

發明專利說明書

200524954

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：93120707

※ 申請日期：93-7-9

※IPC 分類：

C07J 3/00
A61K 31/56
C07D 233/54
A61P 29/00, 37/08

一、發明名稱：(中文/英文)

新穎化合物

NOVEL COMPOUNDS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商葛蘭素集團有限公司

GLAXO GROUP LIMITED

代表人：(中文/英文)

彼得 約漢 吉第絲

GIDDINGS, PETER JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國米德賽克斯郡格林福德市柏克力大道葛蘭素大廈

GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY AVENUE, GREENFORD,

MIDDLESEX UB6 0NN, ENGLAND

國 籍：(中文/英文)

英國 UNITED KINGDOM

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 凱斯 比格迪克
BIGGADIKE, KEITH
2. 馬修 彼得 約翰
JOHN, MATTHEW PETER
3. 黛寶拉 尼德漢
NEEDHAM, DEBORAH

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3.均英國 UNITED KINGDOM

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2003年07月11日；0316290.6

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

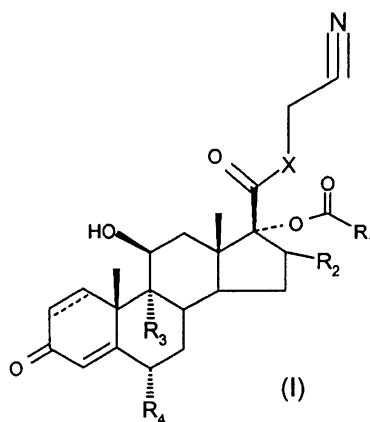
本發明係關於雄烷激素系列之類糖皮質素受體促效劑之化合物及其制法。本發明亦關於含該化合物之醫藥調配物及其治療上之應用，尤其是治療發炎及過敏性症狀。

【先前技術】

具有消炎性質之糖皮質素類固醇為已知，且廣泛用於治療發炎失調或疾病如氣喘及關節炎。然而，本發明者已經確認一種新穎系列之糖皮質素類固醇。

【發明內容】

因此，本發明之一目的係提供一種下式(I)之化合物，或其醫藥可接受性鹽或其溶劑化物



其中

X代表O或S；

R₁代表C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基甲基或C₃₋₈環烯基，其任一個均可視情況以一或多個甲基或鹵素原子取代，或R₁代表芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

R_2 代表氫、甲基，其可為 α 或 β 結構，或為亞甲基；

R_3 及 R_4 為相同或不同，且各獨立代表氫、鹵素或甲基；

且 --- 代表單鍵或雙鍵。

【實施方式】

溶劑化物之實例包含水合物。

此後參考之本發明化合物包含式(I)之化合物及其溶劑化物。

應瞭解本發明之範圍包含式(I)化合物之所有立體異構物及其混合物。

較好，無水之立體異構物將以式(I)化合物之代表例顯示。

較好，X代表O。

R_1 代表 C_{1-6} 烷基之較佳實例包含2,2-二甲基丙基。

R_1 代表 C_{3-8} 環烷基之較佳實例包含環丙基、環丁基、環戊基及環己基，及經取代之衍生物，如甲基環丙基(例如1-甲基環丙基)、二氯二甲基環丙基(例如2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基)及四甲基環丙基(例如2,2,3,3-四甲基環丙基)。

R_1 代表 C_{3-8} 環烷基甲基之較佳實例包含環戊基甲基。

R_1 代表 C_{3-8} 環烯基之較佳實例包含含1或多個雙鍵之烯基(不為芳系基)如環己烯基例如環己-2,3-烯基。

依某些具體例，較好 R_1 代表經取代之芳基。

R_1 代表經取代芳基之較佳實例包含4-(二乙基胺基)磺醯基苯基、2,6-二氟苯基、4-甲氧基苯基、3-二氟甲基硫苯基及4-氰基苯基。

R_1 代表雜環基之較佳實例包含喹啉-2-基。

R_1 代表經取代雜環基之較佳實例包含 5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-基，2-異丙基-1,3-噻唑-4-基、5-三氟甲基呋喃-2-基、5-甲基磺醯基-噻吩-2-基、5-甲基硫基-噻吩-2-基及 5-乙基-異噁唑-3-基。

較好 R_1 為視情況以一或多個甲基及/或鹵素基取代之 C_{3-8} 環烷基。最好 R_1 為視情況以一或多個甲基或氯基取代之 C_{3-6} 環烷基。

R_1 代表之最佳基包含四甲基環丙基、二氯二甲基環丙基、環己基及環戊基甲基，尤其是 2,2,3,3-四甲基環丙基及 2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基，最好為 2,2,3,3-四甲基環丙基。

較好 R_2 代表甲基，尤其是 α 結構中之甲基。

較佳之式 (I) 化合物為其中之 R_3 及 R_4 (可為相同或不同) 分別代表氫、甲基、氯或氟，且最好為氫或氟之化合物。最佳之化合物為其中 R_3 及 R_4 均為氟之化合物。

較好， $\equiv$ 代表雙鍵。

需瞭解本發明涵蓋上述最佳與較佳基之所有結合。

較佳之式 (I) 化合物包含：

$6\alpha, 9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸 S-氟基甲酯；

17α -(4-[(二乙基胺基)磺醯基]苄醯基)氧基- $6\alpha, 9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸 S-氟基甲酯；

17α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基- $6\alpha, 9\alpha$ -二氟- 11β -

羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(2,6-二氟苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(4-甲氧基苄醯基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(4-氟基苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(環戊基甲基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噁唑-4-羰基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(喹啉-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(5-乙基-異呔唑-3-羰基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

9 α -氟-11 β -羥基-16 β -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧硫代酸S-氰基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呔喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧硫代酸S-氰基甲酯；及

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-(二氟甲基硫基)苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯。

最佳之化合物為：

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

9 α -氟-11 β -羥基-16 β -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

17 α -(環戊基甲基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-(二氟甲基硫基)苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(5-乙基-異噁唑-3-羰基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯；及

17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯。

最佳者為：

17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯；及

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯。

最佳者為

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯。

式(I)之化合物藉由例如與類糖皮質素受體結合及經由受體之不正確反應之能力證明具有可能有利之消炎或抗-過

敏作用，尤其是局部投藥時。因此，式(I)之化合物可能可用於治療發炎及/或過敏性失調。

可利用本發明化合物之病症實例包含皮膚疾病如濕疹、牛皮癬、過敏性皮膚炎、神經性皮膚炎、搔癢症及過敏性反應；鼻子、喉嚨或肺部之發炎症狀，如氣喘(包含過敏引發之氣喘反應)、鼻炎(包含熱病)、鼻內息肉、慢性阻塞性肺部疾病、空胞肺部疾病及纖維變性；發炎性腸症狀如潰瘍性結腸炎及孔蘿氏病；及自我免疫性疾病如風濕性關節炎。

本發明化合物亦具有治療結腸及結膜炎之用途。

熟習本技藝者應瞭解本文所指之治療為預防以及治療已經發生之症狀。

如上述，式(I)之化合物可用於人類或獸醫用醫藥，尤其是消炎及抗過敏劑。

因此本發明另一目的為人類或獸醫用醫藥中所用之式(I)化合物或其生理上可接受之溶劑化物，尤其是治療發炎及/或過敏性症狀之病患。

本發明另一目的係提供式(I)化合物或其生理上可接受之溶劑化物在製造治療發炎及/或過敏症狀之病患之醫藥上之應用。

本發明另一或其他目的係提供一種治療發炎及/或過敏症狀之人類或動物標的之方法，該方法包括對該人類或動物標的投予有效量之式(I)化合物或其生理上可接受之溶劑化物。

本發明化合物可針對依任何方便之方式投藥調配，且本發明之範圍因此亦包含包括式(I)化合物或其生理上可接受之溶劑化物，且若需要，可與一或多種醫藥可接受之稀釋劑或載劑混合。

另外，本發明提供一種製備該醫藥組合物之方法，包括使諸成分混合。

本發明化合物可為例如經調配供口服、頰內、舌下、非經腸胃、局部或直腸投藥，尤其是局部投藥。

本發明所用之局部投藥包含以吹氣或吸入投藥。局部投藥之各類製劑實例包含軟膏、乳液、乳霜、凝膠、發泡體，以經皮貼片輸送之製劑，吸入或吹氣用之粉末、噴霧劑、氣溶膠、膠囊或藥匣，或滴劑(例如眼睛用或鼻子用滴劑)，供霧化用溶液/懸浮液、栓劑、陰道藥栓、駐留灌腸劑及咀嚼劑或可吸入之錠劑或藥片(例如治療咬潰瘍性潰瘍)或脂質或為膠囊製劑。

軟膏、乳雙及凝膠可例如配合水性或油性基質，且添加適用增稠劑及/或膠凝劑及/或溶劑調配。該基質因此可包含例如水及/或油，如液態鏈烷或植物油，如花生油或蓖麻油，或溶劑如聚乙二醇。可依據基質性質使用之增稠劑及膠凝劑包含軟質鏈烷、硬脂酸鋁、鯨醯硬脂基醇、聚乙二醇、毛脂肪、蜜蠟、羧基聚亞甲基及纖維素衍生物，及/或單硬脂酸甘油酯，及/或非離子性乳化劑。

