(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6] C07C 401/00 A61K 31/59		(45) 공고일자	2000년11월15일
		(11) 등록번호	10-0271461
		(24) 등록일자	2000년08월16일
(21) 출원번호	10-1994-0701503	(65) 공개번호	특1994-0703339
(22) 출원일자	1994년05월06일	(43) 공개일자	1994년10월24일
번역문제출일자	1994년05월06일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP 92/02577	(87) 국제공개번호	WO 93/09093
(86) 국제출원일자	1992년11월06일	(87) 국제공개일자	1993년05월13일
(81) 지정국	EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 그리스 모나코 핀랜드 국내특허 : 아일랜드 오스트레일리아 캐나다 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 폴란드 미국		
(30) 우선권주장	9209658.5 1992년05월05일 영국(GB) 9123712.3 1991년11월07일 영국(GB)		

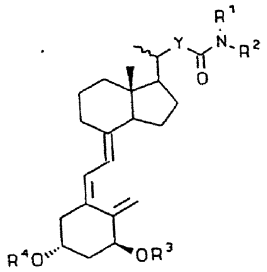
(73) 특허권자 리서치 인스티튜트 포 메디신 앤드 케미스트리 인코포레이티드 마우리스 엠.페체트
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 앰허스트 스트리트 49
(72) 발명자 헤스,로버트,헨리
미합중국 메사추세츠주 01890 윈체스터 사전트 로드 6
레디,가담,수바
미합중국 메사추세츠주 02173 렉싱톤 카타딘 드라이브 510
세티,순다라,카투감,스리니바사세티
미합중국 메사추세츠주 02140 캠브리지 린지 애비뉴 402
(74) 대리인 주성민

심사관 : 박창희

(54) 비타민 D 아미드 유도체

요약

하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 대응하는 5, 6-트랜스 이성질체로 이루어진 신규의 12α-히드록시 비타민 D 유도체 및 그의 20-에피 동족체]



(I)

식 중, Y는 탄소 원자수 4이하의 알킬렌 또는 알케닐렌기를 나타내고, R^1 및 R^2는 각각 수소 원자 또는 저급 알킬 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 R^1R^2N-은 헤테로시클릭기를 나타내고, R^3 및 R^4는 각각 수소 원자 또는 O-보호기를 나타낸다. R^3 및 R^4가 수소 원자 또는 대사상 변화되기 쉬운 O-보호기를 나타내는 활성 화합물을 강력한 세포 조절 효과 및 최소한의 칼슘 대사에 대한 영향을 나타낸다.

명세서

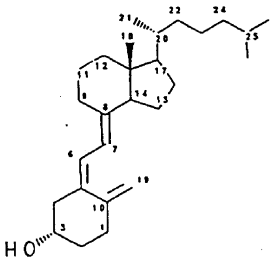
[발명의 명칭]

비타민 D 아미드 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 비타민 D 동족체, 더욱 특별하게는 17-위치에 변형된 측쇄를 가지며 세포 조절 활성을 나타내는 1α-히드록시 비타민 D_3 동족체에 관한 것이다.

하기 일반식의 비타민 D_3는 장에서의 칼슘 및 인의 흡수를 촉진하고, 혈장중의 칼슘 및 인의 농도를 적절하게 유지하고 부갑상선 호르몬 존재하에 골액 격실로부터의 칼슘의 이동을 자극하는 등 칼슘 대사에 중요한 역할을 한다.



약 20년 전에, 비타민 D가 생체 내에서 히드록실화 된다는 것이 밝혀졌는데, 간에서는 25-위치에서 또한 신장에서는 1α-위치에서 히드록실화가 일어난다. 히드록실화 산물인 1α, 25-디히드록시 대사산물을 생물학적으로 활성이 있는 물질이다. 이 발견에 의해 비타민 D의 많은 동족체를 합성하게 되었는데, 분석결과 1α-위치 및 24R- 또는 25-위치의 히드록실화가 화합물 또는 대사물이 칼슘 대사에 실질적인 영향을 미치는데 필수적이라는 것이 밝혀졌다. 상기한 바와 같이, 상기 히드록실기는 정상적으로는 생체 내에서 도입되고 1α-위치보다 24R- 또는 25-위치에서 더 용이하게 일어나지만, 미리 히드록실화시킨 비타민 D 동족체를 사용하면 그들의 활성 수준이 상승되고 그들의 작용 및 차후의 체외로의 배출이 빠르므로 실질적으로 유리하다는 것이 밝혀졌다. 1α-히드록실화된 비타민 D 유도체가 신부전증 환자에게 특히 유용하다는 것을 알 수 있을 것이다.

현재 사용되고 있는 히드록실화된 비타민 D동족체의 예로서 천연 대사물인 1α, 25-디히드록시 비타민 D3 및 생체 내에서 쉽게 25-히드록실호되는 1α-히드록시 비타민 D_3가 있다. 기타 유망하다고 알려진 화합물로서 1α, 24R-디히드록시 비타민 D_3, 상기 화합물의 D_2 동족에 및 24, 26- 및(또는) 27-위치에 불소 원자를 가진 1α, 25-디히드록시 동족체가 있다.(De Luca 및 Schnoes, Ann. Rev. Biochem. (1983), 52, pp411-439 및 De Luca 등, Top, Curr. Chem. (1979), 83 pp1-65참조).

더욱 최근에 천연 대사물 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3가 세포 대사에 추가의 작용을 한다는 것이 밝혀졌다. 상기 세포 조절 효과는 세포 성숙 및 분화의 자극 (Tanaka et al., Biochem. J. (1982), 204, pp713-719; Amento et al., J. Clin. Invest. (1984), 73, pp 731-739; Colston et al., Endocrinology(1981), 108, pp 1083-1086; Abe et al., Proc. Nat. Acad. Sci.(1981), 78, pp4990-4994) 및 면역 억제 효과, 예를 들면 인터루킨 II생산의 억제(Rigby, Immunology Today (1988), 9, pp54-58참조)를 포함한다. 또한 더욱 최근에는 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3의 면역강화 효과가 관찰되었는데, 이 화합물이 살균성 산소 대사물의 생산 및 백혈구의 주화학성 반응을 자극하는 것으로 밝혀졌다. (예를 들면, Cohen 등, J. Immunol. (1986), 136, pp1049-1053 참조). 백혈구가 예를 들면 침입 생명체에 붙거나 이를 포식하는 것(주화학성 반응) 및(또는) 수퍼옥사이드 및(또는) 기타 독성 산소 대사물을 생산하는 것에 의하여 다양한 감염에 대한 체내 방어에 중요한 역할을 한다는 것을 잘 공지되어 있다(예를 들면 Roitt, Brostoff 및 Male, 'Immunology' 2판(1989), C. V. Mosby, St. Louis, Sec 16.10-16.13 및 17.4-17.5 참조). 이 반응은 또한 미토겐(mitogen), 예를 들면 구조적으로 비타민 D 동족체와 매우 다른 발암 보조적인 포르발 에스테르 및 γ-인터페론에 의해 자극될 수 있다고 알려졌다.

이와 같은 세포 대사에 미치는 영향 때문에 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3는 본래 다양한 영역, 예를 들면, 건선, 염증 및 자가면역성 질환, 이상증식증 및 과형성증의 치료에서 감염 특히, 세균, 바이러스 및 진균의 감염에 대한 화학요법의 보조제, 및 단핵 식세포가 관련된 다른 치료 양태에서의 보조제로서 치료 활성을 갖는다. 1α, 25-디히드로시 비타민 D_3 및 1α-히드록시 비타민 D_3는 또한 고혈압(Lind 등, Acta Med, Scand. (1987), 222 pp423-427 참조), 및 당뇨병(Inomata 등 Bone Mineral (1986), 1, pp187-192참조)의 치료에 사용하도록 제안되어 있으며, 또한 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3는 발모를 촉진할 수 있으며(Lameet, 4March 1989, p478 참조), 좌창의 치료에 유용할 수 있다(Malloy 등, Tricontinental Meeting for Investigative Dermatology, Washington, 1989 참조)고 제안되어 있다. 그러나 원하는 세포 조절, 면역 억제 또는 면역강화 효과를 유발하기에 충분한 정도의 양으로 투여하면 허용할 수 없는 고칼슘혈증을 유발하는 경향이 있으므로, 칼슘 대사에 대한 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3 및 1α-히드록시 비타민 D_3의 이러한 강력한 영향 때문에 이와 같이 사용되지는 않는다. 이에 따라서, 칼슘 대사에는 영향을 덜 미치나, 여전히 원하는 세포 대사를 조절하는 신규의 동족체를 합성하려는 시도가 시작되었다.

