



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07J 41/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년08월02일 10-0744701 2007년07월25일
---	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2006-7024049(분할)	(65) 공개번호	10-2006-0123788
(22) 출원일자	2006년11월16일	(43) 공개일자	2006년12월04일
심사청구일자	2006년11월16일		
번역문 제출일자	2006년11월16일		
(62) 원출원	특허10-2001-7012940		
	원출원일자 : 2001년10월10일	심사청구일자	2005년04월09일
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/003238	(87) 국제공개번호	WO 2000/61604
국제출원일자	2000년04월11일	국제공개일자	2000년10월19일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 도미니카, 에스토니아, 그루지야, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 모로코, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 MI99A000751 1999년04월13일 이탈리아(IT)

(73) 특허권자 니콕스 에스. 에이.
프랑스 06560 소피아 안티폴리 발본느 비피 313 루프 데 돌린느 1681 타이쑈우니에레 에이 치비4

(72) 발명자 델 솔다토 피에로
이탈리아공화국 I-20052 문자 비아 이. 토티 22

(74) 대리인 조의제

(56) 선행기술조사문헌 WO 98/15568 WO 97/41144

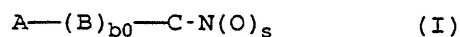
심사관 : 조명선

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 산화적 손상 및 내피세포 기능부전의 치료를 위한스테로이드 질산염

(57) 요약

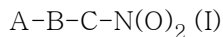
스테로이드화합물들 또는 그 염들은 다음의 일반화합식 (I) 및 (II)을 가지며, 여기서 s는 1 또는 2이며, 바람직하게는 2인 정수, b0 = 0 또는 1, A = R-이고, R은 스테로이드약제라디칼, C 및 C₁은 두 개의 2가 라디칼들이다. 라디칼들의 전구체들(B 및 B₁)은 상세한 설명에서 보고된 약리시험을 충족시킨다.



특허청구의 범위

청구항 1.

다음의 일반식을 갖는 스테로이드 화합물 또는 그의 염:

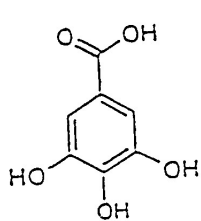


식 중:

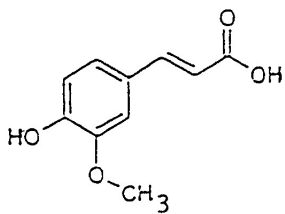
A는 R-, 식 중 R은 아래에 정의된 바와 같은 스테로이드 약제 라디칼:

B = -T_B-X₂-T_{BI}-, 여기서 T_B는 (CO), T_{BI}는 O, S, NH;

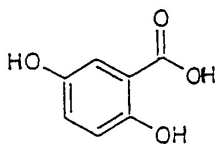
X₂는 화학식 Z-T_B-X₂-T_{BI}-Z' (식중 Z 및 Z'는 독립적으로 H 또는 OH)를 갖는 B의 상응하는 전구체가 다음의 화합물로 부터 선택될 때의 2가 가교 그룹;



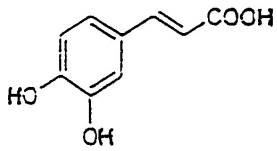
(DI)



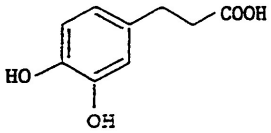
(DII)



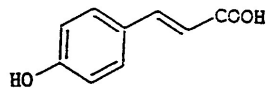
(DIII)



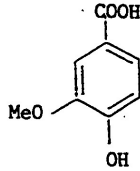
(DV)



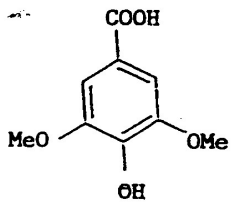
(DVI)



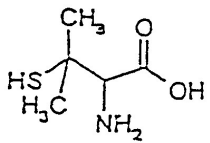
(DVII)



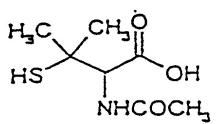
(DVIII)



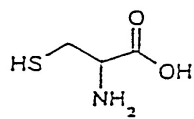
(DXI)



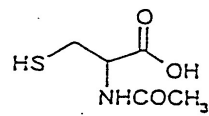
(CV)



(CVI)



(CVII)

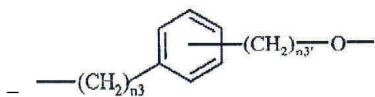


(CVIII)

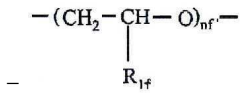
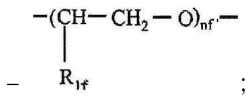
C는 이가 라디칼 -Tc-Y-, 식중 Tc는 (CO):

Y는 다음의 의미를 가짐:

- 선상 또는 분지상 C_1-C_{20} 알킬렌옥시기, 또는 시클로알킬렌 환 내의 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자에 의해 치환될 수 있고, 선상 또는 분지상 C_1-C_{20} 알킬인 R' 형의 측쇄를 가질 수 있는 C_5-C_7 시클로알킬렌; 또는

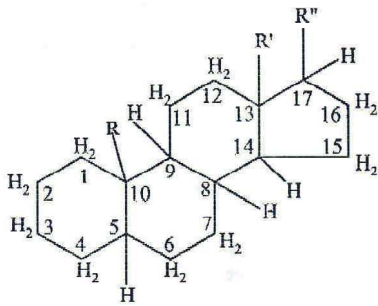


식 중 n_3 는 0 내지 3의 정수이고 n_3' 는 0 내지 3의 정수,



식 중 $R_{1f} = \text{H, CH}_3$ 및 nf' 는 1 내지 6의 정수;

R은 다음 식을 가짐;



식 중

일반식에 기재된 CH기들의 수소들의 또는 CH_2 기들의 두 수소들의 치환에는, 다음의 치환기들이 존재할 수 있음:

위치 1-2에는, 이중결합;

위치 3에는, C=O , OH ;

위치 4-5에는, 이중결합;

위치 6에는, Cl , F , CH_3 ;

위치 7에는, Cl , OH ;

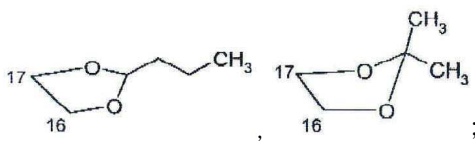
위치 9에는, Cl , F ;

위치 11에는, OH , C=O , Cl , CH_3 ;

위치 16에는, CH_3 , OH ;

위치 17에는, OH , CH_3 ;

위치 16-17에는, 다음의 기들:



R 및 R'은, 서로 같거나 다르며, 수소 또는 CH_3 ;

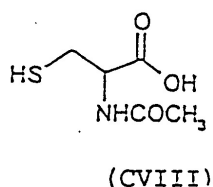
R" 은 스테로이드 전구체에서 2가 가교 그룹 및 R"는 C(O)CH₂O-.

청구항 2.

제1항에 있어서, 전구체 스테로이드가 부테소나이드, 히드로코르티손, 베클로메타손, 베타메타손, 클로로프레드니손, 클로코르톨론, 코르티손, 코르티코스테론, 테소나이드, 데속시메타손, 텍사메타손, 디플루코르톨론, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀라이드, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손 또는 트리암시놀론인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 2항에 있어서, 화학식 Z-T_B-X₂-T_{BI}-Z'를 갖는 B의 상응하는 전구체가



인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 선상 또는 분지상 C₁-C₆ 알킬렌옥시기인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 4항 중 어느 한 항에 있어서,

(11β)-11,17-디히드록시-21-[N-아세틸-S-(4-니트록시부티로일)시스테인옥시]-프레그네(pregne)-1,4-디엔-3,20-디온(dione);

(11β)-11,17-디히드록시-21-[N-아세틸-S-(4-니트록시부티로일)시스테인옥시]-프레그네(pregne)-4-엔-3,20-디온(dione); 또는

(11β,16β)-9-플루오로-11,17-디히드록시-21-[N-아세틸-S-(4-니트록시부티로일)시스테인옥시]-16-메틸프레그네(pregne)-1,4-디엔-3,20-디온(dione)

인 화합물.

청구항 6.

약제로서의 사용을 위한 제 1항의 화합물 또는 그의 염.

청구항 7.

제 1항의 화합물 또는 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 산화성 스트레스 치료용 조성물.

청구항 8.

제 1항의 화합물 또는 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 염증 치료용 조성물.

청구항 9.

삭제

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 산화(oxidative)스트레스 및/또는 내피계 기능장애 상태에 사용되는 전신적(systemic)사용 및 비전신적사용을 위한 신규한 스테로이드화합물들 및 그 조성물들에 관한 것이다. 특히 본 발명은 항염증성, 면역억제 및 혈관정화작용, 또는 소화기작용을 갖는 스테로이드구조(이른바 항염증 스테로이드)를 지닌 화합물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 화합물들은, 보다 나은 내성(tolerability) 및/또는 효험이란 점에서, 스테로이드제품들이 일반적으로 큰 이점을 가지고 사용되는 병적 상태의 치료에 치료적으로 유용하게 하게 된다.

산화스트레스에 의해, 세포 및 주변 조직의 세포에 손상을 일으키는 유리라디칼들 또는 라디칼적 화합물들이 발생한다 (Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether 1998 pp. 44-54).

내피계 기능장애는, 맥관(vasal)내피에 관련된다. 맥관내피의 손상은 이후 설명된 것처럼, 여러 기관들 및 신체의 장치들에 영향을 주는 일련의 병리학적 과정(process)들이 생기게 하는 중요 사건들 중의 하나로서 알려져 있다 (Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children, McCance & Huether, p.1025, 1998).

알려진 바와 같이, 산화스트레스 및/또는 내피계 기능장애는 이후에 보고된 것처럼 다양한 병의 상태들에 관련된다. 산화스트레스는 매우 다양한 약제들의 독성에 의해 야기될 수도 있어, 약제들의 성능에 상당한 영향을 준다.

상기 병리학적 사건들은 만성적, 쇠약 성상이 있고, 노인층에서는 매우 흔한 전형적인 것들이다. 앞에서 언급된 바와 같이, 병리학적 상태들에서, 사용된 약제들은 현저히 악화된 성능을 보여준다.

산화스트레스 및/또는 내피계 기능장애에 의해 야기되거나 또는 현재의 노인층들에서의 병리학적 상태들의 예들로는 다음의 것들이 있다:

- 심장혈관계의 경우: 일반적인 심근 및 맥관국소빈혈, 고혈압증, 뇌졸중(stroke), 동맥경화 등.

*- 결합조직의 경우: 류마티즘성 관절염 및 관련된 염증질환 등.

- 폐 계통: 천식 및 관련된 염증질환 등.

- 위장계: 궤양성 및 비궤양성 소화불량, 장관염증질환 등.

- 중추신경계: 알츠하이머병 등.

- 비노생식기 계: 발기부전, 실금.
- 피부 계: 습진, 신경피부염, 좌창.
- 일반전염병(참조: Schwarz-KB, Brady "Oxidative stress during viral infection: A review" Free radical Biol. Med. 21/5, pp.641-649, 1996).

게다가 노화과정은 진성(true) 병 상태로서 간주될 수 있다(참조: Pathophysiology: The biological basis for disease in adults and children, pp.71-77).

공지의 약제들은, 산화스트레스 및/또는 내피계 기능장애에 관련된 병적인 상태를 갖는 환자들에게 투여될 때, 낮은 효험 및/또는 높은 독성을 나타낸다.

이것은 예를 들면 스테로이드로 일어난다.

약제연구는, 향상된 치료지수(효험/독성 비) 또는 낮은 유해/유익 비(risk/benefit ratio), 또 전술한 바와 같이, 다수의 약제들의 치료지수가 낮아지게 된 병적인 상태를 위해, 새로운 분자들을 찾는 방향으로 향하고 있다. 사실, 전술한 산화스트레스 및/또는 내피계 기능장애 상태에서, 많은 약제들은 낮은 활성화도 및/또는 높은 독성을 나타낸다.

스테로이드가 염증질환의 치료에서 최고의 선택인 약리적 중재(intervention)를 나타낸다는 것은 잘 알려져 있다. 이 종류의 약제들로는, 예를 들면 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 플루드로코르티손, 데옥시코르티코스테론, 메틸프레디니솔론, 트리암시놀론, 파라메타손, 베타메타손, 텍사메타손, 트리암시놀론, 아세토나이드, 플루오시놀론, 아세토나이드, 베클로메타손, 아세톡시프레그넨론 등이 있으며, 이것들은 다른 기관들에 대해 현저한 약리-독소적인(pharmacotoxicological) 효과를 이끌어내며, 이런 이유로 그것들의 임상적 사용 및 그 중단은 일련의 부작용들을 야기하고, 어떤 것들은 매우 심각하다. 예를 들어 Goodman & Gilman, "The pharmaceutical Basis of Therapeutics" 9thed., pp.1459-1465, 1996" 참조.

상기 독소적인 효과들 중에는 뼈조직에 영향을 주어 세포성 대사가 달라지게 하고 골다공증 발병률이 높아지게 하는 것들이 있을 수 있고, 그러한 것들은 심장혈관계에 영향을 주어, 고혈압성 반응을 발생하며, 위장장치에 영향을 주어 위장손상을 나타낸다.

예를 들어 Martindale "The extrapharmacopoeia", 30th ed., pp.712-723, 1993 참조.

스테로이드약제들의 종류에는 담즙산도 속하며, 이 담즙산은 간장장애의 치료 및 담즙복통에 사용되어 왔다. 우르소데옥시콜린산도 일부 간기능장애들(담즙시부(始部)의 간경화 등)에 사용된다. 그것들의 내성은 소화기합병증들(만성간손상, 소화성궤양, 장염증 등)이 존재하면 맹렬히 악화된다. 또 담즙산의 경우, 산화스트레스가 약제성능에 두드러진 영향을 주어, 케노데옥시콜린산 및 우르소데옥시콜린산의 효험 및 내성 둘 다가 현저히 감소된다. 특히, 간에 대한 원치 않는 효과들이 강하게 됨이 알려졌다. 스테로이드화합물들 중에는 디스리피다에미아스(dislipidaemias), 호르몬이상(hormonal troubles)의 처리, 여성장치종양 처리를 위한 에스트로겐들이 거론될 수 있다. 또 상기 스테로이드들은 전술한 바와 같은 부작용들을, 특히 간장수준에서 부작용들을 나타낸다.

전술한 종래기술에 따르면 치료활동을 부작용으로부터 분리하는 것이 거의 불가능하게 보인다. 전술한 Goodman 등의 문헌 p.1474 참조.

스테로이드화합물들은 항염증 비스테로이드화합물들과는 화학적, 약리학적 및 생화학적 관점에서 완전히 다르다. 그 이유는 비스테로이드성 항염증 제품들의 작용의 약리-독소적 메커니즘이 하나 이상의 시클로옥시게나아제들(COX)에 기초한 반면, 스테로이드들은 시클로옥시게나아제(COX)에 영향을 끼치지 않고 지금까지 충분히 명확해지지 않은 작용의 더욱 복잡한 약리-독소적 메커니즘을 가진다.