乳液可配合水性或油性基質調配，且通常亦含有一或多種乳化劑、安定劑、分散劑、懸浮劑或增稠劑。

外塗用粉末可配合任何適用之粉末狀基質形成，例如滑石、乳糖或澱粉。滴劑可配合水性或非水性基質調配，且亦包括一或多種分散劑、溶解劑、懸浮劑或保存劑。

噴霧組合物可例如調配成水溶液或懸浮液，或調配成自預加壓袋輸送之氣溶膠，如劑量吸入器，且配合使用適用之液化推進劑。適用於吸入用之氣溶膠組合物可為懸浮液或溶液，且通常含有式(I)化合物及適用之推進劑如氟碳化物或含氫之氣氟碳化物或其混合物，特別是氫氟烷，尤其是1,1,1,2-四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3-七氟正丙烷或其混合物。該氣溶膠組合物可視情況含有額外之技藝中習知之調配佐藥，如界面活性劑例如油酸或卵磷脂及共溶劑例如乙醇。

較好，本發明調配物可藉由添加適用之緩衝劑緩衝。

吸入或吹氣用膠囊或藥匣可經調配成含有本發明化合物之供吸入用粉末狀混合物及適用之粉末狀基質如乳糖或澱粉。各膠囊或藥匣一般可含20微克-10毫克之式(I)化合物。或者，本發明化合物可在沒有佐藥如乳糖下存在。

本發明局部用組合物中式(I)活性化合物之比例端賴欲製備調配物之確切類型而定，但一般均在0.001至10 wt%之間。然而針對大部分之製劑類型，通常較佳之使用比例為0.005至1%，且較好為0.01至0.5%。然而，對於吸入或吹氣用粉末，所用之比例在0.1至5%之間。

氣溶膠調配物較好經安排使得氣溶膠之各計量劑量或"puff"含有20微克-2000微克。較好約20微克-500微克間之

式(I)化合物。投藥可每日一次或每日數次，例如2、3、4或8次，且每次可例如1、2或3劑量。氣溶膠之全天劑量可在100微克-10毫克之間，且較好在20微克-2000微克之間。吸入及吹氣用之以膠囊及藥匣輸送之全天劑量及計量劑量一般為氣溶膠調配物之兩倍。

局部用製劑可藉由每天對欲作用之區域施用一或多次投藥；且在皮膚區域上較好使用覆蓋貼片。可藉由黏著劑儲存系統持續或延長輸送。

針對體內投藥，本發明化合物可例如以慣用方式，針對口服、非經腸胃或直腸投藥調配。口服投藥用調配物包含糖漿、甘草劑、粉末、細顆粒、錠劑及膠囊，此等一般均含有慣用之適當佐藥如結合劑、填充劑、潤滑劑、崩解劑、潤濕劑、懸浮劑、乳化劑、保存劑、緩衝用鹽、調味劑、調色劑及/或增填劑。然而單位劑型較好如下述。

體內投藥用較佳劑型為劑量單位型式，亦即錠劑及膠囊。該單位劑型含0.1毫克至20毫克，較好2.5至10毫克之本發明化合物。

本發明化合物一般在顯示需全身表皮治療之情況下，可藉由體內投藥給予。

一般所稱之內臟投藥用製劑可依所含製劑之種類含0.05至10%活性成分。每日劑量可自0.1毫克至60毫克，例如5-30毫克，依欲治療之症狀及所需治療期間而定。

較佳者為緩慢釋出或腸內包衣之調配物，尤其是針對發炎性腸疾病之治療。

本發明之化合物及醫藥調配物可與一或多種其他治療劑併用或包含該等治療劑，例如選自消炎劑、反副交感神經作用劑(尤其是 $M_1/M_2/M_3$ 受體拮抗劑)， β_2 -腎上腺素受體促效劑、抗感染劑(例如抗生素、抗過性病原體))、或抗組織胺。本發明另依目的因此提供包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物，與一或多種其他治療用活性劑一起之結合劑，例如選自消炎劑(例如另一種類糖皮質素或NSAID)、反副交感神經劑、 β_2 -腎上腺素受體促效劑、抗感染劑(例如抗生素、抗過性病原體))、或抗組織胺。較佳之結合物包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物以及 β_2 -腎上腺素受體促效劑及/或反副交感神經劑、及/或PDE-4抑制劑。較佳之結合物為包括一或二種其他治療劑者。

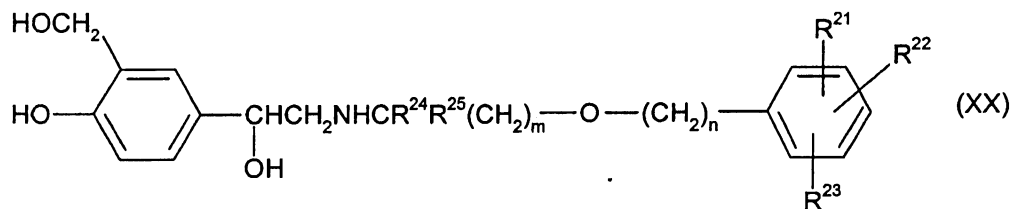
熟習本技藝者清楚較好其他治療成分可以鹽形式(例如鹼金屬或胺鹽或酸加成鹽)、或前藥或酯(例如低級烷酯)或溶劑化物(例如水合物)使用，使治療成分之活性及/或安定性及/或物理特徵(例如溶解度)為最佳。其亦了解較好治療成分可以光學上純的形式使用。

較佳者為包括本發明化合物與 β_2 -腎上腺素受體促效劑一起之結合劑。

β_2 -腎上腺素受體促效劑之實例包含沙美特醇(salmeterol)(例如消旋體或單一對映體如R-對映體)、沙必坦醇(salbutamol)、服莫特醇(formoterol)、沙美非醇(salmefamol)、非諾特醇(fenoterol)或特必特林(terbutaline)

及其鹽，例如沙美特醇之希納服酸(xinafoate)鹽、沙必坦醇之硫酸鹽或游離鹼或服莫特醇之富馬酸鹽。較佳者為長效性 β_2 -腎上腺素受體促效劑，尤其是治療作用超過24小時者，如沙美特醇或服莫特醇。較佳者長效 β_2 -腎上腺素受體促效劑包含WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO 2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 01/42193及WO 03/042160所述者。

最佳之長效性 β_2 -腎上腺素受體促效劑包含下式(XX)之化合物或其鹽或溶劑化物：



其中

m為2至8之整數；

n為3至11之整數；

其條件為m+n為5至19，

R^{21} 為 $-XSO_2NR^{26}R^{27}$ ，其中X為 $-(CH_2)_p$ 或 C_{2-6} 伸烷基；

R^{26} 及 R^{27} 獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 環烷基、 $C(O)NR^{28}R^{29}$ 、苯基及苯基(C_{1-4} 烷基)-，

或 R^{26} 及 R^{27} 與其所鍵結之氮一起形成5-、6-或7-員含氮之環，且 R^{26} 及 R^{27} 各視情況以一或二個選自鹵基、 C_{1-6} 烷基、

C_{1-6} 鹵烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羥基取代之 C_{1-6} 烷氧基、 $-\text{CO}_2\text{R}^{28}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $-\text{CONR}^{28}\text{R}^{29}$ 、 $-\text{NR}^{28}\text{C}(\text{O})\text{R}^{29}$ 、或 5-、6- 或 7- 員雜環狀環；

R^{28} 及 R^{29} 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苯基 (C_{1-4} 烷基)-；且

p 為 0 至 6，較好為 0 至 4 之整數；

R^{22} 及 R^{23} 係獨立選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵基、苯基及 C_{1-6} 鹵烷基；且

R^{24} 及 R^{25} 係獨立選自氫及 C_{1-4} 烷基，其條件為 R^{24} 及 R^{25} 中之總碳原子數不超過 4 個。

最佳之長效型 β_2 -腎上腺素受體促效劑如下：

3-(4-{[6-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丁基)苯磺醯胺；

3-(3-{[7-({(2R)-2-羥基-2-[4-羥基-3-(羥基甲基)苯基]乙基}胺基)己基]氧基}丙基)苯磺醯胺；

4-{{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-二氯苯基)氧基]乙氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚；