목적하는 활성의 분리를 어느 정도 나타내는 신규 동족체에 대한 보고는 있었다. 따라서, 콜레스탄 측쇄의 통상적인 C_{25}-C_{27} 배위 대신에 24-위치에 시클로프로필기를 갖는 22, 23-불포화 1α, 24R-디히드록시 비타민 D_3 동족체이고, 건선 치료에 대해 임상시험 중인 화합물 MC-903은 보다 작은 고칼슘 효과를 나타내면서, 양에 있어서 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3에 필적할 만한 세포 성숙에 대한 효과를 나타내는 것으로 보고되어 있다[Calverley, Tetrahedron(1987), 43, pp4609-4619; 및 Holick, Arch. Dermatol. (1989), 125, pp1692-1696 참조]. 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3 의 동족체, 예를 들면 22-옥사[Abe 등, Endocrinology(1989), 124, pp2645-2647참조], 24- 및 26- 호모[Ostrem 등, J. Biol. Chem. (1987) 262, pp14164-14171 참조], 16-데히드로-23, 24-에티닐[Zhou 등, Blood(1989), 74 pp82-93참조] 및 19-노르-

10-디히드로[Perlman 등, Tetrahedron Lett. (1990), pp1823-1824 참조]에 대하여도 유사하게 보고되어 있다.

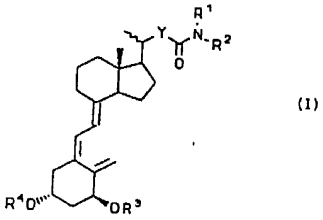
상기 문헌으로부터 어떠한 화합물이 세포 조절 활성을 보이는지 또는 어느 정도의 활성을 나타내는지를 추측하거나 또는 세포 조절 및 칼슘 대사에 관여하는 활성의 분리에 관여하는 인자를 결정하는 것은 불가능한 것으로 보인다. 따라서, 많은 연구 결과에 따르면 콜레스탄형 측쇄 또는 그의 동족체의 말단쪽에 위치한 히드록실기의 존재가 화합물이 중요한 세포 조절 활동을 나타내는데 필요하지만, 오스트렘(상기 Ostrem 등의 문헌 참조)의 발견에 의하면 단지 짧은 비치환 17-위치의 측쇄(예를 들면 호모- 또는 비스-호모-프레그난에서 처럼 이소프로필 또는 sec-부틸)만을 가진 동족체는 아주 상당한 분화 유도 활성을 나타내며 측쇄 히드록실기를 가진 상응하는 짧은 측쇄 화합물보다 더 강력하다고 한다. 일련의 이들 화합물들은 1α,ㅡ 25-디히드록시 비타민 D_3와 동일한 농도에서 세포 조절 활성을 나타내는 것으로 보이지만, 이들은 또한 칼슘대사에 상당한 영향을 미쳐, 그러한 활성은 1α, 25-디히드록시 비타민 D3의 활성에 비하여 10^2배 이하 감소된다.

따라서 이와 같은 화합물을 사용한 장기간의 치료, 특히 전신 투여가 요구되는 염증 및 자가면역질환, 이상증식증 및 과형성증 등의 치료에 장기간 사용되거나, 또는 건선 치료를 이한 경구 투여에 사용될 때 독성 누적의 문제를 유발할 수 있다.

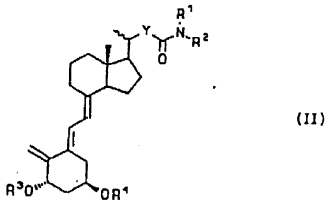
본 발명은 17-위치의 측쇄가 임의로 N-치환되거나 N, N-이치환된 카르바모일기로 끝나는 일련의 1α디히드록시 비타민 D 유도체 및 그의 20-에피 동족체가 칼슘 대사에는 최소한의 영향을 영향을 보이는 반면, 강력한 세포 조절 효과, 예를 들면 세포 분화 및 성숙의 유 도, 세포 생장의 억제 및(또는) 단핵구의 활성화[예를 들면, Styrt 등의 방법(Blood(1986), 67, pp334-342 참조)에 의해 측정]등의 효과를 갖는다는 놀라운 발견에 기초한 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 통상적인 1α, 25-디히드록시 비타민 D_3의 투여량의 100배를 투여할 때도, 쥐에서 혈장 칼슘 및 인 농도에 거의 영향을 미치지 않는다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 화합물은 치료에 유리한 칼슘 대사 활성(calcemic activity)에 대한 세포조절 능의 비를 갖는다.

본 발명의 화합물의 또다른 장점은 이들이 장의 1α, 25-디히드록시콜레칼시 페롤 수용체에 대한 친화서이 매우 낮다는 것이다.

본 발명은 하기 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)의 화합물을 포함한다.



(I)



(II)

상기 식 중, Y는 탄소 원자수 4 이하의 알킬렌 또는 알케닐렌기를 나타내고, R^1 및 R^2는 동일 또는 상이하며, 각각 수소 원자, 또는 저급 알킬 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로 시클릭기를 형성하고, R^3 및 R^4는 동일 또는 상이할 수 있고, 각각 수소 원자 또는 O-보호기를 나타낸다.

일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)는 20R 배위의 천연 비타민 D 유도체, 20S 배위의 에피-비타민 D 유도체, 및 그의 두 이성질체의 혼합물을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 상기 일반식들은 또한 R^3 및 R^4가 수소 원자를 나타내는 활성 화합물 및 R^3 및 R^4가 O-보호기인 그의 전구체(이 전구체들은 O-보호기 또는 보호기들이 대사상 변화되기 쉬운 경우 그 자체로 활성을 가짐)를 포함한다.

24- 또는 25-히드록실기를 갖지 않으며 많은 경우에 이 위치에서 히드록실화 될 수 없는 꽤 큰 길이의 비타민 D-유사 17-위치의 측쇄를 가진 활성 화합물(Ⅰ) 및 (Ⅱ)가 세포 조절 활성을 보인다는 사실은 상기 히드록실기가 필요하다는 것을 강력히 뒷받침하던 본 분야의 선행 발견들에 비추어 볼 때 예측하지 못한 것이었다. 25-히드록실화의 차단에도 불구하고 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)의 활성 화합물의 유용한 세포 조절 활성을 갖는다는 것은 유사한 측쇄를 갖고 있지만 1α-히드록실기가 없는 화합물에는 비타민 D 유사 활성이 없으며 사실적으로 비타민 D의 길항제로서 유용하다는 보고(미합중국 특허 제4,217,288호 참조)에 비추어 볼 때 더욱 놀라운 것이다.

또한 상기 1α, 24R-디히드록시 비타민 D_3 동족체 MC-903이 생체 내에서 대응하는 24-옥소 화합물로 산화되며, 이 대사물이 MC-903에 비하여 세포 생장 및 분화에 미치는 영향 면에서 상당히 감소된 활성을 보인

다는 것이 밝혀졌다.[Sψrensen 등, Biochemical Pharmacology(1990), 39, pp391-393 참조. 이는 본 발명의 24-옥소 및 동족 화합물에 관한 본 발명자들의 발견과 상반되게 24-옥소기의 도입이 세포 조절 활성의 불활성화를 초래한다는 것을 의미한다.

더욱이, 상기와 같이 본 발명의 활성 화합물에 의해 나타나는 세포 조절 및 칼슘 대사 활성은 서로 별개인 것으로 관찰되었는데, 이는 세포 조절 활성을 보이는 비타민 D 동족체에 관한 선행 기술로부터는 예측할 수 없었던 것이다.

세포 조절 활성에 있어서 일반식(Ⅰ)의 활성 5, 6-시스(5Z) 이성질체보다 약 10배 활성이 낮은 일반식(Ⅱ)의 활성 5, 6-트랜스(5E) 이성질체는 혈장 칼슘 농도의 증가에 대해서도 덜 영향을 미치므로 다시금 명백하고 예기치 않은 별개의 세포 조절 및 칼슘 대사(calcemic)활성을 보여준다.

상기 일반식에서 Y기는 0, 1 또는 2개의 이중결합을 함유할 수 있으며, 예를 들면 일반식-(R^A)m-(R^B)n-(여기서, R^A는 -CH=CH-이고, R^B는 $-CH_2-$이고, m은 0, 1 또는 2이고, n은 2m+n이 1, 2, 3 또는 4가 되게 하는 정수임)일 수 있다. Y는 유리하게는 C_{2-4}알킬렌기일 수 있다.

