

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07J 71/00

(45) 공고일자 1993년 10월 04일
(11) 공고번호 93-009446

(21) 출원번호	특1990-0003057	(65) 공개번호	특1990-0014423
(22) 출원일자	1990년 03월 08일	(43) 공개일자	1990년 10월 23일
(30) 우선권 주장	1155/89 1989년 03월 09일	헝가리(HU)	
(71) 출원인	리히터 게데온 베기에스제티 기아르 알. 티 레브	에바 프리드만, 가보 게 레브	
	헝가리 부다페스트 엑스, 기욤로이 우트 19-21		
(72) 발명자	싸바 몰나르 헝가리 부다페스트 1183, 싸바 유 5 기요르기 하조스 헝가리 부다페스트 1026, 가보르 아론 유, 59 라스프로 슝포르니 헝가리 부다페스트 1114, 슝볼크스카 엠. 유., 7 요세프 토드 헝가리 부다페스트 1022, 알소-토르크베스찌 우트, 10 아르파드 키라리 헝가리 부다페스트 1141, 마리 유., 17 안나 부르 네 메찌이 헝가리 부다페스트 1121, 마티아스 키라리 우트, 4 야노스 쏘르게이 헝가리 부다페스트 1138, 뵘휘르도 유., 21/씨 크리스티나 슝페케리 헝가리 부다페스트 1112, 쏘료미 우트, 44/비 릴라 호르가쓰 헝가리 부다페스트 1052, 가람브 유., 7 기요르기 페게데 헝가리 부다페스트 1021, 슝페헤르 우트, 62 볼쑤 헤레니 헝가리 부다페스트 1061, 슝페케리 미하리 유., 11 산도르 흘리 헝가리 부다페스트 1052, 바로샤쯔 유., 14 요세프 슝꾸뇨그 헝가리 부다페스트 1106, 기야코르로 유., 4		
(74) 대리인	문창화		

심사관 : 민만호 (책자공보 제3422호)

(54) 신규 스테로이드 유도체와 이들을 함유하는 억제학적 조성물 및 이들의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

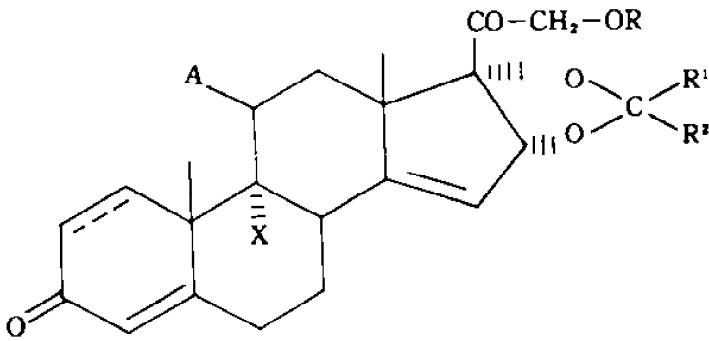
[발명의 명칭]

신규 스테로이드 유도체와 이들을 함유하는 억제학적 조성물 및 이들의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(1)의 $\Delta^{14}-16\alpha$, 17-디히드록시프레그난-16, 17-시클릭알데히드아세탈 및-시클릭케톤케달 유도체 및 이들 화합물을 유효량 함유하는 억제학적 조성물 및 이들 화합물과 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

[일반식 1]



상기 식중, A는 수소 또는 히드록시기이고, X는 수소 또는 할로겐이며, A가 수소이면 X도 수소이고, R은 수소, 벤조일 또는 C₁₋₈ 알카노일기이며, R¹ 및 R²는 서로 동일하거나 상이한 것으로서, 수소 또는 C₁₋₄ 알킬기이거나, R¹ 및 R² 중 하나가 수소이고 다른 하나는 페닐기이거나, R¹ 및 R²가 동일한 C₄₋₅ 알킬렌기이고,

----- 은 두개의 인접한 탄소원자간의 단일결합 또는 이중결합이다.

또한, 본 발명은 이들 화합물 및 조성물을 사용하는 치료방법에 관한 것이다.

본 발명의 스테로이드 유도체들은 상당히 높은 효율의 항염 성질을 가지므로 항염성 조성물에 있어서의 활성성분으로 사용될 수 있다.

본 명세서에 기재된 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드이고, 이중 불소 및 염소가 바람직하며, C₁₋₈ 알카노일은 프로필, 아세틸, 프로피오닐 및 여러가지 부틸릴, 발레릴, 헥사노일, 헵타노일 및 옥타노일기중의 하나이며, 아실은 벤조일기이다.

C₂₋₄ 알카노익산(alcanoic acid)은 초산, 프로피온산, n-낙산(butyric acid) 및 이소낙산이다.

이미 50년대 초반에 행해졌던 생물학적 연구들에 의하면 유기체의 전해질 집합체에 영향을 미치는 16 α -히드록시코르티코이드의 나트륨 보유(무기질 코르티코이드) 작용은 실제로 무시될 수 있는 반면, 자연계상의 아드레날 코르텍스호르몬, 즉, 히드로코르티손의 항염효과와 비교했을때, 16 α -히드록시코르티코이드는 같거나, 더 높은 효과를 가진다는 것을 알 수 있다. [J.Am.Chem. Soc., 81,1689(1959)]

16 α ,17-디히드록시코르티코이드로 부터 형성된 코르티코이드 16 α ,17-시클릭알데히드 아세탈의 항염효과는 모(母) 화합물의 효과보다 훨씬 더 높다. [미합중국 특허 제 3,197,468호 ; J.Am.Chem. Soc., 80,2338(1958)]

이들중 하나는 치료에 사용된 (22RS)-11 β ,21-디히드록시-16 α ,17-부틸이덴디옥시프레그날 4-디엔-3,20-디온(이하 부데소니드로 표시함) 약제이다[Arzneim-Forsch 29,1687(1979)].

