



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0028554
(43) 공개일자 2010년03월12일

(51) Int. Cl.
A61K 31/56 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7025930
(22) 출원일자 2008년06월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2009년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/004429
(87) 국제공개번호 WO 2008/151746
국제공개일자 2008년12월18일
(30) 우선권주장
10 2007 027 637.2 2007년06월12일 독일(DE)

(71) 출원인
바이엘 웨링 파마 악티엔게젤샤프트
독일 베를린 플레르스트라체 178 (우편번호 :
데-13353)
(72) 발명자
쿤케, 요아킴
독일 14482 포츠담 슐스트라체 16
휘브너, 안
독일 10317 베를린 알리체-운트 헬라-히르쉬-링
14
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 위혜숙

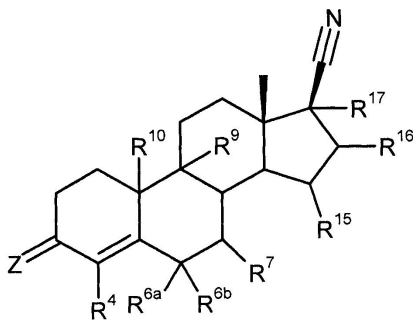
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체, 그의 용도, 및 상기 유도체를 함유하는 의약

(57) 요약

본 발명의 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체는 게스타겐성 활성을 갖는다. 상기 유도체는 하기 화학식 1을 갖는다. 또한, 상기 유도체는 상기 언급된 물질의 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 염을 포함한다.

<화학식 1>



상기 식에서,

Z는 0, 2개의 수소 원자, NOR 및 NNHSO₂R (여기서, R은 수소 또는 C₁-C₄-알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴는 수소 또는 할로젠이고;

또한, R^{6a} 및 R^{6b}는 함께 메틸렌 또는 1,2-에탄디일을 형성하거나; 또는 R^{6a}는 수소이고, R^{6b}는 수소, 메틸 및 히드록시메틸렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁷은 수소, C₁-C₄-알킬, C₂-C₃-알케닐 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{6a}는 수소이고, R^{6b} 및 R⁷은 함께 메틸렌을 형성하거나 C⁶ 및 C⁷ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략되고;

R⁹ 및 R¹⁰은 수소이거나 C⁹ 및 C¹⁰ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략되고;

R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소이거나 함께 메틸렌을 형성하고;

R¹⁷은 수소, C₁-C₄-알킬 및 알릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 치환기 R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵, R¹⁶ 및 R¹⁷ 중 하나 이상은 수소에 해당하지 않거나, 또는 R^{6b} 및 R⁷은 C⁶ 및 C⁷ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략된다.

(72) 발명자

볼만, 볼프

독일 14055 베를린 쾰러 베크 6아

프렌첼, 토마스

독일 65719 호프하임 빙게르트스트라쎄 2체

클라르, 울리히

독일 13503 베를린 이제그림스타이크 8아

멩게스, 프레더리크

독일 69198 슈리스하임 우체스링 53

링, 스펜

독일 07749 예나 치젠하이너 오베르베크 3

보르덴, 스테펜

독일 13355 베를린 아케르스트라쎄 80

문, 한스-페터

독일 13465 베를린 마르크그라펜스트라쎄 61

프렐레, 카차

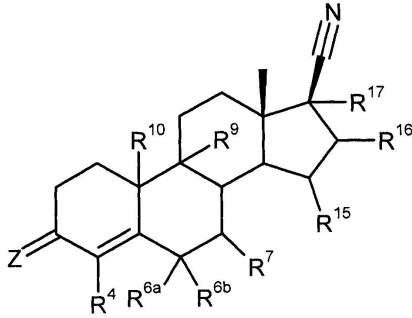
독일 13465 베를린 라우린스타이크 31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1을 갖는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체, 및 그의 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 염.

<화학식 1>



상기 식에서,

Z는 0, 2개의 수소 원자, NOR 및 NNHSO₂R (여기서, R은 수소 또는 C₁-C₄-알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴는 수소 또는 할로젠이고;

또한, R^{6a} 및 R^{6b}는 함께 메틸렌 또는 1,2-에탄디일을 형성하거나; 또는 R^{6a}는 수소이고, R^{6b}는 수소, 메틸 및 히드록시메틸렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁷은 수소, C₁-C₄-알킬, C₂-C₃-알케닐 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

R^{6a}는 수소이고, R^{6b} 및 R⁷은 함께 메틸렌을 형성하거나 C⁶ 및 C⁷ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략되고;

R⁹ 및 R¹⁰은 수소이거나 C⁹ 및 C¹⁰ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략되고;

R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소이거나 함께 메틸렌을 형성하고;

