



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C07J 41/00 (2006.01)

(45) 공고일자

2007년03월08일

(11) 등록번호

10-0690037

(24) 등록일자

2007년02월26일

(21) 출원번호

10-2000-7009596

(65) 공개번호

10-2001-0041446

(22) 출원일자

2000년08월30일

(43) 공개일자

2001년05월25일

심사청구일자

2004년02월27일

번역문 제출일자

2000년08월30일

(86) 국제출원번호

PCT/GB1999/000681

(87) 국제공개번호

WO 1999/45024

국제출원일자

1999년03월08일

국제공개일자

1999년09월10일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남,

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

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

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

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

(30) 우선권주장

9804861.4

1998년03월06일

영국(GB)

(73) 특허권자

리서치 인스티튜트 포 메디신 앤드 케미스트리 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 앰버스트 스트리트 49

(72) 발명자

헤세로버트헨리

미국01890매사추세츠주원체스터사센트로드6

세티선다라카투캡스리니바사세티
미국02140매사추세츠주캡브리지린지애비뉴402

람고팔말라티
미국01810매사추세츠주앤파가필드레이스트8

(74) 대리인

황의만

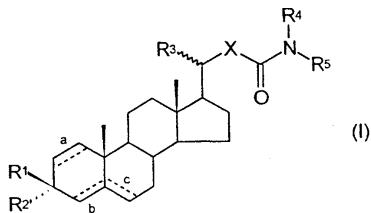
심사관 : 조명선

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 콜렌산 아미드 및 이를 함유하는 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 신규한 스테로이드 유도체에 관한 것이다:

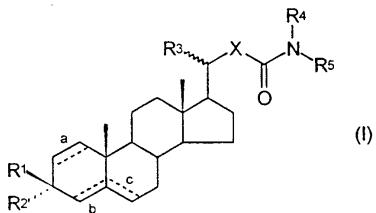


상기 식에서, R^1 은 히드록시기 또는 보호된 히드록시기를 나타내고, R^2 는 수소 원자를 나타내며 이때 이중 결합이 c에서 존재하며, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 옥소기를 나타내고 이때 이중 결합이 b에서 또는 a 및 b에서 존재하며; R^3 는 α - 또는 β -배열을 갖는 메틸기를 나타내고; R^4 및 R^5 는 서로 같거나 상이할 수 있는 것으로서, 수소 원자, 지방족기, 시클로지방족기, 아릴지방족(araliphatic)기 및 아릴기로부터 선택되거나 또는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로고리기를 형성하고; X는 2~5 탄소수를 가지는 폴리메틸렌기를 나타내거나, 또는 $-CO.NR^4R^5$ 부분에 부착되는 것이 아닌 다른 메틸렌기가 산소 원자로 치환되는 상기 폴리메틸렌기의 옥사기-함유 유사체를 나타내거나, 또는 두 개 이하의 이중 결합을 함유하는 상기 폴리메틸렌기의 불포화 유사체를 나타낸다. 본 발명의 활성 화합물은 세포 성장 및 분화의 조절에 탁월한 효과를 나타낼뿐 아니라, 칼슘혈 활성이 낮기 때문에 유리한 치료 계수를 갖는다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (I)의 화합물:



상기 식에서, R^1 은 히드록시기 또는 보호된 히드록시기를 나타내고, R^2 는 수소 원자를 나타내는데 이 경우 이중 결합이 c 위치에 존재하며, 또는 R^1 및 R^2 는 함께 옥소기를 나타내는데 이 경우 이중 결합이 b 위치에 존재하거나 또는 a 위치 및 b 위치에 존재하며;

R^3 는 α - 또는 β -배열을 갖는 메틸기를 나타내고;

R^4 및 R^5 는 서로 같거나 상이할 수 있는 것으로서, 수소 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{3-8} 시클로알킬기, C_{6-12} 아릴- C_{1-4} 알킬기, C_{6-12} 탄소고리 아릴기, 및 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{2-4} 알카노일, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 니트로, 카르바모일 및 C_{2-4} 알카노일아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 지니는 C_{6-12} 탄소고리 아릴기로부터 선택되거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 하나 이상의 5- 또는 6-멤버 고리를 포함하는 헤테로고리기를 형성하고;

X는 2~5개의 탄소 원자를 가지는 폴리메틸렌기를 나타내거나, 또는 $-CO.NR^4R^5$ 부분에 부착된 메틸렌기 이외의 메틸렌기가 산소 원자로 치환되는 상기 폴리메틸렌기의 옥사기-함유 유사체를 나타내거나, 또는 2개 이하의 이중 결합을 함유하는 상기 폴리메틸렌기의 불포화 유사체를 나타내지만, 조건부로서,

- i) R^3 가 α -CH₃이고 X가 (CH₂)₂인 경우, R^4R^5N- 은 아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 이미다졸릴 또는 트리아졸릴기를 나타내지 않으며;
- ii) R^3 가 α -CH₃이고 X가 (CH₂)₃인 경우, R^4R^5N- 은 모르폴리노가 아니며;
- iii) R^3 가 α -CH₃이고 X가 O(CH₂)₂인 경우, R^4R^5N- 은 디메틸아미노가 아니다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R^1 이 히드록시기를 나타내거나 또는 대사적으로 불안정한 O-보호기로 치환된 히드록시기를 나타내는 화학식(1)의 화합물.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제 1 항에 있어서, R^4R^5N- 가, R^4 및 R^5 가 부착된 질소 원자 이외에 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하고 하나 이상의 5- 또는 6-멤버 고리를 포함하는 헤�테로고리기를 나타내는 화학식(1) 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, R^4R^5N- 가 피페리디노, 모르폴리노 또는 티아모르폴리노기를 나타내는 화학식(1) 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, X가 화학식 $-CH_2-(CH=CH)_m-(CH_2)_n-$ (여기서, m은 0, 1 또는 2이고 n은 0 이거나 또는 $2m + n = 1$, 2, 3 또는 4를 만족시키는 정수임)을 나타내는 화학식(1) 화합물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, X가 화학식 $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_q-$ (여기서, p는 0, 1, 2 또는 3 이고, q는 1, 2, 3 또는 4 이고 p + q는 4 를 초과하지 않음)를 나타내는 화학식(1) 화합물.

청구항 8.

하기의 화합물:

3β -히드록시-20-에피-콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드;

3-옥소-20-에피-콜-4-엔산, 피페리딘 아미드;

3β -히드록시콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드; 및

3-옥소콜-4-엔산, 피페리딘 아미드.

청구항 9.

하기의 화합물:

3β -히드록시콜-5(6)-엔산, 모르폴린 아미드;

3-옥소콜-4-엔산, 모르풀린 아미드;

3β -히드록시콜-5(6)-엔산, 티아모르풀린 아미드;

3-옥소콜-4-엔산, 티아모르풀린 아미드;

3β -히드록시콜-5(6)-엔산, 디이소프로필 아미드;

3-옥소콜-4-엔산, 디이소프로필 아미드;

3β -히드록시-24,24a-비스호모-콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드;

3-옥소-24,24a-비스호모-콜-4-엔산, 피페리딘 아미드;

3β -히드록시-20-에피-24-호모-22-옥사콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드;

3β -히드록시-20-에피-22-옥사콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드;

3-옥소-20-에피-22-옥사콜-4-엔산, 피페리딘 아미드;

3β -히드록시콜-5(6),22-디엔산, 피페리딘 아미드;

3-옥소-20-에피-콜-1,4-디엔산, 피페리딘 아미드;

3-옥소콜-1,4-디엔산, 피페리딘 아미드;

3β -히드록시-20-에피-24-호모-23-옥사콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드; 및

3-옥소-20-에피-24-호모-23-옥사콜-4-엔산, 피페리딘 아미드.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

제 1 항에 정의되어 있는 바와 같으나 제 1 항의 조건부를 따르지 않는 화합물을, 1종 이상의 생리학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와의 혼합물로서 포함하는, 세포 조절 활성을 가지는 약학적 조성물.

