

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07J 5/00

(45) 공고일자 1989년04월05일
(11) 공고번호 특1989-0000761

(21) 출원번호	특1982-0000374	(65) 공개번호	특1983-0009138
(22) 출원일자	1982년01월29일	(43) 공개일자	1983년12월17일
(30) 우선권 주장	230763 1981년02월02일 미국(US)		
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 스테이나 칸스타드, 로즈마리 아이젠링 미합중국 07033 뉴저지, 케닐월쓰, 갈로핑 힐 로오드 2000		

(72) 발명자 엘리오프 엘. 사피로
미합중국 07009 뉴저지, 세다 그로브, 브룩서르 드라이브24
(74) 대리인 이병호

심사관 : 박병석 (책자공보 제1534호)

(54) 스테로이드의 방향성 헤테로사이클릭 에스테르 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

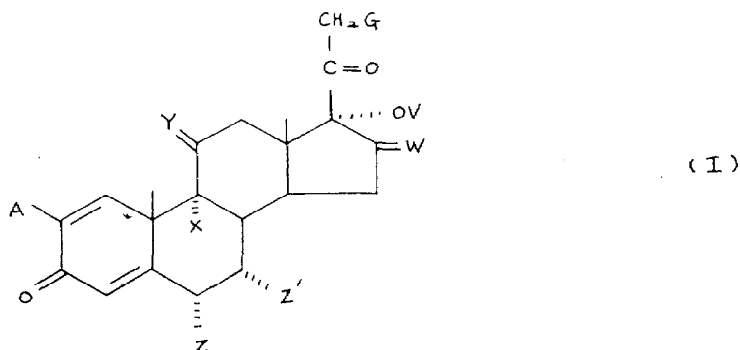
스테로이드의 방향성 헤테로사이클릭 에스테르 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 스테로이드의 방향족 헤테로사이클릭 에스테르를 제조하는 방법에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 염증성 증상의 치료에 유용한 신규한 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔-17 α -올 17-방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트, 및 그의 1,2-디하이드로 및 6-데하이드로 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

신규한 본 발명의 17-방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트는 다음 일반식(I)의 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔 및 이의 6-데하이드로 및 1,2-디하이드로 유도체이다.



상기식에서 A는 수소이거나 Y가 (H, β OH)일때 A는 염소, 불소 또는 메틸일 수 있으며 ; X는 수소 또는 원자량이 100미만인 할로겐 원자이고 ; Y는 산소(H, β OH)이거나, X가 수소일때 Y는 산소(H,H)이거나, X가 염소 또는 브롬일때 Y는 (H, β -할로겐)일 수 있으며 여기에서 β -할로겐은 원자량이 100미만이고 적어도 X와 같은 전기 음성도를 지니고 ; Z는 수소, CH_3 , 염소 또는 불소이고, Z'는 수소이거나, Z가 수소일때 Z'는 원자량이 100미만인 할로겐 원자일 수 있으며 ; V는 티오펜 카복실산, 피롤카복실산 또는 푸란카복실산, 아실 라디칼 또는 이들의 메틸 또는 할로겐 치환된 유도체의 아실 라디칼이고 ; W는 (H,H), (H, 저급알킬), 또는 (H, α OV₁)이며 여기에서, V₁은 수소 또는 탄소수 12까지의 카복실산 또는 레티노산의 아실라디칼이거나 ; w=CHT이고 여기에서 T는 수소, 저급알킬, 불소, 또는 염소이며 ; G는 수소, 원자량 100미만의 할로겐 원자, 또는 QV₂이고 여기에서 Q는 산소 또는 황원자이며, V₂는 V 또는 V₁에 대하여 정의된 바와 같거나, 또는 인산의 아실기인데, 인산은 인산의 모노-또는 디-알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염의 형태로 존재한다.

본 명세서에서 '저급 알킬'이란 용어는 6개이하의 탄소원자를 함유하는 알킬 그룹을 의미하며 직쇄 및 측쇄의 그룹을 포함하며, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실 및 2,3-디메틸부틸이 있다.

일반식(I)에서, V의 정의에서 한정된 방향족 헤테로 사이클릭 카복실산의 아실 라디칼은 2-푸란카복실산, 3-푸란카복실산, 2-티오펜카복실산, 3-티오펜카복실산, 2-피롤카복실산, 3-피롤카복실산 및 이들의 메틸 및 할로겐 치환된 유도체(예 : 5-메틸-2-티오펜 카복실산, N-메틸-피롤카복실산, 5-브로모-2-푸란 카복실산)으로부터 유도된 아실라디칼이다. N-푸로일 및 17-테노일 에스테르가 17-에스테르로서 바람직하다.

일반식(I)에서의 V₁의 정의에 있어서 아실라디칼은 탄소수 12이하의 카복실산으로부터 유도된 아실라디칼이며, 이들 산은 포화, 불포화, 직쇄 또는 측쇄, 지방족, 사이클릭, 저환족, 방향족, 방향족 헤테로 사이클릭, 아릴-지방족 또는 알킬-방향족일 수 있으며, 하이드록시, 탄소수 1 내지 5의 알콕시 또는 알킬티오, 또는 할로겐에 의하여 치환될 수 있다. 이와같은 아실 라디칼의 예로는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리메틸아세트산, 부티르산, 이소부티르산, 발레르산, 이소발레르산, 카프로산, 3급-부틸 아세트산, 에난트산, 카프릴산, 카프르산, 사이클로펜틸프로피온산, 운데실산, 라우르산, 아다만탄카복실산등의 알카노산 ; 페녹시 아세트산, 트리플루오르 아세트산, 및 β-클로로프로피온산과 같은 치환된 알카노산 ; 벤조산, 톨루산, p-클로로 벤조산, p-플루오로벤조산, p-메톡시벤조산, 3',5'-디메틸벤조산과 같은 방향족산 및 치환된 방향족산, 특히 할로겐 원자 또는 메톡시 그룹으로 치환된 벤조산 ; 방향족 헤테로 사이클산, 특히 이소-니코틴산 ; 페닐 아세트산, 페닐프로피온산, 및 β-벤조일아미노 이소부티르산과 같은 아릴-알카노산 ;아크릴산 및 소르브산과 같은 불포화산 ; 석신산, 타타르산, 프탈산 및 벤젠 디설포산과 같은 2염기산으로부터 유도된 아실 라디칼이다.

바람직한 아실 그룹으로부터 탄소수 최고 8까지의 저급 알카노산, 특히, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 발레르산, 카프릴산, 카프로산 및 t-부틸아세트산 및 벤조산, 또는 상기 언급된 치환된 벤조산으로부터 유도된 아실 그룹뿐 아니라 상기의 아실 그룹의 상응하는 C1-5알콕시 및 알킬티오 유도체, 특히 메톡시아세틸 및 메틸티오아세틸이 있다.

바람직한 21-0-에스테르 작용기는 21-아세테이트 및 21-메톡시아세테이트이고, 바람직한 21-티올-21-에스테르는 21-티올 저급 알카노에이트 및 저급 알콕시 알카노에이트, 특히 21-티올-21-팔레이티이다.

=CHT로 표시된 알킬리덴 그룹은 저급 알킬리덴, 즉, 메틸리덴, 에틸리덴, n-프로필리덴, 이소프로필리덴, n-부틸리덴, 및 2급-부틸리덴등과 같은 라디칼을 포함하는 4개이하의 탄소원자를 함유하는 탄화수소 라디칼인 것이 바람직하다.

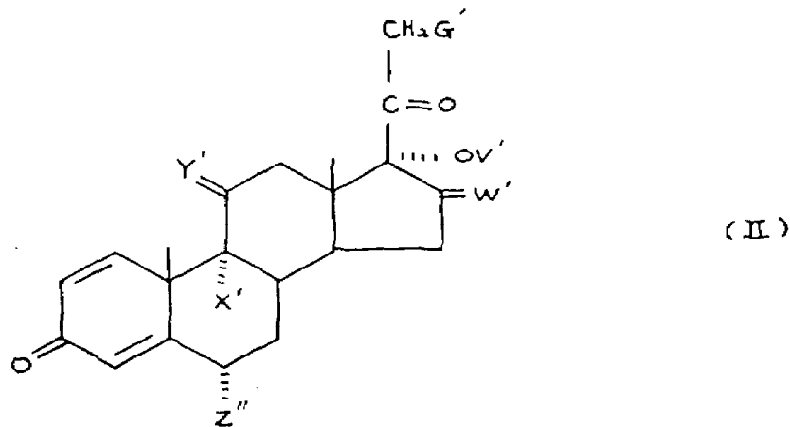
일반식(I)의 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔-17α-올 17-방향족 헤테로 사이클릭 카복실레이트는 보통 백색 내지 회백색의 결정성 고체이며, 이는 물에 불용성이고(단, 헤미석시네이트, 포스페이트와 같은 에스테르의 알칼리 금속염은 제외), 대부분의 유기용매, 특히 아세톤, 디옥산, 디메틸포름아마이드, 및 디메틸 설펍사이드에는 가용성이다. 그러나 디알킬에테르 및 알킬 탄화수소와 같은 비극성 용매중에서는 한정된 용해도를 지닌다.

일반적으로, 일반식(I)의 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔-17α-올-17-방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트, 특히 G는 QV₂이고 V₂는 수소 또는 상기 정의된 아실 그룹인 일반식(I)의 화합물은 코티코 스테로이드 활성을 나타낸다. C-9와 C-11에 할로겐을 지니고 있거나 또는 C-11에 산소 또는 β-하이드록실 작용기를 지니고 있고 C-9에 할로겐 또는 수소를 지니고 있는 이들 화합물은 글루코코티코이드 활성을 보여주며, 특히 소염제로 유용하다.

특히 유용한 국부 소염제는 G가 할로게노 또는 QV₂이고 C-2 및 C-7이 비치환된 일반식(I)의 17-푸로일 및 17-테노일 에스테르, 특히 C-16위치가 저급알킬 그룹 (특히 16-메틸 그룹, 예를들면 16α-메틸)로 치환된 화합물이며, 이는 일반적으로 상응하는 일반식(I)의 17-논-헤테로사이클릭-카복실레이트유도체의 국부소염 활성보다 우수한 국부 소염 활성을 나타낸다.

일반식(I)의 17-아실옥시-21-데옥시-유도체는 소염 활성을 나타내기도 하지만, 일반적으로 황체 호르몬제로서 더욱 유용하다.

특히 유용한 소염활성을 나타내는 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔-17α-올 17-방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트 그룹은 다음 일반식(II)으로 나타낼 수 있다.



상기식에서

X'는 불소 또는 염소이고 ; Y'(H, β OH)이거나, X'가 염소일때는 Y'는 (H, β -할로겐)일 수 있으며, β -할로겐은 원자량이 100미만이며 적어도 X'와 같은 전기 음성도를 지니고 ; Z''는 수소 또는 불소이고 ; W'는 (H, H)는 (H, 메틸)이며 ; V'는 푸란카보닐 또는 티오펜카보닐이고 ; G'는 염소 또는 불소, 또는 QV_2 '이고 여기에서 Q는 황, 또는 바람직하게는 산소이고, V_2 '는 수소, 또는 레티노산, 탄소수 12이하, (바람직하게는 탄소수 8이하)의 카복실산, 또는 모노- 또는 디-알칼리금속 또는 알칼리토금속염의 형태로 존재할 수 있는 인산의, 아실 라디칼이다.

바람직한 화합물로는 17-(2'-푸로에이트), 17-(3'-푸로에이트), 17-(2'-테노에이트) 및 17-(3'-테노에이트)에스테르 유도체가 있으며 다음과 같다 : $9\alpha, 11\beta$, 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 ; $9\alpha, 11\beta$ -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-아세테이트 ; 9α -클로로-(및 상응하는 9α -플루오로)-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -21-트리올-3,20-디온 21-아세테이트 ; 9α -클로로-(및 상응하는 9α -플루오로)-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 ; 및 상기 화합물들의 21-유도체, 즉 21-플루오로-, 21-메톡시 아세테이트, 21-티오-21-피바레이트 상기의 6 α -플루오로-유도체도 또한 바람직한 범위의 일반식(1) 화합물을 나타내며, 다음과 같다 : 6 α -플루오로-9 $\alpha, 11\beta$ -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트, 및

6 α -플루오로-9 $\alpha, 11\beta$, 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트).

특별히 언급할 수 있는 기타 화합물로는 전술한 화합물의 16-비치환 유도체 및 그의 16 β -메틸에피머가 있다.

상기 언급한 화합물 중에서 $9\alpha, 11\beta$, 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 및 $9\alpha, 21$ -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 및 9α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 특히 바람직하며, 우수한 국소소염제 활성을 갖는다.

추가로 언급할 수 있는 일반식(1)의 화합물은 다음과 같다 :

1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 21-아세테이트, 16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트, 1,4,6-프레그나트리엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트, 4-프레그넌-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트, 16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온-17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트, 7 α -클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트 ; $9\alpha, 11\beta$ -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트), 9α -플루오로-16 α -1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)와 같은 21-데옥시 프레그나디엔 (즉 G가 수소인 일반식(1) 화합물), 9α -플루오로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 21-아세테이트, 및 9α -플루오로-1,4-프레그나디엔-11 β , 16 α , 17 α , 21-테트롤-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)16,21-디아세테이트.

