



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0069013
 (43) 공개일자 2014년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/10 (2006.01) **A61K 31/58** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-7007566
 (22) 출원일자(국제) 2012년09월24일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2014년03월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2012/068803
 (87) 국제공개번호 WO 2013/045407
 국제공개일자 2013년04월04일
 (30) 우선권주장
 102011083725.6 2011년09월29일 독일(DE)

(71) 출원인
바이엘 인텔렉처 프로퍼티 게엠베하
 독일, 40789 몬헤임 엠 라인, 알프레드-노엘-스트라쎬 10
바이엘 파마 악티엔게젤샤프트
 독일 베를린 볼테르스트라쎬 178 (우편번호 :
 데-13353)
 (72) 발명자
보데 올리히
 독일 13187 베를린 카발리어슈트라쎬 15
바라크 나오미
 독일 12049 베를린 라이네슈트라쎬 9-10
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
최규팔

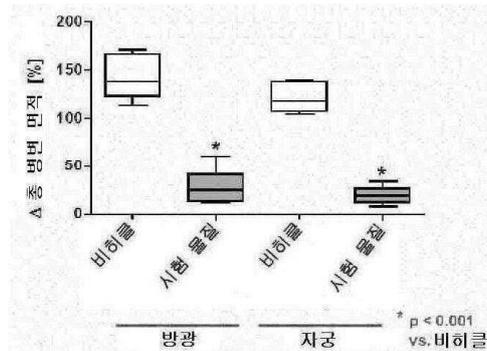
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복사미드 유도체, 그의 제조방법, 이를 포함하는 약학 제제 및 의약품 제조를 위한 그의 용도**

(57) 요약

본 발명은 AKR1C3 저해제 및 그의 제조방법, 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 그의 용도 및 또한 질병, 특히 출혈성 질환 및 자궁내막증 치료 및/또는 예방용 의약품을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

부즈만 마티아스

독일 13467 베를린 암 발트파크 20

피셔 올리버 마르틴

독일 12099 베를린 게르마니아슈트라쎄 157베

로트게리 안드레아

독일 13503 베를린 담빌트스타이크 21

가쇼 이사벨라

미국 94158-0000 캘리포니아주 샌프란시스코 미션
베이 블리바드 사우스 45 바이엘 헬스케어 엘엘씨
내

하르통 인고

독일 13158 베를린 실러슈트라쎄 80

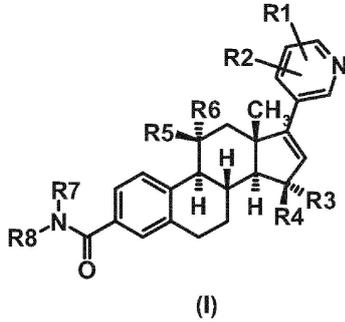
마퀴트 토비아스

독일 42115 부퍼탈 빅토리아슈트라쎄 81

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물:



상기 식에서,

R1 및 R2는 서로 독립적으로 수소, 불소, 염소, 니트릴, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, $-OCH_2CF_3$, CH_3SO_2- , $CH_3CH_2SO_2-$, $-(C=O)CH_3$, 카복실, C_1-C_4 -알킬, 하이드록시, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CONH_2$, $-(C=O)NH$ -알킬, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2N(CH_3)_2$ 를 나타내거나, 피리딘 고리 중의 C-H 그룹이 질소 원자로 대체된 것을 나타내고,

R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 하이드록시, 불소, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시, 불소, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고,

R5 및 R6은 수소를 나타내거나, 또는

R5는 불소, 하이드록시, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고, R6은 수소를 나타내거나, 또는

R5는 수소를 나타내고, R6은 불소를 나타내며,

R7은 수소, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, 사이클로프로필메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸을 나타내고,

R8은 $-CR^aR^b-COOH$ 를 나타내고, 여기서

R^a 및 R^b 는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는

R^a 및 R^b 는 함께, $-(CH_2)_n-$ 을 나타내고, 여기서 n은 2, 3, 4 또는 5이고, CH_2 그룹의 4개 이하의 수소 원자는 불소 원자로 대체될 수 있거나, 또는

R^a 및 R^b 는 함께, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-NH-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2-$ 를 나타내거나, 또는

R^a 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고, R^b 는 R7과 함께, $-(CH_2)_n-$ 을 나타내고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4이고, CH_2 그룹의 4개 이하의 수소 원자는 불소 원자로 대체될 수 있거나, 또는

R^a 는 R7과 함께, $-CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2-$ 를 나타내고, R^b 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는

R8은 $-CR^dR^f-CO_2H$ 를 나타내고, 여기서

R^c , R^d , R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c , R^d 는 서로 독립적으로 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n은 2, 3, 4, 5이다) 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 을 나타내고, R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c , R^d 는 수소를 나타내고, R^e , R^f 는 서로 독립적으로 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n은 2, 3, 4, 5이다), $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-NH-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 를 나타내거나, 또는

R^c 는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸을 나타내고, R^d , R^e 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c , R^d 및 R^e 는 수소를 나타내고, R^f 는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시 또는 메톡시를 나타내거나, 또는

R^c 및 R^e 는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n은 1, 2, 3 또는 4이다)을 나타내고, R^d 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

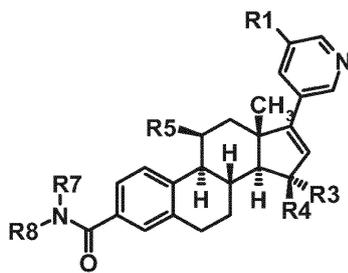
R8은 $-CH_2-CH_2-CHR^g-CO_2H$ 를 나타내고, 여기서

R^g 는 수소를 나타내거나, 또는

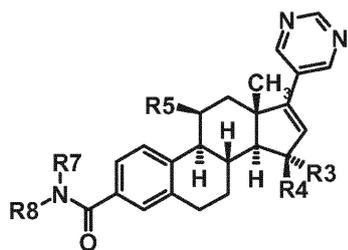
R^g 및 R7은 함께, $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물:



(II)



(III)

상기 식에서,

R1은 수소, 불소, 염소, 니트릴, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, $-(C=O)CH_3$ 을 나타내고,

R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 하이드록시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시를 나타내며,

R5는 수소 또는 불소를 나타내고,

R7은 수소를 나타내거나, 또는 C₁-C₄-알킬을 나타내고,

R8은 -CR^aR^b-COOH를 나타내고, 여기서

R^a 및 R^b는 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는

R^a 및 R^b는 함께, -(CH₂)_n-을 나타내고, 여기서 n은 2, 3, 4 또는 5이거나, 또는

R^a는 수소를 나타내고, R^b는 R7과 함께, -(CH₂)_n-를 나타내고, 여기서 n은 3 또는 4이거나, 또는

R8은 -CR^cR^d-CR^eR^f-COOH를 나타내고, 여기서

R^c, R^d, R^e, R^f는 수소를 나타내거나, 또는

R^c, R^d는 수소를 나타내고, R^e, R^f는 서로 독립적으로 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는 함께, -(CH₂)_n- (여기서 n은 2, 3, 4, 5이다) 또는 -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-을 나타내거나, 또는

R^c는 메틸 또는 에틸을 나타내고, R^d, R^e 및 R^f는 수소를 나타내거나, 또는

R^e 및 R^f는 함께, -(CH₂)_n-을 나타내고, 여기서 n은 1, 2, 3 또는 4이고, R^d 및 R^f는 수소를 나타내거나, 또는

R8은 -CH₂-CH₂-CHR^g-COOH를 나타내고, 여기서

R^g는 수소를 나타내거나, 또는

R^g 및 R7는 함께, -CH₂CH₂-를 나타낸다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R1이 수소, 불소, 염소, 니트릴, 메톡시, 트리플루오로메틸을 나타내고,

R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 하이드록시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시를 나타내며,

R5는 수소 또는 불소를 나타내고,

R7은 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고,

R8은 -CR^aR^b-COOH를 나타내고, 여기서

R^a 및 R^b는 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는

R^a는 수소를 나타내고, R^b는 R7과 함께, -(CH₂)_n-을 나타내고, 여기서 n은 3 또는 4이거나, 또는

R8은 -CR^cR^d-CR^eR^f-COOH를 나타내고, 여기서

R^c , R^d , R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c , R^d 는 수소를 나타내고, R^e , R^f 는 서로 독립적으로 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n 은 2, 4, 5이다) 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 를 나타내거나, 또는

R^e 는 메틸을 나타내고, R^d , R^e 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c 및 R^e 는 함께, $-(CH_2)_n-$ 을 나타내고, 여기서 n 은 3 또는 4이고, R^d 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R8은 $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ 를 나타내고, 여기서

R^g 는 수소를 나타내거나, 또는

R^g 및 R7은 함께, $-CH_2CH_2-$ 를 나타내는

화학식 (II) 및 화학식 (III), 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항중 어느 한항에 있어서,

R1이 수소, 불소, 메톡시, 트리플루오로메틸을 나타내고,

R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 하이드록시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는

R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시를 나타내며,

R5는 수소 또는 불소를 나타내고,

R7은 수소 또는 메틸을 나타내고,

R8은 $-CR^aR^b-COOH$ 를 나타내고, 여기서

R^a 및 R^b 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내거나, 또는

R^a 는 수소를 나타내고, R^b 는 R7과 함께, $-(CH_2)_3-$ 을 나타내거나, 또는

R8은 $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$ 를 나타내고, 여기서

R^c , R^d , R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c 및 R^d 는 수소를 나타내고, R^e 및 R^f 는 메틸을 나타내거나, 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n 은 2 또는 4이다) 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 를 나타내거나, 또는

R^c 는 메틸을 나타내고, R^d , R^e 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R^c 및 R^e 는 함께, $-(CH_2)_3-$ 을 나타내고, R^d 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

R8은 $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ 를 나타내고, 여기서

R^g 는 수소를 나타내거나, 또는

R^g 및 R7은 $-CH_2CH_2-$ 를 나타내는

화학식 (II) 및 화학식 (III), 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항중 어느 한항에 있어서,

4-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)메틸]-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라닌

1-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)메틸]사이클로프로판-1-카복실산

1-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)메틸]사이클로펜탄-1-카복실산

3-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)-2,2-디메틸프로판산

1-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)피페리딘-4-카복실산

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-2-메틸알라닌

4-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}글리신

(1*R**, 2*S**)-2-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)사이클로펜탄-1-카복실산

(*S*)-3-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산

(*R*)-3-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산

3-[(17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)-2,2-디메틸프로판산

N-{[17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

N-{[17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라닌

N-{[17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

4-[(17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산

N-메틸-*N*-{[17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

2,2-디메틸-3-[(17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)프로판산

N-{[17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

N-메틸-*N*-{[17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*L*-프롤린

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*D*-프롤린

4-[(11β-플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)-15α-하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라닌

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)-15β-하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라닌

N-메틸-*N*-{[17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌

N-메틸-N-([17-(3-피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌

4-([17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산의 화합물명을 갖는 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항중 어느 한항에 있어서, 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 화합물.

청구항 7

질병의 치료 및/또는 예방용 의약품을 제조하기 위한 제1항 내지 제5항중 어느 한항에 따른 화합물의 용도.

청구항 8

제1항 내지 제5항중 어느 한항에 있어서, 자궁내막증, 자궁근종, 자궁 출혈성 질환, 월경불순, 전립선 암증, 전립선 과형성, 여드름, 지루, 탈모, 조기성 성성숙, 다낭성 난소 증후군, 유방암, 폐암, 자궁내막 종양, 신세포 암증, 방광암증, 비호지킨림프종, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 지방과다증 또는 염증성 통증을 치료 및/또는 예방하기 위한 화합물.

청구항 9

하나 이상의 추가 활성 화합물(들), 특히 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMs), 에스트로겐 수용체 (ER) 길항제, 아로마타제 저해제, 17β HSD1 저해제, 스테로이드 설파타제 (STS) 저해제, GnRH 효능제 및 길항제, 키스랩틴 수용체 (KISSR) 길항제, 선택적 안드로겐 수용체 조절제 (SARMs), 안드로겐, 5α-리덕타제 저해제, 선택적 프로게스테론 수용체 조절제 (SPRMs), 게스타젠, 항게스타젠, 경구 피임제, 미토겐 활성 단백질 (MAP) 키나제 저해제 및 MAP 키나제 키나제 (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2) 저해제, 단백질 키나제 B (PKB α/β/γ; Akt1/2/3) 저해제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 저해제, 사이클린-의존성 키나제 (CDK1/2) 저해제, 저산소증 유도 신호 경로 저해제 (HIF1알파 저해제, 프롤릴 하이드록실라제 활성제), 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 저해제, 프로스타글란딘 F 수용체 (FP) (PTGFR) 길항제 및 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAIDs)과 조합된 제1항 내지 제5항중 어느 한항에 따른 화합물을 포함하는 의약품.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 AKR1C3 저해제 및 그의 제조방법, 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 그의 용도 및 또한 질병, 특히 출혈성 질환 및 자궁내막증 치료 및/또는 예방용 의약품을 제조하기 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

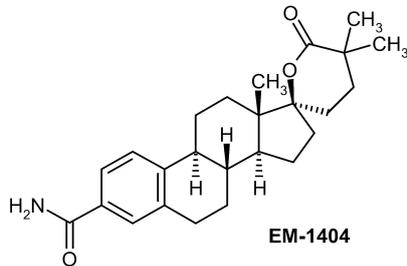
[0002] AKR1C3은 다기능 효소로서, 특히 4-안드로스텐-3,17-디온 (약한 안드로겐)의 테스토스테론 (강력한 안드로겐)으로의 환원 및 에스트론 (약한 에스트로겐)의 17β-에스트라디올 (강한 에스트로겐)으로의 환원을 촉매화한다. 또한, 프로스타글란딘 (PG) H2의 PGF2α로의 환원 및 PGD2의 9α,11β-PGF2로의 환원이 저해된다 (T. M. Penning et. al., 2006, 'Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: Role in prostate disease and the development of specific inhibitors', Molecular and Cellular Endocrinology 248(1-2), 182 -191).

[0003] 에스트라디올 (E2)의 국소 형성은 유방암 질환 및 자궁내막증의 개시 및 진행에 중요한 역할을 한다. 에스트로겐 및 특히 에스트라디올의 조직 농도 감소는 아로마타제 저해제 (안드로겐으로부터 에스트로겐의 형성을 저해하기 위해) 및 설파타제 저해제 (에스트론 설피이트로부터 에스트론의 분해를 저해하기 위해)의 치료적 투여로 달성된다. 그러나, 양 치료 방법은 전신적 에스트로겐 농도가 현저히 감소된다는 단점이 있다 (A. Oster et. al., J. Med. Chem. 2010, 53, 8176-8186). 최근, 자궁내막증 병변이 에스트라디올을 국소적으로 합성할 수 있다고 실험적으로 입증되었다 (B. Delvoux et al., J Clin Endocrinol Metab. 2009, 94, 876-883). 난소의 자궁내막증 아류형에 대한 AKR1C3 mRNA의 과발현이 알려졌다 (T. Smuc et al., Mol Cell Endocrinol. 2009 Mar 25; 301(1-2): 59-64).

[0004] 알도-케토 리덕타제 1C3 (AKR1C3) (동의어: 타입 5 17β-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제 또는 프로스타글란딘 F 신타아제) 효소의 저해제는 예를 들면 자궁내막증 같은 호르몬-의존성 질환을 치료하거나, 호르몬-비

의존성 질환을 치료하는데 가능성이 있기 때문에, 상기 것의 새로운 저해제를 밝혀내는 것이 강력히 요구되고 있다 (M.C. Byrns, Y. Jin, T.M. Penning, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (2010); A. L. Lovering et al., *Cancer Res* **64**(5), 1802-1810). 자궁내막증 외에, 이는 또한 전립선암 (K. M. Fung et al., *Endocr Relat Cancer* **13**(1), 169-180), 전립선 과형성 (R. O. Roberts et al., *Prostate* **66**(4), 392-404), 자궁내막 증양 (T. L. Rizner et al., *Mol Cell Endocrinol* 2006 **248**(1-2), 126-135), 다낭성 난소 증후군 (K. Qin et al., *J Endocrinol Metab* 2006, **91**(1), 270-276), 폐암종 (Q. Lan et al., *Carcinogenesis* 2004, **25**(11), 2177-2181), 비호지킨림프종 (Q. Lan et al., *Hum Genet* 2007, **121**(2), 161-168), 탈모 (L. Colombe et al., *Exp Dermatol* 2007, **16**(9), 762-769), 지방과다증 (P. A. Svensson et al., *Cell Mol Biol Lett* 2008, **13**(4), 599-613), 방광암종 (J. D. Figueroa, *Carcinogenesis* 2008, **29**(10), 1955-1962), 만성 골수 백혈병 (J. Birthwistle, *Mutat Res* 2009, **662**(1-2), 67-74), 신세포암종 (J. T. Azzarello, *Int J Clin Exp Pathol* 2009, **3**(2), 147-155), 유방암 (M. C. Byrns, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, **118**(3), 177-187), 조기성 성성숙 (C. He, *Hum Genet* 2010, **128**(5), 515-527) 및 만성 폐쇄성 폐질환 (S. Pierrou, *Am J Respir Crit Care* 2007, **175**(6), 577-586)을 포함한다.

[0005] AKR1C3의 몇몇 저해제가 공지되었다 (참조: Joanna M Day, Helena J Tutill, Atul Purohit and Michael J Reed, *Endocrine-Related Cancer* (2008) 15, 665-692). 알려진 스테로이드성 물질은, 예를 들어, 17번 위치에서 스피로락톤 단위를 가지는 에스트라트리엔 골격을 기반으로 한 EM-1404이다 (F. Labrie et al. 미국특허 6,541,463호, 2003).



