(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1845933 B
(45)授权公告日 2011.10.05

(21)申请号 200480025590.8
(22)申请日 2004.07.09
(30)优先权数据
0316290.6 2003.07.11 GB
(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.03.06
(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2004/007819 2004.07.09
(87)PCT申请的公布数据
WO2005/005451 EN 2005.01.20
(73)专利权人 葛兰素集团有限公司
地址 英国梅得塞克斯
(72)发明人 K·比加迪克 M·P·约翰
D·尼德哈姆
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 王景朝
(51)Int.Cl.
C07J 3/00(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)
A61P 5/44(2006.01)
C07D 239/20(2006.01)
(56)对比文件
US 3856828 A,1974.12.24, 说明书全文.
WO 8903390 A1,1989.04.20, 说明书全文.
US 4093721 A,1978.06.06, 说明书全文.
WO 0200679 A2,2002.01.03, 说明书全文.
审查员 王勤耕

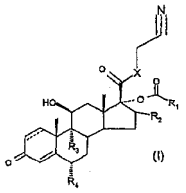
权利要求书 5 页 说明书 24 页

(54)发明名称

具有抗炎活性的特异性糖皮质类固醇化合物

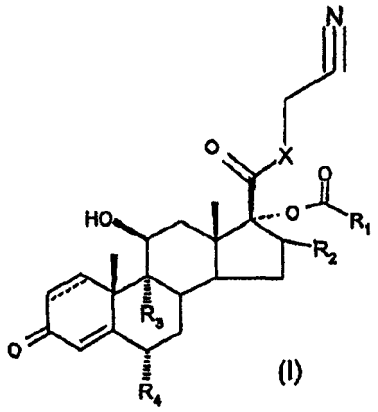
(57)摘要

一种式(I)的化合物:(I)其中X表示O或S;R_1表示C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基甲基或C_{3-8}环烯基,其中的任一基团可任选被一个或多个甲基基团或卤原子取代,或是R_1表示芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基;R_2表示氢、甲基(可以是α或β构型)或亚甲基;R_3和R_4相同或不同,且各自独立表示氢、卤素或甲基基团;和 ┈┈ 表示单键或双键;或其生理学上可接受的盐或溶剂合物。


(I)

CN 1845933 B

1. 一种式（I）的化合物：



其中

X 表示 O 或 S；

R_1 表示 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 环烷基甲基或 C_{3-8} 环烯基，其中的任一基团任选被一个或多个甲基基团或卤原子取代，或 R_1 表示芳基、4-（二乙氨基）磺酰基苯基、2,6- 二氟苯基、4- 甲氧基苯基、3- 二氟甲基苯硫基、4- 氰基苯基、杂芳基、5- 氯 -4- 甲氧基 - 噻吩 -3- 基、2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 基、5- 三氟甲基呋喃 -2- 基、5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 基、5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 基、5- 乙基 - 异噁唑 -3- 基；

R_2 表示氢、甲基或亚甲基，所述甲基为 α 或 β 构型；

R_3 和 R_4 相同或不同，且各自独立表示氢、卤素或甲基基团；

和┈┈表示单键或双键。

2. 一种权利要求 1 的化合物，其中 X 表示 O。

3. 一种权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 R_1 表示任选被一个或多个甲基或氯基取代的 C_{3-6} 环烷基。

4. 一种权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 R_1 表示 2,2,3,3- 四甲基环丙基。

5. 一种权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 R_2 表示 α 构型的甲基。

6. 一种权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 R_3 和 R_4 都是氟。

7. 一种权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中┈┈表示双键。

8. 一种权利要求 1 的化合物，所述化合物是：

1 6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 -17α-(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

2 17α-(4-[（二乙氨基）磺酰基］苯甲酰基）氧基 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

3 17α-(5- 氯 -4- 甲氧基 - 噻吩 -3- 羰基）氧基 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

4 6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 -17α-(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

5 17α-（环己基羰基）氧基 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

6 6α,9α-二氟-17α-(2,6-二氟苯甲酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

7 6α,9α-二氟-11β-羟基-17α-(4-甲氧基苯甲酰基)氧基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

8 17α-(4-氰基苯甲酰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

9 17α-(环戊基甲基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

10 6α,9α-二氟-17α-(3,3-二甲基丁酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

11 6α,9α-二氟-11β-羟基-17α-(2-异丙基-1,3-噻唑-4-羰基)氧基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

12 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(喹啉-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

13 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

14 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲基磺酰基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

15 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

16 6α,9α-二氟-17α-(5-乙基-异噁唑-3-羰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

17 9α-氟-11β-羟基-16β-甲基-3-氧代-17α-(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

18 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-4-烯-17β-羧酸氰甲酯;

19 17α-(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

20 17α-(2,2-二氯-3,3-二甲基环丙基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯;

21 17α-(2,2-二氯-3,3-二甲基环丙基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氰甲酯;

22 17α-(环己基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氰甲酯;

23 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲基磺酰基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氰甲酯;

24 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氰甲酯;或

25 6α,9α-二氟-17α-(3-(二氟甲硫基)苯甲酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲

基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯。

9. 一种权利要求 8 的化合物，所述化合物是：

1 6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 -17α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

2 6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 -17α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

3 9α - 氟 -11 β - 羟基 -16 β - 甲基 -3- 氧代 -17α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

4 17α -（环己基羰基）氧基 -6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

5 17α -（环戊基甲基羰基）氧基 -6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

6 6α,9α - 二氟 -17α -(3,3- 二甲基丁酰基）氧基 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

7 6α,9α - 二氟 -17α -(3-（二氟甲硫基）苯甲酰基）氧基 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

8 17α -（环己基羰基）氧基 -6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

9 6α,9α - 二氟 -17α -(5- 乙基 - 异噁唑 -3- 羰基）氧基 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

10 6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -17α -(5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 羰基）氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

11 6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -17α -(2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 羰基）氧基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

12 17α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基）氧基 -6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯；或

13 17α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基）氧基 -6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯。

10. 一种权利要求 9 的化合物，所述化合物是：

17α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基）氧基 -6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯；

6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 -17α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯；或

6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 -17α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯。

11. 一种权利要求 10 的化合物，所述化合物是：

6α,9α - 二氟 -11 β - 羟基 -16α - 甲基 -3- 氧代 -17α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯。

12. 权利要求 1 到 11 中任一项的式 (I) 化合物在制备治疗炎性疾病和 / 或过敏性疾病

的药物中的应用。

13. 一种药用组合物，它包含权利要求 1 到 11 中任一项的式 (I) 化合物，以及任选与之混合的一种或多种生理学上可接受的稀释剂或载体。

14. 一种药用气雾剂，它包含权利要求 1 到 11 中任一项的式 (I) 化合物、以及作为抛射剂的碳氟化合物或含氢碳氯氟化合物，并任选与表面活性剂和 / 或共溶剂混合。

15. 一种权利要求 14 的药用气雾剂，它还包含抗炎药、抗胆碱药、β_2- 肾上腺受体激动剂、抗感染药或抗组胺剂。

16. 一种权利要求 15 的药用气雾剂，其中包含的是 β_2- 肾上腺受体激动剂。

17. 一种化合物，它为

1 17α-(4-[(二乙氨基)磺酰基]苯甲酰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸；

2 6α,9α-二氟-17α-(2,6-二氟苯甲酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

3 6α,9α-二氟-11β-羟基-17α-(4-甲氧基苯甲酰基)氧基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

4 17α-(4-氰基苯甲酰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

5 6α,9α-二氟-17α-(3,3-二甲基丁酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

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

7 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(喹啉-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

8 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

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

10 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

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

12 17α-(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

13 17α-(2,2-二氯-3,3-二甲基环丙基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

14 17α-(2,2-二氯-3,3-二甲基环丙基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸；

15 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲基磺酰基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸；

16 6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸;或

17 6α,9α-二氟-17α-(3-(二氟甲硫基)苯甲酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸。

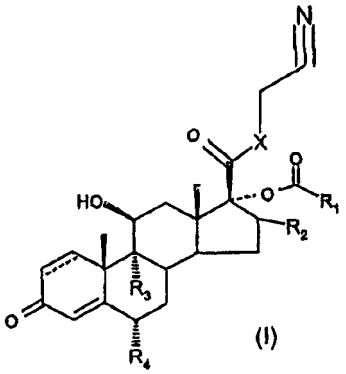
具有抗炎活性的特异性糖皮质类固醇化合物

[0001] 本发明涉及一种雄甾烷类糖皮质激素受体激动剂化合物和它们的制备方法。本发明也涉及含有该化合物的药用制剂以及该化合物的治疗用途，特别是对炎性疾病和过敏性疾病的治疗。

[0002] 糖皮质激素具有抗炎性质是众所周知的，且被广泛用于炎症性紊乱或炎症性疾病如哮喘和鼻炎的治疗。我们又鉴定了一种新的糖皮质激素。

[0003] 在本发明的一个方面，提供了式（I）化合物：

[0004]



(I)

[0005] 其中

[0006] X 表示 O 或 S；

[0007] R_1 表示 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{3-8} 环烷基甲基或 C_{3-8} 环烯基，其中的任一基团可任选被一个或多个甲基基团或卤原子取代，或 R_1 表示芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基；

[0008] R_2 表示氢、甲基（可以是 α 或 β 构型）或亚甲基；

[0009] R_3 和 R_4 相同或不同，且各自独立表示氢、卤素或甲基基团；

[0010] 和⋯⋯表示单键或双键；

[0011] 或其生理学上可接受的盐或溶剂合物。

[0012] 溶剂合物的实例包括水合物。

[0013] 在本发明中，以下文中提及本发明化合物时均包括式（I）化合物及其盐和溶剂合物。

[0014] 应该认识到，本发明在其范围内包括式（I）化合物的所有立体异构体和它们的混合物。

[0015] 优选地，绝对立体化学应如式（I）化合物所示。

[0016] 优选地，X 表示 O。

[0017] R_1 可以表示 C_{1-6} 烷基基团时的优选实例包括 2,2- 二甲基丙基。

[0018] R_1 可以表示 C_{3-8} 环烷基基团时的优选实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基，以及被取代的衍生基团如甲基环丙基（如 1- 甲基环丙基）、二氯二甲基环丙基（如 2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基）和四甲基环丙基（如 2,2,3,3- 四甲基环丙基）。

