

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
C07J 17/00

(45) 공고일자 1999년06월 15일

(11) 등록번호 10-0200462

(24) 등록일자 1999년03월 10일

(21) 출원번호	10-1993-0701600	(65) 공개번호	특1993-0702377
(22) 출원일자	1993년05월29일	(43) 공개일자	1993년09월08일

(30) 우선권 주장 621,183 1990년11월30일 미국(US)

(73) 특허권자 메렐 다우 파마슈티칼스 인크. 슈테펜엘.네스비트  
미국 오하이오주 45215-6300 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110  
(72) 발명자 존스톤 제이. 오닐  
미합중국 45150 오하이오주 밀포드 크루키드/폭스우드 9  
피트 노르톤 피.  
미합중국 45241 오하이오주 신시내티 체스터셰어 드라이브 8028  
버크하르트 조셉 피.  
미합중국 45069 오하이오주 웨스터 체스터 바렐 로드 7290  
(74) 대리인 주성민

심사관 : 안소영

**(54) 아로마타제 억제제로서 유용한 2β, 19-메틸렌아미노 다리 걸친 스테로이드**

#### 요약

본 발명은 아로마타제 저해제로서 유용한 2β, 19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3, 17-디온 및 그에 상응하는 17β-올에 관한 것이다. 이들 화합물은 적절한 19-[N-보호된-[(2-메톡시에톡시)메틸아미노]스테로이드를 사염화티탄을 사용하여 고리화시킨 후, 필요하다면, 17-케톤을 선택적으로 환원시킴으로써, 제조된다.

#### 명세서

[발명의 명칭]

아로마타제 억제제로서 유용한 2β, 19-메틸렌아미노 다리 걸친 스테로이드

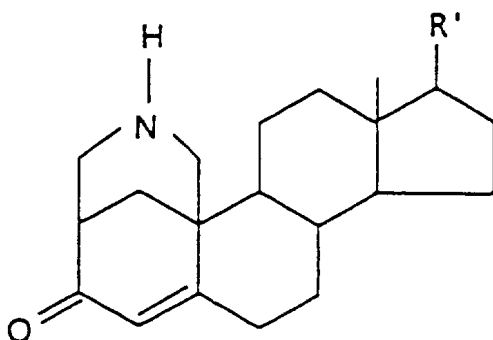
[발명의 배경기술]

에스트로겐 호르몬류인 에스트론 및 에스트라디올은 많은 생리학적 반응에 관여한다. 이들 스테로이드의 생성은 수많은 효소에 의해 조절된다. 아로마타제 효소는 안드로겐 호르몬류인 테스토스테론 및 안드로스텐디온을 에스트로겐 호르몬류인 에스트라디올 및 에스트론으로 비가역적으로 전환시키는데 있어 속도 제한 효소이다. 따라서, 아로마타제 억제제인 화합물은 안드로겐이 에스트로겐으로 전환되는 것을 조절하거나 억제할 수 있으며, 에스트로겐류의 존재에 의해 유발된 임상 상태를 치료하는데 치료적 유용성을 지닌다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 스테로이드성 아로마타제 억제제인 2, 19-메틸렌아미노 다리 걸친 스테로이드 화합물, 관련 중간체, 아로마타제 억제제로서의 그의 용도 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 하기 구조식으로 나타내어지는 화합물에 관한 것이다 :

#### 화학식 1

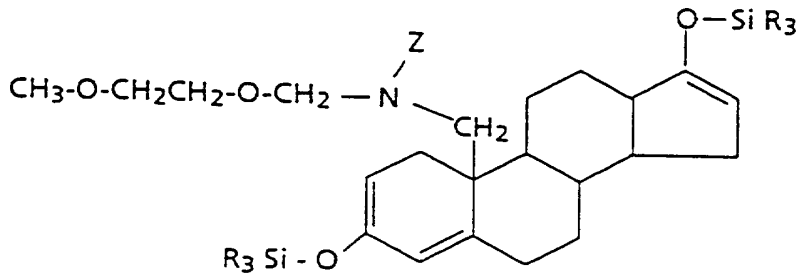


상기 식에서 R'은 = 0 또는  $\beta$ -OH이다.

