

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

| | |
|---|---|
| (51) Int. Cl. ⁵ C07J 1/00 | (11) 공개번호 특 1991-0015590 |
| | (43) 공개일자 1991년 09월 30일 |
| (21) 출원번호 | 특 1990-0002457 |
| (22) 출원일자 | 1990년 02월 23일 |
| (30) 우선권주장 | 8902384 1989년 02월 24일 프랑스(FR) |
| (71) 출원인 | 로우셀 우크라프 허버트 프리델 |
| (72) 발명자 | 프랑스공화국 75007 파리 볼르바르 데 쟁발리드 35 양드레 끌로스네 프랑스공화국 93250 빌르몽블 뤼 마르고 비에빌 62 뤼시앵 네델렉 프랑스공화국 93340 르 랭시 볼르바르 드 웨스트 45 다니엘 필리베르 프랑스공화국 94210 라 바렌 생 일레르 뤼 슈발리에 16 파트릭 방 드 벨드 프랑스공화국 75019 파리 뤼 드 모 28 |
| (74) 대리인 | 김성택, 장수길 |

심사청구 : 없음

(54) 11베타 위치에 아미드 또는 카르바메이트 관능기 함유 탄화 수소 사슬을 가지는 신규한 19-노르 스테로이드, 그의 제조방법 및 중간체, 약물 용도 및 이들을 함유하는 제약 조성물

요약

내용 없음

명세서

[발명의 명칭]

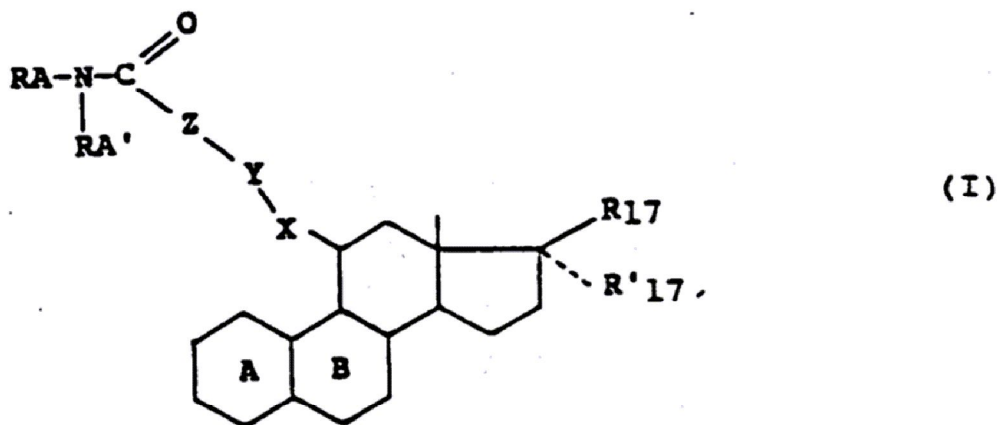
11베타 위치에 아미드 또는 카르바메이트 관능기 함유 탄화 수소 사슬을 가지는 신규한 19-노르 스테로이드, 그의 제조방법 및 중간체, 약물 용도 및 이들을 함유하는 제약 조성물

본 내용은 요부공개 건이므로 전문내용을 수록하지 않았음

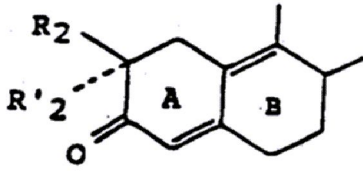
(57) 청구의 범위

청구항 1

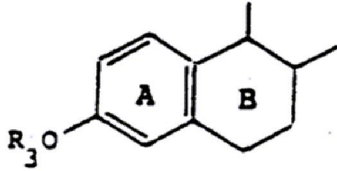
다음 일반식(I)의 화합물



상기 식에서, 고리 A 및 B는 다음식:



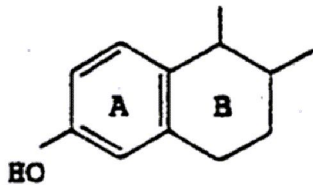
[상기 식 중, R_2 및 R'_2 는 서로 같거나 또는 다른 것으로서, 각각 수소원자 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기임]으로 표시되는 기이거나, 또는 다음 식:



