

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07J 41/00

(45) 공고일자 2005년05월09일  
(11) 등록번호 10-0487898  
(24) 등록일자 2005년04월27일

(21) 출원번호	10-1999-7002942	(65) 공개번호	10-2000-0048911
(22) 출원일자	1999년04월03일	(43) 공개일자	2000년07월25일
번역문 제출일자	1999년04월03일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/005426	(87) 국제공개번호	WO 1998/15568
국제출원일자	1997년10월02일	국제공개일자	1998년04월16일

## (81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 MI96A002048 1996년10월04일 이탈리아(IT)

(73) 특허권자 니콕스 에스. 에이.  
프랑스 에프-06906 소피아 안티폴리 바티옹 I 에스빠스 가이아 II 루뜨 데 돌린느 2455

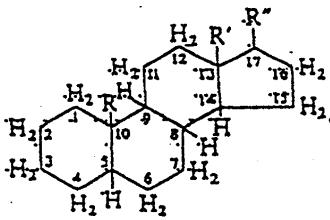
(72) 발명자 엘솔다토피에로  
이탈리아공화국I-20052몬차비아토티22

(74) 대리인 조의제

심사관 : 조명선

**(54) 코르티코이드 화합물들의 에스테르 질산염들 및 그 약제학적인 용용물들****요약**

개시된 내용은 다음의 일반식  $B-X_1-NO_2$ 의 화합물들 또는 이들의 에스테르들 또는 이들의 염(salt)들이고, 이 일반식에서 B는 다음의 구조(1)를 가진다.



여기서, 이 일반식에서 나타낸 CH기에서의 수소들 H 또는 CH<sub>2</sub>기에서의 두개의 수소들 H<sub>2</sub>의 위치에, R과 R'은 서로 같거나 다르며, 수소이거나 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 선형 또는 가지형의 알킬일 수 있고, 바람직하게는 R=R'=CH<sub>3</sub>이며, B는 코르티코이드 잔기이며, R''는 -(CO-L)-(X<sub>0</sub>)-이며, L은 이가의 연결기이고, 여기서 X<sub>0</sub>=O, NH, NR<sub>1C</sub>이며, 여기서, R<sub>1C</sub>는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 선형 또는 가지형 알킬이거나, 또는 X<sub>2</sub>와 같고 여기서 X<sub>2</sub>는 OH, CH<sub>3</sub>, Cl, N(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>F, SH이고, X<sub>1</sub>은 이가의 연결가교 YO이며, 여기서 Y는 1 내지 20개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이다.

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 새로운 코르티코이드 화합물들의 제조에 관한 것이고, 특히, 항염증성, 면역억제(immunodepressive) 및 지혈작용(activity: 소위 스테로이드 항염증성 약제들)을 갖는 스테로이드 구조로 이루어진(steroid-structured) 화합물들에 관한 것이다.

### 배경기술

본 발명에 따른 화합물들은, 일반적으로 코르티코스테로이드(코르티코이드)의 제조에 사용되는 병리학적인 상태의 치료에 있어서 치료학상으로 유용하며, 증진된 이점을 갖는다.

이는 공지된 코르티코이드 생성물들에 대해 기대하지 않은 이점을 제시한다. 사실상, 특정한 생성물의 여러 밝혀진 치료학적인 용도를 고려하면, 본 발명의 새로운 생성물로, 알려진 코르티코이드들에 관한 결과들의 보다 나은 결합을 알아내는 것이 가능하다. 기대에 반하여, 본 발명의 생성물들은 향상된 치료상의 측면(profile)은, 즉 낮은 부작용과 결합된 높은 작용을 보여준다는 사실에 의해 특징지어진다.

코르티코이드들은 염증성 질환의 치료에 있어서 일차 선택의 약물학의 측정기준으로서 잘 알려져 있다. 예를 들어, 히드로코르티존(hydrocortisone), 코르티존(cortisone), 프레드니솔론(prednisolone), 프레드니존(prednisone), 플루드로코르티존(fludrocortisone), 데속시코르티코스테론(desoxycorticosterone), 메틸프레드니솔론(methylprednisolone), 트리암시놀론(triamcinolone), 파라메타존(paramethasone), 베타메타존(betamethasone), 덱사메타존(dexamethasone), 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 플루오시놀론 아세토니드(fluocinolone acetonide), 베클로메타존(beclomethasone), 아세톡시프레그넬론(acetoxypregnalone) 등을 포함하는 이 범주내의 의품들은 여러 기관들에 대해 현저한 약물독소의 효능을 지니게 된다. 이로 인해, 그 약품들의 임상 사용과 사용 중지는 일련의 부작용을 초래하고, 그 부작용중의 일부는 매우 심각하다. Goodman & Gilman의 "The Pharmaceutical Basis of Therapeutics", 1996년도 제9판, 1459-1465쪽을 참조한다.

이러한 독성효과는

- 변화된 세포신진대사(cell metabolism)와 높은 빈도의 골다공증으로 이르게하는 뼈에 관한 효과;
- 고혈압 반응을 유발하는 심장혈관계에 관한 효과;
- 위의 손상을 유발하는 위장관에 관한 효과를 포함한다.

예를 들어, 마틴데일(Martindale)의 "The Extrapharmacopoeia" 1993년도 제 30판, 712-723쪽을 참조한다.

상기 기술에 따르면, 치료상의 작용(therapeutic activity)이 부작용들로부터 분리되는 것은 거의 불가능한 것으로 보여지며, 이는 상술한 바의 Goodman et al의 p.1474를 참조한다.

산성의 말단(acidic ending)이 있거나 또는 없는 비-스테로이드 항염증성 약품들이 당해 기술에서 알려져 있다. 비산성의 말단(non-acidic ending)에 대한 국제특허공보 WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 및 WO 95/30641와 산성의 말단을 가진 약품들에 대해 언급한 특허들을 참조한다. 독일국특허공개공보 제2222491호는 (1) 위치 21에서 다음의 기를 갖는 프레그난유도체들을 개시한다. CH<sub>2</sub>-O-NO<sub>2</sub> 상기 화합물들은 항염증상, 항알레르기성 및 cardiotropic 작용을 부여하는 것으로 기술되어 있다. 이 단일 화합물들은 혈관확장을 일으키는 인자이다. 미국특허공고공보 제3494941호는 (2) 관상혈관부전(coronary insufficiency) 및 협심증과 같은 심장환경의 치료에 있어서 혈관확장약물로 유용한 에스트란-3-올 또는 에스트란-4-에-3-온으로부터의 스테로이드유도체들을 개시한다. 상기 화합물들은 위치 17에서 질산염라디칼(nitrate radical)에 부착된 에테르링커를 갖는다. 또한, 질산염기들은 스테로이드링의 위치 16 및 위치 3에서 존재할 수 있다. Arzneimittel Forshung, vol. 19, n. 4, 1969, pp 584-685는 (3) 안드로스탄유도체들의 3- 및 17-질산염에스테

르, 안드로스탄의 3- 및 17-이질산염유도체, 테스토스테론 유도체들의 17-질산염에스테르들, 그리고, 데속시코티존, 코티존 및 프레드니존의 21-질산염에스테르유도체들을 개시한다. 이 논문에는, 데속시코티코스테론질산염이 다른 조작들 내에서 프로테인동화작용을 촉진시킨다는 것이 기술되어 있다. 국제특허공개공보 97/34871호는 (4) (i) 스테로이드,  $\beta$ -촉진제, 항콜린작용물, 비만세포안정화제, 또는, PDE억제제(포스포디에스테라제억제제: phosphodi-esterase)를 구비하는 화합물을 개시한다. 이들은 직접적 또는 간접적으로, 적어도 하나의 NO 또는  $\text{NO}_2$ 의 기에 부착되며, 또는 생체내에서 EDRF(Endothelium - Derived Relaxing Factor: 릴렉싱인자에서 유도된 엔도텔륨)의 내인성생성물(endogenous product)를 자극하는 기에 부착되며, 상기 기들은 산소, 황, 탄소 및 질소와 같은 사이트(site)를 통해 연결된다. (ii) 치료학적으로 효율적인 양의 스테로이드,  $\beta$ -촉진제, 항콜린작용물, 비만세포안정화제 또는 PDE억제제를 구비하는 화합물을 개시한다. 이들은, 선택적으로, 적어도 하나의 NO 또는  $\text{NO}_2$ 의 일부분과 치환되며, 또는 생체 내에서 EDRF를 자극하는 기와 치환된다. 화합물과 결합하는 경우, 이 화합물은 NO를 부여, 전달 또는 방출하며, 그리고/또는 NO 또는 EDRF의 내인성생성물을 자극한다.

