

386085

公 告 本

申請日期	86 年 5 月 16 日
案 號	86106548
類 別	C07T 75/00 A61K 31/56

Int. Cl⁶

A4

C4

386085

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	新穎之類固醇類化合物，彼等作為藥物的用途，彼等之製法，該製法之中間物及含彼等化合物之組成物
	英 文	New steroids, their use as medicaments, their preparation process, the intermediates of this process and the compositions containing them
二、發明 創作人	姓 名	(1) 尼拉·巴特納格 Bhatnagar, Neerja (2) 安德魯·克羅斯納 Claussner, Andre (3) 克理斯汀·馬契笛 Marchandau, Christian
	國 籍	(1) 法國 (2) 法國 (3) 法國
	住、居所	(1) 法國塞維尼瑟歐 F 九一六〇〇雷麥斯賈亨斯二號 2, rue de la Remise des Gatines, F 91600 Savigny Sur Orge, France (2) 法國維爾摩伯馬可維微爾路六二號 62, rue Marc Vieville, F 93250 Villemomble, France (3) 法國安尼堤東馬尼杜伊路 3 號 3, rue de Douy, 77410 Annet Sur Marne, France
	代 表 人 姓 名	(1) 索克勞德·維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude
三、申請人	姓 名 (名稱)	(1) 羅素優克來夫公司 Roussel-Uclaf
	國 籍	(1) 法國
	住、居所 (事務所)	(1) 法國羅曼維爾·諾茲路一〇二號 102, Route de Noisy, 93230 Romainville, France
	代 表 人 姓 名	(1) 索克勞德·維里佛斯 Vieillefosse, Jean-Claude

裝

訂

線

386085

申請日期	86 年 5 月 16 日
案 號	86106548
類 別	

A4
C4

(以上各欄由本局填註)

發 明 專 利 說 明 書

一、發明 名稱	中 文	
	英 文	
二、發明 創作人	姓 名	(4) 李士奇雷喬·麥啓尼 Resche Rigon, Michele (5) 秦喬治·士斯其 Teutsch, Jean-Georges
	國 籍	(4) 法國 (5) 法國 (4) 法國巴黎聖杜明路129號 129, rue Saint Dominique, 75007 Paris, France
	住、居所	(5) 法國潘亭雷佛塞路三號 Residence Lavoisier, Bat. 3, 3, rue Lavoisier, F 93500 Pantin, France
三、申請人	姓 名 (名稱)	
	國 籍	
	住、居所 (事務所)	
	代 表 人 姓 名	

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大類：
I P C分類：

A6

B6

本案已向：

國(地區) 申請專利，申請日期：

案號：

，☐有 ☐無主張優先權

法國

1996 年 4 月 18 日 96.04845

☒無主張優先權

有關微生物已寄存於：

，寄存日期：

，寄存號碼：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明(1)

87年11月13日 修正
補充

發明背景，先前技藝及相關文獻

發明領域

本發明係關於在17 α 位置無取代基之新穎孕烷衍生物，其製備方法及其藥學組成物，該孕烷衍生物具有良好的抗炎效果及值得注意的分離糖皮質激素活性。

先前技藝

抗炎類固醇，如氫皮質酮（hydrocortisone），氫化潑尼松（prednisolone）及地塞米粉（dexamethasone），是用於範圍很廣的發炎疾病的治療。數十年來，致力於具有強抗炎活性且低副作用的類固醇的發展：J, Med. Chem. Vol, 29 n° 11 (1986)p. 2125-2136; J. Med, Chem vol. 29 n° 3 (1983) 318-322; Chem, Pharm, Bull. vol. 38 n° 3 (1990) p. 692-697; Biochemistry vol. 18 n° 22 (1979) p.4915-4922; EP-0-320253 Taisho Pharma Co LTD; US 5223493 Boltralik John J. ;US 5420120 Boltralik John J; JP63303994 A Taisho Pharmaceut, KK; JP 61 005093 A Mitsubishi Kasei Kogyo.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(1)

87年11月13日 修正
補充

發明背景，先前技藝及相關文獻

發明領域

本發明係關於在17 α 位置無取代基之新穎孕烷衍生物，其製備方法及其藥學組成物，該孕烷衍生物具有良好的抗炎效果及值得注意的分離糖皮質激素活性。

先前技藝

抗炎類固醇，如氫皮質酮(hydrocortisone)，氫化潑尼松(prednisolone)及地塞米粉(dexamethasone)，是用於範圍很廣的發炎疾病的治療。數十年來，致力於具有強抗炎活性且低副作用的類固醇的發展：J, Med. Chem. Vol, 29 n° 11 (1986)p. 2125-2136; J. Med, Chem vol. 29 n° 3 (1983) 318-322; Chem, Pharm, Bull. vol. 38 n° 3 (1990) p. 692-697; Biochemistry vol. 18 n° 22 (1979) p.4915-4922; EP-0-320253 Taisho Pharma Co LTD; US 5223493 Boltralik John J. ;US 5420120 Boltralik John J; JP63303994 A Taisho Pharmaceut, KK; JP 61 005093 A Mitsubishi Kasei Kogyo.

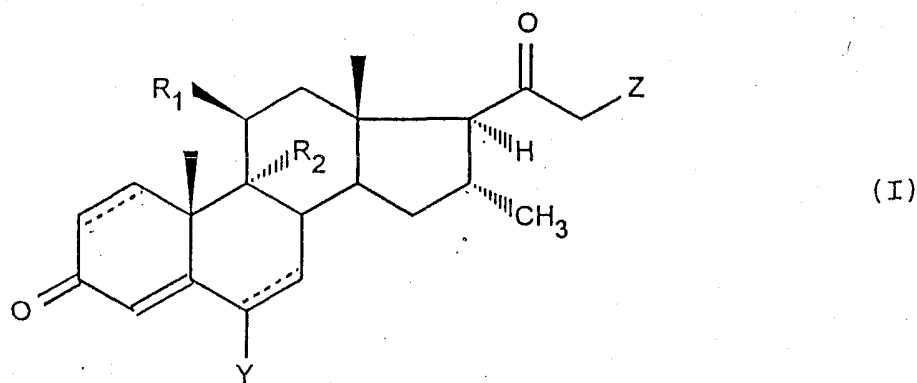
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

本發明的主題是類固醇，彼充作醫藥物之用法，製法及此製法之中間物，及含彼之藥學組成物。

本發明的主題是式(I)產物：



其中 R_1 代表鹵原子，羥基，含自 1 至 8 個碳原子之烷氧基，含有 1 至 12 個碳原子之酯氧基，且 R_2 代表鹵原子或氫或氫原子，或 R_1 及 R_2 一起形成一個第二鍵，Z 選自含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基，未經取代的或經取代的含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基，未經取代或經取代的含有 6 至 12 個碳原子之芳硫基，鹵，氰基，巯基，硫氰酸基， CO_2A 及 CH_2CO_2A 基，A 為氫原子或含有 1 至 8 個碳原子之烷基，Y 代表氫原子或甲基，於 1-2 或 5-6 位置上之虛線視所需代表一個第二鍵，以及其與酸或鹼之加成鹽，應了解並不包括 + α -氟-11 β -羥基-16 α -6-甲基-21-氯-孕-1,4-二烯-3,20-二酮，且應了解當 R_1 及 R_2 一起形成雙鍵時，Z 不是鹵原子。鹵原子意指氟，溴、氯及碘原子。

烷氧及烷硫基含有 1 至 8 個碳原子較好是指甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，及相當的硫化基團。

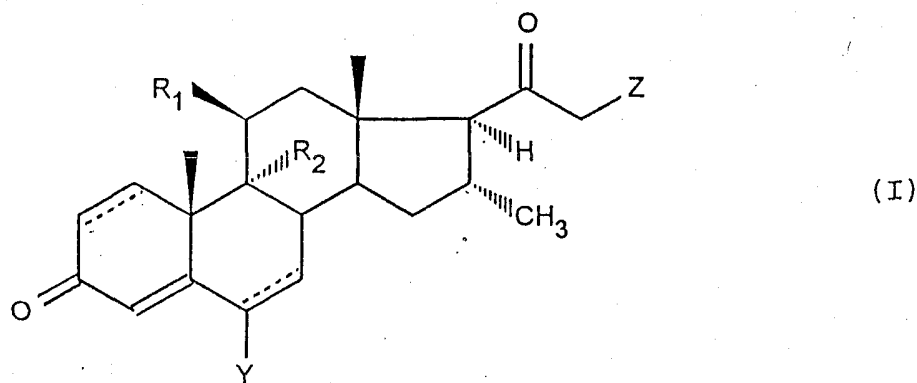
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(2)