본 발명의 화합물을 설명하는데 있어서, 본 발명의 화합물은 일반적으로 2  $\beta$ , 19-메틸렌아미노 다리 걸친 스테로이드라고 명명하였는데, 이하 본 명세서에서는 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여 사용된 일부 특정한 중간체 화합물들을 언급할때에도 이와 유사한 용어를 사용한다. 이 용어는 스테로이드의 2 위치에  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 기의 탄소가 결합하고 19 위치에  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 기의 질소가 결합한 상태로,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 기가 스테로이드 분자의 2- 및 19 위치를 연결하고 있음을 의미한다.  $\beta$  표시는 다리가  $\beta$  면에 결합되어 있음을 명확히 나타내기 위하여 2 위치와 관련하여 추가로 사용된다.

본 발명의 화합물은 3 및 17 위치의 옥소기가 실릴 에놀 에테르로서 보호된, 적절한 19-(치환된 아미노) 스테로이드를 내부 고리화시킴으로써 얻어질 수 있다. 더구체적으로, 본 발명의 화합물은 하기식의 스테로이드를 저온하에 불활성 용매 내에서 사염화티타늄과 반응시킨후 아민 보호기를 제거함으로써 제조된다 :

## 화학식 2



상기 식에서 Z는 아민 보호기이고, R은  $\text{C}_{1-4}$ 알킬이다. 초기 고리화 단계 및 후속 마무리 단계에서, 실릴 에놀 에테르 보호기를 제거시켜 얻은 초기물질은 아민 보호기가 아직 존재하는 점을 제외하고는 목적 물질에 상응한다. 고리화 반응은 약  $-20^\circ\text{C}$ 에서 수행하며, 사용된 용매는 할로겐 탄화수소, 바람직하게는 염화메틸렌이다. 3 및 17산소는 바람직하게는 트리메틸실릴 에놀 에테르로서 보호된다.

아민보호기인 Z는 온화한 조건하에서 그 분자의 나머지 부분에 영향을 주지 않고 쉽게 제거될 수 있는 것이다. 아민은 바람직하게는 트리플루오로 아세트산 무수물을 이용하여 아마이드 형태로 보호된다. 생성된 트리플루오로아세틸 보호기는 실온에서 메탄올과 같은 알칸올 용매중에서 탄산칼륨과 같은 약염기를 사용하여 제거할 수 있다. 본 발명의 3-케토-17 $\beta$ -히드록시 화합물은 수소화 트리-(3급-부톡시)알루미늄 리튬을 사용하여 3,17-디케톤을 선택적으로 환원시킴으로써 얻어질 수 있다.

상기에서 나타난 출발 물질은 19-(트리플루오로아세틸아미드)안드로스트-4-엔-3, 17-디온으로부터 출발하여 쉽게 얻어질 수 있다. 이 아마이드는 수소화 칼륨과 같은 강염기의 존재하에 (2-메톡시에톡시)-메틸 클로라이드 [MEM-클로라이드]와 반응시켜 상응하는 N-[(메톡시에톡시)메틸]-치환된 화합물을 만든다. 그 다음 3,17-디케톤을 테트라히드로푸란과 같은 불활성 용매내에서 트리메틸실릴 클로라이드와 간은 트리알킬 실릴 할로겐화물의 존재하에 강염기(예를 들면, 리튬 디이소프로필아미드)와 반응시켜 3 및 17 위치에 목적하는 실릴 보호기를 도입한다. 이 반응에 의해 상기에서 언급한 목적하는 중간체가 제조된다. 본 발명의 화합물은 아로마타제의 억제제이다. 아로마타제 억제제로서, 이들을 과에스트로겐혈증을 치료하는데 유용하다. 이 화합물은 에스트로겐의 높은 농도가 비교적 일정한 것으로 관찰되었을 때, 또는 주기적인 신체 기능의 일부로서 에스트로겐의 높은 농도가 단기간 내에 급발생했을 때, 비정상적으로 높은 농도의 에스트로겐을 조절하는데 유용하다. 수컷 내에서 높은 농도인 것으로 생각되는 에스트로겐양이 암컷 내에서 높은 농도인 것으로 생각되는 에스트로겐 양보다 훨씬 낮은 것은 명백하지만, 암컷 및 수컷 모두가 치료될 수 있다.