본 발명은 적합한 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔 또는 이의 6-데하이드로 또는 1,2-디하이드로 유도체를 출발물질로 하여 다음 일반제법 A 내지 D중 하나 또는 그 이상의 방법을 수행시킴을 특징으로 하여 본 발명의 17 α -방향족 헤테로 사이클릭 카복실레이트를 제법으로 방법을 제공한다 :

A: 목적하는 에스테르 그룹을 16 α , 17 α 및/또는 21위치에 도입시키거나, B : 11, 16 α 및 21위치중의 하나 또는 그 이상의 위치에 존재하는 에스테르 그룹을 가수분해 하거나, 16 α , 17 α -또는 17 α , 21으로 에스테르 그룹을 가수분해 시키거나, C: $9\alpha, 11\beta$ 및 21위치중 하나 또는 그 이상을 할로겐화 시키거나, D: 11-옥소 그룹을 11 β 하이드록시 그룹으로 환원시킨다.

일반제법 A

본 발명에 따른 17 α -방향족 헤테로 사이클릭 카복실레이트는 본 제법 A의 공정에 따라 분자내에 목적하는 다른 치환제를 함유하는 출발물질인 상응하는 17 α -올을 에스테르화시킴으로써 편리하게 제조할 수 있다. 본 제법은 특히 X와 Y가 모두 염소이거나 X가 불소이고 Y는 β -하이드록시이고 G가

상기 $-QV_2$ 에서 정의된 아실 그룹인 일반식(1)의 화합물, 즉 특정한 일반식(1)의 $17\alpha, 21$ -디에스테르를 제조하는데 적용시킬 수 있다.

전형적으로, 반응은 17α -하이드록시-21-아실레이트 출발물질을 염기성 촉매, 바람직하게는 4-디메틸아미노피리딘과 같은 4-디알킬아미노피리딘의 존재하에서 통상적으로 산화라이드(예: 산클로라이드 또는 산무수물)과 같은 산의 반응성 유도체의 형태의 필요한 방향족 헥테로 사이클릭 카복실산으로 에스테르화시킴으로써 수행한다.

17α -에스테르화 반응은 분자내의 다른 에스테르 작용기의 가수분해와 같은 바람직하지 못한 부반응을 최소화시킬 수 있는 조건하에서 수행하는 것이 바람직하다. 그러므로, 수성 또는 알콜성 매질은 일반적으로 사용치 않고 무수 조건하에서 불활성 유기용매중에서 수행하는 것이 바람직하다. 적합한 비반응성 유기용매의 예로는 아세토니트릴, 테트라하이드로푸란, 피리딘, 디메틸포름아마이드, 및 바람직한 용매로서는 메틸렌 클로라이드가 있다. 에스테르화 반응은 편리한 온도에서 수행시킬 수 있지만, 실온 즉, 약 20°C 를 사용하는 것이 바람직하다. 반응은 통상적으로 반응물질 및 반응조건에 따라 24 내지 120시간 이내에 완결된다.

17α -하이드록시 그룹을 에스테르화시키기 앞서, 출발물질 분자내에 있는 11β -하이드록시(또는 16α -하이드록시)유리 작용기는 어느 것이거나 적합한 보호그룹으로 보호시키고 C-17위치에서 에스테르화시킨후 제거하는 것이 바람직하다.

본 발명의 범위내에 속하는 $17\alpha, 21$ -디에스테르는 또한 출발물질인 상응하는 21-하이드록시- 17α -에스테르를 보통 반응 유도체의 형태(산무수물 또는 산클로라이드)의 적절한 산과, 바람직하게는 피리딘과 같은 3급 염기의 존재하에 21-아실화시켜 제조할 수 있다. C-11 또는 C-16위치의 모든 유리 하이드록시 그룹은 상기와 같이 적절하게 보호시킬 수 있다.

21- 디하이드로젠 포스페이트 에스테르는 상응하는 21-하이드록시 화합물을 피로포스포릴 클로라이드와 반응시켜 제조할 수 있다. 디하이드로젠 포스페이트 에스테르의 모노- 및 디-알칼리 금속염 및 알칼리 토금속염은 알칼리 금속 메톡사이드 또는 알칼리 토금속 메톡사이드로 부분 중화 또는 완전 중화시켜 얻을 수 있다.

C-17을 에스테르화시키는 방법은 X가 수소이고, Y가 산소원자이며 G가 $-QV_2$ 에서 정의된 아실 그룹인 본 발명의 일반식(1)의 화합물을 제조하는 데 편리한 방법이다. C-17을 에스테르화시킨후 필요한 경우 11-옥소 그룹을 환원시키면 본 발명의 $11\beta, 17\alpha, 21$ -트리올 $17, 21$ -디아실레이트를 추가로 수득할 수 있다.

16위치의 W가 상기 $-OV_1$ 의 정의에서 언급된 아실그룹인 본 발명 화합물, 즉 일반식(1)의 16α -에스테르는 상응하는 16α -하이드록시 그룹을 C-21에서의 에스테르화 반응에 대한 방법과 유사한 방법으로 (C-11 또는 C-21에서의 유리 하이드록시 그룹은 어느 것이거나 보호될 필요가 있음)에스테르화시킴으로써 제조할 수 있다.

일반제법 B

본 발명의 17α -아실옥시-21 하이드록시 화합물은 상기 일반 제법B에 따라 상응하는 $17\alpha, 21$ -에스테르를 21-탈아실화시켜 제조할 수 있다. 가수분해 단계는 전형적으로 강무기산, 바람직하게는 70% 과염소산의 메탄올 용액을 사용하여 산 조건하에서 수행시킨다. 출발물질의 분자내에 있는 11β - 및/또는 16α -에스테르 작용기를 탈아실화시키는 것이 바람직할 경우에는, 가수분해 단계를 본 분야에 공지된 적절한 가수분해 조건을 사용하여 유사하게 수행시킬 수 있다.

본 발명의 17α -아실옥시-21-하이드록시 화합물 및 17α -아실옥시- 16α -하이드록시 화합물도 또한 상응하는 $17\alpha, 21$ -오르토에스테르 또는 $16\alpha, 17\alpha$ -오르토에스테르를 각각 가수분해시켜서 제조할 수 있다. 본 가수분해 반응은 약산성 조건, 예를들면 저급 알카노산(예: 아세트산 또는 프로피온산) 또는 강무기산(예: 염산 또는 황산)의 존재하에 수행할 수 있다.

출발물질인 오르토에스테르는 적합한 디올, 예를들어 상응하는 $17\alpha, 21$ -디올을 제조할 수 있는데 적합한 유기용매(예: 디옥산-벤젠 혼합물)중에서, 촉매(예: 피리디늄 P-톨루엔 설퍼네이트)의 존재하에 2-트리메틸-오르토테노에이트, 2-트리메틸-오르토프로에이트 또는 2-트리메틸-오르토피클레이드와 같은 트리알킬 헥테로 사이클릭 오르토에스테르와 반응시켜 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 일반제법 B는 또한 목적하는 일반식(1)의 화합물을 제조하기 위하여 본 분야에 공지된 적절한 가수분해 조건을 사용하여 11β - 및/또는 16α -보호된 하이드록시 그룹의 가수분해 반응을 최종 단계로서 포함한다. 이 방법은 일반식(1)의 $17\alpha, 21$ -디에스테르를 사용할 경우 적절히 사용할 수 있다.

일반제법 C

방법C로서 표시된 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 또 하나의 일반제법은 $9\alpha, 11\beta$ 및 21의 위치 중 하나 또는 그 이상의 위치에서의 할로겐화를 포함한다. 이 방법은 G가 할로겐 특히, 염소 또는 불소, 또는 $-QV_2$ 에서 정의된 아실그룹이고, X와 Y가 모두 염소이거나, X가 염소 또는 불소이고 Y는 β -하이드록시인 바람직한 일반식(1)의 화합물을 제조하는데 특히 적용할 수 있다.

따라서, 일반식(1)의 $9\alpha, 11\beta$ -디글로로 화합물이 출발물질로 9(11)-데하이드로-화합물을 필요로 할때 모든 다른 구조적 변형체는 할로겐화 용매(예: 4염화탄소)중에서 피리딘과 같은 3급 아민의 존재하에 염소도 처리할 수 있다.

본 발명의 21-할로게노 화합물을 제조할 경우, 21-메실레이트 또는 21-토실레이트와 같은 상응하는 21-설퍼네이트 또는 에스테르는 목적하는 할로겐 이온 공급된, 예를들면, 테트라알킬 암모늄 할라이드(예: 클로라이드 또는 플루오라이드) 또는 알칼리 금속 할라이드 바람직하게는 21-클로로 화합물이 필요한 경우에는 염화 리튬으로 처리할 수 있다. 본 발명은 전형적으로 반응물질을 적합한 용매, 예를들어 디메틸포름아마이드중에서 가열하여 수행시킬 수 있다. 본 발명은 X가 불소이고 Y가 β -

하이드록시이거나 또는 X와 Y가 모두 염소인 일반식(1)의 화합물에 주로 적용시킬 수 있다.

9 α , 11 β , 21-트리할로게노 화합물은 21-할로겐화 반응시킨후 9 α , 11 β -할로겐화시켜 제조하는 것이 바람직하다.

본 발명의 9 α -할로게노-11 β -하이드록시 화합물, 특히 9 α -클로로-11 β -하이드록시 화합물은 상응하는 9(11)-데하이드로 화합물을 습윤 디옥산 또는 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 유기용매중에서 적합한 할로겐화제(예 : N-클로로-아마이드 바람직하게는 1,3-디클로로-5.5-디메틸 히단토인) 및 강무기산 바람직하게는 과염소산과 반응시켜 제조한다.

또한, 일반식(1)의 9 α -할로게노-11 β -하이드록시 화합물은 상응하는 9 α , 11 β -옥시도-화합물을 적합한 불활성 용매중에서 염화수소 또는 불화수소로 처리하여 제조할 수 있다. 그러므로, 예를 들어, 일반식(1)의 9 α -클로로-11 β -하이드록시 화합물은 상응하는 9 α , 11 β -옥시도 화합물을 빙초산과 같은 불활성 매질 중에서 바람직하게는 실온하에서 무수 염화수소로 처리하여 제조할 수 있다.

21-할로겐화와 17-방향족 헤테로사이클릭 에스테르 그룹 도입 반응을 동시에 수행하려면 17 α , 21-방향족 헤테로 사이클릭 오르토에스테르를 트리아릴실릴 할라이드(예 : 트리톨릴실릴 또는 트리페닐실릴 할라이드) 또는 트리-저급알킬실릴 할라이드 (예 : 트리메틸실릴 할라이드)와 반응시킨다. (참조 : USP3992422).

일반제법 D

본 발명의 11 β -하이드록시-17 α -방향족 헤테로 사이클릭 카복실레이트를 제조하는 또 하나의 일반 제법은 상응하는 11-옥소-17 α -에스테르의 11위치를 환원시키는 방법이다. 본 발명은 특히 11 β -하이드록시-17 α -방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트 21-아실레이트를 제조하는 데 적용시킬 수 있다. 환원 반응은 공지의 방법에 따라, 전형적으로 11-옥소-17 α , 21-디에스테르 출발물질을 불활성 용매 바람직하게는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매중에서 나트륨, 칼륨 또는 리튬 보로하이드라이드, 테트라-n-부틸암모늄 보로하이드라이드 또는 리튬 트리 -t-부톡시-알미늄 하이드라이드를 포함하는 적절한 환원제로 처리하여 수행할 수 있다. 통상적으로 환원반응은 약 0°C의 약간 낮은 온도에서 수행될 수 있다.

상기 방법 A 내지 D는 다음 실시예에서, 주로 본 발명의 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔의 제조에 대하여 더욱 상세히 설명된다. 그러나 적합한 출발물질을 사용하면 상응하는 3,20-디옥소-4-프레그닌과 3,20-디옥소-1,4,6-프레그나트리엔을 유사하게 수득할 수 있다. 2,6,7 및 16위치 중 하나 또는 그 이상의 위치에 치환체를 지니는 일반식(1)의 화합물을 전술한 방법 A 내지 D에 의해 제조할 경우, 출발물질 내에 본 치환체가 존재하는 출발물질을 사용하는 것이 편리하다.

[실시예 1]

9 α , 11 β -디클로로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

A) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

4-디메틸아미노 피리딘 (12g), 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-아세테이트(4.8g) 및 2-푸로일클로라이드(2 ml)를 메틸렌 클로라이드(62ml)중에 응해시키고 박층 크로마토그래피 결과 목적하는 생성물이 더이상 생성되지 않을때까지 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물에 과잉의 묽은 염산을 가하고, 30분간 교반한 후 불용성 물질을 모은다. 과잉의 묽은 탄산나트륨 용액을 가한 후 30분간 교반하고 고체를 모아 물로 세척한 다음, 60°C에서 건조시키면 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17, 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 얻어진다.

