-헥산으로 재결정화시켜 융점이 163.8-164°인 표제화합물을 얻는다 :

NMR(CDCl₃) 1.01, 1.19, 1.38, 1.57, 3.98 및 4.7-4.8δ.

[실시예 51 및 52]

실시예 48 및 49(컬럼 AA)의 $\Delta^{9(11)}$ -스테로이드를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 50의 일반공정을 거쳐 컬럼 BB의 21-클로로스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 AA | 컬럼 BB |
|-----|-------|---|
| 51 | 48 | 9 α , 11 β , 21-트리클로로-17 α -하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 52 | 49 | 9 α , 11 β , 21-트리클로로-17 α -하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |

[실시예 53]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

에틸아세테이트에 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I A, 미국특허 제3,721,687호, 실시예 14, 2.0g)를 용해시킨 혼합액을 수소1기압하에서 탄소(2g)을 기재로 한 팔라듐을 첨가하여 2시간 동안 교반한 다음 규조도를 통하여 여과시킨다. 여액을 감압하에서 농축시킨다. 농축액을 아세톤-염화메틸렌(5/75)에 충전된 실리카겔(200g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 용매혼합물로 용리시킨다. 적당량(TLC)을 취하여 농축시켜 고체를 얻는다. 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점이 191°인 표제화합물을 얻는다 :

IR (mull) 3360, 1725, 1685, 1285, 1225, 1205, 1060, 1040, 1010, 990, 905 및 695cm⁻¹ CMR27.05 δ 및 [α]₀+63°

[실시예 54-63]

컬럼 C C의 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드(미국특허 제3,731,687호)를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예

1의 일반공정을 거쳐 컬럼 D-D의 5 β -스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 실험 CC | 실험 DD |
|-----|--|---|
| 54 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸그리고나)-1, 4- α 비 -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 55 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)-1, 4- α 비 -3, 20- α 온 17- α 트로피오네이트 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 트로피오네이트 |
| 56 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)-1, 4- α 비 -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 57 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)-1, 4- α 비 -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 58 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)-1, 4- α 비 -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 9 α , 21- α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 59 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)- -1, 4- α 온 3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 60 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)- -1, 4- α 온 3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 61 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)- -1, 4- α 온 3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |
| 62 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)- -1, 4- α 온 3, 20- α 온 17- α 세테아이트 | 21- α -플루오로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)- 트록시-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α -3, 20- α 온 17- α 세테아이트 |

I, 4- α 온-3, 20- α 온 17- α 세테아이트

63 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸그리고나)-
-1, 4- α 온-3, 20- α 온 17- α 세테아이트

3, 20- α 온 17- α 세테아이트

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-
-3, 20- α 온 17- α 세테아이트

[실시예 64]

21-클로로-9 α -플루오로-17 α -하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17-프로피오네이트(1)

Jones 시약(삼산화크롬-황산수용액, 1.3ml)을 아세톤(50ml)에 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20- α 온 17-프로피오네이트(실시예 53.2g)를 용해시킨 용액에 첨가한다. 혼합액을 20-25°에서 30분 동안 교반한다. 이소프로필알콜(1.3ml)을 얼음물(600ml)에 서서히 첨가한다. 침전물을 수집하고 물로 세정한 다음 건조시킨다. 원생성물을 아세톤-염화메틸렌(5/95)으로 용리시킨 실리카겔로 컬럼크로마토그라피한다. 적당량(TLC)를 취하여 감압하에서 농축시켜 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점이 184-185.5°인 표제화합물을 얻는다;

IR 1730, 1275, 1260, 1185, 1170, 1040 및 960cm^{-1} CMR24.38 δ 및 $[\alpha]_D +42^\circ$.