[0006] 락톤 단위를 가지는 추가 스테로이드성 물질이 [P. Bydal, Van Luu-The, F. Labrie, D. Poirier, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 632-644]에 기재되어 있다. 불소화 에스트라트리엔 유도체가 문헌 [D. Deluca, G. Moller, A. Rosinus, W. Elger, A. Hillisch, J. Adamski, *Mol. Cell. Endocrinol.* **2006**, *248*, 218 - 224]에 기술되었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명에 따른 화합물은 17번 위치가 방향족 헤테로사이클로, 3번 위치가 아미노카보닐 그룹으로 치환된 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔 골격을 기반으로 하는 물질이다. 에스.이. 바리 (S. E. Barrie) 등에 의한 미국특허 5604213호에 17-(3-피리딜)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올 유도체가 17 α -하이드록실라제/Cyp17A1 저해제로서 기재되었다. 특히, 물질 17-(3-피리딜)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-올이 보고되었다. 그러나, 미국특허 5604213호에는 3번 위치가 아미노카보닐 그룹으로 치환된 어떤 17-(3-피리딜)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔 유도체도 기술되지 않았다. 본 발명에 따른 화합물은 작용 그룹으로서 카복실 그룹을 추가로 가지는 것을 청구하고 있으며, 이는 상기 5604213호에 기술된 물질과 구조가 더욱 상이하다. 놀랍게도, 본원에서 청구된 본 발명에 따른 화합물은 AKR1C3의 강력한 저해제 (실시예 31 참조)인 동시에 Cyp17A1을 저해하더라도 아주 약하게 저해 (실시예 32 참조)하는 것으로 발견되었다.

[0009] 3번 위치에서 아미노카보닐 (-CONH₂) 그룹으로 치환된 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔 유도체가 US 2005/0203075호에 개시되었다. 그러나, 이 유도체는 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔 골격의 17번 위치에서 헤테로사이클로 치환되지 않았다.

[0010] Cyp17A1 저해제로서 기술된 17-피리딜- 및 17-피리미딜안드로스탄 유도체는 문헌[V. M. Moreira et al. *Current Medicinal Chemistry*, **2008** Vol. 15, No. 9]에서 찾을 수 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 목적은 AKR1C3 저해제로서 작용하는 대안의 물질을 제공하는 것이다.

발명의 효과

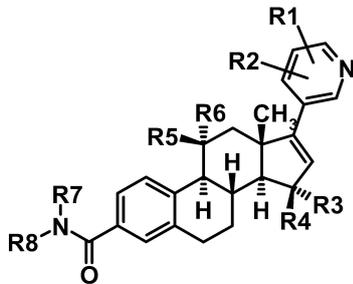
[0012] 공지된 AKR1C3 저해제 EM-1404에 비해, 본원에 청구된 신규 AKR1C3 저해제는 또한 현저히 개선된 수용해성을 나타낸다 (실시예 33 참조). 그 결과, 본 발명에 따른 화합물을 수성 투여 매질에서 제형화하는 것이 용이하다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 자궁 또는 방광에 위치한 병변의 병변 면적 차이를 퍼센트로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다:



(I)

[0015]

상기 식에서,

[0016]

[0017] R1 및 R2는 서로 독립적으로 수소, 불소, 염소, 니트릴, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, $-OCH_2CF_3$, CH_3SO_2- , $CH_3CH_2SO_2-$, $-(C=O)CH_3$, 카복실, C_1-C_4 -알킬, 하이드록시, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CONH_2$, $-(C=O)NH$ -알킬, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$ 를 나타내거나, 피리딘 고리 중의 C-H 그룹이 질소 원자로 대체된 것을 나타내고,

[0018]

R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는

[0019]

R3은 하이드록시, 불소, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는

[0020]

R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시, 불소, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고,

[0021]

R5 및 R6는 수소를 나타내거나, 또는

[0022]

R5는 불소, 하이드록시, 메톡시 또는 에톡시를 나타내고, R6은 수소를 나타내거나, 또는

[0023]

R5는 수소를 나타내고, R6은 불소를 나타내며,

[0024]

R7은 수소, C_1-C_4 -알킬, C_3-C_6 -사이클로알킬, 사이클로프로필메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸을 나타내고,

[0025]

R8은 $-CR^aR^b-COOH$ 를 나타내고, 여기에서

[0026]

R^a 및 R^b 는 서로 독립적으로 수소, 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는

[0027]

R^a 및 R^b 는 함께, $-(CH_2)_n-$ 을 나타내고, 여기서 n은 2, 3, 4 또는 5이고, CH_2 그룹의 4개 이하의 수소 원자는 불소 원자로 대체될 수 있거나, 또는

[0028]

R^a 및 R^b 는 함께, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-NH-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2-$ 를 나타내거나, 또는

[0029]

R^a 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고, R^b 는 R7과 함께, $-(CH_2)_n-$ 를 나타내고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4이고, CH_2

그룹의 각각 또는 4개 이하의 수소 원자는 불소 원자로 대체될 수 있거나, 또는

[0030] R^a 는 R7과 함께, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2-$ 를 나타내고, R^b 는 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는

[0031] R8은 $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{CR}^e\text{R}^f-\text{COOH}$ 를 나타내고, 여기서

[0032] R^c , R^d , R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

[0033] R^c , R^d 는 서로 독립적으로 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(\text{CH}_2)_n-$ (여기서 n은 2, 3, 4, 5임), 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$ 를 나타내고, R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

[0034] R^c , R^d 는 수소를 나타내고, R^e , R^f 는 서로 독립적으로 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(\text{CH}_2)_n-$ (여기서 n은 2, 3, 4, 5임), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ 를 나타내거나, 또는

[0035] R^c 는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸을 나타내고, R^d , R^e 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

[0036] R^c , R^d 및 R^e 는 수소를 나타내고, R^f 는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 하이드록시 또는 메톡시를 나타내거나, 또는

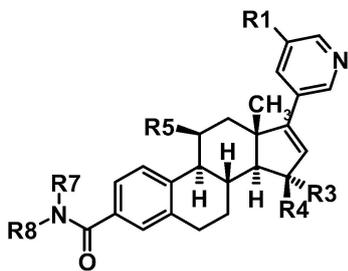
[0037] R^c 및 R^e 는 함께, $-(\text{CH}_2)_n-$ 을 나타내고, 여기서 n은 1, 2, 3 또는 4이고, R^d 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는

[0038] R8은 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHR}^g\text{-COOH}$ 를 나타내고, 여기서

[0039] R^g 는 수소를 나타내거나, 또는

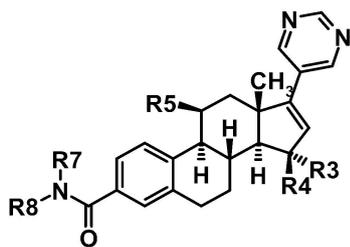
[0040] R^g 및 R7은 함께, $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 를 나타낸다.

[0041] 본 발명은 또한 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다:



(II)

[0042]



(III)

[0043]

[0044] 상기 식에서,

[0045] R1은 수소, 불소, 염소, 니트릴, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸,

-(C=O)CH₃을 나타내고,

- [0046] R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는
- [0047] R3은 하이드록시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는
- [0048] R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시를 나타내며,
- [0049] R5는 수소 또는 불소를 나타내고,
- [0050] R7은 수소 또는 C₁-C₄-알킬을 나타내고,
- [0051] R8은 -CR^aR^b-COOH를 나타내고, 여기서
- [0052] R^a 및 R^b는 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는
- [0053] R^a 및 R^b는 함께, -(CH₂)_n-을 나타내고, 여기서 n은 2, 3, 4 또는 5이거나, 또는
- [0054] R^a는 수소를 나타내고, R^b는 R7과 함께, -(CH₂)_n-을 나타내고, 여기서 n은 3 또는 4이거나, 또는
- [0055] R8은 -CR^cR^d-CR^eR^f-COOH를 나타내고, 여기서
- [0056] R^c, R^d, R^e, R^f는 수소를 나타내거나, 또는
- [0057] R^c, R^d는 수소를 나타내고, R^e, R^f는 서로 독립적으로 메틸, 에틸을 나타내거나, 또는 함께, -(CH₂)_n- (여기서 n은 2, 3, 4, 5임) 또는 -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-를 나타내고,
- [0058] R^c는 메틸 또는 에틸을 나타내고, R^d, R^e 및 R^f는 수소를 나타내거나, 또는
- [0059] R^c 및 R^e는 함께, -(CH₂)_n-을 나타내고, 여기서 n은 1, 2, 3 또는 4이며, R^d 및 R^f는 수소를 나타내거나, 또는
- [0060] R8은 -CH₂-CH₂-CHR^g-COOH를 나타내고, 여기서
- [0061] R^g는 수소를 나타내거나, 또는
- [0062] R^g 및 R7은 함께, -CH₂CH₂-를 나타낸다.
- [0063] 본 발명은 또한
- [0064] R1이 수소, 불소, 염소, 니트릴, 메톡시, 트리플루오로메틸을 나타내고,
- [0065] R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는
- [0066] R3은 하이드록시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는
- [0067] R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시를 나타내며,
- [0068] R5는 수소 또는 불소를 나타내고,
- [0069] R7은 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내고,
- [0070] R8은 -CR^aR^b-COOH를 나타내고, 여기서
- [0071] R^a 및 R^b는 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는
- [0072] R^a는 수소를 나타내고, R^b는 R7과 함께, -(CH₂)_n- (여기서 n은 3 또는 4임)을 나타내거나, 또는
- [0073] R8은 -CR^cR^d-CR^eR^f-COOH를 나타내고, 여기서

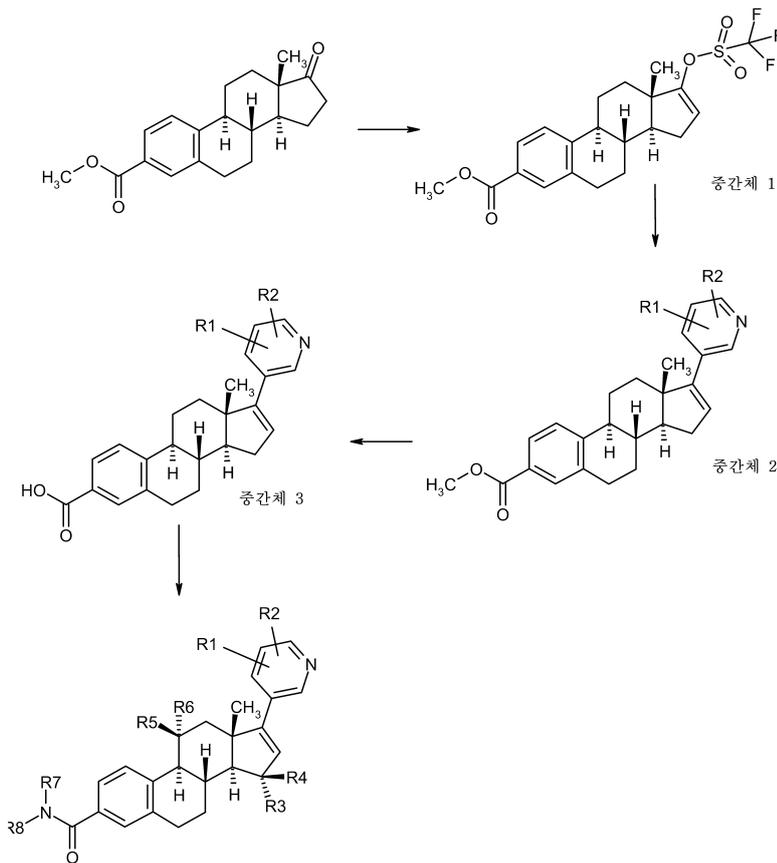
- [0074] R^c , R^d , R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0075] R^c , R^d 는 수소를 나타내고, R^e , R^f 는 서로 독립적으로 메틸 또는 에틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n 은 2, 4, 5임), 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 를 나타내거나, 또는
- [0076] R^e 는 메틸을 나타내고, R^d , R^e 및 R^f 수소를 나타내거나, 또는
- [0077] R^c 및 R^e 는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n 은 3 또는 4임)을 나타내고, R^d 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0078] R8은 $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ 를 나타내고, 여기서
- [0079] R^g 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0080] R^g 및 R7은 함께, $-CH_2CH_2-$ 를 나타내는
- [0081] 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다.
- [0082] 또한, 본 발명은
- [0083] R1이 수소, 불소, 메톡시, 트리플루오로메틸을 나타내고,
- [0084] R3 및 R4는 수소를 나타내거나, 또는
- [0085] R3은 하이드록시를 나타내고, R4는 수소를 나타내거나, 또는
- [0086] R3은 수소를 나타내고, R4는 하이드록시를 나타내며,
- [0087] R5는 수소 또는 불소를 나타내고,
- [0088] R7은 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0089] R8은 $-CR^aR^b-COOH$ 를 나타내고, 여기서
- [0090] R^a 및 R^b 는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내거나, 또는
- [0091] R^a 는 수소를 나타내고, R^b 는 R7과 함께, $-(CH_2)_3-$ 을 나타내거나, 또는
- [0092] R8은 $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$ 를 나타내고, 여기서
- [0093] R^c , R^d , R^e , R^f 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0094] R^c 및 R^d 는 수소를 나타내고, R^e 및 R^f 는 메틸을 나타내거나, 또는 함께, $-(CH_2)_n-$ (여기서 n 은 2 또는 4), 또는 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 를 나타내거나, 또는
- [0095] R^c 는 메틸을 나타내고, R^d , R^e 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0096] R^c 및 R^e 는 함께, $-(CH_2)_3-$ 을 나타내고, R^d 및 R^f 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0097] R8은 $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ 를 나타내고, 여기서
- [0098] R^g 는 수소를 나타내거나, 또는
- [0099] R^g 및 R7은 $-CH_2CH_2-$ 를 나타내는
- [0100] 화학식 (II) 및 화학식 (III)의 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 제공한다.

- [0101] 또, 본 발명은 다음의 화합물을 제공한다:
- [0102] 4-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)메틸]-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-4-카복실산
- [0103] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-*N*-메틸-β-알라닌
- [0104] 1-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)메틸]사이클로프로판-1-카복실산
- [0105] 1-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)메틸]사이클로펜탄-1-카복실산
- [0106] 3-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)-2,2-디메틸프로판산
- [0107] 1-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)피페리딘-4-카복실산
- [0108] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-2-메틸알라닌
- [0109] 4-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산
- [0110] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0111] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)글리신
- [0112] (1*R**,2*S**)-2-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)사이클로펜탄-1-카복실산
- [0113] (*S*)-3-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산
- [0114] (*R*)-3-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산
- [0115] 3-([17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)-2,2-디메틸프로판산
- [0116] *N*-([17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0117] *N*-([17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-*N*-메틸-β-알라닌
- [0118] *N*-([17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0119] 4-([17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산
- [0120] *N*-메틸-*N*-([17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0121] 2,2-디메틸-3-([17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)프로판산
- [0122] *N*-([17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0123] *N*-메틸-*N*-([17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0124] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-*L*-프롤린
- [0125] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-*D*-프롤린
- [0126] 4-([11β-플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산
- [0127] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)-15α-하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-*N*-메틸-β-알라닌
- [0128] *N*-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)-15β-하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-*N*-메틸-β-알라닌
- [0129] *N*-메틸-*N*-([17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0130] *N*-메틸-*N*-([17-(3-피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌
- [0131] 4-([17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산

- [0132] 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.
- [0133] 본 발명에 의해 제공되는 에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카보닐아미노 유도체는 AKR1C3 저해제로 작용하는 것으로 밝혀졌다. 청구된 구조 범위 대부분에서, 이들 물질은 시험관내에서 AKR1C3의 강한 저해 (IC_{50} 값 50 nM 미만) 및 대개 심지어 IC_{50} 값 < 20 nM을 나타낸다. 또한, 이들 유도체는 Cyp17A1를 저해하는 경우 아주 낮게 저해하는 것으로 나타났다.
- [0134] 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 하기 언급되는 화학식들 중 화학식 (I)에 포함되는 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 및 화학식 (I)에 포함되고 실시예로서 하기 언급되는 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이되, 여기서, 화학식 (I)에 포함되고 하기에 언급되는 화합물은 염, 용매화물 및 염의 용매화물은 아니다.
- [0135] 그들의 구조에 의존하여, 본 발명에 따른 화합물은 입체이성질체 형태 (부분입체이성질체)로 존재할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에서, 입체중심이 래디칼 R8 (및, R7 및 R8이 함께 사이클을 형성하는 경우, 또한 이 사이클)에 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 부분입체이성질체 및 그의 각각의 혼합물을 포함한다. 입체이성질적으로 균일한 성분들은 부분입체이성질체의 혼합물로부터 공지된 방식으로 분리될 수 있다.
- [0136] 본 발명에 따른 화합물이 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다면, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포함한다.
- [0137] 본 발명의 문맥에서 바람직한 염은 본 발명에 따른 화합물의 생리적으로 허용가능한 염이다. 본 발명은 또한 그 자체가 제약 용도에 적합하지는 않지만, 예를 들면, 본 발명에 따른 화합물을 분리 또는 정제하는데 사용될 수 있는 염을 또한 포함한다.
- [0138] 본 발명에 따른 화합물의 생리적으로 허용가능한 염은 광물산, 카복실산 및 설펡산과의 염, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄설펡산, 에탄설펡산, 톨루엔설펡산, 벤젠설펡산, 아세트산, 포름산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산과의 염을 포함한다.
- [0139] 본 발명에 따른 화합물의 생리적으로 허용가능한 염은 또한 통상의 염기의 염, 예컨대, 예시적으로 및 바람직하게는 알칼리 금속염 (예를 들면, 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속염 (예를 들면, 칼슘 및 마그네슘 염), 및 암모니아 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예컨대, 예시적으로 및 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 에틸디이소프로필아민, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 디메틸아미노에탄올, 프로카인, 디벤질아민, *N*-메틸모르폴린, 아르기닌, 라이신 에틸렌디아민 및 *N*-메틸피페리딘에서 유래된 암모늄 염도 포함한다.
- [0140] 본 발명의 문맥에서 용매화물은 용매 분자와의 배위에 의해 고체 또는 액체 상태로 복합체를 형성하는 본 발명에 따른 화합물의 형태이다. 수화물은 배위가 물과 함께 일어나는 특정 형태의 용매화물이다. 본 발명의 문맥에서, 수화물이 바람직한 용매화물이다.
- [0141] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 전구약물도 포함한다. 용어 "전구약물"은 그 자체가 생물학적으로 활성일 수 있거나, 또는 불활성일 수 있지만 체내에서 그들의 체류 시간 동안 (예를 들면, 대사에 의해 또는 가수분해에 의해) 본 발명에 따른 화합물로 전환되는 화합물을 포함한다.
- [0142] 본 발명의 문맥에서, 치환체들은 달리 명시하지 않는 한 하기 의미를 갖는다:
- [0143] C₁-C₄-알킬은 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지고 있는 직쇄 또는 분지 알킬 래디칼을 나타낸다. 다음이 바람직한 예로서 언급될 수 있다: 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸.
- [0144] C₃-C₆-사이클로알킬은 3 내지 6개의 탄소 원자를 가지고 있고 고리가 또한 부분적으로 불포화될 수 있는 사이클로알킬 그룹을 나타낸다. 다음이 바람직한 예로서 언급될 수 있다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실.
- [0145] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조방법을 제공한다. 본 발명에 따른 화합물 (I)의 제조는 이하 합성 반응식으로 나타낼 수 있다:
- [0146] 본 발명에 따른 일부 화합물은 문헌(Steroids, 1995, 60, 3, 299 -306)으로부터 공지된 메틸 17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-카복실레이트에서 출발하여 제조될 수 있다 (합성 반응식 1):