그러나, 스테로이드 화합물들은, 비-스테로이드 생성물들의 작용의 약물독소메카니즘(pharmaco-toxicological mechanism)이 하나 이상의 시클로-옥시게나아제(cyclo-oxygenase:COX)의 억제에 기초하므로 화학적으로, 약물학적으로, 생화학적으로 비-스테로이드 화합물들과 완전히 다른 반면에, 스테로이드 생성물들은 COX와 공유하는 것이 전혀 없고 아직까지 완전히 설명되지 않은 작용의 더 복잡한 약물독소 메카니즘을 갖게 된다는 점을 주지하여야 한다.

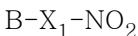
이러한 두 그룹의 화합물들은 국제약물류에서 완전히 분리한 범주로 기입된다는 것이 잘 알려져 있다.

출원인은 예기치 않게 놀랍게도, 이들이 상술한 부작용들을 유발하지 않거나, 유발할 경우에 부작용들이 더 낮으므로, 매우 효과적이고, 공지된 당해기술보다 더욱 우수하고, 동시에 알려진 코르티코이드보다 더 높은 내성(tolerance)을 지니는 코르티코스테로이드(코르티코이드)들을 발견하였다.

### 발명의 상세한 설명

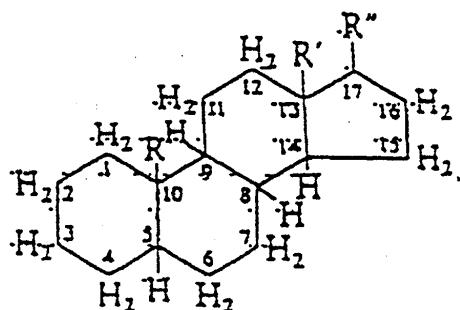
본 발명의 목적은 다음의 일반식을 갖는 코르티코스테로이드들, 및 이 코르티코스테로이드들을 항염증제, 면역억제제(immonsospressive) 및 치혈제로 사용하는 용도에 있다:

여기서 다음의 일반식



또는 이들의 에스테르들 또는 이들의 염(salt)들로 된 화합물들로서,

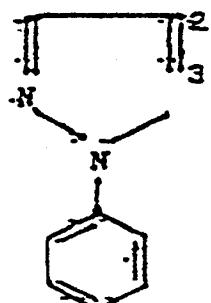
여기서 B는 다음의 구조를 가진다:



여기서, 이 일반식에서 나타낸 CH기에서의 수소들 H 또는  $\text{CH}_2$ 기에서의 두 개의 수소들  $\text{H}_2$ 를 대신하여, 다음의 치환기(substituent)들이 존재할 수 있다:

위치 1-2에서: 이중결합이 존재할 수 있다;

위치 2-3에서: 다음의 치환기들이 존재할 수 있다:



위치 2에서: Cl, Br이 존재할 수 있다:

위치 3에서: CO, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl, OH가 존재할 수 있다:

위치 4-5에서: 이중결합이 존재할 수 있다:

위치 5-6에서: 이중결합이 존재할 수 있다:

위치 6에서: Cl, F, CH<sub>3</sub>, -CHO가 존재할 수 있다:

위치 7에서: Cl이 존재할 수 있다:

위치 9에서: Cl, F가 존재할 수 있다:

위치 11에서: OH, CO, Cl이 존재할 수 있다:

위치 16에서: CH<sub>3</sub>, OH, =CH<sub>2</sub>가 존재할 수 있다:

위치 17에서: OH, CH<sub>3</sub>, OCO(O)<sub>ua</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>va</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 다음의 치환기가 존재할 수 있으며,

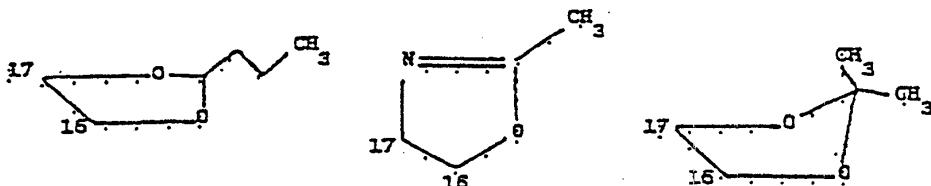
삭제



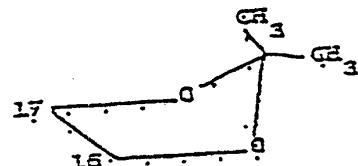
여기서, ua는 0 또는 1인 정수이고, va는 0 내지 4인 정수이다;

위치 16-17에서: 다음의 기들이 존재할 수 있고,

삭제



여기서, R과 R'은 서로 같거나 다르고, 수소 또는 1 내지 4개의 탄소원자들을 갖는 선형(linear) 또는 가지형(branched)의 알킬이고, 바람직하게는 R=R'=CH<sub>3</sub>이며; 위치 9에 F, 위치 11에 OH, 위치 1-2 및 위치 4-5에 2개의 이중결합들, 위치 3



및 20에 2개의 CO 기들의 존재하는 경우, 위치 16 및 17에는 다음의 그룹일 수 없다.

B는 코르티코스테로이드 잔기이며;

R "는 -(CO-L)-(X<sub>0</sub>)-이 고,

여기서, 이가의 가교기 L(bivalent bridging group L)은

삭제

(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>na</sub>(O)<sub>nb</sub>(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>n'a</sub>(CO)<sub>n'b</sub>(O)<sub>n''b</sub>(CO)<sub>n'''b</sub>(CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>)<sub>n''a</sub>

로부터 선택되며,  $n_a$ ,  $n'a$  및  $n''a$ 는 서로 같거나 다르며, 0 내지 6의 정수들이며, 바람직하게는 1 내지 3이며;  $n_b$ ,  $n'b$ ,  $n''b$  및  $n'''b$ 는 서로 같거나 다르며, 0 또는 1에 등가한 정수들이며;  $R_4$  및  $R_5$ 는 서로 같거나 다르며, H, 1 내지 5개의 탄소원자를 갖는, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소원자를 갖는 선형 또는 가지형 알킬로부터 선택되며; 여기서  $X_0=O$ , NH, NR<sub>1C</sub>이고, 여기서, R<sub>1C</sub>는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 선형의 또는 가지형 알킬이며;

$X_1$ 은 다음으로부터 선택되는 이가의 연결가교(bivalent connecting bridge)이고; - YO

삭제

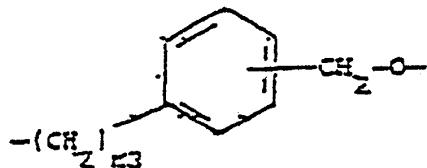
삭제

삭제

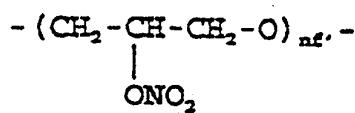
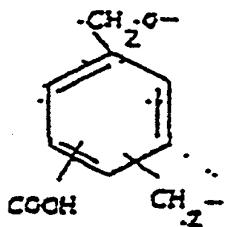
여기서, Y는 선형 또는 어느 경우에도 가능한 가지형 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌이며, 바람직하게는 2 내지 5개의 탄소원자를 갖거나, 선택적으로 5 내지 7개의 탄소원자를 가지는 치환된 시클로알킬렌이며, - Y<sub>1</sub>

여기서, Y<sub>1</sub>은 다음으로부터 선택되며

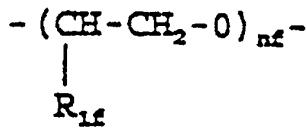
삭제



여기서, n<sub>3</sub>은 O 내지 3인 정수이며;



여기서, nf'는 1 내지 6의 정수이며, 바람직하게는 2 내지 4의 정수이며;



여기서, R<sub>1f</sub>=H, CH<sub>3</sub>이며 nf는 1 내지 6의 정수이며, 바람직하게는 2 내지 4의 정수이다.