[실시예 65]

21-클로로-9 α -플루오로-17 α -하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17-부티레이트(1)

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β - α (메틸-5 β -프레그난)-3, 20- α 온 17-부티레이트를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 64의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 66]

9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20- α 온 17-프로피오네이트

트리에틸아민(2ml)을 함유하는 아세톤(100ml)에 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α - α (하이드록시)-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20- α 온 17-프로피오네이트(1, 실시예 53. 4.0g)를 용해시킨 혼합액을 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 0.42g)를 기제로 한 팔라듐 존재하에서 수소첨가시킨다. 혼합액을 여과한 여액을 감압하에서 농축시킨다. 농축액을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(200g)로 컬럼크로마토그라피한 다음 똑같은 혼합물로 용리시킨다. 적당량(TLC)을 취하여 농축시켜 고체를 얻는다. 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점이 176-178°인 표제화합물을 얻는다; $[\alpha]_D +43^\circ$; CMR(CDCI₃) 27.12 δ이고 IR (mull) 3481, 1722, 1702, 1294, 1227, 1205, 1067, 1058, 1043, 1004, 988 및 953cm^{-1}

[실시예 67-72]

실시예 53 및 63(컬럼 EE)의 21-클로로스테로이드를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 66의

일반공정을 거쳐 컬럼 FF의 화합물을 얻는다.

| <u>실시 예</u> | <u>컬럼 EE</u> | <u>컬럼 FF</u> |
|-------------|--------------|--|
| 67 | 53 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 68 | 59 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 69 | 60 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 |
| 70 | 61 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아소부티레이트 |
| 71 | 62 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α -네하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-알데히드 |
| 72 | 63 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α -네하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |

[실시 예 73]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트(1)

에틸아세테이트(375ml)에 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-벤조에이트(1A, 3.9g)을 용해시킨 용액에 수소가 완전 소비될 때까지 수소 1기압하에서 탄소(5%, 1g)를 기제로 한 팔라듐을 첨가하여 교반한다. 혼합액을 여과한 다음 여액을 강압하에서 농축시켜 얻은 고체를 메탄올-염화메틸렌(2/98)에 충전된 실리카겔(400g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 메탄올-염화메틸렌 혼합물로 용리시켜 얻은 생성물을 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점이 174.5-175.5°(분해)인 표제화합물을 얻는다 ; CMR(CDCl₃) 27.18 δ이고 IR (mu) 3440, 1735, 1715, 1695, 1600, 1580, 1490, 1275, 1260, 1105, 1025, 990 및 720cm⁻¹.

[실시 예 74]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(1)

에틸아세테이트(260ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그-4-넨-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(1A, 4.75g)을 용해시킨 용액에 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 2.1g)를 기제로 한 팔라듐을 첨가하고 수소(1기압)하에서 교반한다. 혼합액을 여과하고 여액을 강압하에서 농축시켜 얻은 고체를 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(400g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 아세톤-염화메틸렌 혼합물로 용리시킨다. 적당량(TLC)을 취하여 농축시켜 고체를 얻는다. 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점이 143-144°인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D+36° ; CMR(CDCl₃) 27.0 δ이고 IR (mu) 3460, 1750, 1735, 1720, 1710, 1195, 1180, 1165, 1090, 1070, 1045, 1020, 990, 995 및 810cm⁻¹.

[실시 예 75]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(1)

아세톤(100ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(1A, 베타메타손 17, 21-디프로피오네이트, 1.0g)과 P-TSA 수화물(0.1g)을 용해시킨 용액에 수소가 완전 소비될 때까지 수소(2기압)하에서 탄소(5%, 0.1g)를 기제로 한 팔라듐과 함께 혼든다. 혼합액을 여과하고 여액을 강압하에서 농축시킨다. 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고 중탄산나트륨 수용액으로 세정한 후 건조시킨다. 혼합액을 농축시키고 잔류물은 아세톤-염화메틸렌(10/90)에 충전된 실리카겔(100g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 용매혼합물로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시킨다. 아세톤-헥산으로 결정화시켜 융점이 142-143.5°인 표제화합물을 얻는다.

[실시 예 76]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(1)

아세톤(100ml)에 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(1A, 미국특허 제3,721,687호, 실시예 1, 5.0g)을 용해시킨 용액에 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 0.5g)를 기제로 한 팔라듐과 P-TSA(0.10g)존재하에 수소첨가 시킨다. 혼합액을 여과하여 여액을 강압하에서 농축시킨다. 농축액을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(250g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 혼합물로 용리시킨다. 적당량(TLC)을 취하여 농축시켜 고체를 얻는다. 아세톤 거품용액을 물에 서서히 첨가하여 얻은 비결정성 침전물을 수집하고 건조하여 융

점이 109-115° 인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D²⁵+44° ; CMR(CDCl₃) 27.07 δ 및 IR (mull) 3544, 3464, 1736, 1706, 1356, 1177, 1041, 1013, 987, 952, 926 및 812cm⁻¹.