수득된 조 생성물을 메틸렌 클로라이드(75ml)/에테르(300ml)로부터 재결정시켜 정제한 후 목탄(Darco G-60)을 통하여 이 용액을 증류여과시켜 한번더 정제한 후 메틸렌 클로라이드 용액(Darco 처리후 45ml로 됨)에 에테르(200ml)를 가하고 200ml로 농축시켜 재결정시킨다. 500ml의 에테르를 더 첨가한 후 결정을 여과하고 진공하, 45°C에서 건조시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

$[\alpha]_D^{26} +65.7^\circ$ (디옥산) : λ_{max} , 245nm(ϵ 23060) :

이론치(%) : C ; 61.8 , H ; 5.72

실측치(%) : C ; 61.84, H ; 5.57

B) 9 α , 11 β -디클로로-16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-아세테이트를 실시예 1A와 유사한 방법으로 처리하면 표제 화합물이 얻어진다.

클로로포름 : 에틸 아세테이트(19:1)를 전개용매로 사용하여 실리카겔 상에서 정제용 박층 크로마토그래피 시켜 조 생성물을 정제시키고 좌외선을 조사하여 목적하는 밴드를 가시화(Visualize)한 후, 이 밴드를 떼어내어 에틸 아세테이트로 응출시킨다. 용매를 증발시키고 메틸렌 클로라이드 : 에테르로부터 재결정시키면 정제된 9 α , 11 β -디클로로-16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 얻어진다.

: λ_{max} 245nm (ϵ 23,340): 252nm(ϵ 22,990) : 질량스펙트럼(분자 이온 없음) : 491, 490, 489, 379, 351, 349, 279, 277, 95, 43.

C) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트21-아세테이트

실시에 1A의 2-푸로일 클로라이드 대신 3-푸로일 클로라이드, 2-테노일 클로라이드 및 5-브로모-2-푸로일 클로라이드를 사용하여 다음 화합물을 얻는다 : 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트)21-아세테이트 : λ_{\max} 237nm (ϵ 17,600) ; 질량 스펙트럼(563이온 분자이온 없음) : (491,489)279, 121,75,43 ; 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트)21-아세테이트 : λ_{\max} 241nm (ϵ 22,900), 만곡점270nm : 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) : 507,506, 505,380,349,279,111,43 ; 및 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-[2'-(5'-브로모푸로에이트)]21-아세테이트 : 질량 스펙트럼 : (분자 이온 없음) 569,567,469,467,452,451,450,434,351,350,349, 173,43.

각각 생성물은 실시에1B에 서술된 정제용 박층 크로마토그래피에 의해 정제한 다음 얻어진 잔유물을 에틸 아세테이트 : 헥산, 메틸렌 클로라이드 : 헥산 및 에틸 아세테이트 : 헥산으로 각각 재결정시킨다.

D) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-프로피오네이트 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-프로피오네이트를 실시에 1A와 유사한 방법으로 2-푸로일클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 얻는다.

얻어진 조(粗) 생성물을 실시에1B와 같이 정제시키면 정제된 7 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)-21-프로피오네이트가 얻어진다. : λ_{\max} 244nm (244-258nm 브로드) (ϵ 23,000) : 질량 스펙트럼(분자 이온 없음)491,489,371,353,351,311,315,313, 279, 27 7,95,57.

[실시에 2]

9 α , 11 β , 21-트리클로로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-헤테로사이클릭 카복실레이트

A) 16-메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-헤테로사이클릭 카복실레이트21-아세테이트

1) 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-아세테이트(9.96g, 25밀리몰), 2-푸로일 클로라이드(4.95ml, 50밀리몰) 및 4-디메틸-아미노피리딘(30.35g, 250.0 밀리몰)을 메틸렌 클로라이드(150ml)중에 용해시키고 박층 크로마토그래피 결과 생성물이 더 이상 형성되지 않을 때까지 실온에서 교반한다. 이 혼합물을 증발시키고 묽은 염산으로 처리한 다음, 실시에 1A에서와 같이 탄산나트륨으로 처리한다. 불용성 물질을 모아 아세톤 중(300ml)에 용해시키고 포화염화나트륨 용액중에 가하면 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 침전된다.

클로로포름 : 에틸 아세테이트(9:1)을 용출제로 하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피시켜 정제하고, 박층 크로마토그래피에 의해 결정된 분획을 모아 증발시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

2) 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온21-아세테이트를 실시에 2A(1)과 유사한 방법으로 처리하면 16 β -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔 17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트)21-아세테이트가 수득된다.

3) 실시에 2A(1)에서 2-푸로일클로라이드 대신에 3-푸로일클로라이드 및 2-테노일클로라이드를 대체하면 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트)21-아세테이트 및 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17(2'-테노에이트)21-아세테이트가 각각 수득된다.

B) 16-메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-헤테로사이클릭 카복실레이트

1) 메탄올(125ml)중에 함유된 실시에2A(1)(4.46g)에서 실온에서 제조된 화합물의 현탁액에 70%과염소산(4.9ml)을 적가한다. 하룻밤 정치시키고, 불용성 물질을 여과한 다음, 여액중에 포화염화나트륨 용액을 가하여 고체를 모은 후 45℃에서 건조시키면 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다.

2) 실시에2A(2)와 (3)의 17-헤테로사이클릭 카복실레이트21-아세테이트를 각각 가수분해시키면 상응하는 17-헤테로사이클릭 카복실레이트21-하이드록시 화합물이 얻어진다.

C) 16-메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-헤테로사이클릭 카복실레이트21-메실레이트

1) 실시에2B(1)의 화합물(3g)의 피리딘(43ml)중 용액에 메실 클로라이드 (5.1ml)를 0 내지 2℃로 냉각된 온도에서 가하고 한시간 정치시킨다. 반응 혼합물을 얼음물 중에 붓고 다시 모은 다음 얻어진 침전을 건조시키면 16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-메실레이트가 얻어진다.

2) 실시에2B(2)에서 제조된 16 α -메틸 화합물(0.361g)의 피리딘(4ml)용액을 0 내지 5℃로 냉각시키고 메실클로라이드(0.62ml)를 적가하고 한시간 동안 정치시킨다. 반응 혼합물을 포화 염화나트륨 용액중에 붓는다. 침전을 모아 60℃에서 건조시키면 16 β -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-메실레이트가 얻어진다.

3) 실시에2B(2)에서 제조된 화합물 17-(3'-푸로에이트)와 17-(2'-테노에이트)를 실시에2C(1)과 유사

한 방법으로 처리하면 상응하는 17-헤테로사이클릭 카복실레이트 21-메실레이트가 얻어진다.

D) 21-클로로-16-메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-헤테로사이클릭 카복실레이트

1) 실시예2C(1)의 생성물(3.4g)과 염화리튬(3.4g)을 80℃, 디메틸포름아마이드(51ml)중에서 9시간 교반하고 이 반응 혼합물을 포화염화나트륨 용액중에 가한다. 침전을 모아 50℃에서 건조시키면 21-클로로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다.

2) 실시예2C(2)의 생성물을 실시예2D(1)과 유사한 방법으로 처리하면 21-클로로-16 β -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다. 이 생성물을 실리카 겔 상에서 클로로포름 : 에틸 아세테이트를 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피 시킨 다음 목적하는 밴드를 자외선으로 가시화시킨다. 이 밴드를 따로 취하여 에틸 아세테이트로 용출시키고 용매를 증발시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

3) 실시예2C(3)의 화합물을 각각 실시예2D(1)유사한 방법으로 처리한다. 얻어진 조 21-클로로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트)를 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시키고 정제용 박층 크로마토그래피시킨다(전개 용매 : 클로로포름 : 에틸 아세테이트(8:1)).

조 21-클로로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트)를 실시예 2D(2)와 유사한 방법으로 정제시킨다.

E) 9 α , 1 β , 21-트리클로로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트

1) 실시예2D(1)의 생성물(2.3g 4.0밀리몰)과 피리딘 하이드로클로라이드 (1.42g)의 메틸렌 클로라이드(37ml)중 용액에 -35℃ 내지 -40℃에서, 염소(3.26ml, 128mg Cl₂/ml)를 함유하는 4염화탄소를 가한 다음 20분간 교반한다. 용매를 증발시키고 얻어진 잔류물 중에 물을 가한 다음, 불용성 물질을 모으면 9 α , 1 β , 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다.

메틸렌 클로라이드 : 에테르로부터 재결정시키고 클로로포름 : 에틸아세테이트 (9:1)를 전개 용매로 하여 실리카겔 상에서 정제용 박층 크로마토그래피 시킨다. 자외선으로 목적하는 밴드를 가시화시키고 밴드를 잘라내어 에틸아세테이트로 용출시킨다. 용매를 증발시키면 정제된 생성물이 얻어진다. : λ_{\max} 245.5nm(ϵ 24300)솔더 253

이론치 : C ; 60.08, H ; 5.41, Cl ; 19.71

실측치 : C ; 60.37, H ; 5.49, Cl ; 19.59

2) 실시예2E(1)과 유사한 방법으로 실시예2D(2), (3) 및 (4)의 생성물을 각각 사염화탄소 중에서 염소로 처리하면 상응하는 다음 화합물이 수득된다 : 9 α , 1 β , 21-트리클로로 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트, 즉, 9 α , 1 β , 21-트리클로로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) ; 9 α , 1 β , 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트)가 수득된다 : 2 \max 236nm(ϵ 16,300) :

이론치(%) : C ; 60.06, H ; 5.41

실측치(%) : C ; 59.77, H ; 5.29 ; 및 9 α , 1 β , 21-트리클로로-16 α -메틸 -1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트) : λ_{\max} 240nm(ϵ 22.390) :

이론치(%) : C ; 58.33, H ; 5.26, Cl ; 19.13

실측치(%) : C ; 57.90, H ; 5.10, Cl ; 19.34

[실시예 3]

9 α -플루오로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트

A) 9 α , -플루오로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3, 11, 20-트리온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트 21-아세테이트

1) 4-디메틸아미노 피리딘(8.4g, 70밀리몰)의 메틸렌 클로라이드(42ml) 용액중에 2-푸로일 클로라이드(1.8ml, 18.2밀리몰)를 교반하면서 적가한다. 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3, 11, 20-트리온 21-아세테이트(3g, 6.9밀리몰)를 가하고 박층 크로마토그래피 결과 더 이상의 생성물이 형성되지 않을 때까지 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고 얻어진 잔류물을 묶은 염산 및 묶은 탄산나트륨으로 계속 침지시킨다. 불용성 물질을 모아 물로 세척하고 진공, 40℃에서 건조시키면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3, 11, 20-트리온 17-(2'-푸로에이트) 21-아세테이트가 얻어진다.

조생성물을 실리카겔 상에서 정제용 박층 크로마토그래피 시킨다 : 클로로포름 : 에틸 아세테이트 (40:1)로 판상에서 두번 전개시키고 목적하는 밴드를 자외선으로 가시화시킨후 밴드를 떼어내어 에틸 아세테이트로 용출시킨다. 용출물을 증발시키면 정제된 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3, 11, 20-트리온 17-(2'-푸로에이트) 21-아세테이트가 얻어진다.

2) 실시예3A(1)의 공정에서 2-푸로일 클로라이드 대신 동량의 3-푸로일 클로라이드와 2-테노일 클로라이드를 사용하면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3, 11, 20-트리온 17-(3'-

푸로에이트)21-아세테이트와 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,11,20-트리온 17-(2'-테오에이트)21-아세테이트가 각각 얻어진다.

3) 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,11,20-트리온 21-아세테이트를 실시예3A(1)과 유사한 방법으로 처리한다. 단, 디메틸포름 아마이드 : 메틸렌 클로라이드(1:1)대신 메틸렌 클로라이드를 사용한다.

조 9 α -플루오로-16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -21-디올-3,11,20-트리온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트를 실시예3A(1)과 유사한 방법으로 정제시키고 헥산 : 에틸 아세테이트(2:1)을 전개용매로 사용하여 2차 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제한다.

B) 9 α -플루오로-16-메틸-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트 21-아세테이트

1) 실시예3A(1)의 화합물(0.986g, 1.866밀리몰)을 함유하는 디메틸포름아미이드(26ml), 메탄올(30ml), 물(3ml)의 용액에 (0 내지 2℃로 냉각) 고체나트륨 보로하이드라이드(0.212g, 5.56밀리몰)을 가한다.

20분후에 1N염산(6ml)을 가하고 1분후에 반응 혼합물을 포화 염화나트륨 용액(600ml)중에 붓는다. 침전을 모아 60℃에서 건조시킨다.

실리카겔 상에서 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제한다(전개용매 : 클로로포름 : 에틸 아세테이트(9:1))자외선으로 목적하는 밴드를 가시화시키고 밴드를 잘라내어 에틸 아세테이트로 용출시킨다. 용매를 증발시키고 생성되는 잔사를 메틸렌 클로라이드 : 에테르로부터 재결정시키면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 얻어진다. λ_{max} 247nm(ϵ 25,890) :

이론치(%) : C ; 65.89, H ; 6.29, F ; 3.59

실측치(%) : C ; 67.92, H ; 6.23, F ; 3.58

2) 실시예3B(1)공정에서 17-(2'-푸로에이트) 대신 실시예 3A(2)의 생성물을, 질소 대신 아르곤을 사용하여 0 내지 5℃에서 반응을 진행시키면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온-17(3'-푸로에이트)21-아세테이트와 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-테오에이트)21-아세테이트가 각각 얻어진다.