4-{{(1R)-2-[(6-{4-[3-(環戊基磺醯基)苯基]丁氧基}己基)胺基]-1-羥基乙基}-2-(羥基甲基)酚；

N-[2-羥基-5-[(1R)-1-羥基-2-[[2-4-[(2R)-2-羥基-2-苯基乙基]胺基]苯基]乙基]胺基]乙基]苯基]甲磺醯胺；及

N-2{2-[4-(3-苯基-4-甲氧基苯基)胺基苯基]乙基}-2-羥基-2-(8-羥基-2(1H)-喹啉-5-基)乙胺。

適用之消炎劑包含類糖皮質素。可與本發明化合物併用

之適用反副交感神經作用劑為具有消炎活性之口服及吸入用類糖皮質素及其前藥。實例包含甲基去氫撥尼松(methyl prednisolone)、去氫撥尼松(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、伏替卡松丙酸鹽(fluticasone propionate)、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸S-氟甲酯， $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸S-氟甲酯， $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -丙醯基氧基-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸S-(2-氧代-四氫呋喃-3S-基)酯，貝克羅美色松(beclomethasone)酯(例如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)，必第松奈(budesonide)、服尼索萊(flunisolide)、莫美塔松(mometasone)酯(例如糠酸酯)、三美西諾酮乙醯替(triamcinolone acetonide)、羅非彭替(rofleponide)、西里所替(ciclesonide)($16\alpha,17$ -[[(R) -環己基亞甲基]雙(氧基)]- $11\beta,21$ -二羥基-pregna-1,4-二烯-3,20-二酮)，必替所克丙酸鹽(butixocort propionate), RPR-106541,及ST-126。較佳之類糖皮質素包含伏替卡松(fluticasone)丙酸酯、 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸S-氟甲酯，及 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸S-氟甲酯，最佳者為 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -[(2-呋喃基羰基)氧基]- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸S-氟甲酯。

具有類糖皮質素促效之非類固醇化合物可能具有優於反活化作用之反壓抑作用選擇性，且可用於合併療法，包含以下專利中所涵蓋者：WO03/082827、WO01/10143、WO98/54159、WO04/005229、WO04/009016、WO04/009017、WO04/018429、WO03/104195、WO03/082787、WO03/082280、WO03/059899、WO03/101932、WO02/02565、WO01/16128、WO00/66590、WO03/086294、WO04/026248、WO03/061651、WO03/08277。

適當之消炎劑包含非類固醇消炎藥物(NSAID's)。

適用之NSAID's包含色甘酸鈉、尼朵克羅米(nedocromil)鈉、磷醯二酯酶(PDE)抑制劑(例如茶鹼、PDE4抑制劑或混合之PDE3/PDE4抑制劑)、白三烯拮抗劑、白三烯合成之抑制劑(例如，蒙塔盧卡斯特(montelukast))、iNOS抑制劑、色胺酶及彈性酶抑制劑、 β -2因塔林(integrin)拮抗劑及腺苷酸受體促效劑或拮抗劑(例如腺苷酸2a促效劑)、細胞素拮抗劑(例如，化學激素拮抗劑，如CCR3拮抗劑)或細胞素合成之抑制劑，或5-脂質氧酶抑制劑。適用之其他 β_2 -腎上腺素受體促效劑包含沙美特醇(例如希納服酸鹽(xinafoate))、沙必坦醇(salbutamol)(例如硫酸鹽或游離鹼)、服莫特醇(formoterol)(例如富馬酸鹽)；非諾特醇(fenoterol)或特必塔林(terbutaline)及其鹽。iNOS(包含硝酸氧化物抑制劑)較好供口服投藥。適用之iNOS抑制劑包含揭示於WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534及WO99/62875中者。適用之CCR3抑制劑包含WO02/26722中揭示者。

特別受矚目者為式(I)化合物與磷醯二酯酶4(PDE4)抑制劑併用，尤其是適用於吸入之調配物。本發明目標中所用之PDE4-標定之抑制劑可為已知用於抑制PDE4酵素之任一化合物，或發現可用作PDE4抑制劑者，且其僅為PDE4抑制劑，非為抑制PDE族群之其他組份如PDE3及PDE5以及PDE4。

受矚目之化合物包含

順式-4-氰基-4-(3-環戊基氧基-4-甲氧基苯基)環己烷-1-羧酸，2-碳甲氧基-4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己烷-1-酮及順式-[4-氰基-4-(3-環丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)環己烷-1-醇]。以及，順式-[4-氰基-4-[3-(環戊基氧基)-4-甲氧基苯基]環己烷-1-羧酸(亦已知為西羅米雷斯特(cilomilast))及其鹽、酯、前藥或物理形式，其係敘述於1996年9月03號頒授之美國專利第5,552,438號中，該專利及其揭示之化合物均併入本文中供參考。

Elbion之AWD-12-281(Hofgen, N.等人,15th EFMC Int Symp Med Chem (Sept 6-10, Edinburgh) 1998, Abst P.98; CAS reference No. 247584020-9); 一種NCS-613 (INSERM)命名之9-苄基打因(9-benzyladenine)衍生物; Chiroscience及Schering-Plough之D-4418; 一種由CI-1018 (PD-168787)確認且歸輝瑞藥廠所有之苯并二吡啶庚因PDE4抑制劑; 由Kyowa Hakko於WO99/16766中揭示之苯并二噁茂烷衍生物; 來自Kyowa Hakko之K-34; 來自Napp之V-11294A (Landells, L.J.等人,Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc

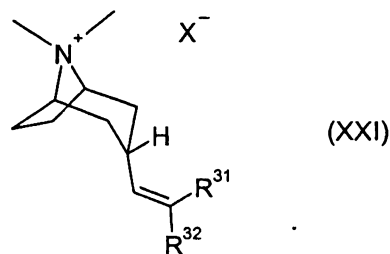
(Sept 19-23, Geneva) 1998] 1998, 12 (Suppl. 28): Abst P2393)；羅福米雷斯特(roflumilast)(CAS 參考編號 No 162401-32-3)及 Byk-Gulden 之塞拉西松 (pthalazinone) (W099/47505，該揭示併入本文中供參考)；普嗎飛汀 (Pumafentrine),(-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氫-8-甲氧基-2-甲基苯并[c][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二異丙基苯醯胺；其係與已經製備之PDE3/PDE4抑制劑混合，且由 Byk-Gulden公佈；如今，Altana；由 Almirall-Prodesfarma 發展之阿諾非林(arofylline)；Vernalis之VM554/UM565；或 T-440(Tanabe Seiyaku; Fuji, K.等人. J Pharmacol Exp Ther,1998, 284(1): 162)及 T2585。

受矚目之另一化合物係揭示於公告之國際專利申請案 WO04/024728 (Glaxo Group Ltd)、PCT/EP2003/014867 (Glaxo Group Ltd)及PCT/EP2004/005494 (Glaxo Group Ltd)中。

適用之反副交感神經作用劑為在毒菌鹼受體處作為拮抗劑之該等化合物，尤其是M₁或M₃受體之拮抗劑，M₁/M₃或M₂/M₃受體之雙拮抗劑，或M₁/M₂/M₃受體之pan-拮抗劑。經吸入投藥之類舉化合物包含伊帕妥(ipratropium)(例如溴化物，CAS 22254-24-6，以Atrovent之名稱銷售)，歐希妥(oxitropium)(例如溴化物，CAS 30286-75-0)及替歐妥(tiotropium)(例如，溴化物，CAS 136310-93-5，以Spiriva之名稱銷售)。亦受矚目者為李凡托配(revatropate)(例如，氫溴化物，CAS 262586-79-8)及LAS-34273，其係揭示於WO01/04118中。供口服投藥列舉之化合物包含否蘭庚因

(pirenzepine)(CAS 28797-61-7)，達里非納新(darifenacin)(CAS 133099-04-4或CAS 133099-07-7，針對氫溴化物，以Enablex之名稱銷售)，氧基必替尼(oxybutynin)(CAS 5633-20-5，以Ditropan之名稱銷售)，妥羅第林(terodiline)(CAS 15793-40-5)，拓特羅啉(tolterodine)(CAS 124937-51-5或CAS 124937-52-6，針對酒石酸鹽，以Detrol之名稱銷售)，歐替羅林(otilonium)(例如溴化物，CAS 26095-59-0，以Spasmomen之名稱銷售)，妥斯拼氯化物(trospium chloride)(CAS 10405-02-4)及所立菲納新(solifenacin)(CAS 242478-37-1或CAS 242478-38-2，針對丁二酸鹽，亦已知為YM-905且以Vesicare之名稱銷售)。

其他適用之反副交感神經劑包含下式(XXI)之化合物，其係揭示於美國專利申請案第60/487981號中：



其中附接於托烷環之烷基鏈之較佳定向為橋接；

R^{31} 及 R^{32} 係獨立選自由較好具有1至6個碳原子之直鏈或支鏈低級烷基、具有5至6個碳原子之環烷基、具有6至10個碳原子之環烷基-烷基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基、以具有不超過4個碳原子之烷基取代之苯基，及以具有不超過4個碳原子之烷氧基取代之苯基組成之群組；

X^- 代表與N原子之正電荷結合之陰離子。 X^- 可為(但不限)氯

化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、苯磺酸鹽及甲苯磺酸鹽，
包含例如：

(3-橋)-3-(2,2-二-(2-噻吩基)乙烯基)-8,8-二甲基-8-偶氮雙
環[3.2.1]辛烷溴化物；

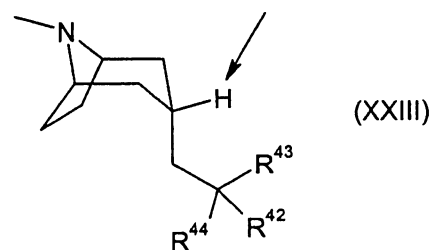
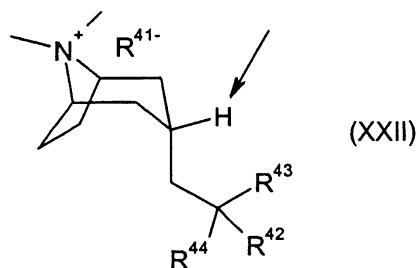
(3-橋)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗雙環
[3.2.1]辛烷溴化物；