本發明的主題是類固醇，彼充作醫藥物之用法，製法及此製法之中間物，及含彼之藥學組成物。

本發明的主題是式(I)產物：



其中 R_1 代表鹵原子，羥基，含自 1 至 8 個碳原子之烷氧基，含有 1 至 12 個碳原子之酯氧基，且 R_2 代表鹵原子或氫或氫原子，或 R_1 及 R_2 一起形成一個第二鍵， Z 選自含有 1 至 8 個碳原子之烷氧基，未經取代的或經取代的含有 1 至 8 個碳原子之烷硫基，未經取代或經取代的含有 6 至 12 個碳原子之芳硫基，鹵，氰基，巯基，硫氰酸基， CO_2A 及 CH_2CO_2A 基， A 為氫原子或含有 1 至 8 個碳原子之烷基， Y 代表氫原子或甲基，於 1-2 或 5-6 位置上之虛線視所需代表一個第二鍵，以及其與酸或鹼之加成鹽，應了解並不包括 + α -氟-11 β -羥基-16 α -6-甲基-21-氯-孕-1,4-二烯-3,20-二酮，且應了解當 R_1 及 R_2 一起形成雙鍵時， Z 不是鹵原子。鹵原子意指氟，溴、氯及碘原子。

烷氧及烷硫基含有 1 至 8 個碳原子較好是指甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基，及相當的硫化基團。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (2)

含有 1 至 12 個碳原子之鹽氧基較好表示乙鹽氧基，丙鹽氧基，丁鹽氧基及苄鹽氧基。

含有 1 至 8 個碳原子之烷基表示下列基團：甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、2-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、3-甲基-3-乙基戊基。其中較特別的是甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基及第三丁基。

而芳硫基較好表示硫苯基。

當 Z 為經取代的烷硫基或芳硫基時，其可為下列取代基之一：氟、氯、溴、碘及烷基如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、烷氧基如甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、及烷硫基如甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、胺基、烷胺基如甲胺基或乙胺基、乙烷胺基如二甲胺基、二乙胺基、甲基乙胺基，視所需鹽化的羥基，如乙鹽氧基，或下式基團：

$-O-CO-(CH_2)_nCO_2H$ ，其中 $n = 2$ 至 5 ，含有 2 至 8 個碳原子的鹽基如乙鹽基，丙鹽基，丁鹽基，苄鹽基，自由態羧基，酯化的羥基如烷氧羧基，如甲氧羧基或乙氧羧基，氟基，三氟甲基或苯基。烷基係含有 1 至 12 個碳原子。

當然，視所需取代的“表示可存在有一個以上的相同

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (3)

的或不同的取代基。

在芳基上之取代作用可於鄰位，間位或對位上進行。

當 Z 是視所需經取代的烷硫基， $S - CH_2 - CH_2 - A'$ 基較好表示其中 A' 是羥基，鹵原子或乙醯氧基。

當環 B 是飽和的時，Y 較好在 α 位置。

本發明自然延伸至式 (I) 化合物之鹽類，此係當這些含有胺基官能基時，且特別是與下列的酸形成的：氫氯酸，氫溴酸，硝酸，硫酸，磷酸，乙酸，甲酸，丙酸，苯甲酸，馬來酸，延胡索酸，琥珀酸，酒石酸，檸檬酸，草酸，乙醛酸，天冬胺酸，烷磺酸如甲烷及乙烷磺酸，芳基磺酸，如苯及對位甲苯磺酸及芳基羧酸，且當式 (I) 化合物含有酸官能基時，可延伸至視所需經取代的烷金屬，鹼土及銨鹽。

本發明較特別的主題是如先前所定義的式 (I) 產物，其中 R_1 是羥基且 R_2 是氟原子，以及其與酸或鹼形成的加成鹽。

在本發明範圍中，可提及之較佳式 (I) 化合物為其中環 B 是飽和的且 Y 是氫原子，以及其與酸或鹼形成的加成鹽。

本發明較特別的主題是如先前所定義的式 (I) 產物，其中 Z 是氰基或含有 1 至 8 個碳原子的烷硫基。

在本發明較佳的產物中可提及的產物有：

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 4 - 烯 - 3，20 - 二酮 - 21 - 腓

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

- 3, 20 - 二酮 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 -
21 - 正膽烷 1, 4 - 二烯 - 24 - 酸甲酯

- 21 - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1,
4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮

- 21 - 硫 - (2 - 羥基乙烯) - 9 α , 11 β - 二
氯 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮

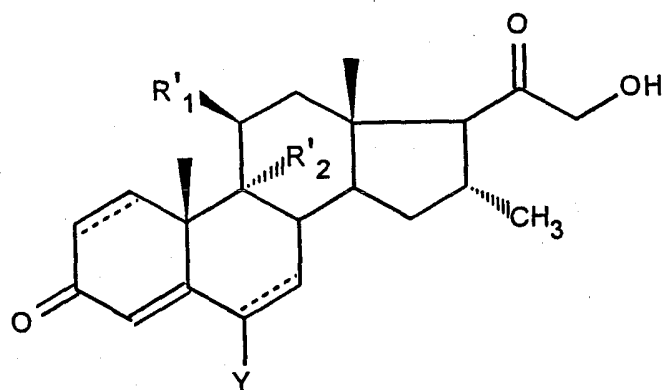
- 21 - 硫 - (2 - 乙醯氧乙基) - 9 α , 11 β -
二氯 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 -
二酮

- 9 α , 11 β - 二氯 - 21 - 氟 - 16 α - 甲基 -
孕 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮, 及十分特別的

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1,
4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮 - 21 - 腈,

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 -
硫甲基 - 孕 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮。

本發明主題也是式 (I) 產物之製法, 其特徵在於式
(I I) 產物:



(II)

其中 R'1 是羥基且 R'2 是鹵或氫, 或 R'1 是鹵且 R'2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

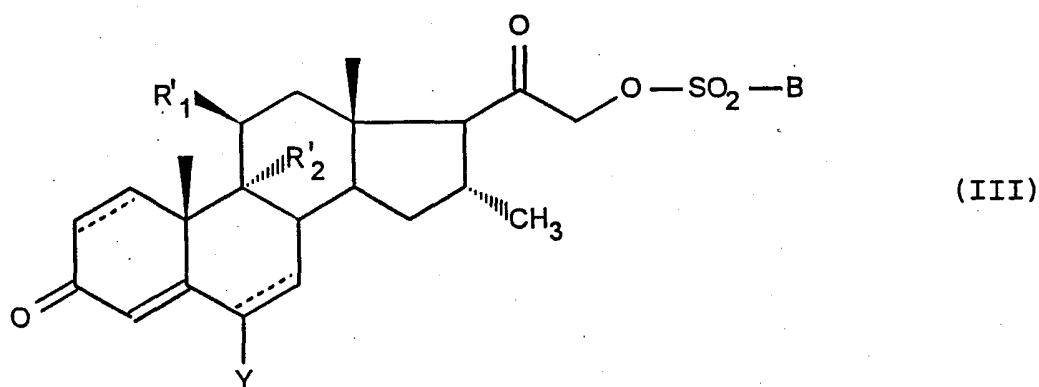
訂

五、發明說明 (5)

是鹵或氫，或 R'_{1} 及 R'_{2} 一起形成一個第 2 鍵，且 Y 如先前所定義，

接受式 $H a l - S O_2 -$ 及醇活化作用試劑之作用，

H a l 為溴或氯原子且乃是含有 1 至 6 個碳原子之烷基，未經取代或為 1 至 5 個鹵原子所取代，或苯基或萘基未經取代或為 1 至 5 個烷基所取代，含有 1 至 6 個碳原子，以得到通式 (I I I) 之化合物：