조(粗)17-(3'-푸로에이트)와 17-(2'-테오에이트)를 전개 용매로서 클로로포름 : 에틸 아세테이트(19 : 1) 및 (13 : 1)를 사용하여 실시예3B(1)과 마찬가지로 정제용 박층 크로마토그래피시켜 각각 정제하면 정제된 17-(3'-푸로에이트) : (λ_{max} 237nm(ϵ 16,700) : $[\alpha]_D^{26} +9.0^\circ$ (디옥산) ; 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) : 508, 456, 455, 397, 396, 395, 279, 278, 215, 187, 112, 95, 43 및 정제된 17-(2'-테오에이트) : λ_{max} 242nm(ϵ 22,310), 270nm(만극점)(ϵ 11,373) : 질량 스펙트럼(분자이온 없음) : 524, 431, 315, 295, 277, 128, 111, 73, 43.가 얻어진다.

3) 실시예 3A(3)의 화합물(26mg,0.0494밀리몰)의 메탄올(2.5ml) 및 물(0.3 ml)용액중에 0내지 5℃에서 질소 대기하에서 나트륨 보로하이드라이드(7mg, 0.148밀리몰)를 가한다. 20분후에 묽은 염산을 가하고 에틸아세테이트로 추출하면 9 α -플루오로-16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 얻어진다.

실시예3B(1)에서와 같이 정제용 박층 크로마토그래피시켜 조 생성물을 정제하면(전개용매 : 클로로포름 : 에틸 아세테이트(19 : 1))정제된 생성물이 얻어진다 : λ_{max} 248nm(ϵ 25,500) : 질량 스펙트럼(분자 이온없음) : 508, 455, 396, 315, 295, 277, 112, 95, 43.

C) 9 α -플루오로-16-메틸-1, 4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트

1) 메탄올(9ml)중에 포함된 실시예 3B(1) (334mg,0.634밀리몰)의 화합물의 현탁액 중에 질소 대기하에서 교반하면서 70% 과염소산(0.34ml)을 가한다. 18시간 후에 불용성 물질을 분리하여 투명한 반응 혼합물을 포화염화나트륨 수용액(150ml)중에 가한다. 침전을 모아 60℃에서 건조시키면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다.

2) 실시예 3B(3)에서 얻어진 화합물을 실시예3C(1)과 유사한 방법으로 처리하면 9 α -플루오로-16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다.

조 생성물을 에틸 아세테이트 : 헥산으로부터 재결정시키고 전기용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트를 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제한다.

3) 실시예3C(1)의 공정에 따라 17-(2'-푸로에이트)대신 동량의 17-(3'-푸로에이트)와 17-(2'-테오에이트)를 사용하면 사용하는 9 α -플루오로-16-메틸-1, 4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트)와 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3, 20-디온 17-(2'-테오에이트)가 얻어진다.

D) 9 α -플루오로-16 α -메틸-1, 4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-프로피오네이트

1) 실시예 3C(1)의 화합물(0.1g, 0.021밀리몰)을 함유하는 피리딘(3ml) 용액중에 (0 내지 2℃로 냉각)프로피오닐 클로라이드(0.3ml,0.035밀리몰)를 가하고, 17시간 후에 묽은 염산을 가한 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 증발시키면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리

올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-프로피오네이트를 함유하는 잔유물이 얻어진다.

전개용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트를 사용하여 정제용 박층 크로마토 그라피시고 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시켜 정제한다 : λ_{\max} 267nm (ϵ 26,300) : 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) 522,457,456,455,427,374,315,295,277, 95,57.

2) 실시예3C(2)와 (3)의 생성물을 프로피오닐 클로라이드로 처리하면 상응하는 17-헤테로사이클릭 카복실레이트 21-프로피오네이트가 얻어진다.

[실시예 4]

9 α -플루오로-21-클로로-16-메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트

A) 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-헤테로 사이클릭 카복실레이트 21-메실레이트

1) 실시예3C(1)의 화합물(269mg, 0.553밀리몰)을 메실클로라이드 (0.43 ml, 5.53밀리몰)와 피리딘 (2.75ml)의 혼합물 중에 용해시킨 다음 0 내지 2 $^{\circ}$ C를 유지한다. 1시간후에 반응 혼합물을 포화 염화 나트륨용액중에 가한다. 불용성 물질을 모아 40 $^{\circ}$ C에서 건조시키면 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,2-디온 17-(2'-푸로에이트)21-메실레이트가 얻어진다.

2) 실시예4A(1)과 유사한 방법으로 실시예3C(2)와 (3)의 화합물을 처리하면 상응하는 17-헤테로사이클릭 카복실레이트 21-메실레이트가 얻어진다.

B) 9 α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-헤테로사이클릭 카복실레이트

1) 실시예4A(1)의 화합물(279mg, 0.494밀리몰)과 염화리튬(350mg)을 디메틸포름아마이드(4ml)중에 용해시키고 80 $^{\circ}$ C를 21시간 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 포화염화나트륨 용액중에 가하고 불용성 물질을 모아 50 $^{\circ}$ C에서 건조시키면 9 α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)가 얻어진다.

전개용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트(8 : 1)을 사용하여 정제용 박층 크로마토그라피하여 정제하고 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시키면 정제된 표제 화합물을 얻어진다 : λ_{\max} 247nm(ϵ 26,210) :

이론치(%) : C ; 64.22, H ; 5.99

실측치(%) : C ; 64.13, H ; 5.66

2) 실시예4A(2)의 화합물을 실시예4B(1)과 같은 방법으로 처리하면 상응하는 21-클로로17-헤테로사이클릭 카복실레이트가 얻어진다 즉, 9 α -플루오로-21-클로로-16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) λ_{\max} 248nm(ϵ 24,800) : 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) : 486,485,484, 374,373,372,317,316,315,297,296,295,95,43: 9 α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트) λ_{\max} 238nm(ϵ 18,400) : 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) : 484,372,295,277,95: 와 9 α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트) : λ_{\max} 243nm(ϵ 24,460), 만곡점 : 260 및 272 :

이론치(%) : C ; 62.24, H ; 5.80, S ; 61.5, F ; 3.65

실측치(%) : C ; 62.07, H ; 5.73, S ; 6.59, F ; 3.53

[실시예 5]

1,4-프레그나디엔 11 β , 17 α , 21-트리올, 3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트와 9 α -플루오로 유도체

A) 1,4-프레그나디엔 -17 α , 21-디올-3,11,20-트리온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,11,20-트리온 21-아세테이트를 실시예 1A와 유사한 방법으로 처리하면 표제화합물이 얻어진다.

클로로포름 : 에틸 아세테이트(9 : 1)를 전개용매로, 2차 전개용매는 헥산 : 에틸 아세테이트(2 : 1)를 사용하여 박층 크로마토그라피시켜 정제한다.

B) 1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시예 5A의 화합물(148mg)을 함유하는 메탄올(15ml), 디메틸포름아마이드 (10ml) 및 물(1.5ml)의 혼합용액중에(0내지 2 $^{\circ}$ C로 냉각)질소 대기하에서 나트륨 보로하이드라이드(34.11mg)을 가한다. 20분 후에 묽은 염산(250ml)을 가하고 불용성 물질을 모은다. 에틸 아세테이드로 수용액을 추출한후 유기층을 증발시켜 얻은 잔사와 상기 불용성 물질을 모으면 1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 얻어진다.

전개용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트(4 : 1)를 사용하여 박층 크로마토그라피시켜 정제하고 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 결정화시키면 정제된 생성물이 얻어진다. λ_{\max} 249nm(ϵ 26,510) ; 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) : 496, 384,283, 265,250,237,223,95,43.

C) 9 α -플루오로-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시예5A에서와 같이 9 α -플루오로-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-트리올-3,11,20-트리온21-아세테이트를 2-푸로일 클로라이드로 처리하고 정제시킨다. 수득된 17-(2'-푸로에이트)을 나트륨 브로하이드라이드로 환원시키고 실시예5B와 같이 정제시키면 표제화합물이 얻어진다.

[실시예 6]

16-메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시예5A와 5B와 유사한 방법으로 16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,11,20-트리온 21-아세테이트와 16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,11,20-트리온21-아세테이트를 처리하는 상응하는 16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트 및 16 β -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트가 얻어진다.

[실시예 7]

9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(5'-메틸-2'-테노에이트)21-아세테이트

4-디메틸아미노피리딘 (3g), 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-아세테이트 (1g), 5-메틸-2-테노일클로라이드 (0.6ml)를 메틸렌클로라이드 (10ml)중에 용해시키고 박층 크로마토그래피 결과 목적하는 생성물이 더이상 형성되지 않을때까지 실온에서 교반한다. 얻어진 혼합물을 메틸렌 클로라이드 (200ml)로 희석하고 묽은 염산을 가한 다음 45분간 교반한다. 메틸렌 클로라이드 층을 분리하고 묽은 탄산나트륨 용액으로 세척한 후 물로 세척하고 유기층을 증발시킨다.

전개용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트 (40 : 1)를 사용하여 실리카겔 상에서 박층 크로마토그래피시켜 정제한다. 자외선으로 목적하는 밴드를 가시화시키고 밴드를 떼어내어 에틸 아세테이트로 용출시킨다. 클로로포름 : 에틸 아세테이트 (15 : 1)를 사용하여 다시한번 박층 크로마토그래피시킨 후 에틸 아세테이트로 용출시켜 용매를 증발시키고 메틸렌 클로라이드 : 에테르로부터 재결정시킨다. 순수한 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(5'-메틸-2'-테노에이트)21-아세테이트가 얻어진다. λ_{\max} 241nm (ϵ 20,570), 277nm (ϵ 14,100) : 질량 스펙트럼 (분자 이온 없음) : 519, 349, 279, 126, 125, 43.

[실시예 8]

9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(5'-메틸-2'-테노에이트)21-아세테이트

2.5ml의 디메틸포름아마이드를 가하는 것외에는 실시예7의 처음 귀절에 기술된 것과 유사한 방법으로 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 21-아세테이트를 처리하여 표제화합물을 얻는다. 클로로포름 : 에틸아세테이트 (50 : 1)로 박층 크로마토그래피시켜 정제하고, 클로로포름 : 에틸 아세테이트 (10 : 1)로 다시 박층 크로마토그래피시켜 정제한 후 메틸렌 클로라이드 헥산으로부터 재결정시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

λ_{\max} 244nm (ϵ 21,770), 277nm (ϵ 13,450) : 질량 스펙트럼 (분자 이온 없음) : 487, 485, 374, 343, 316, 315, 296, 125, 43.

[실시예 9]

9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 17-(N-메틸-2'-피롤릴-카복실레이트)21-아세테이트

9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디온 21-아세테이트 (3g)를 메틸렌 클로라이드 (30ml)에 용해시키고 4-디메틸아미노 피리딘 클로라이드 (8.4g) 및 N-메틸피롤-2-카보닐 클로라이드 (2ml)를 가한다. 박층 크로마토그래피 결과 목적하는 생성물이 더이상 형성되지 않을 때까지 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발시키고 묽은 탄산나트륨을 가한 다음 1시간 교반한다. 200ml의 메틸렌 클로라이드로 3번 추출하고 유기층을 모아 물로 세척한 후 증발시키면 표제 화합물이 얻어진다.

조 생성물을 에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카겔상에서 크로마토그래피시켜 정제하고 분획을 모아 용매를 증발시키면 표제 화합물이 얻어진다. 전개용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트 (20 : 1)를 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시켜 더 정제한다. 샘플 밴드를 에틸 아세테이트로 추출하고 증발시킨 후 에테르로부터 재결정시키면 순수한 표제 화합물이 얻어진다. 질량 스펙트럼 (분자 이온 없음) : 502, 279, 277, 271, 142, 108, 43.

[실시예 10]

6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트

A) 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에

트)21-아세테이트

1) 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,11,20 -트리온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

4-디메틸아미노피리딘(9g)과 2-푸로일 클로라이드(2.1ml)를 메틸렌 클로라이드(40ml)중에 용해시키고 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,11,20-트리온 21-아세테이트(2.9g)을 메틸렌 클로라이드(20ml)중에 용해시키고 실온에서 96시간 교반한다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(300ml)로 희석하고 묽은 염산으로 세척한다. 유기층을 분리시켜 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 잔사를 얻는다.

얻어진 잔사를 메틸렌 클로라이드(100ml)중에 용해시키고 중성 산화알루미늄을 통하여 용액을 여과하면 순수한 표제 화합물이 얻어진다. 메틸아세테이트 : 헥산(1 : 1)를 전개제로 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시키고 밴드를 메틸 아세테이트로 추출한 후 추출물을 증발시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

2) 6-플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시예 10A(1)의 생성물(0.360g)을 디메틸 포름 아마이드(10ml)중에 용해시키고 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고 질소 대기하에서 나트륨 보로하이드라이드(0.073g)를 가한다. 0 $^{\circ}$ C에서 30분간 교반하고 묽은 염산(18ml)을 가한 다음 얻어진 용액을 염화나트륨으로 포화된 빙수중에 붓는다. 얻어진 고체를 모아 클로로포름 : 메틸 아세테이트 (2 : 1)를 전개용매로 하여 정제용 박층 크로마토그래피시킨다. 메틸 아세테이트로 생성물을 추출하고 증발시켜 얻어진 잔사를 메틸 아세테이트 : 헥산(3 : 1)로부터 재결정시킨다. 정제된 표제 화합물이 얻어진다. λ_{\max} 247nm(ϵ 27,800) : 질량 스펙트럼 : 528, 455, 315, 112, 95, 43.