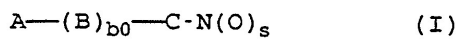
실제로 이러한 두 그룹의 약제들이 약전(pharmacopeias)에서는 다른 부류들로 분류된다. 개선된 치료성능을 나타내는, 즉 더 낮은 독성 및/또는 더 높은 효능을 나타내는 이용가능한 스테로이드들을 가지고, 그래서 그것들이 종래기술의 약제들의 단점들을 나타냄 없이 병적인 상태들인 산화스트레스 및/또는 내피계 기능장애가 있는 환자들에게 투여될 수 있게 할 필요성이 느껴졌었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

이제 놀랍고도 뜻밖에 산화스트레스 및/또는 내피계 기능장애에 의해 영향을 받은 환자들, 또는 일반 노인층들에게 스테로이드약제들을 투여함에 있어 나타났던 전술한 기술적 문제들이 아래에서 설명된 바와 같은 새로운 부류의 약제들에 의해 해결된다는 것을 알게 되었다.

발명의 구성

본 발명이 목적으로 하는 것은, 다음의 화학식 (I) 및 (II)를 갖는 스테로이드화합물들 또는 그 염들인 화합물로서,



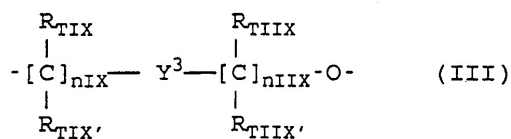
여기서, s는 1 또는 2이며 바람직하게는 2인 정수;

b0 = 0 또는 1;

A = R-, 여기서 R은 아래에 정의된 바와 같은 스테로이드약제라디칼;

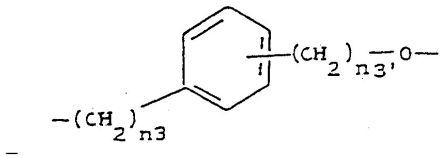
B = -T_B-X₂-T_{BI}-, 여기서 T_B 및 T_{BI}는 같거나 다르며; 전구체스테로이드의 반응성작용기(reactive function)가 -OH 일 때 T_B는 (CO)이고, 전구체스테로이드의 반응성작용기가 -COOH일 때 T_B는 X이며; X는 O, S, NR_{1C}이며, R_{1C}는 H 또는 1 내지 5개의 탄소원자들을 갖는 선형 또는 가지형(branched) 알킬 또는 자유원자가이며; T_{BI} = (CO)_{tx} 또는 (X)_{txx}, 여기서 tx 및 txx는, txx=0일 때 tx=1, txx=1일 때 tx=0인 조건으로, 0 또는 1의 값을 가지며; X는 위에서 정의한 바와 같으며; X₂는 아래에 정의한 바와 같은 2가가교결합이며;

C는 2가라디칼 -T_C-Y-이고, 여기서 tx=0일 때 T_C = (CO)이며, txx=0일 때 T_C = X이고, X는 위에서 정의한 것과 같으며; Y는 다음과 같고:

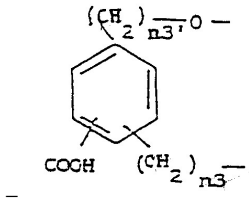


여기서, nIX는 0과 3 사이, 바람직하게는 1인 정수; nIIX는 1과 3 사이, 바람직하게는 1인 정수; R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIX}, R_{TIIX'}은, 서로 같거나 다른 것으로, H 또는 선형 또는 가지형 C₁-C₄알킬이며, 바람직하게는 R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIX}, R_{TIIX'}은 H; Y³은 적어도 하나의 질소원자, 바람직하게는 하나 또는 두 개의 질소원자들을 함유한 포화, 불포화 또는 방향족 헤테로시클릭 고리이며, 상기 고리는 5 또는 6개 원자들을 가지며, 또는 Y는 다음의 것들 중에서 선택된 Y₀이며:

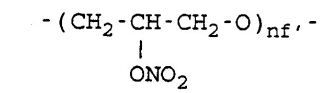
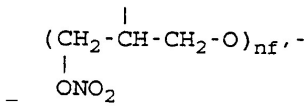
- 알킬렌옥시기 R'O, 여기서 R'은 바람직하게는 1 내지 6개, 가장 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자들을 갖는 선형 또는 가능할 때 가지형 C₁-C₂₀, 또는 5 내지 7개 탄소원자들을 갖는 시클로알킬렌, 시클로알킬렌고리에서 하나 이상의 탄소원자들이 이중원자들로 치환될 수 있고, 그 고리는 R'유형의 결사슬들을 가질 수 있고 R'는 위에서 정의된 바와 같음; 또는



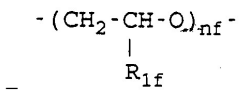
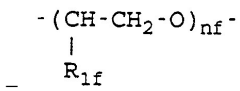
여기서 n_3 은 0 내지 3의 정수이고 n_3' 은 1 내지 3의 정수;



여기서 n_3 및 n_3' 은 전술한 의미를 가지며;



여기서 nf' 은 1 내지 6 바람직하게는 1 내지 4인 정수;

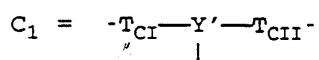


여기서 $R_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ 이고 nf 는 1 내지 6 바람직하게는 1 내지 4인 정수;

바람직하게는 $Y = -Y_0 = \text{R}'\text{O}-$ 여기서 R' 은 위에서 정의된 바와 같고, 바람직하게는 R' 은 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬렌;

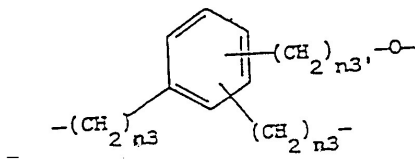


여기서,

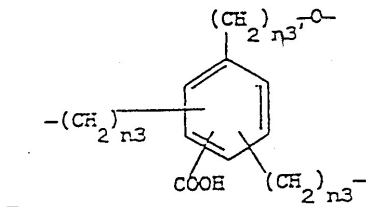


여기서 T_{CI} 및 T_{CII} 는 동일하거나 서로 다르며, 전구체스테로이드의 반응작용기가 $-OH$ 일 때 $T_{CI} = (CO)$ 이고 전구체스테로이드의 반응작용기가 $-COOH$ 일 때 $T_{CI} = X$ 이고, X 는 위에서 정의된 바와 같으며; $T_{CII} = (CO)_{II}$ 또는 $(CO)_{III}$, 여기서 tI 및 tII 는, $tII = 0$ 일 때 $tI = 1$ 및 $tIII = 1$ 일 때 $tI = 0$ 인 조건으로, 0 또는 1의 값을 가지며, X 는 위에서 정의된 바와 같으며; Y' 은 위에서 정의된 Y 와 같으나, 2개 대신 3개의 자유원자들이 가지며, 바람직하게는 다음으로부터 선택되며:

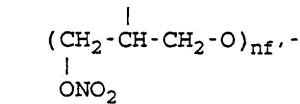
- 하나의 $\begin{array}{c} -R'-O- \\ | \end{array}$ 기, 여기서 R' 은 선형 또는 가지형, 바람직하게는 1 내지 6개 탄소원자들을 갖는 C_1-C_{20} , 또는 5 내지 7개 탄소원자들을 가지며 선택적으로 치환된 포화(saturated)고리; 또는



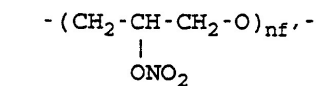
여기서 $n3$ 은 0 내지 3의 정수이고 $n3'$ 은 1 내지 3의 정수;



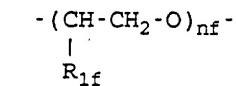
여기서 $n3$ 및 $n3'$ 은 전술한 의미를 가짐;



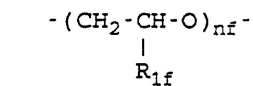
여기서 탄소원자들 중 하나에 대한 하나의 수소원자는 자유원자로서 치환됨;



여기서 nf' 은 1 내지 6 바람직하게는 1 내지 4인 정수; 여기서 탄소원자들 중 하나에 대한 하나의 수소원자는 자유원자로서 치환됨;



*여기서 탄소원자들 중 하나에 대한 하나의 수소원자는 자유원자로서 치환됨;



여기서 $R_{1f} = H, CH_3$ 이고 nf 는 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4인 정수, 여기서 탄소원자들 중 하나에 대한 하나의 수소 원자는 자유원자로 치환됨;

바람직하게는 $Y' = \begin{array}{c} -R'O- \\ | \end{array}$, 여기서 R' 은 선형 또는 가지형 C_2-C_4 이고, Y' 에서 $-N(O)_5$ 기에 공유결합된 산소는 C_1 식에서 표시된 자유결합(free bond)의 말단에서 발견됨; 또는 Y' 는 식 (I)에서 정의된 바와 같으나 2 대신 3개의 자유원자들이 갖는 Y_0 ;

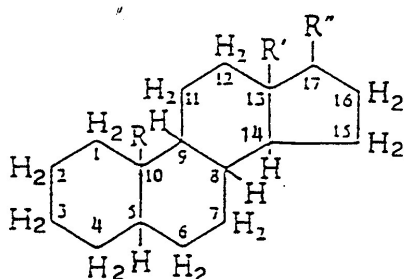
$B1 = -T_{BII} - X_{2a}$, 여기서 X_{2a} 는 1가라디칼, $tI = 0$ 일 때 $T_{BII} = (CO)$, $tII = 0$ 일 때 $T_{BII} = X$, X 는 위에서 정의된 바와 같음;

$-X_2$, 2가 라디칼은 대응하는 $B: -T_B - X_2 - T_{BI} -$ 의 전구체가 시험 4 또는 시험 5를 충족시키며, 전구체에서 T_B 및 T_{BI} 자유원자들은 각각 OZ 로, Z 로, 또는 $\begin{array}{c} -Z^I-N-Z^{II} \\ | \end{array}$ 으로 포화되고, Z^I 및 Z^{II} 는 같거나 다르고 t, t', tx 및 txx 의 값들에 관련하여 T_B 및/또는 T_{BI} 가 CO 또는 X 인지에 따라 위에서 정의된 바와 같은 Z 값들을 가짐;

$-C$ 전구체, $b0 = 0$ 일 때, T_C 자유원자가 OZ, Z 또는 $\begin{array}{c} -Z^I-N-Z^{II} \\ | \end{array}$ (Z^I 및 Z^{II} 는 위에서 정의된 바와 같음)으로 포화되는 $-T_C - Y - H$ 형태로 되어 시험 5를 충족시킴;

$-X_{2a}$ 1가 라디칼, 대응하는 $-T_{BII} - X_{2a}$ 의 B_1 의 전구체가 시험 4 또는 5를 충족시키며, 전구체에서 T_{BII} 자유원자는 각각 OZ 로 Z 로 또는 $\begin{array}{c} -Z^I-N-Z^{II} \\ | \end{array}$ 으로 포화되고, Z^I 및 Z^{II} 는 같거나 다르고 tI, tII 값들에 관련하여 T_{BII} 가 CO 또는 X 인지에 따라 위에서 정의된 바와 같은 Z 값들을 가짐;

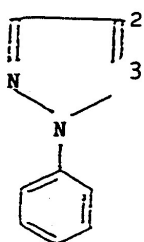
$A = R-$ 는 다음의 구조를 가지며:



여기서 일반식에 기재된 CH 기들의 수소들의 또는 CH_2 기들의 두 수소들의 치환에는, 다음의 치환기들(substituents)이 존재할 수 있음:

위치 1-2에는, 이중결합;

위치 2-3에는, 다음의 치환기:



위치 2에는, Cl, Br;

위치 3에는, CO, -O-CH₂-CH₂-Cl, OH;

위치 3-4에는, 이중결합;

위치 4-5에는, 이중결합;

위치 5-6에는, 이중결합;

위치 5-10에는, 이중결합;

위치 6에는, Cl, F, CH₃, -CHO;

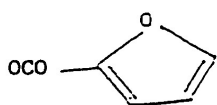
위치 7에는, Cl, OH;

위치 9에는, Cl, F;

위치 11에는, OH, CO, Cl, CH₃;

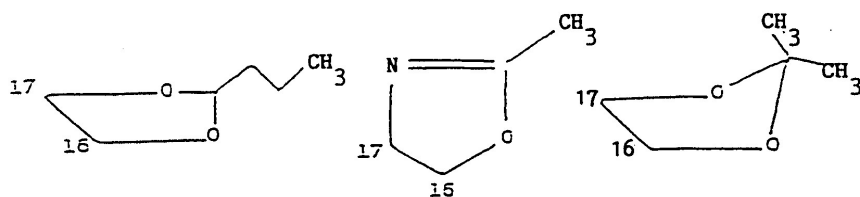
위치 16에는, CH₃, OH, =CH₂;

위치 17에는, OH, CH₃, OCO(0)ua(CH₂)vaCH₃, C≡CH 또는



여기서 ua는 0 또는 1인 정수, va는 0 내지 4의 정수;

위치 16-17에는, 다음의 기들:

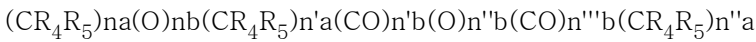


R 및 R'은, 서로 같거나 다르며, 수소 또는 선형 또는 가지형 1 내지 4개의 탄소원자들의 알킬들일 수 있고, 바람직하게는 R = R' = CH₃;

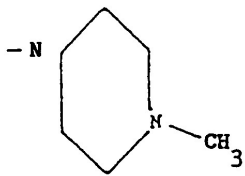
R'' 은 -(CO-L)_t-(L)_{t2}-(X_O)_{t1}-

여기서 t, t1 및 t2는 서로 동일하거나 다른 정수들이며, t=0일 때 t2=1이고 t=1일 때 t2=0인 조건으로 0 또는 1이고, t 및 t1, 또는 t2 및 t1은 A가 -OH기들을 함유하지 않는 경우 동시에 0이 될 수 없음;

2가 가교기(bridging bond) L은 다음으로부터 선택되며:



여기서 na, n'a, 및 n''a는 서로 동일하거나 다르며, 0 내지 6의 바람직하게는 1 내지 3의 정수들; nb, n'b, n''b 및 n'''b는 서로 동일하거나 다르며, 0 또는 1인 정수들; R₄, R₅는 서로 동일하거나 다르며, H 또는 1 내지 5개 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소원자의 선형 또는 가지형 알킬로부터 선택됨; X_O^I는 위에서 정의된 X이나, R_{1C}는 1 내지 10개의 탄소원자들의 선형 또는 가지형 알킬이거나, 또는 X₂^I와 같고, 여기서 X₂^I은 OH, CH₃, Cl, N(-CH₂-CH₃)₂, SCH₂F, SH 또는