일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)에서 R^1 및(또는) R^2가 저급 알킬기를 나타낼 때, 이들은 예를 들면 C_{1-6}알킬기 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸기일 수 있다. 저급 시클로 알킬기는 예를 들면 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유한 기, 예를 들면 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실기일 수 있다. R^1R^2N-기가 헤테로시클릭기를 나타낼 때, 이는 예를 들면 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유할 수 있으며, 예를 들면 각각 5 또는 6개의 고리원을 가진 고리, 예를 들면 N-결합된 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 퓨리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 모르폴리노, 티아졸리디닐 또는 티아모르폴리노기 중 1 이상의 고리를 포함할 수 있다.

R^3 및 R^4가 O-보호기를 나타내는 경우에 이들은, 예를 들면 당업계에서 통상적으로 공지된 절단 가능한 O-보호기일 수 있다. 적합한 기는 에스테르화기 예를 들면, 실릴기, 예를 들면 트리(저급 알킬)시릴기(예를 들면, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴 또는 t-부틸디메틸실릴), 트리(아릴)실릴기(예를 들면, 트리페닐실릴), 및 혼합된 알킬-아릴실릴기; 산소 원자가 임의로 개입된 저급, 예를 들면, C_{1-6}알킬기(예를 들면, 메틸, 메톡시메틸 또는 메톡시에톡시메틸); 및 시클릭기 예를 들면 테트라히드로피라닐기이다. 에스테르화 O-보호기는 저급, 예를 들면, C_{1-6}알카노일, 예를 들면, 아세틸, 프로피오닐, 이소부티릴 또는 피발로일; 아로일(예, 7 내지 15 탄소 원자를 함유한 아로일), 예를 들면, 벤조일 또는 4-페닐아조벤조일; 저급 알칸 술포닐, 예를 들면, 임의로 할로겐화된 메탄 술포닐; 및 아렌 술포닐, 예를 들면, p-톨루엔 술포닐이다. 상기 O-보호된 유도체는 상기한 바와 같이 O-보호기가 생체내에서 대사상 변화되기 쉬운 경우에 상기 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)의 에테르 및 에스테르는 직접 치료에 사용될 수 있지만, R^3 및 R^4가 수소 원자를 나타내는 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)의 활성 1α, 3β-디올의 제조에 중간체로서 유용하다.

본 발명에 따른 활성 화합물은 세포 조절 활성을 갖고 있으면서도 실질적인 칼슘 대사(Calcemic) 효과가 없으므로 단독으로 또는 부가물로서 이상증식성 질환 특히 골수성 백혈병의 치료에 유용하다. 이들은 또한 감염의 화학요법 및 모든 다른 단핵 식세포가 관련된 치료 양태, 예를 들면 골질환 예를 들면 골화석증, 자가면역증, 숙주 조직 반응, 이식 거부, 및 염증성 질환, 이상증식성 및 과형성증 예를 들면 건선의 치료에 단독으로 또는 보조제로서 사용될 수 있다. 좌창, 탈모증, 광노화를 포함한 피부노화, 고혈압, 만성 관절 류마티스 및 천식 등도 본 발명에 따른 활성 화합물로 치료할 수 있다. 본 발명은 상기 질환의 치료 및 예방 및 상기 치료 및 예방을 위한 약제의 제조에의 상기 화합물의 사용을 포함한다.

본 발명자는 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅱ)의 활성 20R 이성질체는 활성 20S 에피-이성질체가 면역 억제 효과를 포함한 적용, 예를 들면 자가면역 및 염증성 질환, 류마티스성 관절염, 천식의 치료에 바람직할 수 있는 반면, 감염의 치료 예를 들면 조합 치료에 바람직할 수 있다. 이러한 견해는 예를 들면, 30-에피-비타민 D_3 등 족체에 관한 빈데럽 (Binderup) 등의 결과에 의해 뒷받침된다[Biochemical Pharmacology (1991), 42 (8), pp1569-1575참조].

본 발명에 따른 활성 화합물은 통상적인 경로 예를 들면 설하 투여를 포함한 경구 투여, 비경구투여, 직장 내 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위하여 제제화될 수 있다. 이렇게 하여 제조한 제약학적 조성물은 본 발명의 특징을 구성한다.

경구 투여용 조성물은 원하는 경우에 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 및(또는) 부형제를 함유할 수 있으며 고체 또는 액체일 수 있다. 조성물은 통상적인 형태 예를 들면, 정제, 피복정제, 캡슐, 로렌즈, 수성 또는 유성 현탁제, 액제, 에멀젼제, 시럽제, 엘릭시르, 및 사용전에 물(또는) 다른 적합한 액체 비이클로 희석하기에 적합한 건조 제품의 형태를 이룰 수 있다. 조성물은 유리하게 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 정제 및 캡슐을 원하는 경우에 결합제로서 통상적인 성분, 예를 들면 시럽, 아라비아 검, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제 예를 들면 락토스, 슈가, 옥수수 전분, 인산칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 윤활제, 예를 들면 마그네슘 스테아레이트, 활석, 폴리에틸렌글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예를 들면 감자 전분; 또는 허용되는 습윤제 예를 들면 소듐 라우릴 술페이트를 함유할 수 있다. 정제는 당업계에서 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다.

액체 조성물은 통상적인 부가제 예를 들면 현탁제, 예를 들면 솔비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/슈가 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰ㄹ스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화된 식용 지방; 에멀젼제, 예를 들면 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아라비아 검; 식용유 예를 들면 식물성유 예를 들면 낙화생유, 아몬드유, 분별된 코코넛유, 어간유를 포함할 수 있는 비수성 비이클, 오일성 에스테르 예를 들면 폴리솔베이트 80, 프로필렌글리콜, 또는 에틸 알콜; 및 보존제, 예를 들면 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산을 함유할 수 있다. 액체 조성물은 통상적으 로 예를 들면 젤라틴 내에 캡슐화 되어 투여 단위 형으로 제공될 수 있다.비경구 투여용 조성물은 주사 가능한 액체 담체 예를 들면 멸균된 발열원이 없는 물, 멸균된 퍼록시드가 없는 에틸 올레이트, 탈수 알콜 또는 프로

필렌글리콜 또는 탈수 알콜/프로필렌글리콜 혼합물을 사용하여 제조될 수 있으며, 정맥 내, 복강 내 또는 근육 중에 주사될 수 있다.

직장 내 투여를 위한 조성물은 통상적인 좌약 기재 예를 들면 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 사용하여 제조될 수 있다.

흡입에 의한 투여용 조성물은 통상적으로 자가 추진 투여용으로 예를 들면, 정량된 투여 형태, 예를 들면 추진제 예를 들면 정량 투여 밸브가 장착된 에어로졸 용기 중에 채워진 할로겐화된 탄화수소 중의 현탁제로서 제조된다.

저장기간을 연장시키기 위하여 본 발명의 조성물 중에 항산화제, 예를 들면 아스코르브산, 부틸화된 히드록시아니솔 또는 히드로퀴논을 첨가하는 것이 유리할 수 있다.

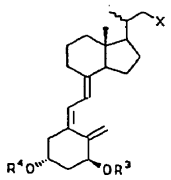
상기 조성물들 중 임의의 투여 단위 형태로 제조할 경우, 이들은 예를 들면 단위 투여 형태 당 본 발명에 따른 활성 화합물 0.05 내지 250㎍, 예를 들면 0.1 내지 50㎍을 함유할 수 있다. 원하는 경우에 조성물은 1종 이상의 다른 활성 성분을 함유할 수 있다.

본 발명에 따른 활성 화합물의 적합한 매일 투여량은 인자를 예를 들면 치료해야 할 증세의 심도 및 연령, 체중 및 치료 대상의 상태에 따라 0.1 내지 500㎍, 예를 들면 0.2 내지 100㎍일 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 하기 방법에 의해 제조할 수 있다.

A) 일반식(Ⅰ)의 화합물은 일반식(Ⅱ)의 대응하는 5, 6-트랜스 화합물을 이성질화하고, 필요한 경우 및(또는) 바람직한 경우 임의의 O-보호기를 제거하여 제조할 수 있다. 이성질화는 예를 들면 디술피드 또는 디셀레니드와 함께 요오드 처리, 또는 바람직하게는 삼중상 증감제의 존재하에 자외선 조사에 의해 수행될 수 있다. 일반식 (Ⅱ)의 1α-히드록시 화합물 자체는 예를 들면 본 명세서에서 참고문헌으로 인용된 영국 특허 제GB-A-2038834호에 기술된 바와 같이 알콜 존재하에 셀레나이트 에스테르 또는 이산화셀레늄 또는 셀렌산을 사용하여 대응하는 1-비치환 5, 6-트랜스 화합물을 산화하여 제조할 수 있다. 필요한 경우에, 1-비치환 5, 6-트랜스 화합물을 산화 조건하에 대응하는 5, 6-시스 비타민 유도체의 본래 위치의 이성질체화에 의해서 제조할 수 있다.

