



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07J 9/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년07월26일 10-0740354 2007년07월10일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7015057	(65) 공개번호	10-2003-0031899
(22) 출원일자	2002년11월09일	(43) 공개일자	2003년04월23일
심사청구일자	2005년09월08일		
번역문 제출일자	2002년11월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB2001/002103	(87) 국제공개번호	WO 2001/85755
국제출원일자	2001년05월11일	국제공개일자	2001년11월15일

(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, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 콜롬비아, 인도, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 60/203,462 2000년05월11일 미국(US)

(73) 특허권자 리서치 인스티튜트 포 메디신 앤드 케미스트리 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 엠허스트 스트리트 49

(72) 발명자 헤쎄,로버트,헨리
미국01890매사추세츠주윈체스터샤젯로드6

 세띠,선다라,케이튜감,스리니바사세띠
미국02140매사추세츠주캠브릿지린쥐애비뉴402

 페체트,마우리스,머도치

미국02138메사추세츠주캠브릿지게리스랜딩30

가일,마이클

미국01844메사추세츠주메듀엔뉴포트스트리트92

(74) 대리인 김영
주성민

(56) 선행기술조사문헌
WO 3562260
JP 54112849

JP 54117456
JP 54117454

심사관 : 이재정

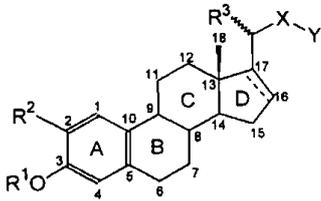
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 2-치환된 프레그나-1,3,5(10)-트리엔 및 콜라-1,3,5(10)-트리엔 유도체 및 그의 생물학적 활성

(57) 요약

본 발명은 증식억제 및 혈관형성억제 효과를 포함하여 강력한 세포 조절 활성을 나타내는 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 수소 원자 또는 O-보호기를 나타내고;

R²는 히드록실, 저급 알콕시, 카르복스알데히드, 저급 알크-1-엔일 또는 히드록시- 또는 저급 알콕시-치환된 저급 알킬기를 나타내고;

R³은 α- 또는 β-배열의 메틸기를 나타내고;

X는 C₁₋₃ 알킬렌기 또는 원자가 결합을 나타내고;

Y는 카르복스알데히드기 또는 화학식 -C(R⁴)(R⁵)OR¹ (여기서, R¹은 상기 정의한 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 수소 원자, 알킬, 알케닐 및 알킬닐기로부터 선택되며 R⁴ 및 R⁵의 전체 탄소 함량은 원자 3개를 초과하지 않음)의 기를 나타내며, 단 R⁴ 및 R⁵ 둘다 수소가 아니면 X는 원자가 결합이고;

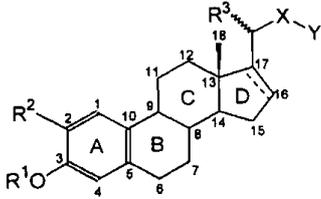
점선은 이중 결합이 임의로 16(17)-위치에 존재할 수 있음을 나타낸다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



상기 식에서,

R¹은 수소 원자, 또는 트리(C₁₋₆ 알킬)실릴, 트리아릴실릴, 혼합 C₁₋₆ 알킬-아릴실릴, 산소 원자에 의해 개재될 수 있는 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알칸오일옥시-C₁₋₆ 알킬, 테트라히드로피라닐, C₁₋₆ 알칸오일, C₇₋₁₅ 아로일, C₁₋₆ 알칸 술포닐, C₇₋₁₅ 아렌 술포닐 및 술포모일기로부터 선택된 O-보호기를 나타내고;

R²는 히드록실, C₁₋₆ 알콕시, 카르복스알데히드, C₂₋₆ 알크-1-엔일 또는 히드록시- 또는 C₁₋₆ 알콕시-치환된 C₁₋₆ 알킬기를 나타내고;

R³은 α- 또는 β-배열의 메틸기를 나타내고;

X는 C₁₋₃ 알킬렌기 또는 원자가 결합을 나타내고;

Y는 카르복스알데히드기 또는 화학식 -C(R⁴)(R⁵)OR¹ (여기서, R¹은 상기 정의한 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 수소 원자, 알킬, 알케닐 및 알키닐기로부터 선택되며 R⁴ 및 R⁵의 전체 탄소 함량은 원자 3개를 초과하지 않음)의 기를 나타내며, 단 R⁴ 및 R⁵ 둘다 수소가 아니면 X는 원자가 결합이고;

점선은 이중 결합이 임의로 16(17)-위치에 존재할 수 있음을 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R²가 히드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시기를 나타내고, Y가 카르복스알데히드기 또는 화학식 -C(R⁴)(R⁵)OR¹ (여기서, R¹은 제1항에서 정의한 바와 같고, R⁴ 및 R⁵는 모두 수소 원자를 나타냄)의 기인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, Y가 화학식 -C(R⁴)(R⁵)OR¹ (여기서, R¹은 제1항에서 정의한 바와 같고, R⁴ 및 R⁵ 중 하나는 메틸, 에틸, 비닐, 에틸닐 또는 프로파질이고 다른 하나는 수소이거나, 또는 R⁴ 및 R⁵는 모두 메틸기를 나타냄)의 기인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, R¹이 수소 원자, C₁₋₆ 알킬기, 및 대사적으로 불안정한 C₁₋₆ 알칸오일, C₁₋₆ 알칸오일옥시메틸 및 술폰닐기로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 대사적으로 불안정한 술폰닐기가 술포모일기인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, R²가 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 비닐, 프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필, 에톡시메틸, 에톡시에틸 및 에톡시프로필기로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 7.

- 2-메톡시-3-히드록시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-올;
- 2-메톡시-3-히드록시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-올-24-술포메이트 에스테르;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-3-O-술포메이트;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-3-O-술포메이트;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-3-O-술포메이트;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-3-O-술포메이트;
- 2-에톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;
- 2-히드록시메틸-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;
- 2-프로펜일-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -(1-히드록시에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -(1-히드록시프로프-2-인일)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;
- 2-메톡시-3-히드록시-20 α -(1-히드록시부트-3-인일)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;

2-메톡시-3-히드록시-20 α -(2-히드록시프로프-2-일)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;

2-메톡시-3-히드록시-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-20 β -카르복스알데히드;

2-메톡시-3-히드록시-20 β -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;

2-메톡시-3-히드록시-20 α -(2-옥소에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;

2-메톡시-3-히드록시-20 α -(2-히드록시에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔;

2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-3,22-비스-O-술폰메이트; 또는

2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-22-O-술폰메이트인 화합물.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

명세서

본 발명은 신규 스테롤 유도체, 보다 구체적으로는 카르복스알데히드기 또는 임의로 치환된 히드록실기에서 종결된 비교적 짧은 17-위치 히드록카르빌 측쇄를 함유하는 2-치환된 고리 A 방향족 스테롤 유도체에 관한 것이다. 이러한 화합물은 세포 조절 활성을 가지며 가치있는 증식억제 및 혈관형성억제 효과를 나타낼 수 있다는 것으로 밝혀졌다.