B) 6 α -플루오로-9 α ,11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

1) 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 21-아세테이트

질소 대기하에서 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β ,17 α ,21-트리올-3,20-디온 21-아세테이트(12.5g)를 함유한 디메틸 포름아마이드(25ml)와 콜리딘(25ml)용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고 메탄 설포닐 클로라이드/SO₂ 용액(1.41g, CH₃SO₂ Cl/ml)을 가하고 0 $^{\circ}$ C에서 45분간 교반한 다음 실온에서 30분간 교반한다. 이 반응 혼합물을 빙수(1.1l)중에 붓고 불용성 물질을 모은후 물로 세척하면 조(粗)표제 화합물이 얻어진다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중에 용해시키고 실리카겔을 통하여 여과한 후 용매를 증발시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

2) 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시예 2A(1)과 유사한 방법으로 실시예 10B(1)의 생성물을 처리하여 표제 화합물을 얻는다. 조생성물은 헥산 : 메틸 아세테이트(2 : 1)을 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피로 정제한다.

3) 6 α -플루오로-9 α ,11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시예 2E(1)과 유사한 방법으로 실시예 10B(2)의 생성물을 처리하고(단, 헥산 : 메틸 아세테이트 (2:1)를 용매로 사용한다). 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시켜 정제하면 표제 화합물이 얻어진다.

λ_{\max} 243nm(ϵ 23,300) : 질량 스펙트럼(분자 이온 없음) : 509, 507, 398, 397, 395, 289, 287, 269, 267, 247, 229, 95, 43.

C) 6 α -플루오로-9 α ,11 β ,21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

1) 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

실시예 2B(1)과 유사한 방법으로 실시예 10B(2)의 생성물을 처리하여 표제 화합물을 얻고, 클로로포름 : 메틸 아세테이트(9 : 1)와 헥산 : 메틸 아세테이트(2 : 1)를 전개용매로 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제하고 재결정시켜 표제 화합물을 얻는다.

2) 6 α -플루오로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α ,21-디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-메실레이트

실시예 10C(1)의 생성물(4.4g)을 피리딘(300ml)중에 용해시키고 메틸클로라이드(5ml)를 가하고 0 내지 2 $^{\circ}$ C로 냉각시킨 다음, 실온, 질소대기상에서 1시간 교반한다. 반응 혼합물을 묽은 염산(300ml)중에 붓고 불용성 물질을 모아 건조시키면 표제 화합물이 얻어진다.

3) 6 α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

실시예 2D(1)과 유사한 방법으로 실시예 10C(2)의 화합물을 처리하여 표제 화합물을 얻는다.

4) 6 α -플루오로-9 α ,11 β ,21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나트리엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

실시에 2E(1)과 유사한 방법으로 실시예 10C(3)의 화합물을 처리하고 유기층을 증발시키고 반응혼합물을 물로 세척한후 무수 황산 나트륨 상에서 유기층을 건조시킨 후 증발시켜 잔사를 얻는다.

클로로포름 : 에틸 아세테이트(19 : 1)를 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시키고 에틸 아세테이트로 생성물을 추출하여 정제시킨후 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시키면 정제된 표제 화합물이 얻어진다. 만곡점 255nm : 질량스펙트럼 556, 521, 510, 509, 507, 481, 479, 317, 95.

D) 6 α -플루오로-9 α ,21-디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

실시에 10C(3)의 화합물(0.974g)을 테트라하이드로푸란(25ml)중에 용해시키고 15℃로 냉각시킨다. 과염소산(0.3ml, 0.7ml 물중의 70% 과염소산)과 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단톨일(0.237mg)을 가하고, 질소대기하, 실온에서 2시간 교반한다. 아황산 수소나트륨 수용액(2g, 250ml)중에 반응혼합물을 가하고 고체를 모으면 표제화합물이 얻어진다. 실리카겔 G-60상에서 크로마토그래피시켜 정제하고 박층 크로마토그래피에 의해 목적하는 분획은 모아 증발시키면 정제된 생성물이 얻어진다.

λ_{\max} 245nm(ϵ 23,000) : 질량스펙트럼(분자이온 없음) : 489, 349, 313, 293, 112, 95, 77, 35.

[실시에 11]

9 α ,11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20디온 17-(2'-테노에이트)

A) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1, 4-프레그나디엔-17 α , 21-디올3, 20-디온 17 α , 21-(2-에틸오르토 테노에이트)

A) 9 α ,11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3, 20-디온(2g)을 디옥산(20ml)과 벤젠(60ml)의 혼합물중에 용해시키고 딘-스타크 분리수집관 (Deam stark take off collector)을 이용하여 환류시킨다. 20ml의 용매를 증류시킨후 2-트리메틸오르토테노에이트의 벤젠 용액(1.82g, 10ml)과 피리디늄 p-톨루엔-설포네이트 0.072g중에 용해시킨다. 증류시키면서 10분간 환류시키고 오르토에스테르와 피리디늄 토실레이트를 다시 가하여 증류 단계를 4번 반복한다.

반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 피리딘 3적을 가한후 진공하에서 증발시키면 표제 화합물로 구성된 잔사가 수득된다.

B) 9 α ,11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,2 0-디온 17-(2'-테노에이트)

실시에 11A의 잔유물을 아세트산 (35ml, 90% 수용액) 중에 용해시키고 실온에서 24시간 교반한다. 이 반응혼합물을 물(300ml)에 쏟고 에틸 아세테이트로 추출하여 표제화합물을 얻는다. 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시키고 클로로포름 : 에틸 아세테이트(9:1)을 전개 용매로 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제한다. 순수한 표제 화합물이 얻어진다.

λ_{\max} 241nm(ϵ 33,310), 만곡점 251,258,263nm : 질량 스펙트럼(분자이온 없음) : 507,505,317,315,279,111,91,83.

[실시에 12]

9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3, 20-디온 17-(2'-푸로에이트)-21-메톡시-아세테이트

9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3, 20-디온 17-(2'-푸로에이트)(0.115g)을 함유하는 1ml의 피리딘 용액을 5℃로 냉각시키고 0.05ml의 메톡시아세틸 클로라이드를 가한다. 5분후에 온도를 실온으로 올린후 75분간 정치시킨다. 반응혼합물을 염산 수용액중에 가하고 불용성물질(100mg)을 모은다. 클로로포름 : 에틸 아세테이트(2.5 : 1)을 전개 용매로 사용하여 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제하고 이 밴드를 에틸 아세테이트로 추출한후 증발시키면 표제 화합물(91mg : 68% 수율)이 얻어진다. 에틸 아세테이트 : 헥산 혼합물을 사용하여 다시 재결정시킨다. 표제화합물 : 질량스펙트럼(분자이온 없음)540, 539, 538, 426, 315, 295, 95, 45.

메톡시아세틸 클로라이드 대신 메틸티오아세틸 클로라이드를 사용하여 표제 화합물의 상응하는 21-메틸티오 아세테이트 유도체를 제조한다.

[실시에 13]

9 α ,11 β -디클로로-17 α ,21-디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17(2'-푸로에이트)21-메톡시아세테이트

0.15ml의 메톡시아세틸 클로라이드를 5ml의 피리딘중에 0내지 2℃에서 교반하면서 가한다. 얻어진 현탁액에 522mg의 2 α ,11 β -디클로로-17 α ,21-디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)를 가한다. 5분후에 온도를 실온으로 올리고 3시간동안 교반한다. 생성물 혼합물을 증류수 중에 붓고 염화 나트륨으로 포화시킨후 백색 침전을 여과한 다음, 세척하고 진공하 150℃에서 건조시키면 594mg의 생성물(이론수율)이 얻어진다. 조생성물을 메틸렌 클로라이드-에테르로부터 환류온도에서 두번 재결정한다. 전개용매로 클로로포름 : 에틸 아세테이트 (9 : 1)을 사용하여 1000미크론 실리카겔상에서 정제용 박층 크로마토그래피시켜 정제한다. 목적하는 밴드를 에틸 아세테이트로 용출하고 용출물을 여과한 후 실온에서 증발시켜 용매를 제거하고 50℃진공하에서 건조시키면 465mg의 생성물(이론치의 78%)이 얻어진다. 환류 온도에서 메틸렌 클로라이드 : 헥산으로부터 생성물을 재결정시키면 침상형의 순수 표제화합물(384mg: 이론치의 65%)이 얻어진다.

λ_{\max} 245nm(ϵ 23280) : 질량스펙트럼 : 522, 491, 410, 379, 377, 349, 315, 279, 277, 121, 112, 95.

[실시에 14]

9 α -21-디클로로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디온
17-(2'-푸로에이트)

질소대기하에서 1.80g의 21-클로로-17 α -하이드록시-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-3,20-디온-17-(2'-프로에이트)(실시예 10C(3)과 유사한 방법으로 얻어짐)을 함유하는 39ml의 무수 용액을 제조한다.

질소대기하에서, 빙욕중에서 냉각시킨다. 교반하면서 1.15ml의 70% 과염소산을 함유한 2.5ml의 증류수 용액에 이어 곧 604mg의 1,3-디클로로-5,5-디메틸히단토인을 가한다. 20분간 반응혼합물을 교반하고 온도를 주위온도로 상승시킨다. 클로로포름 : 에틸아세테이트(9 : 1)과 헥산 : 에틸아세테이트(1 : 1)을 사용하여 박층크로마토그래피시켜 출발물질이 다 소비되었나 체크한다. 히단토인을 가하고 2시간후엔 출발물질이 모두 소비됨을 알수 있다. 히단토인을 가하고 2.5시간후에 반응혼합물을 7g의 아황산수소나트륨을 함유하는 500ml의 증류수중에 붓는다. 용액이 포화될 때까지 염화나트륨을 가하고 침전이 형성되면 여과하여 세척, 50℃진공하에서 건조시킨다.

얻어진 조생성물을 1000미크론 실리카겔 상에서 클로로포름 ; 에틸 아세테이트 (19 : 1)로 정제용 크로마토그래피시켜 정제하고 목적하는 밴드를 에틸 아세테이트로 용출시킨다. 용출물을 여과하고 실온에서 증발시키면 1.3g의 생성물(이론치의 65%)이 얻어진다. 메틸렌 클로라이드를 환류시키며 여기에 생성물을 용해시켜 재결정시킨다. 여과하고 메틸렌 클로라이드를 환류시키면서 메탄올로 대체하고 이어서 메탄올을 증류수로 대체한다. 자기 결정화가 일어난다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고 여과한후 진공하, 50℃에서 건조시키면 순수한 표제 화합물이 얻어진다.

λ_{\max} 247nm(ϵ 24,940) ; 질량스펙트럼(분자이온 없음) 486, 484, 374, 372, 331, 313, 295, 277, 121, 95.

[실시예 15]

9 α -클로로-21-플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

A) 21-플루오로-17 α -하이드록시-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나트리엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

1.411g의 21-플루오로-17 α -하이드록시-16 α -메틸-1,4,9(11)-프레그나디엔-3,20-디온(Heyz et al., JACS, 78,4,812(1956)에 의해 제조), 1,623g의 푸로산 무수물 및 1,923g의 4-디메틸아미노-피리딘을 함유한 16ml의 메틸렌클로라이드 혼합물을 실온에서 5일간(박층 크로마토그래피 결과 80내지 85% 반응이 완결될 때까지)교반한다. 메틸렌클로라이드를 공기증발시키고 물로 잔사를 연마한 후 여과하고 고체 잔사를 수득한다. 생성물을 50℃진공하에서 건조시킨다(179g). 클로로포름 : 에틸아세테이트 혼합물(1차는 9 : 1, 2차는 19 : 1)을 사용하여 1000미크론 실리카겔 판상에서 정제용 박층크로마토그래피시켜 조생성물을 정제한다. 목적하는 밴드를 에틸아세테이트로 용출시키고 용출물을 여과한후 실온에서 증발시키면 잔사 1.35g(이론치의 75.8%)가 얻어진다. 메틸렌 클로라이드로부터 두번 재결정시키면 백색침상의 21-플루오로-17 α -하이드록시-16 α -메틸-1,4,9(11)프레그나트리엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)이 얻어진다. (764mg : 이론치의 43%) ; λ_{\max} 246.5nm (ϵ 25, 430) ; 질량스펙트럼. 452, 437,340,325,307,279,224,171,95.

B) 9 α -클로로-21-플루오로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)

질소대기하에서, A단계에서 얻어진 생성물 538.5mg을 함유하는 12ml의 테트라하이드로푸란 용액을 냉각시켜(0내지 2℃)여기에 0.36ml의 70% 과염소산을 함유하는 0.8ml의 증류수 용액을 교반하면서 가하고 곧이어 187.5mg의 1,3-디클로로-5,5'-디메틸히단토인을 가한다. 5분후에 빙욕을 치우고 질소 흐름을 차단한 다음, 박층크로마토그래피 결과 출발물질이 완전히 소비될 때까지 150분간 교반한다. 생성혼합물을 2g의 아황산수소나트륨을 함유하는 700ml의 증류수중에 붓고 용액이 포화될 때까지 염화나트륨을 가한다.