R¹⁷은 수소, C₁-C₄-알킬 및 알릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

여기서, 치환기 R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵, R¹⁶ 및 R¹⁷ 중 하나 이상은 수소에 해당하지 않거나, 또는 R^{6b} 및 R⁷은 C⁶ 및 C⁷ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹⁵ 및 R¹⁶이 함께 메틸렌을 형성한 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, Z가 0, NOH 및 NNHSO₂H로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 0를 나타내는 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R⁴가 수소 또는 염소인 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b}가 함께 1,2-에탄디일을 형성하거나 각각 수소인 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R⁷이 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6b} 및 R⁷이 함께 메틸렌을 형성한 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R¹⁷이 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 10

제1항에 있어서,

- 17β-시아노-6β-히드록시메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17α-알릴-17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-6,6-에탄디일-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-6,6-에탄디일-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-7α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-메틸-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-메틸-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-7β-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
- 17β-시아노-17α-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,

7 α, 17 α-비스메틸-17 β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-시클로프로필-17 α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-시클로프로필-17 α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온,
 17 β-시아노-15 β, 16 β-메틸렌-6 β-히드록시메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 α-에틸-17 β-시아노-15 β, 16 β-메틸렌-6 β-히드록시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-6 β, 7 β-15 β, 16 β-비스메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-6 α, 7 α-15 β, 16 β-비스메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-시클로프로필-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-시클로프로필-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-에틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-에틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 β-메틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-7 α-메틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-에틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온,
 17 β-시아노-15 β, 16 β-메틸렌-7 β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-15 β, 16 β-메틸렌-7 α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-6,6-에탄디일-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-15 α, 16 α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α, 7 α-디메틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α, 7 α-디메틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α, 7 β-디메틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 α-에틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 β-에틸-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 α-비닐-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 β-비닐-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17 β-시아노-17 α-메틸-7 α-시클로프로필-15 β, 16 β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,

17β-시아노-17α-메틸-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-메틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-메틸-6β,7β-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-메틸-6α,7α-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-7α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-7β-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α,7α-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α,7β-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온,
 17β-시아노-17α-에틸-6β,7β-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온, 및
 17β-시아노-17α-에틸-6α,7α-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
 으로 이루어진 군으로부터 선택된 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체.

청구항 11

경구 피임용 및 폐경전, 폐경주변기 및 폐경후 증상의 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체의 용도.

청구항 12

제11항에 있어서, 의약이 케스타겐성 및 항미네랄코르티코이드 활성을 갖는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 13

1종 이상의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체 및 1종 이상의 적합한 제약상 무해한 첨가제를 포함하는 의약.

청구항 14

제13항에 있어서, 1종 이상의 에스트로젠을 추가로 포함하는 의약.

청구항 15

제14항에 있어서, 에스트로젠이 에티닐에스트라디올인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 16

제14항에 있어서, 에스트로젠이 천연 에스트로젠인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 17

제16항에 있어서, 천연 에스트로젠이 에스트라디올인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 18

제16항에 있어서, 천연 에스트로젠이 에스트라디올 발레레이트인 것을 특징으로 하는 의약.

청구항 19

제16항에 있어서, 천연 에스트로겐이 공액 에스트로겐인 것을 특징으로 하는 의약.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 특정 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체, 그의 용도, 및 상기 유도체를 포함하며 게스타겐 성 활성을 갖는, 예를 들어 폐경전, 폐경주변기 및 폐경후 증상, 및 월경전 증상의 치료를 위한 의약에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 스테로이드 구조에 기초하여 게스타겐성, 항미네랄코르티코이드, 항안드로겐 또는 항에스트로겐 활성을 갖는 화합물이 문헌으로부터 공지되어 있고, 이들 화합물은, 예를 들어 19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 또는 그의 유도체로부터 유래된다 (스테로이드 구조의 위치 번호는, 예를 들어 문헌 [Fresenius/Goerlitzer 3rd ed. 1991 "Organisch-chemische Nomenklatur" [Organic chemical nomenclature] pp. 60 ff.]로부터 취해질 수 있음).

[0003] 따라서, WO 2006/072467 A1에는, 예를 들어 경구 피임제 및 폐경후 증상 치료용 제제에서 사용되는, 게스타겐성 활성을 갖는 6β, 7β-15β, 16β-디메틸렌-3-옥소-17-프레그느-4-엔-21, 17β-카르보라톤 화합물 (드로스피레논 (drospirenone))이 기재되어 있다. 그러나, 드로스피레논은 게스타겐 수용체에 대한 친화도가 비교적 낮으며 배란-억제 용량이 비교적 많기 때문에, 비교적 많은 1일 용량인 3 mg으로 피임제에 함유된다. 또한, 드로스피레논은 게스타겐성 활성 이외에도 알도스테론-길항 (항미네랄코르티코이드) 및 항안드로겐 활성을 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 두 특성으로 인해, 드로스피레논은 약리학적 프로파일에 있어서 천연 게스타겐인 프로게스테론과 매우 유사하지만, 프로게스테론은 드로스피레논과 달리 적절하지 않은 경구 생체이용성을 갖는다. WO 2006/072467 A1에서는 투여 용량을 낮추기 위해 드로스피레논보다 높은 게스타겐성 효능을 갖는 18-메틸-19-노르-17-프레그느-4-엔-21, 17-카르보라톤 및 이를 포함하는 제약 제제가 추가로 제안되었다.