式 (I I I) 產物，若適當時接受下列一種以上適當次序之反應，以得到式 (I) 產物：

- 氯化，碘化，溴化或氟化試劑之作用，
- 經適當取代的烷硫醇或芳硫醇之作用，
- 硫鹽胺之作用或硫脲繼以水解作用，
- $K C N$ 之作用，
- 於酸性介質中氰基之水解作用用再視所需酯化或鹽化，
- $C H_2 (C O O E t)_2$ ，皂化作用反應繼以脫羧化作用反應之相繼反應，之後酯化作用反應，
- $K S C N$ 或 $N a S C N$ 之作用，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (6)

- 醇或醇化物之作用，
- 於 1 1 位置上之醯化作用反應，
- 於 1 1 位置上之烷化作用反應，
- 於 1 - 2 位置上雙鍵之還原作用，
- 於 1 - 2 位置上雙鍵之形成，
- 去氫化作用以在 9 - 1 1 位置上形成雙鍵，
- 鹽化作用。

而乃較好表示 - C H ₃ , - C F ₃ , - P h - M e 基團

式 (I I I) 之甲磺酸鹽，甲苯磺酸鹽或三氟甲烷磺酸鹽，其形成係在鹼存在下（如吡啶）由甲烷磺醯氯，甲苯磺醯基氯或三氟甲烷磺酐於式 (I I) 相當的醇上作用（低溫下）而成。

自式 (I I I) 相當的甲磺酸鹽衍生而成之 2 1 - 氯化衍生物，依精藝者之知方法進行，特別是經由氯化鋰或鉀之作用。

自式 (I I I) 相當的甲磺酸鹽衍生而成之 2 1 - 溴化衍生物，依精藝者已知之方法進行，特別是經由溴化鋰或鉀之作用。2 1 - 溴化產物也可由氫溴酸或三溴化磷之作用，直接得自相當的醇。

自式 (I I I) 相當的甲磺酸鹽衍生而成之 2 1 - 碘化衍生物，依精藝者已知之方法進行，特別是經由碘化鈉或鉀之作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

五、發明說明 (7)

自相當的 2 1 - 氯化，2 1 - 溴化或碘化衍生物形成 2 1 - 氟衍生物，特別可由氟化鉀於甘油中於迴流下作用，或利用冠醚，經相轉移，或經由離子交換樹脂而進行。

自式 (I I) 相當的甲磺酸鹽形成 2 1 - 氟化衍生物，可依精藝者已知之方法進行，特別是經由氟化鉀之作用。

自相當的 2 1 - 氯化衍生物形成 2 1 - 烷硫基或芳硫基衍生物，較好是在鹼存在下，如三乙胺 / 四氫呋喃，由烷基硫醇或芳基硫醇之作用而進行。

相當的硫醇其形成較好由間接方法進行，如硫醯胺之作用或硫脲繼以水解作用。

2 1 - 氟基衍生物之形成，可由氟化鉀 / 乙醇介質在相當的 2 1 - 氯化，溴化或碘化衍生物上作用而進行。

2 1 - 氟基之水解作用反應較好在氫氯酸或硫酸之存在下進行。

2 1 - 硫氰酸鹽衍生物之形成，可由硫氰酸鉀或鈉於乙醇介質於相當的 2 1 - 氯化衍生物上作用而進行。

為得到相當的 $2\ 1 - CH(COOEt)_2$ 化合物，丙二醇乙酯在 2 1 - 氯化衍生物上之作用較好於強鹼存在下進行，如氯化鈉，於無質子雙極性溶劑中，如 H M P T。

皂化作用反應依已知方法進行，如於碳酸鈉於乙醇介質之存在下進行。

脫羧化作用反應也依精藝者已知之方法進行，特別是經由熱路徑。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

五、發明說明(8)

酯化作用反應依精藝者已知之方法進行，特別是經由偶氮甲烷之作用。在之前也可形成鹽基氣，之後脂族醇與其反應。

21-烷氧基衍生物之形成較好由脂族醇，如 CH_3OH 或 $n\text{BuOH}$ 在 21-氯化衍生物上作用而進行，於無質子之二極溶劑中如二甲亞碲，並有鹼之存在，如碳酸鈉。

鹽化作用反應可在一般條件下進行。操作之進行可有乙醇性鈉鹼之存在。也可使用鈉鹽，如碳酸鈉或鉀或酸式碳酸鹽。

爲了得到在 9-11 位置上有雙鍵之式 (I) 化合物，通式 (I)、(II) 或 (III) 化合物，其中 R_1 是羥基且 R_2 是氫原子，之去氫化反應可依一般方法進行，其中可提及之實例有：甲磺鹽基氣或三氟甲烷磺酐之作用，繼以熱反應。

在 1-2 位置上有一個第二鍵的式 (I) 產物，可由氫化作用之反應，依精藝者已知之方法，行還原而產生其中 1-2 位置上飽和之式 (I) 產物。

在 1-2 位置上雙鍵之形成，可依酵素或化學路徑之一般方法進行，特別是 2,3-二氯-5,6-二氟苯醌 (DDQ) 於二噁烷之作用。

11 位置上羥基之鹽化作用反應可由羧酸或羧酐之作用來進行。

11 位置上羥基之烷化作用反應，可由鹼存在下 (如

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (9)

第三丁酸鉀) 於溶劑中 (如四氫呋喃) 由烷化碘之作用而進行。

本發明主題也是有關式 (I I I) 之新穎工業產物，除了以下化合物例外：

- 2 1 - (甲烷磺醯基氧基) - 1 6 α - 甲基孕 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三烯 - 3 , 2 0 - 二酮
- 2 1 - (甲烷磺醯基氧基) 1 1 β - 羥基 - 1 6 α - 甲基 - 孕 - 1 , 4 - 二烯 - 3 , 2 0 - 二酮
- 2 1 - (4 - 甲基苯基磺醯氧基) - 1 6 α - 甲基 - 孕 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三烯 - 3 , 2 0 - 二酮。

充作本製法起始產物之式 (I I) 產物是一般方式已知的。其中特別的有：去氧美沙松 (desoxymethasone) (U S 3 2 3 2 8 3 9) , 9 α , 1 1 β - 二氯 - 1 6 α - 甲基 - 2 1 - 羥基 - 孕 - 1 , 4 - 二烯 - 3 , 2 0 - 二酮 (Application for Certificate of Addition N^o. 2 3 8 1 0 6 5) , 1 6 α - 甲基 - 1 , 4 - 孕二烯 - 1 1 β , 2 1 - 二醇 - 3 , 2 0 - 二酮 (U S 3 3 5 4 1 8 6) , 6 α , 1 6 α - 二甲基 - 1 , 4 - 孕二烯 - 1 1 β , 2 1 - 二醇 - 3 , 2 0 - 二酮 (U S 3 2 3 2 8 3 9) 或 6 α - 氟 , 1 6 α - 甲基 - 1 , 4 - 孕二烯 - 1 1 β , 2 1 - 二醇 - 3 , 2 0 - 二酮 (U S 3 2 3 2 8 3 9) 。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (10)

在目前可運用之抗炎及免疫抑制分子中，糖皮質激素為最有力治療類型之一。

然而由於其許多的副作用，彼之用法是受限的，其中可提及的有：

— 對於丘腦下部－腦下腺－腎上腺軸（H P A）之延緩作用

— 對於葡萄糖無耐性，其涉及糖尿病之出現

— 肌熔合

— 延緩癒合

— 皮膚的萎縮

— 骨質疏鬆症

— 增加對感染之感受性

— 神經學上失調症

— 高膽固醇血症

糖皮質激素之作用可由屬於類固醇受體後之核受體調介。這些受體為“配體－可透生”之轉錄因子，其可正面或負面地調控標的基因之轉錄作用。（Evans, R. M., 1988 Science, 240, 889－895），（Green, S., Kumar, V., Theulaz, I., Wahli, W., and Chambon, P. 1988 EMBO J., 7, 3037－3044），（Beato, M. 1989 Cell, 56, 335－344），（Jonat, C., Rahmendorf, H. J.,