여기서 위에서 정의한 바와 같이 포화된 자유원자가들을 갖는 B 또는 B₁의 전구체들에 의해 충족되어야 하는 시험 4는 다음의 순서로 수행된 분석판정임: 10⁻⁴M 농도의 B 또는 B₁의 전구체의 메탄올용액들의 일부분들을 DPPH(2,2-디페닐-1-피크릴히드라질 - 유리라디칼)의 메탄올용액에 첨가하며; 그 용액을 실온에서 빛을 피하여 30분 동안 유지한 후, 시험용액의 빛이 시험용액에서와 동일한 양의 DPPH만을 함유한 용액의 517nm 파장에서의 흡광도들이 판독되며; 그 후 DPPH에 의한 라디칼생성에 대하여 전구체에 의해 유발된 억제제가 다음 식에 의하여 백분율로서 계산되며:

$$(1 - A_S/A_C) \times 100$$

여기서 A_S 및 A_C는 각각 시험화합물과 DPPH를 함유한 용액의 흡광도값 및 DPPH만을 함유한 용액의 흡광도값; 이 시험에 따른 화합물들의 용인기준은 다음과 같음: 시험 4는 전술한 바의 억제 %가 50% 이상이면 B 또는 B₁ 전구체화합물들에 의해 충족됨;

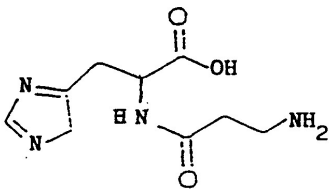
여기서 시험 5는, 다음과 같으며: 위에서 나타난 바와 같이 포화된 자유원자가를 갖는 B 또는 B₁의 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체의 10⁻⁴M 메탄올용액들의 알리쿼트(aliquots)들을, 2mM 테옥시리보스수용액과 100mM의 인완충제 및 1mM의 염 Fe^{II}(NH₄)₂(SO₄)₂를 혼합하여 형성된 용액에 첨가하며; 그 용액을 37°C에서 1시간 동안 온도조절한 후, 트리클로로초산 2.8% 및 티오바르비투르산 0.5M의 수용액들의 알리쿼트들이 그 순서대로 첨가되며, 100°C에서 15분 동안 가열되고 그 후 시험되는 용액들의 흡광도가 532nm에서 판독되며; Fe^{II}에 의한 라디칼생성에 대하여 B 또는 B₁ 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체에 의해 유발된 억제는 다음 식에 의하여 백분율로서 계산되며:

$$(1 - A_S/A_C) \times 100$$

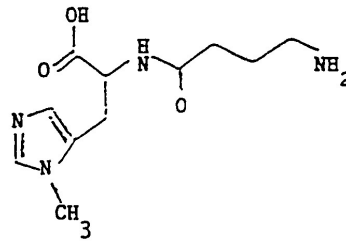
여기서 A_S 및 A_C는 각각 시험되는 화합물과 철염을 함유한 용액의 흡광도값 및 철염 만을 함유한 용액의 흡광도값이며, 그 화합물은 위에서 지적된 대로 포화된 자유원자가를 갖는 B 또는 B₁ 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체의 위에서 정의된 바의 억제백분율이 50% 이상인 경우 시험 5를 충족시킴; 식 (I)의 화합물들에서 b₀ = 0 및 C = -T_C-Y₀-(여기서 Y₀의 자유원자가는 앞에서 나타난 바와 같이 포화됨)일 때 A = R- (여기서 R은 위에서 정의된 바와 같음)를 갖는 약제들을 배제하는 것을 조건으로 하여, s = 1 또는 2인, 화합물들이다.

바람직하게는, 시험 4를 충족시키는 B 또는 B₁의 전구체화합물(각각 식 (I) 및 (II)의 X₂ 또는 X_{2a} 라디칼의 전구체들)은 다음의 종류들중에서 선택된 것이며:

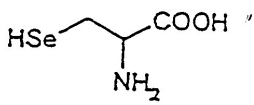
- 다음 중에서 선택된 아미노산: L-카르노신(식 CI), 안세린(CII), 셀레노시스테인(CIII), 셀레노메티오닌(CIV), 페니실라민(CV), N-아세틸페니실라민(CVI), 시스테인(CVII), N-아세틸시스테인(CVIII), 글루타티온(CIX) 또는 그 에스테르들, 바람직하게는 에틸 또는 이소프로필에스테르:



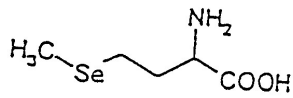
(CI)



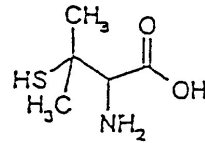
(CII)



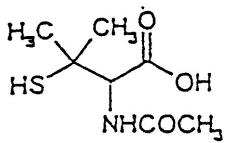
(CIII)



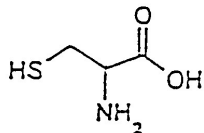
(CIV)



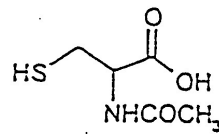
(CV)



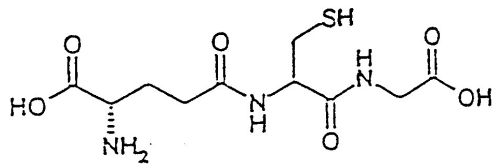
(CVI)



(CVII)

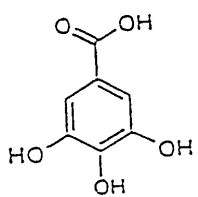


(CVIII)

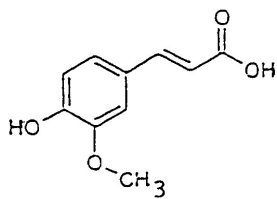


(CIX)

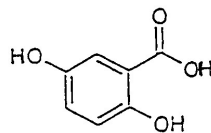
- 다음 중에서 선택된 히드록시산: 갈산(식 DI), 페룰산(DII), 겐티신산(DIII), 시트르산(DIV), 카페산(DIV), 히드로카페산(DVI), p-쿠마르산(DVII), 바닐린산(DVIII), 클로로겐산(DIX), 키누렌산(kynurenic acid)(DX), 시린가산(DXI):



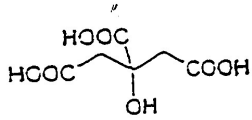
(DI)



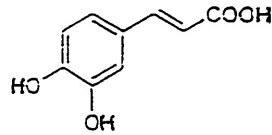
(DII)



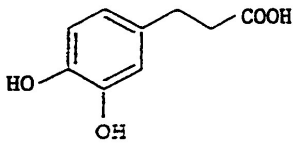
(DIII)



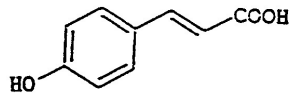
(DIV)



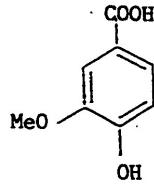
(DV)



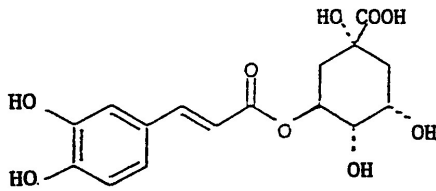
(DVI)



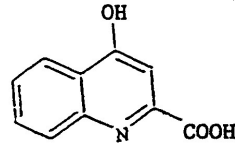
(DVII)



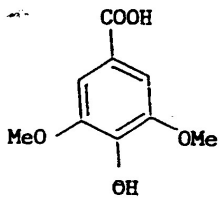
(DVIII)



(DIX)

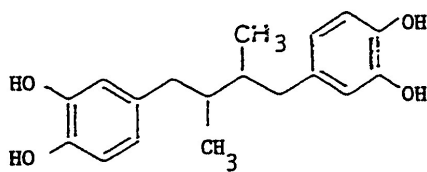


(DX)

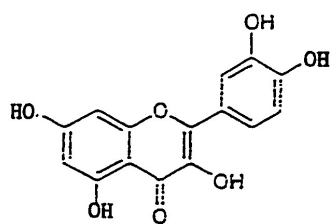


(DXI)

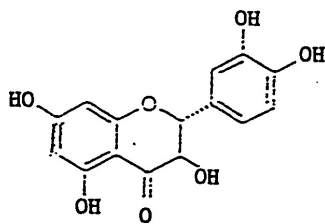
- 다음 중에서 선택된 방향족 및 헤테로시클릭 모노- 및 폴리알코올들: 노르디히드로콰이어렛산(EI), 퀘르세틴(EII), 카테킨(EIII), 캄페롤(EIV), 설페에틴(EV), 아스코르브산(EVI), 이소아스코르브산(EVII), 히드로퀴논(EVIII), 고시폴(EIX), 환원산(EX), 메톡시히드로퀴논(EXI), 히드록시히드로퀴논(EXII), 갈산프로필(EXIII), 사카로오스(EXIV), 비타민 E(EXV), 비타민 A(EXVI), 8-퀴놀롤(EXVII), 3-터트-부틸-4-히드록시아니솔(EXVIII), 3-히드록시플라본(EXIX), 3,5-터트-부틸-p-히드록시톨루엔(EXX), p-터트-부틸페놀(EXXI), 티몰롤(timolol)(EXXII), 키보놀(xibornol)(EXXIII), 3,5-테-부틸-4-히드록시벤질-티오글리콜레이트(EXXIV), 4'-히드록시부티라닐라이드(EXXV), 파이어콜(EXXVI), 토콜(EXXVII), 이소오이게놀(EXXVIII), 오이게놀(EXXIX), 피페로닐알코올(Exxx), 알로푸린올(Exxxi), 코니페틸알코올(Exxxii), 4-히드록시페네틸알코올(Exxxiii), p-쿠마르알코올(Exxxiv), 쿠르쿠민(Exxxv):



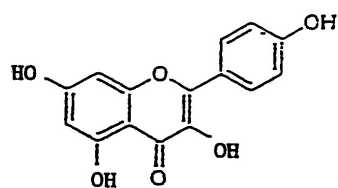
(EI)



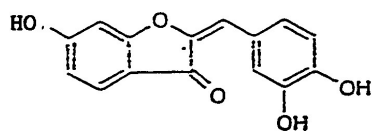
(EII)



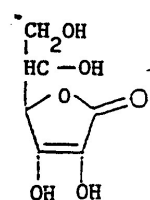
(EIII)



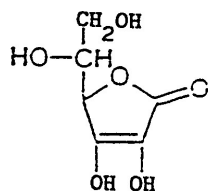
(EIV)



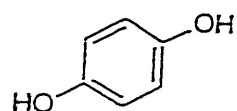
(EV)



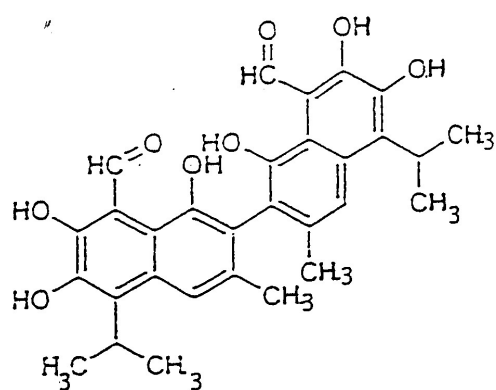
(EVI)



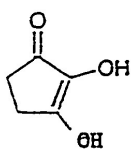
(EVII)



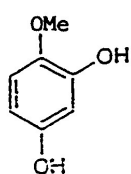
(EVIII)



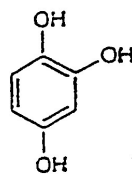
(EIX)



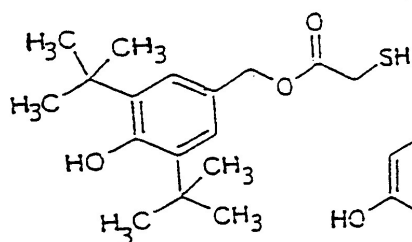
(EX)



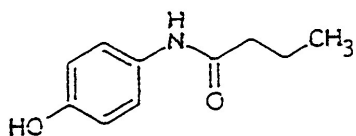
(EXI)



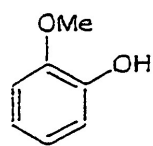
(EXII)



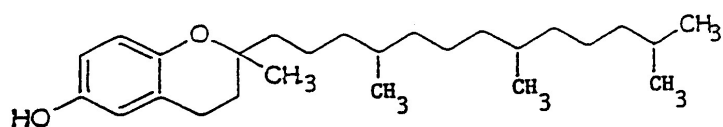
(EXXIV)



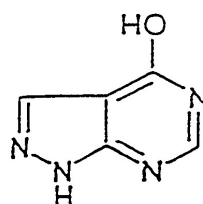
(EXXV)



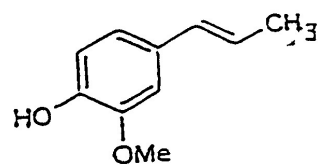
(EXXVI)



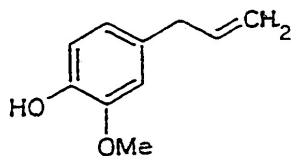
(EXXVII)



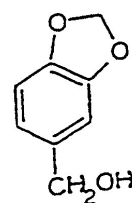
(EXXXI)



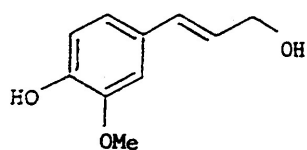
(EXXVIII)



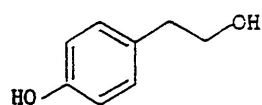
(EXXIX)



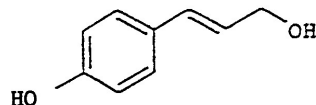
(EXXX)



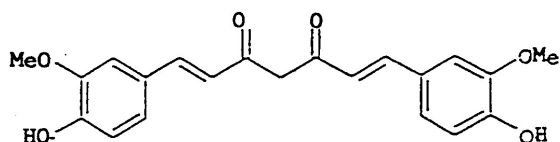
(EXXXII)



(EXXXIII)

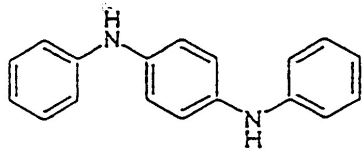


(EXXXIV)

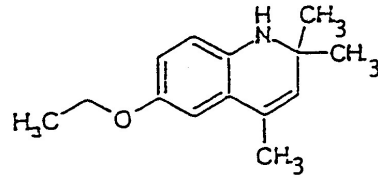


(EXXXV)

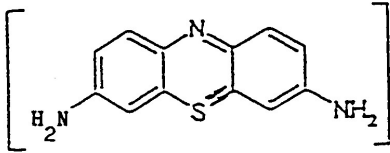
- 다음 중에서 선택된 방향족 및 헤테로시클릭 아민: N,N'-디페닐-p-페닐렌디아민(MI), 에톡시퀸(MII), 티오닌(MIII), 히드록시요소(MIV):



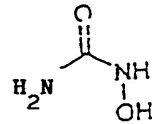
(MI)



(MII)

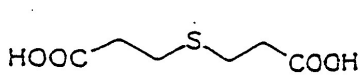


(MIII)

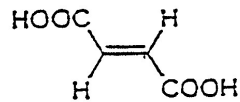


(MIV)

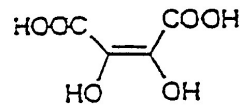
- 다음 중에서 선택된 적어도 유리산작용기를 함유한 화합물: 3,3'-티오디프로피온산(NI), 푸마르산(NII), 디히드록시말레산(NIII), 티옥트산(NIV), 에데트산(edetic acid)(NV), 빌리루빈(NVI), 3,4-메틸렌디옥시신남산(NVII), 피페로닐산(NVIII):



(NI)



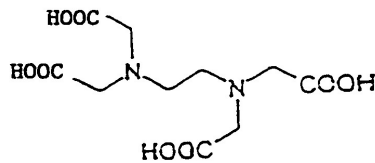
(NII)



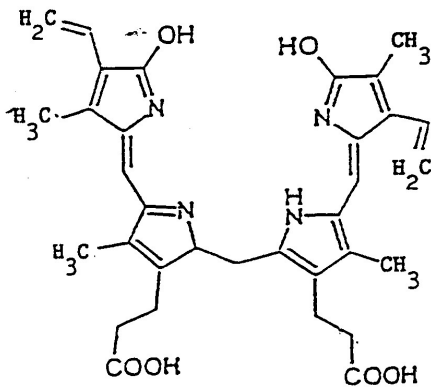
(NIII)



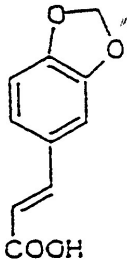
(NIV)



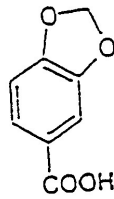
(NV)



(NVI)



(NVII)

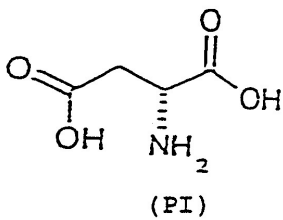


(NVIII)

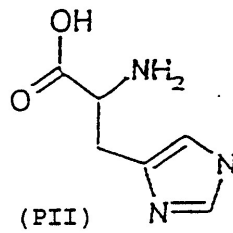
전술한 물질들인 B 또는 B₁의 전구체들은, 종래기술, 예를 들면, 여기에 참조로서 통합되는 "The Merck Index, 12a Ed. (1996)"에서 설명된 알려진 방법들에 따라 제조된다. 입수가 가능한 경우, 대응하는 이성질체들 및 광학적이성질체들이 사용될 수 있다.