[0004] 또한, 예를 들어 US-A 3,705,179에는 항안드로겐 활성을 가지며 안드로겐과 관련된 질환의 치료에 적합한 스테로이드가 개시되어 있다.

[0005] DE 22 26 552 B2에는 외인성의 프로게스토겐-모방, 항안드로겐 및 항에스트로겐 활성을 나타내는 또다른 17-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 화합물이 기재되어 있다.

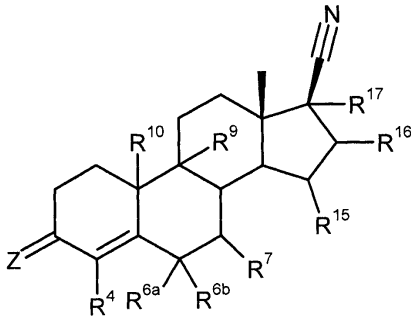
발명의 상세한 설명

[0006] 본 발명의 목적은 게스타겐 수용체에 대한 강력한 결합성을 갖는 이용가능한 화합물을 제조하는 것이다. 또한, 상기 화합물은 바람직하게는 항미네랄코르티코이드 활성도 가져야 한다.

[0007] 상기 목적은, 특허청구범위 제1항에 따른 신규 17β-노르-시아노-19-안드로스트-4-엔 유도체, 제11항에 따른 신규 유도체의 용도, 및 제13항에 따른 1종 이상의 신규 유도체를 포함하는 의약에 의해 달성되었다. 본 발명의 유익한 실시양태는 종속항에 명시되어 있다.

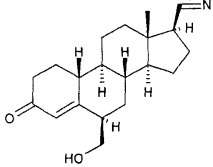
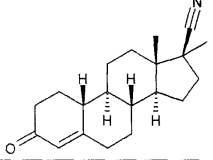
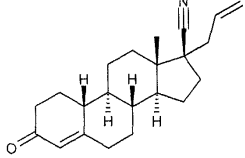
[0008] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 1을 갖는 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체, 및 그의 용매화물, 수화물, 입체이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 염에 관한 것이다.

화학식 1

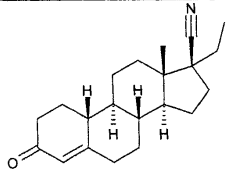
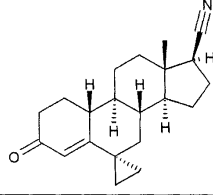
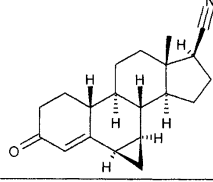
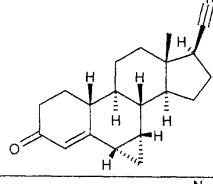
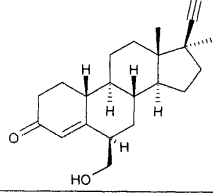
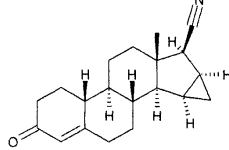


- [0009]
- [0010] 상기 식에서,
- [0011] Z는 0, 2개의 수소 원자, NOR 및 NNHSO₂R (여기서, R은 수소 또는 C₁-C₄-알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0012] R⁴는 수소 또는 할로겐이고;
- [0013] 또한, R^{6a} 및 R^{6b}는 함께 메틸렌 또는 1,2-에탄디일을 형성하거나; 또는 R^{6a}는 수소이고, R^{6b}는 수소, 메틸 및 히드록시메틸렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R⁷은 수소, C₁-C₄-알킬, C₂-C₃-알케닐 및 시클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는
- [0014] R^{6a}는 수소이고, R^{6b} 및 R⁷은 함께 메틸렌을 형성하거나 C⁶ 및 C⁷ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략되고;
- [0015] R⁹ 및 R¹⁰은 수소이거나 C⁹ 및 C¹⁰ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략되고;
- [0016] R¹⁵ 및 R¹⁶은 수소이거나 함께 메틸렌을 형성하고;
- [0017] R¹⁷은 수소, C₁-C₄-알킬 및 알릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0018] 여기서, 치환기 R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵, R¹⁶ 및 R¹⁷ 중 하나 이상은 수소에 해당하지 않거나, 또는 R^{6b} 및 R⁷은 C⁶ 및 C⁷ 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략된다.
- [0019] 화학식 1의 신규 유도체의 C 고리계에서의 위치 번호는 통상적으로, 예를 들어 상기 프레세니우스 (Fresenius) 의 문헌에 기재된 스테로이드 고리계의 위치 번호를 따른다. 유사한 방식으로, 청구항에 기재된 라디칼의 위치 번호는 상기 유도체의 C 고리계의 결합 위치에 상응한다. 예를 들어, 라디칼 R⁴는 신규 유도체의 C⁴-위치에 결합한다.
- [0020] Z에 대해 정의된 기들과 관련하여, NOR 및 NNHSO₂R 기는 각각 =NOR 및 =N-NH-SO₂R에서와 같이, N을 통한 이중 결합에 의해 유도체의 C 골격에 결합한다. NOR의 OR 및 NNHSO₂R의 NHSO₂R은 신 (syn) 또는 안티 (anti) 위치에 존재할 수 있다.
- [0021] C₁-C₄-알킬은 각각의 경우, 직쇄 또는 분지쇄 알킬 라디칼, 즉 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸을 의미하는 것으로 이해한다. 특히 비분지쇄 라디칼인 메틸, 에틸 및 n-프로필이 특히 바람직하다. 메틸, 에틸 및 n-프로필이 특히 바람직하다. 17α 위치에 결합된 알킬 라디칼은 또한, 과플루오르화될 수 있으며, 이러한 경우의 R¹⁷은 또한, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, n-헵타플루오로프로필, 이소헵타플루오로프로필, n-노나플루오로부틸, 이소노나플루오로부틸 및 tert-노나플루오로부틸일 수 있다.
- [0022] C₂-C₃-알케닐은 바람직하게는, 비닐 또는 알릴을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0023] 할로겐은 각각의 경우, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