상기 화합물은 또한 암컷에 있어 배란 또는 착상을 억제하거나 수컷에 있어 뇌 방항화가 요구되는 교접 행동을 감소시키는 피임제로서 유용하다. 나아가 본 발명의 화합물은 높은 에스트로겐 농도에 의해 유발되는 수컷의 유방 비대, 수컷 불임 및 심근경색으로 진행될 수 있는 과에스트로겐 혈증을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 또한 유방암 및 다른 다양한 에스트로겐 유도성 또는 에스트로겐으로 자극된 종양 및 과증식성 조직 질환을 치료하는데 사용될 수도 있다.

목적하는 효과를 얻기 위하여, 본 발명의 화합물은 필요한 치료에 따라서 경구적으로, 비경구적으로, 예를 들면 활성 성분을 조직 또는 종양 부위에 직접 주사하는 것을 포함하여 정맥내로, 복강내로, 근육내로 또는 피하내로 환자에게 투여될 수 있다. 환자는 용어는 온혈 동물 예컨대, 사람, 영장류, 소, 개, 고양이, 말, 양, 생쥐, 쥐 및 돼지와 같은 포유동물을 의미한다. 상기 화합물은 또한 약제학적 제제의 형태로 투여될 수도 있고, 나아가 서방형 전달 장치에 혼입될 수 있다. 화합물의 투여량은 넓은 범위에 걸쳐 다양하며 임의의 유효량일 수 있다. 치료하려는 환자, 치료 상태 및 투여 방법에 따라서, 화합물의 하루 유효 투여량은 체중 단위 kg당 약 0.01 내지 150 mg이며, 바람직하게는 체중 단위 kg당 약 0.1 내지 50 mg이다.

경구 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 고체 또는 액체 제제 예컨대 캡슐제, 환제, 정제, 트로키제, 산제, 용액제, 현탁액제, 또는 유탁액제로 제형화될 수 있다.

고형 단위 제형은 활성 화합물 및 담체, 예를 들면 활택제 및 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분과 같은 불활성 충전제를 함유하는 통상의 젤라틴형 캡슐일 수 있다. 또다른 실시 태양에서, 본 발명의 활성 화합물은 아카시아, 옥수수 전분, 알긴산과 같은 결합제 및 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 활택제와 배합된, 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분과 같은 통상의 정제 기재와 함께 타정될 수 있다.

비경구적 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 약제학적 담체를 함유하는, 생리학적으로 허용가능한 희석제 중의 본 발명의 화합물의 용액 또는 현탁액의 형태의 주사가능 제형으로서 투여될 수 있다(상기 담체는 계면 활성제 및 다른 약제학적으로 허용가능한 보조제가 첨가되거나 또는 첨가되지 않은 유중수 상태와 같은 멸균 액체일 수 있다). 이들 제제에 사용될 수 있는 오일의 예는 페트롤륨, 동물유, 식물유 또는 합성유, 예를 들면 피마자유, 대두유, 및 광물유이다. 일반적으로, 물, 식염수(saline), 수성 덱스트로스 및 관련 당용액, 에탄올 및 글리콜, 에컨데 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 특히 주사 용액 용으로 바람직한 액상 담체이다.

본 화합물은 활성 성분이 서방형으로 제제화된 피부 패취, 데포 주사, 또는 이식제제의 형태로 투여될 수 있다. 활성 성분은 펠렛 또는 작은 실린더 형태로 압축 될 수 있으며 데포주사 또는 이식에 의해 피하로 또는 근육내로 이식될 수 있다. 이 식에는 생분해성 폴리머 및 합성 실리콘, 예를 들면 다투 코닝 코포레이션에 의해 제조되는 실리콘 고무인 실라스틱(Silastic')과 같은 불활성 물질이 사용될 수 있다.

적절한 약제학적 담체 및 제형 기술에 관한 그밖의 정보는 문헌[Remington, sPharmaceutical Science, Mark Publishing Company, Easton, Pennsylvania]과 같은 표준 교재에서 찾아볼 수 있다.

다음은 본 발명의 실시예에 사용될 수 있는 경구 투여에 적합한 구체적인 약제학적 제제를 예시한 것이다.

[정제]

(a) 2β, 19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3, 17-디온 150 g

(b) 락토스 1.216 kg

(c) 옥수수 전분 0.3 kg

활성 성분을 락토스 및 옥수수 전분과 균일하게 혼합하고 10% 전분 페이스트를 이용하여 과립화시킨다. 수분 함량이 약 2.5%가 되도록 건조시키고 12호 메쉬 스크린에 통과시켜 스크리닝하고 하기 화합물을 첨가시켜 혼합한다 :

(a) 스테아르산 마그네슘 0.015 kg

(b) 옥수수 전분(적정량 첨가) 1,725 kg

정제당 무게가 0.115 g이 되도록 적절한 타정기로 압축시킨다.