WO-A-0068246호에는 3급 탄소 원자에 부착된 아민, 아마이드 또는 히드록실기로 종결된 17-위치 측쇄 및 방향족 A-고리를 함유하는, 일정 범위의 3-스테롤 및 O-보호된 유도체가 개시되어 있다. 이들 화합물은 예를 들어 래트에서 혈청 칼슘 및 인 수준에 대한 상기 화합물의 효과에 의해 결정되는 바와 같이 그의 낮은 수준의 칼슘 활성화에 의한 유리한 치료학적 비를 가지면서 예를 들어 시험관내 및 생체내에서 암세포의 성장을 억제하는 능력에 의해 표시되는 바와 같이 세포 성장 및 분화의 조절에 대하여 강력한 효과를 나타낸다. 이에 대하여, 온전한 테트라시클릭 핵을 가지고 비타민 D 유사체의 세코 스테로이드 트리엔 시스템 및 그의 컨쥬게이트드 배열 이성질체의 유사 능력이 없다는 사실에도 불구하고, 상기 화합물의 활성은 다양한 비타민 D 유사체의 활성과 비슷하다.

또한, 2-메톡시에스트라디올은 에스트라디올의 천연 대사체인 2-메톡시에스트론과 유사하게 생체내에서 암 세포의 증식을 억제하고 사멸을 촉진한다는 것이 공지되어 있다. 연구들은 이들 효과가 적어도 부분적으로 콜히친에 의해 나타나는 방식과 유사하게 튜블린 중합의 억제 또는 잘못된방향에 의해 매개된다고 제안하였으며, 대사체가 튜블린의 콜히친 결합 부위에 결합하는 것이 관찰되었다.

문헌 [Cushman et al. in J. Med. Chem. 38(12), pp. 2041-2049 [1995]]에 기재된 바와 같이, 2-메톡시에스트라디올은 또한 혈관형성(새로운 혈관의 형성)을 억제하는 것으로 밝혀졌는데, 이는 혈관형성이 고형 암의 성장에 필요하기 때문에 암 치료에서 매우 가치있는 특성이다. 문헌 [Cushman et al. (상기 기재한 바와 같음)] 및 문헌 [Lovely et al. in J. Med. Chem. 39(9), pp. 1917-1923 [1996]]에서는 다양한 2-메톡시에스트라디올 유사체의 합성 및 세포독성에 대한 평가가 보고되어 있으며, 연구된 모든 화합물들은 17-온 또는 임의로 치환된 17-올이었다.

2-메톡시에스트라디올의 증식억제 및 혈관형성억제 효과는 문헌 [Pribluda et al. in Cancer and Metastatic Reviews 19(1-2), pp. 173-179 [2000]]에서 논의되었는데, 이 문헌에는 빠르게 증식하는 세포에서 에이팍토시스(apoptosis)를 유도하고 혈관형성 캐스케이드의 여러 단계에서 혈관형성을 억제함으로써 종양 세포 및 내피 세포 부분을 모두 표적으로 한다고 언급되어 있다. 또한, 여러 모델에서 전이성 확산을 억제한다고 언급되어 있다.

문헌 [Dubey et al. in Biochem. Biophys. Comm. 278(1), pp. 27-33 [2000]]에는 내생성 메톡시에스트라디올이 에스트로겐 수용체-독립적 메커니즘을 경유하여 혈관평활근 세포에 대한 에스트라디올의 세포분화억제 효과를 매개한다고 보고되어 있다.

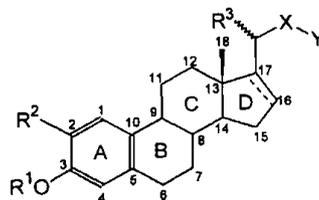
WO-A-9933859호에는 17-위치에 헤테로원자-함유 히드록시-측쇄를 함유하는 다양한 1,3,5-에스트라트리엔이 개시되어 있다. 상기 화합물들은 에스트로겐 길항제라고 언급되어 있으며, 증식억제 또는 혈관형성억제 효과 또는 튜블린 중합을 방해하는 콜히친 유사 효과를 나타낼 수 있다는 제안은 없었다.

WO-A-9933858호에는 17-위치에 비교적 짧은 히드록시-측쇄를 함유하는 3-술폰과모일옥시-1,3,5-에스트라트리엔이 개시되어 있으며, 이는 스테로이드성 술폰타제 효소의 억제제로서 작용한다고 언급되어 있다. 또한, 증식억제 또는 혈관형성억제 효과 또는 튜블린 중합을 방해하는 콜히친 유사 효과를 나타낼 수 있다는 제안은 없었다.

본 발명은 카르복스알데히드기(-CHO) 또는 임의로 O- 및(또는) C-치환된 히드록시메틸기에서 종결된 비교적 짧은 17-위치 히드록시-측쇄를 함유하는 일정 범위의 2-치환된 고리 A 방향족 스테롤 유도체가 강력한 세포 조절 활성을 나타낸다는 예측치 못한 발견을 기초로 한다. 조직 배양 분석은 상기 화합물들이 콜히친의 용량 반응 곡선 특징을 나타내며, 이들의 증식억제 활성이 적어도 부분적으로 튜블린 중합을 방해하는 콜히친 유사 작용으로부터 유래되는 것이라고 제안한다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 2-메톡시에스트라디올과 같은 화합물과 비교하여 유사하나 보다 강력한 방식으로 혈관형성을 억제할 수 있다. 또한, 상기 화합물들은 감소된 그러나 여전히 유의적인 에스트로겐 수용체와의 결합을 나타내며, 이는 또한 다른 비자궁영양 에스트로겐 반응성 조절제와 유사하게 사용할 수 있음을 제안한다.

본 발명의 한 실시태양에 따라서, 하기 화학식 I의 화합물이 제공된다.

화학식 I



상기 식에서,

R¹은 수소 원자 또는 O-보호기를 나타내고;

R²는 히드록실, 저급 알콕시, 카르복스알데히드, 저급 알킬-1-엔일 또는 히드록시- 또는 저급 알콕시-치환된 저급 알킬기를 나타내고;

R^3 은 α - 또는 β -배열의 메틸기를 나타내고;

X는 C_{1-3} 알킬렌기 또는 원자가 결합을 나타내고;

Y는 카르복스알데히드기 또는 화학식 $-C(R^4)(R^5)OR^1$ (여기서, R^1 은 상기 정의한 바와 같고, R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이할 수 있고 각각 수소 원자, 알킬, 알케닐 및 알키닐기로부터 선택되며 R^4 및 R^5 의 전체 탄소 함량은 원자 3개를 초과하지 않음)의 기를 나타내되, 단 R^4 및 R^5 둘다 수소가 아니면 X는 원자가 결합이고;

점선은 이중 결합이 임의로 16(17)-위치에 존재할 수 있음을 나타낸다.

R^1 기로서 존재하는 O-보호기는 예를 들어 당분야에 공지된 바와 같은 임의의 적합한 절단가능한 O-보호기를 포함할 수 있다. 대표적인 기에는 (i) 에테르화기, 예컨대 실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리아소프로필실릴 또는 t-부틸디메틸실릴과 같은 트리(저급 알킬)실릴기; 트리페닐실릴과 같은 트리(아릴)실릴기; 및 혼합 알킬-아릴실릴기), 산소 원자가 임의로 개재하는 저급 (예를 들어, C_{1-6}) 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 또는 메톡시에톡시메틸) 또는 저급 (예를 들어, C_{3-8}) 시클로알킬기에 의해 치환된 저급 (예를 들어, C_{1-6}) 알킬기 (예를 들어, 시클로펜틸메틸에서와 같음) 또는 아실옥시기에 의해 치환된 저급 (예를 들어, C_{1-6}) 알킬기 (예를 들어, 저급 알칸오일옥시기에 의해, 예를 들어 피발로일옥시메틸에서와 같음), 및 시클릭 에테르기 (예를 들어, 테트라히드로피라닐), 및 (ii) 에스테르화기, 예컨대 저급 (예를 들어, C_{1-6}) 알칸오일 (예를 들어, 아세틸, 프로피오닐, 이소부틸, 피발로일 또는 헴숙시닐), 아로일 (예를 들어, 7 내지 15개의 탄소 원자 함유, 예컨대 벤조일 또는 4-페닐아조벤조일), 저급 (예를 들어, C_{1-6}) 알칸 술포닐 (예를 들어, 메탄 술포닐 또는 할로겐화된 메탄 술포닐), 아렌 술포닐 (예를 들어, p-톨루엔 술포닐), 및 술포모일, 예를 들어 화학식 $(R^6)(R^7)N.SO_2$ (여기서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 원자 및 저급 (예를 들어, C_{1-6}) 알킬기로부터 선택되거나, 또는 함께 O, N 및 S로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자가 임의로 개재하는 저급 (예를 들어, C_{3-10}) 알킬렌 쇠를 형성함)의 기가 포함된다. 3-위치의 R^1 은 17-위치 측쇄의 임의의 R^1 과 동일하거나 상이할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