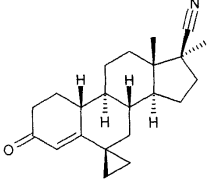
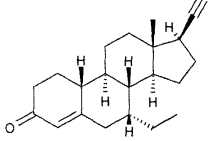
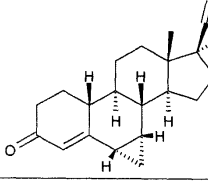
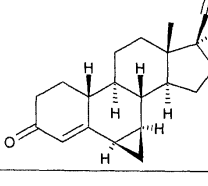
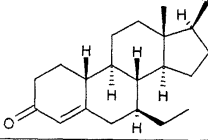
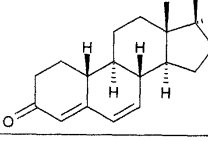
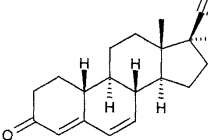
- [0024] 이성질체는 동일한 실험식을 갖되 상이한 화학적 구조를 갖는 화합물이다. 명백히, 모든 가능한 이성질체 및 이성질체 혼합물 (라세미체)이 또한 본 발명에 포함되며, 17β-시아노 위치가 신규 유도체에서 명시되어 있다.
- [0025] 일반적으로, 구조 이성질체 및 입체이성질체가 구분된다. 구조 이성질체들은 동일한 실험식을 갖되 원자 또는 원자단의 결합 방식에 있어서 상이하다. 구조 이성질체는 관능 이성질체, 위치 이성질체, 호변이성질체 또는 원자가 이성질체를 포함한다. 원칙적으로, 입체이성질체들은 동일한 구조 (구성) 및 이에 따른 동일한 실험식을 갖되 원자들의 공간 배열이 다르다. 일반적으로, 배위 이성질체 및 형태 이성질체가 구분된다. 배위 이성질체들은 결합의 파괴에 의해 다른 것으로 전환될 수 있는 입체이성질체이다. 배위 이성질체는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 E/Z (시스/트랜스) 이성질체를 포함한다. 거울상이성질체들은 상 및 다른 것에 대한 거울 상으로 기능하며 대칭면을 갖지 않는 입체이성질체들이다. 거울상이성질체가 아닌 모든 입체이성질체는 부분입체이성질체로 지칭된다. 이중 결합 상의 E/Z (시스/트랜스) 이성질체는 특별한 경우이다. 형태 이성질체들은 단일 결합의 회전에 의해 다른 것으로 전환될 수 있는 입체이성질체이다. 이성질체 유형의 설명에 관하여, IUPAC 규칙의 섹션 E (문헌 [Pure Appl. Chem. 45, 11-30 (1976)])도 참조한다.
- [0026] 또한, 화학식 1을 갖는 신규 유도체는 가능한 호변이성질체 형태를 포함하며, E 또는 Z 이성질체, 또는 키랄 중심이 존재하는 경우에 라세미체 및 거울상이성질체를 포함한다. 이중 결합 이성질체도 이들 사이에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0027] 또한, 신규 유도체는 용매화물, 특히 수화물의 형태로 존재할 수 있으며, 이에 따라 신규 화합물은 극성 용매, 특히 물을 신규 화합물의 결정 격자의 구조 요소로서 함유한다. 극성 용매, 특히 물은 화학량론적 비율 또는 별법으로 비-화학량론적 비율로 존재할 수 있다. 화학량론적인 용매화물 및 수화물의 경우, 헤미-, (세미-), 1-, 1.5-, 2-, 3-, 4-, 5- 등의 용매화물 또는 수화물도 언급된다.
- [0028] 신규 화합물 또는 유도체는 우수한 생체내 게스타겐성 활성을 갖는 것으로 나타났다. 또한, 일부의 관심 신규 화합물은 미네랄코르티코이드 수용체에 대한 길항제로서 작용한다.
- [0029] Z가 0, NOH 및 NNHSO₂H로 이루어진 군으로부터 선택되는 상기 언급된 화학식 1을 갖는 신규 유도체가 바람직하다. Z는 특히 바람직하게는 0이다.
- [0030] 또한, Z의 선택과는 독립적으로, 다음과 같은 변형들이 대체적으로 또는 적어도 부분적으로 함께 이루어지며 서로 독립적으로 선택되는 것인 상기 언급된 화학식 1을 갖는 신규 유도체가 바람직하다:
- [0031] R¹⁵ 및 R¹⁶은 특히 바람직하게는 함께 메틸렌을 형성하며, α- 및 β-메틸렌 기 둘 다가 이들 위치에서 결합될 수 있다.
- [0032] 또한, R⁴는 바람직하게는 수소 또는 염소이다.
- [0033] 또한, R^{6a} 및 R^{6b}는 바람직하게는 함께 1,2-에탄디일을 형성하거나 각각 수소이다.
- [0034] 또한, R⁷은 바람직하게는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 메틸 기는 α- 및 β-일 수 있다.
- [0035] 또한, R^{6b} 및 R⁷은 바람직하게는 함께 메틸렌을 형성하며, 상기 메틸렌 기는 α- 및 β-일 수 있다.
- [0036] 또한, R¹⁷은 바람직하게는 수소 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0037] 또한, 라디칼 R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵ 및 R¹⁶은 α- 및 β-일 수 있다.
- [0038] 신규 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체는 특히 바람직하게는, 하기 화합물들로 이루어진 군으로부터 선택된다.