B) 일반식(Ⅰ) 또는 (Ⅱ)의 화합물은 하기 일반식(Ⅲ)의 화합물, 그의 알칼리 금속으로 금속화된 유도체 또는 대응하는 5, 6-트랜스 화합물을 원하는 측쇄 아미드기를 제공하는 1종 이상의 시약과 반응시키고, 필요한 경우 및(또는) 원하는 경우에는 임의의 O-보호기를 제거하여 제조될 수 있다.



(Ⅲ)

식 중, R^3 및 R^4는 상기에서 정의한 바와 같고 X는 옥소 또는 포스포라닐리덴기, $-Si(R^c)_3$, 또는 $-SO_2R^c$(여기서, R^c는 알킬 또는 아랄킬 도는 아릴기임), $-(CH_2)aL$(여기서, a는 0, 1 또는 2를 나타내고, L은 이탈기, 예를 들면 술포네이트 에스테르기, 예를 들면 저급 알킬 술포닐옥시, 저급 플루오로알킬 술포닐옥시 또는 아릴 술포닐옥시, 또는 더욱 바람직하게는, 할로겐 원자 예를 들면 염소, 브롬 또는 요오드를 나타냄)기, 또는 $-(CH_2)bR^5$(여기서, b는 0, 1, 2 또는 3을 나타내고, R^5는 시아노기, 또는 에스테르화된 카르복실 또는 티오카르복실기, 예를 들면 알콕시카르보닐, 아랄콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알킬티오카르보닐, 아랄킬티오카르보닐 또는 아랄티오카르보닐기를 나타냄)기를 나타낸다.

상기와 같은 방법으로 얻어진 일반식(Ⅱ)의 화합물을 원하는 경우에 방법(A)에 기술된 바와 같이 이성질체화되어 일반식(Ⅰ)의 화합물로 전환될 수 있다.

Y가 알킬렌기를 나타내는 일반식(Ⅰ) 또는 (Ⅱ)의 화합물을 제조하기 위하여 사용될 수 있는 방법(B)에 따른 반응은 하기 방법들이다.

B1) X가 상기에서 정의한 $-(CH_2)aL$기, 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체를 나타내는 일반식(Ⅲ)의 화합물과 하기 일반식(Ⅳ)의 아미드의 금속화 또는 2 금속화된 염 예를 들면, 알칼리 금속염 예를 들면 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기와의 반응에 의해 제조된 리튬염과의 반응.

$CH_3.CO.NR^1R^2$ (Ⅳ)

(식 중, R^1 및 R^2는 상기에 정의한 바와같음)

B2) 에스테르, 티오에스테르 또는 시아노기 R^5를 예를 들면 직접적으로 에스테르 또는 티오에스테르를 직접 아미노 분해시키거나, 또는 에스테르, 티오에스테르 또는 니트릴의 가수분해에 의해 얻어진 대응하는 유리산을 통하여 또는 그로부터 얻어진 산할로겐화물을 통하여 간접적으로 원하는 아미드기로 전환시키기 위한 X가 상기에 정의한 바와 같은 $-(CH_2)_bR^5$기를 나타내는 화합물(Ⅲ), 또는 대응하는 5, 6-트랜스 이성질체의 반응. 일반식(Ⅲ)의 니트릴은 부분적으로 가수분해되어 직접 R^1 및 R^2가 모두 수소 원자인 일반식(Ⅰ)의 화합물로 전환될 수 있다는 것을 알 수 있을 것이다.

B3) X가 상기에 정의한 $-(CH_2)_aL$기를 나타내는 화합물(Ⅲ), 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체를 1탄소 단편

예를 들면 금속 시아나이드 또는 금속화된 트리티안을 도입시키기 위한 시약과 반응시키고 이렇게 하여 도입된 기를 예를 들면 방법(B_2)에 기술된 바와 같이 원하는 $-CONR^1R^2$기로 전환시킴.

Y가 알케닐렌기를 나타내는 일반식(Ⅰ) 또는 (Ⅱ)의 화합물의 제조에 사용될 수 있는 방법(B)에 따른 반응에는 하기 방법이 있다.

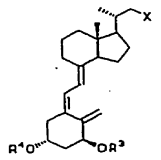
B4) X가 옥소기를 나타내는 화합물(Ⅲ), 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체를 비티그형 반응에 따라, 예를 들면 하기 일반식(Ⅴ)의 포스포란과 반응시키고, 필요한 경우에 전환시켜서, $-CONR^1R^2$기를 생성시키는 반응.

$(R^C)_3P=CH-(Y^1)p-R^D$ (Ⅴ)

식 중, Y^1은 탄소 원자수 20이하의 알킬렌 또는 알케닐렌기이고, P는 0 또는 1이고, R^c는 히드로카르빌기 예를 들면, 알킬 또는 아랄킬기 또는 페닐과 같은 아릴기이고, R^D는 상기에 정의한 바와 같은 아미노카르보닐기 $-CONR^1R^2$, 또는 그로 전환될 수 있는 전구체기, 예를 들면, 에스테르, 티오에스테르 또는 시아노기이다.

별법으로 포스포란(Ⅴ)는 금속화 실란$(R^c)_3Si-CHM-(Y^1)_p-R^D$에 의해 또는 금속화 술폰 $R^cSO_2-CHM-(Y^1)_p-R^D$(여기서, R^C, R^D, Y^1 및 P는 상기에 정의한 바와 같고 M은 금속 원자, 예를 들면 알칼리 금속 예를 들면 리튬 또는 나트륨임)으로 대체될 수 이고, 이 반응에 이어서 원하는 이중결합을 얻기 위해 중간체 히드록시-술폰을 나트륨 아말감을 사용하여 환원시킬 수 있다. 역으로 이들 반응은 X가 포스포라닐리덴기 $=P(R^C)_3$를 나타내는 일반식(Ⅲ)의 화합물 또는 X가 $-Si(R^C)_3$ 또는 $-SO_2R^C$(여기서, R^c는 상기에 정의한 바와 같음)인 일반식(Ⅲ)의 대응하는 금속화 유도체와 일반식 $HCO-(Y^1)_P-R^D$(여기서, P, R^D 및 Y^1은 상기에 정의한 바와 같음)의 알데히드를 사용하여 수행할 수 있다.

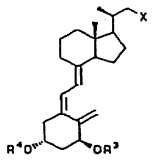
천연 비타민 D 유도체의 일반적인 20-위치 배위를 가진 일반식(Ⅲ)의 화합물, 즉 하기 일반식(Ⅲa)의 화합물



(Ⅲa)

및(또는) 그의 5, 6-트랜스 이성질체는 1α-히드록시 비타민 D_2 또는 그의 O-보호된 유도체로부터 22, 23-이중결합의 산화적 절단에 의해 제조될 수 있으며, 비타민 D_2 화합물은 바람직하게는 예를 들면 본 명세서에 참고 문헌으로 인용된 영국 특허 제GB-2114570호에 기술된 것과 같이 이산화황 또는 디아실아조 화합물로 디엘즈 알더 디에노필 부가물을 형성시킴으로써 안정화될 수 있다. 이와 같이하여 X가 옥소기를 나타내는 20S 화합물(Ⅲa)가 얻어진다.

상기 화합물(Ⅲa) 또는, 더욱 바람직하게는, 그의 디에노필 부가물은 예를 들면, 약 염기, 예를 들면 무기 염기 예를 들면 중탄산나트륨 또는 3급 유기 염기 예를 들면 DABCO(즉, 1, 4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄) 또는 DBU(즉, 1, 8-디아자비시클로 [5.4.0]운데크-7-엔)으로 처리하여 이성질화하여 20R 및 20S 이성질체의 혼합물을 얻고 이로부터 문헌[예를 들면 Calverly in Tetrahedron(1987), 43, pp4609-4619참조]에 공지된 바와 같이 크로마토그래피하여 순수환 20R 에피-이성질체, 즉 하기 일반식(Ⅲb)의 화합물



(Ⅲb)

(여기서, X는 옥소기를 나타냄)

또는 그의 디에노필 부가물을 분리할 수 있다. 별법으로, 에피-이성질체의 분리는 합성의 최종 단계를 포함하거나 그 전단계까지 진행된 후에 수행할 수 있다.

