

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
C07J 3/00

(45) 공고일자 2005년04월20일
(11) 등록번호 10-0483865
(24) 등록일자 2005년04월08일

(21) 출원번호	10-2002-7017949	(65) 공개번호	10-2003-0028768
(22) 출원일자	2002년12월28일	(43) 공개일자	2003년04월10일
번역문 제출일자	2002년12월28일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/007249	(87) 국제공개번호	WO 2002/00679
국제출원일자	2001년06월26일	국제공개일자	2002년01월03일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 인도네시아, 일본, 케냐, 키르기즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 벨리제, 인도, 그라나다, 콜롬비아, 에쿠아도르,

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

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, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

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

(30) 우선권주장 0015876.6 2000년06월28일 영국(GB)

(73) 특허권자 노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35

(72) 발명자 쿠에노우드, 버나드
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호르삼 웜블허스트 로우드 노바티스 호르삼 리서치 센터

비이티, 데이비드
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호르삼 웜블허스트 로우드 노바티스 호르삼 리서치 센터

켈러, 토마스, 휴고
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호르삼 웜블허스트 로우드 노바티스 호르삼 리서치 센터

필그림, 게이노르, 엘리자베스
영국 알에이치13 5에이비 웨스트 서섹스 호르삼 웜블허스트 로우드 노바티스 호르삼 리서치 센터

산담, 데이비드, 앤드류
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호르삼 웜블허스트 로우드 노
바티스 호르삼 리서치 센터

왓슨, 사이먼, 제임스
영국 알에이치12 5에이비 웨스트 서섹스 호르삼 웜블허스트 로우드 노
바티스 호르삼 리서치 센터

(74) 대리인 주성민
김영

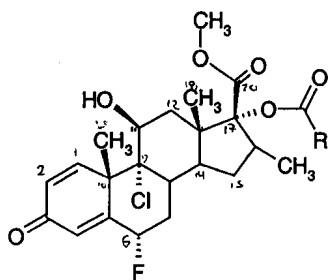
심사관 : 조경주

(54) 17 α 위치가 시클릭 아실 기로 에스테르화된9 α -클로로-6 α -플루오로-17 α -히드록시-16-메틸-17 β -메톡시카르보닐-안드로스트-1,4-디엔

요약

하기 식의 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서, R은 고리 시스템 중에 3~15개의 원자들을 갖는 1가의 시클릭 유기 기이며, 상기 화합물은 약제로서 유용하다.

색인어

항염증성, 천식, 기관지염.

명세서

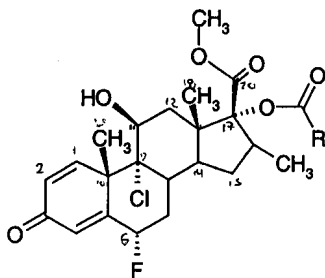
기술분야

본 발명은 유기 화합물, 그들의 제조방법 및 그들의 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식의 화합물을 제공한다.

화학식 I



상기 식에서, R은 고리 시스템 중에 3~15개의 원자들을 갖는 1가의 시클릭 유기 기이다.

본 명세서에서 사용되는 용어들은 하기의 의미를 갖는다:

"C₁-C₄-알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄-알킬로서, 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, sec-부틸, iso-부틸 또는 tert-부틸일 수 있다.

"C₁-C₄-알킬아미노"는 상기 정의된 C₁-C₄-알킬로 치환된 아미노를 의미한다.

"(디-C₁-C₄-알킬)아미노"는 상기 정의된 C₁-C₄-알킬로 2치환된 아미노를 의미한다.

"C₁-C₄-알킬술포닐"은 상기 정의된 C₁-C₄-알킬로 치환된 술포닐을 의미한다.

"할로-C₁-C₄-알킬"은 1 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 할로젠 원자(바람직하게는 불소 또는 염소 원자)로 치환된 상기 정의한 바와 같은 C₁-C₄-알킬을 의미한다.

"히드록시-C₁-C₄-알킬"은 1 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 히드록시 기로 치환된 상기 정의한 바와 같은 C₁-C₄-알킬을 의미한다.

"C₁-C₄-알콕시"는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄-알콕시를 의미하고, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, iso-프로폭시, n-부톡시, iso-부톡시, sec-부톡시 또는 tert-부톡시일 수 있다.

"C₁-C₄-알콕시카르보닐"은 상기 정의한 바와 같은 C₁-C₄-알콕시로 치환된 카르보닐을 의미하고, 메톡시-, 에톡시-, n-프로폭시-, iso-프로폭시-, n-부톡시-, iso-부톡시-, sec-부톡시- 또는 tert-부톡시카르보닐일 수 있다.

"C₁-C₄-알킬티오"는 직쇄 또는 분지쇄 C₁-C₄-알킬티오를 의미하고, 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, iso-프로필티오, n-부틸티오, iso-부틸티오, sec-부틸티오 또는 tert-부틸티오일 수 있다.

"C₁-C₄-아실"은 상기 정의한 바와 같은 C₁-C₄-알킬로 치환된 카르보닐을 의미한다.

"C₁-C₄-아실옥시"는 상기 정의한 바와 같은 C₁-C₄-알킬로 치환된 카르보닐옥시를 의미한다.

"C₁-C₄-아실아미노"는 포르밀 또는 상기 정의된 바와 같은 C₁-C₄ 아실로 치환된 아미노를 의미한다.

R은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 이상의 이중 원자를 갖는 카르보시클릭 기 또는 헤테로시클릭 기일 수 있다. 특정 실시양태에서, R은 3~8 개의 탄소 원자를 갖는 지환족 기이고, 예를 들어 C₃-C₈-시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 메틸시클로프로필, 시클로부틸, 메틸시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 메틸시클로헥실, 디메틸시클로헥실 또는 시클로헵틸이고, 바람직하게는 C₃-C₆-시클로알킬이다.

다른 실시양태에서, R은 적어도 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 기로서, 5~10 개의 고리 원자를 가지며, 고리 원자들 중의 1 개 이상은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 이중 원자이고, 바람직하게는 5~7 개의 고리 원자를 가지며, 고리 원자들 중의 1 개 또는 2 개는 질소 및 산소로부터 선택되는 이중 원자이고, 특히 테트라히드로푸릴 또는 옥소테트라히드로푸릴 기와 같은 1 개의 이중 원자를 갖는 5원 헤테로시클릭 기이다.

추가적인 실시양태에서, R은 고리 시스템 중에 5~15 개의 원자를 갖는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 기이다. 예를 들어 R은 고리 시스템이 비치환되거나 하기로부터 선택되는 1 이상의 치환기로 치환된 방향족 기일 수 있다:

할로젠, 시아노, C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-알킬티오, 히드록실, C₁-C₄-아실, C₁-C₄-아실옥시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알킬아미노, C₁-C₄-아실(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알킬술포닐(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알콕시카르보닐, 또는 5원 헤테로시클릭, 보통은 1 또는 2 개의 질소 원자를 갖는 N-헤테로시클릭. 이러한 방향족 기 중에서 한가지 선호되는 군은 임의적으로 1 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 하기로부터 선택되는 치환기에 의해 치환된 페닐 또는 나프틸 기이다: 시아노, C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 할로젠, 히드록실, C₁-C₄-아실옥시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-C₁-C₄-알킬아미노, C₁-C₄-아실아미노, C₁-C₄-아실(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알킬술포닐 (C₁-C₄-알킬)아미노 또는 C₁-C₄-알콕시카르보닐. 특히 선호되는 그러한 방향족 기들은 페닐, 시아노페닐, 톨릴, 디메틸페닐, 에틸페닐, (트리플루오로메틸)페닐, 디메톡시페닐, 디에톡시페닐, 히드록시페닐, (메틸아미노)페닐, (메탄술포닐메틸아미노)페닐 및 (메톡시카르보닐)페닐을 포함한다.