연질 젤라틴 캡슐

(a) 2β, 19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3, 17-디온 0.50 kg

(b) 폴리소르베이트 80 0.25kg

(c) 옥수수 기름(적정량 첨가) 25.0 kg

위 성분을 혼합하여 50,000개의 연질 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

본 화합물의 아로마타제의 억제 활성은 미합중국 특허 제4,322,416호, 존스톤등의 문헌 내분비학(115: 776, 1984), 및 버크하트 등의 문헌 스테로이드 (45: 357, 1985)에 기술된 방법과 유사한 실험 방법을 사용하여 입증하였다.

이 분석에서, 억제제는 활성 분석에 앞서 높은 기질 농도하에서 효소로 전배양한다. 시간 의존성 효소 활성 감소는 바람직한 억제 양상을 나타내는 지표일 것이다.

시간-의존성 분석에서, 대개 1nM과 10μM 사이의 분석 농도를 제공할 상기 분석 완충액 100 μl에 들어있는 일정량의 효소 억제제를 NADPH 발생 시스템 600 μl을 함유하는 35 ml 들이 원심분리관에 첨가한다. 분석 완충액 단위 ml 당 아로마타제 제제 700 μl, 대개는 마이크로소말 단백질 300-800 μg을 첨가하여 전배양 단계를 개시한다. 이들 제제를 보르텍스 혼합기(vortex mixer)를 사용하여 혼합하고 25 °C에서 0, 5, 10 또는 20분 동안 배양한다. 그다음 1β<sup>3</sup>-H 안드로스텐디온을 함유하는 안드로스텐디온(~6.8μM) 100 μl을 분석 완충액에 첨가하여 기질의 분석농도 (0.55 μM)가 안드로스텐디온의 km(0.04 μM)보다 10배 이상이 되도록 한다. 보르텍싱 후, 효소를 계속하여 10분간 배양한 다음, 클로로포름을 첨가하여 반응을 종료시킨다. 수용성 분율의 방사능량은 신틸레이션 방법에 의해서 측정한다. 각각의 전-배양 시간에서, 각 억제제 농도에 관한 효소 활성은 배양 0분에서의 비히를 대조구의 활성%를 임의로 100%로 정하여 계산한다. 그러므로, 나타나는 효소 억제율은 백분율로 표현한다.(100%-효소 억제제 존재시의 효소 활성 %)

효소 동력학적 분석은 시간 의존성 분석용 키츠-월슨 플롯을 이용하였다. 이 분석으로 효소 불활성화의 최대 속도의 50%를 얻는데 필요한 억제제 농도를 나타내는 겔보기 불활성화도 ki 값을 얻는다. 효소 불활성화의 가사(pseudo) 1차 속도 상수(Kcat) 및 무한량의 억제제 농도에서의 불활성화율의 50%가 달성되는 데 필요한 시간(τ<sub>50</sub>)을 측정한다. Kcat/ki의 비율(불활성화율)은 효소 불활성화의 효율이 증가함에 따라 증가하고, 효소 활성 부위에 대한 억제제의 친화도가 증가함에 따라 증가하는 지표 숫자이다. 이 테스트를 이용하여, 2β, 19-(메틸렌아미노)-안드로스트-4-엔-3, 17-디온 화합물에 관하여 다음과 같은 결과가 관찰되었다 :

ki (nM) = 259

τ<sub>50</sub> (min) = 2.66

Kcat/ki = 16,760

하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위하여 제시되었으며 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

수소화 칼륨 분산액(광물유 중의 35 중량%, 952 mg, 8.30 mmole)을 아르곤 존재하에서 헥산(3 x 15 ml)으로 세척하여 광물유를 제거하고, 헥산 잔여물을 아르곤 기류로 제거한 다음, 테트라히드로푸란(40 ml)을 첨가하였다. 테트라히드로푸란 중의 교반된 수소화칼륨 현탁액에 테트라히드로푸란(40 ml)중의 19-(트리플루오로아세트아미도)안드로스트-4-엔-3,17-디온 [Lovett et al., J. Med. Chem., 27, 734 (1984)](3.00g, 7.55 mmole)을 첨가시켰다. 기체 발생 완료 후, 18-클라운-6(2.99 g, 11.32 mmol)을 첨가시킨 다음 (2-메톡시에톡시)메틸 클로라이드(1.21 ml, 10.57 mmole)을 첨가시키고, 상기 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고 그 다음 25시간 동안 환류시켰다.