(3-橋)-3-(2,2-二苯基乙烯基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗雙環
[3.2.1]辛烷4-甲基苯磺酸鹽；

(3-橋)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-噻吩基)乙烯基]-8-偶
氮鎗雙環[3.2.1]辛烷溴化物；及/或

(3-橋)-8,8-二甲基-3-[2-苯基-2-(2-吡啶基)乙烯基]-8-偶
氮鎗雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

另一適用之反副交感神經劑包含下式(XXII)或(XXIII)之
化合物，其均敘述於美國專利申請案第60/511009號中：



其中：

顯示之H原子係在褂位置；

R⁴¹代表與N原子之正電荷結合之陰離子。R⁴¹可為(但不限)
氯化物、溴化物、碘化物、硫酸鹽、苯磺酸鹽及甲苯磺酸
鹽，

R^{42} 及 R^{43} 係獨立選自由直鏈或支鏈低級烷基(較好具有1至6個碳原子)、環烷基(具有5至6個碳原子)、環烷基-烷基(具有6至10個碳原子)、雜環烷基(具有5至6個碳原子,且以N或O作為雜原子)、雜環烷基-烷基(具有6至10個碳原子,且以N或O作為雜原子)、芳基、視情況取代之芳基、雜芳基及視情況取代之雜芳基組成之群組;

R^{44} 係選自由下列組成之群組:(C_{1-6})烷基、(C_{3-12})環烷基、(C_{3-7})雜環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-12})環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-7})雜環烷基、芳基、雜芳基、(C_{1-6})烷基-芳基、(C_{1-6})烷基-雜芳基、 $-OR^{45}$ 、 $-CH_2OR^{45}$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2O(CO)R^{46}$ 、 $-CO_2R^{47}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$ 、 $-SO_2N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CON(R^{47})(R^{48})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$ 、 $-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$;

R^{45} 係選自由下列組成之群組:(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-12})環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-7})雜環烷基、(C_{1-6})烷基-芳基、(C_{1-6})烷基雜芳基;

R^{46} 係選自由下列選自之群組:(C_{1-6})烷基、(C_{3-12})環烷基、(C_{3-7})雜環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-12})環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-7})雜環烷基、芳基、雜芳基、(C_{1-6})烷基-芳基、(C_{1-6})烷基-雜芳基;

R^{47} 及 R^{48} 係獨立選自由下列組成之群組:H、(C_{1-6})烷基、(C_{3-12})環烷基、(C_{3-7})雜環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-12})環烷基、(C_{1-6})烷基(C_{3-7})雜環烷基、(C_{1-6})烷基-芳基及(C_{1-6})烷基-雜芳基;包含例如:

(橋)-3-(2-甲氧基-2,2-二硫代苯-2-基乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙腈；

(橋)-8-甲基-3-(2,2,2-三苯基-乙基)-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛烷；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙酸；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷溴化物；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙-1-醇；

N-苄基-3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙醯胺；

(橋)-3-(2-胺基甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

1-苄基-3-[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-尿素；

1-乙基-3-[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-尿素；

N-[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-乙醯胺；

N-[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苄醯胺；

3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二硫代苯-2-基-丙腈；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二-硫代苯-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

N-[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-苯磺醯胺；

[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-尿素；

N-[3-((橋)-8-甲基-8-氮雜-雙環[3.2.1]辛-3-基)-2,2-二苯基-丙基]-甲烷磺醯胺；及/或

(橋)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

本發明中所用最佳化合物包含：

(橋)-3-(2-甲氧基-2,2-二-硫代苯-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷溴化物；

(橋)-3-(2-胺基甲醯基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶

氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷碘化物；

(橋)-3-(2-氰基-2,2-二硫代苯-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷碘化物；及/或

(橋)-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲醯基)-胺基]-丙基}-8,8-二甲基-8-偶氮鎗-雙環[3.2.1]辛烷溴化物。

適用之抗組織胺(亦稱之為H1-受體拮抗劑)包含可抑制H1-受體且對於人類之應用安全之任一或多種已知之拮抗劑。第一代拮抗劑包含乙醇胺之衍生物、乙二胺及烷基胺，例如二苯基醇胺、比里胺(pyrilamine)、克里美斯汀(clemastine)、氯吩里胺(chloropheniramine)。第二代拮抗劑(非鎮靜)包含羅雷替定(loratidine)、第羅雷替定(desloratidine)、特非納定(terfenadine)、斯特米唑(astemizole)、阿里凡斯汀(acrivastine)、阿雷斯汀(azelastine)、雷佛希替井(levocetirizine)、非諾非納啉(fexofenadine)及希替井(cetirizine)。

較佳抗組織胺之實例羅雷替啉(loratidine)、第羅雷替啉(desloratidine)、非諾非納啉(fexofenadine)及希替井(cetirizine)。

本發明另一目的因此提供一種包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物與PDE4抑制劑一起之結合物。

本發明另一目的因此提供一種包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物與 β_2 -腎上腺素受體促效劑一起之結合物。

本發明另一目的因此提供一種包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物與反副交感神

經劑一起之結合物。

本發明另一目的因此提供一種包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物與抗組織胺一起之結合物。

本發明另一目的因此提供一種包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物與PDE-4抑制劑及 β_2 -腎上腺素受體促效劑一起之結合物。

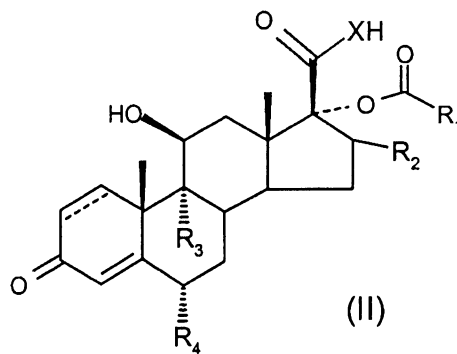
本發明另一目的因此提供一種包括式(I)化合物或其醫藥可接受性鹽、溶劑化物或其生理功能衍生物與反副交感神經劑及PDE-4抑制劑一起之結合物。

上述結合物一般可以醫藥調配物之形式使用，且因此本發明另一目的為包括上述定義之結合物與醫藥可接受性稀釋劑或載劑一起之醫藥調配物。

該結合物之單獨化合物可依序或分開同時或合併之醫藥調配物投藥。較好，該結合物之單獨化合物可以合併之醫藥調配物同時投藥。已知治療劑之適當劑量為熟習本技藝者所習知。

式(I)化合物及其溶劑化物可藉由以下所述方法製備，且構成本發明另一目的。

製備式(I)化合物之本發明方法包括下式(II)之羧酸($X=O$)或羧硫代酸($X=S$)



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 及 ----- 均如之前之定義，

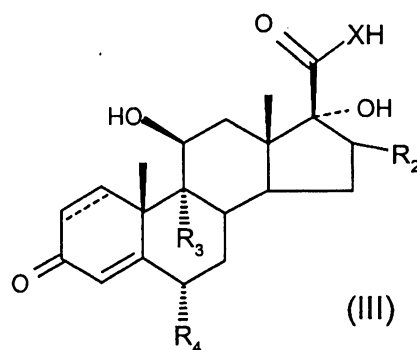
與式 $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ (其中 L 代表離去基) 之化合物反應。

依該方法，式 (II) 之化合物可與式 $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ (其中 L 代表離去基如鹵素原子或甲苯磺酸基或甲烷磺酸基等) 在標準條件下反應。例如，該反應可在惰性極性溶劑例如 N,N -二甲基甲醯胺中，且在鹼如碳酸鉀、碳酸氫鈉存在下進行。

式 (II) 之化合物一般可以鹽 (當該鹽可以結晶態或以溶劑化物製備時) 使用。

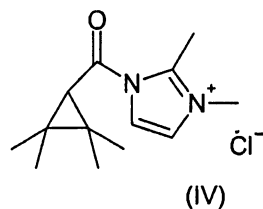
式 $L\text{-CH}_2\text{-CN}$ 之化合物為已知或可以已知之方法製備。

式 (II) 之化合物可由下式 (III) 之相對應 17α -羥基衍生物：



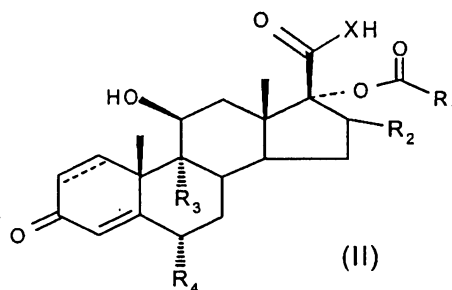
其中 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 及 ----- 均如之前定義，