비록, 많은 16,17-시클릭 알데히드 아세탈 및 16,17-시클릭케톤케탈이 수년에 걸쳐서 문헌상에 공지되었지만, Δ^{14} -프레그난 유도체는 현재까지 알려진 바가 없다.

문헌에 의하면, 스테로이드 16,17-시클릭알데히드아세탈 및 케톤케탈은 산촉매의 존재하에서 16,17-디히드록시코르티코이드 유도체를 각각 알데히드 및 케톤과 반응시킴으로서 제조될 수 있다[독일특허(DE-ps) 제 1,131,213호 및 공고된 독일특허출원(DE-OS) 제 1,118,779호, 및 영국특허 제 916,996호, 제 933,867호 및 미합중국특허 제 3,197,469호, 제 3,798,216호 및 헝가리특허 제 166,680호].

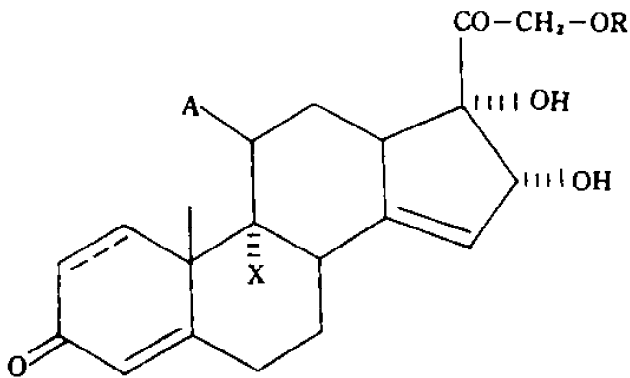
본 반응은 반응물로서 사용된 과량의 옥소화합물이나 용매의 존재하에서 실시된다.

헝가리특허 제 195,519호에 의하면 16,17-디히드록시코르티코이드 유도체의 시클릭오르도에스테르와 옥소화합물을 반응시킨다.

본 발명의 신규화합물들은

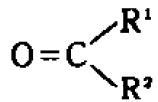
(가) 산촉매의 존재하에서 일반식(2)의 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난 유도체를 일반식(4)의 옥소화합물과 반응시키거나,

[일반식 2]



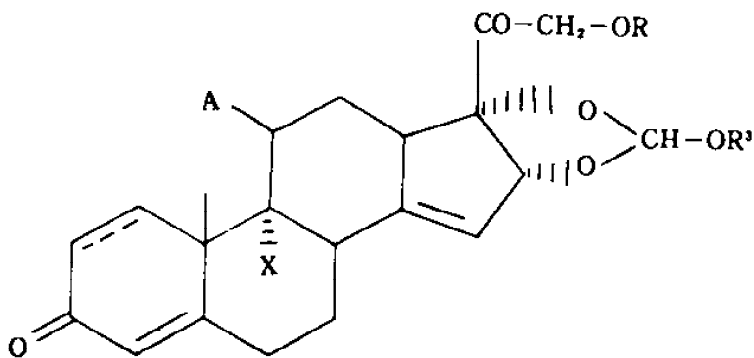
(상기 식중, A, X, R 및 결합선 ----- 은 상기 정의한 바와 동일함)

[일반식 4]

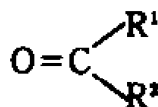
(상기 식중, R¹ 및 R²는 상기 정의한 바와 동일함)

(나) 산 촉매의 존재하에서, 일반식 (3)의 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난 시클록오르토에스테르 유도체와 일반식(4)의 옥소화합물을 반응시켜 제조할 수 있으며,

[일반식 3]

(상기 식중, A, X, R 및 결합선 ----- 은 상기 정의한 바와 동일하며, R³는 메틸 또는 에틸기임)

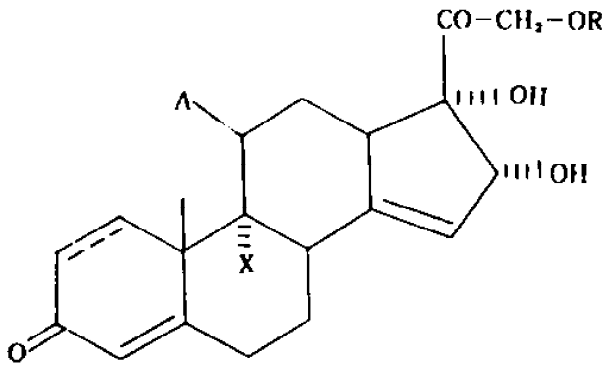
[일반식 4]

(상기 식중, R¹ 및 R²는 상기 정의한 바와 동일함)

또한 가)와 나)의 방법을 거쳐 제조된 상기 일반식(1)의 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시-프레그난-16,17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈 유도체중 R이 아실기인 유도체를 가수분해시켜 R이 수소인 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈을 제조할 수도 있으며, R이 수소인 상기 일반식(1)의 화합물을 아실화시켜 R이 아실기가 되는 상기 일반식(1)의 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈을 제조할 수도 있다.