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 신규한 스템을 유도체에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 17-위치 결사슬이 아미노기에서 종결되고 세포 조절 활성(cell modulating activity)을 나타내는 스템을 유도체에 관한 것이다.

배경기술

비타민 D₃ 와 같은 9,10-세코 스템을 유도체는 칼슘 및 인의 장내 흡수를 촉진하고, 칼슘 및 인의 충분한 혈중 농도를 유지하고, 부갑상선 호르몬의 존재하에 골액실(bone fluid compartment)로부터 칼슘의 이동을 자극함으로써 칼슘의 대사에 중대한 역할을 차지하는 것으로 알려져 있다. 비타민 D가 간에서는 25-위치에서 그리고 신장에서는 1 α -위치에서 생체 내 히드록시화되고 이에따라 얻어지는 1 α ,25-디히드록시 대사산물이 생물학적 활성 물질이라는 것이 발견된 이후로, 예를 들어 1 α 및 24R- 또는 25-위치에서 히드록시화되는 비타민 D 유사체에 관한 광범위한 연구가 수행되어 왔다.

또한, 천연 대사산물인 1 α ,25-디히드록시 비타민 D₃는 세포 대사에 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 이러한 세포 조절 작용으로는 세포 성숙 및 분화의 자극, 면역 억제 작용 및 면역강화 작용(예를들어, 항균성 산소대사산물의 생성 및 백혈구의 주화성 반응을 자극함으로써)이 있다. 그러나, 1 α ,25-디히드록시 비타민 D₃와 같은 화합물의 칼슘 대사에 미치는 작용으로 인하여 이 기술분야에서 상기 화합물을 사용하는 것은 일반적으로 불가능한데, 이는 원하는 세포 조절 작용을 유도하기에 충분한 상기 화합물 용량(dose)으로 인해 허용불가능한 칼슘과다증이 초래될 수 있기 때문이다.

따라서, 세포 대사에 바람직한 효과를 미치면서 칼슘 대사에의 작용이 감소되는 새로운 비타민 D 유사체를 합성하려는 시도가 이루어졌다. 이러한 시도를 통해 제안된 상기 유사체의 대표적인 예들이 WO-A-9309093호, WO-A-9426707호, 및 WO-A-9525718호에서 기술되어 있으며, 상기 특허 출원의 개시 내용은 본원에 참조로 인용된다.

오늘날, 이러한 비타민 D 유사체는 비타민 D 반응성 유전자의 조절을 포함한 수용체-매개(특히 핵 수용체-매개) 과정을 통해 세포 성장 및 분화에 대한 일반적인 조절제로 작용하는 것으로 판단된다(M.R. Waters, Endoc. Rev. 13, pp. 719-764[1992]). 또한, 세코 스템로이드 5,7,10(19)-트리엔계 또는 유사한 19-노르 세코 스템로이드 5,7-디엔계는 어떤 형태의 세포 조절 활성에 필수적인 것으로 판단된다. 따라서, 비타민 D 유사체를 연구하는 연구원들은 A-고리 및 17-위치

결사슬을 변경시켰고 또 어떤 경우에는 C- 및/또는 D-고리를 변경하거나 삼지어는 제거하는 것과 같이 전체 분자 골격을 변경시킴으로써, 트리엔 또는 공액 디엔계를 유지하고자 하였다(Gui-Dong Zhu 등, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 6, pp.1703-1708 [1996]; K. Sabbe 등, Bioorganic & Med. Chem. Lett. 6, 1697-1702 [1996]).

최근에는, 비타민 D 유사체에 대한 비계놈성 신속 반응(non-genomic response)의 관찰이 보고되었는데, 이는 세포막에 위치한 비타민 D 수용체와의 상호작용에서 비롯되는 것으로 판단되었다(A.W.Norman 등, J. Steroid Biochem. 및 Mol. Biol. 56, pp.13-22 [1996]). 또한, 이러한 비계놈성 신속 작용은 $1\alpha,3\beta,25$ -트리히드록시콜레스타-5,7-디엔, 즉 세코스테로이드가 아닌 $1\alpha,25$ -디히드록시 비타민 D₃에 의하여 유도될 수 있으며, 이는 일반적 비타민 D 트리엔의 6,7-s-시스를 의태하려는 프로-비타민의 능력때문이라는 것이 보고되었다(상기의 Norman 문헌 참조). 그러나, 상기 프로-비타민은 세포 성장 및 분화의 조절의 기초가되는 것으로 판단되는 게놈 작용을 유도하려는 능력이 거의 없는 것으로 보고되었다(상기의 Norman 문헌 참조). 또한, 상기 프로-비타민은 피부에 관한 비타민 D의 대표적인 작용을 나타내지 않는 것으로 보고되었다(R. Gniadecki 등, British J. Dermatol. 132, pp.841-852 [1995]).

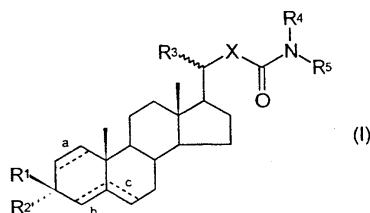
발명의 상세한 설명

본 발명은 완전한 사고리 핵을 가짐으로써 비타민 D 유사체의 세코스테로이드 트리엔계가 없을뿐 아니라 상기 트리엔계의 공액 형태 이성체를 의태하려는 능력을 가지지 않는 간단한 스테롤 유도체 부류는, 여러가지 암세포계의 성장을 억제하고 분화를 촉진하려는 능력으로 평가되는 바와같이 세포 성장 및 분화의 조절에 우수한 효과를 나타낸다는 놀라운 발견에 기초한 것이다. 이러한 스테롤 유도체는 예를들어 쥐에있어서의 혈중 칼슘 및 인 농도에 관한 그의 작용을 측정하였을 때 낮은 칼슘 농도를 나타내기 때문에 유리한 치료 계수를 갖는 것이다.

본 발명의 화합물은 5(6)-위치에서 이중 결합 및 아미드-종결 17-위치 결사슬을 갖는 3β -스테롤(및 이의 O-보호기 유도체)를 포함할 뿐 아니라, 4-엔 또는 1,4-디엔 이중 결합을 가지는 상응하는 17-치환 스테로이드-3-온을 포함한다.

따라서, 본 발명의 한 구현예에 따라, 하기 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:

화학식 1



상기 식에서, R¹은 히드록시기 또는 보호된 히드록시기를 나타내고, R²는 수소 원자를 나타내는데 이 경우 이중 결합이 c에서 존재하며, 또는 R¹ 및 R²는 함께 옥소기를 나타내는데 이 경우 이중 결합이 b에서 또는 a 및 b에서 존재하며;

R³는 α - 또는 β -배열을 갖는 메틸기를 나타내고;

R⁴ 및 R⁵는 서로 같거나 상이할 수 있는 것으로서, 수소 원자, 지방족기, 시클로지방족기, 아릴지방족(araliphatic)기 및 아릴기로부터 선택되거나 또는 이들이 부착되는 질소 원자와 함께 헤테로고리기를 형성하는 것이고;

X는 2-5 탄소수를 가지는 폴리메틸렌기를 나타내거나, 또는 -CO.NR⁴R⁵ 부분에 부착되는 것이 아닌 다른 메틸렌기가 산소 원자로 치환되는 상기 폴리메틸렌기의 옥사기-함유 유사체를 나타내거나, 또는 두 개 이하의 이중 결합을 함유하는 상기 폴리메틸렌기의 불포화 유사체를 나타낸다.