이하, 바람직한 것으로 언급될 수 있는 화합물들이 설명될 것이며, 여기서 B는 해당기술분야에서 공지된 방법들에 의해 얻어질 수 있다.

예를 들면, 선구물질(precursor) 및 관련공정으로, "The Merck Index" 1996년도 제 12판에 기재된 선구물질 및 관련공정들이 언급될 수 있다. Merck의 명명법에 따른 선구물질들은 다음을 포함하며, 여기서 H<sub>2</sub>, H, R, R', R''는 후술되는 화합물들에서 정의한 바와 같은 의미를 가진다: 그 화합물은 부데소니드(budesonide), 헤드로코르티존, 알클로메타존, 알게스톤(algestone), 베클로메타존(beclomethasone), 베타메타, 클로로프레드니존, 클로베타솔, 클로베타존, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티존, 코르티코스테론, 데플라자코르트(deflazacort), 데소니드, 데속시메타존, 텍사메타존, 디플로라-

존, 디플로루코르톨론, 디플루프레드네이트(disfluprednate), 플루아자코르트(fluazacort), 플루클로론이드, 플루메타존, 플루니솔이드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드(fluocinonide), 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니멘 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀이드(flurandrenolide), 포르모코르탈(formocortal), 할시논이드(halcinonide), 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타존, 할로프레돈 아세테이트, 히드로코르타메이트(hydrocortamate), 로테프레드놀 에타보네이트(loteprednol etabonate), 메드리존, 메프레드니존, 메틸프레드니솔론, 모메타존 푸로에이트(mometasone furoate), 파라메타존, 프레드니카르베이트(prednicarbate), 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트(prednisolone sodium phosphate), 프레드니존, 프레드니발, 프레드닐리덴(prednylidene), 리멕솔론(rimexolone), 트리암시놀론(triamcinolone), 21-아세톡시프레그네놀론(21-acetoxypregnolone), 코르티바졸(cortivazol), 암시노니드(amcinonide), 플루티카준 프로피오네이트(fluticasone propionate), 마지프레돈(mazipredone), 티속코르톨(tixocortol), 트리암시놀론, 햄사세토니드(triamcinolone hexacetonide)이다. 상기 정의한 바와 같은,  $X_1$  연결가교는, 상술한 바와 같은 해당기술분야에서 공지된 방법들을 사용하여 얻을 수 있으며, 또는 이들이 기재한 특허들에서와 같이, 설명된 연결가교들과 다른 경우  $X_1$  가교(bridge)를 도입하는 공지방법을 변형함으로써 얻어질 수 있다. 일반적으로, B와  $X_1$  사이의 결합(connection)은, 나타낸 바와 같이, 에스테르 또는 아미드 유형이다(X에서 설명한 바와 같이, NH 또는 NR<sub>1C</sub>). 이들 결합(bond)들을 형성하는데 있어서 어떠한 공지의 합성루트도 사용될 수 있다.

에스테르의 경우에 있어서, 대부분의 직접 합성루트는:

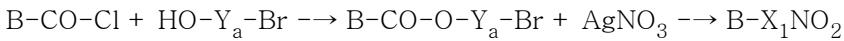
공지된 기술에서 사용된 시험조건들 하에서, HO-Y<sub>a</sub>-Cl, HO-Y<sub>a</sub>-Br, HO-Y<sub>a</sub>-I 유형의 할로겐 알코올에서 아실염화물 B-CO-Cl의 반응을 포함한다. 여기서 Y<sub>a</sub>는 산소원자가 없는 Y 또는 Y<sub>1</sub>과 동일하다.

식 B-CO-O-Y-Cl(Br, I)의 반응생성물들은,

일반식 Y<sub>a</sub>Cl<sub>2</sub>, Y<sub>a</sub>Br<sub>a</sub> 또는 Y<sub>a</sub>I<sub>2</sub>, ClY<sub>a</sub>Br, ClY<sub>a</sub>I, BrY<sub>a</sub>I의 디할로겐 유도체와 염(salt)들 산(acid)들 B-CO-OH의 나트륨 또는 칼륨염(potassium salt)들을 반응시키는 것에 의해서도 얻어질 수 있다.

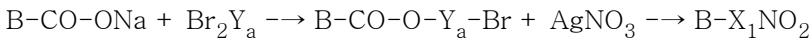
반응생성물들은, 문헌에서 공지된 바에 따른 아세토니트릴(acetonitrile)에서, AgNO<sub>3</sub>와 반응하여 최종생성물들로 변환된다.

일반적인 구조는 다음과 같다:



여기서, X<sub>1</sub>=Y<sub>a</sub>O이다,

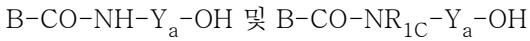
일반적인 구조는 또한 다음과 같이 될 수 있다:



여기서, X<sub>1</sub>=Y<sub>a</sub>O이다.

여기서, 아미드의 경우에 있어서, 공지된 방법들에 따라, 합성서열은 다음의 일반식으로 표현되는 아미드들을 제공하기 위한 일반식 NH<sub>2</sub>-Y<sub>a</sub>-OH, NHR<sub>1C</sub>-Y<sub>a</sub>-OH의 아미노알코올과 동일한 아실염화물과의 반응을 포함한다.

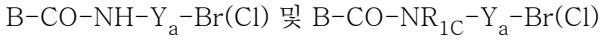
여기서, 다음의 일반식은,



이다.

PCl<sub>5</sub>, PBr<sub>3</sub>, SOC<sub>12</sub> 등과 같이, 할로겐화제(halogenating agent)에 의한 이들 아미드들의 반응은 다음의 일반식으로 표현되는 할로겐 유도체를 제공한다:

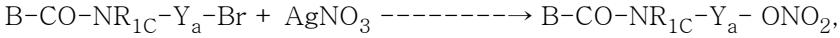
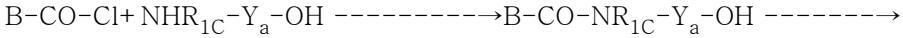
여기서, 다음의 일반식은,



이다.

후자는, 문헌들에 알려진 바와 같은 공지된 방법들에 따라, AgNO<sub>3</sub>와 반응하여 생성된 최종생성물 B-X<sub>1</sub>-NO<sub>2</sub>를 제공한다.

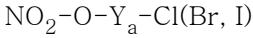
이 연속식은 다음과 같이 표현될 수 있다:



여기서,  $\text{Y}_a\text{O}$ 는  $\text{X}_1$ 이다.

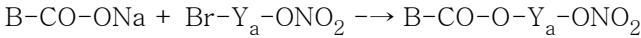
본 발명의 생성물을 직접적으로 제공하기 위한, 에스테르 형성을 위한 다른 루트는 다음의 일반식으로 표현되는 할로겐 알코올의 질산에스테르와 산들의 나트륨 또는 칼륨 염(salt)의 반응이다:

여기서, 다음의 일반식은,



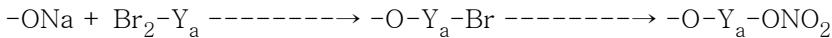
이다.

이 반응의 형태는 다음과 같다:



여기서,  $\text{Y}_a\text{O}$ 는  $\text{X}_1$ 이다.

상술한 루트들과 유사한 다른 합성 루트들은, 디할로겐 유도체  $\text{Br}_2\text{Y}_a$ 가 에놀레이트(enolate)와 반응하는 것을 포함한다. 그 다음, 반응생성물들은 상기 반응에 따라 아세토니트릴에서  $\text{AgNO}_3$ 와 반응함으로써 변환된다. 이것의 일반적인 반응형태는  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $=\text{CH}-\text{OH}$  유형의, 기 B에서  $-\text{OH}$ 에 대해 보여진다. 이 반응의 형태는 다음과 같다:



이러한  $\text{X}_1$  연결기(connecting group)들을 얻기 위한 공정들은 이에 참조된 국제특허출원공개 제 W095/30641호에서 설명된다.