[실시예 77]

21-브로모-9α-플루오로-11β, 17α-디하이드록시-16β-메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(Ⅰ)

9α-플루오로-11β, 17α, 21-트리하이드록시-16β-메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(실시예 76, 2.0g), 브롬화리튬(4g), 아세톤(800ml)와 DMF(50ml)의 혼합액을 환류하에 70시간 동안 가열한다. 반응혼합액을 감압하에서 농축시키고 농축액을 얼음물에 첨가한다. 침전물을 수집하여 건조시킨 다음 실리카겔(300g)로 컬럼크로마토그라피한 후 아세톤-염화메틸렌(5/95)로 용리시킨다. 적당량(TLC)을 취하 후 농축시켜 고체를 얻는다. 아세톤-SSB로부터 결정화시켜 융점이 184.5°(분해)인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D²⁵+64° ; CMR(CDCl₃) 27.14 δ 및 IR (mull) 3353, 1725, 1689, 1284, 1244, 1206, 1088, 1062, 1012, 990 및 905cm⁻¹.

[실시예 78]

21-클로로-9α-플루오로-11β, 17α-디하이드록시-6α-메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17-발레이트(Ⅰ)

아세톤(100ml)에 21-클로로-9α-플루오로-11β, 17α-디하이드록시-6α-메틸-프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-발레이트(ⅠA, 0.6g)을 용해시킨 용액을 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 0.1g)를 기제로 한 팔라듐 존재하에서 수소첨가한다. 혼합액을 여과하고 여액을 감압하에서 농축시킨다. 농축액을 염화메틸렌에 충전된 실리카겔(50g)로 컬럼크로마토그라피한다. 아세톤-염화메틸렌 혼합물로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시켜 얻은 고체를 아세톤-SSB로부터 결정시켜 융점이 168-169°인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D²⁵-11° ; CMR(CDCl₃) 27.48 δ ; IR (mull) 3540, 3400, 1735, 1725, 1720, 1695, 1265, 1240, 1185 및 980cm⁻¹.

[실시예 79]

9α-플루오로-11β, 17α-디하이드록시-6α-메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트(Ⅰ)

9α-플루오로-11β, 17α-디하이드록시-6α-메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-아세테이트를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고 실시예 78의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 80]

21-클로로-9α-플루오로-17α-하이드록시-6α-메틸-5β-프레그난-3, 11, 20-트리온 17-발레이트(Ⅰ)

21-클로로-9α-플루오로-17α-하이드록시-6α-메틸프레그나-3, 11, 20-트리온 17-발레이트(ⅠA, 1.15g)를 비임계 변분을 만들고, 실시예 78의 일반공정을 거치고 수소첨가하여 비결정 고체로서 융점이 67-72°인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D²⁵-27° ; CMR 24.71 δ ; IR (mull) 1725, 1270, 1235, 1160, 1110, 1095, 및 1030cm⁻¹.

[실시예 81]

6α, 9α-디플루오로-11β, 17α, 21-트리하이드록시-16β-메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17, 21-디아세테이트(Ⅰ)

6α, 9α-디플루오로-11β, 17α, 21-트리하이드록시-16β-메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디아세테이트(ⅠA, 미국특허 3,980,778호 7.82g)를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들고, 실시예 78의 일반공정을 거쳐 아세톤-SSB로 결정화시키고 다시 아세톤으로 재결정화시켜 융점이 225°(분해)인 표제화합물을 얻는다 ; [α]_D²⁵-28° ; CMR 27.24 δ ; IR (mull) 3540, 1745, 1735, 1710, 1245, 1210, 1025, 1010, 1000 및 960cm⁻¹.