R¹이 보호된 히드록시기인 경우, 이는 예를들어, 당업계에 일반적으로 알려져있는 것과 같은 어떤 적당한 분해가능한 보호기를 포함할 수 있다. 대표적인 기로는 (i)실릴기(예, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴 또는 메톡시에톡시메틸과 같은 트리(저급 알킬)실릴기; 트리페닐실릴과 같은 트리(알릴)실릴기; 및 혼합된 알킬-아릴실릴기)와 같은 에스테르화기, 산소 원자에 의해 임의적으로 치환된 저급(예, C₁-C₆) 알킬기(예, 메톡시, 메톡시메틸 또는 메톡시에톡시메틸),

및 고리형 에테르기(예, 테트라히드로푸란일), 및 (ii)저급(예, C₁-C₆) 알카노일(예, 아세틸, 프로파오닐, 이소부티릴 또는 피발로일), 아로일(예, 벤조일 또는 4-페닐아조벤조일과 같이 7-15 탄소수를 함유하는 것), 저급(예, C₁-C₆) 알칸 술포닐(예, 메탄 술포닐 또는 할로겐화 메탄 술포닐) 및 아렌 술포닐(예, p-톨루엔 술포닐)과 같은 에스테르화기가 있다.

화학식 (I) 화합물의 이러한 O-보호기 유도체는 R¹이 히드록시기를 나타내는 활성 화합물(I)의 제조에 유용하게 사용되며 상기 O-보호기가 생체내에서 대사작용적으로 변화될 수 있는 경우에는 치료에 직접 사용될 수도 있는 것이다.

화학식 (I)의 R³가 α -배열의 메틸기인 경우, 그 화합물은 콜레스테롤과 같은 20R 배열 특징을 가지며, R³가 β -배열인 경우, 그 화합물은 상응하는 에피 유도체의 20S 배열을 가진다. 또한, 본 발명은 상기 두 이성체의 혼합물을 포함한다는 것을 알 수 있다.

R⁴ 및 R⁵로 나타내어지는 지방족기의 예로는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸기와 같은 저급(예, C₁-C₆) 알킬기를 들 수 있다. 시클로지방족기의 예로는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실기와 같은 저급(예, C₃-C₈) 시클로알킬기를 들 수 있다. 아릴지방족기의 예로는 벤질 또는 펜에틸과 같은 C₆₋₁₂ 아릴-C₁₋₄ 알킬기가 있다. 아릴기의 예로는 할로(예, 클로로 또는 브로모), 메틸과 같은 저급(예, C₁-C₄) 알킬, 메톡시와 같은 저급(예, C₁-C₄) 알콕시, 아세틸과 같은 저급(예, C₂-C₄) 알카노일, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노와 같은 알킬아미노 또는 디알킬아미노, 니트로, 카르바모일 및 아세트아미도와 같은 저급(예, C₂-C₄) 알카노일아미노로부터 선택된 하나 이상의 치환체를 임의적으로 가지는 페닐 또는 나프틸과 같은 C₆₋₁₂ 탄소고리 아릴기를 들 수 있다.

R⁴R⁵N-기가 헤테로고리를 나타내는 경우, 이는 대표적으로 O, N 및 S로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유할 수 있으며, 예를 들어 5- 또는 6- 고리 멤버를 가지는 하나 이상의 고리를 포함할 수 있다. 따라서, 대표적인 헤테로고리 R⁴R⁵N-기의 예로는 N-부착 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 모르폴리노, 티아졸리디닐 및 티아모르폴리노가 있다.

상기 기 X는 예를 들어 다음 화학식 -CH₂-(CH=CH)_m-(CH₂)_n-(식중, m은 0, 1 또는 2이며, n은 0 이거나 또는 2m + n = 1, 2, 3 또는 4를 만족시키는 정수이다)으로 나타내어질 수 있다. 또는 그렇지 않으면, X는 다음 화학식 -(CH₂)_p-O-(CH₂)_q-(식중, p는 0, 1, 2, 또는 3이고, q는 1, 2, 3 또는 4이고 p+q는 4를 넘지 않는다면)으로 나타내어질 수 있다.

O-보호기가 대사적으로 변화를 일으키기 쉬운 것인 O-보호기 유도체를 포함하며 칼슘혈 작용(calcaemic effect)이 실제로적으로 있는 본 발명에 따른 화합물의 활성으로 인하여, 상기 본 발명의 화합물은 척수발생 종양증과 같은 종양성 질환뿐 아니라 뇌, 유방, 위, 위장관, 전립선, 췌장, 요생식관(남성 및 여성) 및 폐 종양성 질환의 단독 치료제 또는 치료보조제로서 사용된다. 쥐 귀의 천공부를 막음을 촉진하려는 상기 화합물의 능력으로부터, 상기 화합물은 단독 치료제 또는 치료보조제로서, 또는 창상 치유를 촉진하기 위한 약물로서 사용될 수 있다는 것을 알 수 있다. 또한, 상기 화합물은 감염의 화학요법 치료, 또는 단핵 식세포가 관련되는 기타 치료 요법, 예를 들어 골 질환(예, 골다공증, 골부족증, 및 구루병 또는 신장 골영양장애에서와 같은 골영양장애), 자가면역질환, 숙주 이식 반응, 이식편 거부, 염증성 질환(면역염증성 반응 포함), 종양 및 이상증식, 근질환, 장질환, 및 척추염 심장 질환의 치료에서 단독치료제 또는 치료보조제로서 유용하게 사용될 수 있다. 그 밖에, 상기 화합물은 부갑상선 호르몬(예, 혈중 칼슘 항상성에서와 같은)의 억제, 피부과적 질환(예, 좌창, 탈모증, 습진, 가려움증, 건선, 피부노화, 및 광노화), 고혈압, 류머티스성 관절염, 건선 관절염, 2차 부갑상선증, 천식, 인식 손상 및 노인성 치매(알츠하이머병 포함)의 치료, 사람 및 동물의 수정능력 조절, 및 혈액 응고를 수반하는 질환의 치료(예, 존재하는 응혈의 용해 및/또는 응고의 억제에 의하여)에 유용하게 사용된다. 본 발명은 상기 증상들의 치료 또는 예방을 위한 상기 화합물의 용도 및 이러한 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 의약품의 제조를 위한 상기 화합물의 용도를 포함한다.

본 발명에 따른 활성 화합물은 어떤 적절한 경로에 의한 투여, 예를 들어 경구 투여(설하 투여 포함), 비경구 투여, 직장내 투여 또는 흡입 투여용으로 제형화될 수 있으며, 이와 같이 제형화되는 약학적 조성물은 본 발명의 특징을 구성한다.