[0019] R_1 可以表示 C_{3-8} 环烷基甲基基团时的优选实例包括环戊基甲基。

[0020] R_1 可以表示 C_{3-8} 环烯基基团时的优选实例包括含有一个或多个双键（非芳香基团）的烯基基团如环己烯基（如环己 -2,3- 烯基）

[0021] 在一些实施方案中，R_1 优选表示取代的芳基。

[0022] R_1 可以表示取代的芳基基团时的优选实例包括 4-（二乙氨基）磺酰基苯基、2,6- 二氟苯基、4- 甲氧基苯基、3- 二氟甲基苯硫基和 4- 氰基苯基。

[0023] R_1 可以表示杂芳基基团时的优选实例包括喹啉 -2- 基。

[0024] R_1 可以表示取代的杂芳基基团时的优选实例包括 5- 氯 -4- 甲氧基 - 噻吩 -3- 基、2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 基、5- 三氟甲基呋喃 -2- 基、5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 基、5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 基和 5- 乙基 - 异噁唑 -3- 基。

[0025] 优选 R_1 表示任选被一个或多个甲基和 / 或卤素取代 C_{3-8} 环烷基。特别优选 R_1 表示被一个或多个甲基或氯基取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0026] R_1 可表示的最优选基团包括四甲基环丙基、二氯二甲基环丙基、环己基和环戊基甲基，优选是 2,2,3,3- 四甲基环丙基和 2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基，最优选是 2,2,3,3- 四甲基环丙基。

[0027] 优选 R_2 表示甲基，特别是 α 构型的甲基。

[0028] 优选的化合物是其中 R_3 和 R_4（可以相同或不同）各自表示氢、甲基、氟或氯，特别是氢或氟的式 (I) 化合物，更优选是其中 R_3 和 R_4 都是氟的化合物。

[0029] 优选地，~~~~表示双键。

[0030] 应理解本发明覆盖了上述特别优选基团的所有组合形式。

[0031] 优选的 (I) 化合物包括：

[0032] 1 6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 -17α-(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

[0033] 2 17α-(4-[（二乙氨基）磺酰基］苯甲酰基）氧 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

[0034] 3 17α-(5- 氯 -4- 甲氧基 - 噻吩 -3- 羰基）氧 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 硫代羧酸 S- 氰甲酯；

[0035] 4 6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 -17α-(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

[0036] 5 17α-（环己基羰基）氧 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

[0037] 6 6α,9α- 二氟 -17α-(2,6- 二氟苯甲酰基）氧 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

[0038] 7 6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -17α-(4- 甲氧基苯甲酰基）氧 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

[0039] 8 17α-(4- 氰基苯甲酰基）氧 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

[0040] 9 17α-（环戊基甲基羰基）氧 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸氰甲酯；

[0041] 10 6α,9α- 二氟 -17α-(3,3- 二甲基丁酰基）氧 -11β- 羟基 -16α- 甲

基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0042] 11 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -17 α -(2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 羰基) 氧 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0043] 12 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(喹啉 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0044] 13 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(5- 三氟甲基 - 呋喃 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0045] 14 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0046] 15 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0047] 16 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(5- 乙基 - 异噁唑 -3- 羰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0048] 17 9 α - 氟 -11 β - 羟基 -16 β - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0049] 18 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -4- 烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0050] 19 17 α -(5- 氯 -4- 甲氧基 - 噻吩 -3- 羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0051] 20 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0052] 21 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0053] 22 17 α -(环己基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0054] 23 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0055] 24 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(5- 三氟甲基 - 呋喃 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;和

[0056] 25 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(3-(二氟甲硫基) 苯甲酰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0057] 特别优选的化合物是 :

[0058] 1 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0059] 2 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0060] 3 9 α - 氟 -11 β - 羟基 -16 β - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0061] 4 17 α -(环己基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧

代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0062] 5 17 α -(环戊基甲基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0063] 6 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(3,3- 二甲基丁酰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0064] 7 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(3-(二氟甲硫基) 苯甲酰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0065] 8 17 α -(环已基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;

[0066] 9 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(5- 乙基 - 异噁唑 -3- 羰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0067] 10 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0068] 11 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -17 α -(2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 羰基) 氧基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0069] 12 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;和

[0070] 13 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0071] 更优选是

[0072] 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0073] 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 S- 氰甲酯 ;和

[0074] 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯 ;

[0075] 最优选是

[0076] 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯。

[0077] 式 (I) 化合物有潜在的有益的抗炎或抗过敏作用 (特别是用于局部给药), 例如式 (I) 化合物对糖皮质激素受体具有结合的能力, 并通过该受体引发反应证实了其作用。因此, 式 (I) 化合物具有治疗炎性和 / 或过敏性疾病的潜在用途。

[0078] 本发明化合物可以在如下疾病实例中应用 : 包括皮肤疾病如湿疹、牛皮癣、过敏性皮炎、神经皮质炎、搔痒症和超敏反应 ; 鼻、喉或肺的炎症性疾病如哮喘 (包括过敏原诱导的哮喘反应)、鼻炎 (包括枯草热)、鼻息肉、慢性阻塞性肺病、间隙性肺病和纤维化 ; 炎性肠疾病如溃疡性大肠炎和克罗恩氏病 ; 以及自身免疫性疾病如风湿性关节炎。

[0079] 本发明化合物也用于治疗结膜和结膜炎。

[0080] 本领域技术人员将会认同, 本文涉及的“治疗”可延伸为疾病的预防和已确定疾病的治疗。

[0081] 如上所述，式（I）化合物可作为人类或畜类用药物，特别是作为抗炎和抗过敏剂。

[0082] 本发明的再一方面提供式（I）化合物或其生理学上可接受的溶剂合物用作人类或畜类用药物，特别是用于患有炎症性和／或过敏性疾病的患者的治疗。

[0083] 本发明的另一方面提供了式（I）化合物或其生理学上可接受的溶剂合物在制备用于治疗患有炎症性或过敏性疾病的患者的药物中的应用。

[0084] 本发明的再一方面提供了一种治疗患有炎症性和／或过敏性疾病的人或动物的方法，该方法包括给予所述人或动物有效量的式（I）化合物或其生理学上可接受的溶剂合物。

[0085] 本发明化合物可配制成任何便于给药的制剂。因此本发明在其范围内也包括含有式（I）化合物或其生理学上可接受的溶剂合物（且如果需要的话，可与一种或多种生理学上可接受的稀释剂或载体混合）的药用组合物。

[0086] 本发明进一步提供制备这样的药用组合物的方法，该方法包括将各组分混合。

[0087] 本发明化合物可（例如）配制成口服、口腔、舌下、非肠道、局部或直肠给药的制剂，特别是局部给药制剂。

[0088] 本文所指的局部给药包括吹入和吸入给药。各种类型的局部给药制剂包括软膏、洗剂、乳膏、凝胶剂、泡沫剂、经透皮贴片传递的制剂、粉末剂、喷雾剂、气雾剂、用于吸入器、吹入器或滴剂的胶囊或药筒（cartridges）（如眼睛或鼻子滴剂）、用于喷入的溶液／悬浮液、栓剂、阴道栓剂、保留灌肠剂和可咀嚼或可吮吸的片剂或丸剂（如用于口腔溃疡的治疗），或脂质体或微胶囊制剂。

[0089] 软膏、乳膏和凝胶剂例如可用水性或油性基质并添加适合的增稠剂和／或凝固剂和／或溶剂配制成。因此该基质可以（例如）包括水和／或油，如液体石蜡或植物油（如花生油或蓖麻油），或溶剂如聚乙二醇。根据基质的性质，可用的增稠剂和凝固剂包括软石蜡、硬脂酸铝、十八醇十六醇混合物、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、羧聚甲烯、纤维素衍生物，和／或甘油单硬脂酸酯和／或非离子性乳化剂。

[0090] 洗剂可用水性或油性基质配制成，且通常也含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂或增稠剂。

[0091] 外用粉剂可用适合的粉性基质如滑石粉、乳糖或淀粉配制成。滴剂可用水性或非水性基质配制成，该基质也含有一种或多种分散剂、增溶剂、悬浮剂或保护剂。

[0092] 喷雾剂可以（例如）配制成水溶液或悬浮液，或是释放于增压包的气雾剂，如应用了适合的液态抛射剂的定量剂量吸入气雾剂。适于吸入给药的气雾剂组合物可以是悬浮液或是溶液，且通常含有式（I）化合物和适合的抛射剂如碳氟化合物、含氢碳氯氟化合物或是它们的混合物，特别是氢氟烷类，优选 1,1,1,2- 四氟乙烷、1,1,1,2,3,3,3- 七氟正丙烷或它们的混合物。该气雾剂组合物可任选含有本领域熟知的其它配制制剂时所用的赋型剂如表面活性剂（如油酸或卵磷脂）以及共溶剂（如乙醇）。

[0093] 有益的是本发明剂型可以通过加入适合的缓冲剂进行缓冲。

[0094] 用于吸入或吹入给药的胶囊和药筒（如明胶剂）可以配制成含有适于吸入的粉末混合物的制剂，该粉末混合物包含本发明化合物和适合的粉性基质如乳糖或淀粉。单位胶囊或药筒可通常含有 20μg-10mg 的式（I）化合物。另外，可在没有赋形剂如乳糖的情况下含有本发明化合物。

[0095] 本发明活性式 (I) 化合物在局部用组合物中的比例依所制备制剂的明确剂型而定，但通常在 0.001％到 10％（重量）的范围内。通常，对于绝大多数剂型所用的适宜比例是从 0.005％到 1％，优选是从 0.01％到 0.5％范围内。但吸入剂或吹入剂中的粉末所用比例是在 0.1％到 5％范围内。