[상기 식 중, R_3 는 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 아실기임]으로 표시되는 기이고, R_{17} 및 R'_{17} 은 함께 케톤 관능기를 형성하거나, 또는 R_{17} 은 히드록실기 또는 아실옥시기이고, R'_{17} 은 수소 원자, 최대 8의 탄소수를 갖고 치환이어도 좋은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐기이며, X는 메틸렌기, 아릴렌기, CH_2-O 기 또는 탄소 원자에 의해 스테로이드에 연결되는 아릴렌옥시기이고, Y는 단순 결합 또는 다음의 기 아릴렌, 산소 또는 술폭시드 형태의 임의 산화된 황, 술폰기로부터 선택된 1종 이상의 기에 의해 임의 방해되고 아릴렌기에 의해 임의 말단된 탄소수 1 내지 18의 포화 또는 불포화된 선형 또는 분지형 지방족 사슬이고, Z는 단순 결합 또는 탄소 원자 Y기에 결합된 CH_2-O 기이고, Y 및 Z가 단순 결합일 경우 X는 메틸렌 또는 CH_2-O 기이고, RA 및 RA'는 서로 같거나 또는 다른 것으로서 수소원자, 또는 다음의 기 아릴, 알킬 또는 디알킬아미노, 히드록시 할로겐 또는 에스테르화된 카르복실기로부터 선택된 1종 이상의 기에 의해 임의 치환된 탄소수 1 내지 8의 선형 또는 분지형 알킬기이거나, 또는 RA 및 RA'는 이들의 결합된 질소원자와 함께 5 또는 6원 복소환을 이루며, 이 환은 포화 또는 불포화되고, 산소, 질소 및 황원자로 되는 군으로부터 선택된 1종 이상의 다른 이형원자를 임의 함유할 수 있고, 탄소수 1 내지 4의 알킬기에 의해 임의 치환될 수 있으며, 치환체 RA 또는 RA' 중의 하나는 수소원자가 아니다.

청구항 2

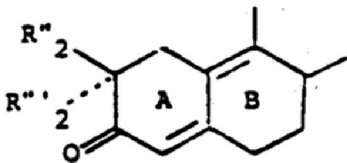
제1항에 있어서, 고리 A 및 B가 다음의 기



인 일반식 (1)의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A 및 B가 다음의 기



(상기 식에서 R''_2 또는 R'''_2 는 수소 원자 또는 메틸기, 바람직하기로는 수소 원자임)인 일반식 (1)의 화합물.

청구항 4

제1, 2 또는 3항에 있어서, Z가 단순 결합인 일반식 (1)의 화합물.

청구항 5

제1 내지 4항 중 어느 한 항에 있어서, R₁₇이 히드록실기인 일반식 (I)의 화합물.

청구항 6

제1 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, R'₁₇가 수소원자, 에틸기 또는 프로필기인 일반식 (I)의 화합물.

청구항 7

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 메틸렌기이고 Y가 산소 원자에 의해 임의 방해된 탄소수 5 내지 10의 포화된 선형 사슬인 일반식 (I)의 화합물.

청구항 8

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 페닐렌기이고, Y가 산소 원자에 의해 임의 방해된 탄소수 3 내지 10의 포화 또는 불포화된 선형 사슬인 일반식 (I)의 화합물.

청구항 9

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, X가 페닐렌옥시기이고, Y가 산소 또는 황원자에 의해 임의 방해된 탄소수 3 내지 10을 가지는 포화된 선형 사슬인 일반식 (I)의 화합물.

청구항 10

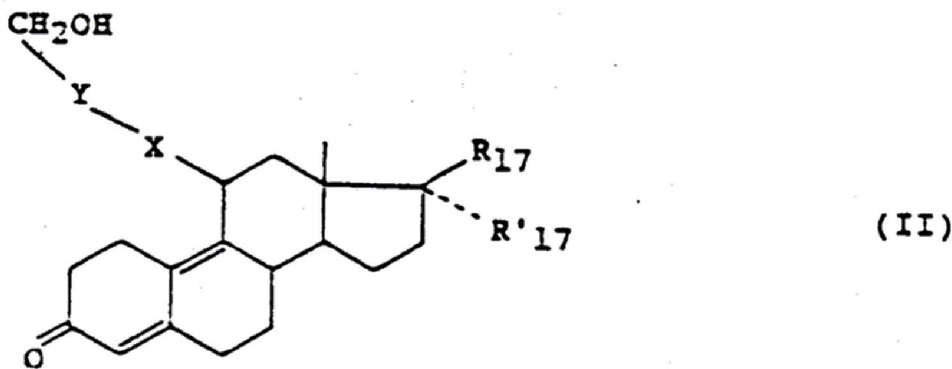
제1 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서, RA 및 RA'동일한 메틸기이거나, 또는 RA가 수소 원자 또는 메틸기이고 RA'가 부틸기이거나, 또는 RA가 메틸기이고, RA'가 이소프로필, 디메틸아미노 에틸, 벤질 또는 헥사플루오로부틸기이거나, 또는 RA 및 RA'가 함께 임의 N-치환된 피페라진 또는 피롤리딘인 일반식 (I)의 화합물.