使用例如 G. H. Phillipps 等人，醫藥化學期刊 (Journal of Medicinal Chemistry), (1994), 37, 3717-3729 所述之方法製備。該步驟一般包括在溫和之鹼例如三乙胺存在下，添加適用於進行酯化作用之試劑於酯中，如式 R_1COOH 之化合物或其活化之衍生物例如活化酯、其酸酐或其鹵化物，尤其是酸性鹵化物。咪唑酯在該反應中可提供酸性鹵化物另依方便之選擇。例如，1,2-二甲基-1H-咪唑酯 (IV) 代表 2,2,3,3-四甲基環丙烷羧酸之一般結晶活化衍生物。



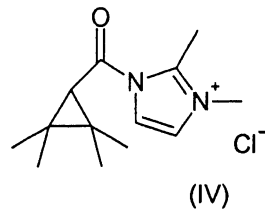
一般酸性鹵化物或其他活化羧酸衍生物相對於式 (III) 之化合物可以至少 2 倍之莫耳量使用。第二莫爾之酸性鹵化物會與式 (III) 化合物中之羧酸/羧硫代酸基團反應，且必須藉由與胺如二乙胺或 1-甲基哌啶反應移除。

本發明另一目的係提供一種製備下式 (II) 化合物之方法

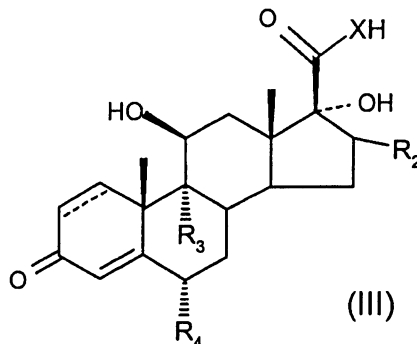


其中 R_1 代表 2,2,3,3-四甲基環丙基，且 R_2 、 R_3 、 R_4 、X 及 --- 均如上述定義，該方法包括使 2,2,3,3-四甲基環丙烷羧酸

(IV)之1,2-二甲基-1H-咪唑酯：



與下式(III)之相對應17 α -羥基衍生物反應。



式(III)之化合物為已知或可以G. H. Phillipps等人，醫藥化學期刊(Journal of Medicinal Chemistry), (1994), 37, 3717-3729所述之程序製備。

以下式(II)化合物為新穎，且構成本發明之目的：

17 α -(4-[(二乙基胺基)磺醯基]苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(2,6-二氟苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(4-甲氧基苄醯基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

17 α -(4-氟基苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -

甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(噻啉-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺酰基-噻吩-2-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(5-乙基-異噁唑-3-羰基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

17 α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸；

17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺酰基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸；

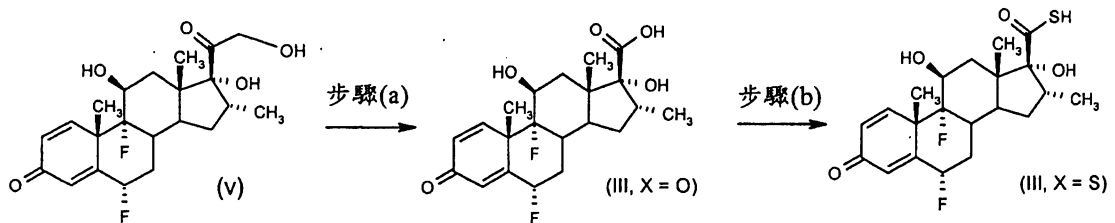
6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸；及

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-(二氟甲基硫基)苄基)氧基-11 β -羥

基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸。

式(IV)之化合物，3-二甲基-1-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)羰基]-1H-咪唑-3-鎢氯化物為且構成本發明之目的。

式(III)之化合物亦可藉由包括以下步驟之方法製備：



步驟(a)包括使含式(V)化合物之溶液氧化，獲得羧酸(III，X=O)；

較好，步驟(a)係在包括甲醇、水、四氫呋喃、二噁烷或二乙二醇二甲基醚之溶劑中進行。例如，為提升產率且產量，較佳之溶劑為甲醇、水或四氫呋喃，且更好之溶劑為水或四氫呋喃，尤其是使用水及四氫呋喃作為溶劑。二噁烷及二乙二醇二甲基醚亦為較佳溶劑，其可視情況(且較好)與水一起使用。較好，溶劑之用量相對於起始物質(1 wt)之量為3至10體積，更好為4至6體積，最好為5體積。較好氧化劑之含量相對於起始物質之量為1-9莫耳當量。例如，當使用50% w/w過碘酸水溶液時，氧化劑之含量相對於起始物質(1 wt)可為1.1至10 wt，更好為1.1至3 wt，更好為1.3 wt。較好，氧化步驟將包括使用化學氧化劑。更好，氧化劑為過碘酸或碘酸或其鹽。最好，氧化劑為過碘酸或過碘酸鈉，最好為過碘酸。或者(或另外)，亦應了解氧化步驟可包括適

當之氧化反應，例如使用空氣及/或氧氣者。當氧化反應使用空氣及/或氧氣時，該反應中所用之溶劑較好為甲醇。較好，步驟(a)將包含在室溫或稍溫熱，亦即約25°C下培養試劑2小時。式(III, X=O)之化合物可藉由添加非溶劑自反應混合物再結晶分離。式(III, X=O)化合物之適用非溶劑為水。意外的發現極需要控制在添加非溶劑例如水使式(III, X=O)之化合物沉澱之條件。當使用冷卻水(例如在0-5°C下之水/冰混合物)進行再結晶時，雖然可期望較佳之非溶劑性質，但發現產生之結晶產物及大量，類似軟凝膠，且極不容易過濾。為不受理論限制，相信該低密度產物之結晶經格中含有大量之溶劑化物之溶劑。相反的當所用之條件約為10°C或更高(例如約周圍溫度)時，可產生極易過濾似沙狀之細粒產物。在此等條件下，一般會在約1小時後開始結晶，且通常在數小時(例如2小時)內完成。在不受理論限制之情況下，相信該細顆粒產物之結晶經格內含少許或沒有溶劑化物之溶劑。

步驟(b)一般包括在適用之溶劑例如二甲基甲醯胺存在下，添加適用於將羧酸(III, X=O)轉化成羧硫代酸(III, X=S)之試劑，例如使用亞硫化氫氣體與適用之偶合劑例如羰基二咪唑(CDI)一起使用。

非生理可接受之式(I)化合物之溶劑化物可用作中間物，以製備式(I)之化合物或其生理上可接受之溶劑化物。

式(I)化合物及/或其鹽或溶劑化物證明可在類糖皮質素受體處促效。

式(I)化合物及/或其鹽或溶劑化物可以可預測之醫藥動態及醫藥動力行為證明具有良好之消炎性質。其藉由例如類糖皮質素受體優於孕酮黃體激素受體之增加選擇性，及/或類糖皮質素受體調節之反抑制優於反活化之增加選擇性證明，亦具有引人注目之副作用圖像，且似乎可與治療人類病患之一般攝取相容。

以下非限制用實例說明本發明。

實例

通用實例

層析純化係使用購自 Varian 之預充填 Bond Elut 矽膠盒進行，或藉由在預充填之 Biotage 矽膠管柱上以快速層析進行。該盒在使用前以二氯甲烷預處理。LCMS 係在 Supelcosil LCABZ+PLUS 管柱 (3.3 公分 x 4.6 毫米 ID) 上以含 0.1% HCO₂H 及 0.01 M 乙酸銨之水 (溶劑 A)，及含 0.05% HCO₂H、5% 水之乙腈 (溶劑 B)，使用以下溶離梯度溶離進行：0-0.7 分鐘 0%B，0.7-4.2 分鐘 100%B，4.2-5.3 分鐘 0%B，5.3-5.5 分鐘 0%B，流速為 3 毫升/分鐘。質譜係使用電噴佈正及負模型 (ES+ve 及 ES-ve)，以 Fisons VG Platform 光譜儀為準記錄。¹H NMR 光譜係在 Bruker DPX 400 光譜儀上，在 400.13 MHz 及 9.4 Tesla 下操作，使用來自 7.25 ppm 之殘留質子化溶劑之訊號作為內部標準，以 CDCl₃ 獲得。