상술한 바와 같은 공식  $\text{B}-\text{X}_1-\text{NO}_2$ 의 본 발명의 화합물들 또는 이들의 약제 조성물들은, 공지된 코르티코이드 생성물들이 사용되는 질환의 치료를 위해 사용된다.

상세하게는, 본 발명의 화합물들 또는 이들의 약제조성물들이 호흡기질환에 사용될 수 있음이 언급될 수 있다. 즉, 항관절염, 진양증(antipruritic), 항건선, 항습진와 같은 항천식(antiasthmatic)의 용도, 지혈과 같은 혈관질환에서의 용도 및 면역억제와 같은 면역질환에서의 용도로 사용됨이 특별히 언급될 수 있다.

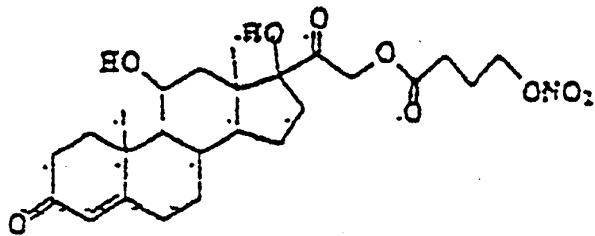
본 발명의 화합물들 또는 그들의 조성물들은, 예를 들어, 경구, 직장(장의 질환), 비경구 경로에 의해 또는 국소적으로 적용(피부, 국부, 피부의 적용, 시각, 흡입등)하는 것에 의해 투여할 수 있다.

### 실시예

다음의 실시예들은 단지 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다.

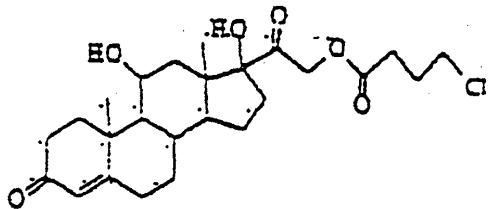
#### 실시예 1

화학적인 합성: 히드로코르티손 니트로기의 유도체(HCN)의 제조



### 실시예 1A

#### 히드로코르티손(4-클로로)부타노에이트(butanoate)의 제조



4-클로로부탄오일클로라이드(4-chlorobutanoylchloride)(0.32mℓ×4) 및 트리에틸아민(0.3g×4)의 네 부분이, 24시간 내에,  $P_2O_5$ 에 의해 건조된  $CHCl_3$ 에서의 히드로코르티손(1g) 용액에 첨가되었으며, 3시간동안 교반되었다. 이 용액은 물로 처리되며, 유기상이 분리되며, 건조된다( $Na_2SO_4$ ). 그리고, 감압하에서 용매가 제거된다. 초기 잔기(crude residue)는 헥산과  $CH_2Cl_2$ 과 함께 기초가 되어 녹는점(m.p.)이 155°C인 수득율 53중량%의 백색고체를 제공한다.

생성물은 질량측정기(mass spectrometry)에 의해 특징지어졌다:  $M^+$  493.  $^1H$  NMR (300 MHz  $CDCl_3$ ): 0.95(3H, s,  $CH_3$ ), 1.45 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.12 (2H, t,  $CH_2$  in 2), 2.6(2H, t,  $CH_2COO$ ), 3.65(2H, t,  $CH_2Cl$ ), 4.45 (1H, m,  $CHCH$ ), 4.35 및 5.05 (2H, 2d,  $COCH_2O$ ), 5.70 (1H, s, 올레핀 H).

#### 히드로코르티손(4-니트록시)부타노에이트의 제조

$AgNO_3$ (0.2g)은 아세토니트릴(70mℓ)에서 상술한 바와 같이 제조된 히드로코르티손-4-클로로부타노에이트의 용액(0.23g)에 첨가되어 16시간동안 환류되었다. 용액에서 용매가 감압하에서 제거되었고, 용리제(eluent)로서 에틸아세테이트 및  $CH_2Cl_2$ (3:7)의 용액을 사용하여 실리카겔을 이용한 크로마토그래피가 이루어졌다.

코르티손 4-니트록시부탄노에이트는 선두분별(head fraction)로부터 회수되었다.

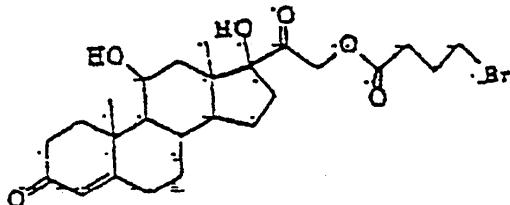
생성물은  $^1H$  NMR (300 MHz  $CDCl_3$ )에 의해 특징지어졌다.

0.95(3H, s,  $CH_3$ ), 1.45 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.12 (2H, t,  $CH_2$  in 2), 2.6(2H, t,  $CH_2COO$ ), 4.45(1H, m,  $CHOH$ ), 4.45(2H, t,  $CH_2ONO_2$ ), 4.35 및 5.05 (2H, 2d,  $COCH_2O$ ), 5.68 (1H, s, 올레핀 H).

### 실시예 1B

실시예 1A의 생성물은 또한 또 다른 합성경로를 사용하여 제조되었다.

#### 히드로코르티손 4-브로모부탄노에이트의 제조



4-브로모부탄오일클로라이드(4-bromobutanoylchloride)(0.35mℓ×5) 및 포타슘 카본에이트(O.4g×5)의 다섯 부분이 24시간 후에  $P_2O_5$ 에 의해 건조된  $CHCl_3$ 에서의 히드로코르티손(1g)의 용액에 첨가되었으며, 5일동안 교반되었다. 이 용액은 물로 처리되며, 유기상은 분리되며, 건조된다( $Na_2SO_4$ ). 그리고 감압하에서 용매가 제거된다.

## 히드로코르티손 4-나트록시부타노에이트(HCN)의 제조

AgNO<sub>3</sub>(0.2g)이 아세토니트릴(70ml)에서 상기한 바와 같이 제조된 히드로코르티손-4-브로모부타노에이트의 용액(0.23g)에 첨가되었으며, 상온에서 48시간동안 교반되었다.

용액에서 용매가 감압하에서 제거되었고, 용리제로서 에틸아세테이트 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:7)의 용액을 사용하여 실리카겔을 이용한 크로마토그래피를 수행하였다.

코르티손 4-나트록시부탄노에이트는 선두분별(head fraction)로부터 회수되었으며, 질량측정기에 의해 특징지어졌다: M<sup>+</sup> 493. 스펙트럼은 실시예 1A에서 나타낸 바와 같이 동일하였다.

## 실시예 2

### 악성과 작용의 평가

생성물들은 생체내 실험동안에 2중량%의 카르복시메틸 셀룰로오스의 서스펜션(suspension)으로 투여되었던 반면에, 0.1중량%의 디메틸셀룰로오스의 서스펜션은 생체외에서의 연구를 위해 사용되었다.

실험기(test group)들은 항상 적절한 통계학적인 평가하기 위해 8개의 시료들(실시예들에서 달리 언급될 때를 제외한)을 포함하였으며, 통상의 통계적인 절차에 따라 필요한 경우에 수행되었다.

## 실시예 2A

### 강한 독성의 연구

실시예 1A로부터의 생성물의 강한 독성은, 1회 분량의 물질을 스위스계통의 일단의 열마리의 쥐에게 경구로 투여함으로써 대략적으로 평가되었다.

치사율과 독성증후의 현시는 화합물을 투여한 후 14일 이후에 관찰되었다. 동물들은 50mg/kg 분량을 투여한 이후에 조차도 두드러진 독성증후를 나타내지 않았다.

## 실시예 2B

### 항관절염 작용의 연구

관절염 보조약은, 170±15g 무게의 루이스계통의 수컷 쥐에게 0.1ml의 광천수에서 부유되는 0.6mg의 마이코박테리움 부티리쿰(Difco: Mycobacterium butyricum)을 꼬리쪽으로 주입하여 투여되었다. 동물들은, 마이코박테리움을 접종한 후 첫날부터 시작하여, 물에서의 2중량%의 카르복시메틸 셀룰로오스의 서스펜션을 복강내(i.p.)로 주입하도록 만들어진 부형제(vehicle)에 의해 처치되었으며, 5mg/kg의 분량 또는 10mg/kg의 분량의 HCN의 히드로코르티손(상술한 바와 같은 의 서스펜션)을 복강내로 주입함으로써 처치되었다.