경구투여 가능한 조성물은 필요한 경우, 한 종 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 함유할 수 있으며, 고체 또는 액체로 존재할 수 있다. 이러한 조성물은 예를 들어 정제, 코팅된 정제, 캡슐, 구중정, 수성 또는 유성 혼탁액, 용액, 에멀션, 시럽, 엘리시르 및 사용에 앞서 물 또는 다른 적당한 액체 부형제를 이용하여 재구성하기에 적당한 건조 제품을 포함한 어떤 적당한 형태를 가질 수 있다. 상기 조성물은 용량 단위 형태로 제조되는 것이 바람직하다. 본 발명에 따른

정제 및 캡슐은 필요한 경우, 결합제(예, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐피롤리돈), 충전제(예, 락토오스, 당, 옥수수 전분, 인산칼슘, 소르비톨 또는 글리신), 윤활제(예, 스테아르산마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카), 붕해제(예, 감자 전분), 또는 약학적으로 허용 가능한 습윤제(예, 황산라우릴나트륨)과 같은 통상적인 성분을 함유할 수 있다. 정제는 당업계에 잘 알려져 있는 방법에 따라 코팅될 수 있다.

액체 조성물은 혼탁제(예, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 스테아르산알루미늄겔, 또는 수소화 식용 지방), 에멀션화제(예, 레시틴, 소르비탄, 모노올레이트 또는 아카시아), 식용 기름등의 비수성 부형제(예, 땅콩 기름, 아몬드 기름, 및 분별 증류된 코코넛 기름과 같은 식물성 기름, 어류의 간기름, 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜, 또는 에틸 알콜과 같은 오일상 에스테르), 방부제(예, 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산)과 같은 통상적인 첨가제를 함유할 수 있다. 액체 조성물은 용량 단위 제품이 얻어지도록 예를 들어 젤라틴으로 적절하게 캡슐화될 수 있다.

비경구적 투여용 조성물은 발열물질이 없는 살균수, 과산화물이 없는 살균 올레산에틸, 탈수 알콜 또는 프로필렌 글리콜, 또는 탈수 알콜/프로필렌 글리콜 혼합물과 같은 주사가능한 액체 담체를 이용하여 제형화될 수 있다. 이러한 비경구 투여용 조성물은 정맥, 복막 또는 근육내로 주사될 수 있다.

직장 투여용 조성물은 코코아 버터 또는 기타 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 기제를 이용하여 제형화될 수 있다.

흡입 투여용 조성물은 규제 용량 형태(metered dose form)와 같은 자주식 운반용으로 적절히 제형화될 수 있다. 이러한 제형의 예로는 정량 투여 밸브(metering dispense valve)를 구비하는 에어로졸 용기에 채워지는 할로겐화 탄화수소와 같은 분사제의 혼탁액을 들 수 있다.

본 발명의 조성물은 저장 수명을 연장시키기 위하여 아스코르브산, 부틸화 히드록시아니졸 또는 히드로퀴논과 같은 항산화제를 함유하는 것이 바람직 할 수 있다.

상기 조성물이 용량 단위 형태로 제형화되는 경우, 이러한 조성물은 본 발명의 활성 화합물을 단위 용량 형태당 0.2-2500 μg , 예를 들어 0.4-500 μg 의 양으로 함유할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 필요한 경우, 한 종 이상의 다른 활성 성분을 함유 할 수도 있다.

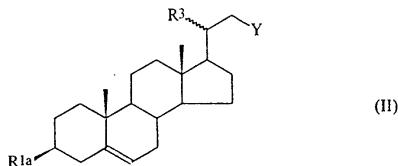
본 발명에 따른 화합물의 적당한 일일 용량은 치료되는 증상의 심각성, 환자의 연령, 체중 및 상태와 같은 인자에 따라, 예를 들어 0.4-5000 μg 의 범위, 특히 0.8-1000 μg 의 범위일 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 어떤 적당한 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어 본 발명의 화합물은 원하는 결사슬의 전구체를 함유하는 화합물을, 원하는 17-위치 결사슬을 형성하도록 작용하는 한 종 이상의 반응물과 하나 이상의 단계로 반응시킨 다음, 필요하다면 어떤 O-보호기를 제거하고, 3 β -올을 3-온으로 산화시켜서 5(6)-엔을 4-엔으로 이성체화시키고, 산화시켜서 1,4-디엔을 형성함으로써 제조할 수 있다.

원하는 결사슬을 형성하기 위한 적당한 방법으로는 상술한 WO-A-9309093호 및 WO-A-9426707호에서 설명된 방법이 있다.

예를 들어, X가 위에서 정의한 바와같이 $-\text{CH}_2-(\text{CH}=\text{CH})_m-(\text{CH}_2)_n-$ 인 화학식(I)의 화합물은 하기 화학식(II)의 화합물을 적절히 반응시켜서 제조할 수 있다:

화학식 2



상기 식에서, R^{1a} 는 보호된 히드록시기를 나타내고,

R^3 는 상기에 정의된 바와 같고,

Y는 옥소 또는 포스포라닐리덴기; 금속화 실란 또는 술폰기; 기 $-(CH_2)_xL$ (여기서, x는 0, 1 또는 2이고 L은 이탈기 (예, 저급 알킬 술폰닐옥시, 저급 플루오로알킬 술폰닐옥시 또는 아릴 술폰닐옥시와 같은 술폰에이트 에스테르기, 또는 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 원자)를 나타냄); 또는 $-(CH_2)_yR^6$ 기 (여기서, y는 0, 1, 2 또는 3이고 R^6 는 시아노기 또는 에스테르화된 카르복시 또는 티오카르복시기 (예, 알콕시카르보닐, 아르알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알킬티오카르보닐, 아르알킬티오카르보닐 또는 아릴티오카르보닐기를 나타냄)를 나타낸다.

X가 폴리메틸렌기 (즉, $m=0$)를 나타내는 화학식(1) 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 반응으로는 하기의 (1) 내지 (3)의 반응이 있다.

(1) Y가 상술한 바와같이 $-(CH_2)_xL$ 기를 나타내는 화학식(I)의 화합물과 하기 화학식(III)의 아미드의 금속화 또는 이금속화 염의 반응:

화학식 3



상기 식에서, R^4 및 R^5 는 상술한 바와같다. 대표적인 염으로는 리튬염과 같은 알칼리 금속염이 있으며 이러한 염은 리튬디이소프로필아미드와 같은 염기와의 반응에 의하여 제조될 수 있다.

(2) 직접적으로는 에스테르 또는 티오에스테르의 가아민분해에 의하여 또는 간접적으로는 에스테르, 티오에스테르 또는 니트릴의 가수분해에 의해 얻은 상응하는 유리산을 통해 또는 이로부터 얻은 산 할로겐화물을 통해 R^6 의 에스테르, 티오에스테르 또는 시아노기를 원하는 아미드기로 전환하기위한, Y가 상술한 바와같은 $-(CH_2)_yR^6$ 기를 나타내는 화학식(2) 화합물의 반응. 화학식(2)의 니트릴은 R^4 및 R^5 가 수소 원자인 화합물(1)이 직접 얻어지도록 부분적으로 가수분해될 수 있음을 알 수 있다.

(3) Y가 상술한 바와같이 $-(CH_2)_xL$ 을 나타내는 화학식(2) 화합물과, 하나의 탄소 분절을 도입할 수 있는 금속 사아나이드 또는 금속화 트리티안과 같은 화합물의 반응, 및 이와같이 도입된 탄소 분절의 원하는 $-CO.NR^4R^5$ (예를들어, 상기 방법(2)에 대하여 기술된 것)로의 전환.

X가 불포화 (즉, $m=1$ 또는 2인 경우) 되어있는 화합물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 반응으로는 하기의 반응(4)를 들 수 있다:

(4) Y가 옥소기를 나타내는 화학식(2) 화합물과 화학식(4) 화합물의 비티히 타입 반응.