바람직하게는, 시험 5를 충족시키는 B 또는 B₁의 전구체화합물(각각 식(I) 및 (II)의 X₂ 또는 X_{2a} 라디칼의 전구체)은, 다음의 화합물들 중에서 선택되며:

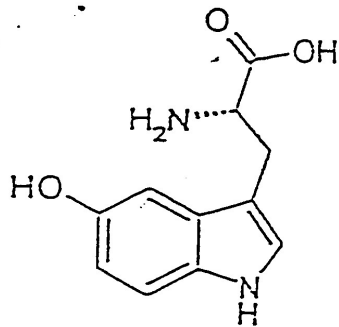
- 아미노산: 아스파르트산(PI), 히스티딘(PII), 5-히드록시트립토판(PIII), 4-티아졸리딘카르복시산(PIV), 2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산(PV)



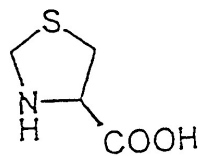
(PI)



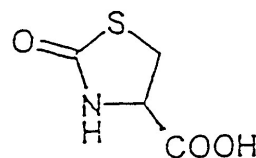
(PII)



(PIII)

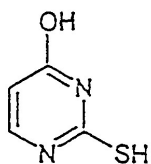


(PIV)

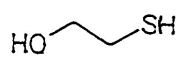


(PV)

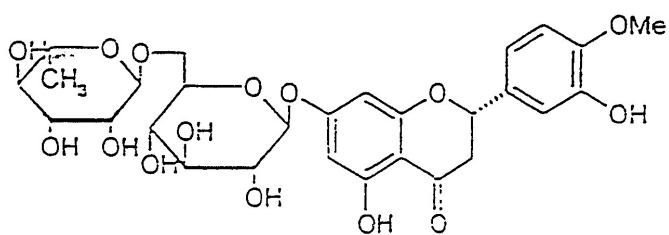
- 모노 및 폴리알코올들 또는 티올: 2-티오우라실(QI), 2-메르캅토에탄올(QII), 에스페리딘(QIII), 세칼시페롤(QIV), 1- α -OH 비타민 D2(QV), 플로칼시트리올(QVI), 22-옥사칼시트리올(QVII), 비타민 A 라디칼로 에스테르화된 비타민 D3 유도체(QVIII), 식 (QIX) 화합물, 24,28-메틸렌-1 α -히드록시비타민 D2(QX), 1 α ,25-데히드록시비타민 D2로부터 유도된 화합물(QXI), 2-메르-캅토이미다졸(QXII)



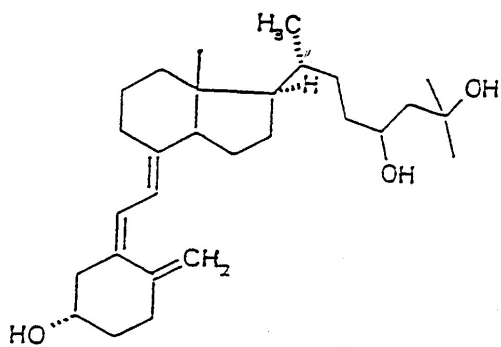
(QI)



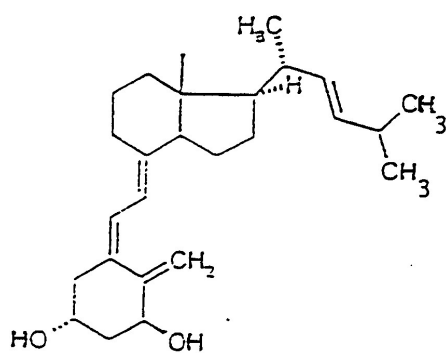
(QII)



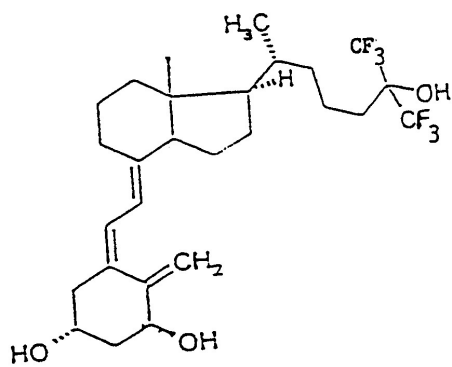
(QIII)



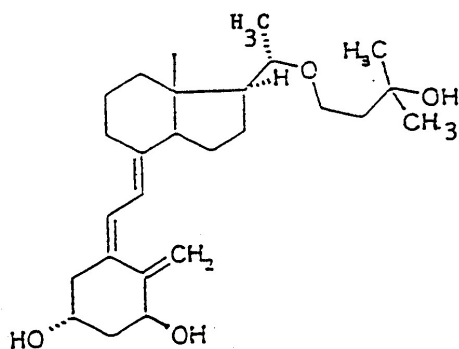
(QIV)



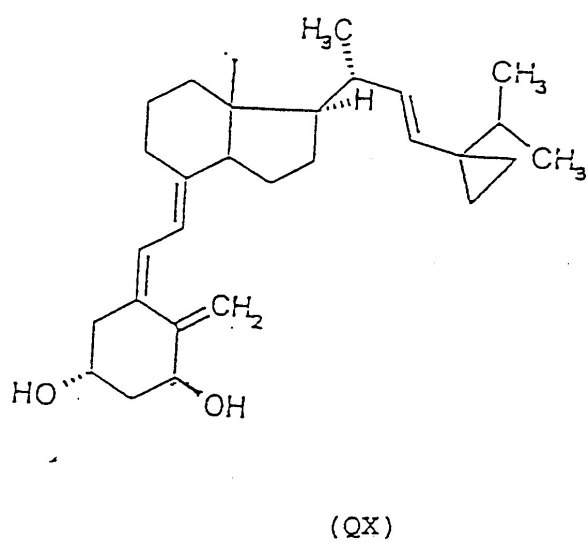
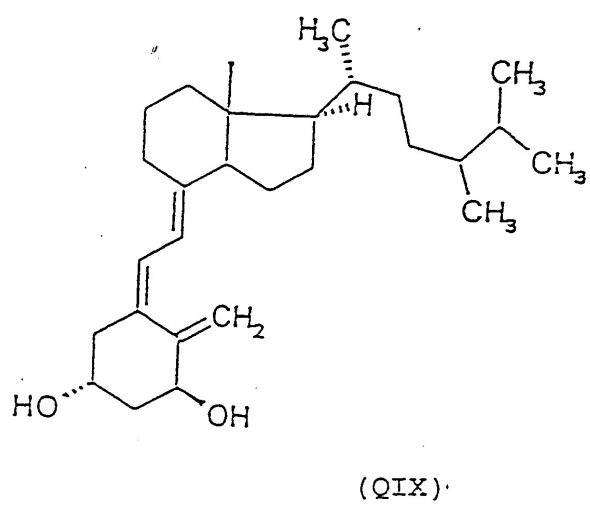
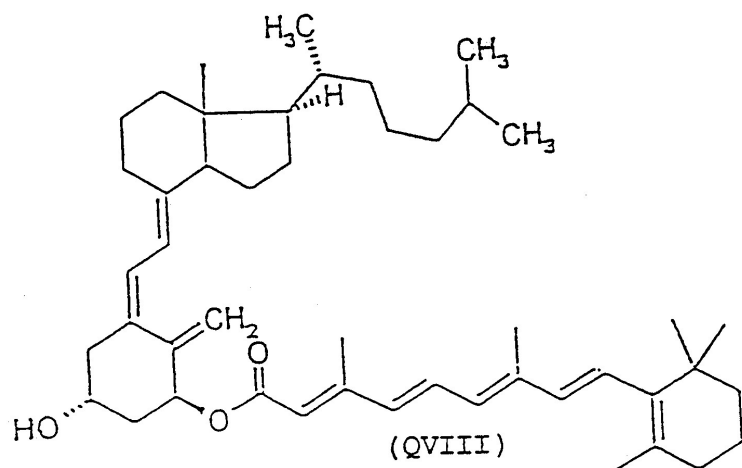
(QV)

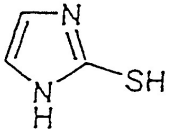


(QVI)

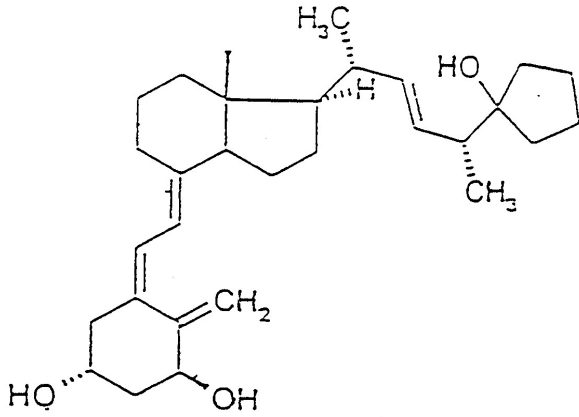


(QVII)



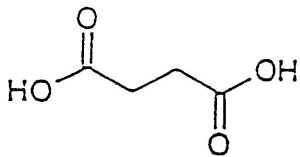


(QXII)



(QXI)

- 숙신산(RI)



(RI)

전술한 군 P, Q 및 R의 B 또는 B₁의 전구체화합물들은 종래기술에서 알려진 방법들에 따라 제조되며 예를 들면 여기에 참조로서 통합되는 "The Merck Index, 12^a Ed. (1996)"에서 설명되어 있다.

레티노산(retinoic acid)(QVIII)을 갖는 비타민 D3 유도체들은, 일본공개특허공보 제1993-39261호(C.A. 119 117617 참조)에 기재된 바와 같이, EP 562497에 따른 식 (QIX) 화합물; EP 578,494에 따른 메틸렌-1 α -히드록시비타민 D2(QX); EP 549,318에 따른 테히드록시비타민 D2(QXI)의 유도체화합물로 준비된다.

시험 4를 충족시키는 B 또는 B₁의 전구체들이 바람직하다.

B 또는 B₁의 전구체들을 식별하기 위해 수행된 시험들은 상세하게는 다음과 같다:

시험 4는 비색시험으로서, B 또는 B₁의 전구체들이 DPPH(2,2-디페닐-1-피크릴-히드라질)로부터의 라디칼들의 생성을 억제하는 지를 확인할 수 있게 한다(M.S. Nenseter et al., Atheroscler. Thromb. 15, 1338-1344, 1995). 시험되는 물질들의 메탄올의 100 μ M의 용액들이 준비되고, 상기 용액들의 각각의 알리쿼트가 메탄올 0.1M의 DPPH 용액에 첨가된다. 그 용액들이 실온에서 빛을 피하여 30분 동안 보관된 후, 그것들의 흡광도가 517nm 파장에서 동일한 농도의 대응하는 DPPH 용액의 흡광도와 함께 판독되었다. 그 흡광도는 DPPH의 용액의 흡광도에 대하여 동일한 농도의 시험용액들에서 감소되었다. 라디칼들의 생성을 억제하는 시험된 화합물의 효능은 다음의 식으로 표현된다:

$$(1 - A_S / A_C) \times 100$$

여기서 A_S 및 A_C 는 각각 시험되는 화합물과 함께 DPPH를 함유한 용액의 흡광도값 및 DPPH만을 함유한 용액의 흡광도값이며; 화합물들인 B 또는 B_1 의 전구체는, 전술한 식에 따라 백분율로 표현했을 때, DPPH로부터 라디칼생성을 억제하는 백분율이 표시된 농도($10^{-4}M$)에서 50% 이상이 되는 경우, 시험 4를 충족시킨다.

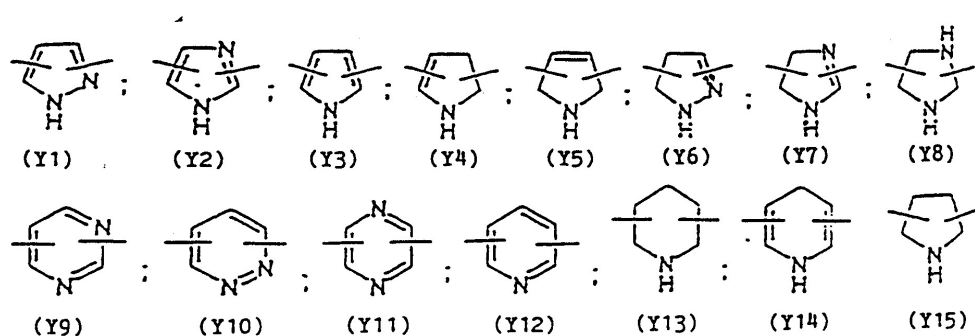
B 또는 B_1 의 전구체들이 시험 4를 충족시키지 않는다면, 시험 5가 수행된다.