[0096] 气雾剂的剂量制定优选是使气雾剂的单位定量剂量或“喷入”剂量中含有 20μg-2000μg，优选约 20μg-500μg 的式 (I) 化合物。可以是一天一次或一天数次（如 2、3、4 或 8 次）给药，每次给药为如 1、2 或 3 个单位剂量。气雾剂的日总剂量在 100μg-10mg，优选 200μg-2000μg 的范围内。胶囊或药筒以吸入或吹入给药释放的日总剂量和定量剂量通常是二倍于气雾剂的剂量。

[0097] 局部制剂可以每天一次或多次给药用于感染面积；在皮肤表面上最好使用封闭性敷剂。可以通过粘附储库系统来实现药物的持续或延长释放。

[0098] 关于体内用药，本发明化合物可以例如配制成便于口服、非肠道或直肠给药的制剂。口服给药制剂包括糖浆剂、酏剂、散剂、颗粒剂、片剂和胶囊，如果需要，这些制剂通常含有常规的赋形剂如粘合剂、填充剂、润滑剂、崩解剂、润湿剂、助悬剂、乳化剂、防腐剂、缓冲盐、调味剂、着色剂和／或甜味剂。优选的计量单位剂型为如下所述。

[0099] 体内给药的优选剂型是诸如片剂和胶囊的单位剂型。这样的单位剂型含有 0.1mg 到 20mg，优选 2.5mg 到 10mg 的本发明化合物。

[0100] 在其中系统肾上腺皮质治疗为适应症的情况下，本发明化合物通常可以体内给药。

[0101] 通常对于体内给药来说，术语制剂依据涉及的制剂类型可以含有 0.05％到 10％的活性成分。日剂量依据被治疗的疾病以及所需的疗程，可以在 0.1mg 到 60mg（如 5mg-30mg）范围内变化。

[0102] 缓释剂或肠衣制剂可能具有优势，特别是对炎性肠疾病。

[0103] 本发明的化合物和药物制剂可以与一种或多种选自以下的其它治疗剂联合应用或是包含一种或多种这样的治疗剂：例如抗炎药、抗胆碱药（特别是 $M_1/M_2/M_3$ 受体拮抗剂）、β_2-肾上腺受体激动剂、抗感染药（如抗生素、抗病毒药）或抗组胺剂。因此，本发明的再一方面提供一种包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或具有生理学功效的衍生物和一种或多种选自以下的其它药用活性剂：例如抗炎药（如另一种皮质类固醇物是 NSAID）、抗胆碱药、β_2-肾上腺受体拮抗剂、抗感染药（如抗生素、抗病毒药）或抗组胺剂的组合。优选的组合包含式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理学功效的衍生物，以及 β_2-肾上腺受体拮抗剂，和／或抗胆碱药，和／或 PDE-4 抑制剂。优选的组合是含有一种或多种其它治疗剂的那些组合。

[0104] 本领域技术人员应该清楚，适当时，可将其它治疗组分以盐（如碱金属盐或铵盐，或是酸加成盐）、或前体药物、或酯（如低级烷基酯）、或溶剂合物（如水合物）的形式使用，以使该治疗成分的活性，和／或稳定性，和／或物理性质（如溶解性）达到最优化。应该清楚，适当时，该治疗组分可以以光学纯的形式使用。

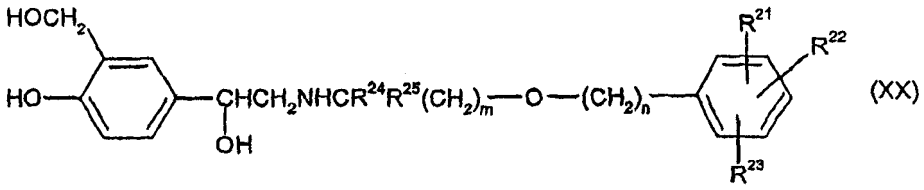
[0105] 包含本发明化合物和 β_2-肾上腺受体激动剂的组合是特别优选的。

[0106] β_2-肾上腺受体激动剂的实例包括沙美特罗（如其外消旋体、或单一的对映异构体如 R-对映异构体）、舒喘宁、福莫特罗 (formoterol)、沙丁胺醇、非诺特罗、特布他林和

它们的盐（如沙美特罗的羟萘甲酸盐、沙美特罗硫酸盐或游离碱、以及福莫特罗的富马酸盐）。优选长效 β_2- 肾上腺受体激动剂，特别是疗效期长于 24 小时的那些长效 β_2- 肾上腺受体激动剂如沙美特罗或福莫特罗。优选的长效 β_2- 肾上腺受体激动剂包括在专利 WO 02/066422、WO 02/070490、WO 02/076933、WO 03/024439、WO 03/072539、WO 03/091204、WO 04/016578、WO2004/022547、WO 2004/037807、WO 2004/037773、WO 2004/037768、WO 2004/039762、WO 2004/039766、WO 01/42193 以及 WO03/042160 中所述的长效 β_2- 肾上腺受体激动剂。

[0107] 特别优选的长效 β_2- 肾上腺受体激动剂包括式 (XX) 的化合物：

[0108]



(XX)

[0109] 或其盐或溶剂合物，其中：

[0110] m 是 2 到 8 的整数；

[0111] n 是 3 到 11 的整数，

[0112] 前提是 m+n 的值是 5 到 19，

[0113] R^{21} 是 $-XSO_2NR^{26}R^{27}$，其中 X 是 $-(CH_2)_p-$ 或 C_{2-6} 亚链烯基；

[0114] R^{26} 和 R^{27} 独立选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-7} 环烷基、$C(O)NR^{28}R^{29}$、苯基和苯基 (C_{1-4} 烷基)-，或 R^{26}、R^{27} 和它们连接的氮一起形成 5-、6- 或 7- 元含氮环，并且 R^{26} 和 R^{27} 各自任选被一个或两个选自以下的基团取代：即卤代、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基、C_{1-6} 烷氧基、羟基取代的 C_{1-6} 烷氧基、$-CO_2R^{28}$、$-SO_2NR^{28}R^{29}$、$-CONR^{28}R^{29}$、$-NR^{28}C(O)R^{29}$，或 5-、6 或 7- 元杂环；

[0115] R^{28} 和 R^{29} 独立选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基和苯基 (C_{1-4} 烷基)-；且

[0116] p 是 0 到 6，优选是 0 到 4 的整数；

[0117] R^{22} 和 R^{23} 独立选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基、卤素、苯基和 C_{1-6} 卤代烷基；和

[0118] R^{24} 和 R^{25} 独立选自氢和 C_{1-4} 烷基，前提是 R^{24} 和 R^{25} 中的碳原子总数不多于 4。

[0119] 最优选的长效 β_2- 肾上腺受体激动剂是：

[0120] 1 3-(4-{[6-({(2R)-2- 羟基 -2-[4- 羟基 -3-(羟甲基) 苯基] 乙基 } 氨基) 己基] 氧基 } 丁基) 苯磺酰胺；

[0121] 2 3-(3-{[7-({(2R)-2- 羟基 -2-[4- 羟基 -3-(羟甲基) 苯基] 乙基 } 氨基) 庚基] 氧基 } 丙基) 苯磺酰胺；

[0122] 3 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6- 二氯苄基) 氧基] 乙氧基 } 己基) 氨基]-1- 羟乙基 }-2-(羟甲基) 苯酚；

[0123] 4 4-{(1R)-2-[(6-{4-[3-(环戊基磺酰基) 苯基] 丁氧基 } 己基) 氨基]-1- 羟乙基 }-2-(羟甲基) 苯酚；

[0124] 5 N-[2- 羟基 -5-[(1R)-1- 羟基 -2-[[2-4-[[(2R)-2- 羟基 -2- 苯乙基] 氨基] 苯基] 乙基] 氨基] 乙基] 苯基] 甲酰胺，和

[0125] 6 N-2{2-[4-(3- 苯基 -4- 甲氧基苯基) 氨基苯基] 乙基 }-2- 羟基 -2-(8- 羟基 -2(1H)- 喹啉酮 -5- 基) 乙胺。

[0126] 适合的抗炎药包括皮质类固醇。可与本发明化合物联合应用的适合皮质类固醇是口服或吸入给药的皮质类固醇以及它们的具有抗炎作用的前体药物。实例包括甲基强的松龙、强的松、地塞米松、丙酸氟替卡松、6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氟代甲酯、6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氟代甲酯、6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-(2-氧代-四氢-呋喃-3S-基)酯、倍氯米松酯(如17-丙酸酯或17,21-二丙酸酯)、布地奈德、氟尼缩松、莫美他松酯(如糠醛酯)、曲安奈德、罗氟奈德、环索奈德(16α,17-[[(R)-环己基亚甲基]双(氧基)]-11β,21-二羟基-孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮]、丙酸布替可特、RPR-106541和ST-126。优选的皮质类固醇包括丙酸氟替卡松、6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-[(4-甲基-1,3-噻唑-5-羰基)氧基]-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氟代甲酯、6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氟代甲酯;更优选是6α,9α-二氟-17α-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氟代甲酯。

[0127] 可具有反式抑制超过反式激活的选择性的,并可用于联合治疗的具有糖皮质激素样作用的非甾体化合物包括以下专利中所覆盖的化合物: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。