	<p>17β-시아노-6β-히드록시메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17α-알릴-17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

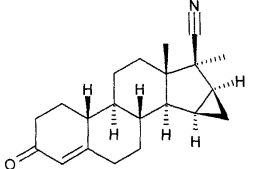
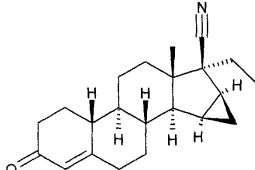
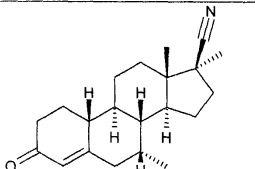
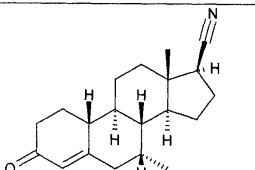
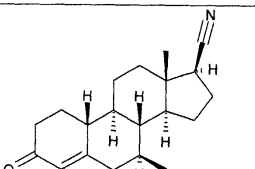
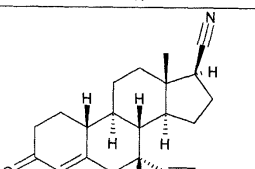
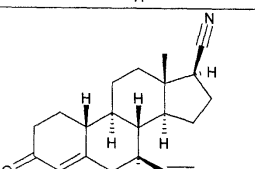
[0039]

	<p>17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-6,6-에틸리덴-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

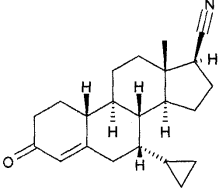
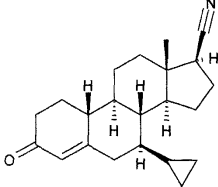
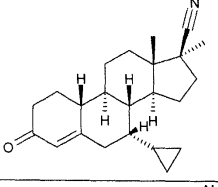
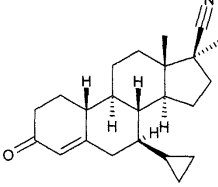
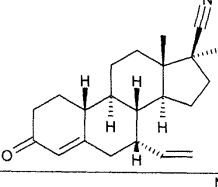
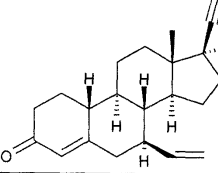
[0040]