시험 5는 비색시험으로서, 시험되는 생성물들의 $10^{-4} M$ 메탄올용액의 0.1ml 알리퀴트들이 0.2ml의 2mM 테옥시리보스, 0.4ml의 완충인산염 pH 7.4 100mM와 0.1ml의 1mM $Fe^{II}(NH_4)_2(SO_4)_2$ 를 2mM HCl에 혼합하여 형성된 용액을 담고있는 시험튜브들에 첨가된다. 그 후 시험튜브들은 37°C의 온도에서 1시간 동안 유지된다. 그 후 각 시험튜브에는 0.5ml의 2.8% 트리클로로초산 물 용액 및 0.5ml의 수용액 0.1M 티오바르비투르산이 그 순서대로 첨가된다. 기준블랭크(reference blank)가 전술한 반응물 수용액만을 함유한 시험튜브에 0.1ml의 메탄올을 첨가함으로써 형성된다. 시험튜브들은 닫혀지고 오일조(oil bath)에서 100°C로 15분 동안 가열된다. 핑크착색이 전개되고 그 세기는 라디칼 산화성 열화를 겪은 테옥시리보스의 양에 비례한다. 그 용액들은 실온에서 냉각되고 532nm 파장에서의 그것들의 흡광도들은 블랭크에서 판독된다. Fe^{II} 에 의한 라디칼생성에 비하여 B, B_1 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체들에 의해 유발된 억제는 다음의 식에 의하여 백분율로서 판정된다:

$$(1-A_S/A_C) \times 100$$

여기서 A_S 와 A_C 는 각각 시험되는 화합물 및 철염을 함유한 용액의 흡광도값과 철염만을 함유한 용액의 흡광도값이고, 이 화합물은 B, B_1 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체로부터의 위에서 정의된 바와 같은 라디칼생성의 억제백분율이 50% 이상일 때 시험 5를 충족시킨다.

식 (III)의 Y^3 은 바람직하게는 다음의 것들 중에서 선택된다:



가장 바람직한 Y^3 은 위치 2 및 6에서 치환된 Y12(피리딜)이다. 그 결합들은 비대칭위치에서도 발견될 수 있고, 예를 들어 Y12(피리딜)는 위치 2 및 3에서도 치환될 수 있고, Y1(피라졸)은 3,5-디치환(disubstituted)될 수 있다.

식 (I) 및 (II)의 본 발명에 따른 화합물은 대응하는 염들로 변환될 수 있다. 예를 들어 염들을 형성하는 한 방법은 다음과 같다: 분자 내에서 염화될 수 있는 충분한 염기성의 하나의 질소원자가, 예를 들어 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란과 같은 유기용매에 존재할 때, 그것은 등분자(equimolecular)량의 대응하는 유기 또는 무기산과 반응된다.

바람직하게는 발명의 식에는 식 (III)의 화합물들 Y 또는 Y'이 존재한다.

유기산들의 예들로는 수산, 주석산, 말레산, 숙신산, 시트르산이 있다.

무기산들의 예들로는 질산, 염산, 황산, 인산이 있다.

전구체스테로이드에서, 바람직하게는 R"은 -CO-CH₂OH, -CH(CH₃)-CH₂-CH₂-COOH이다.

스테로이드전구체들 중에서 위치 3에 또는 위치 11에 히드록실작용기를 갖거나 또는 R"에서 히드록실 또는 카르복시작용기를 말단위치에 갖는 것들이 바람직하다.

언급될 수 있으며 바람직한 A의 스테로이드전구체들은, 이하에서 열거된 것들이고, 이 기술분야에서 알려진 공정에 따라 얻을 수 있다.

전구체들 및 개별 공정들로는, 예를 들면 여기에 참조로써 통합된 "Merck Index, ed. 12 of 1996"에 설명된 것들을 말할 수 있다. 전구체들(Merck 명명법에 따름)은, 다음과 같다(여기서 H₂, H, R, R', R"은 여기에 열거된 화합물들에서 언급되는 의미를 가짐): 부테소나이드, 히드로코르티손, 알클로메타손, 알게스톤, 베클로메타손, 베타메타손, 클로로프레드니손, 클로베타솔, 클로베타손, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티코스테론, 데플라자코르트, 데소나이드, 데소나이드, 데옥시메타손, 텍사메타손, 디플로라손디플루코르톨론, 디플루프레드네이트, 플루아자코르트, 플루클로로나이드, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르틴부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론아세테이트, 플루프레드니덴아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀라이드, 포르모코르탈, 할시노나이드, 할로베타솔, 프로피오네이트, 할로메타손, 할로프레돈, 아세테이트, 히드로코르타메이트, 로테프레드놀에타보네이트, 메트리손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손푸로에이트, 파라메타손, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론인산나트륨, 프레드니손, 프레드니발, 프레드닐리덴, 리벡솔론, 트리암시놀론, 트리암니놀론아세토나이드, 21-아세톡시프레드네놀론, 코르티바줄, 암시노나이드, 플루티카손, 프로피오네이트, 마지프레돈, 티조코르톨, 트리암시놀론, 헥사세토나이드, 우르소데옥시콜린산, 케노데옥시콜린산, 미타트리에네디올, 목세스트롤, 에티닐에스트라디올, 에스트라디올, 메스트라놀.

실시에

뜻밖의 식 (1) 및 (II)로 된 발명의 생성물들은, 산화스트레스의 상태에서, 전구체스테로이드에 비해 개선된 치료지수를 가진다. 설명을 목적으로 전술한 시험(test)들이 다음의 화합물들에 대하여 설명된다(명세서에 첨부된 표들을 참조):

시험 4(B 및 B₁의 전구체에 대한 시험, 표 3 참조)

N-아세틸시스테인은 DHHP로부터의 라디칼 생성을 100% 억제하고, 그러므로 이것은 시험 4를 충족시키고 B 또는 B₁의 전구체로서 사용될 수 있다.

4-티아졸이딘카르복시산은 DHHP로부터의 라디칼 생성을 억제하지 않고, 그러므로 이것은 시험 4를 충족시키지 않고, 시험 5를 충족시키는 경우에 B 또는 B₁의 전구체로서 사용될 수 있다.

시험 5(B 및 B₁의 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체에 대한 시험, 표 4 참조)

4-티아졸이딘카르복시산은, 억제도가 100%이므로 시험 5를 충족시킨다. 그러므로 그 화합물은 식 (I)의 B 및 B₁의 전구체로서 사용될 수 있다.

이 발명의 화합물들은 전술한 이점들을 갖는 전구체약제와 동일한 치료적 징후에 사용될 수 있다.

식 (I) 또는 (II)의 화합물은 아래에 언급된 합성법들에 의해 제조된다.

각 방법을 위한 반응들의 선정은, 스테로이드분자에, 전술한 바와 같이 2가(bivalent) 또는 1가(monovalent)일 수 있는 B 또는 B₁의 전구체화합물에, 그리고 C의 전구체화합물에 존재하는 반응기(reactive group)에 의존한다.

반응들은 종래기술에서 잘 알려진 방법들로 수행되어, 앞에서 정의된 바와 같은 스테로이드, B 또는 B₁의 전구체화합물 및 C의 전구체화합물 중에서 결합들을 얻을 수 있게 한다.

스테로이드의 반응성작용기(예를 들면, -COOH, -OH)가 예를 들면 에스테르, 아마이드, 에테르형의 공유결합에 포함되는 경우, 상기 작용기는 종래기술의 잘 알려진 방법들로 복원될 수 있다.

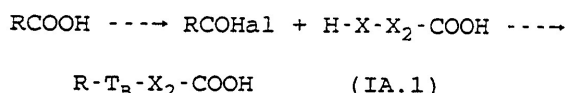
이 발명의 화합물들을 얻기 위한 합성체계들은 아래에 보고되어 있다:

A) 식 (I)의 화합물들의 합성

1. 스테로이드 및 B의 화합물전구체 간의 반응에 의해 얻어진 화합물의 합성

1a. 스테로이드가 카르복시작용기(일반식: R-COOH)를 함유하고 카르복시작용기에 결합된 B의 전구체의 작용기(functional group)가 위에서 정의된 X 및 Z=H의 식 XZ를 가지는 경우, 초래되는 반응들은 B의 전구체화합물에 존재하는 제2반응기의 성질에 의존한다.

1a.1 B의 전구체화합물에 존재하는 제2반응기가 카르복시기인 경우, 합성일반체계는 다음과 같은 R-COHal 스테로이드 (Hal = Cl, Br)의 할로젠화아실의 초기형성과 B의 전구체화합물의 HX기와의 후속 반응을 기대한다:



여기서 X₂, T_B는 위에서 정의된 바와 같다.

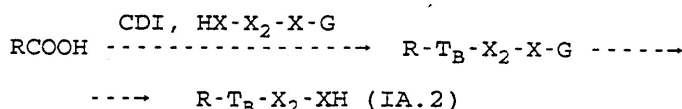
두 반응화합물들에 다른 작용기들인 COOH 및/또는 HX가 존재하는 경우, 그것들은, 예를 들어 Th. W. Greene: "Protective groups in organic synthesis", Harward University Press, 1980"이라는 출판물에 기재되어 있는 것처럼, 종래기술의 알려진 방법들에 따른 반응에 앞서 보호되어야 한다.

RCOHal 할로젠화아실은 종래기술의 알려진 방법에 따라, 예를 들면 염화 티오닐 또는 옥살릴, P^{III} 또는 P^V 할로젠화물들을 반응조건들 하에서, 예를 들어, 톨루엔, 클로로포름, DMF 등과 같은 비활성용매들에 넣음으로써 제조된다.

구체적으로는, B의 전구체화합물의 HX기가 NH₂, 또는 OH 또는 SH인 경우, 식 R-COOH의 스테로이드는, 먼저 전술한 바와 같은 대응하는 할로젠화아실 RCOHal로 변환된 다음, 반응조건들 하의 비활성용매, 이를테면 톨루엔, 테트라히드로퓨란 등을 0℃ ~ 25℃ 범위의 온도에서 사용하여, 유기염기 이를테면 트리에틸아민, 피리딘 등의 존재 하에서 B의 전구체화합물의 HX기와 반응된다.

전술의 합성에 대한 대안으로, 식 R-COOH의 스테로이드는, 예를 들면 DMF, THF, 클로로포름 등과 같은 용매 내에서, N,N'-카르보닐디이미다졸(CDI), N-히드록시벤조트리아졸 및 디시클로헥실카르보디이미드 중에서 선택된 카르복시기를 활성화시키는 작용제로 -5℃ ~ 50℃ 범위의 온도에서 처리될 수 있고, 얻어진 화합물은 그 자리에서 식 (IA.1)의 화합물을 얻기 위해 B의 전구체화합물의 반응성작용기와 반응될 수 있다.

1a.2 B의 전구체화합물이 동일하거나 서로 다른 두 작용기들 XZ를 함유하고 여기서 X는 위에서 정의된 것이고 Z=H인 경우, 식 R-COOH를 갖는 스테로이드는 먼저 앞서의 1a.1에서 설명된 바와 같이 카르복시기를 활성화시키는 작용제로 처리된 다음, 두 반응성 HX기들 중의 하나를 예를 들면 아세틸 또는 터트(tert)-부틸옥시카르보닐로 보호한 후, B의 전구체화합물로 처리하여, 합성의 말미에 초기기능을 복원시킨다. 그 체계는 다음과 같다:

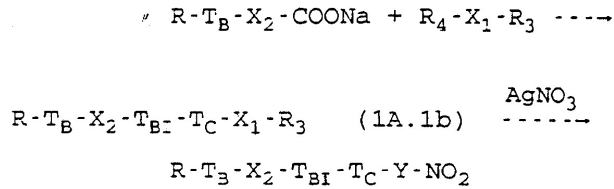


여기서 X, T_B, X₂는 앞에서 정의된 바와 같고 G는 HX작용기의 보호기(protective group)이다.

2. 니트록시유도체 합성

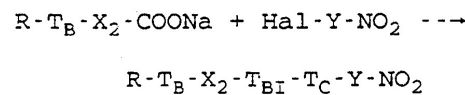
2a.1 이전단계 1a.의 말미에서 얻어진 화합물이 식 (IA.1)을 갖는 경우, 그 산은 대응하는 나트륨염(sodic salt)으로 변환될 수 있고 그런 다음 예를 들어 다음의 합성체계를 중의 하나에 따라 최종화합물을 제조하기 위한 공지의 종래기술의 방법을 수행할 수 있다:

A.)

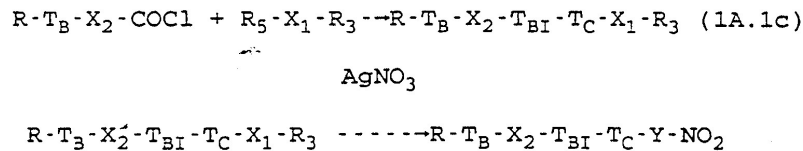


여기서 T_B , X_2 , T_{BI} , T_C 는 위에서 정의된 바와 같으며, R_4 는 Cl, Br 중에서 선택되며, Y는 위의 정의와 같으며, X_1 은 산소 원자가 없는 Y라디칼이고, R_3 은 Cl, Br, 요오드, OH이다. R_3 이 OH인 경우, 식 (1A.1b)의 화합물은 예를 들어 PBr_3 , PCl_5 , $SOCl_2$, $PPh_3 + I_2$ 로 할로젠화된 다음, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란과 같은 유기용매에서 $AgNO_3$ 과 반응된다. R_3 이 Cl, Br, 요오드인 경우, 식 (1A.1b)의 화합물은 $AgNO_3$ 과 직접 전술한 바와 같이 반응된다.

B.)



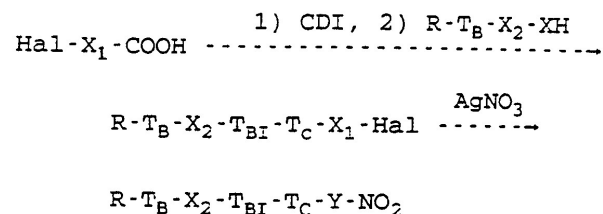
C.)



여기서 $R_5 = OH$ 또는 NHR_{1C} 이고 R_{1C} , R_3 이고 다른 기호들은 위의 정의와 같다.

X_1 이 선형 C_4 알킬인 경우, 대응하는 산 $R-T_B-X_2-COOH$ 는 테트라히드로푸란 내의 CBr_4 또는 N-브로모숙신이미드와 같은 할로젠화작용제의 존재 하에 트리페닐포스핀과 반응하여 $R_3 = Br$ 인 화합물 (1A.1c)을 얻는다.

2a.2 이전단계의 말미에 얻어진 화합물이 식 (IA.2)를 갖는 경우, 대응하는 니트록시유도체는, X_1 이 위의 정의와 동일한 식 $Hal-X_1-COOH$ 의 할로젠-카르복시산을 1A.1에 설명된 바와 같이 카르복시기를 활성화시키는 작용제로 먼저 처리한 다음, 식 (IA.2)의 화합물로 처리하여 할로젠유도체를 얻고, 이것을 단리(單離)시킨 다음 유기용매에 녹이고(단락 2a.1 참조), 질산으로 처리하여 얻어진다. 전체적인 반응체계는 다음과 같다:



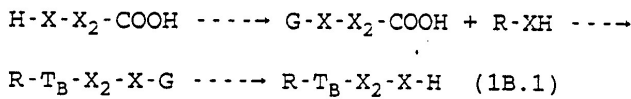
여기서 T_B , X_2 , T_{BI} , T_C , Y는 위의 정의와 같다.

대안으로, 할로젠화물 $\text{Hal-X}_1\text{-COCl}$ 이 사용될 수 있고, 여기서 Hal은 바람직하게는 브롬이고, 이것은 식 (IA.2)의 화합물과 반응될 수 있다.