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

原

五、發明說明 (11)

Park, K.K., Cato, A. C., Gebel, S., Ponta, H.,
Herrlich, P., 1 9 9 0 Cell, 6 2 , 1 1 8 9 -
1 2 0 4) , (Pfahl, M. 1 9 9 3 Endocrine
Reviews, 1 4 , 6 5 1 - 6 5 8) 。

使用糖皮質激素受體之突變型可出發展出這些受體的不同區域係涉及於轉活化作用或轉抑制之功能，且因此這二種功能在理論上是可分別的 (Heck, S., Kullmann, M., Gast, A., Ponta, H., Rahmnsdorf, H. J., Herrlich, P., and Coto, A. C. B. 1 9 9 4 E M B O J . , 1 3 , 4 0 8 7 - 4 0 9 5) 。

得到於活體內可作用如抗炎劑之糖皮質激素受體之配體，並除去轉活化作用功能，可發音出較耐受性之分子。

通式 (I) 化合物有有用的藥理特性：

1) 糖皮質激素活性

本申請者事實上是揭示新一類型之糖皮質激素。不同的動物模式 (大鼠、老鼠) 使得極強力的本發明具抗炎特性之產物被揭示。特別是經由局部路徑可具有驚人的糖皮質激素活性。(參是由巴豆油在老鼠身上的誘生之耳水腫試驗，活體內活性相當於或大於去氫潑尼松 (Prednisolone) 或地塞米松 (dexamethasone)) 。

2) 解離活性

再者，本發明產物經由以下作用機制作用：事實上這

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (12)

些分子使受體之轉活化作用及轉抑制作用功能可被分離。其在標的基因之轉錄作用上有所謂的「解離」活性。

依據本發明之分子已於 H E L A 細胞模式中測試，此細胞有 G R E - t k - C A T 質體（轉活化作用），或 p C o l l - C A T - 質體（轉抑制作用）先行轉感之。（參見試驗 1）。

這些分子如同地塞米松，可抑制膠原酶啟動子之轉錄作用；另一方面，其和地塞米松相反的是不會或極難活化 G R E - t k 啟動子之轉錄作用。

由於所述之產物有和去氫潑尼松相同程度之抗炎及免疫抑制活性，其治療用途即為由去氫潑尼松的製藥物之傳統用途。

其可用於進行下列之治療：過敏，皮膚，消化，內分泌，血液，感染，贅瘤，腎臟，神經學，眼科，呼吸或風濕病感染或疾病。其特別可用於器官移植以避免移植物之排斥，但也可用於治療局部發炎反應，如水腫，皮膚炎，搔癢，各種型式之濕疹，曬斑，肌腱炎或扭傷。七分特別的是其也可用於治療眼科發炎失調症。

其解離活性使得本發明化合物特別可用於治療上述之疾病，同時減少某些副作用。

因此本發明目的是式（ I ）產物以及其與藥學上可接受之酸或鹼形成之加成鹽其可充作等物使用。

本發明較特別的主題是式（ I ）產物，以及其與藥學上可接受之酸或鹼所形成之加成鹽，充作具有糖皮質激素

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

東

五、發明說明 (13)

活性之醫藥品使用。

本發明十分特別的主題是式 (I) 產物，以及其與藥學上可接受之酸或鹼形成的加成鹽，可充作具有經解離之糖皮質激素活性之藥物，此解離作用使副作用可減少或消失。

在本發明之藥物中，可提及的特別有：

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1
， 4 - 二烯 - 3， 20 - 二酮 - 21 - 腈，

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 3，
20 - 二酮，孕 - 4 - 烯 - 21 - 腈，

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 -
硫甲基 - 孕 - 1， 4 - 二烯 - 3， 20 - 二酮，

- 3， 20 - 二酮 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 -
21 - 正膽烷 - 1， 4 - 二烯 - 24 - 酸甲酯，

- 21 - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1
， 4 - 二烯 - 3， 20 - 二酮。

在本發明藥物中，特別可提及的有：

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1
， 4 - 二烯 - 3， 20 - 二酮 - 21 - 腈，

- 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 -
硫甲基 - 孕 - 1， 4 - 二烯 - 3， 20 - 二酮。

有用的劑量學依欲治療之疾病及投藥路徑而變化。以

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (14)

口服對成人而言，可由每天 1 變化至 1 0 0 0 毫克。

本發明包括藥學組成物，含有充作活性組份之至少一種如上定義之醫藥品。

式 (I) 化合物可經由消化，腸外或局部路徑，如經穿皮路徑。其可呈下列型式調劑，如裸錠劑或糖衣錠，膠囊劑，顆粒劑，栓劑，卵劑，可注射製劑，油膏，乳劑，凝膠，小珠劑，植入劑，貼劑，其可依一般方法製備。

活性組份可與常應用於這些組成物之賦形劑一起納入，如滑石，阿拉伯膠，乳糖，澱粉，硬脂酸鎂，可可油脂，水性或非水性溶媒，源自動物或植物之脂質，石蠟衍生物，甘油，各種沾濕，分散或乳化劑，保藏劑。

一般之劑量特別可依欲治療之患者及討論中之疾病而變化。其包括如每天應用 1 至 4 次之含有 0 . 1 % 至 5 % 實例 1 產物之油膏。

本發明十分特別的主題是藥學組成物，其可經由局部路徑投予，含有以下如上述之化合物為醫藥品。

實例

式 (I) 化合物

製備 I : 9 α - 氟 - 1 1 β - 羥基 - 1 6 α - 甲基 - 2 1 - 氯 - 孕 - 1 , 4 - 二烯 - 3 , 2 0 - 二酮 (參見 Mol. and Cell. Endocrinal (1 9 8 1) 2 2 1 5 3 - 1 6 8)

於去氧美沙松 (dissolution) 在 2 4 毫升吡啶中解

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (15)

離後，加入 6 克氯化鋰再加 6 毫升甲烷磺酸氯，同時溫度保持在 50 °C 以下，再於環境溫度下攪拌 2 小時。反應介質倒入水中，進行分離，粗製產物洗滌及乾燥，在於矽石上層析純化，以氯仿／乙酸乙酯混合物 2／8 溶離（以得 1.86 克欲求之純產物。

M. P. = 185 °C

紅外光譜

C = O 1726 及 1707 公分⁻¹

實例 1：9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 - 硫甲基 - 孕 - 1，4 - 二烯 - 3，20 - 二酮

在 1.86 克製備 1 產物於 20 毫升四氫呋喃（THF）及 2 毫升三乙胺（TEA）中溶解後，甲基硫醇在 0 °C 下成泡通過歷 1 小時，再於環境溫度下攪動 48 小時。反應介質倒入水中，進行分離，粗製產物洗滌及乾燥，再自二氯甲烷（CH₂Cl₂）及異丙基醚混合物中再結晶純化，以得 1.477 克預期的純產物。M. P. = 166 °C

紅外光譜（CHCl₃）

O H 3620 公分⁻¹ + 締合的

C = O 1715（肩部），1694，1666 公分⁻¹

C = C 1627，1611 公分⁻¹

實例 2：9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 -

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂

五、發明說明 (16)

孕 - 1 , 4 - 二烯 - 3 , 20 - 二酮 - 21 - 臍

3 . 9 克製備 1 產物 , 39 毫升乙醇 , 1 . 080 克
氫化鉀 (90 %) 及 1 . 6 毫升水在惰性大氣下一起混合
 , 再迴流 1 . 5 小時 . 於在冰浴中冷卻後 , 加乙酸調整
 pH 至 4 , 分出無機鹽並在減壓下進行蒸發 , 直到 4 . 7
 克粗製產物得到為止 , 再於矽膠上層析純化 , 以乙酸乙酯
 / 等混合物 4 / 6 溶離 . 可得 2 . 7 克預期的純產物 .

M . P . = 250 °C .