[실시예 82-84]

컬럼 DD(미국특허 제3,780,177호)의 Δ^{1,4}-스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예

81의 일반공정을 거쳐 컬럼 EE의 관련 β -스테로이드(I)를 얻는다.

| <u>실시예</u> | <u>컬럼 DD</u> | <u>컬럼 EE</u> |
|------------|---|---|
| 82 | 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-부티레이트 21-아세테이트 | 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-아세테이트 |
| 83 | 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-부티레이트 21-프로페오네이트 | 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-프로페오네이트 |
| 84 | 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-부티레이트 21-디부티레이트 | 6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17, 21-디부티레이트 |

[실시예 85]

6 α , 9 α -디플루오로-17 α , 21-디하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17, 21-디아세테이트(I)

6 α , 9 α -디플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디아세테이트(실시예 81.5g)을 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 64의 일반공정을 거쳐 아세톤-SSB로 결정화시키려 융점이 251.5°인 표제화합물을 얻는다; $[\alpha]_{D}^{25} +1^{\circ}$; CMR(CDCI₃) 24.68 δ; IR (mull) 1755, 1735, 1715, 1240, 1205, 1070, 1045 및 1015cm⁻¹.

[실시예 86-88]

실시예 82-84(컬럼 GG)의 스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 85의 일반공정을 거쳐 HH의 11-케토스테로이드를 얻는다.

| <u>실시예</u> | <u>컬럼 GG</u> | <u>컬럼 HH</u> |
|------------|--------------|--|
| 86 | 82 | 6 α , 9 α -디플루오로-17 α , 21-디하이드록시-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17-부티레이트 21-아세테이트 |
| 87 | 83 | 6 α , 9 α -디플루오로-17 α , 21-디하이드록시-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17-부티레이트 21-프로페오네이트 |
| 88 | 84 | 6 α , 9 α -디플루오로-17 α , 21-디하이드록시-5 β -프레그난-3, 11, 20-트리온 17, 21-디부티레이트 |

[실시예 89]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트(I)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-발레레이트(I A, 베타메타손 17-발레레이트, 3.0g)과 트리에틸아민(1.5ml)와 아세톤(100ml)의 혼합액을 수소가 완전 소비될 때까지 수소(2기압) 및 탄소(5%, 0.3g)를 기제로 한 팔라듐하에서 흔든다. 혼합액을 여과하고 여액을 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 아세톤-염화메틸렌(11-90)에 총전된 실리카겔(300g)로 컬럼크로마토그래피한다. 똑같은 용매혼합물로 용리시킨다. 적당량을 농축시킨다. 에테르-펜탄으로 잔류물을 결정화시켜 융점이 135-136°인 표제화합물을 얻는다; IR (mull) 3480, 3440, 1725, 1710, 1295, 1260, 1180, 1090, 1065, 1040, 1015, 985 및 950cm⁻¹.

[실시예 90-103]

컬럼 II의 $\Delta^{1,4}$ -스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 89의 일반공정을 거쳐 컬럼

JJ의 5 β -스테로이드를 얻는다.

| 실시 예 | 원자 II | 질량 JJ |
|------|--|---|
| 90 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-아세테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 91 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 92 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-부티테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티테이트 |
| 93 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-벤조에이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |
| 94 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-아세테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 95 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-부티테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티테이트 |
| 96 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-부티테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티테이트 |
| 97 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-벤조에이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |
| 98 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-벤조에이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |
| 99 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-아세테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 100 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 101 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-부티테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티테이트 |
| 102 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-달에테이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-달에테이트 |
| 103 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-벤조에이트 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |

[실시 예 104]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(1)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸프레그나-1,4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트(1A, 덱사메타손 17-프로피오네이트 21-메실레이트, 미국특허 제3,721,687호, 실시 예 5, 3.6g), 트리에틸아민(1.5ml)와 아세톤(100ml)의 혼합액을 수소가 완전 소비될 때까지 수소(2기압) 및 탄소(5%,

0.3g)를 기제로 한 팔라듐 존재하에서 교반한다. 훈합액을 여과하고 여액을 감압하에서 농축한다. 잔류물을 메탄올-염화메틸렌(2/98)에 충전된 실리카겔(200g)로 걸러크로마토그라피한다. 똑같은 용매훈합물로 용리시킨다. 적당량을 취한 후 농축시켜 표제화합물을 얻는다;

NMR(CDCI₃) 0.90, 1.0, 1.16, 1.29, 3.2, 4.4, 4.848.