그러한 방향족 기들의 또다른 선호되는 군은 1, 2 또는 3 개의 고리 이종 원자들(바람직하게는 질소)을 갖는 6원 헤테로시클릭 고리로서, 이 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 1 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3 개의 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₄-아실옥시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알킬, 히드록시-C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 C₁-C₄-알킬티오로부터 선택되는 치환기에 의해 치환되며, 이 헤테로시클릭 고리는 임의적으로 벤젠 고리에 융합된다. 선호되는 그러한 헤테로시클릭 방향족 기들은 고리 중에 1 또는 2 개의 질소 원자를 갖는 헤테로시클릭 기들, 특히 피리딘, 피리미딘, 피라진 또는 피리다진 고리를 포함한다. 특히 선호되는 헤테로시클릭 방향족 기들은 피리딜, 피리미딜 및 피라지닐 기이고, 이들은 할로젠(특히 염소) 또는 C₁-C₄-알킬(특히 메틸 또는 n-부틸)로 임의적으로 치환된다.

그러한 방향족 기들의 추가의 선호되는 군은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 고리 이종 원자를 갖는 5원 헤테로시클릭 방향족 기이고, 이 헤테로시클릭 기는 비치환되거나 할로젠, C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-알킬티오, 시아노 또는 히드록시-C₁-C₄-알킬로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되며, 그리고 이 헤테로시클릭 기는 임의적으로 벤젠 고리에 융합된다. 선호되는 그러한 헤테로시클릭 방향족 기들은 고리 중에 1 개의 질소, 산소 또는 황 원자를 갖거나, 또는 고리 중에 1 개의 산소 및 1 또는 2 개의 질소를 갖거나, 또는 고리 중에 1 개의 황 및 1 또는 2 개의 질소를 가지는 것들을 포함하며, 특히 피롤, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 이미다졸, 피라졸, 푸라잔, 티아졸 또는 티아디아졸 고리를 포함한다. 특히 선호되는 헤테로시클릭 방향족 기들은 할로젠(특히 염소 또는 브롬), C₁-C₄-알킬(특히 메틸 또는 에틸), 할로C₁-C₄-알킬(특히 트리플루오로메틸), C₁-C₄-알콕시(특히 메톡시), C₁-C₄-알킬티오(특히 메틸티오), 시아노 또는 히드록시-C₁-C₄-알킬(특히 히드록시메틸)로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기들로 임의적으로 치환되는 피롤릴, 푸릴 및 티에닐 기; 1 또는 2 개의 C₁-C₄-알킬 기로 임의적으로 치환되는 이속사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴 또는 티아디아졸릴 기; 그리고 벤조푸릴, 벤조티에닐 및 벤조푸라자닐 기이다.

화학식 I의 화합물에서, 코르티코스테로이드 고리 시스템의 16번 위치의 메틸 기는 α또는 β배치일 수 있다. 16-α-메틸 화합물들이 선호된다.

R이 염기성 기를 갖는 화학식 I의 화합물은 산 부가 염, 특히 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기산, 예를 들어 할로젠수소산(예: 불산, 염산, 브롬산 또는 요오드산), 질산, 황산, 인산; 그리고 유기산, 예를 들어 지방족 모노카르복실산(예: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산 및 부티르산), 지방족 히드록시산(예: 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산), 디카르복실산(예: 말레산 또는 숙신산), 방향족 카르복실산(예: 벤조산, p-클로로벤조산, 디페닐아세트산 또는 트리페닐아세트산), 방향족 히드록시산(예: o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산 또는 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산), 그리고 술폰산(예: 메탄술폰산 또는 벤젠술폰산)들의 산 부가 염을 포함한다. 이 염들은 화학식 I의 화합물들로부터 공지의 염-형성 방법에 의해 제조될 수 있다.

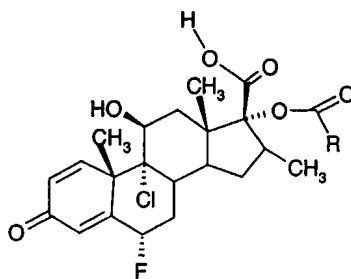
특히 선호되는 화학식 I의 화합물들은 하기 실시예들, 특히 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101에 기술된 것들을 포함한다.

다른 측면으로, 본 발명은 하기 단계들을 포함하는 화학식 I의 화합물들을 제조하는 방법을 제공한다:

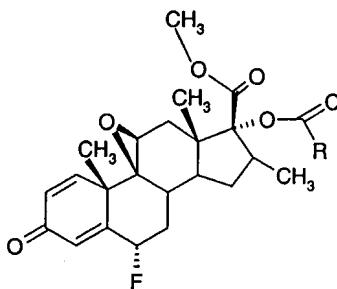
(A) 하기 화학식 II의 카르복실산 또는 그의 에스테르-형성 기능기 유도체를 그의 메틸에스테르로 전환시키는 단계; 또는

(B) 하기 화학식 III의 화합물을 염산화(hydrochlorination)하는 단계:

화학식 II



화학식 III



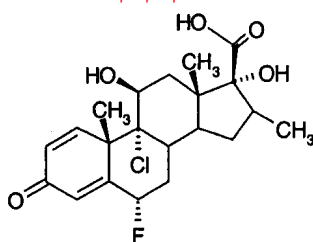
상기 식에서 R은 상기 정의된 바와 같다.

방법 변형 (A)는 카르복실산, 또는 그의 에스테르-형성 기능기 유도체(예: 그의 할로겐산)를 상응하는 메틸 에스테르로 전환시키기 위한 공지된 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 상기 카르복실산을 비양성자성 유기 염기{예: 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-엔(DBU)}의 존재 하에 강산의 메틸에스테르, 바람직하게는 디메틸술페이트와 반응시키는 것이 편리하다. 상기 반응은 불활성 유기 용매, 예를 들어 아미드(예: 디메틸포름아미드), 에테르(예: 테트라히드로푸란) 또는 그의 혼합물 중에서 수행하는 것이 일반적이다. 상기 반응 온도는 주위 온도 내지 100 °C인 것이 편리하다.

방법 변형 (B)는 공지의 염산화 방법, 예를 들어 불활성 유기 용매(예: 톨루엔과 같은 탄화수소) 중의 화학식 III의 화합물의 용액 속으로 기체 상태의 HCl을 통과시키는 방법에 의해 수행할 수 있다. 상기 반응 온도는 주위 온도 내지 60 °C인 것이 편리하다.

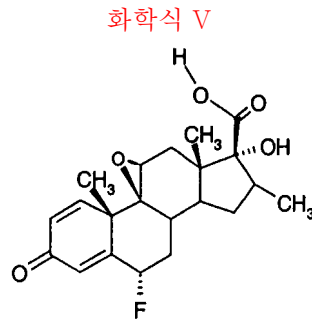
화학식 II의 화합물들은 신규하며, 상응하는 17-히드록시 화합물, 즉, 하기 화학식의 화합물을 적절하게 아실화시켜서 제조할 수 있다:

화학식 IV

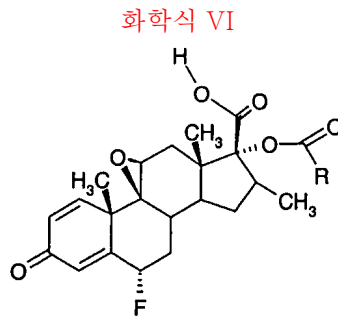


상기 아실화 반응은 공지 방법, 예를 들어 화학식 IV의 화합물을 화학식 RCOX(여기서 R은 상기 정의된 바와 같고, X는 할로겐, 예를 들어 브롬, 바람직하게는 염소임)의 할로겐산과 반응시키는 방법에 의해 수행할 수 있다. 상기 반응은 염기, 바람직하게는 3급 유기 염기(예: 피리딘)의 존재 하에 수행하는 것이 일반적이다. 상기 반응 온도는 주위 온도 내지 50 °C인 것이 적절하다. 상기 아실화 반응은 또한 활성화제[예: O-(7-아자벤조트리아조-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)] 및 염기[바람직하게는 3급 유기 염기, 예를 들어 N,N-디이소프로필에틸아민]의 존재 하에 화학식 IV의 화합물을 화학식 RCO₂H의 카르복실산과 반응시켜서 수행할 수 있다. 상기 반응은 쌍극성 비양성자성 용매[예: N,N-디메틸포름아미드(DMF)], 또는 염화탄화수소 용매[예: 디클로로메탄(DCM)] 중에서 수행할 수 있다. 상기 반응 온도는 주위 온도 내지 60 °C인 것이 적절하다. 화학식 IV의 화합물들은 예를 들어 상기 기술된 바와 같은 공지 염산화 방법을 사용하여 화학식 V의 상응하는 9,11-에폭시 화합물을 염산화시켜서 제조할 수 있다. 16-메틸기가 α배치를 갖

는 화학식 V의 화합물을 문헌[Aigbirhio et al, J. Labelled Compd. Radiopharm. (1997), 39 (7), 567-584]에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다. 16-메틸기가 β배치를 갖는 화학식 V의 화합물은 미국 특허 제4607028호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.