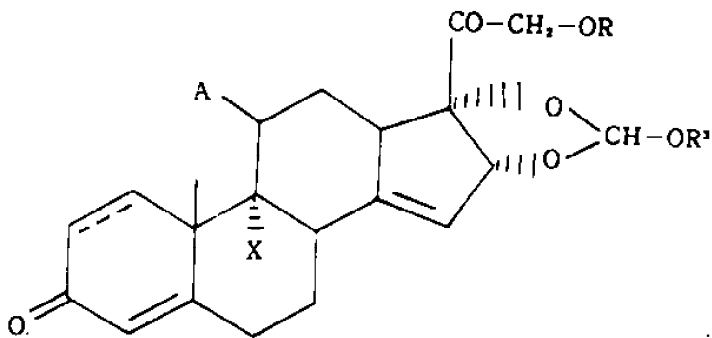
본 발명의 개시물질로 사용된 일반식(2)의 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난 유도체는 헝가리특허출원 제 1156/89호에 기술된 방법을 사용하여, Δ^{14} -프레그난 유도체를 과망간산염으로 산화시킴으로써 제조될 수 있다.

[일반식 2]



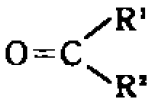
일반식(3)의 $\Delta^{14}-16\alpha, 17$ -디히드록시프레그난 시클릭오르토에스테르 유도체는 헝가리특허 제 195,519호에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[일반식 3]



반응물로서 사용되어진 일반식(4)의 옥소화합물은 통상의 케톤 및 알데히드이다.

[일반식 4]



본 발명의 방법 가)에 있어서, 일반식 (4)에 해당하는 옥소화합물은 극성 비수소발생(aprotic) 용매 및 비극성 비수소 발생용매에 용해된다.

벤젠, 테트라히드로푸란, 디옥산, 에틸아세테이트, 디클로로메탄 및 아세트니트릴 및 이와 유사한 것들이 사용될 수 있다.

이중의 한 용매나 둘 이상 혼합된 용매에 용해된 일반식(4)의 옥소화합물에는 산촉매가 가해진다.

산 촉매로는, 황산, 염산, 과염소산, p-톨루엔-설폰산, 메탄설폰산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 유기산이 적합하다.

반응혼합물의 온도는 첨가시와 반응과정동안 10-40°C 사이로 유지시킨다.

상기한 바대로 제조된 반응물에 변환될 일반식(2)의 $\Delta^{14}-16\alpha, 17$ -디히드록시프레그난 유도체를 고품질의 형태로 첨가하거나, 상기 반응물을 제조하는데 사용된 용매에 적당하게 용해시켜 첨가한다.

반응의 과정은 박막 크로마토그래피(thin layer chromatography : TLC)로써 관찰한다.

시클릭아세탈 및 케탈의 형성은 대개 5 내지 120분 이내에 완결된다.

반응이 완결된 후, 반응혼합물의 후 처리로서 알칼리금속탄산염 및 중탄산염의 수용액을 반응혼합물에 첨가시켜 촉매로 사용된 산을 중화 시킨다.

이렇게해서 얻어진 반응혼합물을 에틸아세테이트 및 디클로로메탄과 같은 물에 불용성인 용매로 추출하고, 용매상을 건조하고, 증발시킨 후에 얻어진 생성물을 재결정화시킨다.

본 발명의 방법 나)는 개시물질들을 제외하고는, 근본적으로 방법 가)에서 기술된 것과 동일한 방법으로 수행된다.

R이 아실기인 상기 일반식(1)의 프레그난유도체로부터 R이 수소인 유도체를 제조하기 위해서는 아실기를 가수분해 반응으로 제거한다.

이 반응은, 케탈형성반응에서 얻어진 아실유도체를 물과 혼화가능한 수소발생(protic) 용매 즉, 메

탄올에 용해시키고, 산수용액이나 알칼리수용액을 사용하여 가수분해시키는 방법으로 실시한다.

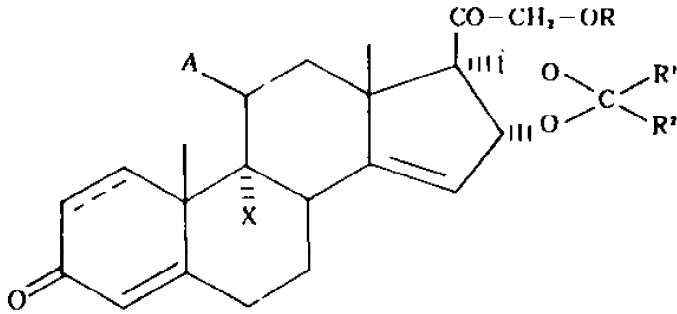
가수분해반응은 산촉매를 사용하여 실시하는 것이 적합하며 그 예로서 과염소산수용액이 바람직하다.

R이 벤조일기인 유도체의 가수분해는 알칼리금속 수산화물의 수용액을 사용하여 실시하는 것이 바람직하다.

임의의 아실화반응(acylation)은 원래의 공지된 방법으로 실시할 수 있다.

본 발명에 의해 제조된 일반식(1)의 $\Delta^{14}-16\alpha,17$ -디히드록시프레그난 유도체는 유용한 글루코코르티코이드 효과를 갖는다.

[일반식 1]



국부적으로 투여되는 스테로이드 항염성 약제는 다음의 2가지 사항을 필수적으로 충족시켜주어야만 된다.

즉, 1) 항염성 작용을 조사하기 위해

표준군의 비교치를 기준으로하여 테스트화합물의 유해한 부작용을 퍼센트로 계산하였다.

4) 실험적 천식(Asthem) 모델

[Br. J. Pharmac. 76, 139(1982)]

본 시험은 테스트 화합물의 항천식효과를 조사하기 위한 것이다.