紅外光譜 (C H C l ₃)

O H 3615 ⁻¹ + 締合的

C = O 1723 , 1664 公分 ⁻¹

Δ 1 - 4 1627 , 1608 公分 ⁻¹

C ≡ N 2260 公分 ⁻¹

實例 3 : 21 - 氯 - 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 -

16 α - 甲基 - 孕 - 4 - 烯 - 3 , 20 - 二酮

依和製備 1 相當的方式進行操作 , 但始自 8 克的

16 α - 甲基 - 9 α - 氟 - 孕 - 4 - 烯 - 11 β , 21 -
 二醇 - 3 , 20 - 二酮 (F R 1315629) . 可得

4 . 95 克預期的純產物 , 此先經 2 , 2 - 二甲氧丙烷之
 再結晶作用 . M . P . = 196 °C .

紅外光譜 (C H C l ₃)

O H 36 . 6 公分 ⁻¹ + 締合的

C = O 1725 , 1706 公分 ⁻¹

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (17)

$\Delta 4$ 1 6 6 3 , 1 6 2 4 公分⁻¹

實例 4 : 9 α - 氟 - 1 1 β - 羥基 - 1 6 α - 甲基 - 3 , 2 0 - 二酮 - 孕 - 4 - 烯 - 2 1 - 臍

依實例 2 進行操作，但始自 3 , 4 5 0 克實例 3 產物。
可得 2 . 3 6 克預期的純產物。M . P . = 2 2 4 °C

紅外光譜 (C H C l ₃)

O H 3 6 1 0 公分⁻¹ + 締合的

C = O 1 7 2 2 公分⁻¹

$\Delta 4$ 1 6 6 7 , 1 6 2 5 公分⁻¹

C $\equiv$ N 2 2 6 0 公分⁻¹

實例 5 : 3 , 2 0 - 二酮 - 1 1 β - 羥基 - 1 6 α - 甲基 - 2 1 - 原膽烷 - 1 , 4 - 二烯 - 2 4 - 酸甲酯

階段 A : 2 1 - 氯 - 1 6 α - 甲基 - 孕 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三烯 - 3 , 2 0 - 二酮

8 . 8 毫升甲烷磺酸氯在 1 0 °C 下，於惰性大氣下，加至 1 5 克 1 6 α - 甲基 - 2 1 - 羥基 - 孕 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三烯 - 3 , 2 0 - 二酮於 4 0 毫升甲基乙基吡啶之混合物中，全部再於環境溫度下攪動 5 小時。倒入冰 + 水混合物中，加氫氯酸酯化，進行過濾，再洗滌及乾燥。可得 1 6 . 2 克預期的粗製產物，其再以層析純化，以苯 / 乙酸乙酯混合物 8 / 2 溶離。可得 1 3 . 4 克預期的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (18)

純產物。

M . P . = 1 5 4 °C

階段 B : 3 , 2 0 - 二 酮 - 2 3 - 乙 氧 羰 基 - 1 6 α - 甲 基 - 2 1 - 原 膽 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三 烯 - 2 4 - 酸 乙 酯

1 3 . 9 克於前一階段所得之氯化產物，於 8 0 毫升 H M P T 中，在惰性大氣下加至 1 . 8 6 0 克 5 0 % 氯化鈉於 5 0 毫升 H M P T 及 6 毫升丙二酸乙酯之混合物中，並在環境溫度下攪動 4 小時。反應介質倒入水中，以乙酸乙酯進行萃取，再於減壓下乾燥及蒸發。可得 2 1 . 5 克粗製產物，以層析純化及苯 / 乙酸乙酯 9 / 1 混合物之分離。可得 1 6 . 4 克預期之純產物。

階段 C : 2 3 - 羧 基 - 3 , 2 0 - 二 酮 基 - 1 6 α - 甲 基 - 2 1 - 原 膽 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三 烯 - 2 4 - 酸

1 6 . 4 克於前一階段製備之二酯，2 0 0 毫升醇及 1 0 0 毫升 2 N 碳酸鈉混合一起，混合物再於環境溫度下攪動 3 小時，於減壓下蒸發除去乙醇後，加冰 + 水混合物 (1 升) 以烯釋，並以氫氯酸進行酸化。於過濾之後，洗滌及乾燥，可得 1 4 . 6 克預期的產物。M . P . = 1 7 0 °C。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (19)

階段 D : 3 , 2 0 - 二 酮 - 1 6 α - 甲 基 - 2 1 - 原
膽 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三 烯 - 2 4 - 酸

由 1 4 . 6 克 前 一 階 段 所 得 之 二 酸 於 2 5 0 毫 升
H M P T 中 所 構 成 之 混 合 物 利 用 金 屬 浴 預 熱 至 1 8 0 $^{\circ}\text{C}$ 加
熱 4 分 鐘 , 混 合 物 再 倒 入 1 5 0 0 毫 升 冰 + 水 混 合 物 中 。
將 沈 澱 之 單 酸 過 濾 出 來 , 洗 滌 再 乾 燥 。 可 得 1 1 . 9 克 預
期 的 產 物 。

M . P . = 2 0 8 $^{\circ}\text{C}$ 。

階段 E : 3 , 2 0 - 二 酮 基 - 1 6 α - 甲 基 - 2 1 -
原 膽 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三 烯 - 2 4 - 酸 甲 酯

1 3 克 / 升 偶 氮 甲 烷 於 二 氯 甲 烷 之 溶 液 , 加 至
1 1 . 9 克 前 一 階 段 形 成 之 單 酸 於 2 5 0 毫 升 二 氯 甲 烷 之
溶 液 中 , 再 於 減 壓 下 進 行 蒸 發 。 可 得 1 2 . 3 克 預 期 的 產
物 。 M . P . = 9 8 $^{\circ}\text{C}$ 。

階段 F : α - 溴 - 3 , 2 0 - 二 酮 - 1 1 β - 羥 基 -
1 6 α - 甲 基 - 2 1 - 原 膽 - 1 , 4 - 二 烯 - 2 4 - 酸 甲
酯

7 . 3 克 N - 溴 琥 珀 鹽 亞 胺 , 在 0 - 1 0 $^{\circ}\text{C}$ 下 , 及 之
後 的 7 . 3 毫 升 過 氯 酸 及 3 5 毫 升 水 , 在 惰 性 大 氣 下 加 至
1 0 . 8 克 甲 酯 於 1 5 0 毫 升 丙 酮 之 混 合 物 中 。 經 0 - 5
 $^{\circ}\text{C}$ 下 混 合 2 小 時 後 , 反 應 介 質 倒 入 5 0 0 毫 升 水 , 進 行 過
濾 再 乾 燥 沈 澱 物 。 可 得 1 2 . 8 克 預 期 的 產 物 。 M . P .

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (20)

= 230 °C。

階段 G : 3, 20 - 二酮基 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 - 原膽 - 1, 4 - 二烯 - 24 - 酸甲酯

18 克醋酸亞鉻在惰性大氣下，加至 12.8 克於前一階段製備之溴乙醇於 50 毫升二甲亞砜 (DMSO) 及 6 毫升硫酚之混合物中，再於環境溫度下進行 1 小時之攪動。反應混合物再倒入 1 升水中，以乙酸乙酯萃取，有機相洗滌及乾燥再於減壓下蒸發，可得到 16 克預期的粗製產物，再以層析純化，以苯 / 乙酸乙酯 7 / 3 混合物溶離，再自溫乙醇中再結晶，以此方式可得 3.4 克預期的純產物。M. P. = 166 °C。

紅外光譜 (CHCl₃)C = O 1735 公分⁻¹ (酯)，1709 公分⁻¹ (20 - 酮)C = C 1609 公分⁻¹，1626 公分⁻¹，1664 公分⁻¹O H 3615 公分⁻¹

實例 6 : 含有式 (I) 化合物之藥學組成物實例

以實例 1 之產物 50 毫克為活性組份製備錠劑。

實例 1 產物

... .. 50 毫克

賦形劑 (滑石，澱粉，硬脂酸鎂)

五、發明說明 (21)