화학식 4



상기 식에서, X^1 은 2 개이하의 탄소수를 함유하는 알킬렌 또는 알케닐렌기이고; R^h 는 탄화수소기 (예, 알킬 또는 아르알킬 또는 페닐과 같은 아릴기)이고; R^c 는 상술한 바와같은 카르바모일기 $-CO.NR^4R^5$ 또는 이러한 기로 전환될 수 있는 전구체 (예, 에스테르, 티오에스테르 또는 시아노기)이다. R^c 가 전구체 기를 나타내는 경우, 상기 반응후에는 예를들어 상기 방법(2)에서 기술한 바와같은 $-CO.NR^4R^5$ 를 생성하기 위한 전환이 수행된다. 또는 그렇지 않으면, 상기 포스포란(4)대신에 하기 화학식 (5)의 금속화 실란 또는 하기 화학식 (6)의 금속화 술폰이 사용될 수 있다.

화학식 5

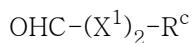


화학식 6



상기 식에서, X^1 , z , R^h 및 R^c 는 상술한 바와같고 M은 금속 원자 (예, 리튬 또는 나트륨과 같은 알칼리 금속)를 나타낸다. 이러한 경우에 있어서, 상기 반응후에는 예를들어 나트륨 아말감을 사용하여 필요한 이중 결합을 형성하기 위한 상기 히드록시슬픈 중간체의 환원이 수행된다. 또한 이러한 유형의 반응은 Y가 포스포라닐리덴기 $P(R^h)_3$ 인 화학식(2) 화합물, 또는 Y가 $-Si(R^h)_3$ 또는 $-SO_2R^h$ 인 화합물(2)의 금속화 유도체와 함께 하기 화학식(7)의 알데히드를 사용하여 수행될 수도 있다.

화학식 7

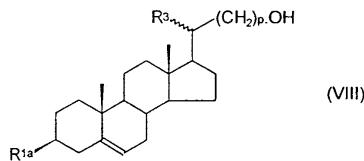


상기에서, R^h , X^1 , z 및 R^c 는 위에서 정의한 바와 동일한 의미를 갖는다.

X가 전술한 바와같이 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 기인 화학식(1) 화합물은 예를들어 하기의 반응 (5)-(7)에 의하여 제조될 수 있다:

(5) 하기 화학식(8)의 화합물과 하기 화학식(9)의 화합물의 반응후, 필요한 경우 상기 반응(2)에서 나타낸 바와같은 원하는 기 $-CO.NR^4R^5-$ 를 생성하기 위한 전구체기 R^c 의 전환:

화학식 8



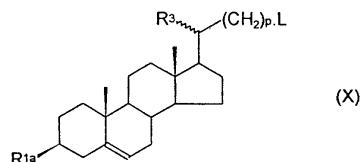
화학식 9



상기 식에서, R^{1a} , R^3 , p , R^c , L 및 q는 위에서 정의한 바와같다.

(6) 하기 화학식 (10)의 화합물과 화학식(11)의 화합물의 반응후, 필요한 경우 상술한 바와같은 원하는 기 $-CO.NR^4R^5-$ 를 생성하기 위한, 전구체기 R^c 의 전환:

화학식 10



화학식 11



상기 식에서, R^{1q} , R^3 , L, p, R^c 및 q는 상술한 바와같고, L은 트리플루오로아세테이트, 토실레이트 또는 트리플루오로메탄과 같은 고반응성 이탈기인 것이 바람직하다.

(7) q가 2인 경우, 상기 화학식(8) 화합물과 하기 화학식(12) 화합물의 아크릴레이트 에스테르의 마이클 첨가 반응후, 상술한 바와같은 원하는 기 $-CO.NR^4R^5-$ 로의 상기 에스테르기의 전환:

화학식 12



상기 식에서, R^e 는 에스테르화기 (예, 저급 알킬 또는 아릴기와 같은 탄화수소기)이다.

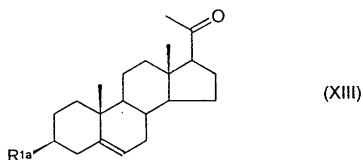
R^c 가 카르바모일기 $-CO.NR^4R^5$ 인 화학식(3)의 화합물과 같은 물질은 예를들어, 적당한 ω -할로알카노일 (예를들어, q가 3인 본 발명의 화합물을 합성하는데 요구되는 경우에는 4-브로모부티릴 클로라이드) 와 아민 R^4R^5NH (여기서, R^4 및 R^5 는 상술한 바와같음)의 반응에 의하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 화학식(8) 화합물과의 뒤이은 커플링 반응에서 유리되는 산과 반응하기에 충분한 과량의 염기가 이탈되도록 과량 물의 염기를 사용하여 현장에서, 즉 뒤이은 정제없이 제조하는 것이 편리하다.

생성물의 보호된 히드록시기 R^{1a} 를 히드록시기 R^1 으로 전환하는 것은 예를들어, 문헌에 기재된 바와같은 통상적인 보호기 제거 방법을 이용하여 수행될 수 있다. 따라서, 에스테르화 보호기는 알칸올에서 예를들어 알칼리금속 알콕사이드를 이용한 염기성 가수분해에 의하여 제거될 수 있다. 실릴기와 같은 에스테르화 보호기는 산 가수분해에 의하여 제거될 수 있거나 또는 플루오르화물 염 (예, 테트라부틸암모늄 플루오라이드와 같은 테트라알킬암모늄 플루오라이드)으로 처리함으로써 제거될 수 있다. 상기의 반응들에서 일반적으로 이용되는 강염기성 조건을 고려할 때 원하는 17-위치 결사슬을 형성하기위한 동족체화 반응시에, 산에 대하여 불안정하지만 염기에 대하여는 안정한 실릴 보호기를 사용하는 것이 특히 유리하다는 것을 알 수 있다.

화학식(1)의 3β -올을 상응하는 3α -온으로 전환하는 것은 스웨른 산화 (Swern oxidation)에서와 같이 적절한 산화제를 이용하여 수행될 수 있으며, 이러한 산화는 4-엔-3-온 형태로의 자발적 이성체화에 의하여 일반적으로 달성될 수 있다. 1,4-엔-3-온 형태가 요구되는 경우에는, 예를들어 t-부탄올에서 이산화셀레늄과의 반응에 의하여 또는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논을 이용한 탈수소화에 의하여 추가의 이중 결합을 생성할 수 있다.

Y가 옥소를 나타내는 화학식(2)의 출발 물질은 하기 화학식(13)의 공지된 프레그네놀론(pregnanolone)를 알콕시메틸렌 포스포란 또는 기타 일탄소원자 알콕시 일리드와 비티히 반응시켜서 제조할 수 있다:

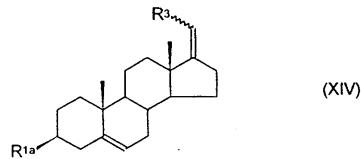
화학식 13



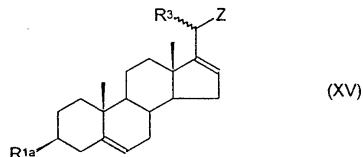
상기 식에서, R^{1a} 는 전술한 바와 같다.