中間物

中間物 1：6 α ,9 α -二氯-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

將草醯氯(3毫升, 34.9毫莫耳)添加於含有二乙基甲醯胺(2滴)之含2,2,3,3-四甲基環丙基羧酸(2.48克, 17.45毫莫耳)之無水二氯甲烷(70毫升)攪拌且冷卻(冰)溶液中, 且使混合物攪拌3小時。蒸發溶劑且將殘留之酸性氯化物在溶解於二氯甲烷(15毫升)中, 且添加於含有三乙胺(2.03毫升, 14.5毫莫耳)之含6 α ,9 α -二氟-11 β ,17 α -二羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸(G. H. Phillipps等人, (1994) 醫藥化學期刊 (Journal of Medicinal Chemistry), 37, 3717-3729)(3克, 7.27毫莫耳)之二氯甲烷(120毫升)攪拌且冷卻(冰)溶液中。使混合物升溫至室溫, 15小時後依序以碳酸氫鈉水溶液(150毫升)、1 M鹽酸(150毫升)及食鹽水(150毫升)洗滌, 且經親水性玻璃質過濾且蒸發。將殘留之固體溶於二噁烷(140毫升)中, 且添加1-甲基哌啶(3.23毫升, 29.1毫莫耳), 且使混合物攪拌4小時。再將混合物緩慢添加於含2 M鹽酸(200毫升)及冰(200毫升)之劇烈攪拌混合物中。混合物以二氯甲烷(300毫升)萃取, 萃取液以水洗滌且經親水性玻璃質脫水且蒸發。將該物質溶於二噁烷(80毫升)中, 且再度以1-甲基哌啶(3.23毫升)處理20小時。將混合物緩慢添加於含2 M鹽酸(200毫升)及冰(200毫升)之劇烈攪拌混合物中。混合物以二氯甲烷(300毫升)萃取, 萃取液以水洗滌且經親水性玻璃質脫水且蒸發。在90克biotage盒上先使用環己烷, 最後使用環己烷: 乙酸乙酯(3: 1)層析純化, 或得標題化合物(1.33克): LCMS駐留時間3.99分鐘。

中間物2: 17 α -(4-[(二乙基胺基)磺醯基]苄醯基)氧基-6 α ,9 α -

二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

將4-[(二乙基胺基)磺醯基]苺醯氯(134毫克)添加於含6 α ,9 α -二氟-11 β ,17 α -二羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸(200毫克)之吡啶(8毫升)攪拌溶液中，且使混合物在氮氣中攪拌2小時。混合物中添加更多酸性氯化物(134毫克)，再攪拌2小時。接著添加6 M HCl(60毫升)，且以乙酸乙酯(3 $\times$ 30毫升)萃取混合物。合併之有機萃取液以2 M HCl(30毫升)洗滌，經親水性玻璃質脫水且蒸發，獲得白色發泡狀標題化合物：LCMS駐留時間4.26分鐘。

中間物3：17 α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

使用如中間物2所述類似之方法製備。LCMS駐留時間4.06分鐘。

中間物4：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物1所述類似之方法，自6 α ,9 α -二氟-11 β ,17 α -二羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸(G. H. Phillipps等人，(1994) 醫藥化學期刊(Journal of Medicinal Chemistry), 37, 3717-3729)製備。LCMS駐留時間3.59分鐘。

中間物5：17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

將環己烷碳醯氯(0.081毫升，0.6毫莫耳)添加於含6 α ,9 α -二氟-11 β ,17 α -二羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸(200毫克，0.5毫莫耳)之吡啶(3毫升)攪拌且冰冷(冰)

溶液中，使混合物攪拌2小時，接著倒入2 M HCl中。混合物以乙酸乙酯萃取二次，合併之有機萃取液依序以2 M HCl及食鹽水洗滌且蒸發，獲得標題化合物(296毫克)：LCMS駐留時間3.67分鐘。

中間物6：6 α ,9 α -二氟-17 α -(2,6-二氟苄基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物5所述類似之方法製備。LCMS駐留時間3.45分鐘。

中間物7：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(4-甲氧基苄基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物5所述類似之方法製備。LCMS駐留時間3.38分鐘。

中間物8：17 α -(4-氟基苄基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物5所述類似之方法製備。LCMS駐留時間3.36分鐘。

中間物9：17 α -(環戊基甲基羧基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物5所述類似之方法製備。LCMS駐留時間3.65分鐘。

中間物10：6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物5所述類似之方法製備。LCMS駐留時間3.46分鐘。

中間物 11: $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 17α -(2-異丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.38 分鐘。

中間物 12: $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -(噻啉-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.46 分鐘。

中間物 13: $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.61 分鐘。

中間物 14: $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.28 分鐘。

中間物 15: $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -(5-甲基磺基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.69 分鐘。

中間物 16: $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -(5-乙基-異噁唑-3-羰基)氧基- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.45 分鐘。

中間物 17：9 α -氟-11 β -羥基-16 β -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法，自 6 α ,9 α -二氟-11 β ,17 α -二羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸 (G. H. Phillipps 等人，(1994)醫藥化學期刊 (Journal of Medicinal Chemistry), 37, 3717-3729) 及 2,2,3,3-四甲基環丙基碳醯氯製備。LCMS 駐留時間 3.75 分鐘。

中間物 18：17 α -(5-氟-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物 5 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.59 分鐘。

中間物 19：17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

使用如中間物 1 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 3.58 分鐘。

中間物 20：17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

使用如中間物 1 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間 4.10，4.19 分鐘。

中間物 21：17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

使用如中間物 1 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間

4.17分鐘。

中間物 22：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺
醯基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

使用如中間物 1 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間
4.10分鐘。

中間物 23：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-
三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

使用如中間物 1 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間
4.45分鐘。

中間物 24：6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-二氟甲基磺基)苄醯基)氧基
11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

使用如中間物 1 所述類似之方法製備。LCMS 駐留時間
4.23分鐘。

中間物 25：2,3-二甲基-1-((2,2,3,3-四甲基環丙基)羰基)-1H-
咪唑-3-鎢氯化物

在 34℃ 及 65 分鐘內，將草醯氯(360 毫升，4.1 莫耳)添加於
含 2,2,3,3-四甲基環丙烷羧酸(600 克，4.2 莫耳)之二氯甲烷
(3.6 升)攪拌溶液中。再使溶液加熱至回流 30 分鐘，接著冷
卻至 5℃。將內溫維持在約 5℃ 且於 45 分鐘內添加含 1,2-二甲
基咪唑(490 克，5.1 莫耳)之二氯甲烷(1.2 升)溶液。所得懸浮
液在升溫至 18℃，且將內溫維持在約 18℃ 下於 45 分鐘內添
加丙酮(4.8 升)，在 5℃ 下攪拌 30 分鐘，接著過濾。以過濾收
集產物，以丙酮：二氯甲烷(3：1，3×1.2 升)洗滌，抽氣脫
水再於 25-30℃ 之真空烘箱中乾燥 10 小時，獲得白色固態中

間物 25(890克)。¹H NMR: δ_H (CDCl₃, 400MHz) 8.45 (d, J 2.4Hz, 1H), 8.11 (d, J 2.4Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.21 (s, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.33 (s, 6H)。

實例

實例 1：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸 S-氟基甲酯

在氮氣中，將溴乙腈(0.042毫升，0.6毫莫耳)添加於含中間物 1(120毫克，0.22毫莫耳)及碳酸氫鈉(21毫克，0.245毫莫耳)之 DMF(3毫升)攪拌及冷卻(冰)溶液中，且使混合物在室溫下攪拌 18 小時。添加二乙胺(0.03毫升，0.29毫莫耳)，且於添加 2M HCl(4毫升)接著添加水(5毫升)及二氯甲烷(5毫升)後使混合物攪拌 15 分鐘。分離有機相，依序以碳酸氫鈉水溶液(5毫升)及食鹽水(5毫升)洗滌，且經親水性玻璃質脫水且蒸發至乾。在 Bon Elut 盒上先使用環己烷最後使用環己烷：乙酸乙酯 3：1 純化，獲得標題化合物(86毫克)：LCMS 駐留時間 3.82 分鐘， m/z 576 MH⁺。

實例 2：17 α -(4-[(二乙基胺基)磺醯基]苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸 S-氟基甲酯

實例 2 係使用如實例 1 所述類似之方法，自中間物 2 製備。LCMS 駐留時間 3.62 分鐘， m/z 691 MH⁺。

實例 3：17 α -(5-氟-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸 S-

氟基甲酯

實例3係使用如實例1所述類似之方法，自中間物3製備。
LCMS駐留時間3.58分鐘， m/z 626/628 MH^+ 。

實例4：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

方法A

在氮氣中，將溴乙腈(0.229毫升，3.29毫莫耳)添加於含中間物4(634毫克，1.22毫莫耳)及碳酸鈉(1.29克，12.2毫莫耳)之DMF(15毫升)攪拌且冷卻(冰)溶液中，且使混合物在室溫下攪拌2小時。添加更多碳酸鈉(258毫克)，且使混合物再攪拌18小時。滴加2M HCl(20毫升)，接著加水(25毫升)，且以乙酸乙酯(2 $\times$ 25毫升)萃取混合物。合併之有機萃取液依序以碳酸氫鈉水溶液(50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌，且經親水性玻璃質脫水且蒸發至乾。在Bon Elut盒上先使用環己烷最後使用環己烷：乙酸乙酯3：1純化，獲得白色固態標題化合物(485毫克)：LCMS駐留時間3.79分鐘， m/z 560 MH^+ 。

方法B

將6 α ,9 α -二氟-11 β ,17 α -二羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸(490克，1.2莫耳)及中間物25(790克，3.1莫耳)懸浮於3-戊酮(7.3升)中。在10分鐘內且內溫維持在19 $^{\circ}C$ 下，於攪拌之懸浮液中添加含1,2-二甲基咪唑(120克，1.2莫耳)之水(730毫升)溶液。35分鐘後，使內溫維持在約19 $^{\circ}C$ 且於10分鐘添加1-甲基哌啶(230毫升，2.1莫耳)。使混合