침전을 여과하고 물로 여러차례 세척한후 60℃, 진공하에서 건조시키면 579mg의조생성물(이론치의 96%)이 얻어진다.

클로로포름 : 에틸아세테이트(9 : 1)를 사용하여 1000미크론 실리카겔 판상에서 정제용 박층크로마토그래피시켜 조생성물 정제한다. 목적하는 밴드를 에틸아세테이트로 용출시켜 용출물을 여과시키고 용매를 증발시킨다음 잔유물을 에테르로 침지시킨다. 상등액을 경사키고 실온에서 건조시킨후(수율 : 440mg) 메틸렌클로라이드 : 헥산으로부터 재결정시킨다. 375mg의 순수 표제화합물이 얻어진다.

λ_{\max} 246nm(메탄올)(ϵ 25,730) ; 질량스펙트럼 : 505,504,469,468,356, 331,295,277,121,95.

[실시예 16]

9 α -클로로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-21-티올-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-피발레이트

A) 9 α , 11 β -에폭시-17 α -하이드록시-16 α -메틸-21-티올-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-피발레이트

236.3mg의 9 β , 11 β -에폭시-17 α -하이드록시-16 α -메틸-21-티오-1, 4-프레그나디엔-3,20-디온-21-피발레이트(영국 특허 명세서 20 37290A의 공정에 따라 제조), 206mg의 푸로산 무수물 및 244.4mg의 4-디메틸아미노-피리딘을 2 mg의 메틸렌클로라이드 혼합물을 제조한다. 뚜껑이 장치된 2드램(dram) 바이알 중에서 160분간(용출제로 클로로포름 : 에틸 아세테이트(19 : 1)과 이어서 헥산 : 에틸아세테이트(2 : 1)을 사용하여 박층크로마토그래피시킨 결과 반응이 거의 완결될때까지) 교반한다. 생성

혼합물을 실온에서 증발시키고 증류수로 잔사를 처리한후 불용성 물질을 여과하고 60℃, 진공하에서 건조시킨다.

클로로포름 : 에틸 아세테이트를 사용하여 1000미크론 실리카겔상에서 박층크로마토그래피시켜 정제한다. 목적하는 밴드를 에틸 아세테이트로 추출하고, 실온에서 증발시킨다. 메틸렌클로라이드 : 디에틸에테르 : 헥산혼합물로부터 재결정시키면 229 mg (81%)의 9β,11β-에폭시-17α-하이드록시-16α-메틸-21-티올-1,4-프 레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-피발레이트가 얻어진다.

λ_{\max} 250nm(메탄올) (ϵ 30,320) : 질량스펙트럼 : 566,538,454,435,323, 295,121,112,95,85,57.

B) 9α-클로로-11β,17α-디하이드록시-16α-메틸-21-티올-1,4-프레 그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-피발레이트

A단계에서 생성물 185mg을 함유하는 1.5ml의 빙초산 현탁액을 만든후, 2드램의 바이알 중에 넣고 10℃로 냉각시킨후 0.3ml의 염화수소의 빙초산 용액(빙초산 1ml당 10.9mg의 HCl 포함)을 교반하면서 가한다. 바이알 중의 내용물을 실온으로 하고, 45분후에 증류수를 가한다. 침전을 여과하여 물로 세척한 후 묽은 탄산나트륨 용액, 물의 순으로 다시 세척한다. 공기 흡인시키면서 하룻밤 건조시키면 185mg의 조생성물이 얻어진다.

클로로포름 : 에틸 아세테이트(19 : 1)을 용출제로 하여 1000미크론 실리카겔 판상에서 박층크로마토그래피시켜 정제하고 목적하는 밴드를 에틸 아세테이트로 추출하고 용매를 증발시켜 잔유물을 메틸렌클로라이드 : 디에틸에테르-헥산 혼합물로 추출한다. 실온에서 공기 증발시켜 용매를 제거하고 50℃, 진공하에서 건조시키면 142mg (72%수율)의 생성물이 얻어진다. 메틸렌클로라이드 : 헥산 혼합물로부터 환류 온도에서 재결정시키면 백색 침상형 물질이 얻어진다. 50℃, 진공하에서 건조시키면 101mg (수율52%)의 표제화합물이 얻어진다. λ_{\max} 245nm(메탄올). (ϵ 26,330) : 질량스펙트럼은 표제화합물의 구조식과 일치한다. (분자량 603,155) : m+566(HCl : 36의 손실에 상응) : m+471(H₂C,S,C0,t-Bu : 131)의 손실에 상응).

[실시예 17]

9α-클로로-11β,17α,21-디하이드록시-16α-메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)-21-메톡시아세테이트

480mg의 17α,21-디하이드록시-16α-메틸 1,4,9-(11)-프레그나트리엔 -3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-메톡시 아세테이트를 함유하는 9ml의 테트라하이드로푸란 용액을 제조한다. 0 내지 2℃로 냉각시켜서 질소대기하에서 0.17ml의 70% 과염소산(0.42ml의 증류수중의 용액)용액을 교반하면서 가한 다음 127mg의 1,3-디클로로-5,5-디메틸-히단토인을 가한다. 5분동안 교반한후 병목을 치우고 실온으로 온도를 상승시킨다. 2시간동안 정치시키고 반응혼합물을 아황산 수소나트륨 수용액(400ml의 증류수중의 1.4g의 NaHSO₃)중에 쏟고, 염화나트륨을 가하여 포화시킨다. 고체 생성물을 여과하고 증류수로 세척한후 일부 공기 건조시키고 60℃, 진공하에서 완전히 건조시킨다.

클로로포름 : 에틸아세테이트(4 : 1)을 용출제로 사용하여 1000미크론 실리카겔판상에서 정제용 박층크로마토그래피시켜 조생성물을 정제한다. 목적하는 밴드를 메틸 아세테이트로 추출하고 추출물을 여과한 후 용매를 증발시키고 60℃, 진공하에서 건조시키면 240mg의 생성물이 얻어진다. 수성 아세톤으로부터 재결정시키면 순수한 표제 화합물이 미세한 침상 결정으로 얻어진다.(수율 : 270mg) : λ_{\max} 247nm (ϵ 325, 680) : 질량스펙트럼(no 576, 574)538, 473, 471, 443, 435, 426, 407, 389, 363, 345, 333, 331, 315, 313, 295, 277, 121, 95.

[실시예 18]

9α-클로로-11β,17α,21-트리하이드록시-16α-메틸-1,4-프레그나디엔-3,2-디온 17-(2-푸로에이트)21-아세테이트

실시예 17과 유사한 방법으로 615.6mg의 17α,21-디하이드록시-16α-메틸-1,4,9(11)프레그나트리엔 -3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트를 처리하면 256(수율 : 376%)의 표제화합물이 얻어진다.

λ_{\max} 247nm(ϵ 26,820) : 질량스펙트럼 545,544,473,471,333,331,315, 313,295,279,277,95,43. 실시예 16에 따라서도 표제화합물을 제조할 수 있다.

[실시예 19]

9α-플루오로-16α-메틸-11β,17α,21-트리올-1,4-프레그나디엔-3,20-디온 -17(2'-푸로에이트)21-아세테이트

A) 9α-플루오로-16α-메틸-11β,17α,21-트리올-1,4-프레그나디엔- 3,20 11β-트리플루오로아세테이트 21-아세테이트

1.36g의 트리플루오로아세트산 무수물을 10ml 피리딘중에 용해시킨 용액을 제조한다. 이 용액 5ml를 434.5mg의 덱사메타손아세테이트의 피리딘 용액중에(냉각시킨 용액)가한다. 15분간 교반하고 얻어진 암녹색 용액을 200ml의 3.6N 황산 용액중에 붓는다.

녹색 고체를 여과하고 물로 세척한후 이를 물에 재현탁시켜 교반, 여과하고 세척하여 진공 실온에서 건조시킨다. 조생성물을 1000미크론 실리카겔 판상에서 클로로포름 : 에틸아세테이트(9 : 1)를 사용하여 크로마토그래피하에 정제하고 에틸아세테이트로 목적하는 밴드를 추출한다.

추출물을 여과하고 실온에서 증발시킨다. 디에틸에테르와 헥산을 가하여 고화시키고 50℃진공하에서 건조시키면 표제화합물이 얻어진다(198mg : 37% 수율).

B) 9 α -플루오로 16 α -메틸-11 β , 17 α -21-트리하이드록시-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔 11 β -트리플루오로아세테이트 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

실시에 2A와 유사한 방법으로, 150mg의 A단계의 생성물을 2-푸로일클로라이드와 4-디메틸아미노피리딘의 혼합물을 메틸렌클로라이드중에서 66시간동안 교반한다. 반응혼합물을 메틸렌클로라이드로 희석하고 물로 세척하고 1N HCl, 묽은 탄산나트륨 용액, 물의 순으로 세척한후 PH를 5 내지 6으로 조정한다. 황산나트륨 상에서 이 용액을 건조시키고 여과하여 공기 건조시키면 162mg의 잔류물이 얻어진다. 1000미크론 실리카겔상에서 클로로포름 : 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피시켜 정제한다.(실시에 2A). 생성물을 디에틸에테르 여과기상에서 용해시켜 증발시키고 50 $^{\circ}$ C, 진공하에서 건조시키면 50mg생성물이 얻어진다.

C) 9 α -플루오로-16 α -메틸-11 β , 17 α , 21-트리하이드록시-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트

B 단계의 생성물 21mg을 72mg의 나트륨 벤조에이트를 함유하는 2ml의 메탄올 용액으로 3시간 교반처리하고 이 반응 혼합물을 포화염화나트륨 수용액중에 가한 다음, 여과하면 백색 침전이 생긴다. 이를 물로 세척하고 실온에서 건조시킨다.

디에틸에테르 : 헥산으로 처리하여 정제시키면 25mg의 표제화합물이 얻어지는데 이는 상응하는 11-케톤을 환원시켜 얻은 실시예 3B(1)의 생성물과 동일하다.

[실시에 20]

9 α , 21-디클로로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)

A) 21-클로로-9 β , 11 β -에폭시-17 α -하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔

5.0g의 9 β , 11 β 에폭시-17 α , 21-디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔을 함유하는 20ml의 무수 피리딘 용액을 제조한다. 빙욕중에서 냉가시키고 질소대기하에서 용액을 교반한 다음 1.1ml의 메실클로라이드를 적가한다. 빙욕을 치우고 실온에서 30분간 더 교반한다. 2.0g의 염화리튬을 가하고 150분간 더 교반한다. 150ml의 에틸 아세테이트와 100ml의 증류수가 들어있는 분액깔때기중에 이를 가하고 유기층을 3% 염산 수용액으로 세척한후, 계속하여 포화염화나트륨 수용액, 포화탄산수소나트륨 수용액 순으로 세척한다. 황산마그네슘 상에서 유기층을 건조시키고 여과한후 용매를 제거한다. 메틸렌클로라이드 : 디에틸에테르로부터 재결정시키면 4.62g의 표제화합물이 얻어진다.

B) 21-클로로-9 β , 11 β -에폭시-17 α -하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)

아르곤 가스하에서 8g의 4-디메틸-아미노-피리딘을 함유하는 250ml의 무수 메틸렌 클로라이드 용액을 제조한다. 빙욕중에서 냉각시키고 이를 6.0ml의 2-푸로일클로라이드 용액중에 교반하면서 가한다. 빙욕을 치우고 실온으로 온도를 상승시킨후 11.5g의 A단계 생성물을 가한다. 24시간 후에 물로 포화시킨 500ml의 에틸 아세테이트를 빠르게 교반시키면서 가한다. 침전을 여과하고 용매를 증발제거시키면 C단계에서 더 이상 정제시킬 필요가 없는 조(粗)표제 화합물이 얻어진다.

C) 9 α , 21-디클로로-11 β , 17 α -디하이드록시-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)

B 단계의 생성물에 50ml의 빙초산을 가한다. 아르곤 가스하에서 이 용액을 교반하면서 3.5g의 무수 염화수소를 함유하는 125ml의 빙초산 용액을 여기에 가한다. 15분간 교반하고 500ml의 증류수로 냉각시킨다. 고체를 여과하고 메탄올 : 물로부터 재결정시키고 진공하에서 24시간동안 건조시키면 12.6g의 표제화합물(83% 수율)이 얻어진다(실시에 14의 생성물과 동일).