R^2 가 저급 알콕시기를 나타내는 경우, 이는 예를 들어 메톡시, 에톡시 또는 프로폭시기와 같은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알콕시기를 가질 수 있다. 저급 알코-1-엔일기는 예를 들어 비닐, 프로프-1-엔일 및 부트-1-엔일기에서와 같이 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 대표적인 히드록시- 및 저급 알콕시-치환된 저급 알킬기에는 히드록시메틸, 1- 및 2-히드록시에틸, 1-, 2- 및 3-히드록시프로필 및 상응하는 메톡시- 및 에톡시-치환된 기가 포함된다. 저급 알콕시-치환된 저급 알킬기는 바람직하게는 전체 6개 이하의 탄소 원자를 함유한다.

화학식 I에서 R^3 이 α -배열의 메틸기인 경우 화합물은 콜레스테롤과 같은 천연 스테롤의 20R 배열 특징을 가지며, R^3 이 β -배열인 경우 화합물은 상응하는 에피-유도체의 20S 배열을 갖는다. 본 발명이 또한 두 이성질체의 혼합물을 포함한다는 것을 이해할 것이다.

X가 알킬렌기인 경우, 이는 예를 들어 메틸렌, 에틸렌 또는 트리메틸렌기일 수 있다.

Y가 화학식 $-C(R^4)(R^5)OR^1$ (여기서, R^4 및 R^5 중 하나는 메틸, 에틸, 비닐, 에틸닐 또는 프로파질이고 다른 하나는 수소가거나, 또는 R^4 및 R^5 둘다 메틸기를 나타냄)의 기를 나타내는 경우, 이는 유리하게는 임의로 O-보호된 히드록시메틸기 또는 치환된 히드록시메틸기일 수 있다.

R^1 이 수소인 화학식 I의 화합물에서, 대사적으로 불안정한 O-보호기 (예를 들어, 아세틸 또는 헴숙시닐과 같은 저급 알칸오일기; 아실옥시메틸기, 예를 들어 피발로일옥시메틸과 같은 저급 알칸오일옥시메틸기; 또는 술포닐기, 예를 들어 술포이트 또는 술포메이트기에서와 같음), 또는 메틸, 에틸 또는 이소부틸과 같은 저급 알킬 에테르화 O-보호기는 치료에서 직접적으로 유용할 수 있다. R^1 이 생물불안정 (biolabile) 술포모일기인 화합물을 사용하는 것이 유리할 수 있는데, 이는 상

기 기들이 3-위치로부터 상기 보호기의 제거시 형성된 스테로이드-3-올을 분해할 수 있는 스테로이드 술파타제를 억제하는 경향이 있기 때문이다. 대사적으로 불안정하지 않은 O-보호기 (예를 들어, 트리이소프로필, t-부틸디메틸실릴 또는 트리페닐실릴과 같은 벌크 실릴 에테르기)를 함유하는 화학식 I의 화합물은 원칙적으로 합성 중간체로서 유용하다.

본 발명에 따른 활성 화합물의 세포 조절 활성때문에 상기 화합물은 부작용이 실제로 없는 것과 함께, 상기 화합물은 신생물성 질환, 특히 골수성 백혈병 뿐만 아니라 뇌, 유방, 위, 위장관, 전립선, 췌장, 비뇨생식관 (남성 및 여성)의 신생물성 질환 및 폐 신생물과 같은 비정상 세포 증식과 연관된 질환의 관리에서 단독 및 부가물로서 중요하게 된다. 마우스 귀 푸치 (puch)의 폐쇄를 촉진하는 상기 화합물의 능력은 단독 또는 부가물로서 상처 치유 촉진용 약제로서의 용도를 제안한다.

상기 화합물의 세포 조절 활성은 본 발명의 활성 화합물이 다른 에스트로겐 반응 조절제와 같이 단독 또는 부가물로서 감염의 화학요법에서 및 단핵 식세포와 관련된 다른 치료학적 약제 사용에서, 예를 들어 골 질환 (특히, 구루병 또는 신장 골 이영양증)과 같이 골다공증, 골감소증 및 골이영양증, 자가면역 질환, 숙주-이식 반응, 장기이식 거부반응, 염증성 질환 (면역염증 반응의 조절을 포함함), 신생물 및 과형성의 치료에서의 추가 용도, 다양한 인간 암 세포의 성장을 억제하는 능력에 의해 분명하게 된 신생물 및 과형성의 치료에서의 잠재적 용도를 가질 수 있다는 것을 제안한다. 또한, 상기 화합물 들은 피부 질환 (예를 들어, 여드름, 탈모증, 습진, 소양증, 건선 및 광 노화를 포함하는 피부 노화를 포함함), 고혈압, 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 천식, 인식 손상 또는 노인성 치매 (알츠하이머병을 포함함)의 치료에서, 인간 및 동물 개체에서의 수정능 조절에서, 상승된 혈청 콜레스테롤의 강하에서 및 혈액 응고와 관련된 장애의 관리 (예를 들어, 존재하는 혈전의 용해 및(또는) 응고 예방에 의함)에서 유용할 수 있다. 본 발명은 이들 화합물의 상기 상태의 치료 또는 예방에서 및 이러한 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 의약의 제조에서의 용도를 포함한다.

본 발명에 따른 활성 화합물은 임의의 편리한 경로, 예를 들어 경구 (설하를 포함함), 비경구, 직장 또는 흡입에 의한 투여 용으로 제형화될 수 있으며, 이렇게 제형화된 제약 조성물은 본 발명의 특징에 포함된다.

경구로 투여가능한 조성물은 원한다면 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체 및(또는) 부형제를 포함할 수 있으며, 고체 또는 액체일 수 있다. 조성물은 예를 들어 정제, 코팅 정제, 캡슐, 로젠지제, 수성 또는 유성 현탁액제, 용액제, 에멀전제, 시럽제, 엘릭서제, 및 사용전에 물 또는 다른 적합한 액체 비히클로 재구성 (reconstitution)하기에 적합한 건조 생성물을 포함하여 임의의 편리한 형태를 취할 수 있다. 조성물은 유리하게는 투여 단위 형태로 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 정제 및 캡슐은 원한다면 결합제, 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐-피롤리돈; 충전제, 예를 들어 락토스, 슈가, 옥수수 전분, 인산칼슘, 소르비톨 또는 글리신; 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예를 들어 감자 전분; 또는 허용되는 습윤제, 예컨대 라우릴 황산나트륨과 같은 통상의 성분들을 포함할 수 있다. 정제는 당분야에 공지된 방법에 따라서 코팅될 수 있다.