[0128] 适合的抗炎药包括非甾体抗炎药(NSAID's)。

[0129] 适合的NSAID's包括色甘酸钠、奈多罗米钠、磷酸二酯酶(PDE)抑制剂(如茶碱、PDE4抑制剂或混合PDE3/PDE4抑制剂)、白三烯拮抗剂、白三烯合成抑制剂(如孟鲁司特)、iNOS抑制剂、胰蛋白酶和弹性蛋白酶抑制剂、β-2整联蛋白拮抗剂、腺苷受体激动剂或拮抗剂(如腺苷2a激动剂)、细胞因子拮抗剂(如化学因子抑制剂如CCR3拮抗剂)或细胞因子合成抑制剂、以及5-脂氧化酶抑制剂。适合的其它β_2-肾上腺受体激动剂包括沙美特罗(如其羟萘甲酸盐)、沙丁胺醇(如其硫酸盐或游离碱)、福莫特罗(如其富马酸盐)、非诺特罗、特布他林以及它们的盐。iNOS抑制剂(诱导型一氧化氮合酶抑制剂)优选口服给药。适合的iNOS抑制剂包括专利WO93/13055、WO98/30537、WO02/50021、WO95/34534及WO99/62875中公开的iNOS抑制剂。适合的CCR3抑制剂包括专利WO02/26722中公开的CCR3抑制剂。

[0130] 式(I)化合物与磷酸二酯酶4(PDE4)抑制剂联合应用尤为有益,特别是在适于吸入的制剂的情况下。用于本发明该方面的PDE4-特异性抑制剂可以是熟知的抑制PDE4酶的任何化合物或已发现的用作PDE4抑制剂的化合物,且仅是PDF4抑制剂,而非抑制PDE家族其它成员如PDE3、PDE5及PDE4的化合物。

[0131] 重要的化合物包括:顺式-4-氰基-4-(3-环戊氧基-4-甲氧基苯基)环己烷-1-羧酸、2-甲酯基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-酮和顺式-[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-醇]。也包括1996

年 9 月 3 日授权的美国专利 5,552,438 中描述的顺式 -4- 氰基 -4-[3-(环戊氧基)-4- 甲氧基苯基] 环己烷 -1- 羧酸 (也称西洛司特) 及其盐、酯、前体药物或物理学形式。该专利和其所公开的化合物通过引用完整地结合在本文中。

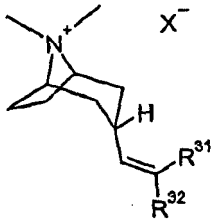
[0132] Elbion 的 AWD-12-281(Hofgen, N. et al. 15th EFMC Int Symp MedChem(Sept 6-10, Edinburgh)1998, Abst P.98 ;CAS 参考编号 247584020-9) ; 一种命名为 NCS-613(INSERM) 的 9- 苄基腺嘌呤衍生物 ;一种确定为 CI-1018(PD-168787), 属 Pfizer 的苯并二氮杂䓬 PDE4 抑制剂 ;Kyowa Hakko 在 WO99/16766 中公开的苯并间二氧杂环戊烯衍生物 ;Kyowa Hakko 的 K-34 ;Napp 的 V-11294A(Landells, L. J. etal. Eur Resp J[Annu Cong Eur Resp Soc(Sept 19-23, Geneva)1998]1998,12(Suppl. 28) :Abst P2393) ;Byk-Gulden 的罗氟司特 (CAS 参考编号 162401-32-3) 和一种 pthalazinone(WO99/47505, 该专利公开内容通过引用结合到本文) ;Byk-Gulden(现为 Altana) 制备并公开的混合 PDE3/PDE4 抑制剂普马芬群, (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9- 乙氧基 -1,2,3,4,4a,10b- 六氢 -8- 甲氧基 -2- 甲基苯并 [c][1,6] 萘啶 -6- 基]-N, N- 二异丙基苯甲酰胺 ;Almirall-Prodesfarma 正开发的阿罗茶碱 ;Vernalis 的 VM554/UM565 ; 以及 T-440(Tanabe Seiyaku ;Fuji, K. et al. J PharmacolExp Ther,1998,284(1) :162) 和 T2585。

[0133] 更重要的化合物公开于发表的国际专利申请 WO04/024728(Glaxo Group Ltd)、PCT/EP2003/014867(Glaxo Group Ltd) 及 PCT/EP2004/005494(Glaxo Group Ltd) 中。

[0134] 适合的抗胆碱能药是用作蕈毒碱受体拮抗剂的化合物, 特别是 M_1 或 M_3 受体拮抗剂、M_1/M_3 或 M_2/M_3 的双重拮抗剂、$M_1/M_2/M_3$ 受体全拮抗剂。吸入给药的典型化合物包括异丙托品 (如异丙托溴铵, CAS 22254-24-6, 商品名为定喘乐)、氧托品 (如氧托溴铵, CAS30286-75-0) 和噻托品 (如噻托溴铵, CAS 136310-93-5, 商品名为 Spiriva)。还包括瑞伐托酯 (如氢溴酸瑞伐托酯, CAS 262586-79-8) 和 WO01/04118 公开的 LAS-34273。口服给药的典型化合物包括哌仑西平 (CAS 28797-61-7)、达非那新 (CAS 133099-04-4 或氢溴酸达非那新, CAS 133099-07-7, 商品名为 Enablex)、奥昔布宁 (CAS 5633-20-5, 商品名为 Ditropan)、特罗地林 (CAS 15793-40-5), 托特罗定 (CAS124937-51-5 或酒石酸托特罗定, CAS 编号 124937-52-6, 商品名 Detrol)、otilonium(如奥替溴铵, CAS 26095-59-0, 商品名斯巴敏)、曲司氯铵 (CAS 10405-02-4) 以及 solifenacin(CAS 242478-37-1 或其称为 YM-905 的琥珀酸盐, CAS 242478-38-2, 商品名为 Vesicare)。

[0135] 其它适合的抗胆碱能药包括美国专利申请 60/487981 公开的式 (XXI) 化合物 :

[0136]



(XXI)

[0137] 其中, 连接在莨菪烷 (tropane) 环上的烷基链优选取向是内型的 ;

[0138] R^{31} 和 R^{32} 独立选自以下基团 : 含优选为 1 到 6 个碳原子的直链或支链低级烷基基团、含 5 到 6 个碳原子的环烷基基团、含 6 到 10 个碳原子的环烷基 - 烷基、2- 噻吩基、2- 吡啶基、苯基、不多于 4 个碳原子的烷基取代的苯基, 以及不多于 4 个碳原子的烷氧基取代的

苯基；X^- 表示与 N 原子正电荷结合的阴离子，X^- 可以（但不限于）是氯、溴、碘、硫酸根、苯磺酸根和甲苯磺酸根，

[0139] 如包括：

[0140] 1 溴化 (3- 内桥)-3-(2,2- 二 -2- 噻吩基乙烯基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓双环 [3.2.1] 辛烷；

[0141] 2 溴化 (3- 内桥)-3-(2,2- 二苯基乙烯基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓双环 [3.2.1] 辛烷；

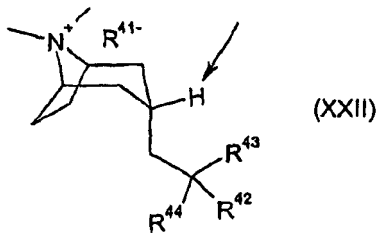
[0142] 3 (3- 内桥)-3-(2,2- 二苯基乙烯基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓双环 [3.2.1] 辛烷 4- 甲基苯磺酸；

[0143] 4 溴化 (3- 内桥)-8,8- 二甲基 -3-[2- 苯基 -2-(2- 噻吩基) 乙烯基]-8- 氮鎓双环 [3.2.1] 辛烷；

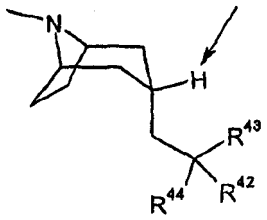
[0144] 5 溴化 (3- 内桥)-8,8- 二甲基 -3-[2- 苯基 -2-(2- 吡啶基) 乙烯基]-8- 氮鎓双环 [3.2.1] 辛烷；

[0145] 其它适合的抗胆碱药包括美国专利申请 60/511009 公开的式 (XXII) 或 (XXIII) 的化合物：

[0146]



(XXII)



(XXIII)

[0147] 其中：

[0148] 所指出的 H 原子处于外型位置；

[0149] R^{41} 表示与 N 原子正电荷结合的阴离子，R^{41} 可以（但不限于）是氯、溴、碘、硫酸根、苯磺酸根和甲苯磺酸根；

[0150] R^{42} 和 R^{43} 独立选自直链或支链低级烷基基团（优选 1 到 6 个碳原子）、环烷基基团（含 5 到 6 个碳原子）、环烷基 - 烷基（含 6 到 10 个碳原子）、含 (5 到 6 个碳原子）及作为杂原子的 N 或 O 的杂环烷基、含 (6 到、10 个碳原子）及作为杂原子的 N 或 O 的杂环烷基 - 烷基、芳基、任选取代的芳基、杂芳基和任选取代的杂芳基；

[0151] R^{44} 选自 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_{12}) 环烷基、(C_3-C_7) 杂环烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6) 烷基 - 芳基、(C_1-C_6) 烷基 - 杂芳基、$-OR^{45}$、$-CH_2OR^{45}$、$-CH_2OH$、$-CN$、$-CF_3$、$-CH_2O(CO)R^{46}$、$-CO_2R^{47}$、$-CH_2NH_2$、$-CH_2N(R^{47})SO_2R^{45}$、$-SO_2N(R^{47})(R^{48})$、$-CON(R^{47})(R^{48})$、$-CH_2N(R^{48})CO(R^{46})$、$-CH_2N(R^{48})SO_2(R^{46})$、$-CH_2N(R^{48})CO_2(R^{45})$、$-CH_2N(R^{48})CONH(R^{47})$；$R^{45}$ 选自 (C_1-C_6) 烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、(C_1-C_6) 烷基 - 芳基、(C_1-C_6) 烷基 - 杂芳基；

[0152] R^{46} 选自 (C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_{12}) 环烷基、(C_3-C_7) 杂环烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_{12}) 环烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、芳基、杂芳基、(C_1-C_6) 烷基 - 芳基、(C_1-C_6) 烷基 - 杂芳基；

[0153] R^{47} 和 R^{48} 独立选自 H、(C_1-C_6) 烷基、(C_3-C_{12}) 环烷基、(C_3-C_7) 杂环烷基、(C_1-C_6) 烷