	<p>17β-시아노-6,6-에탄디일-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온</p>

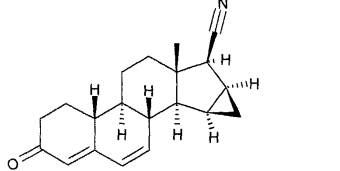
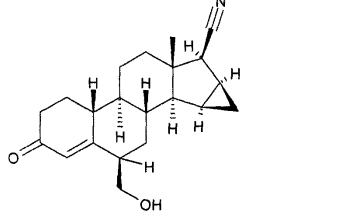
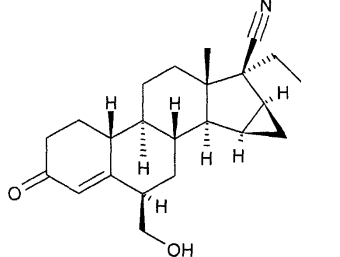
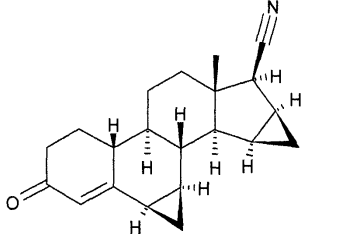
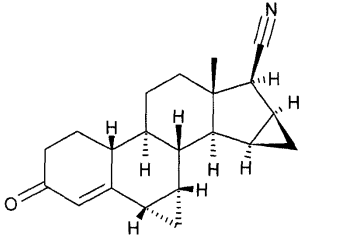
[0041]

	<p>17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>7α, 17α-비스메틸-17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

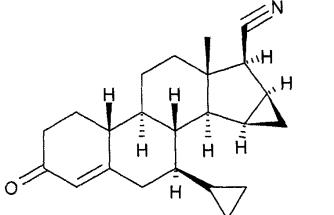
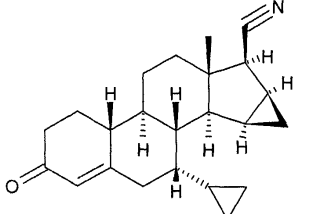
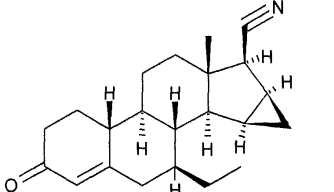
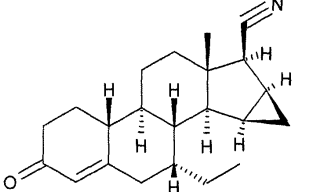
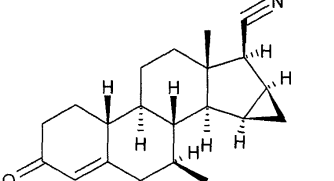
[0042]

	<p>17β-시아노-7α-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7α-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7β-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

[0043]

	<p>17β-시아노-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-15β,16β-메틸렌-6β-히드록시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17α-에틸-17β-시아노-15β,16β-메틸렌-6β-히드록시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-6β,7β-15β,16β-비스메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-6α,7α-15β,16β-비스메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

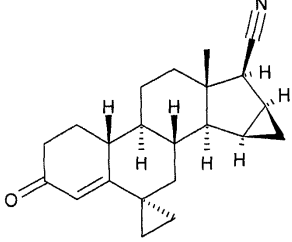
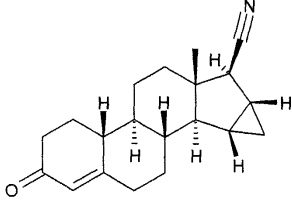
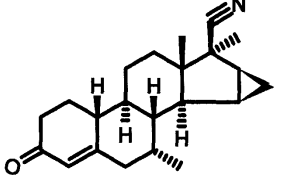
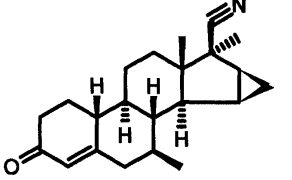
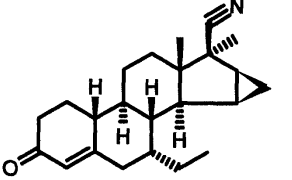
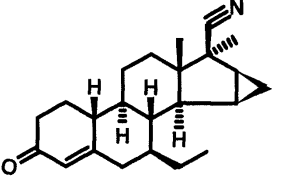
[0044]

	<p>17β-시아노-7β-시클로프로필-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7α-시클로프로필-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7α-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-7β-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

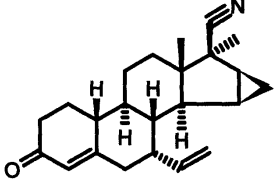
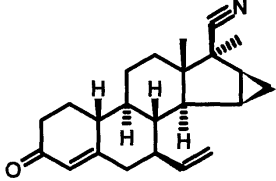
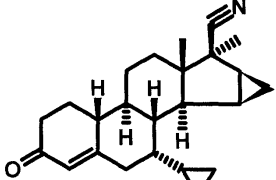
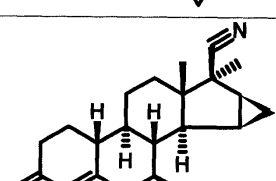
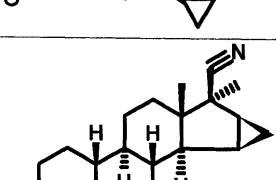
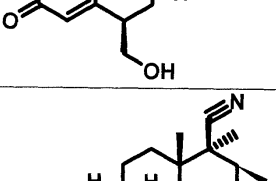
[0045]