청구항 11

제1 내지 10항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 -N-(2-디메틸아미노에틸)-17베타-디히드록시-N-메틸-3-옥소-11베타-에스트라-4,9-디엔-온데칸아이드, -N-부틸-4-(3, 17베타-디히드록시-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일)-N-메틸 벤젠 옥탄아미드, -3, 17베타-디히드록시-N-메틸-N-(1-메틸에틸)-11베타-에스트라-(1, 3, 5(10)-트리엔-온데칸아이드, -N-부틸-3, 17베타-디히드록시-N-메틸-19노르-11베타-(17알파-프테그나-1, 3, 5(10)-트리엔-20-인)온데칸아이드-3, 17베타-디히드록시-N-(1-메틸에틸)-19-노르-17알파-프테그나-1, 3, 5(10)-트리엔-20-인-11베타-온데칸아이드, -[[8-(3, 17베타-디히드록시-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일)-옥틸]-옥시]-N-메틸-N-(1-메틸에틸)아세타미드, -N-부틸-8-[4-(3, 17베타-디히드록시-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일)-페녹시]-N-메틸 옥탄아미드, -N-부틸-[5-[4-(3, 17베타-디히드록시-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일)-페녹시]-펜틸옥시]-N-메틸-아세타미드, -2-[[7-[4-(3, 17베타-디히드록시-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일)-페닐]-6-헥실일]-옥시]-N-부틸-N-메틸아세타미드, -3, 17베타-디히드록시-N-(2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-헥사플루오로부틸)-N-메틸-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일 온데칸아이드, -8-[4-(3, 17베타-디히드록시-에스트라-1, 3, 5(10)-트리엔-11베타-일)-페닐-N-부틸-N-메틸 옥탄아미드, 인 일반식 (I)의 화합물.

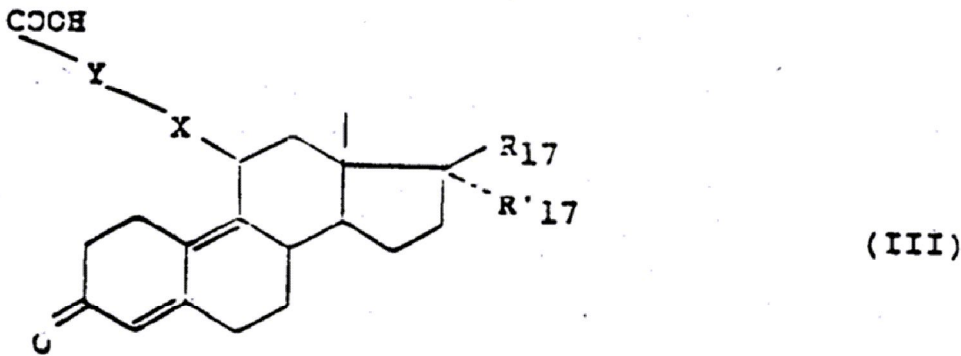
청구항 12

(a) 다음 일반식 (II)의 화합물



(상기 식에서, X, Y, R₁₇ 및 R'₁₇는 제1항에서 정의한 바와 같고, R₁₇은 히드록실기가 아님)을 산화제와

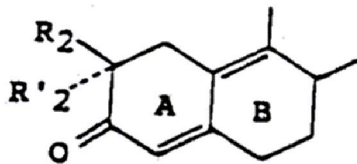
반응시켜 다음 일반식(III)



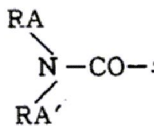
(상기 식에서, R₁₇ 및 R'₁₇, X 및 Y는 상기 정의한 바와 같음)을 얻고, 카르복실 관능기를 활성화시키는 시약과 반응시키고, 이어서 다음 일반식 (IV)