[실시예 105]

21-브로모-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(Ⅰ)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-메실레이트(실시예 104, 3.6g)과 브롬화리튬(훈합된 것, 7.2g), 아세톤(144ml) 및 DMF(90ml)의 훈합액을 환류하에 10일 동안 가열한다. 훈합액을 감압하에서 농축시킨 후 물로 희석시킨 다음 여과하여 침전물을 얻는다. 고체를 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(360g)로 크로마토그라피하고 똑같은 용매훈합물로 용리시킨다. 적당량을 취하여 농축시킨다. 농축액을 용리액으로서 아세톤-염화메틸렌(2/98)을 이용한 실리카겔로 다시 크로마토그라피한다. 적당량을 취하여 농축시킨다. 아세톤으로 결정화시켜 융점이 178-178.5°(분해)인 표제화합물을 얻는다; [α]_D+22°.

[실시예 106]

9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(Ⅰ)

21-브로모-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(Ⅰ, 실시예 105, 1.6g), 아세톤(100ml)과 트리에틸아민(1ml)의 훈합액을 탄소(5%, 0.1g)를 기제로 한 팔라듐 존재하에서 수소첨가하고 보통 방법으로 반응을 실시한다. 아세톤으로 크로마토그라피한 생성물을 결정화시켜 융점이 144.5-147.5°(분해)인 표제화합물을 얻는다; [α]_D+12°.

[실시예 107]

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(Ⅰ)

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트(ⅠA, 미국특허 제3,721,687호, 실시예 20, 1.67g)와 아세톤(100ml)의 훈합액을 수소가 완전 소비될 때까지 P-TSA 수화물(0.18g)과 탄소(5%, 0.18g)를 기제로 한 팔라듐 존재하에서 수소첨가 시킨다. 훈합액을 여과하고 여액을 감압하에서 농축시킨다. 원생성물을 아세톤으로 용해시키고 물을 첨가하여 침전시킨 고체를 여과한다. 아세톤으로 고체를 결정화시켜 융점이 1980°(분해)인 표제화합물을 얻는다;

CMR 27.18 : [α]_D+14° ; 3360, 1715, 1680, 1290, 1240, 1200, 1085, 1045, 1020, 1010 및 906cm⁻¹.

[실시예 108-111]

컬럼 KK의 Δ^{1,4}-스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 107의 일반공정을 거쳐 컬럼 LL의 5 β -스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 KK | 컬럼 LL |
|-----|--|--|
| 108 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-아세테이트 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 |
| 109 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-부티레이트 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 |
| 110 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-발레레이트 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트 |
| 111 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-벤조에이트 | 21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 |

[실시예 112]

9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(Ⅰ)

21-클로로-9 α -플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(실시예 107)를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 106의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 113]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네

이트(1)

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I A, 2.66g)와 아세톤(100ml)의 혼합용액을 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 0.1g)를 기재로 한 팔라듐과 P-TSA 수화물(0.1g) 존재하에서 수소첨가시킨다. 혼합액을 여과하고 여액을 감압하에서 농축시킨다. 원생성물을 실리카겔(100g)로 컬럼크로마토그라피하고 아세톤-염화메틸렌(5/95)으로 용리시킨다. 적당량을 취하고 농축시켜 고체를 얻는다. 아세톤-헥산으로 고체를 결정화시켜 융점이 176° 인 표제화합물을 얻는다 : CMR 27.01δ ; I R 3540, 1750, 1730, 1710, 1275, 1220, 1185, 1170, 1090, 1055, 1040, 1025, 1005 및 990cm^{-1} .

[실시예 114]

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 5β -프레그난-3,20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I)

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트, 아세톤(100ml)과 트리메틸아민(2ml)의 혼합액을 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 0.1g)를 기재로 한 팔라듐 존재하에서 수소첨가시킨다. 잔류물을 아세톤-염화메틸렌(5 : 95)에 충전된 실리카겔(125g)로 컬럼크로마토그라피한 다음 똑같은 혼합물을 용리시킨다. 적당량(TLC)을 취하고 농축시켜 얻은 고체를 아세톤-펜탄으로 결정화시킨다. 결정된 생성물을 미분화하여 고진공하 80° 에서 건조시켜 융점이 $153.2\text{--}154^\circ$ 인 표제화합물을 얻는다 : $[\alpha]_D +4^\circ$; CMR 27.08 ; I R 3540, 1750, 1735, 1705, 1285, 1230, 1205, 1185, 1230, 1205, 1185, 1160, 1095, 1075, 1010 및 905cm^{-1} .