관절염의 진전상태는 21일 이후에 평가되었다. 관절염 장애(lesion)에, 다음비율(scale)에 따라 임의의 수치(arbitrary score)가 부여되었다:

- 사지의 뒤(hind limb)는 각각에 대해 0 내지 7 (장애가 없으면 0이고 가장 심각한 장애는 7)이며;
- 사지의 앞(forelimb)은 각각에 대해 0 내지 4.5 (장애가 없으면 0이고 가장 심각한 장애는 4.5)이며;
- 꼬리는 0 내지 5 (장애가 없으면 0이고 가장 심각한 장애는 5)이며;
- 귀는 각각에 대해 0 내지 2 (장애가 없으면 0이고 가장 심각한 장애는 2)이며;
- 코와 눈은 각각에 대해 0 내지 1 (장애가 없으면 0이고 가장 심각한 장애는 1)이다.

결과들은 대조표준 그룹(control group)에서 얻어진 값과 비교하여 억제비율로서 나타내어진다(부형제로만 처치된 동물들). 표 1은 쥐에서의 화합물 HCN에 대한 히드로코르티손의 항관절염 활성의 연구를 나타낸 것으로, 상기 결과를 나타낸 것이다.

**표 1.**

화합물	분량(mg/kg)	항관절염 작용(%)
히드로코르티손	5	40
히드로코르티손	10	55
HCN	5	45
HCN	10	62

표 1에서의 결과들에 의해 나타낸 바와 같이, 실험생성물들은 마이코박테리움에 의해 야기된 관절염 진행의 진전상태를 유사하게 억제할 수 있었다. 그러나, 히드로코르티손의 내성보다 훨씬 더 높은 HCN의 내성이 존재하고(하기의 실시예 2C를 참조), 활동도의 측면에서의 결과들은 HCN의 경우에 있어서 훨씬 더 낫다(비교하여 10mg/kg의 HCN으로 얻어진 62%에 대한 5mg/kg의 히드로코르티손으로 얻어진 항관절염의 작용의 40% 참조).

## 실시예 2C

### 위의 내성(안정성)의 연구

24시간동안 금식한 메일 스프라그-도우리(Male Sprague-Dawley) 쥐들은 5 내지 10 mg/kg의 히드로코르티손 또는 HCN이 복강내로 주입되어 처치되었다.

24시간 후에, 동물들은 희생되었으며, 위는 제거되었으며, 조직들은 Del Soldato et al.,에 의해 설명된 바와 같은 장애가 나타나는 것에 대해 일괄적으로 실험되었다: "The influence of fasting and cimetidine on the relationship between ulcerogenic and anti-inflammatory properties of cimetidine", Br.J.Pharmacol. 67, 33-37, 1997. 질병의 심각성의 정도는 통상의 방법에 따라 평가되었고 임의의 값들에 의해 표현되었다. 표 2는, 쥐에서의 화합물 HCN에 대한 히드로코르티손의 위의 내성의 연구를 나타낸 것으로, 상기 결과를 나타낸 것이다.

표 2.

화합물	분량(mg/kg)	위의 내성
히드로코르티손	5	2.0
히드로코르티손	10	3.5
HCN	5	0.5*
HCN	10	1.2*

데이터는 다음의 수치에 따라 임의의 값들로서 표현되었으며, 이는 0=없음; 1=중간 장애; 3=미세한 영역의(punctiform) 궤양; 4=심각하고 많은 궤양을 나타낸다.

여기서, \*는 히드로코르티손에 의해 처치된 그룹에서의 대응하는 값과 비교하여  $P < 0.05$  (여기서 P는 확률)이다.

표 2에서 나타낸 바와 같이, 히드로코르티손으로 처치된 쥐들은, 균육층, 벽유착(wall adhesion), 복수증, 복막염을 수반하는 점막 침식으로부터 궤양까지 다양하게 변화하여, 위장관에서의 두드러진 질환을 보여주었다. 부형제만으로 또는 HCN으로 처치된 다른 그룹에서, 손상은 훨씬 더 적었고 나타나지도 않았다.

## 실시예 2D

### 니트록시신텐타제 활성의 연구

리포폴리사카라이드(LPS)에 의해 유도된 니트록시신텐타제 억제 작용은, 실험화합물들 중 한 화합물을 투여한 후에 쥐의 호중구(neutrophil)들과 위에서 결정되었으며, 부유하는 부형제(vehicle)만으로 처치한 후에 얻어진 화합물과 비교되었다. 처치 이전에 24시간 동안 금식한 위스타(Wistar)쥐들은 실험화합물들 중의 한화합물(10mg/kg)을 복강내로 또는 LPS를 정맥내로 받아들였다. 호중구를 격리하기 위한 혈액과 위가 제거되었다.

효소 활성은 Assreuy et al.,에 의해 설명된 방법에 따라 결정되었다.: "Feedback inhibition of nitric oxide synthase activity by nitric oxide", Br. J. Pharmacol. 108, 833-7, 1993. 표 3은 쥐에서의 화합물 HCN에 대한 히드로코르티손에서의 니트록시신텐타제 활성의 연구를 나타낸 것으로, 상기 결과들을 나타낸 것이다.

표 3.

화합물	분량(mg/kg/i.p.)	니트록시신텐타제 활성 <sup>a</sup>
부형제	-	100
히드로코르티손	10	55*
HCN	10	62*

여기서, <sup>a</sup>는 부형제만으로 처치된 그룹과 비교한 억제 퍼센트이고,

\*는 부형제만으로 처치된 그룹에서 대응하는 값과 비교한  $p < 0.05$ 이다.

표 3에서 나타낸 바와 같이, 실험생성물들이 모두 부형제만으로 처치된 그룹과 비교하여 니트록시신테타제를 억제하는 데 있어서 효과적임이 입증되었다.

### 실시예 2E

#### 골(bone)의 독성 연구

Doherty et al에 의해 설명된 방법에 따라 생체외에서 성장된 골조직들(쥐의 태아로부터 두정골:parietal bone from rat foetus): "The effect of glucocorticoids on osteoblast function. The effect of corticosterone on osteoblast, expression of beta-I integrins" Journal of Bone and Joint Surgery, Series A77/3, 396-404, 1995)이 사용되었다. 히드로코르티손 또는 HCN 또는 부형제는 100nmol의 농도에서 배양되었다.

96시간 이후에 칼슘 함량과 골건조량(bone dry weight)이 측정되었다.

표 4는 쥐에서의 골 성장에 관한 HCN과 히드로코르티손의 효과를 나타낸 것으로, 상기 결과를 나타낸 것이다.

이는, 표 1에서의 결과들에 의해 나타낸 바와 같이,

**표 4.**

처치	(nmol)	칼슘 $\Delta \%$	건조 조직 중량 $\Delta \%$
부형제	-	310	160
히드로코르티손	10	70*	95*
HCN	10	287	149

는 초기값과 비교(배양시간 제로)이며,

\*는 대조표준 그룹에서 얻어진 값과 비교하여  $p < 0.05$

표 4에서 나타낸 바와 같이, 조직건조량과의 현저한 증가는 부형제 또는 HCN으로 배양한 이후에 관찰되었다. 히드로코르티손으로 배양한 이후에, 칼슘함량은 감소하였고 골건조량은 증가하지 않았다. 이는 히드로코르티손으로 처치하는 것이 골성장에 불리한 영향을 미치는 것을 나타낸다.

### 실시예 2F

#### 심혈관 파라미터들의 연구

다소의 심혈관 파라미터들에 대한 실험생성물의 효과는, Gardiner et al., "Influence of dexamethasone on the regional haemodynamic responses to lipopolysaccharide in conscious rats: effect of the non-selective endothelin antagonist : SB 209670", Br. J. Pharmacology 117, 49P, 1996,에서 설명한 바와같이 적절히 모니터되었던 의식이 있는 풋 에반스(Long Evans) 쥐들(350 내지 450g)에서 연구되었다. 동물들은 부형제(생리학상의 염분을 함유한 용액, 0.9%의 염화나트륨, s.c.), 피하로 주입되는 히드로코르티손 또는 HCN(10mg/kg)에 의해 처치되었다.