액체 조성물은 현탁화제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로오스, 글로코스/슈가 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 스테아르산알루미늄 겔 또는 수소첨가된 식용 지방; 유화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노올레이트 또는 아카시아; 식용 오일, 예를 들어 땅콩 오일, 아몬드 오일, 분획된 코코넛 오일과 같은 식물성 오일, 생선-간 오일, 유성 에스테르, 예컨대 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜을 포함할 수 있는 비수성 비히클; 및 방부제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산과 같은 통상의 첨가제들을 포함할 수 있다. 액체 조성물은 유리하게는 예를 들어 젤라틴으로 캡슐화되어 투여 단위 형태의 제품을 제공할 수 있다.

비경구 투여용 조성물은 주사가 가능한 액체 담체, 예컨대 발열원이 없는 멸균수, 과산화물이 없는 멸균 에틸 올레이트, 탈수 알콜 또는 프로필렌 글리콜 또는 탈수 알콜/프로필렌 글리콜 혼합물을 사용하여 제형화될 수 있으며, 정맥내, 복강내 또는 근육내로 주사될 수 있다.

직장 투여용 조성물은 통상의 좌약 기제, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 사용하여 제형될 수 있다.

흡입 투여용 조성물은 유리하게는 자가-분사 전달용으로, 예를 들어 계량된 용량 형태, 예를 들어 계량 분배 밸브가 제공된 에어로졸 용기에 충전된 할로겐화 탄화수소와 같은 분사제 중의 현탁액으로서 제형화된다.

유리하게는, 저장 수명을 향상시키기 위하여 본 발명의 조성물에 항산화제, 예를 들어 아스코르브산, 부틸화된 히드록시아니솔 또는 히드로퀴논을 혼입시킬 수 있다.

상기 임의의 조성물이 투여 단위 형태로 제조되는 경우, 이 조성물은 예를 들어 투여 단위 형태 당 본 발명에 따른 활성 화합물 2 μ g 내지 100 mg을 포함할 수 있으며, 이러한 투여 단위는 예를 들어 일일 1 내지 4회 투여될 수 있다. 조성물은 원한다면 1종 이상의 추가 활성 성분들을 혼입할 수 있다.

본 발명에 따른 활성 화합물의 적합한 일일 용량은 치료하고자 하는 상태의 심각도 및 개체의 나이, 체중 및 상태와 같은 요인에 따라서 예를 들어 일일 $2 \mu\text{g}$ 내지 400 mg의 범위일 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 임의의 편리한 방법에 의해, 예를 들어 하나 이상의 단계로 목적 17-위치 측쇄를 위한 전구체를 함유하는 화합물 및 목적 17-위치 측쇄를 형성시키는 작용을 하는 하나 이상의 반응물을 반응시킨 후, 필요하고(거나) 원한다면 임의의 O-보호기(들)를 제거함으로써 제조될 수 있다.

그러므로, 예를 들어 본 발명의 화합물은 2-치환된, 예를 들어 2-히드록실화된 또는 2-알콕실화된 에스트론의 유도체로부터, 예를 들어 에틸리덴 포스포란과의 비티히(Wittig) 반응에 의하여 문헌 [Krubiner and Oliveto, *J. Org. Chem.* 31, pp. 24-26 [1965]]에 기재된 방법에 따라서 17-온을 상응하는 17(20)Z-에틸리덴 화합물로 전환시킴으로써 제조될 수 있다. 별법으로, 상응하는 E-이성질체는 문헌 [Midland and Kwon, *Tetrahedron Lett.* 23(20), pp. 2077-2080 [1982]]의 방법에 따라서 수득될 수 있다. 이렇게 수득된 알켄은 통상의 입체특이적 수소화붕소 첨가 반응 후, 알칼리 과산화수소 용액으로 산화적 후처리 (문헌 [Krubiner, 상기 기재한 바와 같음])에 의해 처리되어 상응하는 20-올을 수득할 수 있으며, 이는 삼산화크롬에 의해 20-온으로 산화될 수 있다 (문헌 [Krubiner, 상기 기재한 바와 같음]). 메톡시메틸렌트리페닐-포스포란과의 비티히 반응 후, 엔올 에테르의 수성 산에 의한 가수분해는 X가 원자가 결합이고 Y가 알데히드기인 비입체특이적 화학식 I의 화합물을 제공한다. 수소화붕소나트륨에 의한 환원은 X가 원자가 결합이고 Y가 히드록시메틸인 상응하는 화학식 I의 화합물을 제공한다.

16(17)-위치에 이중 결합을 함유하는 본 발명의 화합물은 예를 들어 상기 기재된 바와 같이 제조된 적절한 E- 또는 Z-17(20) 에틸리덴 화합물을 입체특이적 엔 반응으로 처리함으로써 입체특이적으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 엔 반응에는 포름알데히드, 삼불화붕소 및 임의로 아세트산 무수물로 처리하여 (Batcho et al., *Helv. Chim. Acta* 64, pp. 1682-1687 [1981]) X가 원자가 결합이고 Y가 히드록시메틸 또는 아세톡시메틸인 화학식 I의 화합물을 형성시키는 것이 포함된다. 다른 엔 반응에서, 에틸 프로피올레이트/디에틸 알루미늄 클로라이드에 의한 처리 (Dauben and Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* 103, pp. 237-238 [1980])는 환원되어 Y가 히드록시메틸인 화합물을 제공할 수 있는 $\Delta_{16,17}$ 산의 에틸 에스테르를 제공한다. 적절하게는, 상기 기재된 $\Delta_{16,17}$ 화합물은 예를 들어 촉매에 의해 입체특이적으로 수소첨가되어 16(17)-위치에서 단일 결합을 형성할 수 있다.

Y가 아세톡시메틸인 화합물내의 아세틸기는 가수분해에 의해 제거되고, 토실옥시와 같은 이탈기에 의해 대체될 수 있다. 그 후, (i) 시안화금속으로 처리하고, 시아노기를 가수분해하여 카르복시기를 얻거나, 또는 시아노기를 환원시켜 (예를 들어, 디이소부틸 알루미늄 히드라이드와 같은 금속 수소화물 환원제에 의해) 카르복스알데히د기를 얻고, 적절하게는 카르복시 또는 카르복스알데히드기를 환원시켜 (예를 들어, 수소화붕소나트륨 또는 수소화알루미늄리튬을 사용함) 토실화 및 원한다면 추가로 친핵 치환 처리될 수 있는 히드록시메틸기를 얻고; (ii) 아세트산의 에스테르 또는 티오에스테르의 금속화 유도체로, 아세트산의 다른 카르브 음이온 당량을 함유하는 유도체 (예를 들어, 아세토니트릴의 금속화 유도체)로, 또는 금속화 말로네이트 에스테르로 처리하고 (마지막으로 반응 생성물은 부분적으로 가수분해되어, 가열에 의해 탈카르복실화되어 카르복실레이트 에스테르를 제공할 수 있는 모노에스테르를 제공함), 생성된 에스테르 또는 티오에스테르 생성물을 알콜로 환원시키고 (예를 들어, 수소화알루미늄을 사용함), 생성된 히드록실기를 예를 들어 본원에서 기재한 바와 같은 토실레이트기 또는 할로젠 원자와 같은 이탈기로 전환시키는 것을 포함하여 동족체화 반응을 수행하여 X의 크기를 증가시킬 수 있다. 별법으로, Y가 카르복스알데히드기인 화합물은 메톡시메틸렌트리페닐-포스포란과의 비티히 반응에 의해 동족체화된 후, 생성된 엔올 에테르를 예를 들어 수성 산에 의해 가수분해할 수 있다.