또는 그렇지않으면, 공지된 스테로이드-5(6)-엔-17-온을 비티히 반응시켜서 하기 화학식(14)의 화합물을 생성한 후, 이를 친디엔체(예, 포름알데히드 또는 이의 작용적 균등물 또는 프로파라길 에스테르)와 반응시켜서 하기 화학식(15)의 화합물을 생성할 수 있다:

화학식 14



화학식 15



상기 식에서, R^{1a} 및 R^3 는 상술한 바와 같고, Z 는 $-CH_2OH$ 또는 $-CH=CH.CO.OR^h$ (여기서, R^h 는 위에서 정의한 바와 같음)이다. Z 가 $-CH_2OH$ 인 경우, 이는 Y 가 옥소인 화합물을 형성하기 위한 산화에 의하여 또는 술폰에이트 에스테르 형성 (토실화)에 의하여 또는 바람직하게는 할라이드 이온에 의한 친핵성 치환에 의하여 $-CH_2Y$ 기로 전환됨으로써, Y 가 $- (CH_2)_xL$ (여기서, x 는 0임)인 화합물을 생성할 수 있다. 상기 16,17-이중 결합은 쉽게 환원되고 또 어떤 적절한 반응 단계에서 수행되는 수소화에 의하여 제거될 수 있는 것이다.

본 발명에 따른 화합물의 제조에서 유용하게 사용되는 상기 출발 물질 및 기타 중간체의 제조 방법이 다음 문헌 [Batcho 등, Helv.Chim. Acta. 64, pp.1682-1687 (1981); Midland 등, Tetrahedron Lett. 23(20), pp.2077-2080(1982); Krubiner 등, J. Org. Chem. 31, pp.24-26 (1965); 및 Dauben 등, J. Am. Chem. Soc. 103, pp. 237-238 (1980)]에 기술되어 있다.

실시예

하기의 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이다.

제조예 1

3β -트리이소프로필실릴옥시프레근-5(6)-엔-20-카르복스알데히드 [화학식(2)- $R^{1a}=(i-Pr)_3SiO$, $R^3=CH_3$, $Y=O$]

테트라하이드로푸란 (50ml) 및 톨루엔 (50ml)의 혼합물에 용해된 메톡시메틸-트리페닐포스포늄 용액 (9.87g)을 0 °C에서, 리튬 디이소프로필아미드 (테트라하이드로푸란에 용해된 14.46ml의 1.5M 용액)으로 처리하였다. 30분후, 톨루엔(4ml)에 용해된 3β -트리이소프로필실릴프레근-5(6)-엔-20-온(6.3g) 및 톨루엔 씻는액(2ml)를 적가하고, 얻어지는 혼합물을 0 °C에서 1 시간동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 다음에, 상기 혼합물을 염화암모늄으로 처리하고 에틸 아세테이트로 추출하여 중간체인 20-메톡시메틸리덴 화합물을 얻고 이를 크로마토그래피 정제하였다: NMR ($CDCl_3$) 80.63 (18-H's), 3.33 (OCH_3), 5.6 (6-H).

상기 중간체를 아세트산(54ml), 물(2.4ml) 및 테트라하이드로푸란(27ml)의 혼합물에 녹이고, p-톨루엔술폰산(240mg)으로 처리하고 밤새 교반하였다. 얻어지는 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 용매를 제거하여 상기 표제 화합물의 3-탈실릴화 유사체를 얻었다(4.23g). NMR ($CDCl_3$) 80.63, 0.72 (두개 시스날, 18-H's), 1.0 (19,20-H's), 5.23 (6-H), 10.7 ($HC=O$); IR ($CDCl_3$) ν_{max} 1770 cm^{-1} .

이미다졸 (2.415g)을 함유하는 메틸렌 클로라이드(8.5ml)에 용해된 상기 탈실릴화된 중간체를 트리이소프로필실릴 클로라이드(1.86 ml)로 처리하고, 얻어지는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어지는 생성물을 에틸아세테이트로 추출하고, 물로 씻고, 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 상기 표제의 화합물을 얻었다.

제조예 2

20 α - 및 20 β -히드록시메틸-3 β -트리이소프로필실릴옥시프레근-5(6)-엔 [화학식(2)-R^{1a}=(i-Pr)₃SiO, R³=CH₃, Y=OH]

메탄올(12ml) 및 벤젠(1.2ml)의 혼합물에 용해된 제조예 1로부터 제조한 20-카르복스알데히드 용액을 수소화붕소나트륨(800mg)으로 처리하고, 실온에서 1시간동안 교반하고, 냉각하고, 염화암모늄으로 처리하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 상기 추출물로부터 용매를 제거하여 상기 표제 화합물을 얻고 이를 크로마토그래피하여 20 α - 및 20 β -배열로 각각 지정되는 덜 극성의 이성질체와 더 극성의 이성질체로 분리하였다.

제조예 3

20 α -토실옥시메틸-3 β -트리이소프로필실릴옥시프레근-5(6)-엔 [화학식(2)-R^{1a}=(i-Pr)₃SiO, R³=CH₃, Y=OTs]

페리딘(0.355ml)을 함유하는 메틸렌 클로라이드에 용해된 제조예 2로부터 얻은 더욱 극성의 알콜 용액(310mg)을 토실 클로라이드(243mg)로 처리하고, 실온에서 3시간동안 교반하고, 중탄산나트륨 수용액 및 메틸렌 클로라이드로 처리하고, 밤새 교반하고 1,8-비스디메틸아미노나프탈렌(25mg)으로 처리하였다. 얻어지는 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고 얻어지는 추출물을 2% 염산, 중탄산나트륨 및 물로 순서대로 씻고, 건조 및 진공 응축하였다. 크로마토그래피하여 표제의 화합물(380mg)을 얻었다.

제조예 4

20 β -브로모메틸-3 β -트리이소프로필실릴옥시프레근-5(6)-엔 [화학식(2)-R^{1a}=(i-Pr)₃SiO, R³= β -CH₃, Y=Br]

제조예 3에서 제조한 토실레이트(380mg)를 아세토니트릴(12ml) 및 1,8-비스디메틸아미노나프탈렌(33mg)을 함유하는 1,2-디클로로에탄(12ml)의 혼합물에 용해시키고 브롬화리튬(621mg)으로 처리하고 3시간동안 환류 가열하면서 교반하였다. 얻어지는 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 씻은 다음 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물을 얻었다: NMR(CDCl₃) 80.66 (18-H's), 5.06 (6-H).

실시예 1

a) 3 β -트리이소프로필실릴옥시-20-에파-콜-5(6)-엔산 피페리딘 아미드 [화학식(1)-R¹=(i-Pr)₃SiO₂, R²=H, R³= β -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₂, c에서 이중 결합]

테트라히드로푸란(10ml)에 용해된 디이소프로필리튬 용액(3ml의 2M 용액)을 -78 °C까지 냉각하였다. 테트라히드로푸란(1ml 및 1ml 씻는액)에 용해된 N-아세틸피페리딘(914mg)을 부가하고, 얻어지는 혼합물을 1시간동안 실온으로 유지한 다음, 다시 -78 °C까지 냉각하였다. 상기 혼합물의 2/3를 제거하고, 나머지 혼합물에 테트라히드로푸란(1ml 및 1ml 씻는액)에 용해된 실시예 4의 브로마이드(107mg)를 부가하였다. 다음에, 헥사메틸포스포르아미드를 부가하고 얻어지는 혼합물을 -78°C까지 1시간동안 교반한 후 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어지는 생성물을 염화암모늄으로 처리한 후 에틸아세테이트로 추출하고, 씻고, 건조하고 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(120mg)을 얻었다: NMR (CDCl₃) 80.63 (18-H's), 3.30-3.2 (m, N-CH₂'s), 5.03 (6-H); IR(CDCl₃) ν_{max} 1620, 1440 cm⁻¹.

b) 3 β -히드록시-20-에파-콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드 [화학식(1) -R¹=OH, R²=H, R³= β -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₂, c에서 이중 결합]

테트라히드로푸란(1 ml)에 용해된 상기 a)의 생성물(120mg)을 테트라부틸암모늄 플루오라이드(테트라히드로푸란에 용해된 1 ml의 1M 용액)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 얻어지는 생성물을 염화메틸렌으로 추출하고, 물로 씻고, 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(88mg)을 얻었다: NMR (CDCl_3) δ 0.66 (18-H's), 0.93 (19,21-H's), 1.53 (피페리딘 고리의 3-5 H's), 3.26-3.2 (m, N- CH_2 's), 5.06 (6-H); v_{\max} 3400, 1620, 1440 cm^{-1} .