1b. 스테로이드의 반응성작용기가 -OH (일반식: R-OH)인 경우, B의 전구체화합물에 존재하는 두 작용기들은 다음과 같을 수 있다:

1b.1 스테로이드 OH작용기와 반응하는 카르복시기와, HX기이며, B의 전구체화합물의 후자의 작용기인 HX기는 스테로이드작용기와 동일하거나 다르다. B의 전구체화합물의 식은 $\text{H-X-X}_2\text{-COOH}$ 형으로 되고, 여기서 X 및 X_2 는 위에서 정의한 바와 같다.

B의 전구체화합물의 H-X- 작용기는 공지의 종래기술의 방법들에 따라 보호되고 그 카르복시기는 전술한 바와 같이 다음의 체계에 따라 반응된다:



반응의 말미에 B의 전구체화합물의 HX작용기는 복원된다.

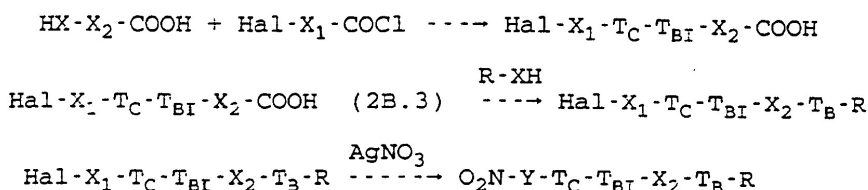
1b.2 B의 전구체화합물이 두 개의 카르복시기들을 함유하는 경우, 그것은 이전의 1a.1에서 설명된 조건들 하에서 카르복시기를 활성화시키는 작용제의 등몰(equimolar)량으로 처리된 다음, 스테로이드분자의 반응성 OH작용기와 반응된다. 두 화합물들에 존재하는 HX형의 가능한 다른 반응성작용기들은 앞서 언급된 바와 같이 신중히 보호되어야 한다. 끝으로 식 $\text{R-T}_\text{B}\text{-X}_2\text{-COOH}$ 의 화합물 (1B.2)이 얻어진다.

2b. 니트록시유도체 합성

2b.1 1b.1에 기술된 합성의 말미에 얻어진 식 $\text{R-T}_\text{B}\text{-X}_2\text{-X-H}$ (1B.1)의 화합물로부터 시작하여 최종 니트록시유도체를 얻기 위해서는, (1B.1) 화합물은 이전의 단락 1a.1에서 설명된 바와 같이 처리된 식 $\text{Hal-X}_1\text{-COOH}$ 의 할로젠산으로 처리되거나, 또는 대응하는 염화할로젠산으로 처리되고, 그 결과적인 화합물은 유기용매, 예를 들면 아세트니트릴 또는 테트라히드로퓨란에 녹여지고 질산은과 반응된다.

2b.2 1b.2에서 설명된 합성의 말미에 얻어진 식 $\text{R-T}_\text{B}\text{-X}_2\text{-COOH}$ 의 화합물 (1B.2)로부터 시작하여 최종 니트록시유도체를 얻기 위하여, 그 산은 대응하는 나트륨염으로 변환되고, 이전의 단락 2a.1의 반응 A. 체계에서 정의된 $\text{R}_4\text{-X}_1\text{-R}_3$ 화합물과 반응되어, 거기서 언급된 것과 동일한 과정에 따라 최종 니트록시유도체가 얻어진다. 대안으로는, X_1 이 선형 C_4 알킬인 경우, 산 (1B.2)은, 테트라히드로퓨란 내의 CBr_4 또는 N-브로모숙신이미드와 같은 할로젠화작용제의 존재 하에서 트리페닐-포스핀과 반응되고, 유기용매 예를 들면 아세트니트릴, 테트라히드로퓨란에 녹인 결과적인 화합물은 질산은과 반응된다.

2b.3 1b.1 및 2b.1에 따른 합성공정에 대한 대안으로, 제1단계에서 B의 전구체화합물의 HX-작용기 $\text{HX-X}_2\text{-COOH}$ 를 식 $\text{Hal-X}_1\text{-COCl}$ (여기서 Hal은 바람직하게는 Br)의 할로젠산의 염화아실과 반응시키고, 그 후에 그렇게 얻어진 화합물의 카르복시작용기를 식 R-OH 의 스테로이드와 반응시키는 것이 가능하다. 제3 및 마지막 단계들에서는, Hal기는 2b.1에 기술된 과정에 따라 -ONO_2 로 치환된다. 그 반응체계는 다음과 같다:

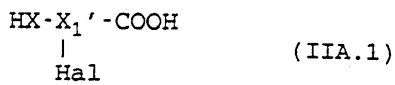


여기서 T_C , T_{BI} , T_B , X_2 , X_1 , Y 는 위에서 정의된 바와 같다. 앞서의 체계에서, 식 (2B.3)의 산화합물에 대해 질화가 대신 수행될 수 있다.

전술한 과정들에서, 식 (I)의 화합물을 위한 B의 전구체와의 스테로이드반응은 $b_0=0$ 일 때 수행되지 않고, C의 전구체와의 반응에서는 그것의 반응성작용기를 갖는 스테로이드는 직접 사용된다.

*B) 식 (II)의 화합물들의 합성

1a. 스테로이드 반응성작용기가 카르복시기이고 B_1 의 전구체화합물이 X가 위에서 정의된 바와 같은 식 XH의 하나의 반응성작용기만을 함유하는 경우, 스테로이드는 처음에 대응하는 아실-할로젠화물(RCOCl)로 변환되거나, 또는 1a.1에 설명된 바와 같은 카르복시기를 활성화시키는 작용제로 처리된 다음, 할로젠-산 화합물의 HX작용기와 반응되고, 여기서 상기 작용기는 B_1 의 전구체화합물에 존재하는 것과 동일하거나 다른 것이고, 상기 할로젠-산은 다음의 식을 가지며:

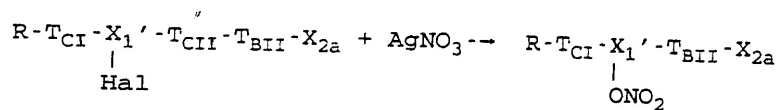
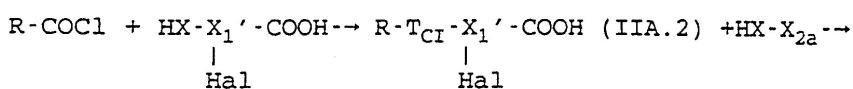


여기서 X_1' 은, $-\text{NO}_2$ 기가 연결되게 하는 산소원자가 없다면 위에서 정의된 Y'이며, X 및 Hal은 위에서 정의된 바와 동일하다.

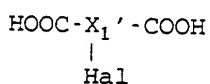
화합물 (IIA.1)은 종래기술의 알려진 방법으로 얻어질 수 있다.

예를 들면 $X = \text{NH}$ 일 때, 그것은 대응하는 히드록시-아미노산으로부터, 대응하는 터트-부틸-옥시카르보닐유도체로써 아민기를 보호하고 2a.1에서 화합물할로젠화(1A.1b)를 위해 기술된 바와 같이 히드록실작용기를 할로젠기로 변환함으로써 얻어질 수 있다.

스테로이드분자와의 반응으로부터의 결과로서 생긴 화합물의 유리(free)카르복시작용기는, 식 $\text{R}-\text{COOH}$ 의 스테로이드 및 B의 전구체화합물 간의 반응에 관해 이전의 1a.1에서 설명된 바와 같이, B_1 의 전구체의 분자 내에 존재하는 작용기와 반응된다. 최종단계에서, 라디칼 X_1 에 붙어서 존재하는 할로젠원자(Hal)는, AgNO_3 을 화합물의 유기용액에 첨가함으로써 ONO_2 기로 치환된다. 그 반응체계는 예로서 RCOCl 할로젠화물로 시작하는 다음과 같다:

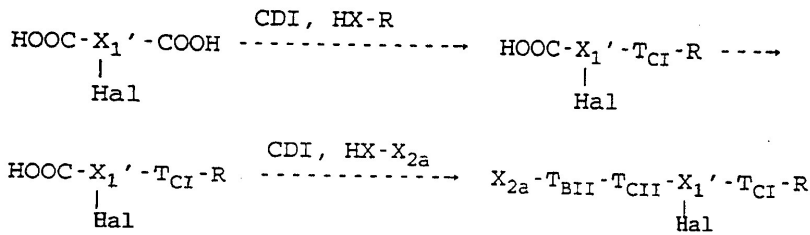


1b. 스테로이드 반응성작용기가 OH기이고 B_1 의 전구체화합물이, 그 X가 위에서 정의된 HX가 OH와 동일하거나 다른, 일 반식 XH의 반응기를 함유하는 경우, 합성은 다음 식의 할로젠이산(halogendiacid)화합물로부터 시작하여 수행되며:



여기서 X_1' 은 위에서 정의된 바와 같고, 상기 화합물은 2a.1의 화합물 (1A.1b)의 할로젠화를 위해 설명된 바와 같이 대응하는 히드록시-이산(hydroxy-diacid)으로부터 제조된다. 할로젠이산화합물은, 이전의 1a.1에 기술된 조건들 하에서, 카

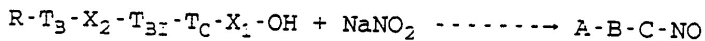
르복시기를 활성화시키는 작용제의 등몰량으로 처리된 다음, 그것은 스테로이드분자의 반응성작용기와 반응된다. 후속 단계에서, 제2의 카르복시작용기는, 처음의 것을 위해 이전에 만들어진 바와 같이, 활성화작용제로 처리되고, 다음의 체계에 따라 B₁의 전구체화합물과 반응된다:



그 후 할로겐원자는 전술한 바와 같이 ONO₂기로 치환된다.

3. 식 (I)의 니트로소(s=1)유도체들의 합성

3a.1 R₃ = OH인 식 (1A.1b)의 화합물은 염산의 존재 하에 물과 테트라히드로퓨란의 혼합물로 구성된 용매 내에서 질산나트륨과 반응된다. 그 반응은 종래기술에 광범위하게 설명되어 있다. 일반 체계는 다음과 같다:



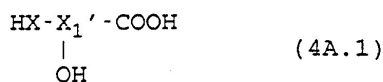
3a.2 단계 A의 말미에 얻어진 화합물이 식 (IA.2)를 가진다면, 대응하는 니트로소유도체는, X₁이 위에서 정의된 식 HO-X₁-COOH의 히드록시산을, 먼저 1a.1에 설명된 바와 같이 카르복시기를 활성화시키는 작용제로 처리한 다음, 1A.2로 처리하고, 그 결과적인 생성물을 3a.1에 설명된 바와 같이 질산나트륨으로 처리하여 얻어진다.

3b.1 1b.1에 설명된 합성의 말미에 얻어진 식 R-T_B-X₂-XH의 화합물(1B.1)로부터 시작하여 니트로소유도체를 얻기 위하여, 화합물 (1B.1)은 3a.2에서 설명된 바와 같이 히드록시산과 반응된다.

3b.2 1b.2에서 설명된 합성의 말미에 얻어진 식 R-T_B-X₂-COOH의 화합물(1B.2)로부터 니트로소유도체를 얻기 위하여, 그 산은 이전에 설명된 바와 같이 대응하는 나트륨염으로 변환되고 화합물 Hal-X₁-OH과 반응되며, 얻어진 알코올은 3a.1에 설명된 바와 같이 처리된다.

4) 식 (II)의 니트로소유도체들의 합성

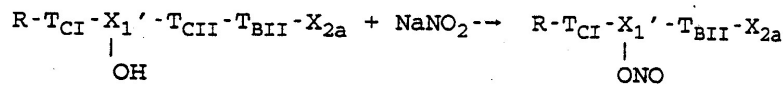
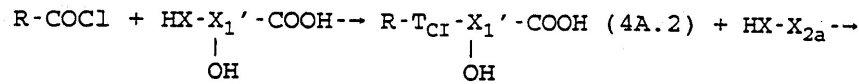
4a.1 스테로이드반응작용기가 카르복시기(일반식 R-COOH)이고 B₁의 전구체화합물이 위에서 정의된 X의 식 XH의 하나의 반응성작용기만을 함유하는 경우, R-COOH는 처음에 대응하는 할로젠화아실로 변환되거나 1a.1에 기재된 바와 같이 카르복시기를 활성화시키는 작용제로 처리된 다음, 히드록시-산화합물의 HX작용기와 반응되고, 상기 작용기는 B₁의 전구체화합물에 붙어서 존재하는 것과 동일하거나 다르며, 상기 히드록시-산은 다음의 식을 가지고:



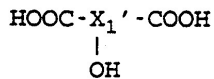
여기서 X₁'은 -NO기가 연결되게 하는 산소원자가 없다면 위에서 정의된 Y'이며, X는 위에서 정의된 바와 동일하다.

스테로이드분자와의 반응에서의 결과로서 생긴 화합물의 유리카르복시작용기는, R-COOH산 및 B의 전구체화합물 간의 반응을 위해 이전의 1a.1에서 설명된 바와 같이, B₁의 전구체화합물의 분자에 존재하는 작용기와 반응된다. 최종단계에, 알코올은 3a.1에 기재된 바와 같이 니트로소-유도체로 변환된다.

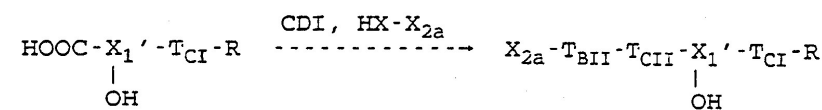
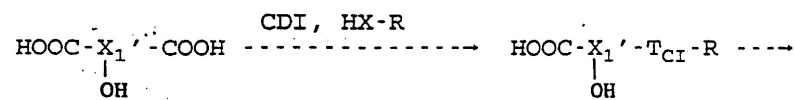
그 반응체계는 예로서 RCOCl 산 할로젠화물로부터 시작하는 다음과 같다:



4b. 반응성 스테로이드작용기가 OH기이고 B₁의 전구체화합물이, 그 HX(X는 위에서 정의됨)가 OH와 동일하거나 다른, 일반식 XH의 반응기를 함유하는 경우, 합성은 다음 식의 히드록시이산화합물로부터 시작하여 수행된다:



여기서 X₁'은 위에서 정의된 바와 같고, 상기 히드록시이산화합물은 이전의 1a.1에서 설명된 조건들 하에서 카르복시기를 활성화시키는 작용제의 등몰량으로 처리된 다음, 스테로이드반응작용기와 반응된다. 후속단계에서, 제2의 카르복시작용기는 제1의 것을 위해 이전에 만들어진 활성화작용제로 처리되고, 다음의 체계에 따라 B₁의 전구체화합물과 반응된다:



얻어진 화합물은 3a.1에 설명된 바와 같이 반응된다.

본 발명의 대상이 되는 화합물들은 이 기술분야에서 잘 알려진 방법들에 따른 비경구, 경구(oral) 및 국소적(topic) 사용을 위한 대응하는 약제조성물들로 통상의 부형제들(excipients)과 함께 제제(製劑)되며, 예를 들어 "Remington's Pharmaceutical Sciences 15a ed."을 참조.