이러한 방법을 필요한 만큼 반복하여 X가 목적 알킬렌기인 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

Y가 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{OR}^1$ (여기서, R^4 및(또는) R^5 는 수소가 아님) 기인 화합물은 통상의 방법에 의해 상응하는 알데히드 또는 케톤으로부터 적절한 유기금속 시약, 예를 들어 그리그나드(Grignard) 시약, 금속 아세틸라이드, 알킬 리튬 또는 알킬 실란과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

또한, 본 발명에 따른 화합물은 2-비치환된 에스트로젠으로부터 목적 17-위치 측쇄를 형성시킨 후, 후속 단계로서 예를 들어 문헌 [Cushman et al., 상기 기재한 바와 같음]의 방법에 따라서 목적 2-치환기를 도입시킴으로써 제조될 수 있다. 상기 방법에서 사용된 주요 2-포르밀 화합물은 유리하게는 문헌 [Lovely et al., 상기 기재한 바와 같음]의 방법에 따라서 3-메톡시메틸 에테르를 형성시키고, 2-위치에서 선택적으로 산화리튬화(lithiation)시키고, 디메틸포름아미드로 포르밀 화시켜 제조된다.

술과모일 R¹기는 예를 들어 문헌 [Schwartz et al. in Steroids 61, pp. 710-717 [1996]] 또는 WO-A-9933858호에 기재된 바와 같이 약염기의 존재하에 적절한 술과모일 클로라이드와의 반응과 같은 통상의 방법에 의해 도입될 수 있다. 예를 들어 3-위치에 술과모일기를 선택적으로 도입하기를 원하는 경우, 17-위치 측쇄에 임의의 히드록실기를 술판화 중에 예를 들어 카르복실산 에스테르 (예를 들어 아세테이트) 또는 실릴 에테르로서 보호할 수 있으며, 이러한 보호기는 이후에 술과모일기에 영향을 미치지 않고 가수분해에 의해 제거될 수 있다.

일반적으로, O-보호기는 예를 들어 문헌에 기재된 바와 같은 통상의 방법에 의해 제거될 수 있다. 그러므로, 에스테르화 아실기는 예를 들어 알칸올 중에서 알칼리 금속 알콕사이드를 사용하여 염기성 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 실릴기와 같은 에테르화기는 산성 가수분해에 의해 또는 플루오라이드 염, 예를 들어 테트라알킬 암모늄 플루오라이드로 처리함으로써 제거될 수 있다. 산에는 불안정하지만 염기에는 안정한 이러한 보호기의 사용은 특히 목적 측쇄를 형성하는 동족체화 단계 중에 유리할 수 있는데, 이는 상기 반응에 통상 사용되는 강염기 조건의 관점에서 그러하다.

본 명세서에서 언급된 모든 문헌의 내용은 본원에서 참고문헌으로 채택되었다.

하기 비제한적 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이다. 모든 온도는 °C이다.

제조예 1

2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-19-노르-프레군-1,3,5(10),17(20)Z-테트라엔

디메틸술폭시드 (6 ml) 중 수소화나트륨 (294 mg, 50%)을 70°C에서 1 시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 디메틸술폭시드 (10 ml) 중 에틸트리페닐포스포늄 요오다이드 (2.75 g)를 적가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 디메틸술폭시드 (10 ml) 중 2-메톡시-에스트론-3-트리이소프로필실릴 에테르 (600 mg, 밤새 실온에서 디클로로메탄 중에서 3-OH 화합물과 트리이소프로필실릴 클로라이드 및 이미다졸의 실릴화에 의해 제조)의 용액을 적가하였다. 생성된 용액을 30분 동안 교반한 후, 온도를 70°C로 상승시키고, 밤새 계속 교반하였다. 다음, 반응 혼합물을 냉각시키고, 후처리하였다. 크로마토그래피에 의한 생성물의 분리 및 정제를 통해 표제 화합물 (125 mg, 하기 참조) 및 3-OH 유사체 (300 mg)를 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1590, 3520 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.9 (s, 18-H's), 1.67 (d, =CH-CH's), 3.8 (s, OCH's), 4.7-5.2 (q, =CHMe), 6.5, 6.7 (s, 1,4-H's).

상기와 같은 3-OH 화합물 (300 mg)의 실릴화 및 크로마토그래피에 의한 생성물의 정제를 통해 표제 화합물 (370 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.9 (s, 18-H's), 1.68 (d, =CH-CH's), 3.7 (s, OCH's), 4.7-5.3 (q, =CH-Me), 6.4, 6.6 (s, 1,4-H's).

실시예 1

a) 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-카르복실산 메틸 에스테르 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = (CH₂)₂, Y = COOCH₃, Δ16 이중 결합]

에틸 알루미늄 디클로라이드 (1.4 ml, 2.4 mmol, 톨루엔 중에서)를 메틸 아크릴레이트 (144 μl)를 함유하는 디클로로메탄 (4 ml) 중 상기 제조예 1로부터의 생성물 (370 mg)의 용액에 적가하였다. 생성된 혼합물을 4 시간 동안 교반한 후, 추가의 메틸 아크릴레이트 (144 μl)를 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 다음, 반응 혼합물을 후처리하고, 생성물을 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (345 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600, 1720 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-H's), 3.6 (s, OCH's), 5.1-5.4 (bs, 16-H's), 6.4, 6.58 (s, 1,4-H's).

b) 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-올 [화학식 I: $R^1 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $X = (\text{CH}_2)_2$, $Y = \text{CH}_2\text{OH}$, $\Delta 16$ 이중 결합]

수소화알루미늄리튬 (에테르 중 1M 용액 1 ml)을 에테르 (5 ml) 중 상기 (a)로부터의 에스테르 (265 mg)의 용액에 적가한 후, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 에테르로 희석하고, 습성 황산나트륨으로 켄칭시켜, 조 표제 화합물 (248 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3380-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-H's), 3.3-3.8 (b, HOCH's), 3.7 (s, OCH's), 5.1-5.4 (bs, 16-H's), 6.4, 6.6 (s, 1,4-H's).

c) 2-메톡시-3-히드록시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-올 [화학식 I: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $X = (\text{CH}_2)_2$, $Y = \text{CH}_2\text{OH}$, $\Delta 16$ 이중 결합]

실온에서 밤새 테트라히드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리함으로써 상기 (b)의 생성물을 탈실릴화시켜 표제 화합물을 제조하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-Me), 1.15 (d, 21-Me), 3.4-3.7 (t, 24-OH, OMe), 5.1-5.4 (ea m, 16-H), 6.5-6.63 (m, 1,4-H's).

d) 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-올-24-술폰아미드 에스테르 [화학식 I: $R^1 = (i\text{-Pr})_3\text{Si}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $X = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{CH}_2\text{OSO}_2\text{NH}_2$]

술폰모일 클로라이드 (60 mg)를 메틸렌 클로라이드 (2 ml) 중 상기 (b)로부터의 알콜 (55 mg) 및 디메틸아미노피리딘 (62 mg)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (60 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3100-3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-Me), 3.7 (s, OMe), 3.9-4.4 (bt, 24-H's), 4.5-5.0 (b, NH's), 5.1-5.5 (m, 16-H), 6.43, 6.63 (ea s, 1,4-H's).

e) 2-메톡시-3-히드록시-19-노르-콜-1,3,5(10),16-테트라엔-24-올-24-술폰아미드 에스테르 [화학식 I: $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CH}_3\text{O}$, $R^3 = \alpha\text{-CH}_3$, $X = (\text{CH}_2)_3$, $Y = \text{CH}_2\text{OSO}_2\text{NH}_2$]

상기 (d)로부터의 생성물을 상기 (c)에서와 같이 탈실릴화하여 표제 화합물 (39 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200-3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-Me), 1.08 (d, 21-H's), 3.8 (s, OMe), 3.9-4.4 (bt, 24-H's), 4.5-4.9 (b, NH's), 4.9-5.5 (m, 16-H), 6.53, 6.67 (ea s, 1,4-H's).