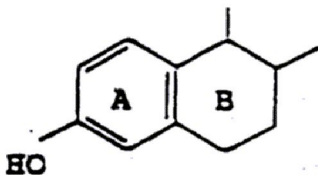
(상기 식에서, RA 및 RA'는 제1항에서 정의한 바와 같음)과 반응시켜 Z가 단순 결합이고, 고리 A 및 B는 다음의 기



(상기 식에서, R₂ 및 R'₂는 수소원자임)인 일반식 (I)의 화합물에 해당하는 일반식 (Ia)를 얻거나, (b)의



다음의 기 와 반응시켜 Z가 메틸렌옥시기이고, 고리 A 및 B가 상기 일반식(Ia)의 생성물에서 정의한 바와 같은 일반식 (I)의 화합물에 해당하는 일반식 (I'a)의 생성물을 얻고, 일반식 (Ia) 및 (I'a)의 생성물은 필요할 경우, -R₁₇ 및 R'₁₇가 함께 케톤 관능기를 형성할 경우 환원제와 반응시키고, 이어서 적절하게 17 위치에서 히드록실화된 유도체가 되게하여 아실화물을 얻거나, 또는 -R₁₇이 아실록시 관능기일 경우 비누화를 시켜서 R₁₇이 상기 정의한 바와 같은 일반식 (Ia) 또는 (I'a)의 생성물을 얻고, 이어서 필요할 경우 일반식(I'a)의 생성물중 어느 1개를 -R₂ 및 R'₂중의 적어도 1개가 수소원자일 경우 2 위치에서 알킬화시키거나, -고리 A를 방향족화시키고, 이어서 비누화 강화시켜 일반식 (Ia)의 생성물에 해당하는 일반식(I'b)의 생성물, 및 일반식(I'a)의 생성물에 해당하는 일반식 (I'b)의 생성물을 얻고, 상기 식에서 고리 A 및 B는 다음의 기이고,



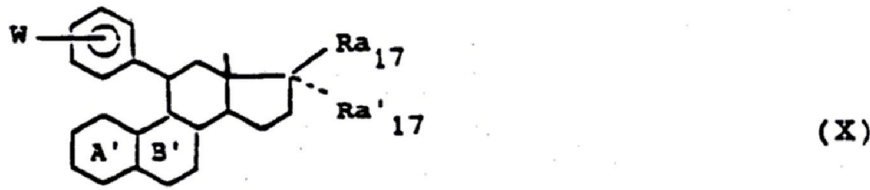
일반식 (Ib) 및 (I'b)의 생성물은 필요할 경우 환원시키거나 또는 일반식(V)

M-R'₁₇ (V)

(상기 식에서, M은 금속원자이고, R'₁₇는 상기 정의한 바와 같은 것으로서 수소 원자는 될 수 없음)의 금속 착물을 형성 시키거나, 또는 R₁₇이 히드록실기이거나 RA 및 RA'가 수소원자일 경우 17위치에서 선택적으로 아실화시키고, 이어서 필요할 경우 상기에서 얻은 일반식 (I)의 화합물 중의 1종을 적절하게 알킬화시키는 것을 특징으로 하는 일반식 (I)의 화합물의 제조 방법.

청구항 13

W가 -C=CH기일 경우, 다음 일반식 (X)의 화합물.

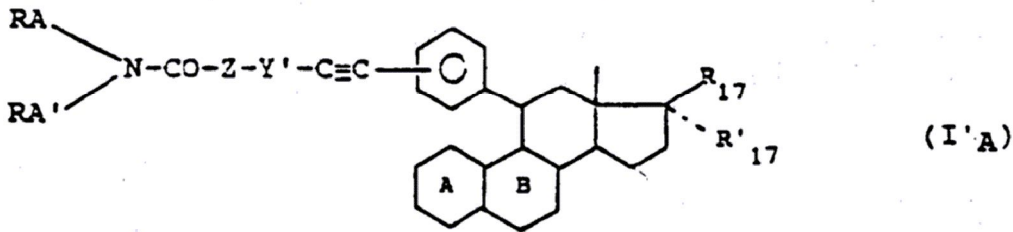


(상기 식에서, W는 아기 또는 -C=CH기이고, 고리 A' 및 B', Ra₁₇ 및 Ba₁₇는 상기 고리 A, B, R₁₇ 및 R'₁₇에 대한 정의한 바와 같고, 3 및 17위치 중의 활성기는 임의 치환됨)을 다음 일반식 (XI)