화학식 III의 화합물들은 신규하며, 하기 화학식의 상응하는 17-카르복실산을 그의 메틸에스테르로 전환시켜서 제조할 수 있다.



이 전환 반응은 공정 변형 (A)에 대하여 상기 기술된 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 화학식 VI의 화합물들을 화학식 V의 상응하는 17-히드록시 화합물을 적절하게 아실화시켜서 제조할 수 있으며, 이 아실화 반응은 공지 방법(예: 화학식 IV의 화합물들의 아실화 반응에 대하여 상기 기술된 것들)을 사용하여 수행할 수 있다.

화학식 I의 화합물들은 약제로서 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 약제로서의 용도를 위한 화학식 I의 화합물을 제공한다. 화학식 I의 화합물들은 중요한 약리학적 특성을 갖는다. 예를 들어 그들은 높은 항-염증성 활성을 가지며, 이것은 사람 마크로파지 세포 라인에서의 그들의 TNF-α합성 및 방출의 억제, 그리고 염증성 상태, 특히 기도(airway) 내의 염증성 상태의 억제, 예를 들어 동물 모델(예를 들어 기도 염증이 있는 마우스 또는 래트 모델)에서 호산구 활성화의 억제에 의해 예시될 수 있으며, 예를 들어 하기 문헌에 기술된 바와 같다: [Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202: 49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148 : 932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96: 2924-2931; 및 Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20: 1-8].

화학식 I의 화합물들은 치료 효과 투여량에서 전신 부작용이 놀랍게 낮다. 화학식 I의 화합물들의 효과는 긴 지속 시간을 가지며, 1일 1회 투여의 잠재력이 있다.

화학식 I의 화합물들을 사용하여 사람 마크로파지 세포 라인 U937로부터의 TNF-α합성 및 방출을 억제하는 것을 문헌 [Sajjadi et al. J. Immunol. 1996; 156: 3435-3442]에 기술된 바와 같은 어세이(assay)에서 예시하고 측정할 수 있다. 실시예 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 및 101의 화합물들의 IC₅₀ (nM) 수치는 이 어세이에서 각각 0.035, 0.025, 0.100, 0.05, 0.046, 0.024, 0.10, 0.102, 0.101, 0.048, 0.048, 0.048, 0.102, 0.159, 0.076, 0.106 및 0.208이다.

생체내 항-염증 활성을 문헌[Szarka et al *op cit*]의 방법을 개량한 것을 사용하여 래트에서 폐 호산구 증가증의 억제에 의해 평가할 수 있다. 첫째날 오발부민 (0.02 mg/ml) 및 수산화알루미늄 (20 mg/ml)의 혼합물 0.5 ml, 이어서 백신 (Acellulare pertussis adsorbat vaccine)(0.9 % 간수로 1:4로 희석한 용액 0.2 ml)을 복막내로 주사하여, 수컷 브라운 노르웨이 래트(약 200 g)를 감염시킨다. 상기 절차를 15 일째 및 21 일째에 반복한다. 28 일째, 이소플루란 마취하에서 시험 화합물을 건조 분말 락토스 블렌드로서 기도를 통하여 투여한다. 24 시간 후에, 상기 감염시킨 래트를 60 분 동안 오발부민(5mg/ml)의 에어로졸에 노출시키고, 추가로 24 시간 경과후 희생시켰다. 상기 폐들을 꺼내고, 한크(Hank)의 용액(균형

잡힌 염 용액, 100 ml; EDTA 100 mM, 100 ml; HEPES 1 M, 10 ml, 물 1000 ml)으로 세척한 후, 상기 회복된 용액에서 호산구 갯수를 코르바스 헬리오스 5디프 장치(Corbas Helios 5Diff apparatus: Hoffman-LaRoche)를 사용하여 직접 정량한다.

실시에 14, 17, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 73, 99 및 101의 화합물들은 비히클 대조군에 비하여 이 어세이에서 각각 65, 71, 63, 90, 61, 76, 69, 67, 43, 48 및 40 %의 호산구 갯수의 감소를 나타낸다. 실시에 14, 26, 34 및 99는 3 mg/kg으로 투여한 것이고, 나머지는 1 mg/kg으로 투여한 것이다.

랫트에게 장기간 투여한 후의 흉선 무게의 감소에 의해 전신 부작용을 측정할 수 있다. 수컷 스프라그-돌리 래트들(250 g)을 1 일 1 회 4 일 동안 시험 화합물로 처리하는데, 1 mg/kg의 투여량으로 히드록시프로필 셀룰로스 현탁액으로서 경구투여하던지 또는 이소플루란 마취하에서 건조 분말 락토스 블렌드로서 기도투여한다. 5 일째 상기 래트들을 희생시키고, 부검하고, 흉선의 무게를 측정한다. 실시에 17, 26, 34, 37, 73, 99 및 101의 화합물들은 경구 투여되었을 때 비히클 대조군에 비하여 이 어세이에서 각각 20, 2, 0, 19, 9, 0 및 2 %의 흉선 중량 감소를 나타낸다. 실시에 17, 26, 73 및 99의 화합물들은 기도 투여되었을 때 비히클 대조군에 비하여 이 어세이에서 각각 78, 55, 31 및 70 %의 흉선 중량 감소를 나타낸다.

그들의 항-염증성 활성을 고려할 때, 화학식 I의 화합물들은 염증성 상태, 특히 염증성 또는 폐색성 기도 질병의 치료에 유용하다. 본 발명에 따른 치료는 대중적이거나 예방적일 수 있다.

본 발명이 적용될 수 있는 염증성 또는 폐색성 기도 질병들은 내인성(비알러지성) 천식 및 외인성(알러지성) 천식을 포함하는 임의의 유형 또는 기원의 천식, 약한 정도(mild) 천식, 중간 정도(moderate) 천식, 심각한 천식, 기관지염성 천식, 운동-유발 천식, 직업적 천식 및 박테리아 감염에 따라 유도되는 천식을 포함한다. 천식의 치료는 4 또는 5 세 미만의 환자의 치료를 포함하는 것으로 이해하여야 하며, 상기 환자는 천식으로 써근거리는 증상을 나타내며, "써근거리는 유아(wheezy infant)"로서 치료되거나 치료가능하고, 이들은 중요한 의학적 고려에서 확립된 환자군으로서 현재 종종 초기 천식환자로서 불려진다(간단히 이 특정 천식 상태를 "써근거리는 유아 증후군"이라고 지칭한다).