基 (C_3-C_{12}) 环烷基、(C_1-C_6) 烷基 (C_3-C_7) 杂环烷基、(C_1-C_6) 烷基 - 芳基，和 (C_1-C_6) 烷基 - 杂芳基，例如包括：

[0154] 1 碘化 (内桥)-3-(2- 甲氧基 -2,2- 二噻吩 -2- 基 - 乙基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓 - 双环 [3.2.1] 辛烷；

[0155] 2 3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙腈；

[0156] 3 (内桥)-8- 甲基 -3-(2,2,2- 三苯基 - 乙基)-8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛烷；

[0157] 4 3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙酰胺；

[0158] 5 3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙酸；

[0159] 6 碘化 (内桥)-3-(2- 氰基 -2,2- 二苯基 - 乙基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓 - 双环 [3.2.1] 辛烷；

[0160] 7 溴化 (内桥)-3-(2- 氰基 -2,2- 二苯基 - 乙基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓 - 双环 [3.2.1] 辛烷；

[0161] 8 3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙 -1- 醇；

[0162] 9 N- 苄基 -3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙酰胺；

[0163] 10 碘化 (内桥)-3-(2- 氨基甲酰基 -2,2- 二苯基 - 乙基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓 - 双环 [3.2.1] 辛烷；

[0164] 11 1- 苄基 -3-[3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二甲基 - 丙基]- 脲；

[0165] 12 1- 乙基 -3-[3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙基]- 脲；

[0166] 13 N-[3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙基]- 乙酰胺；

[0167] 14 N-[3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙基]- 苯甲酰胺；

[0168] 15 3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二噻吩 -2- 基 - 丙腈；

[0169] 16 碘化 (内桥)-3-(2- 氰基 -2,2- 二噻吩 -2- 基 - 乙基)-8,8- 二甲基 -8- 氮鎓 - 双环 [3.2.1] 辛烷；

[0170] 17 N-[3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙基]- 苯磺酰胺；

[0171] 18 [3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙基]- 脲；

[0172] 19 N-[3-((内桥)-8- 甲基 -8- 氮杂 - 双环 [3.2.1] 辛 -3- 基)-2,2- 二苯基 - 丙基]- 甲烷磺酰胺；和 / 或

[0173] 20 溴化（内桥）-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲酰氧基)-氨基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]辛烷；

[0174] 本发明应用的更优选化合物包括：

[0175] 1 碘化（内桥）-3-(2-甲氧基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]辛烷；

[0176] 2 碘化（内桥）-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]辛烷；

[0177] 3 溴化（内桥）-3-(2-氰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]辛烷；

[0178] 4 碘化（内桥）-3-(2-氨基甲酰基-2,2-二苯基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]辛烷；

[0179] 5 碘化（内桥）-3-(2-氰基-2,2-二噻吩-2-基-乙基)-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]辛烷；和/或

[0180] 6 （内桥）-3-{2,2-二苯基-3-[(1-苯基-甲酰氧基)-氨基]-丙基}-8,8-二甲基-8-氮鎓-双环[3.2.1]溴辛烷。

[0181] 适合的抗组胺剂（也称为H1-受体拮抗剂）包括任何一种或多种已知的、可供人类安全使用的大量的抑制H1-受体的拮抗剂。第一代拮抗剂包括乙醇胺、乙烯二胺及烷基胺的衍生物（如二苯醇胺、吡拉明、氯马斯汀）。第二代拮抗剂（非镇静性）包括氯雷他定、地氯雷他定、特非那定、阿司咪唑、阿伐司汀、氮䓬斯汀、左西替利嗪、非索非那定以及西替利嗪。

[0182] 优选抗组胺药的实例包括氯雷他定、地氯雷他定、非索非那定以及西替利嗪。

[0183] 本发明的再一方面提供了一种包含式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理功效的衍生物和PDE4抑制剂的组合。

[0184] 本发明的再一方面提供了一种包含式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理功效的衍生物和β_2-肾上腺受体激动剂的组合。

[0185] 本发明的再一方面提供了一种包含式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理功效的衍生物和抗胆碱能药的组合。

[0186] 本发明的再一方面提供了一种包含式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理功效的衍生物和抗组胺药的组合。

[0187] 本发明的再一方面提供了一种包含式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理功效的衍生物，以及PDE4抑制剂和β_2-肾上腺受体激动剂的组合。

[0188] 本发明的再一方面提供了一种包含式(I)化合物、其药学上可接受的盐、溶剂合物或其具有生理功效的衍生物，以及抗胆碱能药和PDE4抑制剂的组合。

[0189] 上述组合可以方便地以药物制剂的形式使用，因此包含上所述组合物以及药学上可接受的稀释剂或载体的药物制剂代表本发明的另一个方面。

[0190] 此类组合中的各单个化合物可按单独的剂型或组合剂型或者顺序给药或者同时给药。优选地，此类组合中的各单个化合物可以以联合的药物组合同时给药。已知治疗剂的适合剂量对本领域技术人员是熟知的。

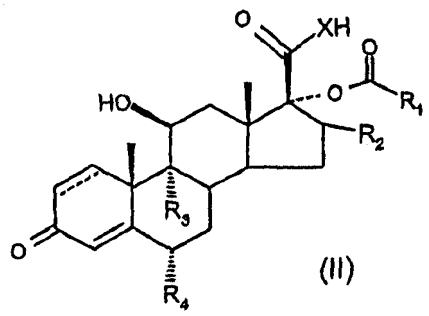
[0191] 式(I)化合物及其溶剂合物可通过下文所述的方法制备，这构成了本发明的再一

个方面。

[0192] 式（I）化合物及其溶剂合物可通过下文所述的方法制备，这构成了本发明的再一个方面。

[0193] 本发明制备式（I）化合物的方法包括使式（II）化合物的羧酸（X = O）或硫代羧酸（X = S）

[0194]



[0195] 其中 R_1、R_2、R_3、R_4、X 和——如上述定义，与式 L-CH_2-CN 的化合物（其中 L 表示离去基团）反应。

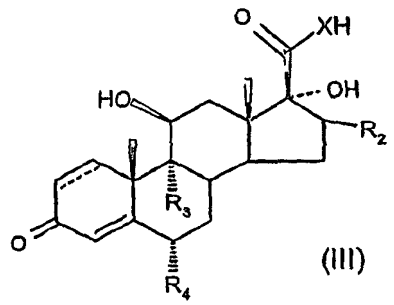
[0196] 该方法中，在标准条件下，式（II）化合物可以与式 L-CH_2-CN 化合物（其中 L 表示组入诸如卤原子、甲苯磺酰基或甲磺酰基等的离去基团）反应。例如反应可以在惰性极性有机溶剂如 N,N- 二甲基甲酰胺中，在碱如碳酸钾、碳酸氢钠的存在下进行。

[0197] 式（II）化合物在其盐可作为结晶的形式制备而得时，可以方便地以其盐的形式被使用，或是以溶剂合物的形式被使用。

[0198] 式 L-CH_2-CN 化合物是已知的，或可通过已知的方法制备。

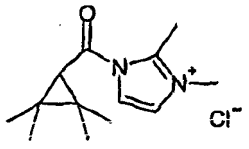
[0199] 式（II）化合物可以由相应的式（III）的 17α- 羟基衍生物：

[0200]



[0201] 其中 R_2、R_3、R_4、X 和——如上述定义，采用例如 G.H.Phillipps 等（Journal of Medicinal Chemistry,(1994),37,3717-3729）描述的方法制备而得。代表性步骤包括在弱碱如三乙胺存在下，加入适合发生酯化反应而生成酯的试剂，所示试剂为例如式 R_1COOH 的化合物或其活化衍生物如其活化酯、酐或卤化物，特别是酰卤化物如酰基氯。咪唑鎓酯可以在该反应中提供适合的酰基氯替代物（alternatives）。例如 1,2- 二甲基 -1H- 咪唑鎓酯（IV）表示 2,2,3,3- 四甲基环丙烷羧酸的一个适合的晶形活化衍生物。

[0202]

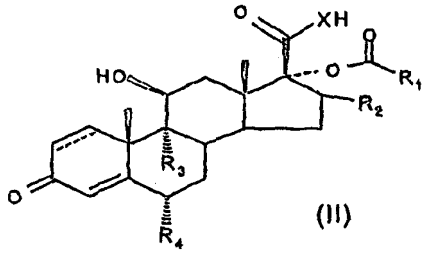


(IV)

[0203] 通常，所用酰基氯或其它活化的羧酸衍生物的摩尔量至少两倍于式（III）化合物。酰基氯的第二摩尔量倾向于与式（III）化合物中的羧酸／硫代羧酸基团反应，且应通过和胺如二乙胺或1-甲基哌嗪反应来除去。

[0204] 本发明的再一方面提供了制备式（II）化合物）的方法：

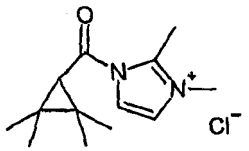
[0205]



(II)

[0206] 式中 R_1 表示2,2,3,3-四甲基环丙基，R_2、R_3、R_4、X和——如上述定义，该方法包括2,2,3,3-四甲基环丙烷羧酸的1,2-二甲基-1H-咪唑酯（IV）：

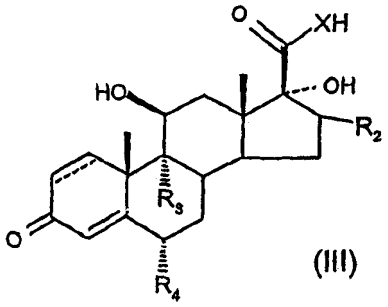
[0207]



(IV)

[0208] 与相应的式（III）化合物的17α-羟基衍生物的反应：

[0209]



(III)

。

[0210] 式（III）化合物或是已知的，或可按照G.H.Phillipps等（Journal ofMedicinal Chemistry，(1994)，37，3717-3729）描述的方法制备而得。