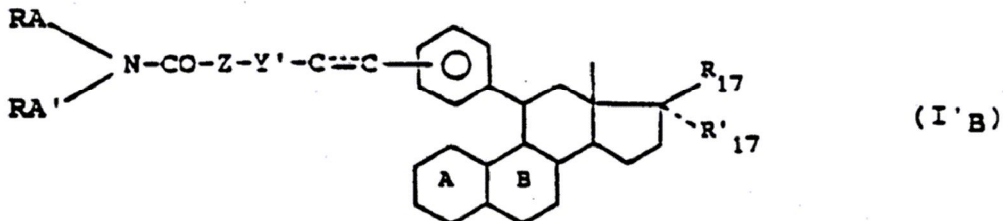


할-

(상기 식에서, 할은 할로겐 원자이고, Z, RA 및 RA'는 상기 정의한 바와 같고, Y'는 탄소수 2개가 부족한 상기 Y의 지방족 사슬임)과 함께 강염기 존재하에서 할로겐화시키고, 적절하게 탈보호시켜 다음 일반식 (I'A)



의 화합물을 얻고, 필요할 경우 이 생성물의 삼중 결합을 부분 또는 전체 환원시켜 다음 일반식 (I'B)

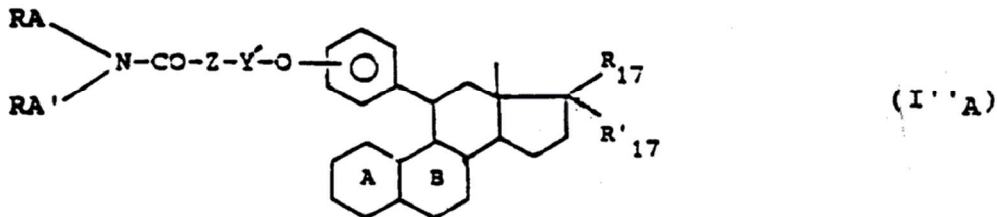


의 생성물을 얻거나, 또는 W가 아기일 경우, 다음 일반식 (XII)



할-Y'-Z-CO-

(상기 식에서, 할은 Y', Z, RA 및 RA'는 상기 정의한 바와 같음)을 알칼리제 존재하에서 할로겐화시키고, 이어서 필요할 경우 탈보호시켜 다음 일반식 (I''A)의



의 생성물을 얻고, 이 생성물은 필요할 경우 Y가 불포화 지방족사슬일 경우 부분 또는 전체 환원을 시키고, 필요할 경우 일반식 (I'A)(I'B)(I''A)의 화합물을 상기 일반식 (Ia),(Ia'), (Ib), (Ib')의 화합물중 어느 1종이 되게 하는 것을 특징으로 하며, X가 아릴렌기이고 Y가 이중 또는 삼중 결합에 의해 아릴렌에 임의 결합되거나 또는 산소 원자에 의해 아릴렌기에 결합된 적어도 탄소수 3을 가지는 지방족 사슬인 일

반식 (1)의 화합물의 제조 방법.

청구항 14

제1항 내지 10항 중에 어느 한 항에 있어서, 일반식 (1)의 화합물을 유효성분으로 하는 약물.

청구항 15

제11항에 있어서, 일반식 (1)의 화합물을 유효성분으로 하는 약물.

청구항 16

제14항 또는 15항에 있어서 약물을 유효성분으로서 1개 이상의 함유한 제약 조성물.

청구항 17

제12항에 정의된 신규한 일반식 (I 1), (I 1 1)의 화합물 및 중간체 생성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 다음의 화합물 -17베타-아세틸옥시-11베타-[(8-히드록시옥틸)페닐]-에스트라-4, 9-디엔-3-온, -11베타-(12-히드록시-도데실)-에스트라-4, 9-디엔-3, 17-디온, -11베타-(8-히드록시-옥틸)-에스트라-4, 9-디엔-1, 17-디온, -17베타-아세틸옥시-3-옥소-11베타-에스트라-4, 9-디엔운데칸산, -3, 17-디옥소-11베타-에스트라-4, 9-디엔운데칸산-17베타-히드록시-3-옥소-17-(1-프로필)-11베타-에스트라-4, 9-디엔운데칸산에 해당하는 신규한 중간체 생성물.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.