	<p>17β-시아노-7α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-15β,16β-메틸렌-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-15β,16β-메틸렌-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

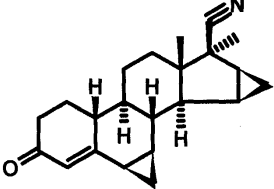
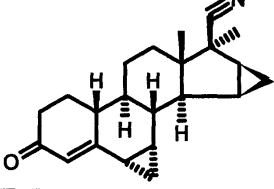
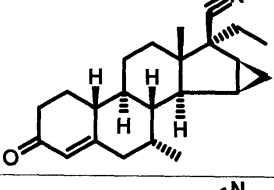
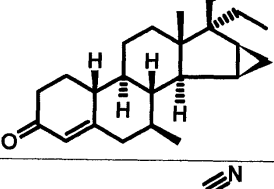
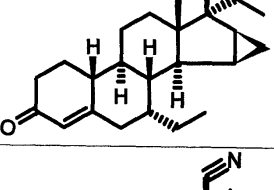
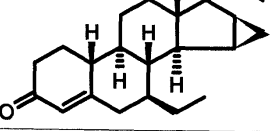
[0046]

	<p>17β-시아노-6,6-에탄디올-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-15α,16α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α,7α-디메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α,7β-디메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7α-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7β-에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

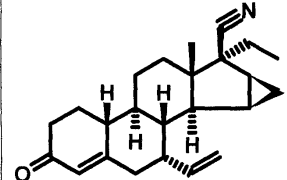
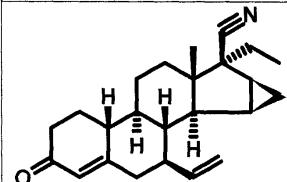
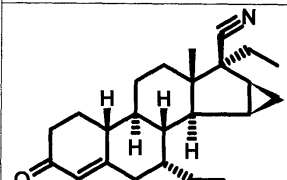
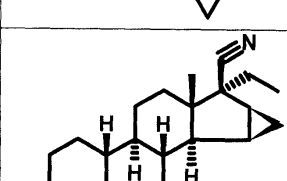
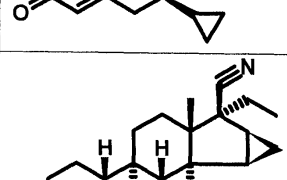
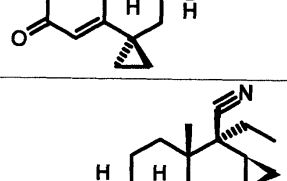
[0047]

	<p>17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7α-시클로프로필-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-7β-시클로프로필-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-6,6-에틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

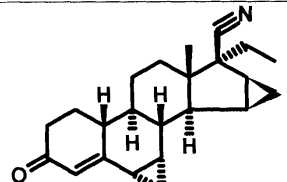
[0048]

	<p>17β-시아노-17α-메틸-6β,7β-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-메틸-6α,7α-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-에틸-7α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α-에틸-7β-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α,7α-디에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>
	<p>17β-시아노-17α,7β-디에틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온</p>

[0049]

	17β-시아노-17α-에틸-7α-비닐-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
	17β-시아노-17α-에틸-7β-비닐-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
	17β-시아노-17α-에틸-7α-시클로프로필-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
	17β-시아노-17α-에틸-7β-시클로프로필-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
	17β-시아노-17α-에틸-6,6-에틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
	17β-시아노-17α-에틸-6β,7β-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0050]

	17β-시아노-17α-에틸-6α,7α-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
---	--

[0051]

[0052] 상기 목록의 15α,16α- 및 15β,16β-메틸렌 유도체는 매우 특히 바람직하다.

[0053] 화학식 1을 갖는 신규 화합물은 그의 게스타젠성 활성으로 인해, 단독으로 또는 에스트로겐과 함께 피임용 의약으로 사용될 수 있다.

[0054] 따라서, 본 발명에 따른 유도체는 특히, 호르몬 대체 요법 (HRT)용 제제에서의 사용을 비롯하여 경구 피임용 및 폐경전, 폐경주변기 및 폐경후 증상의 치료용 의약의 제조에 적합하다.