오브알부민(OA)에 의하여 기니피그(guinea-pig)에 실험적 천식이 유발될 수 있고 호흡곤란증이 수반되며 심한 경우에는 사망을 초래한다.

본 시험은 테스트화합물의 항천식 효과를 알아보는데 유용하다.

각각 중량이 300 내지 400g인 수컷과 암컷의 기니피그를 사용하였다.

시험동물은 i.p.오브알부민(OA 10 μ g+수산화알루미늄 100mg/동물)으로 감작(sensitized)시켰고, 30일 후 OA 100mg /kg을 정맥(i.v.)내 투여시켜 자극시켰다.

자극(provocation)하기 20시간 전에 테스트화합물과 기준물질로서 사용된 부데소나이드(budesonide)를 50mg/kg i. p. 양 투여하였다. 호흡곤란 발생 퍼센트와 생존율을 측정하였다. 이들결과를 표1, 표2, 표3, 표4에 나타내었다("N"은 한가지 군(群)내의 동물의 수를 뜻한다).

[표 1]

급성독성의 비교

종	성 별	투 여 방 법	부데소나이드 LD ₅₀ (mg/kg)	실시에(2)의 화합물 LD ₅₀ (mg/kg)	실시에(6)의 화합물 LD ₅₀ (mg/kg)
생쥐	수컷	피하	131.08	584.89	332.82
생쥐	수컷	경구	1078.82	>4000	2926.07
생쥐	암컷	피하	109.18	823.14	634.49
생쥐	암컷	경구	1356.57	>4000	2789.21
쥐	수컷	피하	59.44	1208.94	161.52
쥐	수컷	경구	3395.89	>4000	>4000
쥐	암컷	피하	71.50	842.60	163.53
쥐	암컷	경구	2106.22	>3000	>3000

[표 2]

크로몬유에 의해 유발된 접촉성 피부염

화합물	농도(μ g/ml)	N	귀의중량(mg)	억제(%)	상대 활성도	흡선포축(%)
무처리	0	58	76.82 \pm 1.1	-	-	-
자극된 대조표준	0	58	161.08 \pm 2.3	-	-	-
부데소나이드	1	28	144.71 \pm 2.0	19.43		9.2
부데소나이드	10	28	127.78 \pm 2.0	39.53	100	3.9
부데소나이드	100	28	117.07 \pm 2.7	52.24		26.1
실시에 2	1	20	144.60 \pm 2.8	19.56		0
실시에 2	10	20	131.10 \pm 2.7	35.59	78	0
실시에 2	100	20	118.20 \pm 2.2	50.90		9.8
실시에 6	1	20	144.40 \pm 3.5	19.80		0
실시에 6	10	20	126.90 \pm 2.7	40.57	118	1.7
실시에 6	100	20	115.10 \pm 2.6	54.57		0

[표 3]

국부적인 육아종 양 모델에 대한 항염효과

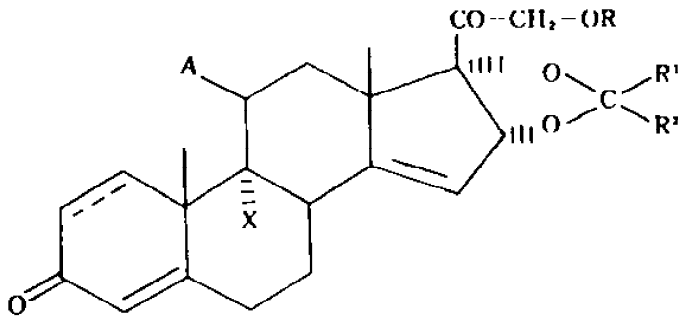
화합물	양(μ g/양)	N	삼출액(ml)	억제(%)	상대 활성도	흡선포축(%)
대조표준	0	82	12.73 \pm 0.4	-	-	-
부데소나이드	0.22	18	6.38 \pm 0.4	49.89		0
부데소나이드	2.00	19	4.00 \pm 0.3	68.58	100	0
부데소나이드	18.00	19	1.84 \pm 0.5	85.55		24.43
실시에 2	0.22	18	7.47 \pm 0.5	41.32		0
실시에 2	2.00	19	5.10 \pm 0.4	59.94	62	0
실시에 2	18.00	18	1.36 \pm 0.2	89.32		0
실시에 6	0.22	17	6.52 \pm 0.6	48.79		4.98
실시에 6	2.00	18	5.08 \pm 0.4	60.10	71	4.98
실시에 6	18.00	18	1.69 \pm 0.3	86.73		6.22

[표 4]

실험적 천식 모델		
화합물	호흡곤란(%)	생존률(%)
대조표준	33	66
부데소나이드	20	60
실시에 2	14	43
실시에 6	0	100

본 발명의 일반식(1)의 신규 $\Delta^{14}-16\alpha,17$ -디히드록시프레그난 유도체는 기존 시약의 효과에 근접하는 상당히 높고, 중요한 국부적 항염성 및 항천식성 효과를 나타냈으며, 이들의 유해한 전신효과(흥선되축) 및 독성도 부데소나이드(budesonide)의 것 보다 더 낮다는 것이 상기 조사의 결과로부터 분명하게 나타났다.

[일반식 1]



이하 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하였으며, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다(용매혼합물의 비율은 부피비이다).

[실시에 1]

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-4, 14-디엔 -3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세틸의 제조.