반응물을 실온으로 냉각시키고 초기부피의 약 1/4로 농축시켰다. 잔존물에 에틸 에테르(100 ml) 및 후속하여 메틸렌클로라이드(50 ml)을 첨가시키고 물(100 ml)/포화 염화 칼륨 수용액(100ml)을 첨가시켰다. 층을 분리시키고 유기층을 염화칼륨 포화 수용액(3 x 100 ml)으로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 플래쉬 크로마토그래피(7 x 14cm 실리카겔 컬럼)를 하여(에틸아세테이트/헥산 (65:35)으로 용출시킴) 19-[N-[(2-메톡시에톡시)메틸]트리플루오로아세트 아미도]안드로스트-4-엔-3,17-디온(1.09 g, 30%)을 유성 황색 발포물로 얻었다.

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{NO}_5$ 에 대해 HRMS 이론치 ( $\text{MH}^+$ ) = 486.2467;

실측치  $\text{MH}^+$  = 486.2455 ; 오차 = -4.5 ppm.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.96 (s, 1H, 비닐), 4.87 및 4.72(pr d, 2H,  $J=11$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{O}$ ), 4.32 및 3.91 (pr d, 2H,  $J=14$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.57 (br s, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.39 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.94 (s, 3H,  $18\text{-CH}_3$ ).

IR (박막) 2935, 1736, 1700, 1670, 1450, 1195, 1150, 1090  $\text{cm}^{-1}$ .

MS (CI,  $\text{CH}_4$ ) m/z (상대적인 강도) 486 ( $\text{MH}^+$ , 100), 410 (65), 392 (12), 89 (19).

MS(EI) m/z (상대적인 강도) 485 ( $\text{M}^+$ , 5), 409 (28), 368 (9), 360 (9), 284 (14), 89 (100), 59 (73), 49 (14).

#### [실시예 2]

아르곤 하에서 테트라히드로푸란(65 ml)중의  $-20^\circ\text{C}$ 로 냉각된 교반된 디이소프로필아민 용액(1.03 ml, 7.34 mmole)에 n-부틸 리튬(헥산 중의 2.42 M 용액 2.76 ml, 6.67 mmole)을 첨가시켰다. 9분후, 테트라히드로푸란(10ml) 중의 냉각된 ( $-20^\circ\text{C}$ ) 트리메틸실릴 클로라이드(2.85 ml, 22.24 mmole) 용액을 서서히 첨가시켰다. 2분후, 테트라히드로푸란(10ml) 중의 냉각된 ( $-20^\circ\text{C}$ ) 19-[N-[(2-메톡시에톡시)-메틸]트리플루오로아세트아미도]안드로스트-4-엔-3,17-디온(1.08 g, 2.22 mmole) 용액을 첨가시켰다. 반응물을  $-20^\circ\text{C}$ 에서 30분간 교반시킨 다음 서서히 실온으로 가온시켰다. 실온에서 30분 경과후, 트리메틸아민(10 ml)을 첨가시킨 후 에틸 에테르(350ml)을 첨가시키고 유기층을 중탄산나트륨 포화용액(2 x 100 ml), 물-중탄산나트륨 포화 수용액의 혼합액(2:1) 150 ml 및 최종적으로 염수-중탄산나트륨 포화 수용액의 혼합액(3:1) 100 ml로 차례로 세척하였다. 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 농축시켜(정량적)을 엷은 황색의 점성 오일로서 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45-5.49 (m, 1H, 비닐), 4.94 및 4.86(pr d, 2H,  $J=11$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{N}$ ), 4.52-4.60 (m, 1H, 비닐), 4.46-4.52 (m, 1H, 비닐), 3.84 및 3.78 (pr d, 2H,  $J=15\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.55 (s, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.38(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 0.84 (s, 3H,  $18\text{-CH}_3$ ), 0.19 및 0.15 (pr s,  $\text{SiCH}_3$ ).