천식 치료에 있어서 예방적 효능은 증상 발작(예: 급성 천식 발작 또는 기도수축성 발작)의 빈도 또는 강도의 감소, 폐 기능의 개선 또는 기도 과민증의 개선에 의해 확증될 것이다. 그것은 추가로, 다른 대중적 치료, 즉, 증상 발작을 제한하거나 중단시키기 위한 치료, 예를 들어 항-염증성(예: 코르티코스테로이드) 또는 기도 확장 치료에 대한 필요성의 감소에 의해 확증될 수 있다. 천식에 있어서 예방의 이익은 특히 "모닝 딥핑(morning dipping)" 되기 쉬운 환자들에게서 명확할 수 있다. 모닝 딥핑은 공인된 천식 증후군으로서 상당한 비율의 천식 환자들에게 일반적이며, 예를 들어 약 오전 4~6 시 사이의 시간(즉 이전에 투여된 대중적 천식 치료로부터 정상적으로 상당히 떨어진 시간)에 발생하는 천식 발작의 특징을 갖는다.

본 발명을 적용할 수 있는 다른 염증성 또는 폐색성 기도 질병 및 상태들은 급성 폐 손상(ALI), 성인 호흡기 고통 증후군(ARDS), 만성 폐색 폐질환, 기도 또는 폐 질환(COPD, COAD 또는 COLD), 예를 들어 만성 기관지염 또는 그와 관련된 호흡곤란(dyspnea), 폐기종(emphysema), 그리고 다른 약물 치료, 특히 다른 흡입 약물 치료에 수반하는 기도 민감성의 악화를 포함한다. 본 발명은 또한 임의의 유형 또는 기원의 기관지염 예를 들어 급성, 아르키딕(arachidic), 카타르성(catarrhal), 크루프성(croupus), 만성 또는 프티노이드성(phthinoic) 기관지염의 치료에 적용할 수 있다. 본 발명을 적용할 수 있는 추가의 염증성 또는 폐색성 기도 질병은 임의의 유형 또는 기원의 진폐증(pneumoconiosis)(염증성이며 일반적으로 직업적인 폐병으로서 종종 기도 폐색이 수반되고, 만성 또는 급성이고, 반복적인 분진 흡입에 의해 야기됨), 예를 들어 알루미늄 침착증(aluminosis), 탄분증(anthraxis), 석면증(asbestosis), 석폐증(chalcosis), 첩모탈락증(ptilosis), 철 침착증(siderosis), 규폐증(silicosis), 연초증독증(tabacosis) 및 면폐증(byssinosis)을 포함한다.

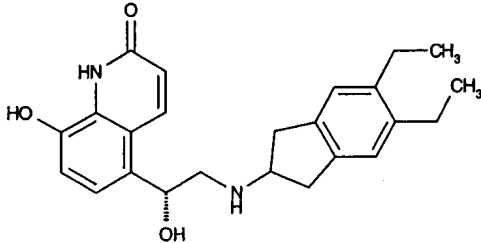
그들의 항-염증성 활성을 고려할 때, 특히 호산구 활성화 억제와 관련하여 화학식 I의 화합물은 또한 호산구 관련 질병들(예: 호산구 증가증), 특히 기도의 호산구 관련 질병(폐 조직의 병리학적 호산구성 침윤과 관련됨), 예를 들어 기도 및/또는 폐에 영향을 주는 과호산구 증가증(hypereosinophilia), 그리고 예를 들어 뢰플러(Loeffler) 신드롬에 수반하는 또는 병발하는 호산구 관련성 기도 질병, 호산구성 폐렴(pneumonia), 기생충[특히 후생동물(metazoan)]의 체내 침입(열대성 호산구 증가증 포함), 기관지폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염(polyarteritis nodosa)[처그 스트라우스(Churg-Strauss) 증후군 포함], 호산구성 육아종(eosinophilic granuloma) 및 약물 반응에 의해 야기된 기도에 영향을 주는 호산구 관련 질병의 치료에 유용하다.

화학식 I의 화합물들은 또한 피부의 염증성 상태, 예를 들어 건선(psoriasis), 접촉 피부염, 아토피성 피부염, 원형탈모증(alopecia areata), 다발성 홍반(erythema multiforme), 포진성 피부염(dermatitis herpetiformis), 피부경화증(scleroderma), 백반(vitiligo), 과민성 맥관염(hypersensitivity angiitis), 두드러기(urticaria), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 수포창(pemphigus), 후천성 수포성 표피박리증(epidermolysis bullosa acquisita), 그리고 기타 피부의 염증성 상태의 치료에 유용하다.

화학식 I의 화합물들은 또한 다른 질병들 또는 상태들의 치료에 사용할 수 있는데, 특히 염증성 요소를 갖는 질병들 또는 상태들의 치료, 예를 들어 눈의 질병들 또는 상태들의 치료, 예를 들어 결막염(conjunctivitis), 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca), 및 춘계 결막염(vernal conjunctivitis), 코에 영향을 주는 질병들, 예를 들어 알러지성 비염(allergic rhinitis), 관절의 질병, 예를 들어 류마티드 관절염(rheumatoid arthritis) 그리고 염증성 장 질병, 예를 들어 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 및 크론(Crohn)의 병의 치료에 사용할 수 있다.

화학식 I의 화합물들은 기도 질병의 치료를 위한 약물, 특히 기도확장성 또는 항-염증성 약물과 함께 사용하기 위한 공동-치료제로서 유용하며, 특히 상기 언급된 바와 같은 폐색성 또는 염증성 기도질환의 치료에 있어서, 예를 들어 그러한 약물의 치료 활성의 증강제로서 또는 필요한 투여량을 감소시키는 수단으로서 또는 그러한 약물의 잠재적인 부작용을 감소시키기 위한 수단으로서 유용하다. 화학식 I의 화합물은 고정된 약화 조성물 중의 기타 약물과 혼합될 수 있으며, 또는 기타 약물과 별도로, 사전에, 동시에 그리고 사후에 투여할 수 있다. 그러한 약물들은 하기를 포함한다: 폴린에스테르 또는 항무스카린성 제제, 특히 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드 및 티오토트로피움 브로마이드, LTB₄ 길항제, 예를 들어 미국 특허 제5,451,700호에 기술된 바와 같은 것들, LTD₄ 길항제, 예를 들어 몬텔루카스트(montelukast) 그리고 자필루카스트(zafirlukast), 도파민 수용체 작용제, 예를 들어 카베르골린(cabergoline), 브로모크립틴(bromocriptine),

로피니롤(ropinirole) 그리고 4-히드록시-7-[2-[[2-[[3-(2-페닐에톡시)프로필]술폰]에틸]아미노]에틸]-2-(3H)-벤조티아졸론 및 그의 약학적으로 허용가능한 염(상기 염산염은 등록상표 Viozan-AstraZeneca임), PDE4 억제제[예: 등록상표 Ariflo(GlaxoSmith Kline), Roflumilast(Byk Gulden), V11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), 그리고 PD189659 (Parke Davis)] 그리고 β -2 아드레날린 수용체 작용제, 예를 들어 살부타몰(salbutamol), 테르부탈린(terbutaline), 살메테롤(salmeterol) 그리고 특히 포르모테롤(formoterol) 그리고 그의 약학적으로 허용가능한 염, PCT 국제 공보 WO 00/75114(이 문헌은 본원에 참고문헌으로 포함되어 있음)의 화학식 I의 화합물(유리 상태, 또는 염 형태 또는 용매화물 형태), 바람직하게는 그의 실시예들의 화합물, 특히 하기 화학식의 화합물(유리 상태, 또는 염 형태 또는 용매화물 형태).



예를 들어 COPD 또는 특히 천식을 치료함에 있어서 화학식 I의 화합물들과 β -2 작용제, PDE4 억제제 또는 LTD4 길항제의 조합을 사용할 수 있다. 예를 들어 천식 또는 특히 COPD를 치료함에 있어서 본 발명의 제제 및 항콜린성 또는 항무스카린성 제제, PDE4 억제제, LTD4 길항제 또는 도파민 작용제의 조합을 사용할 수 있다.

상기 기술한 바에 따라, 본 발명은 염증성 상태 특히 염증성 또는 폐색성 기도 질병의 치료 방법을 제공하는데, 그것은 치료가 필요한 환자, 특히 인간 환자에게 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물을 효과량 투여하는 단계를 포함한다. 다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 염증성 상태, 특히 염증성 또는 폐색성 기도 질병 치료용 약물을 제조하기 위한 용도를 제공한다.