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시-프레그나-4, 14-디엔-3, 20-디온-21-아세테이트 0.4g (0.951밀리몰)을 부티르알데히드 0.17ml (1.90밀리몰)와 아세트니트릴 8ml 및 70% 과염소산 0.17ml를 함유하는 혼합물에 용해시킨 다음 무게를 달고 질소하에서 반응을 실시하였다.

10분 후 5% 중탄산칼륨용액 4ml를 반응혼합물에 가하고 중화된 용액을 에틸아세테이트로 추출하였다.

건조 후 추출물은 감압하에서 증발시켰으며 유상의 증발잔유물은 질소하에서 메탄올 6ml에 용해시키고 60% 과염소산 수용액 0.4ml를 가한 후 10시간동안 상온에서 방치한다.

혼합물을 200ml의 물에 붓고 얻어진 원 생성물(crude product)을 처음에는 디클로로메탄과 n-헥산의 혼합물로 재결정화시키고, 그 다음 무수에탄올로 재결정화시켰다.

수율 : 0.35g(85%)

순도 : 98% (HPLC에 의함)

m.p. : 96-101°C.

[실시에 2]

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세틸의 제조.

건조질소하에서 아세트니트릴 160ml내에 재증류한 부티르알데히드 3.5ml와 70% 과염소산 3.5ml를 가하고 이 혼합액에 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔 -3, 20-디온-21-아세테이트 8.00g(0.0191밀리몰)을 10분 동안 교반하면서 적가한다.

스테로이드 물질은 즉시 용해된다. 상온에서 용액을 30분간 교반한 후(반응의 진행은 TLC를 사용하여 관찰한다) 반응혼합물을 5% 중탄산칼륨 용액 80ml에 붓고, 에틸아세테이트 80ml로 추출한다. 중화될 때 까지 추출물을 물로 세척하고 이어서 농축된 염화나트륨 용액으로 세척한 후 무수황산나트륨상에서 건조시키고, 감압하에서 증발시켜 용매를 완전히 제거한다.

질소하에서 메탄올 120ml에 증발시킨 잔유물을 용해시킨 뒤, 70% 수용성 과염소산 8ml를 용액에 적가한다.

반응혼합물을 8시간동안 상온에서 교반시켜준 뒤, 1600ml의 물에 붓는다.

1시간동안 교반시킨 후 여과하여 생성물 7.95g(96.59%)을 얻었다. 이 생성물을 20배 부피의 디클로

로메탄/n-헥산 혼합물(1 : 5)로 현탁시켜 정제하고 에탄올과 물의 1 : 4 혼합물에서 재 결정화 시킨다. 이러한 방법으로 순수한 표제화합물을 얻는다.

m.p. : 131-134°C (205°C에서 분해)

$\alpha/\alpha_0^{20} = +0.69^\circ$ (디클로로메탄, C=1)

IR 스펙트럼(ν , cm^{-1}) : 3420(-OH), 1722(20-옥소), 1657(3-옥소), 1614 및 1598(C=C).

[실시예 3]

11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세탈의 제조.

건조 질소하에서, 70% 과염소산 0.5ml 및 재증류된 부티르알데히드 0.5ml를 아세트니트릴 20ml에 가한 다음 교반하면서 10분 동안 11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온 1.00mg을 소량씩 적가한다. 반응은 15분 이내에 완결된다. 반응 후 반응혼합물을 200ml의 물에 붓고 1시간 동안 교반하고 여과시킨다. 이렇게해서 얻어진 원 생성물을 상기 실시예와 동일한 방법으로 정제하여 순수한 생성물을 얻는다.

수율 : 1.05g(91.8%)

m.p. : 130-133°C

[실시예 4]

11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16, 17-시클릭아세트알데히드아세탈의 제조.

건조 질소하에서 아세트니트릴 100ml내로 70% 과염소산 2.2ml와 아세트알데히드 1.3ml를 넣은 후에, 11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-21-아세테이트 5.00g을 여러번 소량씩 교반하면서 가한다. 시클로아세탈의 21-아세톡시 유도체가 실시예(1)에서 기술된 것과 같이 우선 회수되고, 그 다음 이것을 가수분해시켜 목적인 화합물을 얻는다.

수율 : 4.61g(95.87%)

m.p. : 169-173°C.

[실시예 5]

11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16, 17-시클릭벤즈알데히드아세탈의 제조.

질소하에서 아세트니트릴 100ml에 70% 과염소산 2.4ml와 재증류된 벤즈알데히드 2.4ml를 넣은 뒤에 11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-21-아세테이트 5.00g을 여러번 소량씩 교반하면서 가한다. 시클릭아세탈의 21-아세톡시유도체가 실시예 1서 기술된 것처럼 먼저 회수되고, 이것을 가수분해시켜 목적인 화합물을 얻는다.

수율 : 4.92g(90.99%)

m.p. : 228-233°C.

[실시예 6]

11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16, 17-시클릭이소부티알데히드아세탈의 제조.

11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-21-아세테이트 5.0g을 아세트니트릴 100ml와 70% 과염소산 2.2ml 및 이소부티르알데히드 2.2ml를 함유하는 혼합물에 용해시킨 다음 질소하에서 중량측정과 반응을 함께 실시한다. 시클릭아세탈의 21-아세톡시 유도체가 실시예(1)에서 기술된대로 먼저 회수된 다음 과염소산수용액을 사용하여 21-아세톡시기를 가수분해시켜서 자유 수산화기를 발생시킴으로써 목적인 화합물을 얻는다.