이렇게 하여 얻은 화합물(Ⅲa) 및 (Ⅲb) 또는 그의 혼합물 중의 옥소기 X는 환원에 의해서 히드록실기로 전환될 수 있으며 그에 따라서 예를 들면, 술포네이트 에스테르(예를 들면 토실레이트)로의 전환, 및 할로겐화물(예를 들면, 알칼리 금속 브롬화물)과의 반응에 의한 토실레이트기의 친핵성 치환에 의해 X가 $-(CH_2)_aL$(여기서, a는 0이고, L은 할로겐 원자를 나타냄)의 기를 나타내는 화합물로 환원될 수 있다. 이들 최종 화합물(Ⅲ) 및 그들의 5, 6-트랜스 이성질체는 예를 들면 방법(B3)에 기술된 바와 같이 예를 들면 금속 시안화물과 반응하여 X가 $-(CH_2)_bR^5$(여기서, b=0이고, 시아노기 R^5는 원하는 경우에 이어서 가수분해 및 에스테르화에 의해 개질될 수 있음)기를 나타내는 화합물(Ⅲ) 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체를 생성시킬 수 있다.

X가 $-(CH_2)_bR^5$(여기서, b는 1 또는 2이고, R^5는 상기에 정의한 바와 같음)기 나타내는 화합물(III) 및 그의 대응하는 5, 6-트랜스 이성질체는 X가 $-(CH_2)_aL$(여기서, a는 0 또는 1이고, L은 상기에 정의한 바와 같음)기를 나타내는 화합물(III) 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체를 아세트산의 에스테르 또는 티오에스테르의 금속화된 유도체, 아세트산의 다른 카르바니온산 등가물을 함유한 유도체(예를 들면, 아세토니트릴의 금속화된 유도체) 또는 금속화된 말로네이트 에스테르와 반응시켜서 제조될 수 있다. 이 최종 단계에서 반응 생성물은 부분적으로 가수분해되어 가열에 의하여 탈탄산화되어 X가 $-(CH_2)_bR^5$(여기서, R^5는 에스테르기임)기인 화합물(III)을 생성한다.

X가 $-(CH_2)$aL(여기서, a는 0 또는 2이고, L은 상기에 정의한 바와 같음)기를 나타내는 화합물(III) 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체는 X가 $(CH_2)_bR^5$(여기서, b는 0 또는 1이고, R^5는 에스테르기임)기를 나타내는 화합물(III) 또는 그의 5, 6-트랜스 이성질체의 에스테르를 예를 들면 수소화리튬 알루미늄을 사용하여 알콜로 환원시키고, 히드록실기를 이탈기 예를 들면 상기한 것과 같은 것으로 전환시키는 것에 의해 제조될 수 있다.

일반식(III)의 화합물 및(또는) 그의 5, 6-트랜스 이성질체의 1-비치환 동족체는 또한 동일한 방법으로 비타민 D_2로부터 제조되고, 이어서 원하는 측쇄 아미드기를 생성하도록 반응되고 합성의 적합한 단계에서 상기 영국 특허 제GB-A-2038834호에 기술된 바와 같이 1α-히드록실화될 수 있다.

일반적으로 상기한 1α-히드록실화 및 22, 23-이중 결합의 산화적 절단 반응에서 5, 6-트랜스 이성질체를 사용하는 것이 바람직하지만 5, 6-시스 또는 5, 6-트랜스 배위는 어떠한 단계에도 존재한다. 따라서, 5, 6-트랜스 배위를 5, 6-시스 배위로 전환시키는 것은 1α-히드록실기를 도입한 후에 수행하는 것이 가장 유리하다.

1α-및(또는) 3β-위치에 존재하는 O-보호기는 예를 들면 통상적인 방법 예를 들면 문헌에 공지된 방법에 의해 제거될 수 있다. 따라서, 에스테르화된 아실기는 예를 들면 알칸올 중에서 알칼리 금속 알콕시드를 사용하여 염기 가수분해하여 제거할 수 있다. 에스테르화된 기, 예를 들면 실릴기는 산 가수분해 또는 테트라알킬 암모늄 플루오라이드 처리에 의해 제거될 수 있다. 원하는 측쇄를 생성시키기 위해 사용되는 동족체화 단계에 일반적으로 사용되는 조건이 매우 강한 염기성 조건임에 비추어 이러한 산에 대하여 반응성이 있으나 염기에 대하여 안정한 보호기를 사용하는 것은 일반식(III)의 반응 화합물 및 대응하는 5, 6-트랜스 이성질체 및(또는) 1-비치환 화합물을 반응시킬 때에는 매우 유리하다.

하기 제한적인 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이다. 모든 온도는 섭씨 온도(℃)이다.

[실시예 1]

a) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-9, 10-세코-25-아자콜레스타-5(E), 7, 10(19)-트리엔-24-온[일반식(II)-R^1=R^2=CH_3, R^3=R^4=$(i\text{-}Pr)_3Si$, Y=CH_2CH_2-의 20R 이성질체]

1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-9, 10-세코-20-P-톨루엔술포닐옥시메틸프레그나-5(E), 7, 10(19)-트리엔 [일반식(IIIa)-R^3=R^4=$(i\text{-}Pr)_3Si$, X=토실옥시의 5, 6-트린스 이성질체 -NMR δ 7.5(2H, d j=8, 아릴), 7.03(2H, d, j=8, 아릴), 6.16 및 5.6(AB, j=11, 6H, 7H), 4.8(2H, s, 19H), 4.46(1H, t, j=11, 1H), 4.33 내지 3.5(3H, m, 3H 22H's), 2.36(3H, s, 아릴 CH_3), 0.5(3H, s, 18H's)] 710mg을 과량(620mg)의 브롬화리튬을 함유한 아세토니트릴 8ml중에서 환류하에 가열하였다. 45분 후에 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 정제하여 대응하는 20-브로모메틸 화합물[NMR δ 6.25 및 5.66(ABq, j=11, 6.7H's), 4.83(2H, S, 19H's), 4.66 내지 4.0(2H, m, 1, 3H's), 3.31(2H, bs, 22H's), 0.55(3H, s, 18H'S). UV λ_{max}270(21300), λ_{min}229(4922)] 490mg을 얻었다. -780℃에서 헥사메틸포스포르아미드 0.7ml중의 상기 화합물 245mg의 용액을 N,N-디메틸아세트아미드 0.158ml 및 테트라히드로푸란 4.6ml중의 리튬 디이소프로필아미드 1.54mmole로부터 제조한 N, N-디메틸아세트아미드의 리튬염 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 온도가 상승하도록 30분간 둔 후, 2시간 더 교반하고, 이어서 포화염화암모늄 수용액, 물로 연이어서 처리하고, 생성물을 에테르로 추출하였다. 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물 208mg을 얻었다. NMR δ 6.4 및 5.76(ABq, j=11, 6.7H's), 4.93(2H, s, 19H's), 4.76 내지 4.01(2H, m, 1, 3H's), 3.31 및 2.9(각각 3H, s, N-CH_3), 0.55(3H, s, 18H's), IR υ_{max}($CDCl_3$) 1625cm^{-1}(아미드). UV λ_{max} 270(23333), λ_{min} 230(7337).

b) 1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코-25-아자콜레스타-5(Z), 7, 10(19)-트리엔-24-온 [일반식(II)-R^1=R^2=CH_3, R^3=R^4=H, Y=CH_2CH_2-의 20R 이성질체]

상기(a)의 생성물을 페나진 12mg을 함유한 벤젠 6ml중에서 45분간 자외선 조사하였다. 용매를 제거하고 조 5Z 화합물을 실온에서 2시간 동안 테트라히드로푸란 1ml중의 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액 0.3ml로 처리하였다. 생성물을 물로 희석하고, 에테르 중에서 추출하고, 정제 TLC로 정제하여 표제 화합물 21mg을 얻었다. NMR δ 6.36 및 5.98(AB_q, j=11, 6.7H's), 5.26 및 4.95(각각 1H, s, 19H's), 4.63 내지 3.9(2H, m, 1, 3H's), 3.0 및 2.93(각각 3H, s, N-CH_3), 0.56(3H, s, 18H's). IR υ_{max}($CDCl_3$) 3610 및 3410(OH), 1630cm^{-1}(아미드). UV λ_{max} 265(18,300), λ_{min} 228(10166).