실시예 2

a) 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레그나-1,3,5(10),16-테트라엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCOCH₃, Δ 16 이중 결합]

디클로로메탄 (0.3 ml) 중 삼불화붕소 에테레이트 (6 μ l) 및 아세트산 무수물 (0.66 ml)의 혼합물을 아세트산 무수물 (0.1 ml) 및 파라포름알데히드 (13 mg)를 함유하는 디클로로메탄 (1 ml) 중 제조예 1로부터의 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-19-노르-프레그-1,3,5(10),17(20)Z-테트라엔 (0.20 g)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨을 첨가하고, 3 시간 더 계속 교반하였다. 생성물을 디클로로메탄으로의 추출에 의해 단리하고, 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (205 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1605, 1725 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-H's), 1.97 (s, OCOCH₃'s), 3.6 (s, OCH₃'s), 3.7-4.3 (b, 22-H's), 5.2-5.5 (bs, 16-H's), 6.4, 6.57 (s, 1,4-H's).

b) 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레그-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCOCH₃]

5% 탄소상 백금 (40 mg)을 함유하는 에탄올 (5 ml) 중 상기 (a)로부터의 생성물 (205 mg)의 용액을 수소하에 18 시간 동안 교반하였다. 용매를 여과 및 제거하여 미반응 출발 물질과 혼합된 표제 화합물 (195 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600, 1720 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-H's [출발 물질]), 0.8 (s, 18-H's [생성물]), 2.0 (s, OCOCH₃'s), 3.6 (s, OCH₃'s), 3.4-4.3 (b, 22-H's), 5.1-5.5 (bs, 16-H's), 6.4, 6.6 (s, 1,4-H's).

c) 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레그-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH] 및 2-메톡시-3-트리이소프로필실릴옥시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레그-1,3,5(10),16-테트라엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH, Δ 16 이중 결합]

수소화알루미늄리튬 (에테르 중 1M 용액 0.5 ml)을 에테르 (4 ml) 중 상기 (b)로부터의 생성물 혼합물 (195 mg)에 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 습성 황산나트륨으로 처리하고, 후처리하여 표제 화합물의 조 혼합물 (175 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600, 3620 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-H's [출발 물질]), 0.8 (s, 18-H's [생성물, 약 1:1 혼합물]), 3.7 (s, OCH₃'s), 3.2-3.7 (b, 22-H's), 5.1-5.5 (bs, 16-H's), 6.4, 6.6 (s, 1,4-H's).

d) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레그-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH] 및 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레그-1,3,5(10),16-테트라엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH, Δ 16 이중 결합]

테트라히드로푸란 (0.3 ml) 중 상기 (c)로부터의 생성물 혼합물 (45 mg)을 테트라히드로푸란 (0.3 ml) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 실온에서 밤새 처리하여 실릴화시킴으로써, 표제 화합물 (28 mg, 정제 막막 크로마토그래피에 의해 반정제됨)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 3400-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-H's [출발물질]), 0.83 (s, 18-H's [생성물, 약 1:1 혼합물]), 3.8 (s, OCH's), 3.2-3.7 (b, 22-H's), 5.2-5.5 (bs, 16-H's), 6.4, 6.63 (s, 1,4-H's).

실시에 3

2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10),16-테트라엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH, Δ 16 이중 결합]

실시에 2(c) 및 (d)의 절차에 의해 실시에 2(a)의 생성물로부터 표제 화합물을 제조하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1580, 3420-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.83 (s, 18-Me), 1.07 (d, 21-Me), 3.3-4.0 (bm, 22-H's), 3.8 (s, OMe), 5.1-5.6 (bm, 16-H, OH), 6.47, 6.6 (2xd, 1,4-H's).

실시에 4

2-메톡시-3-히드록시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10),16-테트라엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCOCH₃, Δ 16 이중 결합]

실시에 2(d)의 절차에 의해 실시에 2(a)의 생성물을 탈실릴화시켜 표제 화합물을 제조하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1580, 3420-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.77 (s, 18-Me), 1.05 (d, 21-Me), 2.0 (s, COMe), 3.2-4.3 (bm, 22-H's), 3.8 (s, OMe), 5.0-5.6 (bm, 16-H, OH), 6.47, 6.6 (2xd, 1,4-H's).

실시에 5

2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

5% 목탄상 백금 (20 mg)을 함유하는 에탄올 (6 ml) 중 실시에 3의 생성물 (60 mg)의 용액을 수소하에 밤새 교반한 후, 촉매를 여과에 의해 제거하고, 용매를 증발시키고, 이로써 수득한 조 생성물을 정제 박막 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (44 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1580, 3420-3640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-Me), 1.07 (d, 21-Me), 3.3-3.7 (bm, 22-H's), 3.83 (s, OMe), 6.5, 6.63 (2xd, 1,4-H's).

실시에 6

a) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10),16-테트라엔-3-O-술포나이트 [화학식 I: R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCOCH₃, Δ 16 이중 결합]

술포모일 클로라이드 (130 mg)를 메틸렌 클로라이드 (5 ml) 중 실시예 4의 생성물 (84 mg) 및 디-tert-부틸아미노피리딘 (134 mg)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물 밤새 교반하였다. 다음, 혼합물을 에테르로 희석하고, 물에 이어 염수로 세척하고, 건조시킨 후, 용매를 제거하고, 조 생성물을 정제 박막 크로마토그래피에 의해 정제하여 미반응 출발 물질 (14 mg) 및 표제 화합물 (61 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 1715, 3200-3500 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-Me), 2.0 (s, COMe), 3.6-4.3 (bm, 22-H's, OMe), 5.1-5.4 (bm, 16-H, OH), 6.77, 6.9 (2xd, 1,4-H's).

b) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -아세톡시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10)-트리엔-3-O-술포메이트 [화학식 I: R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCOCH₃]

실시예 2(d)의 방법에 따라 실시예 2(b)의 생성물을 탈실릴화시키고, 이로써 수득한 3-히드록시 화합물을 상기 (a)에서와 같이 술포모일화시켜 표제 화합물을 제조하였다. 별법으로, 상기 (a)의 생성물을 실시예 2(b)의 방법에 따라 수소첨가시킬 수 있다.

실시예 7

a) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10),16-테트라엔-3-O-술포메이트 [화학식 I: R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH, Δ 16 이중 결합]

중탄산나트륨 (38 mg)을 함유하는 메탄올 (3 ml) 및 물 (1 ml) 중 실시예 6(a)의 생성물 (40 mg)을 밤새 교반하였다. 정제 박막 크로마토그래피에 의해 후처리 및 정제하여 표제 화합물 (16 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 3200-3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.83 (s, 18-Me), 3.3-3.83 (bm, 22-H's, OMe), 4.1-4.8 (bm), 5.2-5.6 (bm, 16-H, OH), 6.4, 7.1 (2xd, 1,4-H's).

b) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10)-트리엔-3-O-술포메이트 [화학식 I: R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

상기 (a)의 방법을 이용하여 실시예 6(b)의 생성물을 가수분해시킴으로써 또는 실시예 2(b)의 방법을 이용하여 상기 생성물 (a)를 수소첨가시킴으로써 표제 화합물을 제조하였다.