화학식 I의 화합물들은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구 투여(예: 정제 또는 캡슐 형태), 비경구 투여(예: 정맥 투여), 흡입 투여(예: 염증성 또는 폐색성 기도 질병의 치료에 있어서), 비내 투여(예: 알러지성 비염의 치료에 있어서), 피부에 국부적으로 투여(예: 아토피성 피부염의 치료에 있어서), 또는 직장내 투여(예: 염증성 장 질병의 치료에 있어서) 방식으로 투여할 수 있다.

추가적인 측면에서, 본 발명은 활성 성분으로서 화학식 I의 화합물 그리고 임의적으로 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이 조성물은 공동 치료 제제, 예를 들어 상기 기술한 바와 같은 기관지 확장제 또는 항염증제를 포함할 수 있다. 갈레노스 분야(galenic art)에 공지된 종래의 희석제 또는 부형제 및 기술을 사용하여 상기 조성물들을 제조할 수 있다. 따라서, 경구 투여 형태는 정제 및 캡슐을 포함할 수 있다. 국부 투여 제제는 크림, 연고, 젤 또는 경피 전달 시스템(예: 패치)의 형태일 수 있다. 흡입용 조성물은 에어로졸 또는 다른 원자화가능한 제제 또는 건조 분말 제제를 포함할 수 있다.

본 발명은 (A) 흡입가능한 입자 형태의 화학식 I의 화합물, 예를 들어 에어로졸 또는 다른 원자화가능한 조성물 또는 예를 들어 미세화된 형태 (B) 흡입가능한 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 흡입가능한 약물, (C) 흡입 기구와 함께 화학식 I의 화합물을 흡입가능한 형태로 포함하는 약학 제제, 그리고 (D) 화학식 I의 화합물을 흡입가능한 형태로 포함하는 흡입 기구를 포함한다.


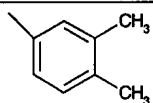
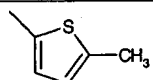
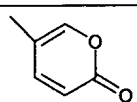

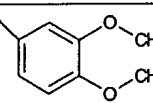
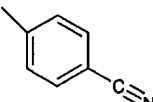


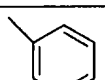
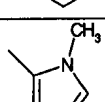
본 발명을 실시할 때 사용되는 화학식 I의 화합물의 투여량은 물론 예를 들어 치료해야 하는 특정 상태, 원하는 효과 및 투여 방식에 따라서 달라질 것이다. 일반적으로, 흡입 투여시 적절한 1 일 투여량은 0.005~10 mg 수준이며, 경구 투여시 적절한 1 일 투여량은 0.05~100 mg 수준이다.

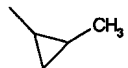
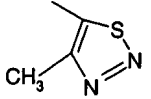





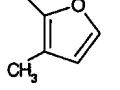
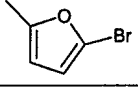
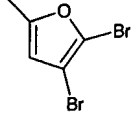
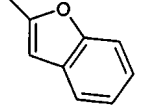
실시예

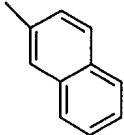


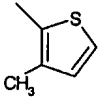
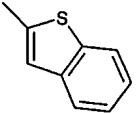
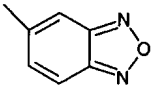
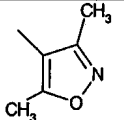
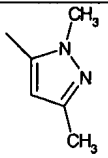
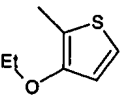
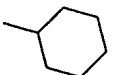
하기 실시예를 통해 본 발명을 예시한다.

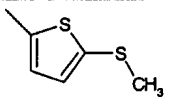

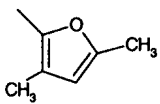
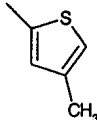
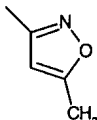
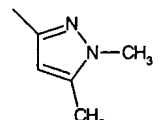
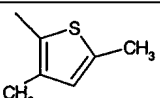
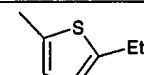
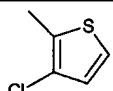
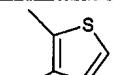
실시예 1-101

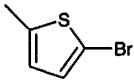
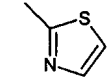
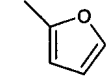
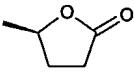
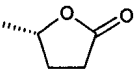
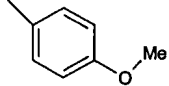
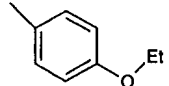
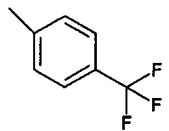
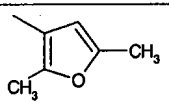
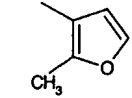
화학식 I의 화합물들 및 그들의 제조 방법을 하기 표에 나타냈으며, 여기서 Et는 에틸, 그리고 n-Bu는 n-부틸을 나타내며, 상기 방법들은 하기에 기술된다. 실시예 34 및 45에서 16-위치의 메틸기는 β 위치이고, 다른 모든 실시예들의 경우에는 α 위치이다.

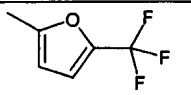
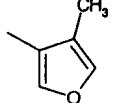
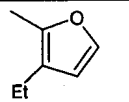
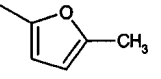
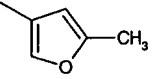
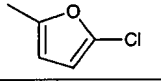
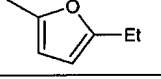
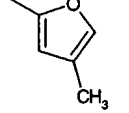
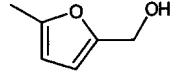
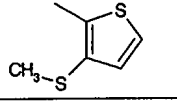
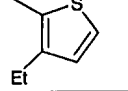
실시예	R	방법	질량 측정값 M+
1		A	525.2
2		A	559.2
3		A	551.2
4		A	549.2
5		A	522.1 (MH+)
6		A	591.2
7		A	556.2
8		A	509.2
9		A	523.2
10		A	531.2
11		A	534.2

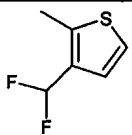
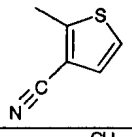
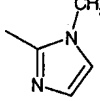
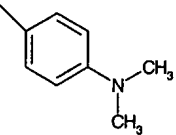
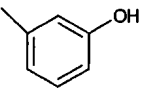
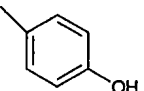
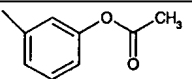
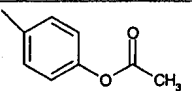
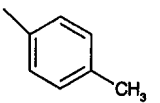
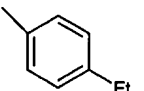
12		A	509.2
13		A	553.2
14		B1	495.2
15		B1	521.2
16		B2	537.2
17		B1	521.2
18		B2	537.2
19		B1	535.2
20		B1	600.1 (MH+)
21		B1	679.1 (MH+)
22		B1	571.2

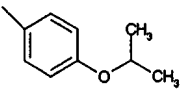
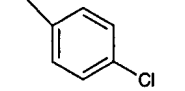
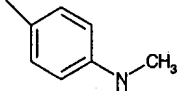
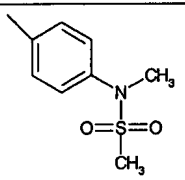
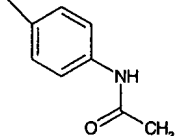
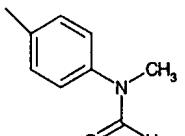
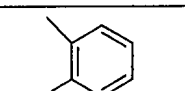
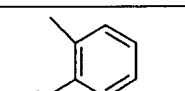
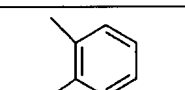
23		A	581.4
24		A	509.2
25		A	525.2
26		B2	551.2
27		A	587.2
28		A	573.3
29		A	550.3
30		A	549.2
31		A	581.3
32		A	537.3