[실시예 2]

a) 3β-히드록시-20-(2-에톡시카르보닐에틸)-9, 10-세코프레그나-5(E), 7, 10(19)-트리엔 [일반식(IIIa)-R^4=H, X=CH_2CO. O.C_2H_5의 5, 6-트랜스 이성질체의 1-비치환 동족체]

3β-아세톡시-20-히드록시메틸-9, 10-세코프레그나-5(E),7, 10(19)-트리엔의 이산화황 부가물을 1, 8-비스(디메틸아미노)나프탈렌 3.34g을 함유하는 디클로로메탄 40ml중에 용해시키고, -30℃에서 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 3.812g으로 처리하였다. 반응 혼합물을 가볍게 교반하고, 실온까지 온도가 상승하도록 둔후, -30℃까지 냉각시키고, 이어서 테트라히드로푸란 40ml중의 디에틸말로네이트 8.32g 및 수수화나트륨 1.248g으로부터 제조한 소디오-디에틸 말로네이트 용액으로 처리하였다. 혼합물의 온도가 실온까지 상승하도록 둔 후 15분간 교반하였다. 포화 염화암모늄 용액을 첨부하고, 이어서 물을 첨가하고 생성물을 에테르 중에서 추출하고 크로마토그래피 정제하여 6R 및 65 화합물의 혼합물로서 3β-세코프레그나-5(E), 7, 10(19)-트리엔의 이산화황 부가물 4.675g을 얻었다. [NMR δ5.1 내지 4.26(3H, m, 3, 6, 7H's), 4.0(4H, q, j=7, O-CH_2Me), 3.46(2H, bs, 19H's), 1.93 및 1.90(총 3H, 각 s, 아세틸 H's), 0.63 및 0.56(총 3H, s, 18H's)].

에탄올 15ml중의 이 생성물 4.475g의 용액을 에탄올성 1M 수산화칼륨 20ml 및 물 0.380ml로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고, 이어서 물로 희석하고 산성화시키고, 생성물을 에테르 중에서 추출하였다. 이렇게하여 얻어진 조 모노 에스테르를 중탄산나트륨 5g을 함유한 디메틸술폭시드 15ml중에서 20분간 125℃에서 가열하여 탈카르복실화하고 이산화황을 제거하여 5, 7, 10(19)-트리엔 시스템을 얻었다. 혼합물을 냉각시키고, 이어서 물로 희석하고, 생성물을 에테르 중에서 추출하고 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물 2.22g을 얻었다. [NMR δ6.16 및 5.56(ABq, j=11, 6.7H's), 4.53 및 4.43(각각 1H, s, 19H's), 3.91(2H, q, j=7, O-CH_2Me), 0.56(3H, s, 18H's), UV λ_{max} 272(23600), λ_{min} 231(5645).

b) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-20-(2-에톡시카르보닐에틸)-9, 10-세코프레그나-5(E), 7, 10(19)-트리엔 [일반식(IIIa)-R^3=R^4=$(i\text{-}Pr)_3Si$, X=$CH_2CO.O.C_2H_5$의 5, 6-트랜스 이성질체]

상기(a)에서 얻은 생성물 2.568g을 디클로로메탄 5ml중의 트리이소프로필실릴 클로라이드(1.214g) 및 이미다졸 1.42g으로 처리하여 3β-히드록실기를 트리이소프로필실릴옥시기로 전환시켰다. 1, 2-디클로로에탄 32ml중의 이 생성물을 영국 특허 제A-2038834호의 방법에 따라 아세토니트릴 32ml중의 이산화셀레늄 및 디클로로메탄 32ml중의 N-메틸모르폴린 N-옥사이드 2.47g으로 처리하고 크로마토그래피 정제하여 1α-히드록시 화합물 1.37g을 얻었다. [NMR δ 6.3 및 5.7(ABq=11, j=11, 6.7H's), 4.9 및 4.8(각각 1H, s, 19H's), 4.63 내지 3.7(2H, m, 1, 3H's), 4.0(2H, q, j=7, O-CH_2Me), 0.56(3H, s, 18H's). UV λ_{max} 270(23,200), λ_{min} 229 (5068). 이 생성물을 상기와 같이 실릴화하여 표제 화합물 1.575 g을 얻었다. [NMR δ 6.26 및 5.68(ABq, j=11, 6.7H's), 4.86(2H, s, 19H's), 4.73 내지 3.73(2H, m, 1, 3H's), 4.0(2H, q, j=7, O-CH_2Me), 0.53(3H, s, 18H's). UV λ_{max} 270(23600), λ_{min} 228(5053)].

c) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-25, 26, 27-트리노르-9, 10-세코콜레스타-5(E), 7, 10(19)-트리엔-24-올 [일반식(IIIa)-R^3=R^4=$(i\text{-}Pr)_3Si$, X=CH_2CH_2OH의 5, 6-트랜스 이성질체]

에테르 1ml중의 상기 (b)에서 얻은 생성물 350mg의 용액을 에테르 5ml중의 리튬 알루미늄 히드리드100mg의 용액에 첨가하고 0℃에서 교반하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반하고 0℃까지 냉각시키고, 황산나트륨 용액으로 처리하여 생성물을 에테르 중에서 추출하였다. 에테르를 물 및 염수로 연이어 세척하고, 진공 중에서 제거하여 표제 화합물을 얻었다. [NMR δ(CCl_4) : 6.21 및 5.63(ABq, 6 및 7H's), 4.82(s, 2H, 19H's), 4.66 내지 3.98(2H, m, 1, 3H's), 3.41(bs, 2H, 24H's), 0.55(s, 3H, 18Me). UV(Et_2O) : λ_{max} 270(23,600), λ_{min} 229(5,714).

d) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-25, 26, 27-트리노르-9, 10-세코콜레스타-5(E), 7, 10(19)-트리엔-24-브로마이드[일반식(IIIa)-R^3=R^4=$(i\text{-}Pr)_3Si$, X=CH_2CH_2Br의 5, 6-트랜스 이성질체]

1, 8-비스(디메틸아미노)-나프탈렌 309mg을 함유한 디코로메탄 4ml중의 상기(c)로부터 얻은 알콜 생성물 330mg의 용액을 -40℃에서 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 0.203g으로 3분간 처리하였다. 이어서, 혼합물을 물 5ml중의 브롬화나트륨 1.03g 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 0.01g의 용액으로 처리하고 실온까지 온도가 상승하도록 두었다. 30분 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 물 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고 묽은 황산으로 세척하고, 농축하고, 생성물을 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물 0.26g을 얻었다. [NMR δ(CCl_4) : 6.60 및 5.6(ABQ, 6, 7H's), 4.71(s, 2H, 19H's); 4.63 내지 4.0(m, 2H, 1, 3H's), 3.21(t, 2H, 24H's), 0.56(s, 3H, 18Me). UV(Et_2O) : λ_{max} 270(23,600), λ_{min} 229(6098).

e) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-23, 23-비스호모-24-아자-9, 10-세코콜레스타-5(E), 7, 10(19)-트리엔-24-온[일반식(II)-R^1=R_2=CH_3, R^3=R^4=$(i\text{=}Pr)_3Si$, Y=$CH_2CH_2CH_2CH_2$-의 20R 이성질체]

헥사메틸포스포르아미드 0.8ml중의 상기 (d)의 브로마이드 생성물 0.18g을 상기 실시예 1(a)에 기술된 것 같이 N, N-디메틸아세트아미드의 리튬염으로 처리하여 표제 화합물 0.103g을 얻었다. NMR δ (CCl_4) : 6.26 및 5.66(ABQ, 6, 7H's), 4.83(s, 2H, 19H's), 4.66 내지 4.01(m, 2H, 1, 3H's), 2.93 및 2.91(2s, 각각 3H, N-Me's): 0.52(s, 3H, 18Me). UV(Et_2O) : λ_{max} 270(23,600), λ_{min} 229(5526).

f) 1α, 3β-디히드록시-23, 23-비스호모-24-아자-9, 10-세코콜레스타 -5(Z), 7, 10(19)-트리엔-24-온[일반식(I)-R^1=R^2=CH_3, R^3=R^4=H, Y=$CH_2CH_2CH_2CH_2$-의 20R 이성질체]

상기 (e)에서 얻은 아미드 0.072g을 페나진 0.018g 존재하에 방사선 조사하고 이어서 실시예 1(b)에 기술된 것과 같이 탈실릴화하여 표제 화합물 0.26g을 얻었다. NMR δ ($CDCl_3$) : 6.33 및 5.93(ABQ, 6, 7H's), 5.25 및 4.93(2, 1H, 19H's); 4.66 내지 3.83(m, 2H, 1, 3H's), 2.96 및 2.9(2s, 각각 3H, N 내지 Me's); 0.53(s, 3H, 18Me). U(EtOH) : λ_{max} 264(18,300); λ_{min} 228(10,892).