- [0147] 중간체 1로의 전환은 피리딘, 2,6-디메틸피리딘 또는 2,6-디-*tert*-부틸피리딘 같은 염기의 존재하 또는 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 같은 삼차 아민의 존재하에 트리플루오로메탄설포산 무수물 또는 *N,N*-비스(트리플루오로메탄설포닐)아닐린을 사용하거나, 또는 알칼리 금속 헥사메틸실라잔 또는 리튬 디이소프로필아미드 (LDA)를 사용하여 수행된다 (J. Med. Chem., **1995**, *38*, 2463 - 2471, J. Org. Chem., **1985**, *50*, 1990 - 1992, JACS, **2009**, *131*, 9014 - 9019, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), **2001**, *334*, 12, 373 - 374). 디클로로메탄 중의 2,6-디-*tert*-부틸피리딘의 존재하에 트리플루오로메탄설포산 무수물과의 반응이 바람직하다.
- [0148] 중간체 2는 당업자들에게 알려진 스즈키 (Suzuki) 반응을 이용하여 제조된다. 이를 위해, 중간체 1을 질소-함유 방향족 보론산, 보론산 에스테르, 예를 들면 보론산 피나콜 에스테르, MIDA 보로네이트 (D. M. Knapp et al. J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 6961) 또는 트리플루오로보레이트 염과 반응시킨다 (G. A. Molander et al., J. Org. Chem. **2009**, *74*, 973). 적합한 촉매는 다수의 팔라듐-함유 촉매, 예를 들면 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 또는 [1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 디클로라이드 (CAS 905459-27-0) 등이다. 다른 한편으로, 팔라듐-함유 공급원, 예를 들면 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 클로라이드 또는 Pd(dba)₂를 인-함유 리간드, 예를 들면 트리페닐포스핀, SPhos (D. M. Knapp et al., J. Am. Chem. Soc. **2009**, *131*, 6961) 또는 RuPhos (G. A. Molander, J. Org. Chem. **2009**, *74*, 973)와 조합하여 사용하는 것도 가능하다. 보론산을 바람직하게는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 [1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 디클로라이드의 존재하에 반응시킨다.
- [0149] 중간체 3은 메틸 에스테르를 당업자에게 공지된 방법에 따라 가수분해하여 제조된다. 이를 위해, 중간체 2를 테트라하이드로푸란 (THF), 메탄올 또는 디메틸 설펜사이드 (DMSO) 또는 메탄올과 THF의 혼합물과 같은 용매중에서 수산화나트륨 수용액 또는 수산화리튬 수용액과 혼합한다. 필요에 따라, 혼합물을 가열한다. THF 및 메탄올 중 수산화나트륨 수용액 또는 수산화리튬 수용액의 존재하에 40 °C에서의 반응이 바람직하다.
- [0150] 예시 화합물의 제조는 중간체 3으로부터 출발하여 아미노산의 에스테르와 아미드 커플링후 카복실산 에스테르를 카복실산으로 전환하는 2 단계로 수행된다. 아미드 커플링 (단계 A)에는 예를 들면 *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드 (DCC), *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-*N'*-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) [CAS 25952-53-8] 또는 HATU (O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스포네이트 같은 당업자들에게 공지된 시약이 적합하다. 또, 1*H*-벤조트리아졸-1-올 하이드레이트 (HOBt 하이드레이트 [CAS 123333-53-9]) 또는 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP) 같은 시약이 또한 첨가제로서 사용될 수도 있다. 예를 들어, 피리딘, 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민이 염기로 사용하기에 적합하다. EDC, HOBt 하이드레이트 및 트리에틸아민을 사용한 반응이 바람직하다. 카복실산 에스테르의 카복실산으로의 전환을 위해 (단계 B), 에스테르가 예를 들어, 메틸, 에틸 또는 벤질에스테르이면 - 중간체 3의 제조에 대해 기술된 가수분해 방법을 사용할 수 있다. 에스테르가 *tert*-부틸 카복실레이트이면, 이는 당업자들에게 공지된 방법에 의해, 예를 들면 디클로로메탄 또는 클로로포름중에서 트리플루오로아세트산과의 반응에 의해서, 또는 1,4-디옥산중에서 염화수소와의 반응에 의해서 카복실산으로 전환될 수 있다. 디클로로메탄중에서 트리플루오로아세트산과의 반응이 바람직하다.

[0151] 합성 반응식 1



예시 화합물의 일부
 상기 식에서, R3, R4, R5, R6 = H

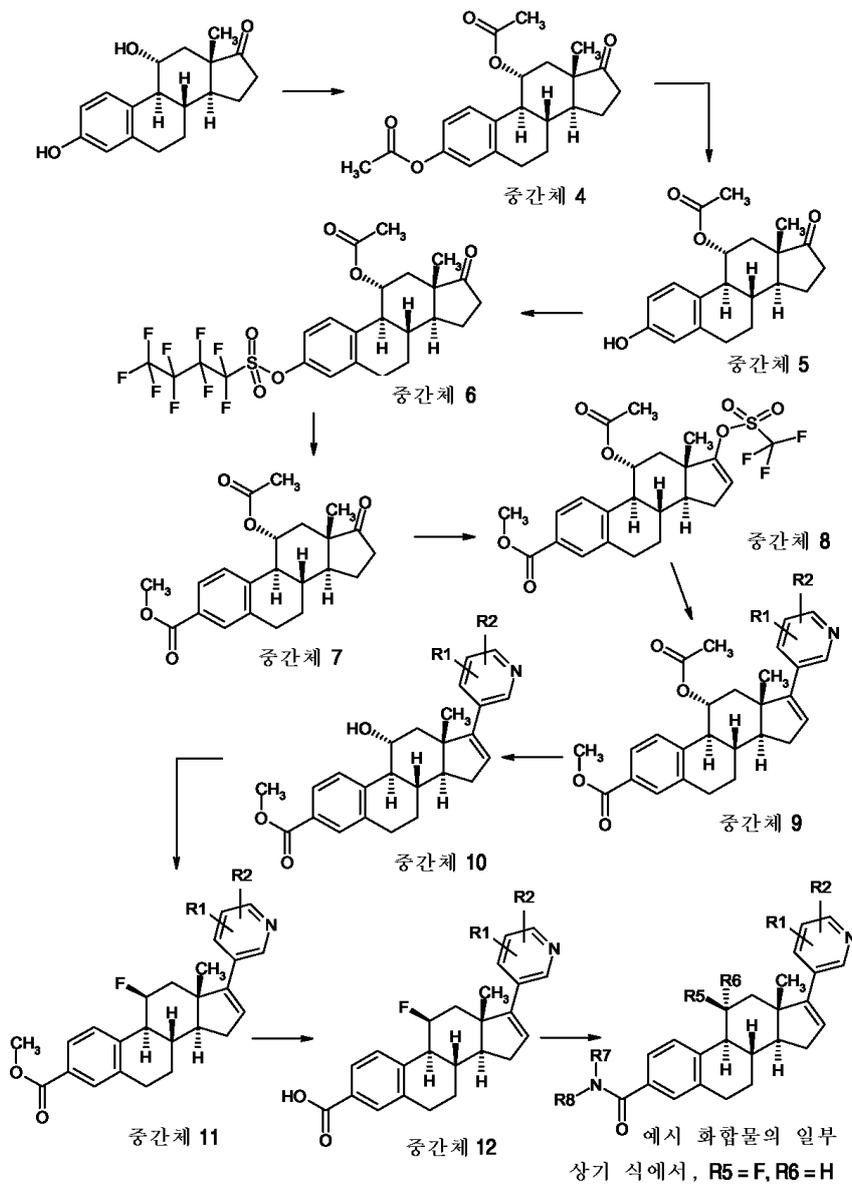
[0152]

[0153] R5가 F이고 R6이 H인 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 일부는 합성 반응식 2에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

[0154]

디클로로메탄중 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)의 존재하에 아세트산 무수물 및 피리딘을 사용하여, 3,11 α -디하이드록시에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온을 중간체 4로 전환시킨다. 중간체 5로의 전환은 메탄올중에 중탄산나트륨을 사용하여 수행된다. 중간체 5와 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드 및 탄산칼륨의 반응으로 중간체 6을 제공하고, 일산화탄소 분위기하의 오토클레이브에서 메탄올 및 DMSO중의 팔라듐(II) 아세테이트, 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 트리에틸아민을 사용하여 중간체 7로 반응시킨다. 중간체 8로의 전환은 중간체 1의 제조를 위해 기술된 방법을 이용하여 수행된다. 중간체 8의 중간체 9로의 전환은 중간체 2의 제조를 위해 기술된 방법을 이용하여 수행된다. 탄산칼륨 및 메탄올을 사용하여 중간체 9를 가수분해해서 중간체 10을 제공한다. 중간체 11로의 전환은 THF중의 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 및 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드를 사용하여 수행된다. 중간체 12를 제공하기 위한 중간체 11의 가수분해는 중간체 3의 제조를 위해 기술된 조건을 이용하여 수행된다. 수산화리튬 수용액의 존재하에 THF 및 메탄올중에서 반응시키는 것이 바람직하다. 중간체 12로부터 출발하는 예시적인 일부 화합물의 제조는 합성 반응식 1에 기술된 바와 같은 중간체 3으로부터 출발하는 예시 화합물의 제조와 유사하게 수행된다.

[0155] 합성 반응식 2

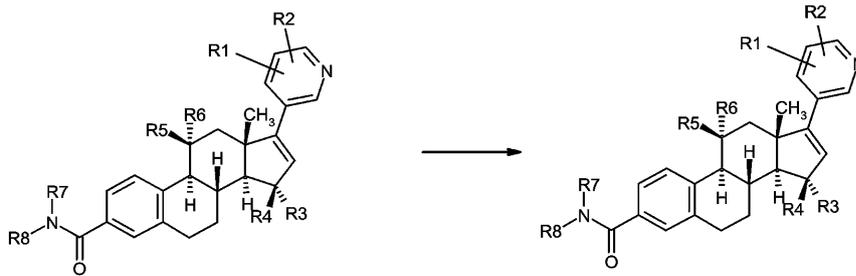


[0156]

[0157]

R3은 OH이고 R4는 H이거나, 또는 R3은 H이고 R4는 OH인 치환체 정의를 갖는 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 일부는 합성 반응식 3에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 반응은 미생물, 예를 들어 위치선택적 및 입체선택적 하이드록실화를 가능케하는 특정의 적합한 진균주를 사용하여 수행된다. 이같은 방식으로, 예를 들어, 스테로이드 골격의 15번 위치에 하이드록실 그룹을 위치선택적 및 입체선택적으로 도입하는 것이 가능하다. 생성된 15-OH 유도체는 본 발명의 목적상 예시 화합물이며, 또한 후속한 화학 반응으로 추가 변경될 수 있다.

[0158] 합성 반응식 3



화학식 (I)의 예시 화합물의 일부
(상기 식에서, R3 및 R4=H)

화학식 (I)의 예시 화합물의 일부
(상기 식에서, R3=OH 및 R4=H, 또는
R3=H 및 R4=OH)

[0159]

[0160] 예기치 않게, 본 발명에 따른 화합물은 유용한 스펙트럼의 약리 활성 및 유익한 약물동태학적 성질을 나타낸다. 따라서, 이들은 인간 및 동물에서 질병의 치료 및/또는 예방용 의약품으로 사용하기에 적합하다. 본 발명의 목적상 용어 "치료"는 예방을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물의 약학적 효능은 AKR1C3 저해제로서의 그의 작용으로 설명될 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 자궁내막증, 자궁근종, 자궁 출혈성 질환, 월경불순, 진립선 암증, 진립선 과형성, 여드름, 지루, 탈모, 조기성 성성숙, 다낭성 난소 증후군, 유방암, 폐암, 자궁내막 종양, 신세포암종, 방광암종, 비호지킨림프종, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 지방과다증 또는 염증성 통증의 치료 및/또는 예방용으로 특히 적합하다.

[0161] 본 발명은 그밖에 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방용 의약품의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

[0162] 본 발명은 그밖에 유효량의 본 발명에 따른 화합물을 사용하여 질환, 특히 상기 언급된 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0163] 본 발명은 그밖에 질환, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.

[0164] 본 발명은 그밖에 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물을 제공한다

[0165] 본 발명은 그밖에 적어도 하나의 본 발명에 따른 화합물은 및 적어도 하나 이상의 추가 활성 화합물을 포함하는, 특히 상기 언급된 질환의 치료 및/또는 예방용 의약품을 제공한다. 병용에 적합한 예시적이면서 바람직한 활성 화합물로 다음을 예로 들 수 있다: 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMs), 에스트로겐 수용체 (ER) 길항제, 아로마타제 저해제, 17β HSD1 저해제, 스테로이드 설파타제 (STS) 저해제, GnRH 효능제 및 길항제, 키스캡틴 수용체 (KISSR) 길항제, 선택적 안드로젠 수용체 조절제 (SARMs), 안드로젠, 5α-리덕타제 저해제, 선택적 프로게스테론 수용체 조절제 (SPRMs), 게스타젠, 항게스타젠, 경구 피임제, 미토겐 활성 단백질 (MAP) 키나제 저해제 및 MAP 키나제 키나제 (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2) 저해제, 단백질 키나제 B (PKB α/β/γ; Akt1/2/3) 저해제, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K) 저해제, 사이클린-의존성 키나제 (CDK1/2) 저해제, 저산소증 유도 신호 경로 저해제 (HIF1알파 저해제, 프롤릴 하이드록실라제 활성제), 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 저해제, 프로스타글란딘 F 수용체 (FP) (PTGFR) 길항제 및 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAIDs).

[0166] 본 발명은 또한 적어도 하나의 화학식 (I)의 화합물 (또는 유기 또는 무기산과의 그의 생리학적으로 허용가능한 부가염)을 포함하는 약학 제조 및 특히 상기 언급된 증상용의 의약품 제조를 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0167] 화합물은 경구 및 비경구 투여후 모두에 대해서 상기 언급된 증상을 위해 사용될 수 있다.

[0168] 본 발명에 따른 화합물은 전신 및/또는 국소 작용할 수 있다. 이러한 목적을 위하여, 이것은 적절한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 코, 설하, 혀, 구강, 직장, 피부, 경피, 결막 또는 귀 경로에 의하여, 또는 이식물 또는 스텐트로서 적용될 수 있다.

- [0169] 이러한 투여 경로를 위하여, 본 발명에 따른 화합물은 적절한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0170] 결정질 및/또는 무정형 및/또는 용해된 형태의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 빠른-방출 및/또는 변형된-방출로 선행 기술에 따라 기능하는 투여 형태, 예를 들어 정제 (비코팅 또는 코팅 정제, 예를 들어 장용성 코팅 또는 지연-용해 또는 불용성 코팅을 가짐, 본 발명에 따른 화합물의 방출을 조절함), 구강에서 빨리 분해되는 정제 또는 필름/웨이퍼, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어, 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅 정제, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이 경구 투여를 위해 적절하다.
- [0171] 흡수 단계를 피하면서 (예, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수내 또는 요추내) 또는 흡수 단계를 포함하면서 (예, 근육내, 피하, 피내, 경피 또는 복강내) 비경구 투여가 일어날 수 있다. 다른 것들 중에서 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 무균 분말 형태의 주사 및 주입 제제가 비경구 투여를 위한 투여 형태로서 적절하다.
- [0172] 다른 투여 경로를 위하여, 예를 들어 흡입 투여 형태 (분말 흡입제, 분무제), 코 점적제, 용액 및 스프레이; 허, 설하 또는 구강 투여를 위한 정제, 필름/웨이퍼 또는 캡슐, 좌약, 귀 또는 눈 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친유성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 체계 (예를 들어 패치), 우유, 페이스트, 거품, 가루 분말, 이식물, 자궁내 시스템, 질 고리 또는 스텐트가 적절하다.
- [0173] 본 발명에 따른 화합물은 상기 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이것은 불활성, 비-독성, 약학상 적합한 부형제와 혼합함으로써 자체 공지된 방식으로 수행될 수 있다. 이러한 부형제는 다른 것들 중에서 담체 물질 (예를 들어, 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매 (예, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 도데실설페이트, 폴리옥시소르비탄 올레에이트), 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어 알부민), 안정화제 (예, 산화방지제, 예를 들어 아스코르브산), 착색 물질 (예, 무기 안료, 예를 들어 철 산화물) 및 맛 및/또는 냄새 교정제를 포함한다.
- [0174] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물을 보통 하나 이상의 불활성, 비-독성, 약학상 적합한 부형제와 함께 함유하는 의약품, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도에 관한 것이다.
- [0175] 경구 투여의 경우, 1일량은 체중 kg당 약 0.01 내지 100 mg이다. 투여되는 화학식 (I)의 화합물은 광범위로 변하며, 모든 유효량을 포함할 수 있다. 치료할 증상 및 투여 방법에 따라, 화합물의 투여량은 1일 체중 kg당 0.01 내지 100 mg일 수 있다.
- [0176] 그럼에도 불구하고, 체중, 투여 경로, 활성 물질에 대한 개개의 반응, 제제의 유형 및 투여 시점 또는 간격에 의존하여, 언급된 양으로부터 벗어나는 것이 임의로 필요할 수도 있다. 따라서, 일부 경우에, 상기 언급된 최소량 미만을 사용하는 것으로 충분할 수도 있는 반면에, 다른 경우에는 언급된 상한선을 초과해야 한다. 상대적으로 많은 양이 투여되는 경우에, 하루에 걸쳐 여러 번의 개별 투여로 분배하는 것이 추천될 수도 있다.
- [0177] 하기 시험 및 실시예에서의 퍼센트는, 달리 언급되지 않는 한, 중량 퍼센트이고 부는 중량부이다. 용매의 비율, 희석비 및 액체/액체 용액을 위한 농도는 각 경우 부피에 대한 것이다.