#### [실시예3]

아르곤하에  $-20^\circ\text{C}$ 로 냉각된 추가의 메틸렌 클로라이드(25ml) 중의 교반된 사염화 티타늄 용액(메틸렌 클로라이드 중의 1.0M 용액 6.66 ml, 6.66 mmole)에, 메틸렌 클로라이드(3ml)중의(2.22 mmole) 용액을 신속히 가하였다.  $-20^\circ\text{C}$ 에서 1.5 시간 경과후, 반응물을 중탄산나트륨 포화 수용액(150 ml)에 붓고 메틸렌 클로라이드(150 ml, 후속하여 2 x 100 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 중탄산나트륨 포화 수용액(150 ml), 물(100ml), 1N 염산(2 x 100ml) 및 염수로 차례로 세척하였다. 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 농축시켜 유성의 황색 고체를 얻었다. 실리카겔층에 통과시켜 여과(에틸 아세테이트/헥산을 용출액으로 사용)하고 잔존하는 티타늄염을 제거하고 여액을 농축시켜 조생성물을 얻었다.

플래쉬 크로마토그래피(4 x 12 cm 실리카겔 컬럼)를 하여(에틸 아세테이트/헥산 (55:45)으로 용출) 2  $\beta$ , 19-[N-트리플루오로아세틸(메틸렌아미노)]안드로스트-4-엔-3,17-디온(86 mg, 9%)을 백색 고체로 얻었다.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.01-6.06 (m, 1H, 비닐), 4.62(ddd, 1H,  $J=12.8, 2.2, 2.2$  Hz,  $1/4 \text{ CH}_2\text{NCH}_2$ ), 4.00-4.10 (m, 1H,  $1/4 \text{ CH}_2\text{NCH}_2$ ), 3.28 (dd, 1H,  $J=14.0, 3.2$  Hz,  $1/4 \text{ CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.92 (d, 1H,  $J=12.8$  Hz,  $1/4 \text{ CH}_2\text{NCH}_2$ ), 0.95 (s, 3H,  $18\text{-CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  219.8, 197.9, 165.5, 156.9 (q,  $\text{COCF}_3$ ), 128.6, 116.2 (q,  $\text{CF}_3$ ). 다운 필드 신호만 존

재.

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.62 (s,  $\text{CF}_3$ ).

IR (막) 2926, 2882, 2858, 1736, 1692, 1666, 1606, 1202, 1180, 1142  $\text{cm}^{-1}$ .

MS ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_4$ )  $m/z$  (상대적인 강도) 410 ( $\text{MH}^+$ , 100). MS(EI)  $m/z$  (상대 강도) 410(12), 409 ( $\text{M}^+$ , 36), 43 (100).

[실시예 4]

메탄올 (15 ml) 중의 교반된 2 $\beta$ ,19-[N-트리플루오로아세틸(메틸렌아미노)]안드로스트-4-엔-3,17-디온 (72 mg, 0.18 mmole) 용액에 10% 탄산칼륨 수용액 (2.5 ml)을 첨가시켰다. 2.5 시간 후, 반응물을 초기 부피의 약 1/3로 농축시키고 5% 탄산칼륨 수용액 (25 ml)/메틸렌 클로라이드 (35 ml)에 부었다. 층을 분리시키고 수층을 추가의 메틸렌 클로라이드 (2 x 15 ml)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 5% 탄산 칼륨 수용액 (25 ml)으로 세척한 후, 염수/5% 탄산칼륨 (3:1) 20ml로 세척하였다. 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 및 농축시켜 오일을 얻고 이를 플래쉬 크로마토그래피(3 x 13 cm 실리카겔컬럼)(메탄올/클로로포름 (7:93)으로 용출)하여 2 $\beta$ ,19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3,17-디온을 백색 고체 (38 mg, 69%)로 얻었다; 융점=168-171°C.  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ 의 HRES 이론치( $\text{M}^+$ ) = 313.2042; 실측치  $\text{M}^+$  = 313.2030; 오차 = -3.8 ppm.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.15 (d, 1H,  $J=1.9\text{Hz}$ , 비닐), 2.98 (ddd, 1H,  $J=13.5$  1.9 1.9 Hz, 1/4  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.90 (d, 1H,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1/4  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.78 (dd, 1H,  $J=13.0$ , 2.4Hz, 1/4  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 2.73 (dd, 1H,  $J=13.5$ , 3.4 Hz, 1/4  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ), 0.91 (s, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ).