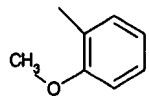
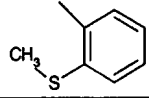
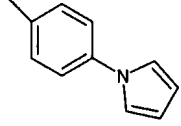
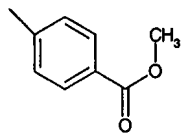
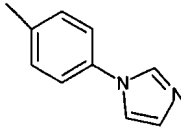
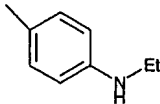
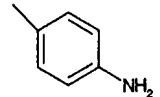

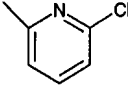
33		A	583.1
34		C	495.3
35		A	549.3
36		A	551.3
37		A	536.3
38		A	549.4
39		A	565.2
40		A	565.3
41		A	571.1
42		A	617.2 (MH ⁺)

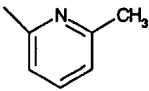

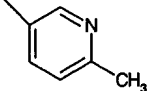

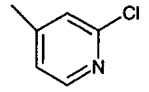
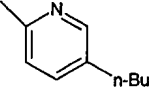

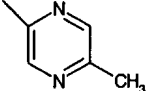


43		A	617.2 (MH ⁺)
44		A	538.4
45		C	521.3
46		B1	539.3
47		B1	539.3
48		A	561.3
49		A	575.3
50		A	599.3
51		B1	549.0
52		B1	535.3

53		D	589.3
54		D	535.3
55		D	549.3
56		D	535.3
57		D	535.3
58		D	555.3
59		D	549.3
60		D	535.3
61		E	551.2
62		B1	582.2
63		D	565.1

64		D	587.1
65		D	562.1
66		B1	535.2
67		D	574.2
68		F	547.2
69		F	547.2
70		D	589.2
71		D	589.2
72		D	545.6
73		D	559.6

74		D	589.7
75		D	565.6
76		D	560.6
77		G	638.7
78		D	588.2
79		D	588.2
80		A	549.1
81		A	565.1
82		A	545.2

83		A	561.1
84		A	577.1
85		D	596.2
86		H	588.5
87		D	597.0
88		D	574.1
89		I	546.1
90		D	532.27
91		D	566.2

92		D	546.3
93		D	532.3
94		D	546.3
95		D	546.3
96		D	566.2
97		D	588.1
98		D	533.30
99		D	547.30
100		D	533.30
101		D	533.30

방법 A

단계 1

(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산(50 g)을 디옥산(500 mL) 중에 용해시킨다. 이 용액을 통하여 15 분 동안 HCl 기체를 버블링시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 4 시간 후에, 생성된 침전물을 여과하여 회수하고 메탄올로 세척하였다. 조 생성물을 메탄올 중에서 끓이고 고온에서 여과하였다. 여액을 증발시켜서 (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11,17-디히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산을 얻었다. 선택된 ¹H-NMR 신호 (d₆-DMSO) 86.10 (1H,d), 6.30 (1H,dd), 7.25 (1H,d)

단계 2

단계 1의 산물(250 mg)을 피리딘(1.5 mL) 중에 용해시키고, 4-메틸-1,2,3-티아디아졸-5-카르보닐 클로라이드(108 mg)에 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 6 N HCl에 적가한다. 생성된 침전물을 여과하여 회수하고 건조시켜서 4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르복실산(6S,9R,10S,11S,13S,16R, 17R)-17-카르복시-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다. HPLC 유지 시간: 0.849 분; HPLC 조건: 칼럼(Zorbax High Resolution column), A = 0.1 % 트리플루오로아세트산(TFA) 수용액, B = 아세토니트릴 중의 0.1 % TFA, 그라디언트: 30~95 % A 중의 B, 1 분 4 mL/분, 50 °C.

단계 3

단계 2의 산물(326 mg)을 디메틸포름아미드(DMF, 0.5 mL) 및 테트라히드로푸란(THF, 1 mL) 중에 용해시킨다. 1,8-디아자비시클로[5.4.0]온텐-7-엔(DBU, 101 mg), 이어서 디메틸술페이트(84 mg)을 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 물 및 디클로로메탄(DCM) 중에 분배한다. 상기 유기 층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시

키고, 증발시킨다. 상기 화합물을 헥산-에틸 아세테이트(1:1)로 용출시키면서 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여, 4-메틸-[1,2,3]티아디아졸-5-카르복실산(6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다.

방법 B1

단계 1

(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산(5 g)을 피리딘(15 mL) 중에 용해시키고, 0 °C까지 냉각시킨다. 2-푸로일클로라이드(1.82 g)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 2 시간 후, 격렬하게 교반되는 6 M HCl 용액에 상기 반응 혼합물을 적가한다. DCM을 가하고, 상들을 분리하고, 유기 상을 물 및 간수로 세척한다. 마그네슘 술페이트 상에서 건조시킨 후, 증발시켜서 푸란-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다. 선택된 ^1H -NMR 신호 (CDCl_3) δ 6.30 (1H, dd), 6.5 (2H, m), 6.55 (1H, d), 7.20-7.65 (m, 2H).

단계 2

단계 1의 산물(6.20 g)을 에틸 아세테이트(100 mL) 중에 용해시킨다. DBU(2.20 g) 및 디메틸술페이트(1.83 g)를 순차적으로 가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 에틸아세테이트 및 물 사이에 분배한다. 유기층을 물 및 간수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고 증발시킨다. 메탄올로부터 결정화하여 푸란-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다. 선택된 ^1H -NMR 신호 (CDCl_3) δ 3.75 (3H, s), 6.30 (1H, dd), 6.45 (1H, d), 6.55 (2H, m), 7.15 (1H, d), 7.60 (1H, d).

단계 3

단계 2의 산물(4.5 g)을 톨루엔(150 mL) 중에 용해시킨다. HCl 기체를 상기 용액을 통해 15 분 동안 버블링 시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반한다. 상기 용매를 증발시키고, 조 생성물을 이소프로판올로부터 결정화하여 푸란-2-카르복실산(6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다.

방법 B2

단계 1

(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산(20 g)을 피리딘(50 mL) 중에 용해시키고, 0°C까지 냉각시킨다. 3-메틸티오펜-2-카르보닐 클로라이드(9.39 g)을 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 2 시간 후, 이 반응 혼합물을 격렬하게 교반되는 6 M HCl 용액에 적가한다. DCM을 가하고, 상들을 분리하고, 유기 상을 물 및 간수로 세척한다. 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시킨 후, DCM-메탄올(25:1)로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하여 3-메틸티오펜-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13, 16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다. 선택된 ^1H -NMR 신호 (CDCl_3) δ 0.90 (3H, d), 0.95 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.40 (3H, s).

단계 2

단계 1의 산물(11.1 g)을 에틸아세테이트(200 mL) 중에 용해시킨다. DBU (4.05 g) 및 디메틸술페이트(3.36 g)을 순차적으로 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 에틸아세테이트 및 물 사이에 분배한다. 유기층을 물 및 간수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시킨다. 메탄올로부터 결정화하여 3-메틸티오펜-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. 선택된 ^1H -NMR 신호 (CDCl_3) δ 0.90 (3H, d), 0.92 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.65 (3H, s).

단계 3

단계 2의 산물(16 g)을 톨루엔(250 mL) 중에 용해시킨다. HCl 기체를 상기 용액을 통해 15 분 동안 버블링 시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 상기 용매를 증발시키고, 1차로 아세토니트릴로부터 결정화시키고, 2차로 이소프로판올로부터 결정화하여 3-메틸티오펜-2-카르복실산(6S,9R,10S,11S,13S, 16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일에스테르를 얻는다.