[0178] **약어 목록, 화학적 표시**

[0179] **약어 및 두문자어:**

- [0180] DMAP 4-디메틸아미노피리딘
- [0181] DMF 디메틸포름아미드
- [0182] DMSO 디메틸 설펝사이드
- [0183] h 시간
- [0184] HPLC 고압, 고성능 액체 크로마토그래피
- [0185] LC-MS 액체 크로마토그래피-결합 질량 분석법
- [0186] ES-MS 전기분무 질량 분석법
- [0187] min 분
- [0188] MS 질량 분석법
- [0189] NMR 핵 자기 공명 분광법

- [0190] RT 실온
- [0191] TFA 트리플루오로아세트산
- [0192] THF 테트라하이드로푸란

[0193] **본 발명에 따른 화합물의 정제**

[0194] 일부 경우, 본 발명에 따른 화합물은 제조용 HPLC에 의해, 예를 들어 Waters사 제품인 자동정제 장치 (UV 검출 및 전기분무 이온화에 의한 화합물의 검출)를 상업적으로 입수가능한 프리팩킹 HPLC 칼럼 (예를 들어 XBridge 칼럼 (Waters사 제품), C18, 5 μ m, 30 x 100 mm)과 결합 사용하여 정제될 수 있다. 용매 시스템으로서는 아세트오니트릴/물에 포름산을 첨가하여 사용하였다. 예를 들어 암모니아, 암모늄 아세테이트 또는 트리플루오로아세트산 같은 당업자들에게 공지된 첨가제가 사용될 수 있다. 아세트오니트릴 대신으로 예를 들어, 메탄올이 또한 사용 가능하다.

[0195] 일부 경우에, 다음의 방법이 제조용 HPLC 분리를 위해 사용되었다:

시스템:	Waters 자동 정제 시스템: pump 2545, sample manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSA 2424, SQD
칼럼:	XBridge C18 5 μ m 100x30 mm
용매:	A = H ₂ O + 0.1 부피% 포름산 (99%) B = 아세트오니트릴
구배:	0-1 min 1% B, 1-8 min 1-99% B, 8-10 min 99% B
유량:	50 ml/min
온도:	RT
주입:	1 x 2.5 ml
검출:	DAD 스캔 범위 210-400 nm
	MS ESI+, ESI-, 스캔 범위 160-1000 m/z

[0196] HPLC 용매 혼합물의 제거에 동결 건조 또는 진공 원심분리를 이용하였다. 생성된 화합물이 TFA 염 또는 포르메이트 염으로서 존재하는 경우, 이들은 당업자들에게 공지된 표준 실험실 절차를 이용하여 각각의 자유 염기로 전환될 수 있다.

[0198] 일부의 경우, 본 발명에 따른 화합물은 실리카겔 상 크로마토그래피로 정제될 수 있다. 이를 위해, 예를 들어, 사전패킹된 실리카겔 캐트리지 (예를 들어 Separtis사 제품, Isolute[®] Flash 실리카겔)를 Flashmaster II 크로마토그래프 (Argonaut/Biotage) 및 크로마토그래피 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들어 헥산, 에틸 아세테이트 및 디클로로메탄 및 메탄올과 함께 사용하였다.

[0199] **본 발명에 따른 화합물의 구조 분석:**

[0200] 일부 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 LC-MS에 의해 분석되었다:

[0201] 일부의 경우, 하기 분석 방법을 이용하였다:

[0202] 기기: Waters Acquity UPLC-MS SQD; 칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm; 이동상 A: 물 + 0.1 부피%의 포름산 (99%), 이동상 B: 아세트오니트릴; 구배: 0-1.6 min 1-99% B, 1.6-2.0 min 99% B; 유량 0.8 ml/min; 온도: 60 °C; 주입: 2 μ l; DAD 스캔: 210-400 nm

[0203] 본 발명에 따른 화합물의 NMR 데이터에 다음의 부호들이 사용되었다:

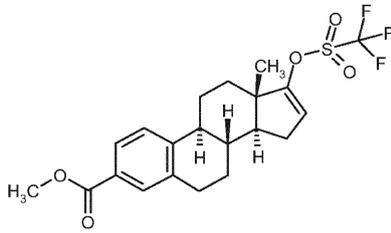
- [0204] s 단일선
- [0205] d 이중선
- [0206] t 삼중선
- [0207] q 사중선
- [0208] quin 오중선

- [0209] m 다중선
- [0210] br 브로드
- [0211] mc 중심을 갖는 다중선

[0212] 본 발명에 따른 화합물의 합성:

[0213] 중간체 1

[0214] 메틸 17-[[[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



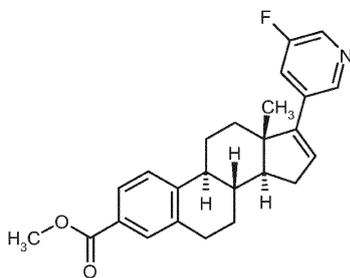
[0215]

[0216] 3.2 ml의 트리플루오로메탄설포산 무수물을 100 ml의 디클로로메탄 및 5.3 ml의 2,6-디-*tert*-부틸피리딘중의 5.00 g (16.0 mmol)의 메틸 17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-카복실레이트 (Steroids, 1995, 60, 3, 299 - 306)의 혼합물에 적가하고, 혼합물을 RT에서 20 시간동안 교반하였다. 혼합물을 250 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액에 주의해서 붓고, 40 분동안 교반한 뒤, 상을 분리하여 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하고, 유기상을 모아 포화 중탄산나트륨 용액 및 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하였다. 헥산에서 연마하여 4.55 g의 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

[0217] ¹H-NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.37 - 1.74 (m, 5H), 1.81 (td, 1H), 1.88 - 2.02 (m, 2H), 2.05 - 2.19 (m, 1H), 2.27 - 2.55 (m, 3H), 2.83 - 3.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.63 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.68 - 7.90 (m, 2H).

[0218] 중간체 2-a

[0219] 메틸 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



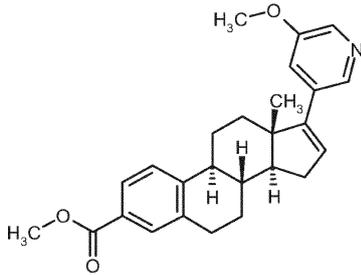
[0220]

[0221] 8.00 g (2.25 mmol)의 메틸 17-[[[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트 및 3.55 g (1.4 당량)의 5-플루오로피리딘-3-보론산을 우선 60 ml의 톨루엔 및 40 ml의 에탄올에 첨가하였다. 이어, 1.53 g (2.0 당량)의 염화리튬, 24 ml의 2M 탄산나트륨 수용액 및 1.04 g (5 mol%)의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)을 첨가하고, 혼합물을 100 °C에서 3.5 시간동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출한 뒤, 추출물을 포화 중탄산나트륨 용액 및 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 농축하였다. 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 5.5 g (이론치의 78%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0222] ¹H-NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 1.06 (s, 3H), 1.47 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.78 (m, 3H), 1.84 (td, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.13 - 2.26 (m, 2H), 2.35 - 2.51 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.10 (dd, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 8.36 (br. s., 1H), 8.48 (s, 1H).

[0223] 중간체 2-b

[0224] 메틸 17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



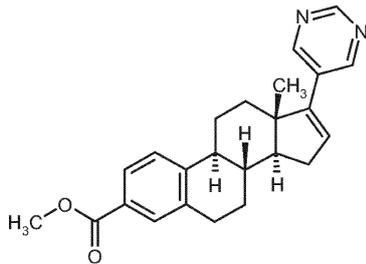
[0225]

[0226] 2.00 g (4.50 mmol)의 중간체 1과 0.96 g (1.4 당량)의 (5-메톡시피리딘-3-일)보론산을 260 mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하에 100 °C에서 중간체 2-a의 제조와 유사하게 밤새 반응시켜 1.4 g (이론치의 76%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0227] ¹H-NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 1.05 (s, 3H), 1.43 - 1.60 (m, 1H), 1.62 - 1.89 (m, 4H), 1.95 - 2.08 (m, 1H), 2.10 - 2.25 (m, 2H), 2.30 - 2.53 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.00 - 6.08 (m, 1H), 7.16 - 7.22 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.75 - 7.83 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

[0228] 중간체 2-c

[0229] 메틸 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



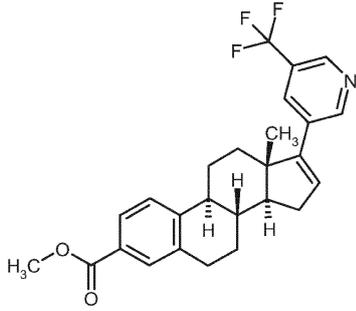
[0230]

[0231] 3.00 g (6.75 mmol)의 중간체 1과 1.17 g (1.4 당량)의 피리미딘-5-일보론산을 390 mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하에 100 °C에서 중간체 2-a의 제조와 유사하게 밤새 반응시켜 1.70 g (이론치의 64%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0232] ¹H-NMR (400 MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 1.06 (s, 3H), 1.47 - 1.59 (m, 1H), 1.65 - 1.80 (m, 3H), 1.85 (td, 1H), 1.98 - 2.06 (m, 1H), 2.12 - 2.25 (m, 2H), 2.36 - 2.53 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.14 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 8.76 (s, 2H), 9.09 (s, 1H).

[0233] 중간체 2-d

[0234] 메틸 17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



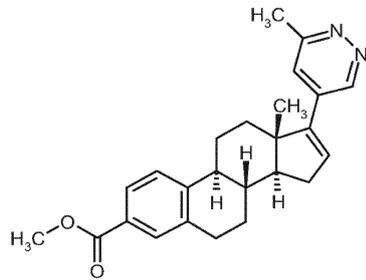
[0235]

[0236] 1.66 g (3.74 mmol)의 중간체 1과 1.00 g (1.4 당량)의 [5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]보론산을 216 mg의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)의 존재하에 100 °C에서 중간체 2-a의 제조와 유사하게 밤새 반응시켜 1.20 g (이론치의 73%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0237] ¹H-NMR (300 MHz, 클로로포름-d): δ [ppm]= 1.08 (s, 3H), 1.49 - 1.89 (m, 6H), 1.97 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.28 (m, 2H), 2.35 - 2.54 (m, 3H), 2.98 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.15 (dd, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.83 (s, 2H).

[0238] 중간체 2-e

[0239] 메틸 17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트

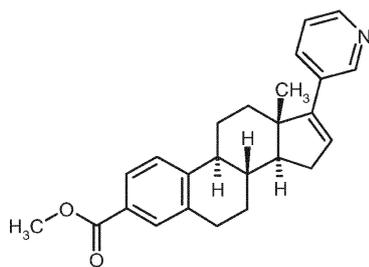


[0240]

[0241] 180 mg (3.74 mmol)의 중간체 1과 125 mg (1.4 당량)의 3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리다진을 14 mg의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드의 존재하에 100 °C에서 중간체 2-a의 제조와 유사하게 반응시켰다. 중간체 2-a의 제조에 기술된 바와 같은 수성 후처리로 201 mg의 조 생성물을 얻고 중간체 3-e의 제조에 추가 정제없이 사용하였다.

[0242] 중간체 2-f

[0243] 메틸 17-(피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트

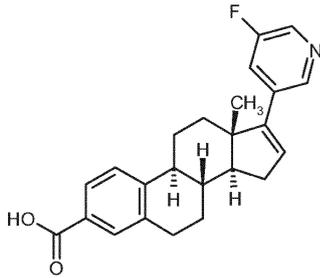


[0244]

[0245] 500 mg (1.13 mmol)의 중간체 1과 194 mg (1.4 당량)의 피리딘-3-일보론산을 39 mg의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드의 존재하에 100 °C에서 중간체 2-a의 제조와 유사하게 18 시간동안 반응시켰다. 수성 후처리로 462 mg의 조 생성물을 얻고 중간체 3-f의 제조에 추가 정제없이 사용하였다.

[0246] **중간체 3-a**

[0247] **17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산**



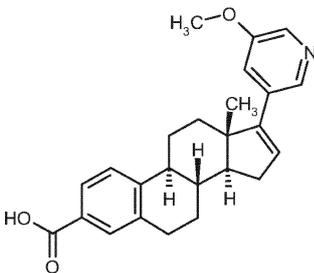
[0248]

[0249] 372 mg (0.95 mmol)의 중간체 2-a를 우선 50 ml의 THF 및 3 ml의 메탄올에 가하였다. 3 ml 물중 120 mg의 수산화리튬의 용액에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 18 시간동안 교반하였다. 5 당량의 수산화리튬을 추가하고, 혼합물을 RT에서 24 시간, 40 °C에서 18 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 10% 세기 시트르산 수용액을 사용하여 pH 4로 산성화한 뒤, 에틸 아세테이트를 첨가하고, 고체를 여과하여, 고체를 에틸 아세테이트 및 물로 세척한 다음, 건조하여 153 mg (이론치의 43%)의 표제 화합물을 수득하였다. 여액의 유기상을 분리한 뒤, 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 모아진 유기상을 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조한 뒤, 농축하여 잔사를 얻고, 디에틸 에테르에서 연마하였다. 건조하여 143 mg (이론치의 40%)의 표제 화합물을 추가로 수득하였다.

[0250] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 5H), 1.83 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.43 (m, 3H), 2.89 (dd, 2H), 6.27 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.58 - 7.72 (m, 3H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H).

[0251] **중간체 3-b**

[0252] **17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산**



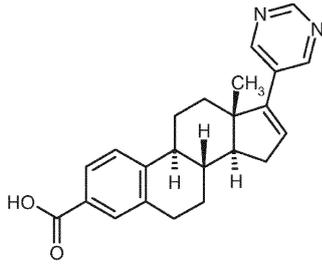
[0253]

[0254] 30 ml의 THF, 4 ml의 메탄올 및 8.7 ml의 2M 수산화나트륨 수용액중 1.4 g (3.47 mmol)의 메틸 17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트의 용액을 RT에서 밤새 교반한뒤, 8.5 시간동안 40 °C로 가온하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 10% 세기 시트르산 용액으로 pH 4로 산성화한 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 유기상을 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 농축하였다. 조 생성물을 에테르로 연마하여 1.2 g (이론치의 89%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0255] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.98 (s, 3H), 1.34 - 1.81 (m, 5H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.03 - 2.19 (m, 2H), 2.21 - 2.43 (m, 3H), 2.89 (dd, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 7.20 - 7.29 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 - 7.70 (m, 2H), 8.15 (d, 1H), 8.20 (d, 1H).

[0256] **중간체 3-c**

[0257] 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산



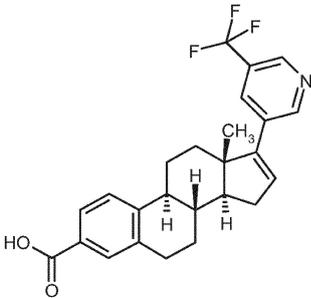
[0258]

[0259] 1.70 g (4.54 mmol)의 메틸 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트, 40 ml의 THF, 11.3 ml의 2M 수산화나트륨 수용액 및 5 ml의 메탄올의 혼합물을 RT에서 하룻밤, 이어 40 °C에서 8.5 시간 및 뒤이어 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 10% 세기 시트르산 용액으로 pH 4로 산성화한 뒤, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 불용 고체를 여과한 뒤, 건조시켰다. 1.3 g (이론치의 79%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0260] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.39 - 1.79 (m, 5H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.06 - 2.21 (m, 2H), 2.26 - 2.44 (m, 3H), 2.89 (dd, 2H), 6.28 - 6.33 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 - 7.69 (m, 2H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.7 (br. s., 1H).

[0261] 중간체 3-d

[0262] 17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산



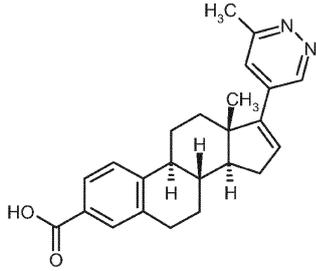
[0263]

[0264] 1.2 g의 메틸 17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트를 우선 12 ml의 THF에 가하고, 12 ml 물중 0.23 g의 수산화리튬의 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 10% 세기 시트르산 용액으로 pH 4로 산성화한 뒤, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 농축하고, 잔사를 디에틸 에테르에서 연마하였다. 850 mg의 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

[0265] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.37 - 1.50 (m, 1H), 1.50 - 1.69 (m, 3H), 1.76 (td, 1H), 1.86 - 1.95 (m, 1H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.27 - 2.44 (m, 3H), 2.90 (dd, 2H), 6.36 (dd, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.61 - 7.68 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.82 - 8.86 (m, 1H), 8.90 (d, 1H), 12.7 (br. s., 1H).

[0266] 중간체 3-e

[0267] 17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산



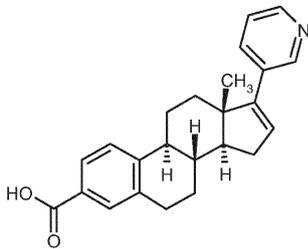
[0268]

[0269] 201 mg의 메틸 17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트 (조 생성물)를 우선 3 ml의 THF 및 0.5 ml의 메탄올에 가하고, 1.3 ml의 2M 수산화나트륨 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 10% 세기 시트르산 용액으로 pH 4로 산성화한 뒤, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 추출물을 농축하였다. 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 42 mg의 표제 화합물을 조 생성물로서 수득하였다.

[0270] C₂₄H₂₆N₂O₂ (374.5). MS-ES+ 질량 실측치: 374.20.

[0271] 중간체 3-f

[0272] 17-(피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산



[0273]

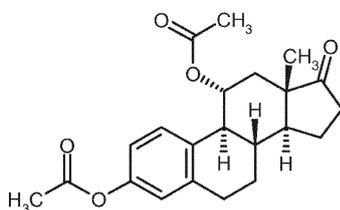
[0274] 462 mg의 메틸 17-(피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트 (조 생성물)를 4 ml의 THF 및 1 ml의 메탄올에 용해시키고, 3 ml의 2M 수산화나트륨 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 10% 세기 시트르산 용액으로 pH 4로 산성화한 뒤, 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 잔류 불용 고체를 여과한 뒤, 물 및 에틸 아세테이트로 세척한 다음 감압하에 건조시켰다. 375 mg (이론치의 84%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0275] C₂₄H₂₅N₂O₂ (359.47). MS-ES+ 질량 실측치: 359.00.

[0276] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.35 - 1.78 (m, 6H), 1.84 - 1.96 (m, 1H), 2.03 - 2.18 (m, 2H), 2.21 - 2.44 (m, 4H), 2.89 (dd, 2H), 6.10 - 6.14 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 2H), 7.57 - 7.68 (m, 2H), 7.77 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H).