[실시예 3]

a) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-27-노르-9, 10-세코콜레스타-5(E), 7, 10(19), 22, 24-펜타엔-26-카르복실산, 26 에틸 에스테르 [일반식 (IIIa)-X=(=CH-CH=CH-CO_2Et), R^3=R^4=(i-Pr)$_3$Si의 5, 6-트랜스 이성질체]

클로로포름 3ml중의 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-9, 10-세코프레그나-5(E), 7, 10(19)-트리엔-20β-카르복스알데히드[일반식(IIIa), R^3=R^4=(i-Pr)$_3$Si X=(=0)의 5, 6-트랜스 이성질체] 및 4-트리페닐포스포늄-부트-2-에노산, 에틸에스테르로부터 얻은 포스포란 1.2g을 4시간 환류하고 진공중에서 용매를 제거하고, 생성물을 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물 0.26g을 얻었다. NMR δ (CCl_4) : 7.26 내지 6.41(m, 1H, 25H); 6.26 내지 5.23(m, 5H, 6, 7, 22, 23, 24H's) ; 4.7(s, 2H, 19H's) ; 4.56 내지 3.66(m, 4H, 1, 3H's, 에스테르 CH_2); 0.55(s, 3H, 18Me). UV(EtOH) : λ_{max} 264(39, 695).

b) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-27-노르-9, 10-세코콜레스타-5(Z), 7, 10(19), 22, 24-펜타엔-26-카르복실산, 26 에틸 에스테르[일반식(IIIa), X=(=CH-CH=CH-CO_2Et), R^3=R^4=(i-Pr)$_3$Si]

상기(a)에서 얻은 에스테르 0.06g을 페나진 0.015g 존재하에 실시예 1(b)에 기술된 바와 같이 조사하여 표제 화합물 0.053g을 얻었다. NMR δ (CCl_4) : 7.58 내지 6.66(m, 1H, 25H) ; 6.41 내지 5.33(m, 5H, 6, 7, 22, 23, 24H's); 5.08 및 4.75(2s, 1H 약, 19H's); 4.58 내지 3.75(m, 4H, 1, 3H's, 에스테르 CH_2); 0.55(s, 3H, 18Me). UV(EtOH) ; λ_{max} 263(46.938).

c) 1α, 3β-디히드록시-27-노르-9, 10-세코콜레스타-5(Z), 7, 10(19), 22, 24-펜타엔-26-카르복실산, 26 디메틸 아미드[일반식(Ⅰ)-R^1=R^2=CH_3, R^3=R^4=H, Y=-CH=CH-CH=CH-의 20R 이성질체]

상기 (b)에서 얻은 에스테르 0.53g을 1M 에탄올성 수산화칼륨 용액 2ml중에 용해시켰다. 실온에서 하룻밤 둔 후, 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 디클로로메탄 중에서 추출하고 1% 황산 용액으로 세척하고 용매를 제거하였다. 조산 0.046g을 디클로로메탄 1mg중에 용해시키고 디시클로헥실카르보디이미드 0.016g 및 디메틸아민 0.3ml로 연이어 처리하였다. 실온에서 30분 교반한 후, 디클로로메탄으로 반응 혼합물을 희석하고, 여과하여 고형분을 제거하고 여액을 물 및 1% 황산 용액으로 연이어 세척하고, 용매를 제거하였다. 크로마토그래피하여 표제 화합물의 1, 3-디(트리이소프로필실릴에테르) 0.019g을 얻었다. NMR δ ($CHCl_3$) : 7.33 내지 6.6(m, 1H, 25H); 6.56 내지 5.33(m 5H, 6, 7, 2, 23, 24H's); 5.06 및 4.73(2s, 1H ea., 19H's); 4.6 내지 3.83(m, 2H, 1, 3H's); 2.98(s, 6H, NMe); 0.53(s, 3H, 18Me). UV(EtOH); λ_{max} 265(40,671). 실시예 1(b)에 기술된 것과 같이 실릴기를 제거하여 표제 화합물 0.008g을 얻었다. UV(EtOH); λ_{max} 266(36,775)

[실시예 4]

a) 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-9-10, 세코콜란산-5(Z), 7, 10 (19)-트리엔[일반식(IIIa)-R^3=R^4=(i-Pr)$_3$Si, X=CH_2CO_2H의 5,6-시스 이성질체]

테트라히드로푸란 0.5ml중의 실시예 2(b)의 화합물을 실시예 3(b)에 기술된 바와 같이 광학 이성질화하여 제조한 표제 화합물의 에틸 에스테르 140mg을 1N 에탄올성 수산화칼륨 3ml로 처리하였다. 실온에서 3시간 보관 후, 1% 황산용액을 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 2로 조절하고, 생성물을 에테르로 추출하고, 물과 염수로 연이어 세척하였다. 에테르를 제거하여 표제 화합물 123mg을 얻었다. IR υ_{max} (CCl_4) 3200-2400(카르복실의 OH), 1720cm^{-1}(카르보닐). NMR δ (CCl_4) : 12.33(1H, br. COOH); 6.03, 5.8(2H, dd 6, 7H's); 5.05, 4.75(각각 1H, s, 19H's); 5.01 내지 4.0(2H, m, 1, 3H's); 0.53(3H, s, 18H's). UV(EtOH); λ_{mzs} 264(18,300).

b) N, N-펜타메틸렌-1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔 [일반식(Ⅰ)-R^1+R^2-$(CH_2)_{5-}$, R^3=R ^{4}=H, Y=-$(CH_2)_2$-의 20R 이성질체]

상기 (a)에서 얻은 카르복실산 41mg을 디클로로메탄 0,5ml중에 용해시키고 디시클로헥실카르보디이미드(1당량) 및 4-디메틸아미노피리딘 2mg으로처리하고, 이어서 피페리딘 1당량으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 보관하고 얻어진 1, 3-디실릴화된 아미드를 실시예 1(b)에 기술된 바와 같이 탈실릴화(테트라부틸암모늄 플루오라이드)하여 표제 화합물을 얻었다. IR υ_{max} ($CDCl_3$) 3600(-OH), 1630cm^{-1}(C=0, t-아미드). NMR δ ($CDCl_3$) : 6.26, 5.86(2H, dd, 6, 7H's); 5.2, 4.86(각각 1H, s, 19H's); 4.66 내지 3.76(2H, m, 1, 3H's); 3.4(4H, m, NCH_2); 0.5(3H, s, 18H's). UV(EtOH); λ_{max} 264(18,300)

[실시예 5]

N-시클로프로필-1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔[일반식(Ⅰ) -R^1=H, R^2=시클로프로필, R^3=R^4=H, Y=-$(CH_2)_2$-의 20R 이성질체]

피페리딘 대신 시클로프로필아민을 사용하여 실시예 4(b)에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 얻었다. IR υ_{max} ($CDCl_3$) 3580(-OH), 3420(-NH), 1660cm^{-1} (C=0, 아미드). NMR δ ($CDCl_3$) : 6.26, 5.83(2H, dd, 6, 7H's); 5.53,(1H, br, s, NH); 5.16, 4.83(각각 1H, s, 19H's); 4.66 내지 3.83(2H, m, 1, 3H's);

0.5(3H, s, 18H's). UV(EtOH); λ_{max} 265(18,404)

[실시예 6]

1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔[일반식(Ⅰ) $-R^1=R^2=R^3=R^4$ =H, Y=-$(CH_2)_2$-의 20R 이성질체]

피페리딘 대신 암모니아를 사용하여 실시예 4(b)에 기술된 바와 같이 표제화합물을 얻었다. IR υ_{max} ($CDCl_3$) 3600(-OH), 3525 및 3410(NH_2), 1680cm^{-1}(c=0, 아미드). NMR δ ($CDCl_3$) : 6.33, 5.91(2H, dd, 6, 7H's); 5.41(2H, br, s, NH's); 5.26, 4.91(각각 1H, s, 19H's); 4.66 내지 3.93(2H, m, 1, 3H's); 0.53(3H, s, 18H's). UV(EtOH); λ_{max} 265(18,300)

[실시예 7]

a) N, N-펜타메틸렌- 1α, 3β-디(트리이소프로필실릴옥시)-9,10-세코-20-에피-콜란아미드-5(E), 7, 10(19)-트리엔[일반식(Ⅲ)-R^1+R^2=-$(CH_2)_5$-, $R^3=R^4$=$(i\text{-}Pr)_3Si$, Y=-$(CH_2)_2$-의 20S 이성질체]

20S-포르밀-3β-트리이소프로필실릴옥시-9, 10-세코프레그나-5 , 7, 10 (19)-트리엔의 이산화항 부가물(j. Org. Chem.(1986), 51, pp 4819에 기술된 바와 같이 비타민 D_2로부터 제조) 5.17g을 1, 8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔 1ml을 함유한 벤젠 50ml 및 메탄올 50ml중에서 0℃에서 하룻밤 보관하여 20R 및 20S 이성질체의 약 1 : 1 혼합물로 전환시켰다. 혼합물의 일부(2.55g)을 연속적으로 붕수소나트륨을 환원시키고, 토실 클로라이드로 토실화하고 중탄산나트륨 존재하에 가열하여 이산화항을 제거하고 영국 특허 제GB-A-2038834호에 기술된 바와 같이 이산화셀레늄 및 메탄올을 사용하여 1α-히드록실화된 5, 7, 10(19)-트리엔 시스템을 재생하고 실시예 2(b)에 기술된 바와 같이 실릴화하여 일반식(Ⅲ) $-R^3=R^4$=$(i\text{-}Pr)_3Si$-, X=토실옥시의 토실레이트의 20R(epi) 및 20S(노르말) 이성질체의 혼합물 1.62g을 얻었다. 이 혼합물의 일부(511mg)을 아세토니트릴 10ml 및 디클로로메탄 10ml중에 용해시키고 브롬화리튬 488mg 및 1, 8-비스(디메틸아미노)나프탈렌 20mg으로 처리하고, 환류하에 1, 5시간 가열하고 수처리하여 일반식(Ⅲ) $-R^3=R^4$=$(i\text{-}Pr)_3Si$,- X=Br의브롬화물 340mg을 얻었다.