[0211] 以下式（II）化合物是新化合物，并构成了本发明的一个方面。

[0212] 1 17α-(4-[（二乙氨基）磺酰基]苯甲酰基）氧基-6α，9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸；

[0213] 2 6α，9α-二氟-17α-(2,6-二氟苯甲酰基）氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸；

[0214] 3 6α，9α-二氟-11β-羟基-17α-(4-甲氧基苯甲酰基）氧基-16α-甲

基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0215] 4 17 α -(4- 氰基苯甲酰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0216] 5 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(3,3- 二甲基丁酰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0217] 6 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -17 α -(2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 羰基) 氧基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0218] 7 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(喹啉 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0219] 8 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(5- 三氟甲基 - 呋喃 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0220] 9 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0221] 10 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0222] 11 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(5- 乙基 - 异噁唑 -3- 羰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0223] 12 17 α -(5- 氯 -4- 甲氧基 - 噻吩 -3- 羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0224] 13 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸 ;

[0225] 14 17 α -(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基) 氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 ;

[0226] 15 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 ;

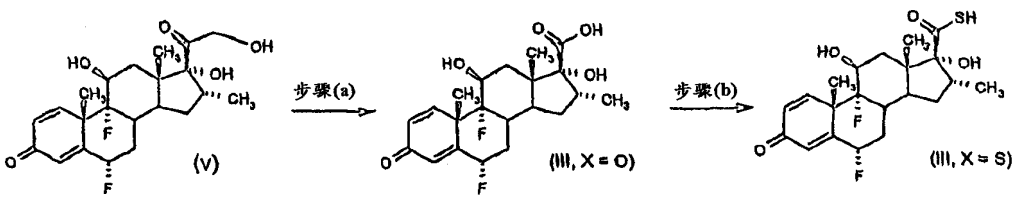
[0227] 16 6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(5- 三氟甲基 - 呋喃 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸 ;和

[0228] 17 6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(3-(二氟甲硫基) 苯甲酰基) 氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 硫代羧酸。

[0229] 式 (IV) 化合物 3- 二甲基 -1-[(2,2,3,3- 四甲基环丙基) 羰基]-1H- 咪唑 -3- 鎓氯化物是新化合物,并构成了本发明的一个方面。

[0230] 式 (III) 化合物也可通过包含如下步骤的方法来制备 :

[0231]



[0232] 步骤 (a) 包括将含有式 (V) 化合物的溶液氧化生成羧酸 (III, X = O) ;

[0233] 优选地,步骤 (a) 在包括甲醇、水、四氢呋喃、二氧六环或二甘醇二甲醚的溶剂中

进行反应。例如为提高产量和收率，优选溶剂是甲醇、水或四氢呋喃；更优选是水或四氢呋喃；最优选是水和四氢呋喃作为溶剂。二氧六环和二甘醇二甲醚也是优选的溶剂，该溶剂可任选（并优选）与水一起应用。优选溶剂用量可以是相对于起始原料量（1wt.）的 3vol 和 10vol 之间，更优选 4vol 和 6vol 之间，最优选 5vol。优选的氧化剂用量是相对于起始原料量的 1-9 个摩尔当量。例如，当使用 50％ (W/W) 的过碘酸水溶液时，氧化剂的用量可以是相对于起始原料量（1wt.）的 1.1wt. 和 10wt. 之间，更优选是 1.1wt. 和 3wt. 之间，最优选是 1.3wt.。优选地，氧化步骤包括化学氧化剂的应用。更优选地，该氧化剂将是过碘酸、碘酸或它们的盐。最优选地，该氧化剂将是过碘酸或过碘酸钠，特别是过碘酸。作为选择（或此外），该氧化步骤也可以包括任何适合的如利用空气和／或氧气的氧化反应。当该氧化反应利用空气和／或氧气时，所述反应中用到的溶剂优选甲醇。优选地，步骤 (a) 包括将试剂在室温或稍微加热如约 25℃下孵育 2 小时。可以通过加入抗溶剂，将式 (III，X ＝ O) 化合物从反应混合物中重结晶分离出来。式 (III，X ＝ O) 化合物的适合的抗溶剂是水。令人惊奇的是，我们已发现通过加入抗溶剂如水，可以相当理想地控制式 (III，X ＝ O) 化合物的沉淀条件。当用冷水（如在 0-5℃温度的水／冰混合物）进行重结晶时（尽管可能还会获得更好的抗溶剂性），我们发现产生的结晶产物的体积非常大，类似软胶，过滤非常困难。不受理论的限制，我们相信在这种低密度产物在晶格内含有了大量的溶剂合溶剂 (solvated solvent)。与其相对照，当采用 10℃或更高温度（如室温）的条件时，则会产生非常容易过滤的沙样颗粒密集产物。在这些条件下，结晶通常在约 1 小时后开始形成，通常在数小时（如 2 小时）内完成结晶。不受理论的限制，我们相信该颗粒产物在晶格内含有微量或不含有溶剂合溶剂。

[0234] 步骤 (b) 通常包括加入适用于将羧酸 (III，X ＝ O) 转化成硫代羧酸 (III，X ＝ S) 的试剂，例如在适合的溶剂如二甲基甲酰胺中，采用硫化氢气体和适合的偶合剂如羰基二咪唑 (CDI)。

[0235] 非生理学上可接受的式 (I) 化合物的溶剂合物可以用作制备式 (I) 化合物或其生理学上可接受的溶剂合物的中间体。

[0236] 式 (I) 化合物和／或其盐或溶剂合物对糖皮质激素受体有激动作用。

[0237] 可预知的药动学和药效学行为可证实式 (I) 化合物和／或其盐或溶剂合物可能有好的抗炎特性。它们可能有令人迷惑的负作用，这一点可通过例如提高了对糖皮质激素受体的选择性超过了对黄酮受体的选择性，和／或提高了对糖皮质激素受体介导的反式抑制超过了反式激活的选择性来说明，并可能适用于人类患者的方便疗法。

[0238] 下面的非限制性实施例描述了本发明：

[0239] 实施例

[0240] 概述

[0241] 应用购自 Varian 的预包装 Bond Elut 硅胶管，或是通过预包装 Biotage 硅胶柱快速色谱来进行色谱纯化。这些硅胶管在使用前用二氯甲烷预处理。LCMS 采用 Supelcosil 的 LCABZ+PLUS 柱 (3.3cm×4.6mm ID) 进行，用 0.1％ HCO_2H、0.01M 醋酸铵的水溶液（溶剂 A）；0.05％ HCO_2H、5％水的乙腈溶液（溶剂 B），洗脱剃度为 0-0.7min 0％ B；0.7-4.2min 100％ B；4.2-5.3min 0％ B；5.3-5.5min 0％ B，以 3ml/min 的流速进行洗脱。质谱采用电喷雾正负模式 (ES+ve 和 ES-ve)，在 FisonsVG Platform 光谱仪上记录。^1H NMR 谱用 Bruker DPX

400 光谱仪，在 400.13MHz 和 9.4Tesla 条件下，在 $CDCl_3$ 中测试，并以 7.25ppm 的残留质子溶剂的信号为内标。

[0242] 中间体

[0243] 中间体 1：6α，9α－二氟－11β－羟基－16α－甲基－3－氧代－17α－(2,2,3,3－四甲基环丙基羰基）氧基－雄甾－1,4－二烯－17β－硫代羧酸。

[0244] 将草酰氯 (3ml,34.9mmol) 加入到 2,2,3,3－四甲基环丙基羧酸 (2.48g,17.45mmol) 的含二乙基甲酰胺 (2 滴）的干燥二氯甲烷 (70ml) 的搅拌冷却（冰）溶液中，并搅拌 3 小时。蒸发溶剂，残留的酰基氯再溶解在二氯甲烷 (15ml) 中，并将其加入到 6α，9α－二氟－11β，17α－二羟基－16α－甲基－3－氧代－雄甾－1,4－二烯－17β－硫代羧酸 (G.H.Phillipps 等，(1994)Journalof Medicinal Chemistry,37,3717-3729)(3g,7.27mmol) 的含三乙胺 (2.03ml,14.5mmol) 的二氯甲烷 (120ml) 搅拌冷却（冰）液中。可将该混合物温热至室温，1.5h 后依次用碳酸氢钠水溶液 (150ml)、1M 盐酸 (150ml) 和盐水 (150ml) 洗涤，经无水 frit 干燥，蒸发溶剂。残留固体溶解在二氧六环 (140ml) 中，并加入 1－甲基哌嗪 (3.23ml,29.1mmol)，搅拌混合液 4h。然后将混合液缓慢加入到剧烈搅拌的 2M 盐酸 (200ml) 和冰 (200ml) 的混合物中。得到的混合液用二氯甲烷 (300ml) 萃取，用水洗涤萃取液，经无水 frit 干燥，蒸发溶剂。将该物质溶解在二氧六环 (80ml) 中，再用 1－甲基哌嗪 (3.23ml) 处理 20h。再将混合液缓慢加入到剧烈搅拌的 2M 盐酸 (200ml) 和冰 (200ml) 的混合物中。混合液用二氯甲烷 (300ml) 萃取，用水洗涤萃取液，经无水 frit 干燥，蒸发溶剂。应用色谱法，起始溶剂用环己烷，终了浓度用环己烷：乙酸乙酯 (3 ： 1) 在 90g 的 biotage 柱上对产物进行纯化，得到标题化合物 (1.33g)：LCMS 保留时间 3.99min。

[0245] 中间体 2：17α－(4－[(二乙氨基）磺酰基］苯甲酰基）氧基－6α，9α－二氟－11β－羟基－16α－甲基－3－氧代－雄甾－1,4－二烯－17β－硫代羧酸