[0277] 중간체 4

[0278] 17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,11α-디일 디아세테이트



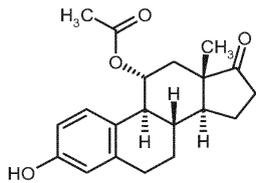
[0279]

[0280] RT에서, 13.2 ml (4.0 당량)의 아세트산 무수물을 100 ml 디클로로메탄중 10.0 g (34.9 mmol)의 3,11 α -디하이드록시에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온의 용액에 적가하고, 반응 혼합물을 5 °C로 냉각하였다. 14.1 ml의 피리딘을 적가하고, 10 분후 혼합물을 RT로 가온한 뒤, 4 시간동안 교반하였다. 스파틀라 끝양의 DMAP를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 72 시간동안 교반하였다. 혼합물을 500 ml의 물에 붓고, 상을 분리하여 수성상을 디클로로메탄으로 추출한 뒤, 유기상을 모아 1M 염산, 물 및 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하였다. 12.9 g (이론치의 99%)의 백색 고체를 수득하였다.

[0281] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.81 (s, 3H), 1.29 (t, 1H), 1.43 - 1.72 (m, 4H), 1.79 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.06 (m, 3H), 2.06 - 2.19 (m, 2H), 2.19 - 2.25 (m, 3H), 2.42 - 2.57 (m, DMSO 시그널과 겹침), 2.76 (t, 2H), 5.26 (td, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 6.97 (d, 1H).

[0282] **중간체 5**

[0283] **3-하이드록시-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-11 α -일 아세테이트**



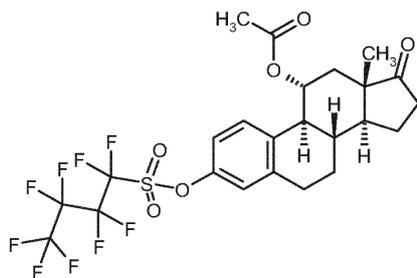
[0284]

[0285] 14.6 g (5 당량)의 중탄산나트륨을 100 ml 메탄올중 12.9 g (34.7 mmol)의 17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,11 α -디일 디아세테이트에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 100 ml의 물 및 1 ml의 1M 염산을 첨가하고, 혼합물을 30 분동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 유기상으로부터 침전된 고체를 흡인 여과하고, 건조시켰다. 3.74 g (이론치의 33%)의 표제 화합물을 수득하였다. 또한, 유기상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하여 황산나트륨에서 건조한 뒤, 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하고, 흡인 여과한 다음, 감압하에 건조하여 6.39 g (이론치의 56%)의 표제 화합물을 분리하였다.

[0286] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.79 (s, 3H), 1.25 (t, 1H), 1.36 - 1.69 (m, 4H), 1.75 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 2.18 (m, 5H), 2.34 - 2.43 (m), 2.68 (t, 2H), 5.16 (td, 1H), 6.43 - 6.55 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 9.07 (s, 1H).

[0287] **중간체 6**

[0288] **3-([(1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부틸)설포닐]옥시)-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-11 α -일 아세테이트**



[0289]

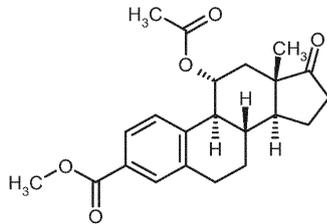
[0290] 12.8 g (3 당량)의 탄산칼륨 및 6.5 ml (1.2 당량)의 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드를 20 ml THF중 10.1 g (31 mmol)의 3-하이드록시-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-11 α -일 아세테이트의 용액에 첨가하고, 혼합물을 4 시간동안 환류하에 가열한 후, RT에서 18 시간동안 교반하였다. 1 ml의 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드를 추가하고, 혼합물을 3 시간동안 환류하에 가열하였다. 물 및 포화 염화나트륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 20 분동안 교반한 뒤, 상을 분리하여 수성상을 각각 50 ml의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 모아 각각 50 ml의 물로 2회, 50 ml의 포화 염화나트륨

용액으로 2회 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨 뒤, 여과한 다음, 농축하였다. 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 18.1 g (이론치의 96%)의 3-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부틸)설포닐]옥시}-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-11 α -일 아세테이트를 수득하였다.

[0291] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.85 (s, 3H), 1.26 - 1.37 (m, 1H), 1.47 - 1.76 (m, 4H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 2.03 - 2.25 (m, 5H, contains s at 2.06 ppm), 2.41 - 2.47 (m), 2.59 (t, 1H), 2.77 - 2.95 (m, 2H), 5.29 (td, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 2H).

[0292] **중간체 7**

[0293] **메틸 11 α -아세톡시-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-카복실레이트**



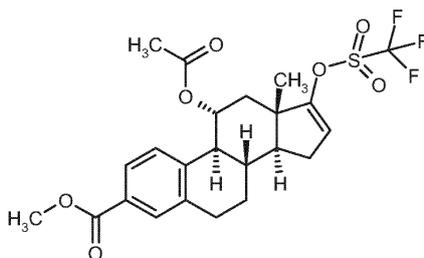
[0294]

[0295] 아르곤하에, 10.0 g (16.4 mmol)의 3-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부틸)설포닐]옥시}-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-11 α -일 아세테이트, 230 mg (6 mol%)의 팔라듐(II) 아세테이트 및 440 mg (6 mol%)의 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판을 우선 오토클레이브에 넣고, 36 ml의 메탄올, 54 ml의 DMSO 및 6 ml의 트리에틸아민을 첨가하였다. 반응 혼합물을 일산화탄소로 3회 플라싱하고, RT에서 7.5 bar의 일산화탄소압하에 30 분동안 교반하였다. 이어, 오토클레이브에 배출구를 내어 배출하고, 혼합물을 70 °C에서 6.8 bar의 일산화탄소압하에 3.5 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 물 및 에틸 아세테이트에 취하였다. 상을 분리한 뒤, 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 모아 1M 염산 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 5.96 g (이론치의 98%)의 표제 화합물을 고체로 수득하였다.

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.81 (s, 3H), 1.29 (t, 1H), 1.40 - 1.76 (m, 4H), 1.78 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 2.21 (m, 5H, 2.03 ppm에서 s 함유), 2.37 - 2.52 (m, DMSO 시그널로 가려짐), 2.59 (t, 1H), 2.72 - 2.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.29 (td, 1H), 5.23 - 5.38 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H).

[0297] **중간체 8**

[0298] **메틸 11 α -아세톡시-17-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트**



[0299]

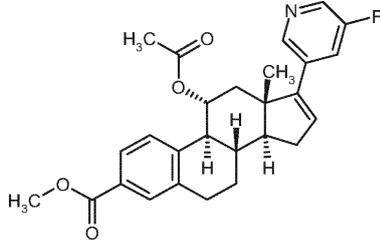
[0300] 중간체 1의 제조와 유사하게, 2.96 g (7.99 mmol)의 메틸 11 α -아세톡시-17-옥소에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3-카복실레이트를 조 생성물 (잔여 2,6-디-*tert*-부틸피리딘 함유)로서 5.13 g의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0301] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.93 (s, 3H), 1.41 - 1.71 (m, 3H), 1.71 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 2.16 (m, 5H, 2.03 ppm에서 s 함유), 2.16 - 2.40 (m, 2H), 2.67 (t, 1H), 2.74 - 2.93 (m, 2H), 3.79 (s,

3H), 5.34 (td, 1H), 5.75 - 5.82 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.67 - 7.75 (m, 2H).

[0302] 중간체 9

[0303] 메틸 11 α -아세톡시-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트

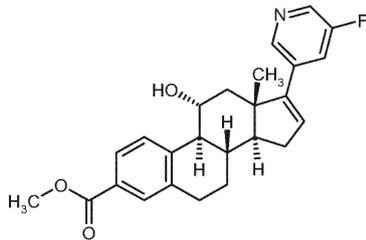


[0304]

[0305] 2.50 g (4.98 mmol)의 메틸 11 α -아세톡시-17-[[[트리플루오로메틸]설포닐]옥시]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트와 981 mg (1.4 당량)의 5-플루오로피리딘-3-보론산을 170 mg (5 mol%)의 [1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸-2-일리텐](3-클로로피리딜)팔라듐(II) 디클로라이드 (PEPPSITM-IPr, CAS 905459-27-0)의 존재하 환류 온도에서 5 시간에 걸쳐 중간체 2-a와 유사하게 반응시켰다. 2.62 g의 표제 화합물을 조 생성물로서 수득하였다.

[0306] 중간체 10

[0307] 메틸 17-(5-플루오로피리딘-3-일)-11 α -하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



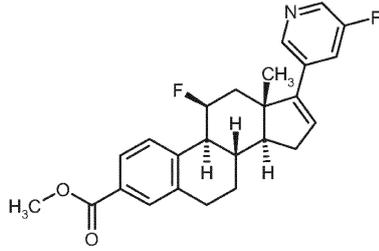
[0308]

[0309] 4.0 g (5 당량)의 탄산칼륨을 40 ml 메탄올중의 2.62 g (5.83 mmol)의 메틸-11 α -아세톡시-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 3 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 1M 염산으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 모아 물 및 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시키고, 농축하였다. 실리카겔 상 칼럼 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 1.19 g (이론치의 50%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0310] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 선택 시그널): δ [ppm]= 0.95 (s, 3H), 1.40 - 1.61 (m, 3H), 2.78 - 2.97 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.06 - 4.21 (m, 1H), 4.79 - 4.92 (m, 1H), 6.26 (br. s., 1H), 7.59 - 7.74 (m, 3H), 8.07 (d, 1H), 8.39 - 8.54 (m, 2H).

[0311] 중간체 11

[0312] 메틸 11β-플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트



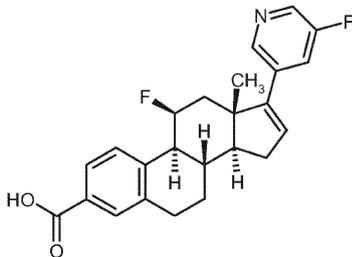
[0313]

[0314] 0.52 ml (1.65 당량)의 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데카-7-엔 및 0.58 ml (1.5 당량)의 1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부탄-1-설포닐 플루오라이드를 15 ml THF중 531 mg (3.49 mmol)의 메틸 17-(5-플루오로피리딘-3-일)-11α-하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트의 빙냉 용액에 적 가하고, 혼합물을 빙조 냉각하에 3 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 생성물을 실리카겔 상 칼럼 크로 마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하였다. 747 mg (이론치의 84%)의 표제 화합물을 조 생성물로서 수득 하였다.

[0315] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 선택 시그널): δ [ppm]= 2.86 - 2.97 (m, 2H), 5.57 - 5.83 (m, 1H), 6.26 - 6.32 (m, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 3H), 8.39 - 8.53 (m, 2H).

[0316] 중간체 12

[0317] 11β-플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산



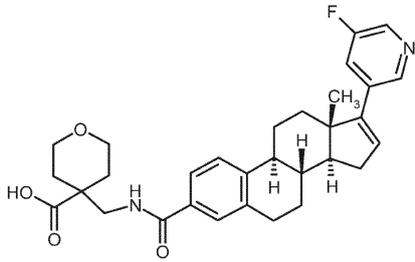
[0318]

[0319] 5 ml의 메탄올 및 5 ml 물중 442 mg의 수산화리튬 모노하이드레이트를 10 ml THF중 862 mg (2.11 mmol)의 메틸 11β-플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실레이트의 혼합물에 첨가하 고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 10% 세기 시트르산 수용액을 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 4로 조정하였다. 생성된 침전을 흡인 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한 다음, 건조시켰다. 498 mg (이론치의 60%)의 백색 고체를 수득하였다.

[0320] ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.19 (s, 3H), 1.44 - 1.59 (m, 1H), 1.80 - 1.96 (m, 2H), 1.96 - 2.08 (m, 2H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 2.32 - 2.42 (m, 1H), 2.59 (td, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.77 (br. s., 1H), 2.86 - 3.00 (m, 2H), 5.66 - 5.80 (m, 1H), 6.32 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 3H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (t, 1H).

[0321] 실시예 1

[0322] 4-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일)카보닐]아미노메틸]-3,4,5,6-테트라 하이드로-2H-피란-4-카복실산



[0323]

[0324]

단계 A: 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산을 우선 1 ml의 DMF 및 3 ml의 THF에 가하였다. 이어, 119 mg (2.0 당량)의 에틸 4-(아미노메틸)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-피란-4-카복실레이트 하이드로클로라이드, 41 mg (2.0 당량)의 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 하이드레이트, 102 mg (2.0 당량)의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 0.11 ml의 트리 에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다.

[0325]

단계 B: 그 다음에, 0.66 ml의 2M 수산화나트륨 수용액 및 0.50 ml의 메탄올을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 10% 세기 시트르산 수용액으로 반응 혼합물을 pH 3-4로 산성화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 모아진 유기상을 농축하고, 잔사를 제조용 HPLC (아세토니트릴/물/포름산)로 정 제하였다. 76 mg (이론치의 55%)의 고체를 수득하였다.

[0326]

C₃₁H₃₅FN₂O₄ (518.6). MS-ES+ 질량 실측치: 518.26.

[0327]

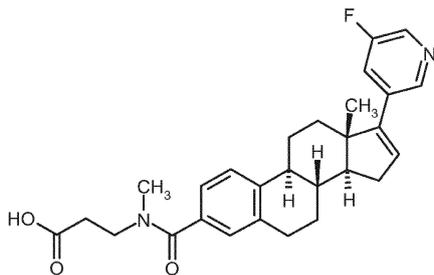
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 선택 시그널) δ ppm 0.99 (s, 3 H), 1.36 - 1.99 (m, 10 H), 2.05 - 2.21 (m, 2 H), 2.25 - 2.44 (m, 3 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.39 (d, 2 H), 3.67 - 3.76 (m, 2 H), 6.25 - 6.29 (m, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.49 - 7.60 (m, 2 H), 7.68 (dt, 1 H), 8.27 (t, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 12.5 (br. s).

[0328]

실시예 2

[0329]

N-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라닌



[0330]

[0331]

단계 A: 1.62 g (1.0 당량)의 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 하이드레이트, 4.06 g (2.0 당량)의 1-(3-디메틸 아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC) 및 4.4 ml의 트리에틸아민을 100 ml THF 및 5 ml DMF중 4.00 g (10.6 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 3.38 g (2 당량)의 *tert*-부틸 *N*-메틸-β-알라니네이트의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 18 시간동안 교반하였 다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한 뒤, 추출물을 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 (헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 5.1 g의 *tert*-부틸 *N*-{[17-(5-플루오로피리딘 -3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라니네이트 (이론치의 93%)를 고체로서 수득 하였다.

[0332]

단계 B: 1.00 g (1.93 mmol)의 *tert*-부틸 *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라니네이트를 우선 15 ml의 디클로로메탄에 가하고, 1.5 ml의 트리플루오로아세트산을 첨가한 뒤, 혼합물을 40 °C에서 밤새 교반한 다음, 빙수에 부어 잠시 교반하고, 디클로로메탄으로 3회 추출 하였다. 유기상을 모아 포화 염화나트륨 용액으로 세척한 다음, 발수 필터를 통해 여과하고, 농축하였다. 디에틸 에테르를 조 생성물에 첨가하고, 혼합물을 교반한 다음, 흡인 여과하고, 생성물을 디에틸 에테르로 세척한

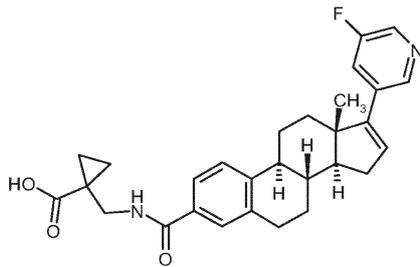
뒤, 건조시켰다. 0.79 g (이론치의 89%)의 *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸-β-알라닌을 수득하였다.

[0333] C₂₈H₃₁FN₂O₃ (462.6). MS-ES+ 질량 실측치: 462.23.

[0334] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.33 - 1.79 (m, 5H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 2.08 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.43 (m, 3H), 2.50 (s), 2.74 - 2.88 (5H, contains s at 2.88 ppm), 3.36 - 3.71 (m), 6.27 (s., 1H), 6.99 - 7.16 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.68 (dt, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 - 8.56 (m, 1H), 12.28 (br. s.).

[0335] 실시예 3

[0336] 1-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일)카보닐]아미노메틸사이클로프로판-1-카복실산



[0337]

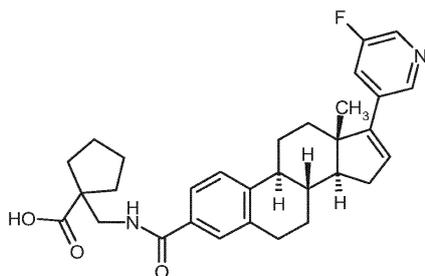
[0338] 실시예 1과 유사하게, 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 88 mg (2.0 당량)의 메틸 1-(아미노메틸)사이클로프로판-1-카복실레이트 하이드로클로라이드를 72 mg (이론치의 57%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0339] C₂₉H₃₁FN₂O₃ (474.6). MS-ES+ 질량 실측치: 474.23.

[0340] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.82 - 0.90 (m, 2H), 0.95 - 1.06 (m, 5H), 1.33 - 1.81 (m, 5H), 1.56 (d, 3H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.05 - 2.44 (m), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 6.27 (s., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 - 7.60 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.3 (s, 1H).

[0341] 실시예 4

[0342] 1-[(17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일)카보닐]아미노메틸사이클로펜탄-1-카복실산



[0343]

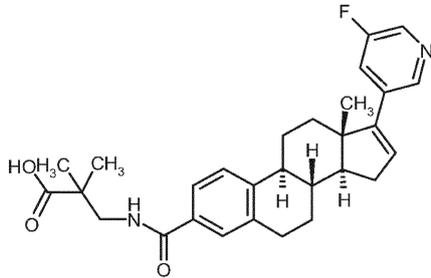
[0344] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 하룻밤 및 5 당량의 2M 수산화나트륨 수용액 첨가후 60 °C에서 하룻밤 교반으로 수행된다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 103 mg (2.0 당량)의 메틸 1-(아미노메틸)사이클로펜탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드를 63 mg (이론치의 48%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0345] $C_{31}H_{35}FN_2O_3$ (502.6). MS-ES+ 질량 실측치: 502.26.