박동율과 혈압은 처치후 4시간만에 측정되었다.

표 5는 대조표준값들로부터 백분율 변화량(percent variation)으로 얻어진 데이터를 나타내었다. 상세하게는, 표 5는 쥐의 다소의 심혈관 파라미터들에서 히드로코르티손에 대한 화합물 HCN의 효과를 나타낸 것으로, 상기 결과를 나타낸 것이다.

**표 5.**

화합물	분량(mg/kg)	박동율 <sup>a</sup> (%)	혈압 <sup>b</sup>
부형제	-	100	160
히드로코르티손	10	89*	115*
HCN	10	98	103

\*는 부형제로 처치된 그룹과 비교한  $p < 0.05$ 이며,

<sup>a</sup>는 부형제만으로 처치된 그룹에서 기록된 값과 비교한 퍼센트 변화(분당 324±7 박동이며,

<sup>b</sup>는 부형제만으로 처리된 그룹에서 기록된 값과 비교한 퍼센트 변화(분당 101±2 mm Hg)이다.

표 5에서의 결과들은 발명의 생성물 HCN이 측정되는 심혈관 파라미터들에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다. 반면에, 공지된 기술에서 사용된 히드로코르티손은 박동변화 뿐만 아니라 상당한 압력을 나타낸다.

### 실시예 2G

#### 쥐에서의 지혈작용의 연구

180 내지 200g 중량의 메일 위스타(Male Wistar)쥐들이 Andrade et al.의 "Quantitative in vivo studies on angiogenesis in a rat sponge model", Brit. J. Exp. Pathol. 68, 755-766, 1987에서 설명한 절차에 따라 사용되었다. 신혈관형성(neovascularisation)은, 14일동안 작은 스판지를 피하조직내으로 삽입하고 <sup>133</sup>Xe 클리어런스(clearance)를 결정함으로써 혈류와 관련하여 평가되었다. 요약하면, 10 $\mu$ l와 동일한 <sup>133</sup>Xe의 양은 적은 폴리에틸렌 캐뉼러를 사용하는 스판지로 주입되었다. 6분동안 감마선 검출기와 <sup>133</sup>Xe 클리어런스를 사용하여 삽입(implntation)으로 인한 잔기 방사능(residual radioactivity)이 초기값의 백분율로서 측정되었다. 신혈관형성을 측정하는 이 방법의 유효성은 HU et al.,의 "Correlation of <sup>133</sup>Xe clearance, blood flow and histology in the rat sponge model for angionenesis. Further studies with angiogenic modifiers" Lab. Invest. 72, 601-610, 1995에 의해 최근에 증명되었다.

실험화합물들은 주입후에 1일 내지 13일에 10mg/kg의 일회 분량으로 피하경로를 통해 투여되었다. <sup>133</sup>Xe는 피하주입으로부터 14일에 측정된 다음에, 동물들은 회생되었으며, 흉선 및 비장의 무게가 기록되었다.

표 6은 신혈관형성 및 비장과 흉선의 무게에 관한 실험생성물들의 효과에 관해 얻어진 데이터를 나타낸 것으로, 14일에 <sup>133</sup>Xe 클리어런스 및 비장과 흉선의 무게에 관한 HCN과 히드로코르티손의 효과를 나타낸 것이다.

**표 6.**

처리	<sup>133</sup> Xe(%)	비장(mg)	흉선(mg)
부형제	42	663±25	313±28
히드로코르티손	33	642±32	185±17*
HCN	22*	673±38	297±31

\*는 대조표준그룹(부형제)에서 얻어진 값들과 비교하여 p < 0.0이며,

명백히, HCN은, 기준 생성물과 다르게, 비장과 흉선의 무게를 변화시키지 않고 현저한 지혈효과를 얻을 수 있음을 증명하였다.

표 1 내지 6에서 보여진 전체데이터로부터 명백해지듯이, 약동학적 작용- 항판절염, 면역억제 및 항맥관형성성의 작용- 및 니트로유도체의 내성은 공지된 해당기술에서의 코르티코이드의 것들보다 더 우수하다.

### 실시예 3

#### 헥사메타손 21-(4-브로모부틸산염) [II]

헥사메타손 [I] 3.5g 8.9 mmol

4-염화브로모부티릴(4-bromobutyryl chloride) 4.06ml 35 mmol

포타슘 카보네이트 4.9g 35 mmol

테트라히드로푸란 70ml

테트라히드로푸란에서 화합물 I의 용액은 부분양식(portionwise)으로 7시간동안 4-염화브로모부티릴(0.81ml×5)과 포타슘 카보네이트(0.98g×5)로 처리된다. 그 혼합물은 밤새도록 교반되며, 용매는 진공상태에서 증발되며, 잔기는 에틸에테르와 물로 처리된다. 유기층은 분리되며, 물로 씻겨져서 무수물의 황산나트륨으로 건조된다. 용매의 증발후에, 잔기는 t-부틸(t-butyl)메틸에테르헥산 1-1로 용리하는 실리카겔 섬광 칼럼 크로마토그래피에 의해 정화되며 다음을 제공한다:

- 더 적은 극성화합물 1.0g;

- 유도체 II 1.5g (m.p. 184-187°C; 수득율 31%)

-TCL : 티.부틸(t.butyl)메틸에테르헥산 2-1

헥사메타손 21-(4-니트로옥시부틸산염) [III] (화합물 DXN)

화합물 II 1.5g 2.7 mmol

질산은(silver nitrate) 2.4g 14.1 mmol

아세토니트릴 250 ml

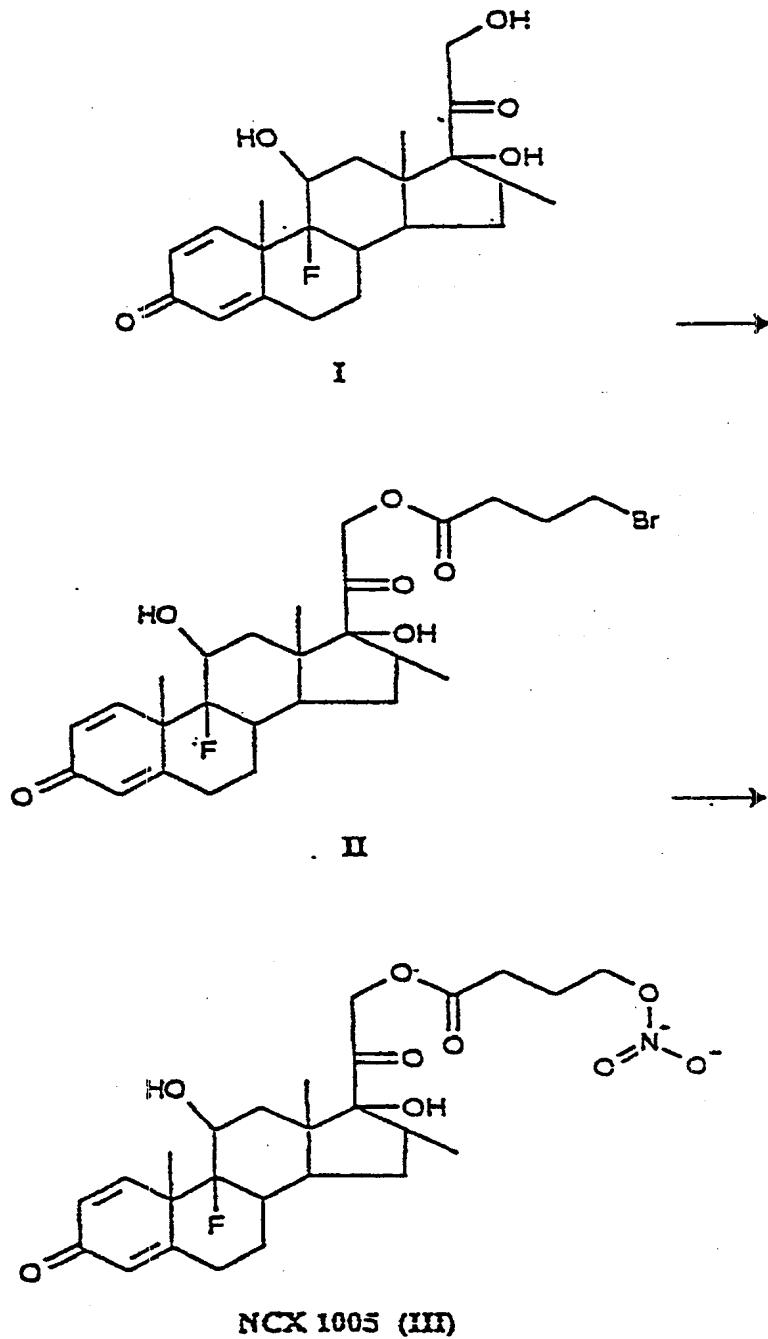
아세토니트릴에서의 화합물 II와 질산은의 혼합물을 7시간동안 환류된다. 무기염(inorganic salt)들의 증류이후에, 용매는 진공상태에서 증발되고, 잔기는 에틸에테르로 처리된다. 유기증은 물로 두 번 쟁여져서 무수물의 황산나트륨으로 건조되며, 진공상태에서 증발된다. 잔기는 에틸에테르로 부어지며, 여과되어 백색고체로서 1.27g의 순수 화합물III을 제공한다 (m.p. 183-185°C; 수득율 90%)