[0246] 将 4－[(二乙氨基）磺酰基］苯甲酰氯 (134mg) 加入到 6α，9α－二氟－11β，17α－二羟基－16α－甲基－3－氧代－雄甾－1,4－二烯－17β－硫代羧酸 (200mg) 的吡啶 (8ml) 溶液中，并在通氮气条件下，搅拌该混合液 2h，再加入过量的酰基氯 (134mg)，再搅拌 2h，然后加入 6M HCl(60ml)。混合液用乙酸乙酯 (3×30ml) 萃取，合并的有机萃取液用 2M HCl(30ml) 洗涤，经无水 frit 干燥，蒸发溶剂，得到标题化合物为白色泡沫物：LCMS 保留时间 4.26min。

[0247] 中间体 3：17α－(5－氯－4－甲氧基－噻吩－3－羰基）氧基－6α，9α－二氟－11β－羟基－16α－甲基－3－氧代－雄甾－1,4－二烯－17β－硫代羧酸

[0248] 采用类似制备中间体 2 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 4.06min。

[0249] 中间体 4：6α，9α－二氟－11β－羟基－16α－甲基－3－氧代－17α－(2,2,3,3－四甲基环丙基羰基）氧基－雄甾－1,4－二烯－17β－羧酸。

[0250] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法，由 6α，9α－二氟－11β，17α－二羟基－16α－甲基－3－氧代－雄甾－1,4－二烯－17β－羧酸 (G.H.Phillipps et al.，(1994) Journal of Medicinal Chemistry,37,3717-3729) 制备而得。LCMS 保留时间 3.59min。

[0251] 中间体 5：17α－(环己基羰基）氧基－6α，9α－二氟－11β－羟基－16α－甲基－3－氧代－雄甾－1,4－二烯－17β－羧酸

[0252] 将环己烷碳酰氯 (carbonyl chloride)(0.081ml,0.6mmol) 加入到 6α，9α－二

氟 -11β,17α- 二羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸 (200mg, 0.5mmol) 的吡啶 (3ml) 的搅拌的冷却 (冰) 溶液中,搅拌混合液 2h,然后倾入到 2M HCl 中。得到的混合液用乙酸乙酯萃取两次,合并的有机萃取液依次用 2M HCl 和盐水洗涤,蒸发溶剂得到标题化合物 (296mg) :LCMS 保留时间 3.67min。

[0253] 中间体 6 :6α,9α- 二氟 -17α-(2,6- 二氟苯甲酰基) 氧基 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0254] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.45min。

[0255] 中间体 7 :6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -17α-(4- 甲氧基苯甲酰基) 氧基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0256] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.38min。

[0257] 中间体 8 :17α-(4- 氰基苯甲酰基) 氧基 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0258] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.36min。

[0259] 中间体 9 :17α-(环戊基甲基羰基) 氧基 -6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0260] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.65min。

[0261] 中间体 10 :6α,9α- 二氟 -17α-(3,3 二甲基丁酰基) 氧基 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0262] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.46min。

[0263] 中间体 11 :6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -17α-(2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 羰基) 氧基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0264] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.38min。

[0265] 中间体 12 :6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 -17α-(喹啉 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0266] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.46min。

[0267] 中间体 13 :6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 -17α-(5- 三氟甲基 - 呋喃 -2- 羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0268] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.61min。

[0269] 中间体 14 :6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -17α-(5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0270] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.28min。

[0271] 中间体 15 :6α,9α- 二氟 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -17α-(5- 甲硫基 - 噻吩 -2- 羰基) 氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0272] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.69min。

[0273] 中间体 16 :6α,9α- 二氟 -17α-(5- 乙基 - 异噁唑 -3- 羰基) 氧基 -11β- 羟基 -16α- 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0274] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.45min。

[0275] 中间体 17 :9α- 氟 -11β- 羟基 -16β- 甲基 -3- 氧代 -17α-(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基) 氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17β- 羧酸

[0276] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法，由 11β，17α－二羟基 -9α－氟 -16β－甲基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－羧酸 (G.H.Phillipps et al.，(1994)Journal of Medicinal Chemistry,37,3717-3729) 和 2,2,3,3- 四甲基环丙基碳酰氯制备而得。LCMS 保留时间 3.75min。

[0277] 中间体 18：17α－(5- 氯 -4- 甲氧基－嘧啶 -3- 羰基）氧基 -6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－羧酸

[0278] 采用类似制备中间体 5 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.59min。

[0279] 中间体 19：17α－(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基）氧基 -6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－羧酸

[0280] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 3.58min。

[0281] 中间体 20：17α－(2,2- 二氯 -3,3- 二甲基环丙基羰基）氧基 -6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－硫代羧酸

[0282] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 4.10min、4.19min。

[0283] 中间体 21：17α－(环己基羰基）氧基 -6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－硫代羧酸

[0284] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 4.17min。

[0285] 中间体 22：6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -17α－(5- 甲基磺酰基－嘧啶 -2- 羰基）氧基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－硫代羧酸

[0286] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 4.10min。

[0287] 中间体 23：6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代 -17α－(5- 三氟甲基－呋喃 -2- 羰基）氧基－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－硫代羧酸

[0288] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 4.45min。

[0289] 中间体 24：6α，9α－二氟 -17α－(3-(三氟甲硫基）苯甲酰基）氧基 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－硫代羧酸

[0290] 采用类似制备中间体 1 时所述的方法制备。LCMS 保留时间 4.23min。

[0291] 中间体 25：2,3- 二甲基 -1-[(2,2,3,3- 四甲基环丙基）羰基]-1H- 咪唑 -3- 鎓氯化物

[0292] 在 34℃下，将草酰氯 (360ml，4.1mol) 经 65min 加入到 2,2,3,3- 四甲基环丙烷羧酸 (600g，4.2mol) 的二氯甲烷 (3.6L) 的搅拌溶液中，将该溶液加热回流 30min 后冷却至 5℃，再经 45min 加入 1,2- 二甲基咪唑 (490g，5.1mol) 的二氯甲烷 (1.2L) 溶液，并保持内部温度约 5℃。然后将得到的悬液加热到 18℃，再经 45 分钟加入丙酮 (4.8L)，并保持内部温度约 18℃。将该浆液经 30 分钟冷却至 5℃，再在 5℃下搅拌 30 分钟，然后过滤。过滤收集产物，并用丙酮：二氯甲烷 (3 ： 1,3×1.2L) 洗涤，吸干后在 25-30℃的真空箱中干燥 10 小时，得到中间体 25，为白色固体 (890g)。1H nmr：δH($CDCl_3$,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)。

[0293] 实施例

[0294] 实施例 1：6α，9α－二氟 -11β－羟基 -16α－甲基 -3- 氧代 -17α－(2,2,3,3- 四甲基环丙基羰基）氧基－雄甾 -1,4- 二烯 -17β－硫代羧酸 S- 氰甲酯

[0295] 通氮气条件下，将溴乙腈 (0.042ml，0.6mmol) 加入到中间体 1(120mg，0.22mmol)

和碳酸氢钠(21mg,0.245mmol)的DMF(3ml)的搅拌的冷却(冰)溶液中,并在室温下搅拌混合液18h,加入二乙胺(0.03ml,0.29mmol),再搅拌该混合物15min,此时加入2M HCl(4ml),然后加入水(5ml)和二氯甲烷(5ml)。依次用碳酸氢钠水溶液(5ml)、盐水(5ml)洗涤分离得到的有机相,再经无水frit干燥,并蒸发至干。起始用环己烷、终了用环己烷:乙酸乙酯3:1在Bon Elut柱上进行纯化,得到标题化合物,为白色固体(86mg):LCMS保留时间3.82min,m/z 576MH^+。

[0296] 实施例2:17α-(4-[(二乙氨基)磺酰基]苯甲酰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氰甲酯

[0297] 采用类似制备实施例1时所述的方法,由中间体2制备实施例2。LCMS保留时间3.62min,m/z 691MH^+。

[0298] 实施例3:17α-(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸S-氰甲酯

[0299] 实施例3是采用类似制备实施例1时所述的方法,由中间体3制备而得。LCMS保留时间3.58min,m/z 626/628MH^+。

[0300] 实施例4:6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯

[0301] 方法A

[0302] 通氮气条件下,将溴乙腈(0.229ml,3.29mmol)加入到中间体4(634mg,1.22mmol)和碳酸钠(1.29g,12.2mmol)的DMF(15ml)搅拌冷却(冰)液中,并在室温下搅拌混合液2h,再加入碳酸钠(258mg),继续搅拌混合液18h。在混合液中滴入2M HCl(20ml)后,加入水(25ml),然后用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。合并的有机提取物依次用碳酸氢钠水溶液(50ml)、盐水(50ml)洗涤,经无水frit干燥,并蒸发至干。起始用环己烷、终了用环己烷:乙酸乙酯3:1在Bon Elut硅胶柱上对样品进行纯化,得到标题化合物,为白色固体(485mg):LCMS保留时间3.79min,m/z 560MH^+。

[0303] 方法B

[0304] 将6α,9α-二氟-11β,17α-二羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸(490g,1.2mol)和中间体25(790g,3.1mol)混悬在3-戊酮(7.3L)中,经10min加入1,2-二甲基咪唑(120g,1.2mol)的水(730ml)溶液到该搅拌悬液中,并保持内部温度约19℃。35min后,经10min加入1-甲基哌嗪(230ml,2.1mol)并保持内部温度约19℃。搅拌混合液30min,然后依次用2M HCl(290ml)和水(290ml)洗涤。依次将二异丙基乙胺(430ml,2.5mol)和溴乙腈(120ml,1.7mol)加入到该溶液中,并加热该混合物到53℃持续13小时。将溶液冷却到34℃,加入1-甲基哌嗪(105ml)。在约34℃下,再搅拌混合液一小时,冷却至25℃,然后依次用2M HCl(290ml)、水(290ml)、2%的碳酸钾溶液(290ml)和水(290ml)洗涤。常压蒸馏浓缩有机溶液至3.9L,冷却至75℃,并用实施例4的结晶作晶种。在75℃下,经3小时加入2,2,4-三甲基戊烷(6.83L),经2小时将浆液冷却至10℃,再搅拌30min,然后过滤。用3-戊酮:2,2,4-三甲基戊烷(1:3,3×1L)洗涤产物,吸干,最后在50℃的真空箱中干燥12小时,得到与用方法A获得的物质相同的产物实施例4,为白色固体(640g)。