실시예 8

a) 3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레근-1,3,5(10)-트리엔-3,22-비스-메톡시메틸 에테르 [화학식 I: R¹ = CH₃OCH₂, R² = H, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

WO-A-0068246호의 제조예 3(b)의 생성물을 탈실릴화시켜 제조할 수 있는 상응하는 3,22-디올 (850 mg)을 디이소프로필에틸아민 (3.9 ml)을 함유하는 테트라히드로푸란 (23 ml)에 용해시키고, 저온에서 (0°C) 메톡시메틸 클로라이드 (1 ml)를 적가하면서 처리하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음, 밤새 환류시켰다. 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (900 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600
 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.7 (s, 18-Me), 1.08 (d, 21-Me),
 3.27, 3.37 (ea s, OMe), 4.5, 5.0 (ea s, OCH₂O), 6.5-7.3
 (m, 1,2,4-H's).

b) 2-포르밀-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-3,22-비스-메톡시메틸 에테르 [화학식 I: R¹ = CH₃OCH₂, R² = HCO, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

테트라히드로푸란 (3.3 ml, 4.3 mM) 중 s-부틸 리튬의 용액을 -78°C에서 테트라히드로푸란 (6.6 ml) 중 상기 (a)로부터의 에테르 (440 mg)에 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 2 시간 동안 교반하고, 무수 디메틸포름아미드 (2 ml)로 처리한 다음, 실온으로 밤새 가온시켰다. 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (323 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1600, 1730 cm⁻¹;
 NMR (CDCl₃) δ 0.7 (s, 18-Me), 1.08 (d, 21-Me), 3.3, 3.43
 (ea s, OMe), 4.5, 5.13 (ea s, OCH₂O), 6.73, 7.57 (ea s,
 1,4-H's), 10.2 (s, O=CH).

c) 2,3-디히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-3,22-비스-메톡시메틸 에테르 [화학식 I: R¹ = CH₃OCH₂, R² = HO, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

메틸렌 클로라이드 (2 ml) 중 m-클로로퍼벤조산 (204 mg)의 용액을 인산수소이나트륨 (245 mg)을 함유하는 메틸렌 클로라이드 (4 ml) 중 상기 (b)로부터의 포르밀 화합물 (220 mg)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 다음, 후처리하여, 2-포르메이트 중간체 생성물을 수득하였다. 이 중간체를 메탄올 (4 ml)에 용해시키고, 용액을 아르콘으로 탈산화시켰다. 수성 수산화나트륨 (1 ml, 1M)을 첨가하고, 생성된 용액을 2 시간 동안 교반한 다음, pH 7로 만들었다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (152 mg)을 수득하였다.

IR
 (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200-3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.7 (s,
 18-Me), 1.14 (d, 21-Me), 3.27, 3.42 (ea s, OMe), 4.5,
 5.0 (ea s, OCH₂O), 5.5-5.7 (bm, OH), 6.5, 6.9 (ea s, 1,4-
 H's).

d) 2-에톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-3,22-비스-메톡시메틸 에테르 [화학식 I: R¹ = CH₃OCH₂, R² = C₂H₅O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OCH₂OCH₃]

무수 탄산칼륨 (300 mg)을 함유하는 무수 디메틸포름아미드 (2.5 ml) 중 상기 (c)로부터의 2-히드록시 화합물 (90 mg)의 용액을 10 분 동안 교반한 다음, 에틸 요오다이드 (378 mg)에 이어 테트라부틸암모늄 요오다이드 (4 mg)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 5 시간 더 교반한 후, 추가의 테트라부틸암모늄 요오다이드 (378 mg)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (72 mg)을 수득하였다.

IR
 (CDCl₃) ν_{\max} 1590 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-Me), 1.1
 (d, 21-Me), 1.4 (t, Et), 3.35, 3.5 (ea s, OMe), 3.7-4.7
 (q, Et), 4.58, 5.08 (ea s, OCH₂O), 5.5-5.7 (bm, OH), 6.75
 (s, 1,4-H's).

e) 2-에톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = C₂H₅O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

염산 (0.8 ml, 6N)을 함유하는 테트라히드로푸란 (1.6 ml) 중 상기 (d)로부터의 비스-에테르 (72 mg)를 실온에서 2 일 동안 교반한 후, 출발 물질이 여전히 존재하는 것으로 관찰되었다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 미반응 출발 물질 (25 mg) 및 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다.

NMR (CDCl₃) δ 0.72 (s, 18-Me), 3.2-3.7 (bm, 22-H's), 3.7-4.3 (q, Et), 5.2-5.5 (bm, OH), 6.47, 6.61 (ea s, 1-,4-H's).

f) 2-포르밀-3-히드록시-20α-히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = HCO, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

테트라히드로푸란 (2 ml) 중 상기 (b)로부터의 포르밀 화합물 (100 mg)의 용액을 염산 (6 ml, 6N)으로 처리하고, 혼합물을 2 일 동안 실온에서 저장한 후, 출발 물질은 여전히 존재하는 것으로 관찰되었다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (54 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600, 1650, 3100-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-Me), 3.2-3.9 (m, 22-H's), 6.6-7.2 (ea s, 1,4-H's), 9.63 (s, O=CH).

g) 2-히드록시메틸-3-히드록시-20α-히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = HOCH₂, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

수소화알루미늄리튬 (테트라히드로푸란 중 1M 용액 0.75 ml)을 0°C에서 테트라히드로푸란 (1.5 ml) 중 상기 (f)로부터의 2-포르밀 화합물 (32 mg)의 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온시킨 다음, 3 시간 동안 교반하였다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 3500-3660 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-Me), 3.2-3.8 (m, 22-H's), 4.4-4.8 (bm, 2-CH₂OH), 6.6-7.2 (ea s, 1,4-H's).

h) 2-프로페닐-3-히드록시-20α-히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃CH=CH, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

테트라히드로푸란 중 상기 (f)로부터의 2-포르밀 화합물의 용액을 테트라히드로푸란 중 에틸트리페닐포스포늄 브로마이드와 리튬 비스-트리메틸실릴아미드의 반응에 의해 형성된 수득물 용액에 첨가함으로써 표제 화합물을 수득하였다. 별법으로, 상기 (b)로부터의 보호된 2-포르밀 화합물을 상기와 동일한 수득물과 반응시킨 후, 상기 (f)에서와 같이 메톡시메틸 보호기를 제거할 수 있다.

실시예 9

a) 2-메톡시-3-트라이소프로필실릴옥시-20α-히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

실시예 2(a)로부터의 20α-아세톡시메틸 생성물 (360 mg)을 먼저 에테르 (7 ml) 중에서 수소화알루미늄리튬 (1.2 ml, 2.5 당량)으로 30분 동안 실온에서 처리하여 탈아세틸화시켰다. 이로써 수득한 조 20α-히드록시메틸 화합물 (200 mg)을 에탄올 (10 ml) 중 5% 탄소상 백금 (40 mg) 상에서 수소첨가시켰다. 용매를 여과 및 제거하여 표제 화합물 (175 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600, 3300-3640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-Me), 3.1-3.5 (m, 22-H; s, OMe), 6.43, 6.6 (ea s, 1,4-H's).

b) 2-메톡시-3-트라이소프로필실릴옥시-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-20α-카르복스알데히드 [화학식 I: R¹ = (i-Pr₃)Si, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CHO]

메틸렌 클로라이드 (4 ml) 중 상기 (a)로부터의 알콜 (175 mg)을 2.5 시간 동안 피리디늄 디크로메이트 (165 mg)로 처리하였다. 반응이 완료되지 않은 (50%, 박막 크로마토그래피 대조군) 것으로 관찰될 때, 추가의 피리디늄 디크로메이트 (165 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2.5 시간 더 교반하였고, 이 때 대부분의 출발 물질이 소모된 것으로 관찰되었다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (125 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1600, 1710 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.73 (s, 18-Me), 3.67 (s, OMe), 6.4, 6.6 (ea s, 1,4-H's), 9.38 (d, CH=O).

c) 2-메톡시-3-트라이소프로필실릴옥시-20α-(1-히드록시에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr₃)Si, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH(CH₃)OH]

메틸 마그네슘 브로마이드 (테트라히드로푸란/톨루엔 중 1.4M 용액 0.53 ml)를 0°C에서 에테르 중 상기 (b)로부터의 알데히드 (125 mg)의 용액에 적가하였다. 0°C에서 30 분 및 실온에서 30 분 후, 포화 수성 염화암모늄을 첨가하여 반응을 종료시키고, 생성물을 후처리하여 표제 화합물 (125 mg)을 수득하였다.