[실시예 115]

9α -클로로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸- 5α -프레그난-3,20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I)

베클로메타손 디프로피오네이트(9α -클로로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트, 3.0g)과 에틸아세테이트(200ml)의 혼합액을 탄소(5%, 0.3g)를 기재로 한 팔라듐 P-TSA(0.1g) 존재하에서 2.5시간 동안 수소첨가시킨 다음 여과시킨다. 여액을 차거운 중탄산칼륨 수용액과 염수로 세정한 다음 감압하에서 건조 및 증발시킨다. 잔류물을 아세톤-염화메틸렌(5 / 95)에 충전된 실리카겔(300g)로 컬럼크로마토그라피한다. 똑같은 용매 혼합물로 용리시킨다. 적당량을 취하고 농축시켜 표제화합물을 얻는다.

[실시예 116]

9α , 21-디클로로- 11β , 17α -디하이드록시- 16β -메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

9α , 21-디클로로- 11β , 17α -디하이드록시- 16β -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트(미국특허 3,721,687, 1.5g)과 아세톤(100ml)의 혼합액을 탄소(5%, 0.2g)를 기재로 한 팔라듐 존재하에서 약 1시간 동안 수소첨가시킨다. 원생성물을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(150g)로 컬럼크로마토그라피한다. 아세톤-염화메틸렌 혼합물로 용리시키고 아세톤-펜탄으로 적당량을 결정화시켜 융점이 $148.5\text{--}149^\circ$ 인 표제화합물을 얻는다 : $[\alpha]_D +55^\circ$.

[실시예 117]

9α -클로로-21-플루오로- 11β , 17α -디하이드록시- 5β -프레그난-3,20-디온 17-프로피오네이트(I)

9α -클로로-21-플루오로- 11β , 17α -디하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트(독일공개번호 2,742,9822호)를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 116의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 118-119]

컬럼 MM의 Δ^4 -스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며 실시예 116의 일반공정을 거쳐 컬럼 NN의 5β -스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | 컬럼 MM | 컬럼 NN |
|-----|--|--|
| 118 | 9α , 21-디클로로- 11β , 17α -디하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 | 9α , 21-디클로로- 11β , 17α -디하이드록시- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |
| 119 | 9α -클로로-21-플루오로- 11β , 17α -디하이드록시프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17-프로피오네이트 | 9α -클로로-21-플루오로- 11β , 17α -디하이드록시- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 |

[실시예 120]

11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α -메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I)

11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I A, 2.0g), 아세톤(200ml)과 트리에틸아민(2ml)의 혼합액을 수소가 완전 소비될 때까지 탄소(5%, 0.1g)를 기재로 한 팔라듐 존재하에서 수소첨가시킨다. 혼합액을 여과하고 여액을 감압하에서 농축시켜 얻은 거품을 아세톤-염화메틸렌(5/95)에 충전된 실리카겔(150g)로 크로마토그라피한다. 똑같은 아세톤-염화메틸렌

흔합물로 용리한다. 적당량을 취하고 농축시킨 다음 디에틸에테르-펜tan으로 결정화시켜 융점이 142-142.9° 인 표제화합물을 얻는다 ; NMR(CDCl_3) 4.82, 4.4, 1.25, 1.16, 1.06 및 0.95 δ.

[실시예 121]

11β , 17α , 21-트리하이드록시-16β-메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(I)

11β , 17α , 21-트리하이드록시-16β-메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며, 실시예 120의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 122]

7α -클로로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α -메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트

7α -클로로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α -메틸프레그나-1, 4-디엔-3, 20-디온 17, 21-디프로피오네이트(미국특허 제4,124,707호)를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들고, 실시예 53의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 123]

21-클로로- 11β , 17α -디하이드록시-5β-프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

21-클로로- 11β , 17α -디하이드록시프레그-4-넨-3, 20-디온(일본공개번호 77 83,446)을 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며, 실시예 53의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 124]

21-클로로- 11β , 17α -디하이드록시-5β-프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트(I)

21-클로로- 11β , 17α -디하이드록시프레그나-4-엔-3, 20-디온 17-부티레이트(일본공개번호 77 83,446)을 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며, 실시예 53의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 125]

21-클로로-9, 11-에폭시- 17α -하이드록시-5β-프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(II)

21-클로로-9, 11-에폭시- 17α -하이드록시프레그-4-넨-3, 20-디온 17-프로피오네이트를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며, 실시예 53의 일반공정을 거쳐 표제화합물을 얻는다.