在本發明產物上之藥理學研究

1) 於經轉感的 H e l a 細胞上研究轉錄作用之調控

H e l a 細胞 (A T C C : C C L - 2) 分配於 6 孔洞之盤中，以 4×10^5 細胞 / 毫升之密度置於營養培養基中，並於轉感作用前 24 小時置入，再於 37°C 下培育。依據以磷酸鈣之沈澱方法可產生瞬時的轉感作用。於轉活化作用之研究中，細胞以 1 微克 G R E - t k - C A T 質體，1 微克 p o l y I I β - G A L 質體及 K S 質體 (Stratagene)，s . q . f . 5 微克轉感。於轉抑制作用之研究中，細胞以 3 微克 C o l l (- 5 1 7 / + 6 3) A T 質體，250 毫微克 p S V - C j u n 質體，1 微克 p o l y I I β - G A L 質體 k s 質體 (stratagene)，s . q . f . 5 微克轉感。沈澱物與細胞接觸歷 16 小時。其再以含有不同濃度之地塞半析或欲研究之產物之營養培養基潤洗及覆蓋 (10^{-9}M ， 10^{-8}M ， 10^{-7}M ， 10^{-6}M)。加入產物後 24 小時，細胞於 250 微升 M O P S - N a C l - T r i t o n X - 100 緩衝溶液中溶解。(A T 利用 E L I S A 套組 (Boehringer Mannheim) 劑量於細胞萃取物中。

標準的糖皮質激素，如地塞米松 (Dexamethasone) 可造成 G R E - t k 啓動子轉錄作用之活化，及膠原蛋白酶啓動子轉錄作用之抑制。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

泉

五、發明說明 (22)

	濃度 (M)	GRE-tk之活化作用 (%)	Col11啟動子之 抑制作用 (%)
地塞米松	10^{-9}	7,34+/-2,57	42,16+/-5,46
	10^{-8}	53,38+/-2,65	87,60+/-2,94
	10^{-7}	89,48+/-2,26	96,63+/-1,78
	10^{-6}	98,82+/-1,18	93,08+/-2,87
(實例 1)	10^{-9}	3,78+/-0,87	3,57+/-3,09
	10^{-8}	27,74+/-1,05	37,12+/-6,7
	10^{-7}	35,21+/-2,24	57,61+/-2,46
	10^{-6}	37,56+/-1,9	81,79+/-2,98
(實例 2)	10^{-9}	0	20,61+/-3,19
	10^{-8}	1,34+/-1,33	36,2+/-1,39
	10^{-7}	10,45+/-4,33	81,32+/-1,82
	10^{-6}	16,92+/-3,55	75,57+/-1,34

結論：

實例 1 及 2 產物為良好的膠原蛋白酶抑制劑，但為弱的轉錄作用活化劑。

(請先閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(23)

2) 抗炎活性

肉芽腫試驗－溶解胸腺的活性

依據標準的肉芽腫試驗研究抗炎活性。所用的技術為 Meier及Coll方法之變化(Experientia, 1950, 6, 469)。雌的Wistar大鼠,重90-100克,接受各10毫克的二個棉花團塊之移植,於胸皮膚下。產物立即以口服投予,一天一次共四天。之後犧牲動物,團塊為所形成之肉芽腫組織包圍,於新鮮階段中稱重,之後在60℃下18小時後再進行。所得之肉芽腫重量由棉花的最初重量中推衍。

也移出胸線並稱重,以決定產物之溶解胸腺活性。

實例產物	肉芽腫 ED 50(毫克/公斤/ 口服)	胸腺溶解 ED 50(毫克/公斤/ 口服)
地塞米松	0.1	<0.05
去氫潑尼松	2.5	1.6
實例 1	5	2.5
實例 2	>7	2.5

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

泉

五、發明說明(24)

結論：實例1及2之產物具有接近去氫潑尼松之抗炎活性。

由巴豆油誘導之耳水腫試驗

產物也在利用巴豆油之老鼠耳水腫模式中進行測試，依據Tonelli et al.之方法進行(Endocrinology, 1965, 77, 625-634)。利用巴豆油(2% v/v)於吡啶-水-乙醚溶液，4:1:14.6(按體積計)，在重18-22克之雄老鼠中誘生耳水腫。動物在6小時後犧牲，移出耳再稱重。以巴豆油處理過的耳及對側(未處理的)耳之間重量之差異可決定100%水腫。欲測試的產物溶於巴豆油溶液中，再施加至耳朵。

實例產物	利用巴豆油之水腫(老鼠) ED 50(微克/耳)
地塞米松	1
去氫潑尼松	4
實例1	10
實例2	2

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明(25)

結論：在此試驗中實例2產物具有介於去氫潑尼松及地塞米松間之抗炎活性。

3) 免疫抑制活性

依據Hambleton et al.之文獻(Agents and Action, 990, 29, 328)所述之延緩的過敏性試驗，進行免疫抑制活性之研究。重150-160克的雄Wistar大鼠在第0天以結核分枝桿菌(4毫克/毫升)於石蠟油之懸液，經皮下注射至尾基部(0.1毫升/動物)。

產物於第4至7天經口投予。

於第7天，於最後一次投藥後1小時，動物接受可啓動過敏性反應之抗原可溶性部份之注射：0.4毫克/大鼠於0.2毫升，經足底內路徑注入後腳，另一腳則接受同量之溶劑。

之後24小時利用APELEX的UGO BASIL血管充盈度計來測量。

產物活性由經注射腳相較於對照動物，其增加後之減少百分率來評估。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(26)

實例產物	延緩的過敏性 (結核分枝桿菌,大鼠) ED 50(毫克/公斤)
地塞米松	0.05
去氫潑尼松	5-20
實例 1	2.3
實例 2	1.5

討論:去氫潑尼松具有 5 及 20 毫克/公斤間之 ED 50 高原期,具最大的 50% 抑制作用,實例 1 及 2 之產物分別有 ED 50's 為 2.3 及 1.5 毫克/公斤。其活性為和劑量有關的,在 10 毫克/公斤下有 82% (實例 1) 及 90% (實例 2) 之最大抑制作用。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

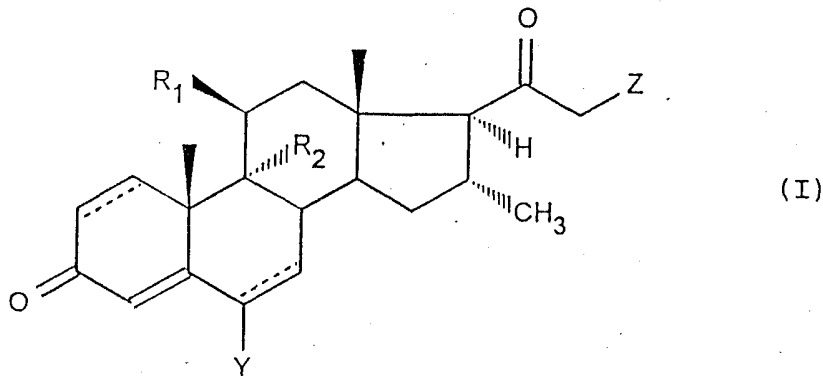
裝

訂

原

四、中文發明摘要（發明之名稱：

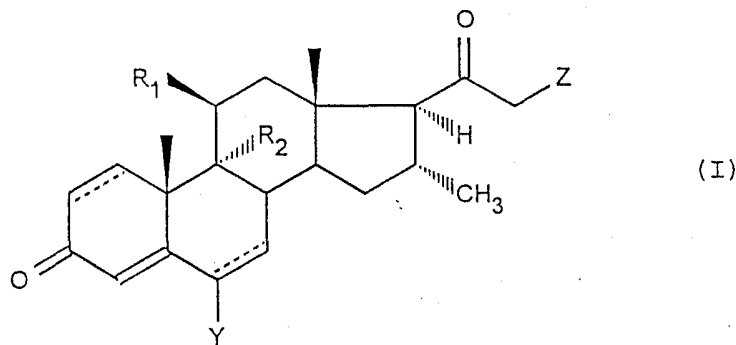
新穎之類固醇類化合物，彼等作為藥物的用途，彼等之製法，該製法之中間物及含彼等化合物之組成物
 本發明是有關具式（I）之產物



其中 R_1 ， R_2 ，Y 及 Z 如申請專利範圍第 1 項中之定義，於 1 - 2 或 6 - 7 位置上之虛線視所需代表一個第二鍵，以及彼之加成鹽，彼之製法，製法中之中間物及含彼之藥學組成物。

英文發明摘要（發明之名稱：New steroids, their use as medicaments, their preparation process, the intermediates of this process and the compositions containing them.