방법 C단계 1

(6S,9S,10S,11S,13S,16S,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산(1 g)을 피리딘 (5 mL) 중
에 용해시킨다. 시클로프로필카르보닐 클로라이드(330 mg)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 2 시간 후,
상기 용액을 격렬하게 교반되는 6 M HCl 용액에 적가한다. 생성된 침전물을 여과하여 회수하고 건조시켜서
(6S,9S,10S,11S,13S,16S,17R)-9,11-에폭시-17-시클로프로판카르보닐옥시-6-플루오로-10,13,16-트리메틸-3-옥소-
-6,7,8,9,10,11,12, 13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산을 얻는다. 선택된 ^1H -
NMR 신호 (CDCl_3) δ 6.25 (1H, dd), 6.45 (1H, d), 6.55 (1H, d).

단계 2

단계 1의 산물(1.1 g)을 에틸 아세테이트(25 mL) 중에 용해시킨다. DBU(450 mg), 이어서 디메틸 술페이트(370 mg)을
가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분배한다. 유기층을 물
및 간수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시킨다. 조 생성물을 메탄올로부터 결정화하여
(6S,9S,10S,11S,13S,16S,17R)-9,11-에폭시-17-시클로프로판카르보닐옥시-6-플루오로-10,13,16-트리메틸-3-옥소-
-6,7,8,9,10,11, 12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산 메틸 에스테르를 얻는
다. 선택된 ^1H -NMR 신호 (CDCl_3) δ 3.65 (3H, s), 6.25 (1H, dd), 6.45 (1H, d), 6.55 (1H, d).

단계 3

단계 2의 산물(500 mg)을 톨루엔(20 mL) 중에 용해시킨다. HCl 기체를 상기 용액을 통해 5 분 동안 버블링 시키고, 이 반
응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한다. 상기 용매를 증발시키고, 조 생성물을 이소프로판올메탄올로부터 결정화하
여 (6S,9R,10S,11S,13S,16S,17R)-9-클로로-17-시클로프로판카르보닐옥시-6-플루오로-11-히드록시-10,13,16-트
리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산 메틸 에
스테르를 얻는다.

방법 D단계 1

N,N-디이소프로필에틸아민(2.3 mL)을 DMF(7 mL) 중의 5-메틸-피라진-2-카르복실산(736 mg)의 냉각된 용액(0 $^{\circ}\text{C}$)
에 가하고, 이어서 O-(7-아자벤조트리아조-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(HATU, 2.26
g)을 가한다. 이 현탁액을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이어서 DMF (7 mL) 중의 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-
9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-
3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산 (2 g)의 용액을 가한다. 2 시간 후, 이 반응 혼합물을 1 M HCl 용액에 적가
한다. 이 산물을 여과하여 회수하고, 물로 반복하여 세척하고, 건조시켜서 5-메틸피라진-2-카르복실산
(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-
6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17 -도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. 선택된 ^1H -
NMR 신호 (CDCl_3) δ 0.95 (3H, d), 1.10 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.65 (3H, s).

단계 2

단계 1의 산물(2.50 g)을 DMF(11 mL) 중에 용해시키고, 0 $^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각시킨다. DBU(1.68 g)을 가하고, 이어서 10 분 후
에 디메틸 술페이트(953 mg)를 가한다. 이 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 물 속에 붓고, 에틸 아세테이트로 추
출한다. 합쳐진 유기 상들을 물 및 간수로 세척하고, 이어서 나트륨 술페이트 상에서 건조시킨다. 건조시켜서 5-메틸피라
진-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S, 13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-
3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. 측정
질량 (M+H) 511.

단계 3

단계 2의 산물(1.92 g)을 톨루엔(100 mL) 중에 용해시킨다. HCl 기체를 상기 용액을 통해 90 분 동안 버블링 시키고, 이
반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 상기 용매를 증발시키고, 조 생성물을 뜨거운 에탄올과 함께 분쇄하고, 건
조시켜서 5-메틸피라진-2-카르복실산-6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡
시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10, 11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌
-17-일 에스테르를 얻는다.

방법 E단계 1

N,N-디이소프로필에틸아민(0.508 mL)을 DMF(1 mL) 중의 5-아세톡시푸란-2-카르복실산(258 mg)의 냉각된 용액(0 °C)에 가하고, 이어서 HATU(556 mg)를 가한다. 이 현탁액을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 이어서 DMF(1 mL) 중의 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산(500 mg)의 용액을 가한다. 2 시간 후, 이 반응 혼합물을 0.2 M HCl 용액에 천천히 가하고, DCM으로 추출한다. 유기상을 물 및 간수로 세척하고, 이어서 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시켜서 5-아세톡시푸란-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. TLC R_f 0.5 (10:1 DCM-메탄올 용출)

단계 2

단계 1의 산물(721 mg)을 에틸 아세테이트(25 mL) 중에 용해시킨다. DBU(242 mg), 이어서 디메틸 술페이트(201 mg)를 가하고, 이 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 이어서 0.2 M HCl로 희석한다. 유기상을 물 및 간수로 세척하고, 이어서 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시킨다. 헥산들-에틸 아세테이트(2:1)로 용출시키면서 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-아세톡시푸란-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. 선택된 NMR 신호 ($CDCl_3$) 80.96 (3H, d), 0.98 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.76 (3H, s).

단계 3

단계 2의 산물(555 mg)을 메탄올(10 mL) 중에 용해시키고, 2 M 메탄올성 수산화나트륨(1 mL)를 가한다. 1 시간 후, 상기 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시킨다. 유기상을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 증발시킨다. 헥산들-에틸 아세테이트(1:1)로 용출시키면서 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-히드록시푸란-2-카르복실산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. TLC R_f 0.25 (1:1 헥산-에틸 아세테이트 용출).

단계 4

단계 3의 산물(250 mg)을 톨루엔(10 mL) 및 디옥산(10 mL) 중에 용해시킨다. HCl 기체를 상기 용액을 통해 10 분 동안 버블링 시키고, 이 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 상기 용매를 증발시키고, 조 생성물을 헥산-에틸 아세테이트(1:1)로 용출시키면서 실리카 겔 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 에테르와 함께 분쇄하여 5-히드록시푸란-2-카르복실산(6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다.

방법 F

단계 1

방법 D의 단계 1과 유사한 방법으로 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산을 3-아세톡시-벤조산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. HPLC 유지 시간: 0.762 분, 조건: 방법 A에 대한 조건과 같음.

단계 2

방법 D의 단계 2와 유사한 방법으로 상기 단계 1의 산물을 3-아세톡시벤조산 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. 측정 질량 552 (M+).

단계 3

방법 E의 단계 3과 유사한 방법으로 상기 단계 2의 산물을 3-히드록시벤조산 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. 측정 질량 510 (M+).

단계 4

방법 E의 단계 4와 유사한 방법으로 상기 단계 3의 산물을 3-히드록시벤조산 (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다.

방법 G단계 1

방법 D의 단계 1과 유사한 방법으로 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산을 4-메틸아미노벤조산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. HPLC 유지 시간 0.728 분; 조건: 칼럼(Max RP High Resolution column), A = 0.05 % TFA 수용액, B = 아세트오니트릴 중의 0.105 % TFA, A 중 B의 그라데이션트 30~95 %, 1 분 4 mL/분, 50 °C.

단계 2

방법 D의 단계 2와 유사한 방법으로 단계 1의 산물을 4-메틸아미노벤조산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. 측정 질량 523 (M⁺).

단계 3

단계 2의 산물(42 mg)을 DCM(1 mL) 중에 용해시키고, DBU(66 mg)을 가하고, 5 분 후, 메탄술포닐 클로라이드(114 mg)을 가한다. 이 반응물을 환류 하에 밤새 가열하고, 이어서 상기 용매를 증발시키고, 잔류물을 DMF 중에 넣었다. 이 용액을 1 M HCl에 적가하고, 생성된 고형분을 여과하여 회수하고 건조시켜서 4-(메탄술포닐메틸아미노)벤조산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다. 측정 질량 601 (M⁺).

단계 4

단계 3의 산물(35 mg)을 톨루엔(10 mL) 중에 용해시키고, HCl 기체를 상기 용액을 통해 5 분 동안 버블링 시키고, 이어서 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 생성된 고형분을 여과하여 회수하고 건조시켜서 4-(메탄술포닐메틸아미노)벤조산(6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르를 얻는다.