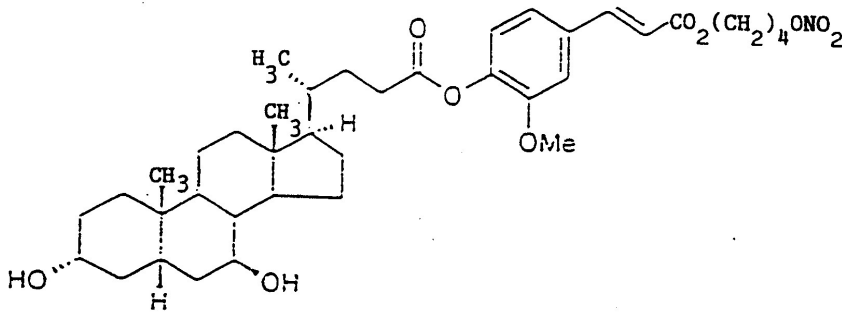
이러한 제제물들에서의 활성성분(active principle)의 물 주성분의량은 대응하는 전구체약제의 사용과 동일하거나 그것에 비해 적다.

날마다 투여가능한 투여량(dose)은 전구체약제들의 투여량과 같거나, 그보다 낮다. 일일 투여량은 그 분야의 출판물 이를테면 "Physician's Desk reference" 등에서 찾아볼 수 있다.

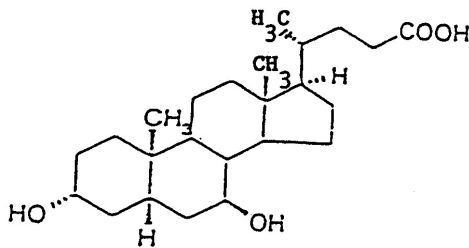
다음의 예들은 발명의 설명을 목적으로 하는 것이고 그것들로 한정하고자 하는 것은 아니다.

예 1

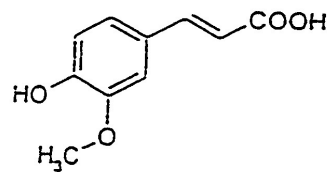
3-[4-[(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란(dihydroxycolan)-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-니트록시부틸에스테르의 제조



여기서 전구체스테로이드는 식 (XL)의 우르소데옥시콜린산이며, B의 전구체는 식 (DII)의 페룰산(ferulic acid)



(XL)



(DII)

a) 3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-프로펜산 4-브로모부틸에스테르의 합성

THF(400mℓ) 내의 3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-프로펜산(10g, 51.5mmol) 용액에 트리페닐포스핀(2.7g, 10.3mmol) 및 4브롬화탄소(34.16g, 10.3mmol)를 첨가하고 그 용액을 실온에서의 자기(magnetic)교반 하에 48시간 동안 놓아둔다. 그 고체는 여과된 다음 대임계압력(reduced pressure)에서 증발된다. 얻어진 원생성물은 n-헥산(hexane)/초산에틸(ethyl acetate) 7/3으로 용리(elution)하는 실리카겔에 대한 크로마토그래피에 의해 정제된다. 9g의 3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-프로펜산 4-브로모부틸에스테르가 얻어진다. 융점(M.p.) = 86~89℃.

b) 3-[4-[(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-브로모부틸에스테르의 합성

(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란-24-오익산(oic acid)(2.9g, 7.38mmol)이 클로로포름(25mℓ) 및 디메틸아세트아미드(25 mℓ)에 녹아있는 용액에, 3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)-2-프로펜산 4-브로모부틸에스테르(2.73g, 8.28mmol)가 교반 중에 첨가된다. 0℃로 냉각된 그 용액에, 교반을 유지하면서, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(2g, 9.7mmol) 및 4-디메틸 아미노피리딘(100mg, 0.81mmol)이 첨가된다. 1시간 후 그 혼합물은 실온까지 가열되며, 24시간 후 침전물은 여과되고, 그 용매는 대임계압력에서 증발된다. 잔류물은 초산에틸(150mℓ)로 처리되고 물(3X 100mℓ)로 씻어진다. 유기상(organic phase)이 황산나트륨으로 무수화되고 그 용매는 증발된다. 얻어진 원류생성물은 n-헥산/초산에틸 1/9로 용리하는 실리카 겔칼럼에 대한 크로마토그래피에 의해 정제된다. 2.5g의 3-[4-[(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-브로모부틸에스테르가 얻어진다.

c) 3-[4-[(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-니트록시부틸에스테르의 합성

아세트니트릴(20mℓ) 및 테트라히드로퓨란(5mℓ) 내의 3-[4-[(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-브로모부틸에스테르(2.3g, 3.27mmol) 용액에 질산은(0.84g, 4.94mmol)이 교반 중에 첨가되고 그 혼합물은 자기교반 하에 6시간 동안 80℃로 가열된다. 반응이 끝났을 때 침전물은 여과되고 용매는 증발된다. 얻어진 원생성 물은 염화메틸렌/초산에틸 3/7로 용리하는 실리카겔칼럼에 대한 크로마토그래피에 의해 정제되어, 1.5g의 3-[4-[(3α,5β,7β)-3,7-디히드록시콜란-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-니트록시부틸에스테르가 얻어진다. 총 수득율은 32%이다.

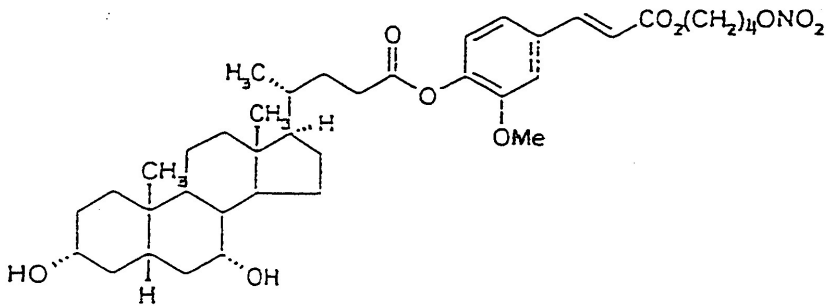
원소분석

계산값(calculated) C 66.55% H 8.08% N 2.04%

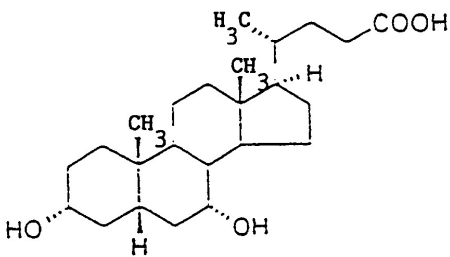
실측값(found) C 66.59% H 8.14% N 1.99%

예 2

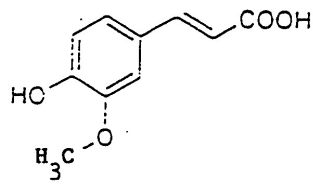
3-[4-[(3 α ,5 β ,7 β)-3,7-디히드록시콜란-24-오일옥시]-3-메톡시페닐]-2-프로펜산 4-니트록시부틸에스테르의 제조



여기서 전구체스테로이드는 식 (XLI)의 케노데옥시콜린산(chenodeoxycholic acid)이고 B 전구체는 식 (DII)의 페룰산



(XLI)



(DII)

이 화합물은 예 1에 보고된 절차에 따라 제조된다. 총 수득율은 28%이다.

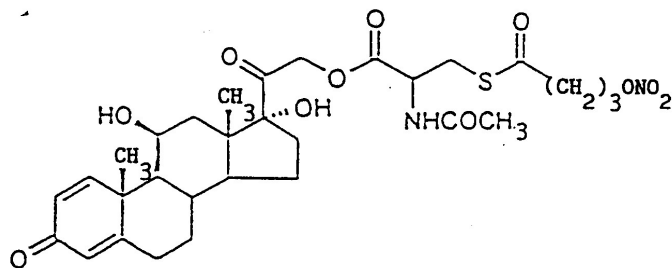
원소분석

계산값(calculated) C 66.55% H 8.08% N 2.04%

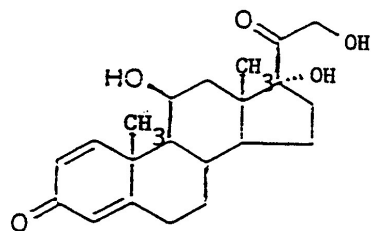
실측값(found) C 66.64% H 8.13% N 1.94%

예 3

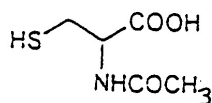
(11 β)-11,17-디히드록시-21[N-아세틸-S-(4-니트록시부티로일)시스테인닐옥시]-프레그(pregn)-1,4-디엔-3,20-디온(dione)의 조제



여기서 전구체스테로이드는 식 (XLII)의 프레드니솔론이고 B의 전구체는 식 (CVIII)의 N-아세틸시스테인



(XLII)



(CVIII)

a) N-아세틸-S-(4-브로모부티로일)시스테인의 합성

클로로포름(50ml) 내의 4-브로모낙산(bromobutyric acid)(5.1g, 30.6mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸(5.61g, 34.6mmol)의 용액이 실온에서 교반 중에 1시간 동안 놓여진다. 반응혼합물에 N,N'-디메틸포름아미드(5ml)에 녹아있는 N-아세틸시스테인(5g, 30.6mmol)과 나트륨에틸레이트(50mg)가 교반 중에 첨가된다. 24시간 후 그 용액은 HCl 1% 및 소금물로 세정되고 대임계압력에서 증발된다. 얻어진 원생성물은 초산에틸/클로로포름 7/3으로 용리하는 실리카겔칼럼에 대한 크로마토그래피에 의해 정제되어, N-아세틸-S-(4-브로모부티로일)시스테인이 얻어진다.

b) (11β)-11,17-디히드록시-21[N-아세틸-S-(4-브로모부티로일)시스테인닐옥시]-프레군-1,4-디엔-3,20-디온의 합성

0°C로 냉각되고 교반 하에 유지되는 테트라히드로퓨란(100ml) 내의 N-아세틸-S-(4-브로모부티로일)시스테인(2.7g, 8.64mmol) 및 (11β)-11,17,21-트리히드록시프레군-1,4-디엔-3,20-디온(3.2g, 8.86mmol)의 용액에, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드(1.9g, 9.2mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(100mg, 0.8mmol)이 첨가된다. 1시간 후 그 혼합물은 실온으로 가열되고, 24시간 후 침전물이 여과되고, 용매는 대임계압력에서 증발된다. 잔류물은 초산에틸(150ml)로 처리되고 물(3X 100ml)로 세정된다. 그 유기상을 황산나트륨으로 무수화한 후, 용매는 증발된다. 얻어진 원생성물은 클로로포름/초산에틸 3/7로 용리하는 실리카겔칼럼에 대한 크로마토그래피에 의해 정제되어, 0.94g의 (11β)-11,17-데히드록시-21[N-아세틸-S-(4-브로모부티로일)시스테인닐옥시]-프레군-1,4-디엔-3,20-디온이 얻어진다.

c) (11β)-11,17-디히드록시-21[N-아세틸-S-(4-니트록시부티로일)시스테인닐옥시]-프레군-1,4-디엔-3,20-디온의 합성

아세트니트릴(10ml) 및 테트라히드로퓨란(5ml) 내의 (11β)-11,17-데히드록시-21[N-아세틸-S-(4-브로모부티로일)시스테인닐옥시]-프레군-1,4-디엔-3,20-디온(0.8g, 1.28mmol)의 용액에, 질산은(0.4g, 2.35mmol)이 교반 중에 첨가되고 그 혼합물은 자기교반 하에 20시간 동안 80°C로 가열된다. 이 반응의 말미에 침전물은 여과되고 용매는 증발된다. 얻어진 원생성물은 염화메틸렌/초산에틸 3/7로 용리하는 실리카겔칼럼에 대한 크로마토그래피에 의해 정제되어, (11β)-11,17-데히드록시-21[N-아세틸-S-(4-니트록시부티로일)시스테인닐옥시]-프레군-1,4-디엔-3,20-디온이 얻어진다. 총 수득율은 12%이다.

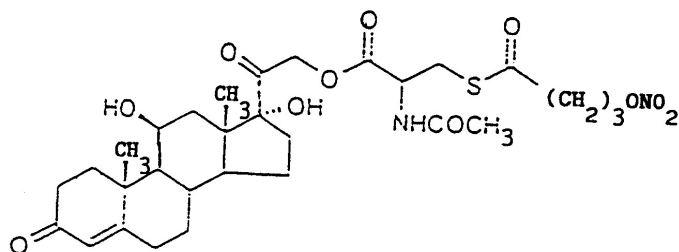
원소분석

계산값(calculated) C 56.59% H 6.33% N 4.40% S 5.04%

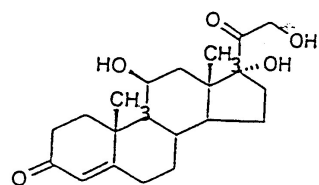
실측값(found) C 56.63% H 6.38% N 4.36% S 5.01%

예 4

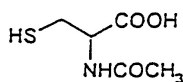
(11 β)-11,17-디히드록시-21[N-아세틸-S-(4-니트로시부티로일)시스테인옥시]-프레곤-1,4-엔(ene)-3,20-디온의 제조



여기서 전구체스테로이드는 식(XLIII)의 히드로코르티손(hydrocortisone)이고 B의 전구체는 식 (CVIII)의 N-아세틸시스테인



(XLIII)



(CVIII)

이 화합물은 예 3에서 보고된 절차에 따라 제조된다. 총 수득율은 15%이다.

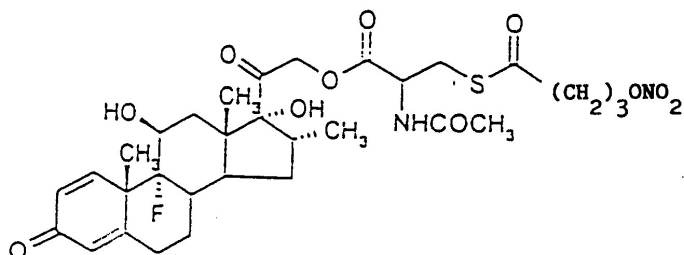
원소분석

계산값(calculated) C 56.37% H 6.78% N 4.39% S 5.02%

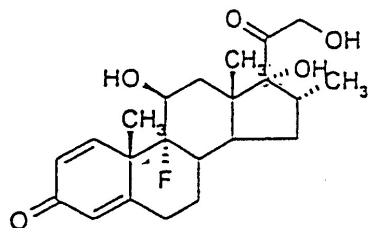
실측값(found) C 56.39% H 6.81% N 4.31% S 4.93%

*예 5

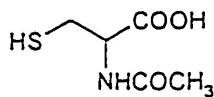
(11 β ,16 α)-9-플루오로-11,17-디히드록시-21[N-아세틸-S-(4-니트로시부티로일)시스테인옥시]-16-메틸그레곤-1,4-디엔-3,20-디온의 제조



여기서 전구체스테로이드는 식 (XLIV)의 데사메타손이고 B의 전구체는 식 (CVIII)의 N-아세틸시스테인



(XLIV)



(CVIII)

이 화합물은 예 3에서 보고된 절차에 따라 제조된다. 총 수득율은 17%이다.