TCL : 티.부틸메틸에테르헥산 2-1.

다음 형태들이 포함된다:

- 합성 형태;
- NCX 1005 배취(batch) 1;
- NCX 1005/1 분석.

헥사메타손 21-(4-니트로옥시부틸산염)의 제조를 위한 합성형태

실험 4

## 백혈구 축적에 관한 작용의 연구

표준의 먹는 펠렛형 규정식(standard chow pellet diet)과 수도꼭지에서 받은 맹물 및 리비튬(libitum)으로 지탱된 메일스위스 알비노(Male Swiss albino) 쥐(27-33g)가 사용되었다. 실험은 Perretti et al.에 의해 이미 설명한 바와 같이 행해졌다(Perretti M., Solito E., Parente L., "Evidence that endogenous interleukin-1 is involved in neutrophil migration in acute experimental inflammation in rats and mice", Agents Actions, 35, 71, 1992). 동물들은 시간 0에서 치모산(1mg/0.5ml)으로 예비 처리되었다. 2시간 이후에, 텍사메타존(1mg/kg)(Ex3-1), DXN(Ex3-III)(1mg/kg) 또는 인산염이 완충된 염류(phosphate buffered saline:PBS)가 정맥내로 주입되었다. 동물들은 4시간과 24시간에 회생되었으며, 세척유체가 수거되었으며, 차등셀카운트(differential cell count)가 Turk's에서의 착색에 이어 수행되었다.

표 7은 쥐에서 치모산이 유도된 백혈구의 이동에 대해 시험된 화합물들의 억제효과가 얻어진 결과들을 보여준다. 관찰된 바와 같이, 니트로유도체 스테로이드가 텍사메타존보다 훨씬 더 활성적이다. 상세하게는, 표 7은 치모산((1mg/0.5ml) i.p. 이후에 2시간이 주어지며 텍사메타존과 DXN(1mg/kg)에 의한 호중구 및 단핵세포 보강의 억제를 나타낸 것이다.

표 7.

처치	$PMN \times 10^6 / \text{쥐}$ (4시간)	감소(%)	$\text{모노}-m \phi \times 10^6 / \text{쥐}$ (24시간)	감소(%)
부형제	$10.1 \pm 1.0$	.....	$8.8 \pm 1.3$	.....
DXN	$4.5 \pm 0.3$	55.4	$4.5 \pm 0.6$	48.8
덱사 메타존	$6.4 \pm 0.4$	36.6	$6.3 \pm 0.2$	28.4

### 실시예 5

#### 인체기도의 평활근 세포들에서 항-증식성의 작용의 연구

인체기도의 평활근 세포들은 표준의 외이식 방법들에 의해 배양되었다. 조직들은 PBS와 페니실린 및 스트렙토마이신을 포함하는 살균기로 수거되었다. 살균조직배양조건들하에서, 조직들은 작은 조각으로 잘려서(거의 중량이 1mg) 여러 날동안 20%의 FCS(송아지 태아의 혈청:fetal calf serum)을 포함하는 표준매체로 배치되었다(매체는 2-4일마다 변화하였다).  $^3\text{H}$ -티미딘은 48개의 우묵한 판(well plate)에서 배양된 세포들을 DNA분류하여 측정되었다. 세포들은 10%의 FCS를 포함하는 매체에서 합류하여 배양되었다. 세포들은, 스테로이드들의 농도를 달리하여, 10%의 FCS를 첨가하기 이전에 24시간동안 혈청이 제거되었다. 24시간 이후에,  $^3\text{H}$ -티미딘이 4시간동안 세포들에 첨가되었다. 세포들은 인산염이 완충된 염류(phosphate buffered saline:PBS)과 에탄올로 씻기어졌다. DNA는 수산화나트륨 용액에 의해 추출되었고,  $^3\text{H}$  물질은 신틸레이션에 의해 카운트되었다. 데이터는 건강한 폐 도너로부터 배양된 평활근으로부터 우묵한 판(well)을 세 개 만들어 관찰한 것을 나타낸다.

표 8은 인체기도의 평편세포증식(smooth cell proliferation)에 대해 시험된 화합물들의 억제효과로 인해 얻어진 결과들을 보고한다. 관찰할 수 있는 바와같이, 니트로유도체 스테로이드는 덱사메타존보다 훨씬 더 활성적이다. 상세하게는, 표 8은, 덱사메타존과 DXN의 농도를 다르게 하여 인체기도의 평편세포 미토제네시스(smooth cell mitogenesis)의 억제를 나타낸 것이다.

표 8.

처치	농도 ( $\log M$ )	$^3\text{H}$ -티미딘 ( $\text{CPM} \times 1000$ )
덱사메타존	-5	14.1
	-7	15.0
DXN	-5	10.8
	-7	12.6

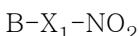
### 결론

상술한 결과로부터 관찰될 수 있는 바와같이, 새로운 니트로유도체들의 작용과 안정성은 이전의 스테로이드에 의해 얻어진 작용과 안정성보다 더 양호하다.

#### (57) 청구의 범위

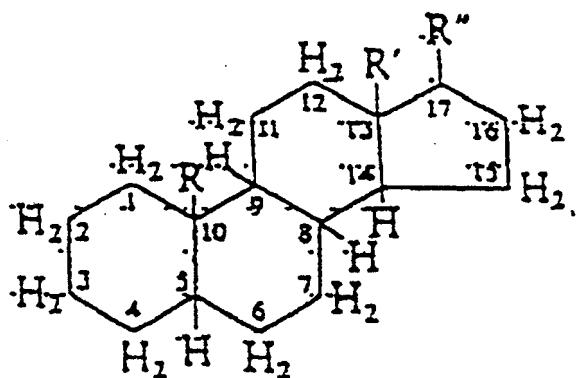
##### 청구항 1.