실시예 2

3-옥소-20-에피-콜-4-엔산, 피페리딘 아미드 [화학식(1)-R¹+R³=O, R³= β -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₂, b에서 이중 결합]

톨루엔(2.5 ml)에 용해된 알루미늄 이소프로록사이드(96mg) 용액을 시클로헥사논(0.5ml)를 함유하는 톨루엔(4.8ml)에 용해된 실시예 1(b)의 생성물(80mg)의 환류 용액에 적가하였다. 2시간동안 가열한 후, 상기 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 크로마토그래피 정제하여 표제 화합물(46mg)을 얻었다: NMR (CDCl_3) δ 0.66 (18-H's), 0.93 (21-H's), 1.1 (19-H's), 3.63 (m, N- CH_2 's), 5.46 (4-H); IR (CDCl_3) v_{\max} 1660, 1620, 1440 cm^{-1} .

실시예 3

a) 3 β -트리이소프로필실릴옥시콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드 [화학식(1)-R¹=(i-Pr)₃SiO₂, R²=H, R³= α -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₂, c에서 이중 결합]

제조예 2에서 얻은 덜 극성의 알콜을 제조예 3 및 4 및 실시예 1(a)에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) δ 0.66 (18-H's), 3.56 (m, N- CH_2 's), 5.03 (6-H); IR(CDCl_3) v_{\max} 1620, 1440 cm^{-1} .

b) 3 β -하드록시콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드 [화학식(1) R¹=OH, R²=H, R³= α -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₂, c에서 이중 결합]

상기 (a)로부터 얻은 생성물을 실시예 1(b)의 과정에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) δ 0.66 (18-H's), 0.96 (19,21-H's), 1.6 (피페리딘 고리의 3-5 H's), 3.3 (m, N- CH_2 's), 5.1 (6-H); v_{\max} 3600, 1620, 1440 cm^{-1} .

실시예 4

a) 3 β -옥소콜콜-4-엔산, 피페리딘 아미드[화학식(1)-R¹+R²=O, R³= α -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₂, b에서 이중 결합]

실시예 3(b)의 생성물을 실시예 2에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) δ 0.7 (18-H's), 1.1, 1.21 (19,21-H's), 3.26 (m, N- CH_2 's), 5.33 (4-H); IR(CDCl_3) v_{\max} 1660, 1620 cm^{-1} .

실시예 5

3 β -하드록시콜-5(6)-엔산, 모르폴린 아미드[화학식(1)-R¹=OH, R²=H, R³= α -CH₃, R⁴+R⁵=(CH₂)₂O(CH₂)₂, X=(CH₂)₂, c에서 이중 결합]

N-아세틸피페리딘대신에 N-아세틸모르핀을 사용한다는 것을 제외하곤, 실시예 3의 과정을 반복하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.63 (18-H's), 0.96 (19-H's), 3.2-3.7 (m, 모르풀린- CH_2 's), 5.1 (6-H); IR(CDCl_3) ν_{max} 3640-3200, 1620, 1430 cm^{-1} .

실시예 6

3-옥소콜-4-엔산, 모르풀린 아미드 [화학식(1)- $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{O}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 + \text{R}^5 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$, X= $(\text{CH}_2)_2$, b에서 이중 결합]

실시예 5의 생성물을 실시예 2에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.66 (18-H's), 3.1-3.7 (m, 모르풀린- CH_2 's), 5.5 (4-H).

실시예 7

3 β -히드록시콜-5(6)-엔산, 티아모르풀린 아미드 [화학식(1)- $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 + \text{R}^5 = (\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$, X= $(\text{CH}_2)_2$, c에서 이중 결합]

N-아세틸피페리딘대신에 N-아세틸티아모르핀을 사용한다는 것을 제외하곤, 실시예 3의 과정을 반복하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.63 (18-H's), 0.93 (19-H's), 2.3-2.7 (m, 티아모르풀린- CH_2 's), 3.1-3.8 (m, N- CH_2 's) 5.0-5.3 (b, 6-H); IR(CDCl_3) ν_{max} 3640-3100, 1620, 1430 cm^{-1} .

실시예 8

3-옥소콜-4-엔산 티아모르풀린 아미드 [화학식(1)- $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{O}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 + \text{R}^5 = (\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{CH}_2)_2$, X= $(\text{CH}_2)_2$, b에서 이중 결합]

실시예 7의 생성물을 실시예 2의 과정에 따라 처리하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.66 (18-H's), 1.13 (19-H's), 2.3-2.7 (m, 티아모르풀린- CH_2 's), 3.4-3.9 (m, N- CH_2 's) 5.5(4-H).

실시예 9

3 β -히드록시콜-5(6)-엔산, 디이소프로필 아미드 [화학식(1)- $\text{R}^1 = \text{OH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 + \text{R}^5 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, X= $(\text{CH}_2)_2$, c에서 이중 결합]

N-아세틸피페리딘대신에 N-아세틸디이소프로필아민을 사용하였다는 것을 제외하곤, 실시예 3의 과정을 반복하여 표제의 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.63 (18-H's), 0.96 (19-H's), 3.0-3.8 (m, 3-H, N-CH's), 5.0-5.3 (b, 6-H); IR (CDCl_3) ν_{max} 3640-3100, 1610, 1440 cm^{-1} .

실시예 10

3-옥소콜-4-엔산, 디이소프로필 아미드 [화학식(1)- $\text{R}^1 + \text{R}^2 = \text{O}$, $\text{R}^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $\text{R}^4 + \text{R}^5 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, X= $(\text{CH}_2)_2$, b에서 이중 결합]

실시예 9의 생성물을 실시예 2의 과정에 따라 처리하여 표제의 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.7 (18-H's), 1.17 (19-H's), 3.0-4.0 (m, N-CH's), 5.57 (s, 6-H).

실시예 11

3β -히드록시-24,24a-비스호모-콜-5(6)-엔산, 피페리딘 아미드 [화학식(1)-R¹=OH, R²=H, R³= α -CH₃, R⁴ + R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₄, c에서 이중 결합]

3β -트리이소프로필실릴옥시콜-5(6)-엔 산을 수소화알루미늄리튬으로 환원한 후 실시예 3의 과정을 반복하여 표제의 화합물을 얻었다.

실시예 12

3-옥소-24,24a-비스브로모-콜-4-엔산, 피페리딘 아미드 [화학식(1)-R¹+R²=O, R³= α -CH₃, R⁴ + R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)₄, c에서 이중 결합]

실시예 11의 생성물을 실시예 2의 과정에 따라 처리하여 표제의 화합물을 얻었다.