[실시예 126-128]

컬럼 00의 Δ^4 -스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며, 실시예 125의 일반공정을 거쳐 컬럼 PP의 5β-스테로이드를 얻는다.

| 실시예 | <u>컬럼 00</u> | <u>컬럼 PP</u> |
|-----|---|---|
| 126 | $21\text{-클로로-9, 11\text{-에폭시-}17\alpha\text{-하이드록시-}5\beta\text{-프레그난-3, 20\text{-디온 17\text{-프로피오네이트}}$ | $21\text{-클로로-9, 11\text{-에폭시-}17\alpha\text{-하이드록시-}5\beta\text{-프레그난-3, 20\text{-디온 17\text{-프로피오네이트}}$ |
| 127 | $21\text{-클로로-9, 11\text{-에폭시-}17\alpha\text{-하이드록시-}16\alpha\text{-메틸-프레그-4-넨-3, 20\text{-디온 17\text{-프로피오네이트}}$ | $21\text{-클로로-9, 11\text{-에폭시-}17\alpha\text{-하이드록시-}16\alpha\text{-메틸-5\beta\text{-프레그난-3, 20\text{-디온 17\text{-프로피오네이트}}$ |
| 128 | $9, 11\text{-에폭시-}17\alpha, 21\text{-디하이드록시-}16\beta\text{-메틸-프레그-4-넨-3, 20\text{-디온 17, 21\text{-디프로피오네이트}}$ | $9, 11\text{-에폭시-}17\alpha, 21\text{-디하이드록시-}16\beta\text{-메틸-5\beta\text{-프레그난-3, 20\text{-디온 17, 21\text{-디프로피오네이트}}$ |

[실시예 129]

9α , 21-디클로로- 11β , 17α -디하이드록시-5β-프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(I)

21-클로로-9, 11-에폭시- 17α -하이드록시-5β-프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(실시예 125, 4.9g)를 테트라부틸암모늄 클로라이드를 함유하는 (15% n-부틸알콜을 함유하는 10g) 알콜이 유리된 클로로포름(250ml)에 용해시킨 용액에 염화아세틸(1.1당량)의 클로로포름용액을 서서히 첨가한다. 혼합액을 20-25°에서 1시간 동안 정치시킨 다음 감압하에서 농축시킨다. 잔류물을 아세톤-염화메틸렌에 충전된 실리카겔(500g)로 컬럼크로마토그래피한다. 아세톤-염화메틸렌 혼합액으로 용리시킨 다음 적당량을 취하여 표제화합물을 얻는다.

[실시예 130]

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트 21-디하이드로겐 포스페이트(I)

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸-5β-프레그난-3, 20-디온 17-발레레이트(실시예 89, 1g)와 THF(50ml)와의 혼합액을 파이로포스포릴 클로라이드(0.65ml)와 THF(10ml)의 교반된 혼합용액에 -50°에서 첨가한다. 온도를 -10°까지 올려 5시간 동안 유지시킨 다음 -4°에서 18시간 동안 정치시

킨다. 혼합액을 물로 희석시킨 다음 강압하에서 농축시킨다. 침전물을 수집하여 에틸아세테이트에 용해시킨다. 용액을 염수로 세정한 다음 건조 및 농축시켜 표제화합물을 얻는다.

[실시예 131]

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-디하이드로겐 포스페이트(Ⅰ)

인 옥시클로라이드(8g)를 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트(실시예 93, 4g)과 THF 혼합액에 첨가한다. 혼합액을 -10° 로 냉각시키고 피리딘(0.65ml)을 서서히 첨가한 다음 혼합액을 20 내지 25° 로 서서히 가열한 후 약 6시간 동안 정지시킨다. 혼합액을 얼음물로 희석시킨 다음 강압하에서 농축시킨다. 침전물을 수집하여 물로 세정한 후 메탄올 수용액으로 혼탁시키고 수산화나트륨(0.1N)을 pH 9.00이 될 때까지 첨가한다. 수용액을 에틸아세테이트로 추출한 다음 짙은 염산으로 산성화시킨다. 침전물을 수집하여 물로 세정하고 에틸아세테이트로 용해시킨다. 에틸아세테이트 용액을 염수로 세정한 다음 건조 및 농축시켜 표제화합물을 얻는다.