다음의 일반식



또는 이들의 에스테르들 또는 이들의 염(salt)들로 된 화합물들로서,

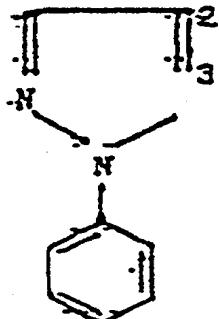
여기서 B는 다음의 구조를 가지며:



여기서, 이 일반식에서 나타낸 CH기에서의 수소들 H 또는 CH<sub>2</sub>기에서의 두 개의 수소들 H<sub>2</sub>의 위치에, 다음의 치환기(substituent)들이 존재할 수 있고:

위치 1-2에서: 이중결합이 존재할 수 있고;

위치 2-3에서: 다음의 치환기들이 존재할 수 있고:



위치 2에서: Cl, Br이 존재할 수 있고;

위치 3에서: CO, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Cl, OH가 존재할 수 있고;

위치 4-5에서: 이중결합이 존재할 수 있고;

위치 5-6에서: 이중결합이 존재할 수 있고;

위치 6에서: Cl, F, CH<sub>3</sub>, -CHO가 존재할 수 있고;

위치 7에서: Cl이 존재할 수 있고;

위치 9에서: Cl, F가 존재할 수 있고;

위치 11에서: OH, CO, Cl이 존재할 수 있고;

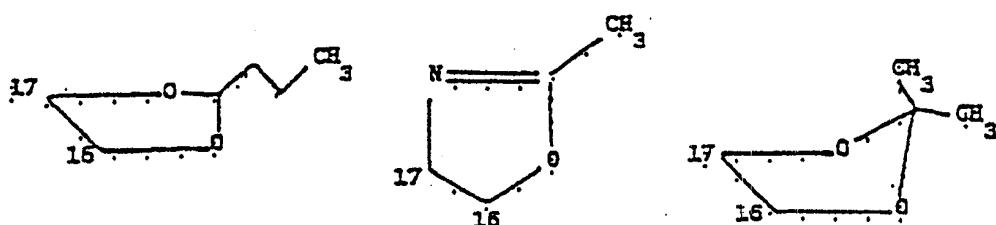
위치 16에서: CH<sub>3</sub>, OH, =CH<sub>2</sub>가 존재할 수 있고;

위치 17에서: OH, CH<sub>3</sub>, OCO(O)<sub>ua</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>va</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 다음의 치환기가 존재할 수 있고,



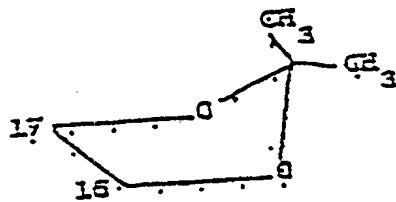
여기서, ua는 0 또는 1인 정수이고, va는 0 내지 4인 정수이고;

위치 16-17에서: 다음의 기들이 존재할 수 있고,



여기서, R과 R'은 서로 같거나 다르고, 수소 또는 1 내지 4개의 탄소원자들을 갖는 선형(linear) 또는 가지형(branched)의 알킬이고, 바람직하게는 R=R'=CH<sub>3</sub>이며;

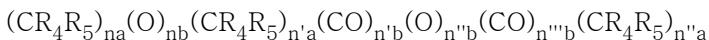
위치 9에 F, 위치 11에 OH, 위치 1-2 및 위치 4-5에 2개의 이중결합들, 위치 3 및 20에 2개의 CO 기들이 존재하는 경우, 위치 16 및 17에는 다음 그룹들이 존재할 수 없고,



B는 코르티코스테로이드 잔기이며;

$R''$ 는  $-(CO-L)-(X_0)-$ 이며,

여기서, 이가 가교 L(bivalent bridging L)은 다음으로부터 선택되고;



여기서,  $n'a$ ,  $n'b$  및  $n''a$ 는 서로 같거나 다르며, 0 내지 6의 정수들이며, 바람직하게는 1 내지 3이며;  $nb$ ,  $n'b$ ,  $n''b$  및  $n'''b$ 는 서로 같거나 다르며, O 또는 1에 등가한 정수들이며;  $R_4$  및  $R_5$ 는 서로 같거나 다르며, H, 1 내지 5개의 탄소원자를 갖는, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소원자를 갖는 선형의 또는 가지형 알킬로부터 선택되며; 여기서  $X_0=O$ , NH,  $NR_{1C}$ 이며, 여기서,  $R_{1C}$ 는 1 내지 10개의 탄소원자를 갖는 선형 또는 가지형 알킬이며,  $X_1$ 이 B에 결합되는 위치는 탄소 17번위치에 결합된  $R''$ 이며;

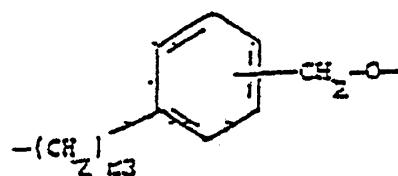
$X_1$ 은 다음으로부터 선택되는 이가 연결가교(bivalent connecting bridge)이고:

- YO

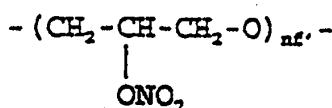
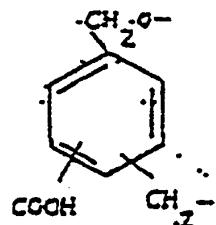
여기서, Y는 선형 또는 어느 경우에도 가능한 가지형  $C_1-C_{20}$  알킬렌이며, 바람직하게는 2 내지 5개의 탄소원자를 갖거나, 선택적으로 치환된 5 내지 7개의 탄소원자를 가지는 시클로알킬렌이며,

-  $Y_1$

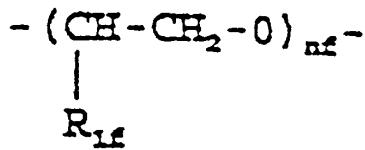
여기서,  $Y_1$ 은 다음으로부터 선택되며,



여기서,  $n_3$ 는 0 내지 3인 정수이며;



여기서,  $nf'$ 는 1 내지 6의 정수이며, 바람직하게는 2 내지 4의 정수이며;



여기서,  $\text{R}_{1f} = \text{H}, \text{CH}_3$ 이며  $nf$ 는 1 내지 6의 정수이며, 바람직하게는 2 내지 4의 정수인 화합물들.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, B는 다음을 포함하며: 그 화합물은 부데소니드(budesonide), 히드로코르티존, 일클로메타존, 알게스톤(algestone), 베클로메타존(beclomethasone), 베타메타존, 클로로프레드니존, 클로베타솔, 클로베타존, 클로코르톨론, 클로프레드놀, 코르티존, 코르티코스테론, 데플라자코르트(deflazacort), 데소니드, 데속시메타존, 덱사메타존, 디플로라존, 디플루코르톨론, 디플루프레드네이트(difluprednate), 플루아자코르트(fluazacort), 플루클로로니드, 플루메타존, 플루니솔이드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드(fluocinonide), 플루오코르틴 부틸, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루페롤론 아세테이트, 플루프레드니멘 아세테이트, 플루프레드니솔론, 플루란드레놀이드(flurandrenolide), 포르모코르탈(formocortal), 팔시노니드(falcinonide), 할로베타솔 프로피오네이트, 할로메타존, 할로프레돈 아세테이트, 히드로코르타메이트(hydrocortamate), 로테프레드놀 에타보네이트(loteprednol etabonate), 메드리존, 메프레드니존, 메틸프레드니솔론, 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 파라메타존, 프레드니카르베이트(prednicarbate), 프레드니솔론, 프레드니솔론 25-디에틸아미노아세테이트, 프레드니솔론 소듐 포스페이트(prednisolone sodium phosphate), 프레드니존, 프레드니발, 프레드닐리덴(prednylidene), 리멕솔론(rimexolone), 트리암시놀론(triamcinolone), 트리암시놀론 아세토니드, 21-아세톡시프레그네놀론(21-acetoxypregnolone), 코르티바졸(cortivazol), 암시노이드(amcinonide), 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 마지프레돈(mazipredone), 티속코르톨(tixocortol), 트리암시놀론 헥사아세토니드(triamcinolone hexacetonide)이며,  $R''$ 는 제 1항에서 정의된 바와 같은 화합물들.

## 청구항 3. 삭제

## 청구항 4.

코르티코이드와 같은 약제들의 제조에 제2항의 화합물들을 사용하는 제조방법.

## 청구항 5.

제2항의 화합물을 함유하는 항관절염제용 약학 조성물.

## 청구항 6.

제2항의 화합물을 함유하는 면역억제제용 약학 조성물.

## 청구항 7.

제2항의 화합물을 함유하는 지혈제용 약학 조성물.

## 청구항 8.

제2항의 화합물을 함유하는 항-천식제용 약학 조성물.

## 청구항 9.

제2항의 화합물을 함유하는 피부질환용 약학 조성물.

청구항 10.

제2항의 화합물을 함유하는 시각질환용 약학 조성물.

청구항 11.

제2항의 화합물을 함유하는 장질환용 약학 조성물.