The subject of the invention is the products of formula (I):



in which R_1 , R_2 , Y and Z are as defined in claim 1, the dotted line in position 1-2 or 5-7 optionally representing a second bond, as well as their addition salts, their preparation process, the intermediates of this process and the pharmaceutical compositions containing them.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

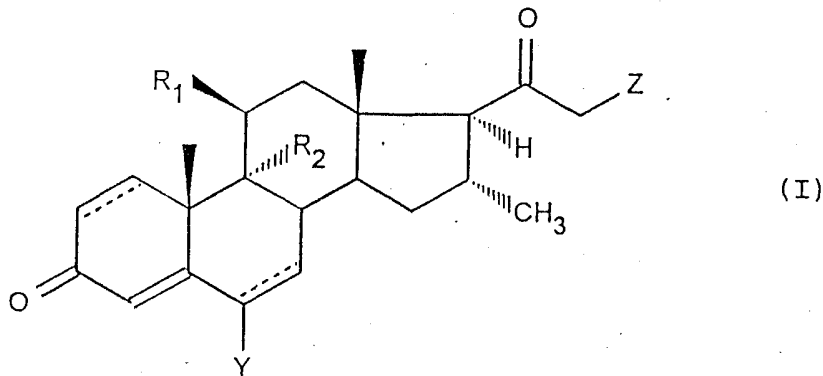
裝

訂

線

四、中文發明摘要（發明之名稱：

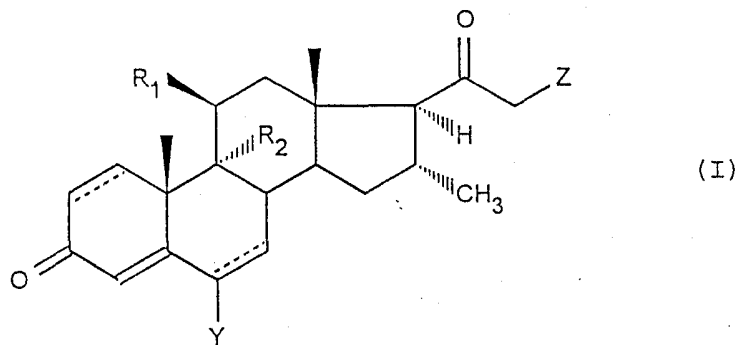
新穎之類固醇類化合物，彼等作為藥物的用途，彼等之製法，該製法之中間物及含彼等化合物之組成物
 本發明是有關具式（I）之產物



其中 R_1 ， R_2 ，Y 及 Z 如申請專利範圍第 1 項中之定義，於 1 - 2 或 6 - 7 位置上之虛線視所需代表一個第二鍵，以及彼之加成鹽，彼之製法，製法中之中間物及含彼之藥學組成物。

英文發明摘要（發明之名稱：New steroids, their use as medicaments, their preparation process, the intermediates of this process and the compositions containing them.

The subject of the invention is the products of formula (I):



in which R_1 , R_2 , Y and Z are as defined in claim 1, the dotted line in position 1-2 or 5-7 optionally representing a second bond, as well as their addition salts, their preparation process, the intermediates of this process and the pharmaceutical compositions containing them.

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄）

裝

訂

線

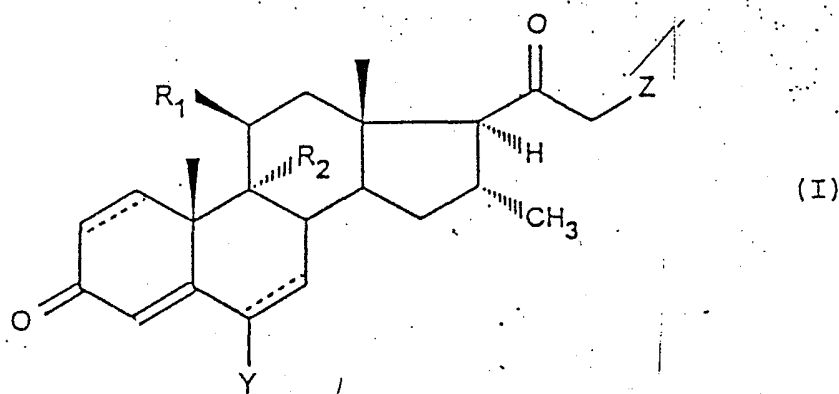
六、申請專利範圍

附件一 (A) : 第 8 6 1 0 6 5 4 8 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 8 8 年 1 2 月修正

1. 一種式 (I) 化合物



其中 R_1 代表羥基，且 R_2 代表鹵原子或氫原子，或 R_1 及 R_2 一起形成一個第二鍵， Z 選自含有 1 至 6 個碳原子之烷氧基，含有 1 至 6 個碳原子之烷硫基，鹵原子，氰基， CO_2A 及 CH_2CO_2A 基， A 為氫原子或含有 1 至 6 個碳原子之烷基， Y 代表氫原子或甲基，於位置 1 - 2 或 6 - 7 上之虛線視所需代表一個第二鍵，以及其與酸或鹼成之加成鹽，應了解不包括 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 - 氯孕 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮，且應了解當 R_1 及 R_2 一起形成一個雙鍵時， Z 並非鹵原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中 R_1 是羥基且 R_2 是氟原子，以及其與酸或鹼形成之加成鹽。

(請先閱讀背面之注意事項
再填寫本頁)

訂

線

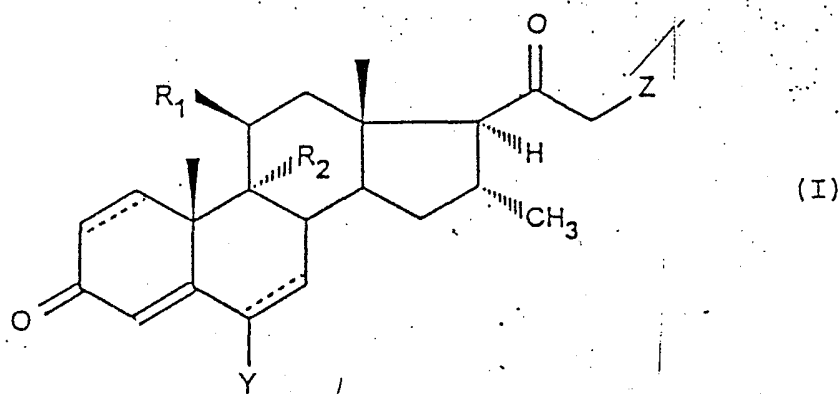
六、申請專利範圍

附件一 (A) : 第 8 6 1 0 6 5 4 8 號專利申請案

中文申請專利範圍修正本

民國 8 8 年 1 2 月修正

1. 一種式 (I) 化合物



其中 R_1 代表羥基，且 R_2 代表鹵原子或氫原子，或 R_1 及 R_2 一起形成一個第二鍵， Z 選自含有 1 至 6 個碳原子之烷氧基，含有 1 至 6 個碳原子之烷硫基，鹵原子，氰基， CO_2A 及 CH_2CO_2A 基， A 為氫原子或含有 1 至 6 個碳原子之烷基， Y 代表氫原子或甲基，於位置 1 - 2 或 6 - 7 上之虛線視所需代表一個第二鍵，以及其與酸或鹼成之加成鹽，應了解不包括 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 - 氯孕 - 1, 4 - 二烯 - 3, 20 - 二酮，且應了解當 R_1 及 R_2 一起形成一個雙鍵時， Z 並非鹵原子。

2. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其中 R_1 是羥基且 R_2 是氟原子，以及其與酸或鹼形成之加成鹽。

(請先閱讀背面之注意事項
再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，其中環 B 是飽和的且 Y 是氫原子，以及其與酸或鹼形成之加成鹽。

4. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，其中 Z 選自氰基及含有 1 至 6 個碳原子之烷硫基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物，其係：

— 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1，4 - 二烯 - 3，20 - 二酮基 - 21 - 腈

— 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 4 - 烯 - 3，20 - 二酮基 - 21 - 腈