[0346] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.36 - 1.66 (m), 1.73 (td, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 3H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m), 2.83 - 2.95 (m, 2H), 3.45 (d, 2H), 6.25 - 6.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.69 (dt, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.2 (s).

[0347] 실시예 5

[0348] 3-({[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}아미노)-2,2-디메틸프로판산



[0349]

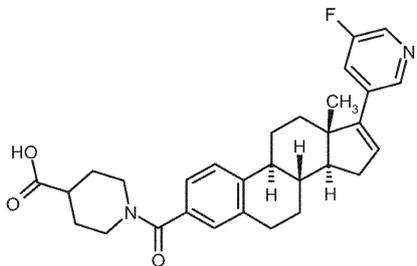
[0350] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 하룻밤 및 5 당량의 2M 수산화나트륨 수용액 첨가후 60 °C에서 하룻밤 교반으로 수행된다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 89 mg (2.0 당량)의 메틸 3-아미노-2,2-디메틸프로파노에이트 하이드로클로라이드를 63 mg (이론치의 50%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0351] $C_{29}H_{33}FN_2O_3$ (476.6). MS-ES+ 질량 실측치: 476.25.

[0352] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.36 - 1.66 (m, 4H), 1.73 (td, 1H), 1.86 - 1.95 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.45 (m, 3H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 3.37 (d, 물 시그널과 겹침), 6.25 - 6.29 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.69 (dt, 1H), 8.15 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H), 12.2 (s).

[0353] 실시예 6

[0354] 1-({[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}피페리딘-4-카복실산



[0355]

[0356] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 5 시간에 걸쳐 수행된다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 83 mg (2.0 당량)의 에틸 피페리딘-4-카복실레이트를 65 mg (이론치의 50%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

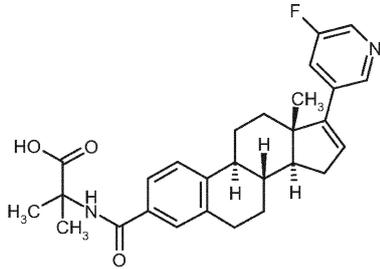
[0357] $C_{30}H_{33}FN_2O_3$ (488.6). MS-ES+ 질량 실측치: 488.25.

[0358] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.33 - 1.96 (m, 10H), 2.03 - 2.22 (m, 2H), 2.24 - 2.43 (m, 3H), 2.79 - 2.94 (m, 3H), 3.02 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 4.26 (br. s., 1H), 6.25 - 6.29 (m, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.69 (dt, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.47 - 8.51 (m, 1H),

12.3 (s).

[0359] 실시예 7

[0360] *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-2-메틸알라닌



[0361]

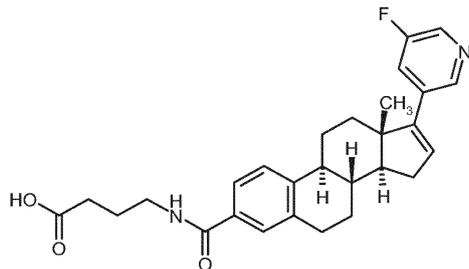
[0362] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 하룻밤 가열하고, 5 당량의 2M 수산화나트륨 수용액 추가후 60 °C에서 하룻밤 교반으로 수행된다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 81 mg (2.0 당량)의 메틸 3-아미노-2,2-디메틸프로파노에이트 하이드로클로라이드를 81 mg (이론치의 66%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0363] C₂₈H₃₁FN₂O₃ (462.6). MS-ES+ 질량 실측치: 462.23.

[0364] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.39 (s, 6H), 1.4 - 1.82 (m), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 2.05 - 2.43 (m, 2H), 2.20 - 2.50 (m), 2.83 - 2.94 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.65 - 7.72 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 - 8.53 (m, 1H), 12.1 (s).

[0365] 실시예 8

[0366] 4-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노부탄산



[0367]

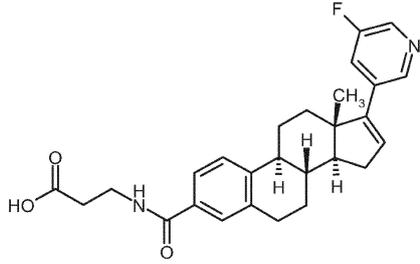
[0368] 실시예 1과 유사하게, 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 81 mg (2.0 당량)의 메틸 4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드를 58 mg (이론치의 48%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0369] C₂₈H₃₁FN₂O₃ (462.6). MS-ES+ 질량 실측치: 462.23.

[0370] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.39 - 1.78 (m, 7H), 1.83 - 1.99 (m, 1H), 2.05 - 2.50 (m, DMSO 시그널과 겹침), 3.1 - 3.4 (m, 물 시그널과 겹침), 2.79 - 2.98 (m, 2H), 6.26 (s., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.52 - 7.59 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.0 (s).

[0371] 실시예 9

[0372] *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌



[0373]

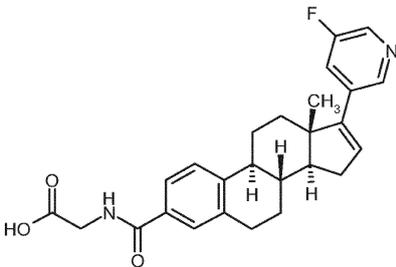
[0374] 실시예 1과 유사하게, 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 81 mg (2.0 당량)의 에틸 β-알라니네이트 하이드로클로라이드를 59 mg (이론치의 50%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0375] $C_{27}H_{29}FN_2O_3$ (448.5). MS-ES+ 질량 실측치: 448.22.

[0376] 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 5H), 1.83 - 1.98 (m, 1H), 2.05 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m, DMSO 시그널과 겹침), 2.80 - 2.94 (m, 2H), 3.35 - 3.51 (m, 물 시그널과 겹침), 6.26 (s., 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.62 - 7.74 (m, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.2 (s).

[0377] 실시예 10

[0378] *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}글리신



[0379]

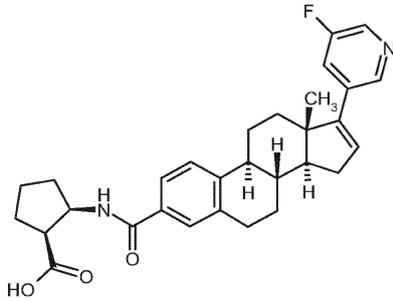
[0380] 실시예 1과 유사하게, 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 67 mg (2.0 당량)의 메틸 글리시네이트 하이드로클로라이드를 58 mg (이론치의 50%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0381] $C_{26}H_{27}FN_2O_3$ (434.5). MS-ES+ 질량 실측치: 434.20.

[0382] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.74 (td, 1H), 1.85 - 1.97 (m, 1H), 2.07 - 2.21 (m, 2H), 2.26 - 2.5 (m, DMSO 시그널과 겹침), 2.84 - 2.94 (m, 2H), 3.86 (d, 2H), 6.25 - 6.29 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.64 - 7.72 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.64 (t, 1H), 12.5 (s).

[0383] 실시예 11

[0384] (1*R**,2*S**)-2-({[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}아미노)-사이클로펜탄-1-카복실산



[0385]

[0386]

실시예 1과 유사하게, 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 103 mg (2.0 당량)의 (1*R**,2*S**)-에틸 2-아미노사이클로펜탄-1-카복실레이트 하이드로클로라이드를 63 mg (이론치의 49%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0387]

C₃₀H₃₃FN₂O₃ (488.6). MS-ES+ 질량 실측치: 488.25.

[0388]

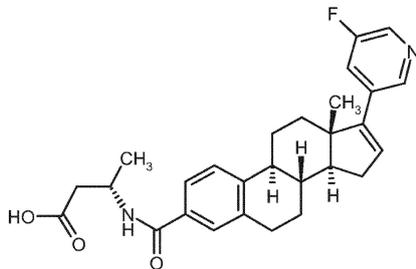
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.39 - 1.66 (m, 5H), 1.68 - 1.96 (m, 7H), 2.02 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.41 (m), 2.78 - 2.98 (m, 3H), 4.42 - 4.57 (m, 1H), 6.27 (s., 1H), 7.30 (d, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 2H), 7.68 (dt, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.46 - 8.52 (m, 1H), 11.9 (s).

[0389]

실시예 12

[0390]

(*S*)-3-({[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}아미노)부탄산



[0391]

[0392]

실시예 1과 유사하게 (단계 B에서, 5 당량의 추가 2M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 4 시간동안 교반한 뒤, 5 당량의 추가 2M 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 마이크로파 오븐에서 110 °C/300 와트로 30 분간 교반한 다음, 10 당량의 2M 수산화나트륨 수용액을 첨가한 후, 혼합물을 마이크로파 오븐에서 120 °C/300 와트로 60 분 및 130 °C/300 와트로 60 분간 교반한다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 84 mg의 *tert*-부틸 (*S*)-3-아미노부티레이트를 24 mg (이론치의 20%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0393]

C₂₈H₃₁FN₂O₃ (462.6). MS-ES+ 질량 실측치: 462.23.

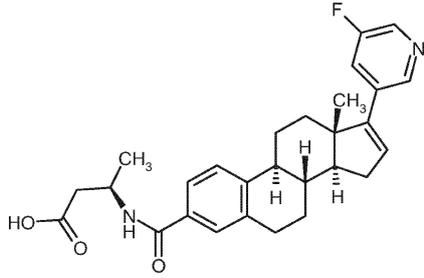
[0394]

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.02 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.38 - 1.68 (m, 4H), 1.76 (td, 1H), 1.87 - 2.01 (m, 1H), 2.09 - 2.24 (m, 2H), 2.27 - 2.46 (m, 4H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.82 - 3.00 (m, 2H), 4.31 (spt, 1H), 6.27 - 6.31 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.70 (dt, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.50 - 8.54 (m, 1H), 12.2 (br. s., 1H).

[0395]

실시예 13

[0396] (R)-3-({[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}아미노)부탄산



[0397]

[0398] 실시예 1과 유사하게 (단계 B에서, 5 당량의 추가 2M 수산화나트륨 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 50 °C에서 30 시간동안 교반한다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 84 mg의 *tert*-부틸 (R)-3-아미노부티레이트를 34 mg (이론치의 28%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0399]

$C_{28}H_{31}FN_2O_3$ (462.6). MS-ES+ 질량 실측치: 462.23.

[0400]

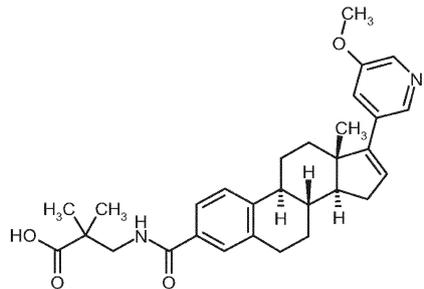
1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.02 (s, 3H), 1.16 (d, 3H), 1.39 - 1.69 (m, 4H), 1.76 (td, 1H), 1.88 - 2.00 (m, 1H), 2.09 - 2.23 (m, 2H), 2.27 - 2.47 (m, 4H), 2.51 - 2.61 (m, 1H), 2.82 - 2.98 (m, 2H), 4.32 (spt, 1H), 6.24 - 6.34 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.70 (dt, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.50 - 8.54 (m, 1H), 12.1 (br. s., 1H).

[0401]

실시예 14

[0402]

3-({[17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}아미노)-2,2-디메틸프로판산



[0403]

[0404]

실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 7 시간동안 교반하여 수행된다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-메톡시 피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 75 mg (0.51 mmol)의 에틸 3-아미노-2,2-디메틸프로파노에이트를 12 mg (이론치의 10%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0405]

$C_{30}H_{36}N_2O_4$ (488.63). MS-ES+ 질량 실측치: 488.27.

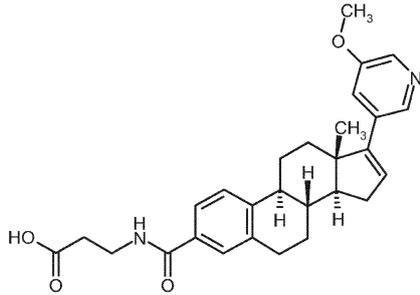
[0406]

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.98 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.31 - 1.82 (m, 5H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.00 - 2.19 (m, 2H), 2.20 - 2.40 (m), 2.80 - 2.95 (m, 2H), 3.36 - 3.38 (m, partially 불명료 by 물 시그널), 3.81 (s, 3H), 6.16 (s., 1H), 7.20 - 7.37 (m, 2H), 7.46 - 7.63 (m, 2H), 8.09 - 8.27 (m, 3H).

[0407]

실시예 15

[0408] *N*-{[17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}- β -알라닌



[0409]

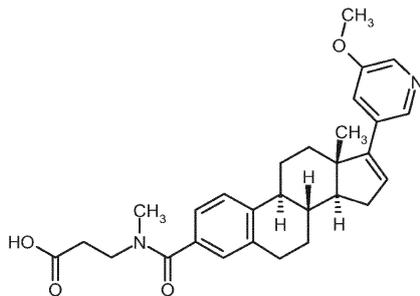
[0410] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 7 시간동안 교반하여 수행된다), 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-메톡시 피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 79 mg (0.51 mmol)의 에틸 β -알라니네이트 하이드로클로라이드를 64 mg (이론치의 54%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0411] $C_{28}H_{32}N_2O_4$ (460.58). MS-ES+ 질량 실측치: 460.24.

[0412] 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.98 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 5H), 1.85 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.18 (m, 2H), 2.21 - 2.41 (m, 3H), 2.76 - 2.98 (m, 2H), 3.34 - 3.50 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.14 - 6.18 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.46 - 7.63 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.38 (t, 1H), 12.2 (br. s., 1H).

[0413] 실시예 16

[0414] *N*-{[17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*N*-메틸- β -알라닌



[0415]

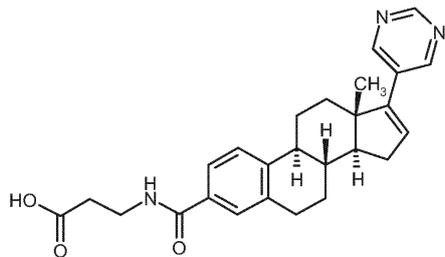
[0416] 39 mg (1.0 당량)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 하이드레이트, 98 mg (2.0 당량)의 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 0.11 ml의 트리에틸아민을 3 ml THF 및 1 ml DMF중 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 82 mg (2 당량)의 *tert*-부틸 *N*-메틸- β -알라니네이트의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 72 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한 뒤, 추출물을 농축하였다. 4 ml의 디클로로메탄 및 1 ml의 트리플루오로아세트산을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 17 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축한 뒤, 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 66 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0417] $C_{29}H_{34}N_2O_4$. (474.61). MS-ES+ 질량 실측치: 474.25.

[0418] 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 5H), 1.82 - 1.96 (m, 1H), 2.03 - 2.18 (m, 2H), 2.21 - 2.43 (m, 3H), 2.79 - 2.93 (m, 5H), 3.42 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 6.99 - 7.14 (m, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 8.13 - 8.22 (m, 2H), 12.3 (br. s., 1H).

[0419] 실시예 17

[0420] *N*-{[17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌



[0421]

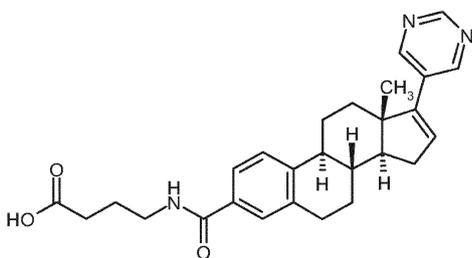
[0422] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 18 시간동안 교반하여 수행된다), 100 mg (0.28 mmol)의 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 85 mg (2.0 당량)의 에틸 β-알라니네이트 하이드로클로라이드를 63 mg (이론치의 50%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0423] C₂₆H₂₉N₃O₃ (431.5). MS-ES+ 질량 실측치: 431.22.

[0424] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.36 - 1.79 (m, 5H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 2.06 - 2.20 (m, 2H), 2.25 - 2.41 (m, 4H), 2.82 - 2.93 (m, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 6.28 - 6.33 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 8.38 (t, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.19 (br. s., 1H).

[0425] 실시예 18

[0426] 4-([17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노부탄산



[0427]

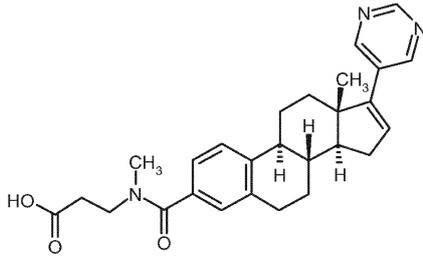
[0428] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 18 시간동안 교반하여 수행된다), 100 mg (0.28 mmol)의 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 85 mg (2.0 당량)의 메틸 4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드를 61 mg (이론치의 47%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0429] C₂₇H₃₁N₃O₃ (445.6). MS-ES+ 질량 실측치: 445.24.

[0430] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.39 - 1.79 (m, 7H), 1.85 - 1.98 (m, 1H), 2.05 - 2.26 (m, 4H), 2.26 - 2.41 (m, 3H), 2.81 - 2.95 (m, 2H), 3.15 - 3.25 (m, 2H), 6.27 - 6.34 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 8.34 (t, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.04 (br. s., 1H).

[0431] 실시예 19

[0432] *N*-메틸-*N*-{[17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-β-알라닌



[0433]

[0434] 42 mg (1 당량)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 하이드레이트, 106 mg (2.0 당량)의 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 0.12 ml의 트리에틸아민을 3 ml THF 및 1 ml DMF중 100 mg (0.26 mmol)의 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 88 mg (2 당량)의 *tert*-부틸 *N*-메틸-β-알라닌에이트의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 72 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한 뒤, 추출물을 농축하였다. 3 ml의 디클로로메탄 및 1 ml의 트리플루오로아세트산을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축한 뒤, 잔사를 제조용 HPLC로 정제하여 56 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0435]

C₂₇H₃₁N₃O₃ (445.6). MS-ES+ 질량 실측치: 445.24.

[0436]

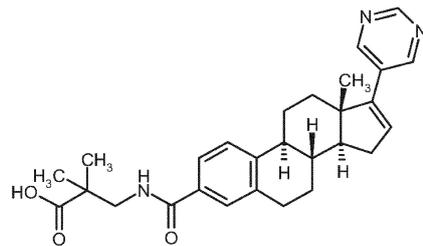
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.36 - 1.77 (m, 5H), 1.85 - 1.94 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 2H), 2.26 - 2.5 (m, 불명료), 2.80 - 2.92 (m, 5H), 3.42 (br. s., 1H), 3.57 (br. s., 1H), 6.27 - 6.33 (m, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 8.83 (s, 2H), 9.04 (s, 1H), 12.3 (br. s, 1H).