수율 : 4.97g(96.68%)

m.p. : 132-136°C

$\alpha/\alpha_0^{24} = +0.607^\circ$ (디클로로메탄, C=1)

IR 스펙트럼(ν , cm^{-1}) : 3416(-OH), 1720(20-옥소), 1657(3-옥소), 1618 및 1588

[실시예 7]

11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16, 17-시클릭아세트나이드 21-아세테이트의 제조.

상온, 건조 질소하에서 11 β , 16 α , 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-21-아세테이트 10g(0.0239몰)을 아세톤 125ml와 혼합하고 교반시켜서 페이스트(paste)상으로 전환시킨다. 병행해서 다른 플라스크에 냉각 및 교반을 시키면서 농축된 황산 1.6ml를 70% 수용성 과염소산 1.0ml에 천천히 적가한다. 이렇게해서 제조된 무수과 염소산을 아세톤에 용해된 스테로이드 현탁액에 첨가한다. 스테로이드는 약 10분내에 용해된다. 2시간동안 교반한 뒤에 용액을 2% 중탄산나트륨

1000ml에 붓고 1시간동안 교반한 뒤 생성된 침전물을 아세톤으로부터 재 결정화시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 : 10.01g(91.41%)

m.p. : 249-261℃

[실시예 8]

11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16,17-시클릭아세토나이드의 제조.

상온 및 건조질소하에서 11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온 2g(0.0053몰)을 아세톤 20ml와 혼합하고 교반시켜서 페이스트(paste)상으로 전환시킨다. 상온에서 교반하면서 이 혼합물에 70% 과염소산 수용액 1.0ml를 첨가한다. 반응은 30분 이내에 완결된다. 반응혼합물을 2% 중탄산 칼륨수용액에 붓고, 30분 동안 교반한뒤에 침전물을 여과시키고 건조시킨 다음 아세톤을 재결정하여 목적 화합물을 얻었다.

수율 : 2.02g(91.29%)

m.p. : 212-216℃

[실시예 9]

11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔 -3,20-디온-16,17-시클릭아세토나이드의 제조.

질소하에서 11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔 -3,20-디온-16,17-시클릭아세토나이드 21-아세테이트 1.0g(0.0021몰)을 메탄올 100ml와 섞어서 페이스트(paste)상으로 전환시킨다. 이 혼합물에 증류수 1.1ml에 용해된 탄산칼륨 0.166g을 첨가한다. 5분 이내에 고체상이 용액으로 된다. 10분뒤에 용액의 pH 값을 1N 염산을 사용해서 6으로 맞추고, 용매가 없어질때까지 용액을 증발시킨다. 잔유물을 증류수 100ml와 완전히 혼합시키고 여과시킨 다음 건조시킨다. 이렇게해서 얻어진 생성물을 아세톤으로 재결정하여 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.79g(86.98%)

m.p. : 210-215℃

[실시예 10]

11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16,17-시클릭아세토나이드의 제조.

질소하에서 11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16,17-시클릭아세토나이드-21-아세테이트 1.0g(0.00218몰)을 메탄올 200ml에 용해시킨다. 증류수 2.0ml 및 60% 과염소산 수용액 2.0ml를 가한 뒤에 반응혼합물을 상온에서 48시간 동안 교반하고, 원래부피의 1/10(10분의 1) 될 때까지 증발시킨다. 증발잔유물에 증류수 20ml를 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출한 뒤에 추출물이 건조될때까지 증발시키고, 잔유물을 에테르로 재결정하여 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.85g(93.6%)

m.p. : 212-216℃

[실시예 11]

11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-디온-16,17-시클릭시클로펜타논케탈의 제조.

질소하에서 아세토니트릴 20ml에 시클로펜타논 0.43ml 및 70% 수용성 과염소산 0.44ml를 가한뒤 이 용액에 11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔 -3,20-디온-21-아세테이트 1g을 상온에서 가한다. 8시간동안 반응혼합물을 교반한 뒤에 시클릭시클로펜타논케탈의 21-아세테이트 유도체를 실시예 1에서 기술된대로 먼저 회수한 다음 실시예 9에 의한 방법으로 가수분해시켜, 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.50g(47.3%)

m.p. : 140-145℃

[실시예 12]

11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔-3,20-16,17-시클릭시클로헥사논케탈의 제조.

질소하에서 아세토니트릴 20ml에 시클로헥사논 0.75ml 및 70% 과염소산 수용액 0.44ml를 첨가한 뒤에 11β, 16α, 17,21-테트라히드록시프레그나-1,4,14-트리엔 -3,20-디온-21-아세테이트 1g을 상온에서 상기 용액에 가한다. 반응혼합물을 30분동안 교반한 뒤에 시클릭 시클로헥사논케탈의 21-아세테이트 유도체를 실시예 11에 기술된 것 처럼 먼저 회수한 다음 이것을 실시예 9에 의한 방법으로 가수분해시켜 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.75g(68.74%)

m.p. : 220-223℃

[실시예 13]

9 α -플루오로-11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시-프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈의 제조.

9 α -플루오로-11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나 0.3g(0.69밀리몰)을 부티르 알데히드 0.13ml, 70% 과염소산 수용액 0.14ml 및 에틸 아세테이트 30ml을 함유하는 혼합물에 가한다. 얻어진 현탁액은 30분 이내에 맑게된다. 1시간동안 교반한 후 반응혼합액을 실시예 1에서 기술한대로 후처리하고 이렇게해서 얻어진 시클릭부티르알데히드 아세탈의 21-아세테이트 유도체를 실시예 9에서 처럼 메탄올 5ml내에 포함된 70% 과염소산 수용액 0.5ml를 사용해서 가수분해시킨다. 반응혼합액을 200ml의 물에 부은 뒤에 침전물을 여과시키고 건조시켜서 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.24g(77.9%)

m.p. : 130-136 $^{\circ}$ C

[실시예 14]

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈의 제조.