物攪拌30分鐘，接著依序以2M HCl(290毫升)及水(290毫升)洗滌。將二異丙基乙胺(430毫升，2.5莫耳)及溴乙腈(120毫升，1.7莫耳)依序添加於溶液中，且使混合物加熱至53°C 13小時。溶液冷卻至34°C，且添加1-甲基哌啶(105毫升)。混合物在約34°C下在攪拌一小時，冷卻至25°C，且依序以2M HCl(290毫升)、水(290毫升)、2%碳酸鉀溶液(290毫升)及水(290毫升)洗滌。有機溶液藉由大氣壓蒸餾濃縮至3.9升，冷卻至75°C，且以實例4之結晶播晶。在75°C下於3小時內添加三甲基戊烷(6.83升)，再使漿料於2小時內冷卻至10°C，再攪拌30分鐘接著過濾。產物以3-戊酮：2,2,4-三甲基戊烷(1：3，3×1升)洗滌，抽氣乾燥，最後在50°C之真空烘箱中乾燥12小時，獲得與使用方法A所得物質相同之白色固態(640克)實例4。

實例5：17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例5係使用與實例4所述類似之方法，自中間物5製備。LCMS駐留時間3.65分鐘，m/z 546 MH⁺。

實例6：6 α ,9 α -二氟-17 α -(2,6-二氟苄基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例6係使用與實例4所述類似之方法，自中間物6製備。LCMS駐留時間3.48分鐘，m/z 576 MH⁺。

實例7：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(4-甲氧基苄基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例7係使用與實例4所述類似之方法，自中間物7製備。

LCMS駐留時間3.53分鐘， m/z 570 MH^+ 。

實例8：17 α -(4-氟基苄基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例8係使用與實例4所述類似之方法，自中間物8製備。
LCMS駐留時間3.44分鐘， m/z 565 MH^+ 。

實例9：17 α -(環戊基甲基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例9係使用與實例4所述類似之方法，自中間物9製備。
LCMS駐留時間3.69分鐘， m/z 546 MH^+ 。

實例10：6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例10係使用與實例4所述類似之方法，自中間物10製備。
LCMS駐留時間3.60分鐘， m/z 534 MH^+ 。

實例11：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例11係使用與實例4所述類似之方法，自中間物11製備。
LCMS駐留時間3.50分鐘， m/z 589 MH^+ 。

實例12：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(噻吩-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例12係使用與實例4所述類似之方法，自中間物12製備。
LCMS駐留時間3.61分鐘， m/z 591 MH^+ 。

實例13：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例 13 係使用與實例 4 所述類似之方法，自中間物 13 製備。LCMS 駐留時間 3.72 分鐘， m/z 598 MH^+ 。

實例 14：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例 14 係使用與實例 4 所述類似之方法，自中間物 14 製備。LCMS 駐留時間 3.29 分鐘， m/z 624 MH^+ 。

實例 15：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例 15 係使用與實例 4 所述類似之方法，自中間物 15 製備。LCMS 駐留時間 3.64 分鐘， m/z 592 MH^+ 。

實例 16：6 α ,9 α -二氟-17 α -(5-乙基-異噁唑-3-羰基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例 16 係使用與實例 4 所述類似之方法，自中間物 16 製備。LCMS 駐留時間 3.44 分鐘， m/z 559 MH^+ 。

實例 17：9 α -氟-11 β -羥基-16 β -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例 17 係使用與實例 4 所述類似之方法，自中間物 17 製備。LCMS 駐留時間 3.77 分鐘， m/z 542 MH^+ 。

實例 18：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-4-烯-17 β -羧酸氟基甲酯

使含實例 4 (1.8 克，3.2 毫莫耳) 及 Wilkinson's 觸媒 (0.5 克，0.54 毫莫耳) 之甲苯與乙酸乙酯 2:1 混合物 (130 毫升) 溶液氫化 5 天。1 天後添加另一批觸媒 (0.5 克)。蒸發溶液且使殘留物在 100 克矽膠盒上，15 分鐘內先使用環己烷：乙酸乙酯

0-30%梯度，接著使用環己烷：乙酸乙酯30% 10分鐘層析。合併適當之餾份且蒸發，獲得白色固態標題化合物(400毫克)：LCMS駐留時間3.73分鐘， m/z 579 MNH_4^+ 。

實例19：17 α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氯-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例19係使用與實例4所述類似之方法，自中間物18製備。LCMS駐留時間3.57分鐘， m/z 610, 612 MH^+ 。

實例20：17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氯-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯

實例20係使用與實例4所述類似之方法，自中間物19製備。LCMS駐留時間3.62分鐘， m/z 600, 602, 604 MH^+ 。

實例21：17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氯-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯

實例21係使用與實例1所述類似之方法，自中間物20製備。LCMS駐留時間3.58分鐘， m/z 616, 618, 620 MH^+ 。

實例22：17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氯-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氟基甲酯

實例22係使用與實例1所述類似之方法，自中間物21製備。LCMS駐留時間3.60分鐘， m/z 562 MH^+ 。

實例23：6 α ,9 α -二氯-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-

氟基甲酯

實例 23 係使用與實例 1 所述類似之方法，自中間物 22 製備。LCMS 駐留時間 3.30 分鐘， m/z 640 MH^+ 。

實例 24：6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸 S-氟基甲酯

實例 24 係使用與實例 1 所述類似之方法，自中間物 23 製備。LCMS 駐留時間 3.60 分鐘， m/z 614 MH^+ 。

實例 25：6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-(二氟甲基硫基)苄基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸 S-氟基甲酯

實例 25 係使用與實例 1 所述類似之方法，自中間物 24 製備。LCMS 駐留時間 3.65 分鐘， m/z 638 MH^+ 。

醫藥活性

醫藥活性可依類糖皮質素促效活性之功能性活體分析分析。

以 K.P.Ray 等人，生化期刊 (Biochem J). (1997), 328, 707-715 所述為準之功能性分析提供類糖皮質素促效劑反壓抑活性之測量。以含有來自與 sPAP(分泌之鹼性磷酸酶)偶合之 ELAM 基因促進劑之 NF-kB 反應元素之受體基因安定感染之 A549 細胞在 37°C 下以適當劑量之試驗化合物治療 1 小時。該等細胞再以腫瘤壞死因子 (TNF, 10 ng/毫升) 刺激 16 小時，此時產生之鹼性磷酸酶量以標準比色分析測量。建構劑量反應曲線，且由該曲線可估算 EC_{50} 值。

實例 1 至 25 化合物之 EC_{50} 值 <10 nM。

實例 1 至 11，14 至 22 及 25 發現之 EC_{50} 值 <1 nM，且實例 4、8、15 及 20 發現之 EC_{50} 值為 ≤ 0.1 nM。

以 R.J.H. Austin 等人，Eur Resp J. (2002), 20, 1386-1392 所述為準之功能性分析測量化合物直接反活化基因表現之能力。以含有與 renilla 蟲螢光素酶偶合之老鼠乳房腫瘤病毒長封端重複 (MMTV-LTR) 之類糖皮質素之受體基因安定感染之 A549 細胞在 37°C 下以適當劑量之試驗化合物治療 6 小時。再藉由測量發出之光，接著以適當之基材培養測定細胞中存在之蟲螢光素酶活性量。建構劑量反應曲線，由該曲線可估算 EC_{50} 值，且由該曲線可計算相對於地美色松 (Dexamethasone)(100%) 之最大反應。

實例 1 至 25 之化合物在該分析中顯示之最大反應 $<35\%$ 。

實例 1、2、4、5、6、9 至 11、13 及 15 至 25 之化合物在該分析中顯示之最大反應 $<20\%$ 。

實例 2 及 4 之化合物在該分析中顯示之最大反應 $<5\%$ 。

progesterone 受體活性之分析

人類乳房癌細胞株 T47D 已經被提出向上調節反應黃體激素之內升鹼性磷酸酶 ((Di Lorenzo 等人，癌症研究 (Cancer Research) (1991) 51, 4470-4475)。T47D 細胞係以每洞之密度為 1×10^5 細胞播晶於 96 洞版中，且在 37°C 下生長隔夜。將類固醇溶於 DMSO 中，添加於細胞中 (最終之 DMSO 濃度為 0.7%)，且在 37°C 下培養 24 小時。細胞再以 PBS 洗滌，且以 RIPA 緩衝液 (含 1% IGEPAL，0.5% Na 去氧膽酸鹽，0.1% SDS

磷酸鹽緩衝之食鹽水)使細胞溶解。鹼性磷酸酶活性係使用溶於1 M二乙醇胺、0.28 M NaCl、0.5 mM MgCl₂之對-硝基苯基磷酸鹽(1.5毫克/毫升)作為基材測量。建構劑量反應曲線，且由該曲線估算EC₅₀值。