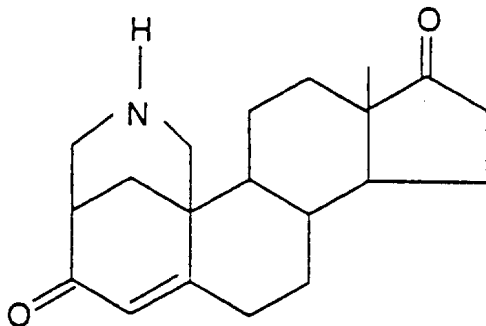
$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  220.1, 201.7, 166.4, 129.4, 51.3, 51.2, 47.4, 47.3, 45.8, 44.0, 40.5, 37.7, 35.7, 35.0, 32.2, 31.5, 29.5, 21.7, 20.3, 13.6.

IR (막) 3328, 2928, 2858, 1738, 1664, 1610, 1454, 1220, 918, 730  $\text{cm}^{-1}$ .

MS ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CH}_4$ )  $m/z$  (상대강도) 314 ( $\text{MH}^+$ , 100). MS(EI)  $m/z$  (상대 강도) 314 ( $\text{MH}^+$ , 12), 313 ( $\text{M}^+$ , 15), 43 (100).

이 화합물은 하기의 구조식을 갖는다;

### 화학식 3



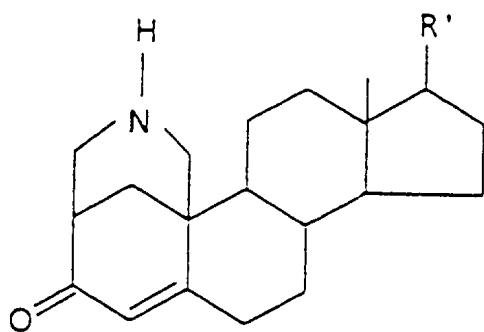
[실시예 5]

2 $\beta$ ,19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3,17-디온(1 mmole)을 테트라히드로푸란 8ml 중의 수소화 트리-(3급-부톡시)알루미늄 리튬 2.3 mmole (테트라히드로푸란 중의 1M 용액으로서 사용)과 0°C에서 45분 동안 반응시켰다. 반응 혼합물에 물을 가하여 반응을 중지시키고 10% 염산으로 산성화시켰다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 유기 추출물을 제거하고 수층을 중탄산나트륨으로 염기성화시켰다. 그 다음 수층을 메틸렌 클로라이드로 반복하여 추출하고, 합쳐진 유기층을 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척한 후 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 크로마토그래피하여 순수한 2 $\beta$ ,19-(메틸렌아미노)-17 $\beta$ -히드록시안드로스트-4-엔-3-온을 얻었다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

하기 구조식을 갖는 화합물.



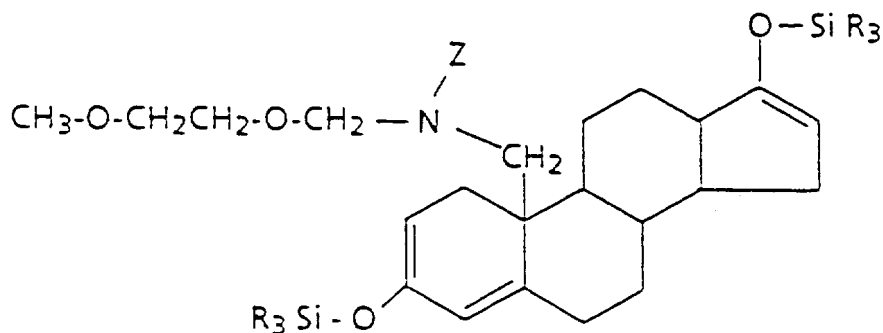
상기 식에서 R'는=O 또는  $\beta$ -OH이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 2 $\beta$ , 19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3, 17-디온인 화합물.

#### 청구항 3

저온하에 불활성 용매내에서 하기 화학식의 화합물을 사염화 티타늄과 반응시킨 후, 아민보호기를 제거하는 것을 특징으로 하는, 2 $\beta$ , 19-(메틸렌아미노)안드로스트-4-엔-3, 17-디온의 제조 방법.



상기 식에서, Z는 아민보호기이고, R은 C<sub>1-4</sub>알킬이다.

#### 청구항 4

2 $\beta$ , 19-[N-트리플루오로아세틸(메틸렌아미노)]안드로스트-4-엔-3, 17-디온.