실시예 13

3β -히드록시-20-에피-24-호모-22-옥사콜-5(6)-엔산, 피페피딘 아미드 [화학식(1)-R¹=OH, R²=H, R³=CH₃, R⁴ + R⁵=(CH₂)₅, X=O(CH₂)₂, c에서 이중 결합]

3β -트리이소프로필실릴옥시프레근-5-엔-20 β -올(390mg), 에틸 아세테이트(2.3ml), 수산화나트륨(9.2 ml, 50% 수용액), 테트라부틸암모늄 히드록사이드(0.038ml, 40% 수용액) 및 툴루엔(23ml)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 에테르로 희석하고 물로 씻은 다음 염수로 씻었다. 유기 부분을 진공 응축하고 크로마토그래피하여 3β -트리이소프로필실릴옥시-20-에피-24-호모-22-옥사콜-5(6)-엔산, 에틸 에스테르)를 생성물로 얻었다.

-78°C에서 헥산(6 ml)에 용해된 상기 에스테르(60mg)를 피페리딜 틴 N,N-비스트리메틸실릴아미드의 용액[헥산(6ml)에 용해된 비스(N,N-비스트리메틸실릴아미드)(264mg)를 피페리딘(51mg)과 반응시켜서 제조함]으로 처리하였다. 상기 반응 혼합물을 실온으로 유지하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 5M 플루오르화칼륨 및 염수로 연속적으로 씻고, 건조시킨 다음 진공 응축하였다. 크로마토그래피하여 표제의 화합물의 트리이소프로필실릴 에테르(20 mg)를 분리하였다: NMR (CDCl₃) δ 0.63 (18-H's), 3.0-3.9 (m, 3-H, 20-H, -O-CH's, N-CH's), 4.9-5.2 (b, 6-H); IR(CDCl₃) ν_{max} 1640, 1470 cm⁻¹. 실시예 1(b)에서와 같이 탈실릴화하여 표제 화합물을 얻었다: NMR (CDCl₃) δ 0.66 (18-H's), 1.0 (19-H's), 3.1-4.0 (m, 3-H, 20-H, -O-CH's, N-CH's), 5.2-5.5 (b, 6-H); IR(CDCl₃) ν_{max} 3640-3300, 1620, 1445 cm⁻¹.

실시예 14

3β -히드록시-20-에피-22-옥사콜-5(6)-엔산, 피페피딘 아미드 [화학식(1)-R¹=OH, R²=H, R³= β -CH₃, R⁴ + R⁵=(CH₂)₅, X=O(CH₂), c에서 이중 결합]

테트라히드로푸란에 용해된 18-크라운-6(264mg)의 용액을 테트라히드로푸란(1ml)에 용해된 3β -트리이소프로필실릴옥시프레근-5(6)-엔-20- β -올(474mg) 및 수소화칼륨(왕물유에 용해된 0.3 ml의 35종량% 분산액)의 혼합물에 적가하였다. 얻어지는 혼합물을 실온에서 30 분간 교반하고, -10°C까지 냉각한 후, 테트라히드로푸란(0.1ml)에 용해된 N- α -브로모아세틸피페리딘(0.5 ml)을 적가하여 처리하였다. 30분후 상기 반응 혼합물을 실온으로 온도 상승시키고 밤새 정치시켰다. 다음에, 상기 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 냉각하고, 얻어지는 생성물을 에테르로 추출한 다음, 물 및 염수로 씻고, 용매를 진공하에서 제거하였다. 크로마토그래피하여 표제 생성물의 3-트리이소프로필실릴 에테르(360mg)을 분리하였다: NMR (CDCl₃) δ 0.7 (18-H's), 3.1-3.6 (m, 3-H, 20-H, N-CH's), 3.83 (s, -O-CH₂-C=O), 4.9-5.3 (b, 6-H); IR(CDCl₃) ν_{max} 1640, 1450 cm⁻¹.

실시예 1(b)의 과정에 따라 탈실릴화하여 표제의 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.7 (18-H's), 1.0 (19-H's), 3.2–3.7 (m, 3-H, 20-H, N-CH's), 3.9–4.1 (d, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.1–5.4 (b, 6-H); IR(CDCl_3) ν_{max} 3640–3300, 1640, 1450 cm^{-1} .

실시예 15

3-옥소-20-에피-옥소콜-4-엔산, 피페피딘 아미드[화학식(1)- $\text{R}^1+\text{R}^2=\text{O}$, $\text{R}^3=\beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4+\text{R}^5=(\text{CH}_2)_5$, X= $\text{O}(\text{CH}_2)$, b에서 이중 결합]

실시예 14의 생성물을 실시예 2의 과정에 따라 산화하여 표제의 화합물을 얻었다: NMR (CDCl_3) 80.7 (18-H's), 1.1 (19-H's), 3.0–3.5 (m, 3-H, 20-H, N-CH's), 3.7–4.0 (d, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$), 5.43 (b, 6-H); IR(CDCl_3) ν_{max} 1640, 1450 cm^{-1} .

실시예 16

3 β -히드록시-5(6),22-디엔산, 피페피딘 아미드[화학식(1)- $\text{R}^1=\text{OH}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4+\text{R}^5=(\text{CH}_2)_5$, X= $\text{CH}=\text{CH}$, c에서 이중 결합]

제조예 1에서 얻은 알데히드를 에틸아세테이트의 트리페닐포스포라닐리텐 유도체[화학식 (IV)- $\text{R}^c=\text{CO.OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}^h=\text{C}_6\text{H}_5$, z=0]와 반응시켜서 상응하는 5(6),22-불포화 콜렌산 에틸 에스테르로 전환하고, 이를 실시예 13의 주석 화합물과 반응시킨 후 실시예 1(b)의 과정에 따라 탈실릴화하여 표제의 화합물을 얻었다.

실시예 17

3-옥소-20-에피-콜-1,4-디엔산, 피페피딘 아미드[화학식(1)- $\text{R}^1+\text{R}^2=\text{O}$, $\text{R}^3=\beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4+\text{R}^5=(\text{CH}_2)_5$, X= $(\text{CH}_2)_2$, a 및 b에서 이중 결합]

실시예 2의 생성물을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논과 탈수소화반응시켜서 표제의 화합물을 제조한다.

실시예 18

3-옥소콜-1,4-디엔산, 피페피딘 아미드[화학식(1)- $\text{R}^1+\text{R}^2=\text{O}$, $\text{R}^3=\beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4+\text{R}^5=(\text{CH}_2)_5$, X= $(\text{CH}_2)_2$, a 및 b에서 이중 결합]

실시예 4의 생성물을 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논과 탈수소화 반응시켜서 표제의 화합물을 제조한다.

실시예 19

3 β -히드록시-20-에피-24-호모-23-옥사콜-5(6)-엔산, 피페피딘 아미드[화학식(1)- $\text{R}^1=\text{OH}$, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^3=\beta\text{-CH}_3$, $\text{R}^4+\text{R}^5=(\text{CH}_2)_5$, X= $(\text{CH}_2)\text{O}(\text{CH}_2)$, c에서 이중 결합]

제조예 2의 생성물을 실시예 14의 과정에 따라 처리하여 표제의 화합물을 얻었다.

실시예 20

3-옥소-20-에피-24-호모-23-옥사콜-5(6)-엔산, 피페피딘 아미드 [화학식(1)-R¹+R²=O, R³=β-CH₃, R⁴ + R⁵=(CH₂)₅, X=(CH₂)O(CH₂), b에서 이중 결합]

실시예 19의 생성물을 실시예 2의 과정에 따라 산화시켜서 표제의 화합물을 얻는다.