질소하에서 에틸아세테이트 50ml에 에틸 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭오르토포르메이트(orthoformate)21-아세테이트 0.5g(1.05밀리몰)을 용해시킨 뒤에 상기 용액에 재증류된 부티르알데히드 0.19ml를 우선 가하고, 그 다음 70% 과염소산 0.10ml를 가한다. 이렇게해서 얻어진 현탁액은 2시간 뒤에 맑은 용액으로 된다. 반응은 3-3.5시간 이내에 종료된다. 뒤이어 반응혼합물을 5% 중탄산나트륨 30ml로 먼저 세척하고 그뒤 증류수로 세척한뒤 무수황산나트륨상에서 건조시키고 감압하에서 증발시킨다.

상온 및 질소하에서 증발잔유물을 메탄올 10ml에 용해시키고, 70% 과염소산수용액 0.6ml를 가한뒤에 반응혼합물을 12시간동안 방치하였다가 250ml의 물에 붓는다. 1시간 동안 교반한 뒤에 현탁액을 여과시키고 침전물을 건조시킨다. 이렇게해서 얻어진 원 생성물을 먼저 디클로로메탄/n-헥산의 1 : 5 혼합물, 그 다음 에탄올로 재결정하여 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.30g (66.4%)

m.p. : 131-134 $^{\circ}$ C

[실시예 15]

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔 -3, 20- 디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈의 제조.

질소하에서 에틸아세테이트 50ml에 용해되어 있는 메틸 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭 오르토포르메이트 21-아세테이트 0.5g(1.05밀리몰)에 재증류된 부티르알데히드 0.19ml를 먼저 첨가하고 그 다음 70% 과염소산용액 0.10ml를 첨가한다. 이렇게해서 얻어진 현탁액은 2시간 이내에 용액으로 된다. 반응은 3-3.5시간 동안 진행된다. 이어서 반응혼합물을 5% 중탄산나트륨용액 30ml로 먼저 세척하고 그 다음 증류수로 세척한 뒤 무수황산나트륨상에서 건조시키고 감압하에서 증발시킨다.

상온 및 질소하에서 메탄올 10ml에 증류 잔유물을 용해시킨 뒤에 70% 과염소산 수용액 0.6ml를 가한다. 반응혼합물을 12시간동안 방치한 후 250ml의 물에 붓는다. 1시간동안 현탁액을 교반한 뒤에 침전물을 여과시키고 건조시킨다. 이렇게해서 얻어진 원 생성물을 먼저 디클로로메탄/n-헥산의 1 : 5 혼합물로 그 다음 에탄올로 재 결정하여 목적화합물을 얻었다.

수율 : 0.33g(70.9%)

m.p. : 131-134 $^{\circ}$ C

[실시예 16]

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈 21-부틸레이트의 제조.

건조 질소하에서 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈(실시예 2에 따라서 제조됨) 1.0g(2.334밀리몰)을 무수피리딘 15ml(4.668밀리몰)에 용해시킨 뒤 상온에서 낙산(butyric acid) 무수물 0.77ml(4.668밀리몰)를 가한다. 6-8시간 이내에 아실화가 진행된다. 이어서 반응혼합물을 농축된 염산 17ml를 함유하는 물 500ml에 붓고 1시간 동안 교반시킨 뒤 여과시킨다. 침전물을 에탄올로 재결정하고 건조시켜서 목적화합물을 얻었다.

수율 : 1.05g(90%)

m.p. : 123-125 $^{\circ}$ C

Rf값 : 0.50(클로로포름/에테르/메탄올의 70 : 30 : 2 혼합물로 전개시킴)

[실시예 17]

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈 21-카프로에이트의 제조.

질소하에서 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드 아세탈(실시예 2에 따라 제조됨) 1.0g(2.334밀리몰)을 무수피리딘에 용해시키고, 상온에서

카프론산 무수물을 가한다. 실시예 16과 동일한 방법으로 후처리하여 R_f 값이 0.47인 목적화합물을 얻었다(클로로포름/에테르/메탄올의 70 : 30 : 2 혼합물로 전개함).

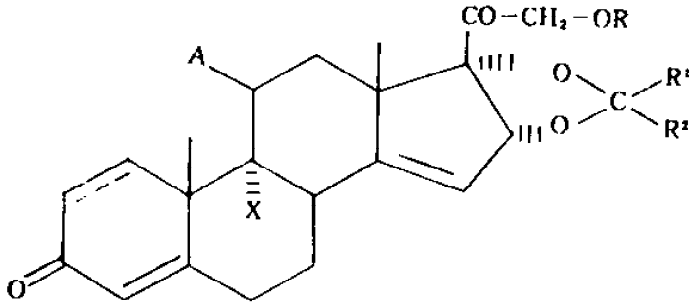
수율 : 1.05g(90%)

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α , 17-디히드록시프레그나-16, 17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체.

[일반식 1]



상기 식 중, A는 수소 또는 히드록시기 이고, X는 수소 또는 할로겐이며, A가 수소이면 X도 수소이고, R은 수소, 벤조일 또는 C_{1-8} 알카노일기이며, R^1 및 R^2 는 서로 동일하거나 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬기이거나, R^1 및 R^2 중 하나가 수소이고 다른 하나는 페닐기이거나, R^1 과 R^2 가 동일한 C_{4-5} 알킬렌기이고, -----은 두개의 인접한 탄소원자간의 단일결합 또는 이중결합이다.