[실시예 132-144]

실시예 90-103(컬럼 QQ) 21-하이드록시 스테로이드를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만들며, 실시예 130 및 131의 일반공정을 거쳐 컬럼 RR의 21-디하이드로겐 포스페이트 에스테르를 얻는다.

| 실시예 | 제작 QQ | 제작 RR |
|-----|-------|--|
| 132 | 90 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21- 디하이드로겐 포스페이트 |
| 133 | 91 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로파이오네이트 21-디하이드로겐 포스페이트 |
| 134 | 92 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21- 디하이드로겐 포스페이트 |
| 135 | 94 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21- 디하이드로겐 포스페이트 |
| 136 | 95 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로파이오네이트 21-디하이드로겐 포스페이트 |
| 137 | 96 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21- 디하이드로겐 포스페이트 |
| 138 | 97 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-나트레이트 21- 디하이드로겐 포스페이트 |
| 139 | 98 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16α - 메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-헵타에이트 21- 디하이드로겐 포스페이트 |
| 140 | 99 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 5β - 프레그나-3, 20-디온 17-아세테이트 21-하이드로 겐 포스페이트 |
| 141 | 100 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 5β - 프레그난-3, 20-디온 17-프로파이오네이트 21-디하이 드로겐 포스페이트 |
| 142 | 101 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 5β - 프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-디하이드로 겐 포스페이트 |
| 143 | 102 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 5β - 프레그난-3, 20-디온 17-탈레레이트 21-디하이드로 겐 포스페이트 |
| 144 | 103 | 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 5β - 프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-디하이드로 겐 포스페이트 |

[실시예 145]

9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로파이오네이트 21-디소듐포스페이트(Ⅰ)

미세하게 분쇄된 시료 9α -플루오로- 11β , 17α , 21-트리하이드록시- 16β -메틸- 5β -프레그난-3, 20-디온 17-프로파이오네이트 21-디하이드로겐 포스페이트(실시예 133, 5g)을 물(50ml)에 혼탁시키고 교반함과 동시에 수산화나트륨(1N)을 pH 9가 될 때까지 첨가한다. 용액을 여과하고 냉동건조하여 표제화합물을 얻는다.

[실시예 146-159]

실시예 130-144(컬럼 SS)의 21-디하이드로겐 포스페이트 에스테르를 출발물질로 하고 비임계 변분을 만

들며, 실시예 145의 일반과정을 거쳐 컬럼 TT의 관련 21-이나트륨포스페이트 에스테르염을 얻는다.

| 실시 예 | 조립 SS | 컬럼 TT |
|------|-------|---|
| 146 | 132 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21-이나트륨 포스페이트 |
| 147 | 134 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-이나트륨 포스페이트 |
| 148 | 130 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-판페네이트 21-이나트륨 포스페이트 |
| 149 | 131 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-이나트륨 포스페이트 |
| 150 | 135 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21-이나트륨 포스페이트 |
| 151 | 136 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 152 | 137 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 153 | 138 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발페레이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 154 | 139 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 α -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 155 | 140 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-아세테이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 156 | 141 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 157 | 142 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-부티레이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 158 | 143 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-발페레이트 21-이나트륨포스페이트 |
| 159 | 144 | 9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-벤조에이트 21-이나트륨포스페이트 |

[실시예 160]

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트 21-해미호박산염(1)

9 α -플루오로-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-16 β -메틸-5 β -프레그난-3, 20-디온 17-프로피오네이트(실시예 91, 5.4g)과 해미호박산무수물(5.6g)과 피리딘(46ml) 혼합액을 20 내지 25°에서 철야 교반한다. 반응 혼합액을 염산(46ml)를 함유하는 얼음물(1l)의 교반된 혼합액에 서서히 첨가한다. 침전물을 수집하여 물로 완전 세정한 다음 건조하여 표제화합물을 얻는다.

[실시예 161-174]

실시예 80-103(컬럼 UU)의 21-하이드록시 스테로이드를 출발물질로 하여 비임계 변분을 만들며, 실시예