78℃에서 테트라히드로푸란 2ml중의 N-아세틸피페리딘 546mg의 용액을 디이소프로필아민 658mg 및 1.55M n-부틸리튬 2ml으로부터 제조한 테트라히드로푸란 2.5ml중의 리튬 디이소프로필아미드의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도가 실온까지 상승하도록 둔 후, -78℃까지 냉각시키고, 상기 브로마이드(Ⅲ) 340mg으로 처리하고, 실온에서 하룻밤 보관하였다. 수처리하고 크로마토그래피에 의해 부분 정제하여 표제 화합물의 R, S 혼합물 215mg 및 미반응 브로마이드(Ⅲ)를 얻었다.

상기와 같이 제조한 R, S 혼합물 300mg을 실리카 겔 20g상에서 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트로 전개하며 크로마토그래피하여 분리하였다. 용출된 제1이성질체는 20-에피 표제화합물(103mg)이었다. IR(CCl_4) : υ_{max} 1645, 1465cm^{-1}(아미드); UV(Et_2O) ; λ_{max} 269, 208nm, λ_{min} 229 nm; NMR δ (CCl_4) 0.57(3H, s, 18-H's), 3 내지 3.5(4H, m, N-CH_2), 4 내지 4.6(2H, m, 1, 3-H's), 4.73(2H, bs, 19-H's), 5.3 내지 6.4(2H, ABq, 6, 7-H's). 이어서 에피 및 노르말 이성질체의 혼합물(95mg) 및 이어서 노르말(20R) 이성질체 86mg이 용출되었다.

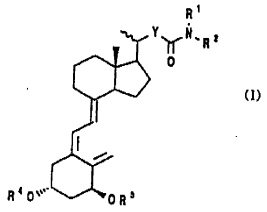
b) N, N-펜타메틸렌-1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코-20-에피-콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔[일반식(Ⅰ)-R^1+R^2=-$(CH_2)_5$-, $R^3=R^4$=H, Y=-$(CH_2)_2$-의 20S 이성질체]

상기(a)에서 얻은 제1분획을 페나진 존재하에 조사하고 이어서 실시예 1(b)에서와 같이 탈실릴화하여 표제 화합물을 얻었다. IR($CDCl_3$) : υ_{max} 1620, 1445cm^{-1} ; UV(EtOH) ; λ_{max} 207, 263nm, λ_{min} 227 nm; NMR δ ($CDCl_3$) 0.51(3H, s, 18-H's), 3 내지 3.6(4H, m, N-CH_2), 3.8 내지 4.7(2H, m, 1, 3-H's), 4.7. 5.3(1H,각각 s, 19-H's), 5.6 내지 6.5(2H, ABq, 6, 7-H's). 후속 분획도 동일하게 처리하여 각각 (i)에피 및 노르밀 이성질체의 혼합물 및 (ii) 실시예 4(b)의 화합물을 얻었다.

(57) 청구의 범위

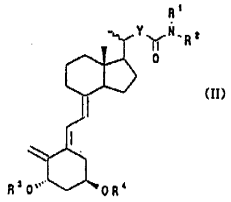
청구항 1

하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 5(E)-이성질체



(I)

5,6-시스(5Z)



(II)

5,6-트랜스(5E)

식 중, Y는 탄소 원자수 4 이하의 알킬렌 또는 알케닐렌기를 나타내고, R^1 및 R^2는 동일 또는 상이하며, 각각 수소 원자 또는 저급 알킬 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클릭기를 형성하고, R^3 및 R^4는 동일 또는 상이하고, 각각 수소 원자 또는 O-보호기를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, Y가 $-(R^A)m-(R^B)n-$(여기서, R^A는 -CH=CH-이고, R^B는 $-CH_2-$이고, m은 0, 1 또는 2이고, n은 2m+n이 1, 2, 3 또는 4가 되게하는 정수임)기를 나타내는 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Y가 C_{2-4} 알킬렌기인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2중 어느 하나 또는 둘 다가 수소가 아닌 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2가 수소 원자, 메틸 및 시클로프로필기이거나, 또는 R^1R^2N-이 피페리디노기를 나타내는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4가 에스테르화 실릴기를 나타내는 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 및 R^4가 수소 원자, 트리(C_{1-6} 알킬)실릴, 트리(C_{6-12} 아릴)실릴 또는 혼합 C_{1-6} 알킬-C_{6-12} 아릴실릴기, 산소 원자가 임의로 개입된 C_{1-6} 알킬기 또는 테트라히드로피라닐기, 또는 C_{1-6} 알카노일기, 탄소 원자수 7 내지 15의 아로일기, 할로겐 원자로 임의로 치환된 C_{1-6} 알칸술포닐기 또는 p-톨루엔 술포닐기로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8

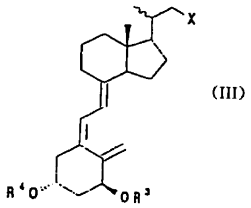
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코-25-아자콜레스타-5(Z), 7, 10(19)-트리엔)-24-온; 1α, 3β-디히드록시-23, 23-비스호모-24-아자-9, 10-세코콜레스타-5(Z), 7, 10(19)-트리엔-24-온; 1α, 3β-디히드록시-27-노르-9, 10-세코콜레스타-5(Z), 7, 10(19), 22, 24-펜타엔-26-카르복실산, 26-디메틸 아미드; N, N-펜타메틸렌-1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔; N-시클로프로필-1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔; 1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔; N, N-펜타메틸렌-1α, 3β-디히드록시-9, 10-세코-20-에피-콜란아미드-5(Z), 7, 10(19)-트리엔인 화합물 또는 대응하는 그의 5(E)-이성질체.

청구항 9

제1항에서 정의한 일반식(Ⅰ)의 화합물의 5(E)-이성질체를 이성질화하는 단계를 포함하는, 제1항에서 정의한 일반식(Ⅰ)의 화합물의 제조 방법.

청구항 10

하기 일반식(Ⅲ)의 화합물, 그의 알칼리 금속으로 금속화된 유도체 또는 그의 대응하는 5(E)-이성질체를 원하는 측쇄 아미드기를 제공하는 1종 이상의 시약과 반응시키는 단계를 포함하는, 제1항에서 정의한 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 그의 5(E)-이성질체의 제조 방법.



(III)

식 중, R^3 및 R^4는 제1항에 정의한 바와 같고, X는 옥소 또는 포스포르아닐리덴기, $-Si(R^C)_3$ 또는 $-SOR_2R^C$(여기서, R^C는 알킬 또는 아랄킬 또는 아릴기임), $-(CH_2)aL$(여기서, a는 0, 1 또는 2이고, L은 이탈기를 나타냄)기 또는 $-(CH_2)_bR^5$(여기서, b는 0, 1, 2또는 3이고 R^5는 시아노기 또는 에스테르화된 카르복실 또는 티오카르복실기를 나타냄)기를 나타낸다.

청구항 11

제7항 또는 제8항의 화합물 및 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 함유하는, 인체 또는 동물의 이상증식성 질환, 골질환, 감염, 자가면역증,숙주조직 반응, 이식 거부, 염증 질환, 이상증식증, 과형성증, 좌창, 탈모증, 건선, 피부노화, 고혈압, 만성 관절류마티스 또는 천식의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

인간을 제외한 동물에 제7항 또는 제8항의 화합물 유효량을 투여하는 것으로 이루어진 이상증식성 질환, 골질환, 감염, 자가면역증, 숙주 조직 반응, 이식 거부, 염증 질환, 이상증식증, 과형성증, 좌창, 탈모증, 건선, 피부노화, 고혈압, 만성 관절류마티스 또는 천식의 치료 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, O-보호기를 제거하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, O-보호기를 제거하는 단계를 더 포함하는 방법.