상기 실시예의 공정을 이용하여 일반식(I)의 다음 화합물을 제조할 수 있다 ; a) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)21-부티레이트 : λ_{max} 245nm(ϵ 23,600) 245 내지 258nm(브로 broad) : 질량 스펙트럼(분자이온 없음) : 491, 489, 373, 371, 351, 349, 331, 279, 95, 91, 43 ; b) 9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트) 21-부티레이트 : λ_{max} 247nm(ϵ 26,390) : 질량스펙트럼(분자이온 없음) : 536, 456, 455, 315, 295, 95, 71 ; c) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3, 20 -디엔 17-(2'-푸로에이트) : λ_{max} 243nm(ϵ 20,910)(만곡점 247,251 및 256nm) : 질량스펙트럼(분자이온 없음) 491, 489, 351, 349, 315, 279, 95 ; d) 9 α , 11 β -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α , 21-디올-3,20-디엔 17-(3'-푸로에이트) : λ_{max} 236nm (ϵ 17,400)(만곡점 255, 262 및 268nm : 질량스펙트럼(분자이온 없음)491, 489, 410, 389, 379, 377, 351, 349, 338, 306, 279, 95 ; e) 9 β , 11 β , 21-트리클로로-16 β -메틸 -1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트) : λ_{max} 245nm(ϵ 23,420), 245nm(22,950) : 질량스펙트럼(분자이온 없음) : 491, 489, 351, 349, 315, 313, 279, 277, 95 ; f) 9 α , 11 β -디클로로-21-플루오로-16 α -메틸-1,4 -프레그나디엔-17 α -올-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트) : λ_{max} 245nm (ϵ 22,760) : 질량스펙트럼(분자이온 없음)488, 486, 451, 390, 376, 374, 351, 349, 340, 325, 315, 313, 279, 277, 95 ; g) 9 α -플루오로-16-메틸렌-1,4-프레그나디엔 -11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트 : λ_{max} 245nm(ϵ 25,270) : 질량스펙트럼 526, 506, 415, 313, 112, 95 ; h) 9 α , 21-디클로로 -16 α -메틸-1,4-프로레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디엔 17-(2'-세노에트) : λ_{max} 243nm (ϵ 23,500) (만곡점 262 및 272) : 질량스펙트럼(분자이온 없음) 502, 500, 451, 423, 295, 111, 91 ; i) 9 α -클로로-16-메틸렌-1,4-프레그나디엔 -11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디엔 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트 : λ_{max} 246nm(ϵ 24,370) : 질량스펙트럼 542, 506, 469, 431, 295, 293, 111, 95 ; 및 j) 9-플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,11,20-트리올 17-(3'-푸로에이트) : λ_{max} 237nm(ϵ 18,570) : 질량스펙트럼 504, 502, 453, 423, 405,

281, 96, 95.

상기 언급한 바와 같이 일반식(1)의 본 화합물은 코티코 스테로이드 효과, 특히 소염 효과를 지닌다. 일반식(1)에 대표적 예로서 3,20-디옥산-1,4-프레그나디엔-17 α -올 17-방향족 헤테로 사이클릭 카복실레이트는 이미 알려진 높은 효능을 갖는 스테로이드성 에스테르와 비교하여 놀랄만큼 증가된 소염 효과를 보여준다. 따라서, 이미 알려진 “크로톤 오일을 쥐에 처리하여 5일후의 부종을 측정하는 시험”의 변형을 이용하여 쥐에 시험하였을때 [B. N. Lutsky. et. al., Arzneim-Forsch. 29,992,1979], 9 α , 11 β , 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)는 공지의 소염제인 베타메타손 17-발레레이트에 비하여 8배의 효능을 보여주었다.

본 발명은 또한 동물, 인간의 염증치료용 약제학적 조성물을 제공해준다. 이 조성물은 일반식(1)의 화합물을 적합한 약학적 담체와 혼합하여 포함한다. 일반적으로 일반식(1)의 화합물은 공지의 상용하는 17-알카노에이트와 유사한 방법으로 제형화시킨다.

본 화합물의 투여형으로는 크림제, 용액제, 에어로졸, 연고제, 산제(이는 접촉피부염, 알러지성 피부염, 습진, 건성 등의 모든 코티코스테로이드 감응 피부염의 치료에 적합하다), 점안용 현탁제, 분무용 코약등의 형태를 취한다.

연고제 또는 크림제는 적합한 중량제 및/또는 겔화제를 가하여 수성 또는 유성 기제와 함께 통상적인 방법에 의해 제형화시킨다.

로션제는 수성 또는 유성 기제와 함께 제형시키는데 이는 안정화제, 유화제, 분산제, 현탁제, 증량제, 착색제, 향료 등을 함유한다.

산제는 탈크, 유당 전분 등의 적합한 산제 기제로 사용하여 제형시킨다. 점적제는 수성기제 또는 비수성 기제 및 한가지 또는 그 이상의 분산제, 현탁제, 액화제를 사용하여 제형시킨다.

본 약제학적 조성물은 하나 또는 그 이상의 방부제 또는 정균제를 포함한다.

본 조성물은 항생물질과 같은 다른 유효성분을 포함할 수도 있다.

본 조성물중의 유효 스테로이드의 농도는 0.0001 내지 5%(중량 단위)가 적합하며, 일반적으로 0.001 내지 0.5%, 특히 0.01 내지 0.25%가 적합하다.

약제학적 조성물의 1일 용량은 의사와 상의하여 결정하며 치료할 염증의 성질과 경중에 따라, 환자의 나이와 체중에 따라, 투여될 화합물의 특이 효과에 따라 결정된다.

다음은 국소 제형을 제조하는 방법의 실시예이다. 유효성분은 다음과 같다.

9 α , 11 β , 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20 -디온 17-(2'-푸로에이트) : 그러나 본 화합물은 다음의 일반식(1)의 화합물 동량과 대치시킬 수 있다.

9 α , 11 β , -디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α ,21-디올-3,20 -디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트.

9 α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α ,21-트리올-3,20 -디온 17-(2'-푸로에이트)21-아세테이트.

9 α , -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트).

제형 실시예

1. 글리콜 연고제	mg/g
유효성분	0.1-5.0
헥실렌 글리콜	100.0
프로필렌 글리콜 모노스테아레이트	20.0
백납	60.0

백색 페트롤라툼을 가하여 1.00g으로 한다.

프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 백납, 백색 페트롤라툼을 용융시켜 함께 60 내지 65 $^{\circ}$ C로 가열한다. 헥실렌 글리콜을 40 $^{\circ}$ C로 가열하고 유화 성분을 이에 용해시킨다. 교반하면서 헥실렌 글리콜 용액중에 상기의 유성층(55 $^{\circ}$ C로 냉각시킨)을 가하고 교반하면서 온도가 30 $^{\circ}$ C가 될때까지 냉각시킨다.

2. 로션제	mg/g
유효성분	0.1-5.0
에틸 알콜	400.0
폴리에틸렌 글리콜 400	300.0
하이드록시프로필 셀룰로즈	5.0

프로필렌 글리콜을 가하여 1.0g로 한다.

유효성분은 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜의 혼합물중에 용해시킨 다음 하이드

록시프로필 셀룰로스를 서서히 가하고 하이드록시프로필 셀룰로스가 완전히 분산될때까지 진탕한다. 맑은 로션제가 얻어진다.

3. 크림제	mg/g
유효성분	0.1-5.0
이소프로필 팔마테이트	100.0
글리세릴 스테아레이트	80.0
프로몰겐-형 D(로빈슨, 와그너 CO)	50.0
백납	50.0
프로필렌 글리콜	100.0

정제수를 가하여 1.00g으로 한다.

백납, 글리세릴 스테아레이트, 프로몰겐-형 D와 일부 이소프로필 팔미테이트를 함께 용융시켜 75℃로 가열하고 그 온도를 유지시킨다. 유효 성분은 잔여 이소프로필 팔미테이트중에 분산시키고 교반시킨다. 진탕하면서 이 분산액을 상기 오일층에 가한다. 물과 프로필렌 글리콜을 75℃로 가열하고 이 용액을 진탕하면서 오일층에 가한다. 진탕하면서 온도가 30℃가 될때까지 냉각시킨다.

4. 국소용 에어로졸	mg/can
유효성분	6.4
광유	1,250.0
네오비 M-5(카프릴/카프르 글리세라이드) (PVO International, Inc.)	3,743.6
디클로로디플루오로메탄	17,200.0
트리클로로모노플루오로메탄	68,800.0
	91,000.0

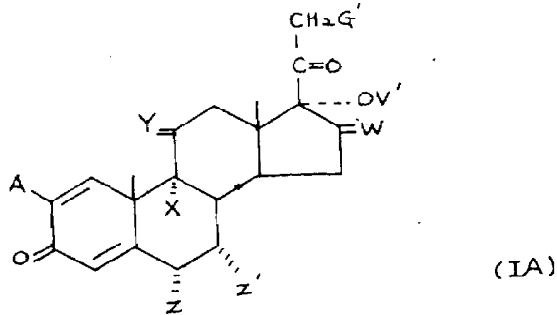
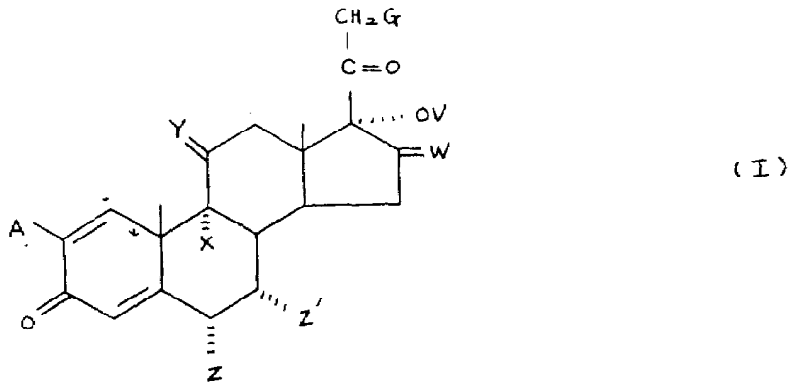
유효성분은 네오비 M-5중에 용해시키고 광유를 가한다. 이 농축물을 에어로졸중에 넣고 캔상에 밸브를 조인다. 디클로로디플루오로메탄과 트리클로로모노플루오로메탄 혼합물을 밸브를 통하여 콘테이너중에 주사한다.

일반식(1)의 화합물도 일반적으로 무독성이며 베타메타손 17-발레레이트 등의 17-비-헤테로 사이클릭 카복실레이트에 비하여 적어도 독성이 강하지는 않다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

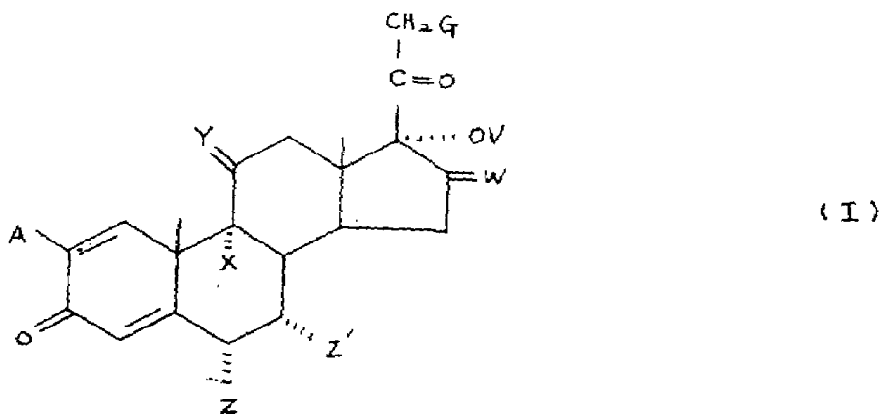
일반식(1A) 출발물질내의 17 α 또는 21위치에 존재하는 하이드록시 그룹을 일반식 VOH 또는 GH (여기에서, V는 후술된 바와 같고, G는 일반식(1)에 대해 정의된 바와 같은-QV₂ 이다)의 목적하는 카복실산 또는 이의 반응성 유도체로 에스테르화시킨후, 수득된 일반식(1)의 에스테르를 분리시킴을 특징으로 하여, 일반식(1)의 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔-17 α -올17 방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트, 및 이의 6-데하이드로 및 1,2-디하이드로 유도체를 제조하는 방법.



상기식에서, A는 수소이거나, Y가(H, β OH)일 경우에 A는 염소, 불소 또는 메틸일 수 있고; X는 수소 또는 원자량 100미만의 할로겐원자이며; Y는 산소, (H, β OH)이거나, X가 수소일 경우에 Y는 (H,H)일 수 있거나, X가 염소 또는 브롬일 경우에 Y는 (H, β -할로겐)일 수 있으며, 여기에서 β -할로겐은 원자량이 100미만이고 적어도 X와 동등한 전기 음성도를 지니고; Z는 수소, 메틸, 염소 또는 불소이며; Z'는 수소이거나 Z가 수소일 경우에 Z'는 원자량 100미만의 할로겐일 수 있고; V는 티오펜카복실산, 피롤카복실산 또는 푸란 카복실산 또는 이들의 메틸 또는 할로겐-치환된 유도체의 아실기이며; V'는 OH 또는 OV이고; W는 (H,H), (H, 저급알킬) 또는 (H, α OV₁) (여기에서, V₁은 수소 또는 탄소수가 12이하인 카복실산 또는 레티노산의 아실기이다)이거나, =CHT (여기에서, T는 수소, 저급알킬, 불소 또는 염소이다)이며; G는 수소, 원자량 100미만의 할로겐원자 또는 -QV₂ (여기에서, Q는 산소 또는 황원자이고, V₂는 V 또는 V₁에서 정의된 바와 같거나 인산의 아실기이며, 여기에서 인산은 모노-또는 디-알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염의 형태로 존재할 수 있다)이고; G'는 OH 또는 G이며, 단, V' 및 G' 중 적어도 하나는 OH이다.

청구항 2

일반식 (I)의 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔-17 α -올 17 방향족 헤테로사이클릭 카복실레이트, 및 이의 6-데하이드로 및 1,2-디하이드로 유도체.