청구항 2

11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-4, 14-디엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세탈 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세탈 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세탈 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭아세트알데히드아세탈 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭이소부티르알데히드아세탈 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭아세나이드 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭시클로펜타논케탈 ;
 11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭시클로헥사논케탈 ;
 9 α -플루오로-11 β , 16 α , 17, 21-테트라히드록시프레그나-1, 4, 14-트리엔-3, 20-디온-16, 17-시클릭부티르알데히드아세탈 ; 및 이들 화합물의 21-아실 유도체로 구성된 군 중의 한 화합물.

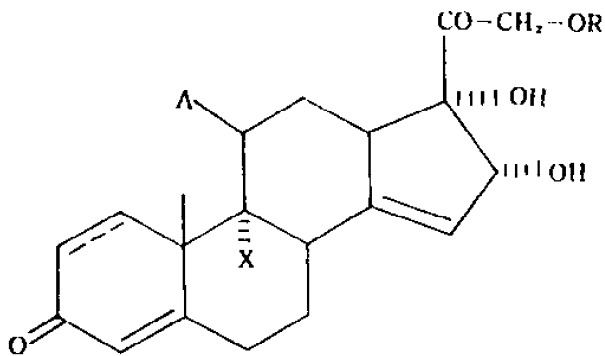
청구항 3

상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α , 17-디히드록시프레그나-16, 17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체 중 하나 이상을 제약업에서 일반적으로 사용되는 담체 희석제, 안정화제, pH 조절제, 삼투압 조절제, 부형제 중 하나 이상과 혼합하여 된 항염성 약제학적 조성물.

청구항 4

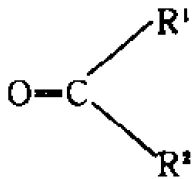
가) 일반식(2)의 Δ^{14}

[일반식 2]



(상기 식 중, A, X, R 및 결합선 ----- 은 제 1 항에서 정의한 바와 동일함)

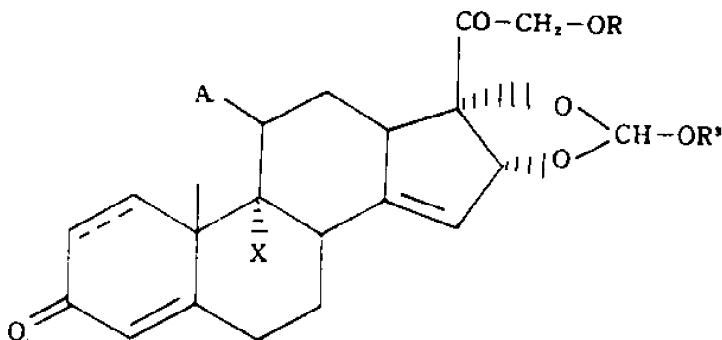
[일반식 4]



(상기 식 중, R¹과 R²는 제 1 항에서 정의한 바와 동일함)

나) 일반식(3)의 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난 시클릭오르토에스테르 유도체를 산 촉매하에서 상기 가)의 일반식(4)의 옥소화합물과 반응시키거나,

[일반식 3]



(상기 식 중, A, X, R 및 결합선 ----- 은 제 1 항에서 정의한 바와 동일하며, R³는 메틸 또는 에틸기임) (가) 또는 (나)의 방법에 의해 제조된 상기 제 1 항의 일반식(1)의 유도체중 R이 아실기인 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체를 가수분해시키거나, R이 수소인 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체를 아실화 시킴을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-16,17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체의 제조방법.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 방법 가)가 산촉매로 과염소산 수용액을 사용하고, 아세트니트릴을 용매로 하여 반응시킴을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체의 제조방법.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 상기 방법 가)가 산 촉매로 과염소산 수용액을 사용하고 아세톤을 용매로하여 반응시킴을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭알데히드아세탈 또는 -시클릭케톤케탈 유도체의 제조방법.

청구항 7

제 4 항에 있어서, 상기 방법 가)가 산 촉매로 과염소산 수용액을 사용하고, 에틸 아세테이트를 용매로하여 반응시킴을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈 유도체의 제조방법.

청구항 8

제 4 항에 있어서, 상기 방법 나)가 산 촉매로 과염소산 수용액을 사용하고, 에틸아세테이트를 용매로 하여 반응시킴을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈 유도체의 제조방법.

청구항 9

제 4 항에 있어서, 상기 가수분해반응이 수용성 C₁₋₄ 알카놀 용매하에서 과염소산 수용액을 사용하여 됨을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α , 17-디히드록시프레그난-16, 17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈 유도체의 제조방법.

청구항 10

제 4 항에 있어서, 상기 가수분해 반응이 수용성 C₁₋₄ 알카놀 용매하에서 무기염기를 사용하여 됨을 특징으로 하는 상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α , 17-디히드록시프레그난-16, 17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈 유도체의 제조방법.

청구항 11

상기 제 1 항의 일반식(1)의 신규 Δ^{14} -16 α ,17-디히드록시프레그난-16,17-시클릭 알데히드 아세탈 또는 -시클릭 케톤 케탈 유도체 중 하나 이상을 제약업에서 일반적으로 사용되는 담체, 희석제, 안정화제, pH 조절제, 삼투압 조절제, 부형제 중 하나 이상과 혼합하고, 약제학적 조성물로 변형시킴을 특징으로 하는 항염성 약제학적 조성물의 제조방법.