방법 H단계 1

수소화나트륨(광유 중 60% 분산액, 241 mg)을 DMF(5 mL) 중의 테레프탈산(1 g) 현탁액에 가하고, 5 분 후에 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸클로라이드(0.998 g)을 가한다. 2 시간 후, 이 반응물을 물에 적가하고, 생성된 고형분을 여과하고 건조시켜서 회수한다. 에틸 아세테이트를 용출시키면서 실리카 겔 상에서 플래쉬 칼럼 크로마토그래피하여 테레프탈산 모노-(2-트리메틸실릴에톡시메틸) 에스테르를 얻는다. HPLC 유지 시간 0.879 분, 조건: 방법 G에 대한 조건과 같음.

단계 2

방법 D의 단계 1과 유사한 방법으로 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산을 테레프탈산 모노 (2-트리메틸실릴에톡시메틸)에스테르(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17 -도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. HPLC 유지 시간 1.046 분; 조건: 방법 G에 대한 조건과 같음.

단계 3

방법 D의 단계 2와 유사한 방법으로 단계 2의 산물을 트리메틸실릴에톡시메틸)에스테르(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. HPLC 유지 시간 1.055 분; 조건: 방법 G에 대한 조건과 같음.

단계 4

단계 3의 산물(320 mg)을 톨루엔(10 mL) 중에 용해시키고, HCl 기체를 상기 용액을 통해 5 분 동안 버블링 시키고, 이어서 실온에서 16 시간 동안 교반한다. 생성된 고형분을 여과하여 회수하고, DCM과 함께 분쇄하고, 건조시켜서 테레프탈산(6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 모노에스테르를 얻는다. 측정 질량 575.1 (M⁺).

단계 5

단계 4의 산물(24 mg)을 DMF(0.5 mL) 중에 용해시킨다. DBU(8 mg), 이어서 DMS(7 mg)을 가하고, 상기 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반한다. 이 반응 혼합물을 1 M HCl에 적가하고, 생성된 고형분을 여과하여 회수하고, 건조시켜서 테레프탈산 1-메틸-4-[(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일] 에스테르를 얻는다.

방법 I

단계 1

방법 D의 단계 1과 유사한 방법으로 (6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-히드록시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15, 16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-카르복실산을 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)벤조산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-카르복시-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. HPLC 유지 시간 0.873 분; 조건: 방법 G에 대한 조건과 같음.

단계 2

방법 D의 단계 2와 유사한 방법으로 단계 1의 산물을 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)벤조산(6S,9S,10S,11S,13S,16R,17R)-9,11-에폭시-6-플루오로-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 에스테르로 전환시킨다. 측정 질량 609.7 (M+).

단계 3

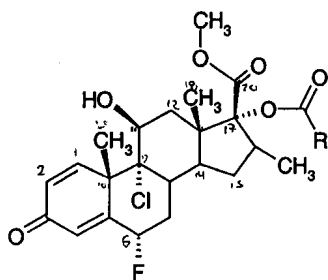
단계 2의 산물(510 mg)을 150 mL의 톨루엔 중에 용해시키고, HCl 기체를 상기 용액을 통해 5 분 동안 버블링 시키고, 이어서 실온에서 48 시간 동안 교반한다. 상기 용매를 증발시키고, 조 생성물을 에틸 아세테이트-시클로헥산으로부터 결정화하여 4-아미노벤조산(6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14, 15,16,17-도데카히드로-3H-시클로펜타[a]펜안트렌-17-일 모노 에스테르를 얻는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 식의 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서, R은 고리 시스템 중에 3~15개의 원자들을 갖는 1가의 시클릭 유기 기이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R이 C₃~C₆-시클로알킬인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R이 5~10 개의 고리 원자를 가지며, 고리 이종 원자들 중 1 개 이상이 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는, 적어도 부분적으로 포화된 헤테로시클릭 기인 화합물.

청구항 4. 삭제

청구항 5.

제1항에 있어서, R이 할로젠, 히드록실, C₁-C₄-아실옥시, 시아노, C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-C₁-C₄-알킬아미노, C₁-C₄-아실아미노, C₁-C₄-아실(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알킬술포닐(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알콕시카르보닐, C₁-C₄-알킬티오 또는 5원 N-헤테로시클릴 중에서 선택되는 1 개 이상의 치환기에 의해 치환될 수 있는 페닐 또는 나프틸 기인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, R이 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 고리 이중 원자를 갖는 5원 헤테로시클릭 고리를 갖는 헤테로시클릭 방향족 기이고, 이때 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 할로젠, C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-알킬티오, 시아노 또는 히드록시-C₁-C₄-알킬로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되며, 그리고 이 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합될 수 있는 화합물.

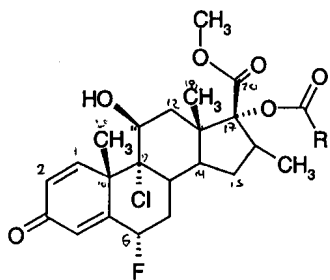
청구항 7.

제1항에 있어서, R이 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 또는 2 개의 고리 질소 원자를 갖는 6원 헤테로시클릭 고리를 갖는 헤테로시클릭 방향족 기이고, 이때 상기 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 할로젠, 시아노, 히드록실, C₁-C₄-아실옥시, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-(C₁-C₄-알킬)아미노, C₁-C₄-알킬, 히드록시-C₁-C₄-알킬, 할로-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 또는 C₁-C₄-알킬티오로부터 선택되는 1 또는 2 개의 치환기로 치환되며, 그리고 이 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합될 수 있는 화합물.

청구항 8.

하기 화학식 I의 화합물:

<화학식 I>



상기 식에서, 상기 표시된 16-메틸 기는 α배치를 가지며, R은 5-메틸-2-티에닐, N-메틸-2-피롤릴, 시클로프로필, 2-푸릴, 3-메틸-2-푸릴, 3-메틸-2-티에닐, 5-메틸-3-이소사졸릴, 3,5-디메틸-2-티에닐, 2,5-디메틸-3-푸릴, 4-메틸-2-푸릴, 4-(디메틸아미노)페닐, 4-메틸페닐, 4-에틸페닐, 2-피리딜, 4-피리미딜 또는 5-메틸-2-피라지닐이거나, 또는 상기 표시된 16-메틸 기는 β배치를 가지며, R은 시클로프로필이다.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R이 염기기를 포함하며, 상기 화합물이 산 부가 염의 형태인 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 기관지확장제 또는 항-염증제와 조합된 화합물.

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.

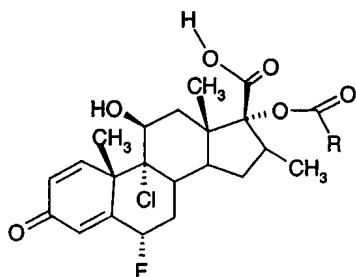
활성 성분으로서 제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따르는 화합물을 포함하며, 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함할 수 있는, 염증성 상태 치료용 제약 조성물.

청구항 14.

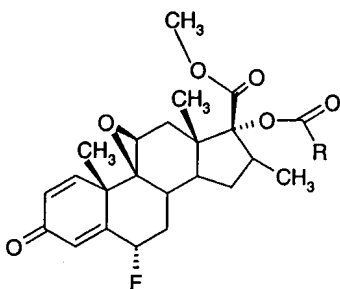
(A) 하기 화학식 II의 카르복실산 또는 그의 에스테르-형성 기능기 유도체를 그의 메틸에스테르로 전환시키는 단계; 또는

(B) 하기 화학식 III의 화합물을 염산화(hydrochlorination)하는 단계를 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법:

<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식들에서 R은 1가의 시클릭 유기 기이다.

청구항 15.

제14항에 정의된 화학식 II 또는 III의 화합물.

청구항 16.

제10항에 있어서, 기관지확장제가 β -2 아드레날린 수용체 작동제인 화합물.