상기식에서, A는 수소이거나, Y가 (H, β OH)일 경우에 A는 염소, 불소 또는 메틸일 수 있으며; X는 수소 또는 원자량 100미만의 할로겐원자이고; Y는 산소, 또는 (H, β OH)이거나, X가 수소일 경우에 Y는 (H,H)일 수 있거나, X가 염소 또는 브롬일 경우에 Y는 (H, β -할로겐)일 수 있으며, 여기에서 β -할로겐은 원자량이 100미만이고 X와 적어도 동등한 전기 음성도를 지니며; Z는 수소, 메틸, 염소 또는 불소이고; Z'는 수소이거나, Z가 수소일 경우에 Z'는 원자량 100미만의 할로겐일 수 있고; V는 티오펜카복실산, 피롤카복실산 또는 푸란 카복실산, 또는 이들의 메틸 또는 할로겐-치환된 유도체의 아실기이며; W는 (H,H), (H, 저급알킬) 또는 (H, α OV₁) (여기에서, V₁은 수소 또는 탄소수가 12이하인 카복실산 또는 레티노산의 아실기이다)이거나, =CHT (여기서, T는 수소, 저급알킬, 불소 또는 염소이

다)이며; G는 수소, 원자량 100미만의 할로겐 또는 $-QV_2$ (여기에서, Q는 산소 또는 황원자이고, V_2 는 V 또는 V_1 에 대해 정의한 바와 같거나, 인산의 아실기이며, 여기에서 인산은 모노- 또는 디-알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염의 형태로 존재할 수 있다)이다.

청구항 3

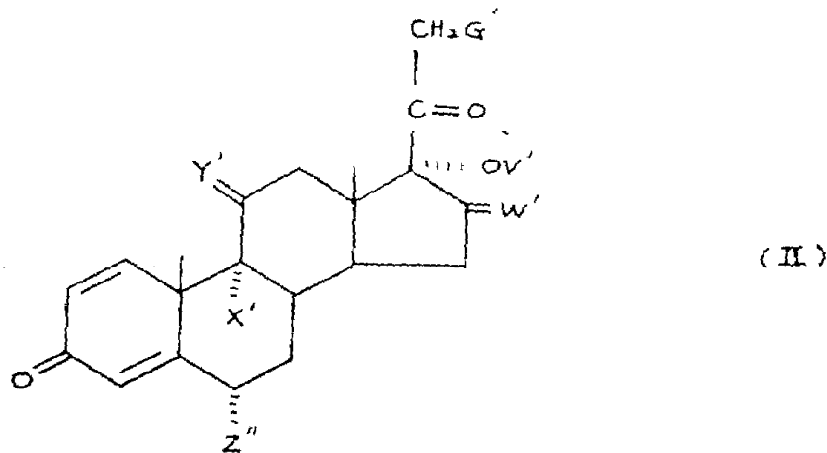
제2항에 있어서, 3,20-디옥소-1,4-프레그나디엔임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제2항 또는 3항에 있어서, v가 푸란-카보닐 또는 티오펜카보닐임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서 일반식(II)의 화합물임을 특징으로 하는 화합물.



상기식에서, X' 는 불소 또는 염소이고; Y' 는(H, β OH)이거나, X' 가 염소인 경우에 Y' 는 (H, β -할로겐)일 수 있으며, 여기에서 β -할로겐은 원자량이 100미만이고 X' 와 적어도 동등한 전기 음성도를 지니며; Z'' 는 수소 또는 불소이고; W' 는 (H,H)또는 (H, CH_3)이며; V' 는 푸란-카보닐 또는 티오펜-카보닐이고; G' 는 염소 또는 불소, 또는 $-QV'_2$ (여기에서, Q는 산소 또는 황원자이며, V'_2 는 수소, 또는 레티노산, 탄소수 12이하의 카복실산 또는 인산의 아실기이며, 여기에서 인산은 모노-또는 디-알칼리금속염 또는 알칼리 토금속염의 형태로 존재할 수 있다)이다.

청구항 6

제5항에 있어서, G' 가 염소, 저급 알카노일옥시 또는 저급 알콕시 저급 알카노일옥시이고, X' 및 Y' 가 모두 염소이거나, X' 가 염소 또는 불소이고, Y' 는 (H, β OH)이며, W' 는 (H,H) 또는 (H, CH_3)이며, Z'' 는 수소 또는 불소임을 특징으로하는 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, 9α , 11 β -21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트); 9α -11 β , 21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트); 6α -플루오로- 9α , 11 β -21-트리클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-17 α -올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트); 9α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 21-아세테이트; 9α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트) 21-아세테이트; 9α -플루오로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(3'-푸로에이트) 21-아세테이트; 9α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트); 9α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 디올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트); 9α , 21-디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트); 9α , 21-디클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트); 9α -클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 21-아세테이트; 9α -클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α , 21-트리올-3,20-디온 17-(2'-테노에이트) 21-아세테이트; 9α -플루오로-21-클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트); 및 9α -클로로-16 α -메틸-1,4-프레그나디엔-11 β , 17 α -디올-21-티올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트) 21-피발레이트중에 선택되는 화합물.

청구항 8

약제학적 담체와 함께, 활성성분으로서 제2항에서 청구한 화합물을 함유하는 소염제 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약제학적 담체와 함께, 활성성분으로서 제3항에서 청구한 화합물을 함유하는 소염제 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 약제학적 담체와 함께, 활성성분으로서 제4항에서 청구한 화합물을 함유하는 소염제 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 약제학적 담체와 함께, 활성성분으로서 제5항에서 청구한 화합물을 함유하는 소염제 조성물.

청구항 12

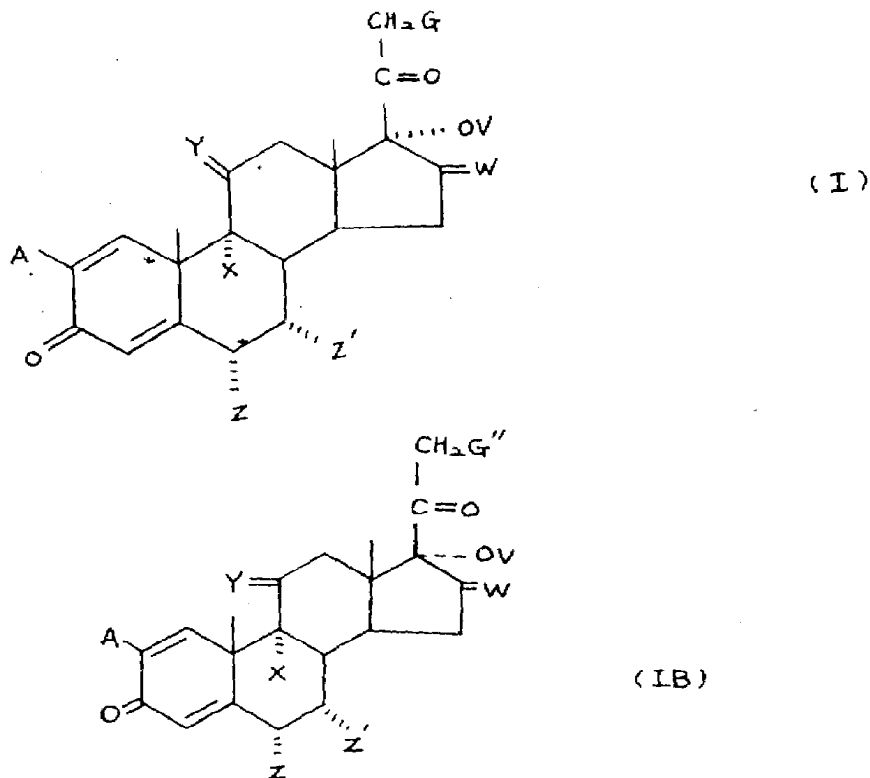
제8항에 있어서, 약제학적 담체와 함께, 활성성분으로서 제6항에서 청구한 화합물을 함유하는 소염제 조성물.

청구항 13

제8항에 있어서, 약제학적 담체와 함께, 활성성분으로서 제7항에서 청구한 화합물을 함유하는 소염제 조성물.

청구항 14

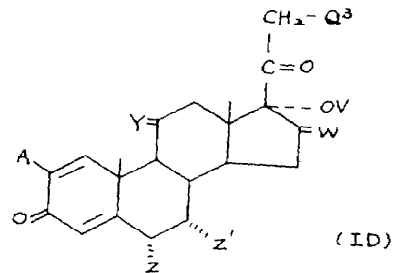
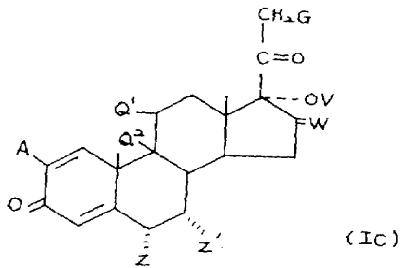
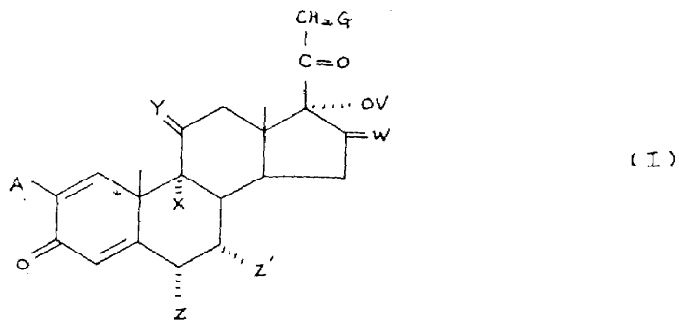
일반식(1B)의 17α , 21-디에스테르의 21-위치 또는 상응하는 17α , 21-오르토에스테르의 21-위치에서 가수분해시킨후, 수득된 일반식(1)의 에스테를 분리시킴을 특징으로 하여, 일반식(1)의 화합물, 및 이의 6-데하이드로 및 1,2-디하이드로 유도체를 제조하는 방법.



상기식에서, G' 는 제1항에서 일반식(1)에 대해 정의한 바와 같은 $-OV_2$ 와 같이 가수분해 가능한 아실옥시 그룹이고; A, X, Y, Z, Z', V, W 및 G 는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 15

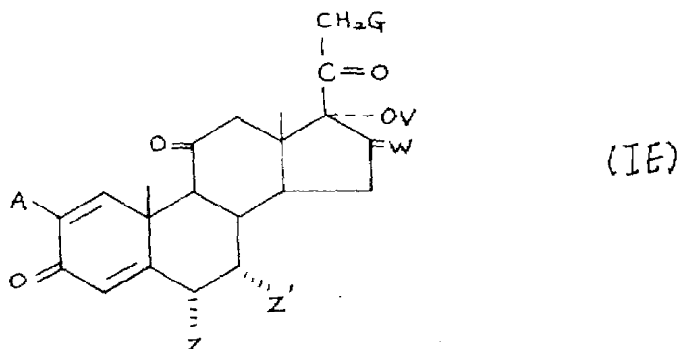
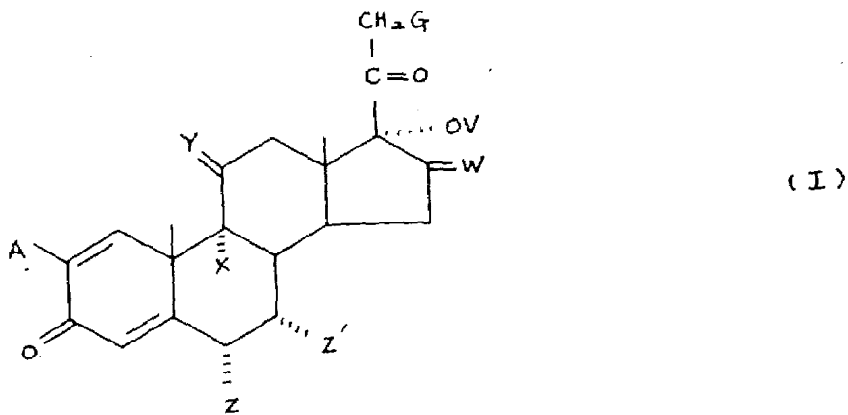
일반식(1C)출발 물질의 9α 또는 11β -위치 또는 일반식(1D)출발물질의 21-위치에서 할로겐화 시킨 후, 수득된 일반식(1)의 화합물을 분리시킴을 특징으로하여, 일반식(1)의 화합물, 및 이의 6-데하이드로 및 1,2-디하이드로 유도체를 제조하는 방법.



상기식에서, Q^1 및 Q^2 는 함께 -O- 또는 이중결합이고; Q^3 는 반응성 에스테르 그룹이거나, -OV와 함께 반응성 17 α , 21-오르토에스테르 그룹이며; A, X, Y, Z, Z', V, W 및 G는 제1항에 있어서 정의한 바와 같다.

청구항 16

일반식 (IE) 출발물질의 11-케토 그룹을 환원시킨후, 수득된 일반식 (I)의 11 β -하이드록시 화합물을 분리시킴을 특징으로 하여, 일반식 (I)의 화합물, 및 이의 6-데하이드로 및 1,2-디하이드로 유도체를 제조하는 방법.



상기식에서, A, X, Y, Z, Z', V, W 및 G는 제1항에 있어서 정의한 바와 같다.