實例4、5、8、11、18、20、23、24及25化合物在該分析中之EC₅₀值>100 nM。

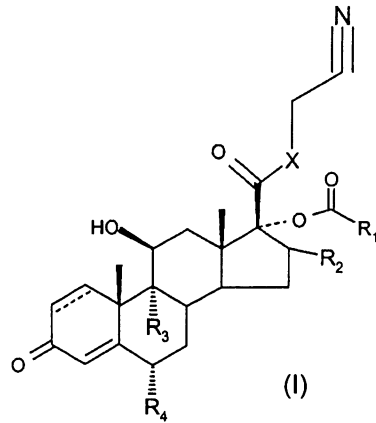
說明書及隨後之申請專利範圍全文中，除非另有說明，否則"包括"及其變體將了解係指所列之整體或步驟，或整體之群組，但並不排除其他整體或步驟或整體或步驟之群組。

形成敘述或申請專利範圍部分之申請案可用作任一後續申請案相關之前案之基礎。該後續申請案之申請專利範圍可針對本文所述任何特點或特點之結合。其可為產物、組合物、方法或主張之用途之形式，且可包含(僅為列舉且非限制用)以下申請專利範圍。

本申請案中所述之專利及專利申請案均併入本文中供參考。

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種下式(I)之化合物，或其生理上可接受之鹽或其溶劑化物



其中

X代表O或S；

R₁代表C₁₋₆烷基、C₃₋₈環烷基、C₃₋₈環烷基甲基或C₃₋₈環烯基，其任一個均可視情況以一或多個甲基或鹵素原子取代，或R₁代表芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

R₂代表氫、甲基，其可為 α 或 β 結構，或為亞甲基；

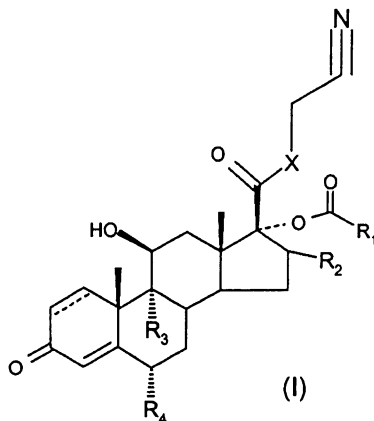
R₃及R₄為相同或不同，且各獨立代表氫、鹵素或甲基；

且 ----- 代表單鍵或雙鍵。

六、英文發明摘要：

十、申請專利範圍：

1. 一種下式 (I) 之化合物，或其生理上可接受性鹽或其溶劑化物：



其中

X 代表 O 或 S；

R_1 代表 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、 C_{3-8} 環烷基甲基或 C_{3-8} 環烯基，其任一個均可視情況以一或多個甲基或鹵素原子取代，或 R_1 代表芳基、經取代之芳基、雜芳基或經取代之雜芳基；

R_2 代表氫、甲基，其可為 α 或 β 結構，或為亞甲基；

R_3 及 R_4 為相同或不同，且各獨立代表氫、鹵素或甲基；

且 --- 代表單鍵或雙鍵。

2. 如請求項 1 之化合物，其中 X 代表 O。
3. 如請求項 1 或 2 項之化合物，其中 R_1 代表視情況以一或多個甲基或氯基取代之 C_{3-6} 環烷基。
4. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R_1 代表 2,2,3,3-四甲基環丙基。
5. 如請求項 1 或 2 之化合物，其中 R_2 代表 α -結構之甲基。

6. 如請求項1或2之化合物，其中R₃及R₄均為氟。

7. 如請求項1或2之化合物，其中 $\equiv$ 代表雙鍵。

8. 如請求項1或2之化合物，其為

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

17 α -(4-[(二乙基胺基)磺醯基]苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

17 α -(5-氟-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(2,6-二氟苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(4-甲氧基苄醯基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(4-氰基苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(環戊基甲基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(喹啉-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(5-乙基-異呯唑-3-羰基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

9 α -氟-11 β -羥基-16 β -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

17 α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-4-烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氟基甲酯；

17 α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟

-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；或

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-(二氟甲基硫基)苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯。

9. 如請求項8之化合物，該化合物為

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

9 α -氟-11 β -羥基-16 β -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(環戊基甲基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲

基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -
甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3-(二氟甲基硫基)苄醯基)氧基-11 β -羥
基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲
酯；

17 α -(環己基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-
氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-17 α -(5-乙基-異呔唑-3-羰基)氧基-11 β -羥基
-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-
羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧
基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯；

17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟
-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-
氰基甲酯；或

17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟
-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲
酯。

10. 如請求項9之化合物，該化合物為

17 α -(2,2-二氟-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基-6 α ,9 α -二氟
-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲
酯；

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸S-氰基甲酯；或

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯。

11. 如請求項10之化合物，該化合物為

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(2,2,3,3-四甲基環丙基羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸氰基甲酯。

12. 如請求項1或2之式(I)化合物或其生理上可接受性溶劑化物，其係用作獸醫或人類用醫藥。

13. 一種如請求項1或2之式(I)化合物或其生理上可接受性溶劑化物用於製造治療發炎及/或過敏性症狀之藥劑之用途。

14. 一種醫藥組合物，其包括如請求項第1或2項之式(I)化合物或其生理上可接受性溶劑化物，且若需要可與一或多種生理上可接受之稀釋劑或載劑混合。

15. 一種醫藥氣溶膠調配物，其包括如請求項第1或2項之式(I)化合物或其生理上可接受性溶劑化物，及氟碳化合物或含氫之氯氟碳作為推進劑，且可視情況與界面活性劑及/或共溶劑併用。

16. 如請求項第15項之醫藥組合物，尚包括另一種治療活性劑。

17. 如請求項第16項之醫藥組合物，其中該另一種醫藥活性劑為 β_2 -腎上腺素受體促效劑。

18. 一種如請求項1或2之式(I)化合物或其生理上可接受性溶劑化物在製造供治療具有消炎及/或過敏症狀之人類或動物標的之藥劑之用途。

19. 一種化合物，該化合物為

17 α -(4-[(二乙基胺基)磺醯基]苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羥硫代酸

6 α ,9 α -二氟-17 α -(2,6-二氟苄醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(4-甲氧基苄醯基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

17 α -(4-氟基苄醯基)氧基-6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

6 α ,9 α -二氟-17 α -(3,3-二甲基丁醯基)氧基-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-17 α -(2-異丙基-1,3-噁唑-4-羰基)氧基-16 α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(喹啉-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

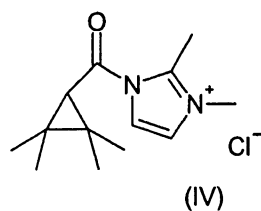
6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-3-氧代-17 α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

6 α ,9 α -二氟-11 β -羥基-16 α -甲基-17 α -(5-甲基硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯-17 β -羧酸

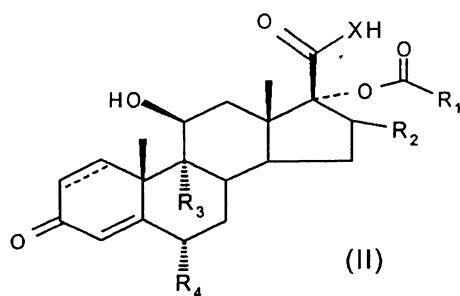
$6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -(5-乙基-異噁唑-3-羰基)氧基- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸
 17α -(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基- $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸
 17α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基- $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羧酸
 17α -(2,2-二氯-3,3-二甲基環丙基羰基)氧基- $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸
 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基- 17α -(5-甲基磺醯基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸
 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代- 17α -(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸，或
 $6\alpha,9\alpha$ -二氟- 17α -(3-(二氟甲基磺基)苄醯基)氧基- 11β -羥基- 16α -甲基-3-氧代-雄-1,4-二烯- 17β -羥硫代酸。

20. 一種下式(IV)之化合物：

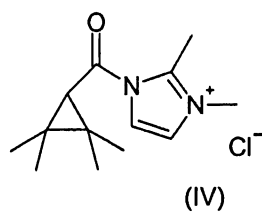


該化合物為 2,3-二甲基-1-[(2,2,3,3-四甲基環丙基)羰基]-1H-咪唑-3-鎗氯化物。

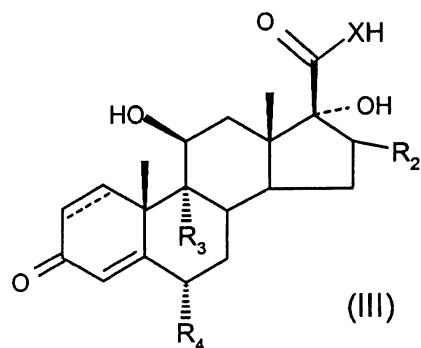
21. 一種製備下式(II)化合物之方法，



其中 R_1 代表2,2,3,3-四甲基環丙基，且 R_2 、 R_3 、 R_4 、 X 及 ----- 均如請求項1至7中任一項之定義，該方法包括使2,2,3,3-四甲基環丙烷羧酸(IV)之1,2-二甲基-1H-咪唑酯：



與下式(III)之相對應 17α -羥基衍生物反應



22. 如請求項21之方法，其中之 X 代表 O 。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