(125 mg): IR (CDCl₃) ν_{max} 1590, 3500-3640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.7 (s, 18-Me), 3.3-3.67 (m, CHOH; s, OMe), 6.4, 6.6 (ea s, 1,4-H's).

d) 2-메톡시-3-히드록시-20α-(1-히드록시에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH(CH₃)OH]

상기 (c)로부터의 생성물 (45 mg)을 테트라히드로푸란 (0.3 ml) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (0.3 ml) (박막 크로마토그래피 대조군, 약 4 시간)로 처리하여 탈실릴화시켰다. 정제 박막 크로마토그래피에 의한 후처리 및 정제를 통해 표제 화합물 (24 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{max} 1580, 3460-3640 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.75 (s, 18-Me), 1.05 (d, 21-Me), 3.4-4.1 (m, CHOH; s, OMe), 6.5, 6.65 (ea s, 1,4-H's).

e) 2-메톡시-3-히드록시-20α-(1-히드록시프로프-2-인일)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = -CH(OH)C≡CH]

상기 (b)로부터의 알데히드를 아세틸화나트륨으로 처리한 후, 상기 (d)에서와 같이 탈실릴화시켜 표제 화합물을 제조하였다.

f) 2-메톡시-3-히드록시-20α-(1-히드록시부트-3-인일)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α-CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH(OH)CH₂C≡CH]

상기 (b)로부터의 알데히드를 WO-A-0068246호의 실시예 3(b)에 기재된 바와 같이 제조된 프로파질 알루미늄 시약으로 처리한 후, 상기 (d)에서와 같이 탈실릴화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

g) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -(2-히드록시프로프-2-일)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = -C(OH)(CH₃)₂]

상기 (b)의 방법에 따라 피리디늄 디크로메이트를 이용하여 상기 (c)로부터의 20 α -(1-히드록시에틸) 화합물을 산화시킨 후, 상기 (c)에서와 같이 메틸 마그네슘 브로마이드와 반응시키고, 상기 (d)에서와 같이 탈실릴화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

h) 2-메톡시-3-트리아이소프로필실릴옥시-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-20 β -카르복스알데히드 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = β -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CHO]

상기 (b)로부터의 알데히드를 WO-A-9516672호의 제조예 5에 기재된 것과 유사한 방식으로 1,8-디아자비시클로 [5.4.0]운데스-7-엔로 처리하여 이성질체화시키고, 크로마토그래피 (실리카 겔 G, 톨루엔/헥산)에 의해 새로 형성된 이성질체 (보다 극성인 이성질체)를 분리하여 표제 화합물을 수득하였다.

i) 2-메톡시-3-히드록시-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔-20 β -카르복스알데히드 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = β -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CHO]

상기 (d)의 방법에 따라 상기 (h)로부터의 에피-알데히드를 탈실릴화시켜 표제 화합물을 형성하였다.

j) 2-메톡시-3-히드록시-20 β -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = β -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH]

상기 (h)로부터의 에피-알데히드를 수소화붕소나트륨을 이용하여 환원시킨 후, 상기 (d)의 방법에 따라 탈실릴화시켜 표제 화합물을 수득하였다.

k) 2-메톡시-3-트리아이소프로필실릴옥시-20 α -(2-옥소에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = CH₂, Y = CHO]

상기 (b)의 알데히드 생성물을 메톡시메틸렌트리페닐포스포란과 반응시킨 후, 중간체 에놀 에테르를 WO-A-9945024호의 제조예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로 산 가수분해시켜 표제 화합물을 제조하였다.

l) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -(2-옥소에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = CH₂, Y = CHO]

상기 (d)에서와 같이 상기 (k)의 생성물을 탈실릴화시켜 표제 화합물을 제조하였다.

m) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -(2-히드록시에틸)-19-노르-프레군-1,3,5(10)-트리엔 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = CH₂, Y = CH₂OH]

상기 (k)의 알데히드 생성물을 수소화붕소나트륨을 이용하여 환원시킨 후, 상기 (d)의 방법에 따라 탈실릴화시켜 표제 화합물을 제조하였다.

실시예 10

2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-3,22-비스-O-술폰아미트 [화학식 I: R¹ = NH₂SO₂, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OSO₂NH₂, Δ 16 이중 결합]

술폰아미드 염화물 (62 mg)을 메틸렌 염화물 (1 ml) 중 실시예 3으로부터의 생성물 (16 mg) 및 디메틸아미노피리딘 (60 mg)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 다음, 혼합물을 에테르로 희석하고, 물에 이어 염수로 세척하고, 건조시킨 후, 용매를 제거하고, 조 생성물을 정제 박막 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1620, 3100-3600 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.8 (s, 18-Me), 1.12 (d, 21-Me), 3.77 (OMe), 5.0-5.5 (bm, 16-H), 6.73, 6.87 (ea s, 1,4-H's).

실시예 11

a) 2-메톡시-3-트라이소프로필실릴옥시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-22-O-술폰아미트 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OSO₂NH₂, Δ 16 이중 결합]

술폰아미드 염화물 (60 mg)을 메틸렌 염화물 (2.5 ml) 중 2-메톡시-3-트라이소프로필실릴옥시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔 [화학식 I: R¹ = (i-Pr)₃Si, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OH, Δ 16 이중 결합, 실시예 9(a)의 제1 단계로부터 수득함] (50 mg) 및 디메틸아미노피리딘 (60 mg)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 다음, 혼합물을 에테르로 희석하고, 물에 이어 염수로 세척하고, 건조시킨 후, 용매를 제거하고, 조 생성물을 정제 박막 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (55 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200-3500 cm⁻¹; NMR (CDCl₃) δ 0.83 (s, 18-Me), 3.7 (s, OMe), 4.4-4.8 (bm, NH's), 5.2-5.5 (bm, 16-H), 6.4, 6.6 (ea s, 1,4-H's).

b) 2-메톡시-3-히드록시-20 α -히드록시메틸-19-노르-프레군-1,3,5(10),16-테트라엔-22-O-술폰아미트 [화학식 I: R¹ = H, R² = CH₃O, R³ = α -CH₃, X = 원자가 결합, Y = CH₂OSO₂NH₂, Δ 16 이중 결합]

상기 (a)로부터의 실릴 에테르 (55 mg)를 실온에서 3 시간 동안 테트라히드로푸란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 탈실릴화시키고, 후처리하고, 정제 박막 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (30 mg)을 수득하였다.

IR (CDCl₃) ν_{\max} 1590, 3200-3600 cm⁻¹