— 9 α - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 - 硫甲基 - 孕 - 1，4 - 二烯 - 3，20 - 二酮

— 3，20 - 二酮基 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 21 - 原膽烷 - 1，4 - 二烯 - 24 - 酸甲酯

— 21 - 氟 - 11 β - 羥基 - 16 α - 甲基 - 孕 - 1，4 - 二烯 - 3，20 - 二酮

6. 一種產製備如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物之方法，其特徵在於式 (I I) 產物：

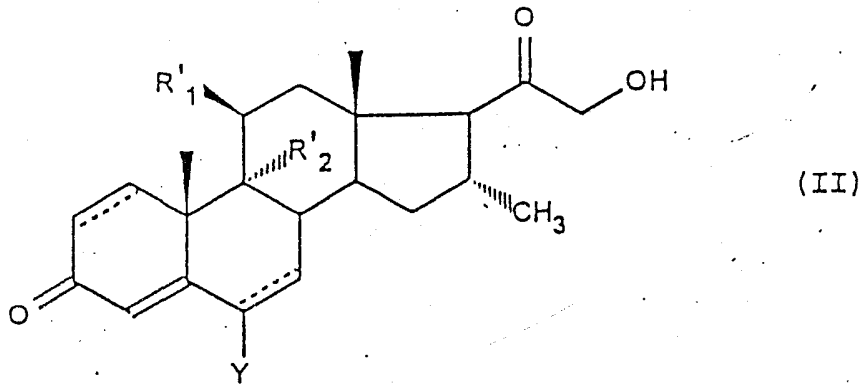
(請就閱讀背面之注意事項
填寫本頁)

表

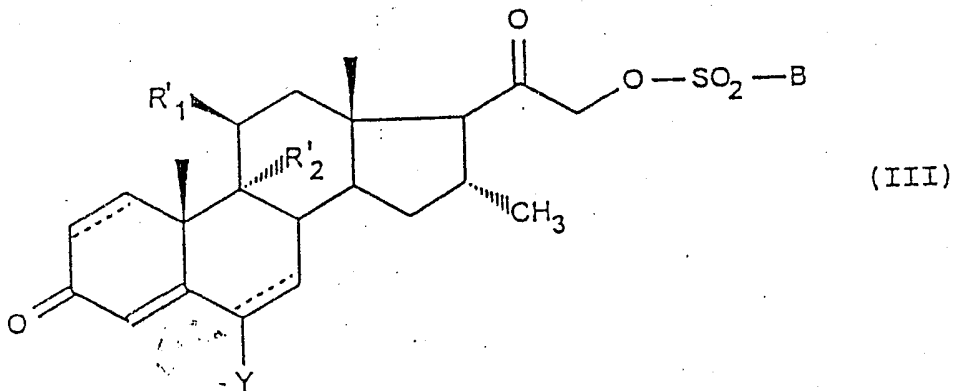
訂

線

六、申請專利範圍



其中 R'_{1} 是羥基且 R'_{2} 是鹵或氫，或 R'_{1} 是鹵且 R'_{2} 是鹵或氫，或 R'_{1} 及 R'_{2} 一起形成一個第二鍵，且 Y 如申請專利範圍第 1 項之式 (I) 化合物中之定義，接受式 $Hal - SO_2 - B$ 之醇之活化試劑作用，Hal 為溴或氯原子且 B 乃為含有 1 至 5 個碳原子之烷基，未經取代或為 1 至 5 個鹵原子所取代，或苯基或萘基未經取代或為含有 1 至 6 個碳原子之 1 至 5 個烷基所取代，以得通式 (III) 之化合物：



其中 R'_{1} 及 R'_{2} 如式 (I) 化合物所定義，及 B 為含有 1 至 5 個碳原子之烷基，未經取代或為 1 至 5 個鹵原子所取代，此式 (III) 產物若必要時接受下列依適當次序之一種以上反應，以得通式 (I) 產物：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

- 氯化，碘化，溴化或氟化試劑的作用，
- 視所需取代的烷基硫醇或芳基硫醇之作用，
- 硫鹽胺之作用或硫脲繼而水解作用，
- K C N 的作用，
- 在酸性介質中氰基之水解作用，之後

視所需酯化或鹽化

- $\text{CH}_2(\text{COOEt})_2$ ，皂化作用反應之後脫羧化作用反應之相繼作用，視所需繼以酯化作用反應，
- K S C N 或 N a S C N 之作用，
- 醇或醇化物之作用，
- 第 1 1 位置上之鹽化作用反應，
- 第 1 1 位置上之烷化作用反應，
- 在 1 - 2 位置上雙鍵之還原作用，
- 在 1 - 2 位置上雙鍵之形成，
- 脫水作用反應，以在 P - 1 1 位置上形成雙鍵，
- 鹽化作用。

7. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，及其鹽類，係作為膠原蛋白酶抑制劑。

8. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，及其鹽類，係作為抗發炎劑。

9. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物，係作為免疫抑制劑。

10. 如申請專利範圍第 5 項之式 (I) 化合物，係作為膠原蛋白酶抑制劑。

(請先閱讀背面之注意事項
寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

1 1 . 如申請專利範圍第 5 項之式 (I) 化合物，係作為抗發炎劑。

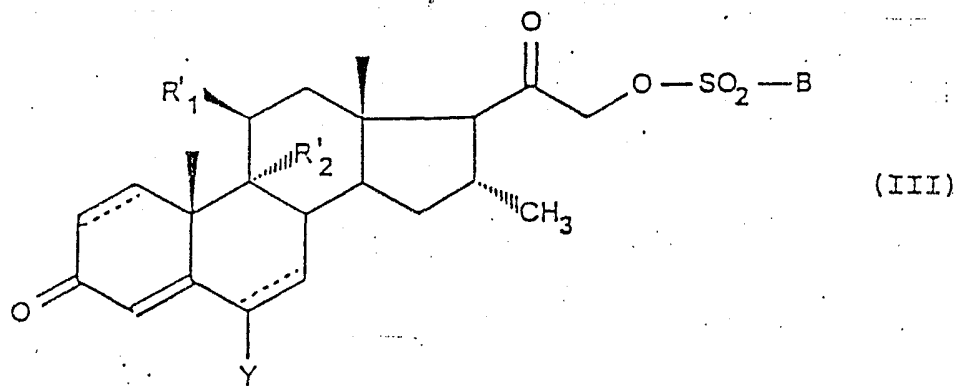
1 2 . 如申請專利範圍第 5 項之式 (I) 化合物，係作為免疫抑制劑。

1 3 . 一種糖皮質激素之藥學組成物，包括如申請專利範圍第 1 或 2 項之式 (I) 化合物及其鹽類。

1 4 . 如申請專利範圍第 1 3 項之藥學組成物，包括如申請專利範圍第 4 項之式 (I) 化合物及其鹽類。

1 5 . 如申請專利範圍第 1 3 項之藥學組成物，包括如申請專利範圍第 5 項之化合物。

1 6 . 一種通式 (I I I) 化合物：



其中 R'_{1} 是羟基且 R'_{2} 是鹵或氫，或 R'_{1} 是鹵且 R'_{2} 是鹵或氫，或 R'_{1} 及 R'_{2} 一起形成一個第二鍵，及 B 為含有 1 至 5 個碳原子之烷基，未經取代或為 1 至 5 個鹵原子所取代，且 Y 如申請專利範圍第 1 項式 (I) 化合物中所定義，限制條件為不包括以下化合物：

2 1 - (甲烷磺醯氧基) - 1 6 α - 甲基孕 - 1 , 4 , 9 (1 1) - 三烯 - 3 , 2 0 - 二酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂線

386085

A8
B8
C8
D8

六、申請專利範圍

21 - (甲烷磺醯氧基) - 11 β - 羥基 - 16 α -
甲基孕 - 1 , 4 - 二烯 - 3 , 20 - 二酮

21 - (4 - 甲基苯基磺醯氧基) - 16 α - 甲基 -
孕 - 1 , 4 , 9 (11) - 三烯 - 3 , 20 - 二酮。

(請於說明書封面之注意事項
填寫本頁)

訂

線