원소분석

계산값(calculated) C 55.68% H 6.18% N 4.19% S 4.79%

실측값(found) C 55.72% H 6.22% N 4.15% S 4.75%

약리 시험

예

급성독성(acute toxicity)

급성독성은 캐눌러(cannula)에 의해, 카르복시메틸셀룰로오스 2% w/v의 수용성서스펜션으로 입(os)을 통해, 시험되는 화합물들의 각각의 일회 투여량 20g을 계량하여 10마리 쥐들로 된 군에 투여함으로써 평가되었다.

이 동물들은 14일 동안 관찰되었다. 100mg/Kg의 투여량의 투여 후에서조차도 그 군의 어떠한 동물에서도 아무런 중독증상은 나타나지 않았다.

예 F1

N^W -니트로-L-아르기닌-메틸에스테르(L-NAME)를 갖는 생체(vivo)모델에서의 실험: 본 발명에 따른 전구체스테로이드들의 및 대응 화합물들의 L-NAME에 의해 유발된 내피계 기능장애에 대한 효과

채택된 실험모델은 "J. Clin. Investigation 90, 278-281, 1992"에 따른 것이다.

내피계 기능장애는 L-NAME 투여에 의해 유발된 혈관내피 또는 심장혈관 손상(혈액고혈압증)과, 간장손상(GPT증가)을 판단하여 평가되었다.

동물들(긴 에반스 쥐들(long evans rats), 평균중량 350-450g)은 아래에 설명된 바와 같은 군들로 분류되었다. L-NAME을 받아들이는 군은 4주 동안 음료수에 400mg/l의 농도로 용해된 상기 화합물로 처리되었다. 다음의 군들(군 당 10마리 동물들)이 만들어졌다:

A) 대조군들:

1°군: 처리: 담체(생리용액)만

2°군: 처리: 담체 + L-NAME

B) 약제로 처리된 군들

3°군: 처리: 담체 + 약제

4°군: 처리: 담체 + 약제 + L-NAME.

시험에서 선별된 약제들은 본 발명에 따른 히드로코르티손, 데사메타손, 프레드니솔론, 케노데옥시콜린산, 우르소데옥시콜린산 및 대응 유도체들이다.

본 발명에 따른 히드로코르티손, 데사메타손, 프레드니솔론 및 그것들의 대응하는 화합물로 각각 처리되는 쥐들의 그러한 군들에서, 혈압이 판정되었다.

본 발명에 따른 우르소데옥시콜린산, 케노데옥시콜린산 및 그것들의 대응하는 화합물들로 각각 처리되는 쥐들의 그러한 군들에서, GPT가 판정되었다.

각 약제는 4주 동안 하루에 한번 복강내(intraperitoneal; i.p.) 경로로 투여되었다.

4 주의 말미에 물에 접근하지 못하게 막았고 24시간 후에 그 동물들은 희생되었다.

마지막 투약 후 4시간에 혈압이 판정되었다.

혈관내피계에 대한 손상이 상기와 같이 L-NAME으로 야기된 심장혈관효과에 의해 판정되었다(혈압의 증가). 간 손상은 희생 후의 글루타민-초성트랜스아미나제의 평가에 의해 판정되었다(GPT 증가).

결과들은 표 1 및 2에 보고되어 있다. %혈압 및 GPT 값들은 제1대조군의 동물들에서 발견된 대응하는 값들을 말한다. 이 그룹에서의 혈압의 평균값은 105mmHg이었다.

얻어진 결과들은 스테로이드전구체들이 간 손상(우르소데옥시콜린산 및 케노데옥시콜린산) 및 동맥고혈압증(히드로코르티손, 데사메타손, 프레드니솔론)을 야기함을 보여준다. 처리된 쥐들의 GPT 및 혈압값들은 L-NAME 없이 약제로 처리된 대응 군들과 L-NAME으로 처리된 대조군들 모두에 비해 높다. 그 대신 발명의 생성물들은, L-NAME으로 미리 처리되지 않은 동물들에서조차, 대응하는 전구체들에 비하여 더 나은 내성이 있다.

예 F2

시험 4: B 또는 B₁의 전구체들을 제조하는데 사용된 어떤 물질들의 DPPH로부터의 라디칼생성의 억제

이 방법은, DPPH(2,2-디페닐-1-피크릴-히드라질)가 화합물형성 라디칼들로서 사용되는 비색(colorimetric)시험에 기초한다(M.S. Nenseter et al., Atheroscler. Thromb. 15, 1338-1344, 1995).

처음에 최종농도 100μM의 시험되는 물질들의 메탄올의 용액들이 준비된다. 0.1ml의 각각의 이러한 용액들은 1ml의 메탄올용액 0.1M의 DPPH의 알리쿼트(aliquot)들에 첨가되어 최종체적은 1.5ml로 된다. 이 용액들이 실온에서 빛을 피하여 30분 동안 보관된 후, 517nm 파장에서의 흡광도가 판독된다. 흡광도는 동일한 농도의 DPPH를 함유한 용액의 흡광도에 대하여 감소되는 것으로 판명되었다.

라디칼들의 생성을 억제하는 시험화합물의 효능, 다르게는 상기 안티라디칼 활동도는 다음의 식으로 표현된다:

$$(1 - A_S / A_C) \times 100$$

여기서 A_S 및 A_C는 각각 시험되는 화합물과 함께 DPPH를 함유한 용액의 흡광도값 및 DPPH만을 함유한 용액의 흡광도값이다.

본 발명에 따른 B 또는 B₁의 전구체로서 사용될 수 있는 화합물은, 그것이 DPPH로부터 라디칼생성을 50% 이상으로 억제한다면 시험4를 충족시킨다.

표 3에는 다음의 화합물들로 한 상기 시험에서 얻어진 결과들이 보고되어 있다: N-아세틸시스테인, 시스테인, 페룰산, (L)-카르노신, 겐티신산(gentisic acid), 4-티아졸리딘카르복시산 및 2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산.

표 3은 다음의 내용을 보여준다:

N-아세틸시스테인, 시스테인, 페룰산, (L)-카르노신, 겐티신산은, 그것들이 50%보다 높은 범위에서 DPPH에 의해 야기된 라디칼들의 생성을 억제하므로 시험 4를 충족시킨다. 그러므로 그것들은 본 발명에 따른 화합물들의 합성에서의 B화합물의 전구체들로서 사용될 수 있다.

4-티아졸리딘카르복시산 및 2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산은, 그것들이 DPPH로부터 라디칼생성을 억제하지 못하므로 시험 4를 충족시키지 않는다. 그러므로 그것들은 시험 5를 충족시키는 때에 B 또는 B₁의 전구체들로서 사용될 수 있다.

예 F3

시험 5: B, B₁ 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체들로서 사용되는 화합물들로, Fe^{II}로부터의 라디칼생성의 억제

4-티아졸리딘카르복시산 및 2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산의 10⁻⁴M 메탄올용액들의 0.1ml 알리퀴드들이, 0.2ml의 2mM 테옥시리보스, 0.4ml의 완충인산염 pH 7.4 100mM와 0.1ml의 1mM Fe^{II}(NH₄)₂(SO₄)₂를 2mM HCl에 혼합하여 형성된 수용액을 담고있는 시험튜브들에 첨가된다. 그 후 시험튜브들은 37℃의 온도에서 1시간 동안 유지된다. 그 후 각 시험튜브에 0.5ml의 2.8% 트리클로로초산수의 용액 및 0.5ml의 수용액 0.1M 티오바르비투르산이 그 순서대로 첨가된다. 기준블랭크(reference blank)가 시험화합물 메탄올용액들의 전술한 0.1ml 알리퀴드들을 0.1ml의 메탄올로 치환함으로써 구성된다. 시험튜브들은 단혀지고 오일조(oil bath)에서 100℃로 15분 동안 가열된다. 핑크착색이 전개되고 그 세기는 라디칼 산화성 열화를 겪은 테옥시리보스의 양에 비례한다. 그 용액들은 실온에서 냉각되고 532nm 파장에서의 그것들의 흡광도들은 블랭크에서 판독된다.

Fe^{II}로부터 라디칼생성에 대하여 B, B₁ 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체들(여기서 자유원자가는 앞서의 정의와 같이 포화(saturation)됨)에 의해 유발된 억제는 다음의 식에 의하여 백분율로서 판정된다:

$$(1 - A_S / A_C) \times 100$$

여기서 A_S 와 A_C는 각각 시험되는 화합물 및 철염(iron salt)을 함유한 용액의 흡광도값과 철염만을 함유한 용액의 흡광도값이다.

그 결과들은 표 4에 보고되어 있고, 표 4는 두 산들이 Fe^{II}로부터의 라디칼생성을 50%보다 높은 백분율로 억제하므로 시험 5를 충족시킴을 보여준다. 그러므로 두 산들인 4-티아졸리딘카르복시산 및 2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산은 본 발명에 따른 화합물들을 얻기 위한 B, B₁ 또는 C = -T_C-Y-H의 전구체들로서 사용될 수 있다.

예 F4

예 F1은 세 군의 쥐들(각 군은 10마리로 됨), 즉 L-NAME을 받지 않은 하나의 대조군 및 L-NAME을 받은 두 군들로 반복되었고, 다음과 같이 복강내(i.p.) 투여되었다:

- 대조군(L-NAME을 받지 않음): 담체(생리용액),
- L-NAME을 받고 동시에 동일한 상기 담체 내의 25mg/kg(0.064mmol/kg)의 텍사메타손 + 10.4mg/kg(0.064mmol/kg)의 N-아세틸시스테인이 투여된 제1군(b 군- 비교예),
- L-NAME을 받고 동일한 상기 담체 내의 본 발명(예 5 참조)에 따른 42.5mg/kg(0.064mmol/kg)의 텍사메타손유도체가 투여된 제2군(c 군).

이 실험에서 혈관내성, 즉 혈압의 상승(혈관손상)은 b 및 c군들에서 관정되었고 대조군 a의 백분율을 100%라고 가정하고 그것에 대한 백분율들로서 표현되었다.

그 결과들은 표 5에 보고되어 있고 표 5는 b 군(비교예)에 투여된 혼합물이 동물들에서 본 발명(c 군)의 화합물보다 높은 혈압상승을 유발하였음을 보여준다.

예 F5

예 F1은 세 군의 쥐들(각 군은 10마리로 됨), 즉 L-NAME을 받지 않은 하나의 대조군 및 L-NAME을 받은 두 군들로 반복되었고, 다음과 같이 복강내 투여되었다:

- 대조군(L-NAME을 받지 않음): 담체(생리용액),
- L-NAME을 받고 동시에 동일한 상기 담체 내의 100mg/kg(0.25mmol/kg)의 우르소데옥시콜린산 + 49.5mg/kg(0.25mmol/kg)의 페룰산이 투여된 제1군(d 군- 비교예),
- L-NAME을 받고 동일한 상기 담체 내의 본 발명(예 1 참조)에 따른 175mg/kg(0.25mmol/kg)의 우르소데옥시콜유도체가 투여된 제2군(e 군).

이 실험에서 간내성, 즉 GPT의 상승(간 손상)은 d 및 e 군들의 동물들에서 관정되었고 대조군 a의 백분율을 100%라고 가정하고 그것에 대한 백분율들로서 표현되었다.

그 결과들은 표 6에 보고되어 있고 표 6은 d 군(비교예)에 투여된 혼합물이 동물들에서 본 발명(e 군)의 화합물보다 높은 GPT상승을 유발하였음을 보여준다.

[표 1]

L-NAME으로 처리된 및 처리되지 않은 동물들(쥐들)에서의, 본 발명에 따른 히드로코티손, 덱사메타손 및 프레드니솔론과 대응 유도체들의 혈관내성의 연구. 혈관내성은 L-NAME으로 처리되지 않고 담체(생리용액)만으로 처리된 대조군에 대한 혈압의 %변화(고혈압)로 표시됨.				
화합물	L-NAME으로 처리되지 않은 동물들		L-NAME으로 처리된 동물들	
	투여량 mg/kg i.p.	혈압변화 %	투여량 mg/kg i.p.	혈압변화 %
담체	-	100	-	140
히드로코티손	10	115	5	160
히드로코티손유도체 예 4	10	98	5	120
덱사메타손	5	125	25	170
덱사메타손유도체 예 5	5	103	25	125
프레드니솔론	10	119	15	165
프레드니솔론유도체 예 3	10	102	15	110

[표 2]

L-NAME으로 처리된 및 처리되지 않은 동물들(쥐들)에서의, 본 발명에 따른 케노데옥시콜린산 및 우르소데옥시콜린산과 대응 유도체들의 GPT분석평가(assay)에 의해 판정된 간손상의 연구. L-NAME으로 처리되지 않고 담체(생리용액)만으로 처리된 대조군에 대한 GPT의 %변화.		
화합물	L-NAME으로 처리되지 않은 동물들	L-NAME으로 처리된 동물들

	투여량 mg/kg i.p.	GPT변화 %	투여량 mg/kg i.p.	GPT변화 %
담체	-	100	-	230
케노데옥시콜린산	100	150	100	350
케노데옥시콜린산유도체 예 2	100	105	100	130
우르소데옥시콜린산	100	130	100	276
우르소데옥시콜린산유도체 예 1	100	103	100	123

[표 3]

시험 4: DPPH로부터의 라디칼생성을 억제하는 어떤 물질들의 유효성 선별	
화합물	DPPH로부터 라디칼생성억제 %
용매	0
N-아세틸시스테인	100
시스테인	100
페룰산	100
(L)-카르노신	80
겐티신산	80
2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산	0
4-티아졸리딘카르복시산	0

[표 4]

시험 5: Fe ^{II} 에 의해 유발된 라디칼생성을 억제하는 열거된 물질들의 유효성 연구	
화합물	Fe ^{II} 로부터 라디칼생성억제 %
백색	0
2-옥소-4-티아졸리딘카르복시산	100
4-티아졸리딘카르복시산	100

[표 5]

L-NAME으로 처리되고 본 발명에 따른 예 5의 덱사메타손 + N-아세틸시스테인의 혼합물과 덱사메타손의 유도체로 복강내 투여된 동물들(쥐들)의 혈관내성의 연구. 혈관내성은 L-NAME으로 처리되지 않고 담체만으로 처리된 대조군에 대한 혈압의 %변화(고혈압).		
화합물	투여량 mg/kg i.p.	혈압변화 %
대조군	-	100
b 군 - 비교예 덱사메타손(A) + N-아세틸시스테인(B)	25(A)+10.4(B)	170
c 군 덱사메타손유도체 예 5	42.5	125

[표 6]

L-NAME으로 처리되고 본 발명에 따른 예 1의 우르소데옥시콜린산 + 페룰산의 혼합물과 우르소데옥시콜린산의 유도체로 처리된 동물들(쥐들)의 간내성의 연구. 간손상은 L-NAME으로 처리되지 않고 담체만으로 처리된 대조군에 대한 GPT의 % 변화.		
화합물	투여량 mg/kg i.p.	혈압변화 %
대조군	-	100
d 군 - 비교예 우르소데옥시콜린산(C) + 페룰산(D)	100(C)+49.5(D)	180
e 군 우르소데옥시콜린산유도체 예 1	175	123

발명의 효과

본 발명에 따른 화합물들은, 보다 나은 내성(tolerability) 및/또는 효험이란 점에서, 스테로이드제품들이 일반적으로 큰 이점을 가지고 사용되는 병적 상태의 처리에 치료적으로 유용하게 하게 된다.