[0437]

실시예 20

[0438]

2,2-디메틸-3-({[17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}아미노)프로판산



[0439]

[0440]

실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 5 시간동안 교반하여 수행된다), 100 mg (0.28 mmol)의 17-(피리미딘-5-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 81 mg (0.55 mmol)의 에틸 3-아미노-2,2-디메틸프로판오에이트를 10 mg (이론치의 8%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0441]

C₂₈H₃₃N₃O₃ (459.6). MS-ES+ 질량 실측치: 459.25.

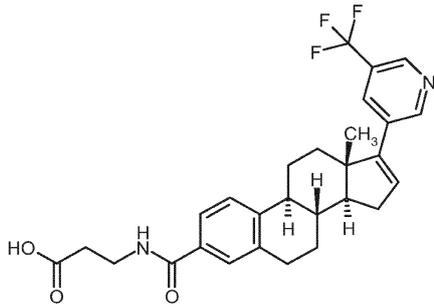
[0442]

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.02 (s, 3H), 1.09 (s, 6H), 1.42 - 1.50 (m, 1H), 1.53 - 1.68 (m, 3H), 1.77 (td, 1H), 1.91 - 1.97 (m, 1H), 2.13 - 2.20 (m, 2H), 2.31 - 2.39 (m, 2H), 2.41 - 2.47 (m, 1H), 2.89 - 2.94 (m, 2H), 3.40 (d, 2H), 6.33 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.53 - 7.59 (m, 2H), 8.16 - 8.21 (m., 1H), 8.85 (s, 2H), 9.07 (s, 1H), 12.25 (br. s., 1H).

[0443]

실시예 21

[0444] *N*-({17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일}카보닐)-β-알라닌



[0445]

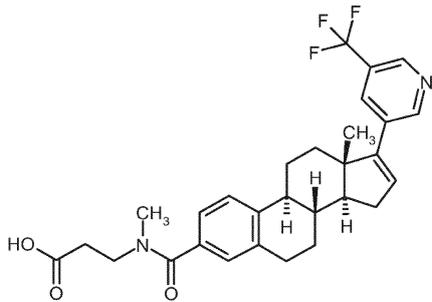
[0446] 실시예 1과 유사하게 (단계 B는 50 °C에서 18 시간동안 교반하여 수행된다), 100 mg (0.23 mmol)의 17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 72 mg (2.0 당량)의 에틸 β-알라니네이트 하이드로클로라이드를 65 mg (이론치의 56%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0447] C₂₈H₂₉F₃N₂O₃ (498.6). MS-ES+ 질량 실측치: 498.21.

[0448] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.35 - 1.69 (m, 4H), 1.76 (td, 1H), 1.84 - 2.00 (m, 1H), 2.03 - 2.21 (m, 2H), 2.24 - 2.41 (m), 2.78 - 2.96 (m, 2H), 3.35 - 3.53 (m, 2H), 6.33 - 6.38 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.47 - 7.62 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.35 (t, 1H), 8.78 - 8.86 (m, 1H), 8.86 - 8.97 (m, 1H), 12.2 (br. s., 1H).

[0449] 실시예 22

[0450] *N*-메틸-*N*-({17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일}카보닐)-β-알라닌



[0451]

[0452] 단계 A: 36 mg (1 당량)의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 하이드레이트, 90 mg (2.0 당량)의 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 및 98 μl의 트리에틸아민을 3 ml THF중 100 mg (0.23 mmol)의 17-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 74 mg (2 당량)의 *tert*-부틸 *N*-메틸-β-알라니네이트의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 RT에서 4 시간동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출한 후, 추출물을 농축하였다.

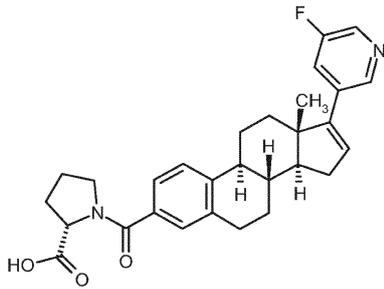
[0453] 단계 B: 2 ml의 디클로로메탄 및 180 μl의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 40 °C의 조 온도에서 18 시간동안 교반하였다. 90 μl의 트리플루오로아세트산을 추가하고, 혼합물을 40 °C에서 5 시간동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상을 분리한 뒤, 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 농축하고, 잔사를 HPLC (아세토니트릴/물/포름산)로 정제하였다. 83 mg (이론치의 69%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0454] C₂₉H₃₁F₃N₂O₃ (512.58). MS-ES+ 질량 실측치: 512.23.

[0455] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.01 (s, 3H), 1.36 - 1.51 (m, 1H), 1.52 - 1.81 (m, 4H), 1.84 - 1.98 (m, 1H), 2.04 - 2.21 (m, 2H), 2.25 - 2.40 (m), 2.79 - 2.96 (m, 5H), 3.42 (br. s.), 3.55 (br. s.), 6.35 (s, 1H), 7.00 - 7.15 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.81 - 8.87 (m, 1H), 8.87 - 8.95 (m, 1H), 12.3 (br. s., 1H).

[0456] 실시예 23

[0457] *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*L*-프롤린



[0458]

[0459] 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산을 91 mg (2.0 당량)의 *tert*-부틸 *L*-프롤리네이트와 실시예 22와 유사하게 반응시켰다. 제조용 HPLC로 정제하여 65 mg (이론치의 50%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0460] C₂₉H₃₁FN₂O₃ (474.6). MS-ES+ 질량 실측치: 474.23.

[0461] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.39 - 1.94 (m), 2.05 - 2.43 (m), 2.77 - 2.94 (m, 2H), 3.40 - 3.59 (m, 2H), 4.27 - 4.40 (m, 1H), 6.27 (s., 1H), 7.04 - 7.34 (m, 3H), 7.64 - 7.73 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.5 (br. s., 1H).

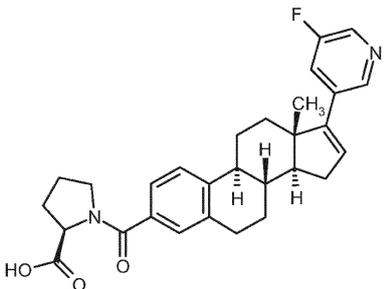
[0462] 표제 화합물을 분석용 HPLC로 분석하였다:

시스템:	Waters: Alliance 2695, DAD 996
칼럼:	Chiralpak AS-RH 5mm 150x4.6 mm
용매:	H ₂ O (0.1 부피% 포름산)/아세토니트릴 50:50 (v/v)
유량:	1.0 ml/min
온도:	25 °C
용액:	1.0 mg/ml 에탄올/메탄올 2:1
주입:	5.0 μl
검출:	DAD 254 nm
피크	Rt (min)
1	8.15

[0463]

[0464] 실시예 24

[0465] *N*-{[17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐}-*D*-프롤린



[0466]

[0467] 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산을 91 mg (2.0 당량)의 *tert*-부틸 *D*-프롤리네이트와 실시예 22와 유사하게 반응시켰다. 제조용 HPLC로 정제하여 66 mg (이론치의 52%)의 표제 화합물을 수득하였다.

[0468] C₂₉H₃₁FN₂O₃ (474.6). MS-ES+ 질량 실측치: 474.23.

[0469] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.00 (s, 3H), 1.34 - 1.97 (m), 2.05 - 2.43 (m), 2.75 - 2.94 (m,

2H), 3.42 - 3.59 (m, 2H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 6.27 (s., 1H), 7.02 - 7.36 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 12.5 (br. s., 1H).

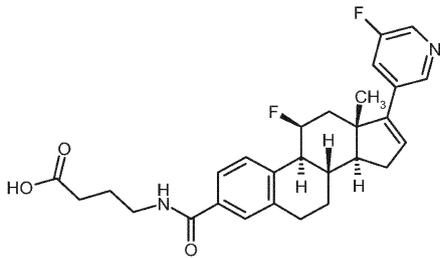
[0470] 표제 화합물을 분석용 HPLC로 분석하였다:

시스템:	Waters: Alliance 2695, DAD 996
칼럼:	Chiralpak AS-RH 5mm 150x4.6 mm
용매:	H ₂ O (0.1 부피% 포름산)/아세트니트릴 50:50 (v/v)
유량:	1.0 ml/min
온도:	25 °C
용액:	1.0 mg/ml 에탄올/메탄올 2:1
주입:	5.0 μ l
검출:	DAD 254 nm
피크	Rt (min)
2	9.50

[0471]

[0472] 실시예 25

[0473] 4-([11 β -플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산



[0474]

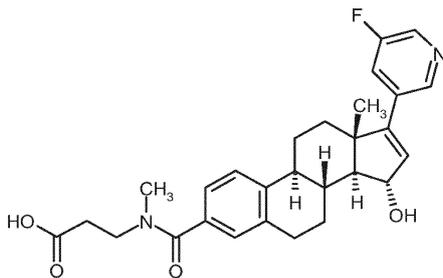
[0475] 실시예 1과 유사하게, 100 mg의 11 β -플루오로-17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 78 mg (2.0 당량)의 메틸 4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드를 80 mg (이론치의 66%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0476] C₂₈H₃₀F₂N₂O₃ (480.6). MS-ES+ 질량 실측치: 480.22.

[0477] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.14 (s, 3H), 1.40 - 1.55 (m, 1H), 1.70 (quin, 2H), 1.74 - 2.03 (m, 4H), 2.13 - 2.27 (m, 3H), 2.27 - 2.37 (m, 1H), 2.49 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.77 (m, 1H), 2.81 - 2.97 (m, 2H), 3.22 (q, 2H), 5.58 - 5.80 (m, 1H), 6.21 - 6.34 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 2H), 7.72 (dt, 1H), 8.36 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.0 (br. s., 1H).

[0478] 실시예 26

[0479] N-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)-15 α -하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-N-메틸- β -알라닌



[0480]

[0481] 121 °C 오토클레이브에서 20 분동안 멸균시킨 1% 옥수수 침적액 및 1% 대두가루를 포함하는 20 ml 수성 영양액 (pH 6.2로 조정)을 100 ml 삼각 플라스크 (Erlenmeyer flask)에 넣고 이를 *Calonectria decora* 균주 (ATCC No.

14767)의 0.2 ml DMSO/얼음 배양물로 접종한 후, 회전 진탕기에서 21 °C, 165 rpm으로 48 시간 진탕하였다. 예비배양물에 기술된 것과 동일한 최종 조성물의 멸균 배지 100 ml를 500 ml 삼각 플라스크에 넣고 상기 예비배양물 8 ml로 접종하였다. 이 플라스크를 회전 진탕기에서 21 °C, 165 rpm으로 48 시간 진탕하였다. 3% 글루코스 모노하이드레이트, 1% 염화암모늄, 0.2% 질산나트륨, 0.1% 인산이수소칼륨, 0.2% 인산수소이칼륨, 0.05% 염화칼륨, 0.05% 황산마그네슘 헵타하이드레이트 및 0.002% 황산철(II) 헵타하이드레이트를 포함하는 1 l의 멸균 영양액을 각각 함유한 두 2 l 삼각 플라스크를 각 경우 50 ml의 상기 예비배양물로 접종하였다. 27 °C의 온도로 165 rpm 회전 진탕기에서 27 °C에서의 6 시간의 증식기 후, 10 ml DMF중 50 mg의 N-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-N-메틸-β-알라닌의 용액을 두 플라스크에 배분하였다. 플라스크를 43 시간 추가 진탕한 후, 후처리하였다. 두 배양 브로스 (culture broth)를 합하여 5 l 유리 추출 용기에서 19 시간동안 40 rpm으로 1 l 이소부틸 메틸 케톤으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨에서 건조시키고, 농축 건고하였다. 잔사를 메탄올로 세척하여 실리콘유를 제거하였다. 328 mg의 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 규조토상에 흡착시키고, 크로마토그래피하였다: 방법: Biotage Isolera, 10 g SNAP 칼럼, 용매: 2 - 20% 메탄올/에틸 아세테이트 (1% 빙초산 첨가)로의 구배. 42 mg의 표적 화합물을 수득하였다.

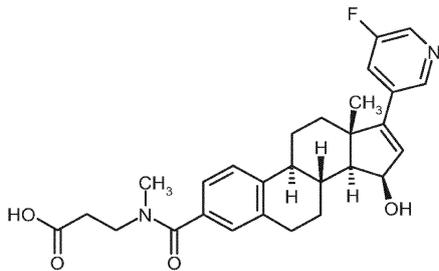
[0482] HPLC Rt = 4.8 min

[0483] HPLC 조건: A: 물 + 0.05% 포름산; B: 아세트니트릴 + 0.1% 포름산; 구배: 0 min: 60:40 A/B; 12 min: 30:70 A/B; 유량: 0.8 ml/min; 칼럼: Luna C18 (2) 5 μ 125x4.6; 검출 파장: 244 nm

[0484] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.08 (s, 3 H), 1.50 - 1.58 (m, 2 H), 1.61 - 1.67 (m, 2 H), 1.76 - 1.85 (m, 1 H), 2.08 - 2.12 (m, 1 H), 2.30 - 2.35 (m, 2 H), 2.40 - 2.45 (m, 1 H), 2.55 (2H, DMSO 시그널과 겹침), 2.85 - 2.89 (m, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 3.45 (br. s, 1 H), 3.62 (br. s, 1 H), 4.62 (d, 1 H), 4.95 (br. s, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 8.49 (d, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 12.1 (br. s, 1 H).

[0485] 실시예 27

[0486] N-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)-15β-하이드록시에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-N-메틸-β-알라닌:



[0487]

[0488] 121 °C 오토크레이브에서 20 분동안 멸균시킨 3% 글루코스 모노하이드레이트, 1% 옥수수 침적액, 0.2% 질산나트륨, 0.1% 인산이수소칼륨, 0.2% 인산수소이칼륨, 0.05% 염화칼륨, 0.05% 황산마그네슘 헵타하이드레이트 및 0.002% 황산철(II) 헵타하이드레이트 (pH 6.0로 조정)를 포함하는 20 ml 수성 영양액을 100 ml 삼각 플라스크 (Erlenmeyer flask)에 넣고 이를 *Mucor plumbeus* 균주 (CBS No. 29563)의 0.2 ml DMSO/얼음 배양물로 접종한 후, 회전 진탕기에서 27 °C, 165 rpm으로 65 시간 진탕하였다. 예비배양물에 기술된 것과 동일한 최종 조성물의 멸균 배지 100 ml를 500 ml 삼각 플라스크에 넣고 상기 예비배양물 8 ml로 접종하였다. 이 플라스크를 회전 진탕기에서 27 °C, 165 rpm으로 72 시간 진탕하였다. 3% 글루코스 모노하이드레이트, 1% 염화암모늄, 0.2% 질산나트륨, 0.1% 인산이수소칼륨, 0.2% 인산수소이칼륨, 0.05% 염화칼륨, 0.05% 황산마그네슘 헵타하이드레이트 및 0.002% 황산철(II) 헵타하이드레이트를 포함하는 1 l의 멸균 영양액을 각각 함유한 두 2 l 삼각 플라스크를 각 경우 50 ml의 상기 예비배양물로 접종하였다. 27 °C의 온도로 165 rpm 회전 진탕기에서 27 °C에서의 6 시간의 증식기 후, 10 ml DMF중 50 mg의 N-([17-(5-플루오로피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-N-메틸-β-알라닌의 용액을 두 플라스크에 배분하였다. 플라스크를 43 시간 추가 진탕한 후, 후처리하였다. 두 배양 브로스를 합하여 5 l 유리 추출 용기에서 19 시간동안 40 rpm으로 1 l 이소부틸 메틸 케톤으로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨에서 건조시키고, 농축 건고하였다. 잔사를 메탄올로 세척하여 실리콘유를 제

거하였다. 236 mg의 조 생성물을 갈색 오일로 얻었다. 조 생성물을 규조토상에 흡착시키고, 크로마토그래피하였다: 기기: Biotage Isolera, 10 g SNAP 칼럼, 용매: 용매: 2 - 20% 메탄올/에틸 아세테이트 (1% 빙초산 첨가)로의 구배. 35 mg의 표적 화합물을 수득하였다.

[0489] HPLC Rt = 5.4 min

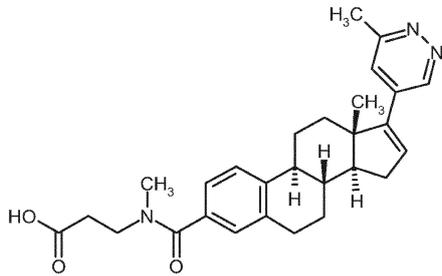
[0490] HPLC 조건: A: 물 + 0.05% 포름산; B: 아세토니트릴 + 0.1% 포름산; 구배: 0 min: 60:40 A/B; 12 min: 30:70 A/B; 유량: 0.8 ml/min; 칼럼: Luna C18 (2) 5 μ 125x4.6;

[0491] 검출 파장: 244 nm

[0492] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.28 (s, 3 H); 1.38 - 1.60 (m, 4 H); 1.69 - 1.78 (m, 1 H); 2.01 - 2.08 (m, 1 H); 2.20 - 2.28 (m, 1 H); 2.30 - 2.40 (m, 1 H); 2.55 (2H, DMSO 시그널과 겹침); 2.85 - 2.90 (m, 5 H), 3.10 (s, 1 H); 3.45 (br. s, 1 H); 3.57 (br. s, 1 H); 4.50 (s, 1 H); 4.69 (br. s, 1 H); 6.30 (s, 1 H); 7.05 (s, 1 H); 7.08 (d, 1 H); 7.28 (d, 1 H); 7.71 (d7, 1 H); 8.47 (d, 1 H); 8.52 (s, 1 H); 12.1 (br. s, 1 H).

[0493] 실시예 28

[0494] N-메틸-N-([17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌



[0495]

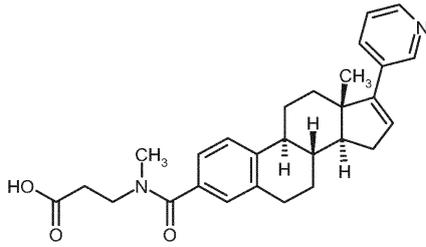
[0496] 42 mg의 17-(6-메틸피리다진-4-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 (비순수) 및 36 mg의 tert-부틸 N-메틸-β-알라니네이트 (2 당량)를 2.5 ml의 THF 및 0.5 ml의 DMF에 용해시켰다. 43 mg의 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC), 17 mg의 1-하이드록시-1H-벤조트리아졸 하이드레이트 및 0.047 ml의 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 모아 농축하고, 2 ml의 디클로로메탄 및 0.5 ml의 트리플루오로아세트산을 잔사에 첨가한 뒤, 혼합물을 실온에서 6 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 생성물을 제조용 HPLC로 정제하였다. 18 mg의 표적 화합물을 수득하였다.