[0305] 实施例5:17α-(环己基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲

基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0306] 实施例 5 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 5 制备而得。LCMS 保留时间 3.65min，m/z 546MH+。

[0307] 实施例 6 :6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(2,6- 二氟苯甲酰基）氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0308] 实施例 6 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 6 制备而得。LCMS 保留时间 3.48min，m/z 576MH+。

[0309] 实施例 7 :6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -17 α -(4- 甲氧基苯甲酰基）氧基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0310] 实施例 7 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 7 制备而得。LCMS 保留时间 3.53min，m/z 570MH+。

[0311] 实施例 8 :17 α -(4- 氰基苯甲酰基）氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0312] 实施例 8 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 8 制备而得。LCMS 保留时间 3.44min，m/z 565MH+。

[0313] 实施例 9 :17 α -(环戊基甲基羰基）氧基 -6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0314] 实施例 9 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 9 制备而得。LCMS 保留时间 3.69min，m/z 546MH+。

[0315] 实施例 10 :6 α ,9 α - 二氟 -17 α -(3,3- 二甲基丁酰基）氧基 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0316] 实施例 10 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 10 制备而得。LCMS 保留时间 3.60min，m/z 534MH+。

[0317] 实施例 11 :6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -17 α -(2- 异丙基 -1,3- 噻唑 -4- 羰基）氧基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0318] 实施例 11 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 11 制备而得。LCMS 保留时间 3.50min，m/z 589MH+。

[0319] 实施例 12 :6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(喹啉 -2- 羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0320] 实施例 12 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 12 制备而得。LCMS 保留时间 3.61min，m/z 591MH+。

[0321] 实施例 13 :6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -3- 氧代 -17 α -(5- 三氟甲基 - 呋喃 -2- 羰基）氧基 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0322] 实施例 13 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 13 制备而得。LCMS 保留时间 3.72min，m/z 598MH+。

[0323] 实施例 14 :6 α ,9 α - 二氟 -11 β - 羟基 -16 α - 甲基 -17 α -(5- 甲基磺酰基 - 噻吩 -2- 羰基）氧基 -3- 氧代 - 雄甾 -1,4- 二烯 -17 β - 羧酸氰甲酯

[0324] 实施例 14 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法，由中间体 14 制备而得。LCMS 保留时间 3.29min，m/z 624MH+。

[0325] 实施例 15 :6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲硫基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯

[0326] 实施例 15 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法,由中间体 15 制备而得。LCMS 保留时间 3.64min,m/z 592MH^+。

[0327] 实施例 16 :6α,9α-二氟-17α-(5-乙基-异噁唑-3-羰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯

[0328] 实施例 16 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法,由中间体 16 制备而得。LCMS 保留时间 3.44min,m/z 559MH^+。

[0329] 实施例 17 :9α-氟-11β-羟基-16β-甲基-3-氧代-17α-(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯

[0330] 实施例 17 是采用制备实施例 4 时所述的类似方法,由中间体 17 制备而得。LCMS 保留时间 3.77min,m/z 542MH^+。

[0331] 实施例 18 :6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(2,2,3,3-四甲基环丙基羰基)氧基-雄甾-4-烯-17β-羧酸氰甲酯

[0332] 将实施例 4(1.8g,3.2mmol)和 Wilkinson′ s 催化剂(0.5g,0.54mmol)在甲苯和乙酸乙酯(130ml)的 2 ∶ 1 的混合液氢化五天。一天后再加入一批催化剂(0.5g)。将溶液蒸发,残留物在 100g 硅胶柱上经色谱纯化,起始用环己烷∶乙酸乙酯 0%-30%梯度洗脱 15 分钟,然后用环己烷∶乙酸乙酯 30%洗脱 10 分钟。合并适当部分,蒸发溶剂得到标题化合物,为白色固体(400mg):LCMS 保留时间 3.73min,m/z 579MNH_4^+

[0333] 实施例 19 :17α-(5-氯-4-甲氧基-噻吩-3-羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯

[0334] 实施例 19 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法,由中间体 18 制备而得。LCMS 保留时间 3.57min,m/z 610、612MH^+。

[0335] 实施例 20 :17α-(2,2-二氯-3,3-二甲基环丙基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-羧酸氰甲酯

[0336] 实施例 20 是采用类似制备实施例 4 时所述的方法,由中间体 19 制备而得。LCMS 保留时间 3.62min,m/z 600、602、604MH^+。

[0337] 实施例 21 :17α-(2,2-二氯-3,3-二甲基环丙基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 S-氰甲酯

[0338] 实施例 21 是采用类似制备实施例 1 时所述的方法,由中间体 20 制备而得。LCMS 保留时间 3.58min,m/z 616、618、620MH^+。

[0339] 实施例 22 :17α-(环己基羰基)氧基-6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 S-氰甲酯

[0340] 实施例 22 是采用制备实施例 1 时所述的类似方法,由中间体 21 制备而得。LCMS 保留时间 3.60min,m/z 562MH^+。

[0341] 实施例 23 :6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-17α-(5-甲基磺酰基-噻吩-2-羰基)氧基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 S-氰甲酯

[0342] 实施例 23 是采用制备实施例 1 时所述的类似方法,由中间体 22 制备而得。LCMS 保留时间 3.30min,m/z 640MH^+。

[0343] 实施例 24 :6α,9α-二氟-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-17α-(5-三氟甲基-呋喃-2-羰基)氧基-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 S-氰甲酯

[0344] 实施例 24 是采用制备实施例 1 时所述的类似方法,由中间体 23 制备而得。LCMS 保留时间 3.60min,m/z 614MH^+。

[0345] 实施例 25 :6α,9α-二氟-17α-(3-(二氟甲硫基)苯甲酰基)氧基-11β-羟基-16α-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17β-硫代羧酸 S-氰甲酯

[0346] 实施例 25 是采用制备实施例 1 时所述的类似方法,由中间体 24 制备而得。LCMS 保留时间 3.65min,m/z 638MH^+。

[0347] 药理活性

[0348] 药理活性可以采用糖皮质激素激动剂活性的功能体外试验进行评价。

[0349] 依据 K.P.Ray 等 (Biochem J.(1997),328,707-715) 描述的功能试验,给出一种糖皮质激素激动剂的反式抑制活性测试方法。在 37℃下,用适当剂量的受试化合物处理稳定转染有报告基因的 A549 细胞 1 小时,该报告基因含来自 ELAM 启动子连接 sPAP(分泌性磷酸脂酶)基因的响应 NF-κB 元件。然后用肿瘤坏死因子 (TNF,10ng/ml) 刺激该细胞 16 小时,并用标准的比色法测试此时产生的碱性磷酸酶含量。构建剂量响应曲线,并可通过曲线估算 EC_{50} 值。

[0350] 实施例 1 到 25 的化合物的 EC_{50} 值小于 10nM。

[0351] 实施例 1 到 11、14 到 22、25 的 EC_{50} 值小于 1nM。

[0352] 实施例 4、8、15 和 20 的 EC_{50} 值≤ 1nM。

[0353] 依据 R.J.H.Austin 等 (Eur Resp J.(2002),20,1386-1392) 描述的功能试验,测试化合物直接反式激活基因表达的能力。在 37℃下,用适当剂量的受试化合物处理稳定转染有报告基因的 A549 细胞 6 个小时,该报告基因含小鼠乳腺瘤病毒长末端重复系列 (MMTV-LTR) 的糖皮质激素响应区连接 renilla 荧光素酶基因。通过将细胞酶与适合的底物一起孵育后,通过测量所发出的光来测定荧光素酶活性。构建剂量响应曲线,并通过曲线估算 EC_{50} 值,其中最大响应值是相对于地塞米松值 (100%) 来计算的。

[0354] 实施例 1 到 25 的化合物在该试验中的最大响应值小于 35%。

[0355] 实施例 1、2、4、5、6、9 到 11、13、15 到 25 的化合物在该试验中的最大响应值小于 20%。

[0356] 实施例 2 和 4 的化合物在该试验中的最大响应值小于 5%。

[0357] 孕酮受体活性试验

[0358] 已报道人乳腺癌细胞 T47D 会上调内源性碱性磷酸酶对孕激素的响应 (Di Lorenzo et al.,Cancer Research(1991)51,4470-4475)。将 T47D 细胞以每孔 1×10^5 个细胞的密度接种于 96 孔板中,在 37℃下生长过夜。将皮质类固醇化合物溶解在 DMSO 中,加入到细胞中 (DMSO 终浓度为 0.7%),并在 37℃下孵育 24 小时。然后用 PBS 洗涤细胞,再用 RIPA 缓冲液 (含 1% IGEPAL、0.5% 去氧胆酸钠及 0.1% SDS 的磷酸缓冲盐溶液) 将细胞裂解。用溶解在 0.28M NaCl、0.5mM $MgCl_2$ 的 1M 二乙醇胺中的磷酸对硝基苯酯 (1.5mg/ml) 作底物,采用分光光度法在 405nm 处测试碱性磷酸酶活性。构建剂量响应曲线,并通过曲线估算 EC_{50} 值。

[0359] 实施例 4、5、8、11、18、20、23、24 和 25 的化合物在该试验中的 EC_{50} 值大于 100nM。

[0360] 在说明书和权利要求书全文中，除非在文字中另外要求，词语“包含”及其词性变化形式“含有”、“含”均应理解为是指包含所述整体或整体的某步骤或某部分内容，而非排除任何其它整体或整体的某步骤或某部分的内容。

[0361] 本申请的说明书和权利要求书形式部分可以作为后续申请的优先权的基础。这样的后续申请的权利要求书可以指本发明所述的任一特征或所述特征的组合。这些后续申请可以采用产品、组合物、方法或是用途权利要求的形式，且可包括例如（但不限于）以下的权利要求：

[0362] 本申请中描述的专利和专利中请通过引用结合到本文中。