[0497] C₂₈H₃₃N₃O₃ (459.59). MS-ES+ 질량 실측치: 459.25.

[0498] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.02 (s, 3H), 1.35 - 1.77 (m, 5H), 1.84 - 1.95 (m, 1H), 2.07 - 2.42 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.78 - 2.95 (m, 5H), 3.41 (br. s), 3.57 (br. s), 6.54 - 6.59 (m, 1H), 7.02 - 7.13 (m, 2H), 7.29 (d, 1 H), 7.49 (d, 1H), 9.10 (d, 1H), 12.3 (br. s, 1H).

[0499] 실시예 29

[0500] N-메틸-N-([17-(피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)-β-알라닌



[0501]

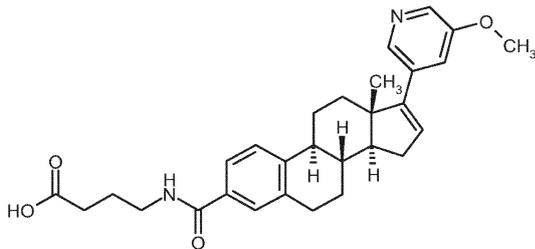
[0502] 100 mg의 17-(피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 89 mg의 *tert*-부틸 *N*-메틸-β-알라니네이트 (2 당량)를 3 ml의 THF 및 0.5 ml의 DMF에 용해시켰다. 107 mg의 1-[3-(디메틸아미노)프로필]-3-에틸 카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC), 43 mg의 1-하이드록시-1*H*-벤조트리아졸 하이드레이트 및 0.116 ml의 트리에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 모아 농축하고, 3 ml의 디클로로메탄 및 1 ml의 트리플루오로아세트산을 잔사에 첨가한뒤, 혼합물을 실온에서 20 시간동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 생성물을 제조용 HPLC로 정제하였다. 78 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

[0503] C₂₈H₃₂N₂O₃ (444.58). MS-ES+ 질량 실측치: 444.24.

[0504] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.37 - 1.67 (m, 4H), 1.73 (td, 1H), 1.86 - 1.94 (m, 1H), 2.06 - 2.17 (m, 2H), 2.24 - 2.45 (m, 3H), 2.80 - 2.93 (m, 5H), 3.42 (br. s.), 3.57 (br. s.), 6.12 (dd, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.77 (dt, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.59 (d, 1H), 12-3 (br. s., 1H).

[0505] 실시예 30

[0506] 4-([17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-일]카보닐)아미노)부탄산



[0507]

[0508] 실시예 1과 유사하게, 100 mg (0.26 mmol)의 17-(5-메톡시피리딘-3-일)에스트라-1,3,5(10),16-테트라엔-3-카복실산 및 79 mg의 메틸 4-아미노부타노에이트 하이드로클로라이드를 64 mg (이론치의 53%)의 표제 화합물로 전환시켰다.

[0509] C₂₉H₃₄N₂O₄ (474.61). MS-ES+ 질량 실측치: 474.25.

[0510] ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0.99 (s, 3H), 1.38 - 1.78 (m, 7H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 2.04 - 2.43 (m, 7H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 3.15 - 3.26 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.16 (s, 1H), 7.23 - 7.34 (m, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.33 (t, 1H), 12.0 (br. s., 1H).

[0511] 시험관내에서 본 발명에 따른 화합물의 약리학적 조사

[0512] 실시예 31 (AKR1C3-저해 활성)

[0513] 본 발명에 따른 물질의 AKR1C3-저해 활성을 후술하는 AKR1C3 분석으로 측정하였다.

[0514] 기본적으로, 콤베론 (Cumberone)으로부터의 콤베롤 (Cumberol)을 정량하여 효소 활성을 측정하였다 (Halim,

M., Yee, D.J., and Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123-14128 (2008) 및 Yee, D.J., Balsanek, V., Bauman, D.R., Penning, T.M., and Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. US103, 13304 - 13309 (2006)). 이 시험에서는, AKR1C3에 의한 비형광성 콤베론의 NADPH-(니코틴아미드 아데노신 디뉴클레오티드 포스페이트)-의존성 환원에 따른 고도의 형광성 콤베론 증가를 측정할 수 있다.

[0515] 효소로는 재조합 인간 AKR1C3 (알도-케토 리덕타제 패밀러 1 멤버 C3) (GenBank Accession No. NM_003739)을 사용하였다. 이는 대장균 (*E. coli*)에서 GST (글루타티온 S 트랜스퍼라제) 융합 단백질로서 발현되고, 글루타티온 세파로스 친화성 크로마토그래피로 정제된 것이다. GST를 트롬빈으로의 소화 및 후속한 크기 배제 크로마토그래피로 제거하였다 (Dufort, I., Rheault, P., Huang, X.F., Soucy, P., 및 Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

[0516] 측정을 위해서, DMSO중 시험 물질의 100-배 농축액 50 nL을 저용량 흑색 384-웰 마이크로타이터 플레이트 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany)에 피펫팅하고, 분석 완충액 [50 mM 인산칼륨 완충액 pH 7, 1 mM DTT, 0.0022% (w/v) Pluronic F-127, 0.01% BSA (w/v) 및 프로테아제 저해제 각테일 (완전 무-EDTA 프로테아제 저해제 각테일, Roche 제품)] 중 AKR1C3의 용액 2.0 µL를 첨가한 뒤, 혼합물을 15 분동안 배양하여, 효소 반응 전 물질을 효소에 사전 결합시켰다. 이어, 분석 완충액중 NADPH (16.7 µM → 5 µL의 분석 부피에서 최종 농도는 10 µM이다) 및 콤베론 (0.5 µM → 5 µL의 분석 부피에서 최종 농도는 0.3 µM이다)의 용액 3 µL를 가하여 효소 반응을 개시하고, 생성된 혼합물을 22 °C에서 90 분의 반응 시간동안 인큐베이션하였다. AKR1C3의 농도를 효소 제제의 각 활성에 적합화시키고, 분석이 선형 범위로 수행되도록 조정하였다. 전형적인 농도는 1 nM 영역이다. EM-1404 저해제 [F. Labrie 등의 미국특허 6,541,463호, 2003] (2 µM → 5 µL의 분석 부피에서 최종 농도는 1 µM이다)로 이루어진 정지 용액 5 µL를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 콤베론의 형광을 520 nm (380 nm에서 여기)에서 적당한 측정 장비 (Pherastar, BMG Labtechnologies 제품)를 사용하여 측정하였다. 형광 강도가 형성된 콤베론 양 및 따라서 AKR1C3의 효소 활성의 척도로서 사용되었다. 데이터를 정규화하였다 (저해제가 없는 효소 반응 = 0% 저해; 다른 모든 분석 성분은 있으나 효소가 없는 경우 = 100% 저해). 통상적으로, 시험 물질을 동일한 마이크로타이터 플레이트에서 20 µM 내지 96.8 pM (20 µM, 5.9 µM, 1.7 µM, 0.5 µM, 0.15 µM, 44 nM, 12.9 nM, 3.8 nM, 1.1 nM, 0.3 nM 및 96.8 pM, 분석전에 100-배 수준의 농축 용액에서 100% DMSO로 1:3으로 연속 희석하여 일련의 희석물을 준비하였다) 범위의 11개의 상이한 농도로 각 농도에 대해 이중으로 시험하였으며, 4-파라미터 피트를 사용해서 IC₅₀ 값을 산출하였다.

[0517] 기술한 바와 같이, 청구한 약학 물질을 AKR1C3 효소에 대한 그의 저해 활성에 대해 조사하였다 (표 1 참조). 청구한 구조 범위 다수에서, 이들 화합물은 시험관내에서 AKR1C3의 강한 저해를 나타내었으며 (IC₅₀ 값 < 50 nM), 대부분의 경우 IC₅₀ 값은 < 20 nM이었다.

표 1

[0518] 본 발명에 따른 화합물의 AKR1C3 저해 (다수 화합물에서, 두 실험 측정치의 값이 보고되었다)

예시 화합물	AKR1C3 효소 저해 IC ₅₀ [nmol/l]	예시 화합물	AKR1C3 효소 저해 IC ₅₀ [nmol/l]	예시 화합물	AKR1C3 효소 저해 IC ₅₀ [nmol/l]
1	1.4	9	8.9	19	17.8
1	1.9	10	7.3	19	26.7
2	1.3	10	4.9	20	45.5
2	1.4	11	2.2	20	46.3
3	9.2	11	1.8	21	8.5
3	10.2	12	1.2	22	4.2
4	13.9	12	1.7	23	1.9
4	8.9	13	0.8	24	5.3
5	9.1	13	1.8	25	29.1
5	8.0	14	9.8	25	16.8
5	4.3	14	17.9	26	11.0
5	3.6	15	6.9	26	16.6
6	21.1	15	7.2	27	35.3
6	21.0	16	4.4	27	24.2
7	8.5	16	6.9	28	0.5
7	9.6	17	29.7	29	2.5
8	8.5	17	37.6	30	7.3

8	6.8	18	23.5	30	11.2
9	8.3	18	31.8		
9	8.9	19	26.7		

[0519] 실시예 32 (Cyp17A1의 저해)

[0520] CYP17A1 (동의어 17 α -하이드록실라제/17.20-리아제)은 프레그네놀론 및 프로게스테론의 스테로이드 D 고리 17번 위치에 하이드록실 그룹을 도입해 17 α -하이드록시프로게스테론 및 17 α -하이드록시프레그네놀론을 형성하는 효소이다. 이어서, 테하이드로에피안드로-스테론 및 안드로스텐디온이 형성된다. 공지의 CYP17A1 저해제 아비라테론 (abiraterone)이, 예를 들어 도세탁셀-기반 화학요법 실패후 전이된 거세-난치성 전립선 암종의 치료에 사용된다 (Urologe 2010, 49, 64-68). 아비라테론은 전신에서 안드로겐 합성 및 에스트로겐 합성을 차단하여 호르몬 생산을 비 조직-특이적 방식으로 저하시킴으로써 원치않는 부작용을 일으키게 된다 (참조: 2011년 4월 28일자 미국식품의약국 FDA 보도자료).

[0521] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물은 스테로이드 골격의 17번 위치에 방향족 질소-함유 헤테로사이클을 함유하는 데에도, CYP17A1을 저해하더라도 아주 약하게 저해한다.

[0522] 분석 설명:

[0523] 시험 화합물에 의한 CYP17A1의 저해를 제조합 효소를 사용해 평가하였다. 인간 CYP17A1은 대장균 (*E. coli*)에서 발견되었다 (Ehmer, P. B. et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 75, 57-63 (2000)). 마이크로솜 분획 및 140 μ l의 포스페이트 완충액 (50 mM Na 포스페이트, 1 mM MgCl₂, 0.1 mM EDTA, 0.1 mM 디티오프레일, pH 7.4)을 프로게스테론 (24.95 μ M)과 ³H-프로게스테론 (0.05 μ M, 101.3 Ci/mmol)의 혼합물, 50 μ M의 NADPH 재생 시스템 (10 mM NADP⁺, 100 mM 글루코스 6-포스페이트 및 2.5 U 글루코스 6-포스페이트 테하이드로게나제가 보충된 포스페이트 완충액) 및 적절한 시험 물질 (5 μ l의 DMSO중)과 37 °C에서 5 분동안 별도로 예비배양하였다. 효소를 첨가해 반응을 개시하고, 37 °C에서 30 분 배양후, 1N 염산 50 μ l를 가해 반응을 중지시켰다.

[0524] 스테로이드를 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 증발시킨 후, 스테로이드를 아세토니트릴에 취했다. HPLC 시스템 (Agilent 1100 Series, Agilent Technologies, Waldbronn, Germany) 상에 C18 역상 크로마토그래피 칼럼 (Nucleodur C18 Gravity, 3 μ M, Macherey-Nagel, Dueren, Germany)에서 아세토니트릴/물 (45:55)을 이동상으로 사용하여 16 α -하이드록시프로게스테론, 17 α -하이드록시프로게스테론 및 프로게스테론을 분리하였다. 라디오 플로우 검출기 (radio flow detector) (Berthold Technologies, Bad Wildbad, Germany)를 사용하여 스테로이드의 검출 및 정량을 수행하였다. 하기 식을 사용해서 저해율을 계산하였다:

[0525]
$$\text{저해 \%} = \frac{\%(\text{17}\alpha\text{-하이드록시프로게스테론} + \text{16}\alpha\text{-하이드록시프로게스테론})}{\%(\text{17}\alpha\text{-하이드록시프로게스테론} + \text{16}\alpha\text{-하이드록시프로게스테론}) + \text{프로게스테론스테론}} \cdot 100$$

[0526] 각 값을 적어도 세번의 독립 실험으로 계산하였다. 최종 IC₅₀ 값은 3 또는 4개의 독립 C₅₀ 값의 평균으로 계산되었다.

[0527] 본 발명에 따른 화합물은 공지 CYP17A1 저해제인 아비라테론 (유리 염기로서 사용)과 비교하여 IC₅₀ 값이 10 μ M 초과로, CYP17A1을 저해하지 않거나, 아주 약하게 저해한다 (표 2).

표 2

인간 CYP17의 저해

[0528]

예시 화합물	IC ₅₀ ± SD (μ M)
	CYP17
아비라테론	0.029 ± 0.004
5	85.5 ± 7.7
2	~ 200 (49%) ^a
9	비 저해
10	15.19 ± 1.58

- [0529] ^a 200 μ M 물질의 농도에서 저해%
- [0530] **실시예 33 (pH 6.5의 수성 완충액에서 용해도):**
- [0531] **pH 6.5의 수성 완충액에서 열역학 용해도 측정 (진탕-플라스크 방법)**
- [0532] 열역학 용해도를 진탕-플라스크 방법에 따라 측정하였다 [문헌: Edward H. Kerns 및 Li Di (2008) Solubility Methods in: Drug-like Properties: Concepts, Structure Design 및 방법, p276-286. Burlington, MA, Academic Press].
- [0533] pH 6.5 완충액중 활성 화합물의 포화 용액을 준비하고, 24 시간동안 교반하여 용액중 고체와 물질 간에 평형이 이뤄지도록 하였다. 이어, 용액을 원심분리하고, 보정선에 의해서 얻은 용액의 농도를 정량하였다.
- [0534] 샘플을 위해, 2 mg의 고체 물질을 4 ml 유리병에 정확히 칭량하였다. 1 ml의 pH 6.5 포스페이트 완충액을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 24 시간동안 교반기에서 교반하였다. 그 다음에, 용액을 원심분리하였다. 보정을 위한 비교 물질을 준비하기 위해, 2 mg의 고체 물질을 정확히 칭량하여 30 ml의 아세토니트릴에 용해시켰다. 짧은 초음파 처리후, 용액을 물로 50 ml까지 희석하였다.
- [0535] 샘플 및 비교 물질을 HPLC와 UV 검출로 정량하였다. 각 샘플을 주입 부피 (5 및 50 μ l) 당 3회 주입하였다. 비교를 위해, 세 주입 부피 (5 μ l, 10 μ l 및 20 μ l)를 주입하였다.
- [0536] 다음의 크로마토그래피 조건이 선택되었다:
- [0537] HPLC 칼럼: Xterra MS C18 2.5 μ m 4.6 x 30 mm
- [0538] 주입 부피: 샘플: 3x5 μ l 및 3x50 μ l
- [0539] 비교: 5 μ l, 10 μ l, 20 μ l
- [0540] 유량: 1.5 ml/min
- [0541] 이동상: 산성 구배:
- [0542] A: 물/0.01% 트리플루오로아세트산 (TFA)
- [0543] B: 아세토니트릴/0.01% TFA
- [0544] 0 min \rightarrow 95%A 5%B
- [0545] 0-3 min \rightarrow 35%A 65%B, 직선 구배
- [0546] 3-5 min \rightarrow 35%A 65%B, 등용매
- [0547] 5-6 min \rightarrow 95%A 5%B, 등용매
- [0548] UV 검출기: 최대 흡수에 가까운 파장 (200 내지 400 nm)
- [0549] 샘플과 비교 주입물의 면적 및 용해도 계산 (mg/l 단위)을 HPLC 소프트웨어 (Waters Empower 2 FR)를 사용하여 조사하였다.
- [0550] 본 발명의 실시예 2에 따른 화합물은 용해도가 354 mg/l인 것으로 측정되었다; 공지 AKR1C3 저해제 EM-1404는 용해도가 0.1 mg/l인 것으로 나타났다.
- [0551] **실시예 34 (자궁내막증 모델)**
- [0552] 예시 화합물 실시예 2의 생체내 효능을 조사하기 위해, 코먼 마모셋 (common marmoset)에서의 자궁내막증 모델을 사용하였다. 4 내지 8 년령의 암컷 코먼 마모셋 (체중 340 내지 460 g)을 시용하였다. 이들 동물에서, 개복술 도중 자궁을 천공하고 자궁 세포가 상부관을 경유해 복부에 유입되도록 멸균 매질로 세척하여 자궁내막증을 유도하였다 [Einspanier et al., MolHum Reprod 2006]. 3개월 후 수술을 반복하였다. 실질적인 치료 시작전에,

동물에 개복술을 실시하고, 방광, 자궁 및 난소상에 자궁내막증 병변의 존재에 대해 조사하였다. 6주 후, 치료를 시작하였다. 그룹당 동물수 n이 6인 그룹 규모의 두 치료 그룹을 이용하였다. 그룹 1은 비히클 (딸기/바나나 주스) 만으로 처리하고, 그룹 2는 비히클중에 투여된 시험 물질로 처리하였다. 30 mg/kg의 시험 물질을 1일 1회 구강 투여하였다. 치료 기간은 6주였다. 치료가 끝난 직후, 이차 복강경 검사를 행하고, 방광, 자궁 및 난소상의 병변 수 및 크기를 다시 조사하였다. 치료 전과 후에, 난소상에서 병변은 거의 관찰되지 않았기 때문에, 평가시에 병변의 종류로서 난소는 고려하지 않았다.

도면

도면1