[0055] 특히, 본 발명에 따른 유도체는 그의 바람직한 활성 프로파일로 인해, 월경전 증상, 예컨대 두통, 우울증성 불

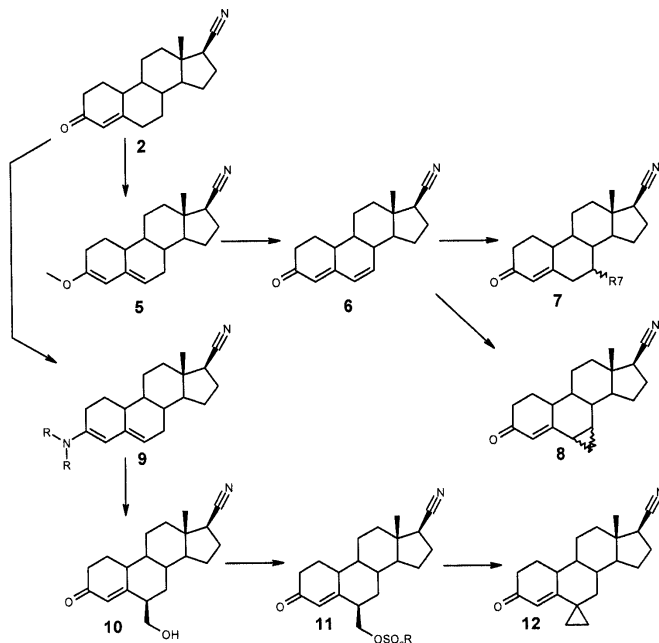
만중, 수분 저류 및 유방통의 치료에 매우 적합하다.

- [0056] 게스타겐성 및 항미네랄코르티코이드 활성을 갖는 의약의 제조를 위해 본 발명에 따른 유도체를 사용하는 것이 특히 바람직하다.
- [0057] 본 발명에 따른 유도체 처치는 바람직하게는 인간에서 수행되며, 관련 포유동물 중, 예컨대 개 및 고양이에서도 수행될 수 있다.
- [0058] 본 발명에 따른 유도체를 의약으로 사용하는 경우, 이들은 1종 이상의 적합한 제약상 무해한 첨가제, 예를 들어 비히클과 조합된다. 상기 첨가제는, 예를 들어 비경구 (바람직하게는 경구) 투여에 적합하다. 제약상 적합한 유기 또는 무기 불활성 첨가제 물질, 예컨대 물, 젤라틴, 아라비아 검, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 식물성 오일, 폴리알킬렌 글리콜 등이 여기에 해당된다. 의약은 고체 형태, 예를 들어 정제, 코팅 정제, 좌약제, 캡슐제, 또는 액체 형태, 예를 들어 용액제, 현탁제 또는 에멀션제로 존재할 수 있다. 임의로, 의약은 부형제, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 에멀션화제, 삼투압 조절용 염 또는 완충제도 함유한다. 비경구 투여의 경우, 오일성 용액제, 예컨대 참깨 오일, 피마자 오일 및 면실 오일 중의 용액제가 특히 적합하다. 용해도를 증가시키기 위해, 가용화제, 예컨대 벤질 벤조에이트 또는 벤질 알콜을 첨가할 수 있다. 본 발명에 따른 유도체를 경피 시스템에 도입하여 이를 경피 투여하는 것도 가능하다. 경구 투여의 경우, 정제, 코팅 정제, 캡슐제, 환제, 현탁제 또는 용액제가 특히 적합하다.
- [0059] 피임 제제 중 본 발명에 따른 유도체의 용량은 0.01 내지 10 mg/일이어야 한다. 월경전 증상을 치료하는 경우, 1일 용량은 대략 0.1 내지 20 mg이다. 본 발명에 따른 게스타겐 유도체는 피임 제제 및 월경전 증상 치료용 의약으로 경구 투여되는 것이 바람직하다. 1일 용량은 바람직하게는 단일 용량으로 투여된다.
- [0060] 게스타겐성 및 에스트로겐성 활성 물질 성분은 피임 제제로 함께 경구 투여되는 것이 바람직하다. 1일 용량은 바람직하게는 단일 용량으로 투여된다.
- [0061] 가능한 에스트로겐은 합성 에스트로겐, 바람직하게는 에티닐에스트라디올, 및 메스트라놀 (mestranol)이다.
- [0062] 에스트로겐은 에티닐에스트라디올 0.01 내지 0.04 mg에 상응하는 1일 양으로 투여된다.
- [0063] 물론, 에스트로겐, 특히 에스트라디올 또는 그의 에스테르, 예를 들어 에스트라디올 발레레이트, 또는 별법으로 공액 에스트로겐 (CEE = 공액 말 에스트로겐)은 폐경전, 폐경주변기 및 폐경후 증상의 치료 및 호르몬 대체 요법을 위한 의약에서의 에스트로겐으로서 주로 사용된다.
- [0064] 출발 화합물의 제법이 본원에 기술되어 있지 않은 경우, 출발 화합물은 당업자에게 공지된 화합물, 또는 공지된 화합물 또는 본원에 기재된 방법과 유사한 방식으로 제조될 수 있는 화합물이다. 이성질체 혼합물은 결정화, 크로마토그래피 또는 염 형성과 같은 통상적인 방법에 의해 거울상이성질체, E/Z 이성질체 또는 에피머로 분리될 수 있다.
- [0065] 화학식 1을 갖는 본 발명에 따른 유도체는 하기와 같이 제조된다.
- [0066] 본원에 기재된 17 β -시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 유도체를 위한 적합한 출발 물질은 19-노르-안드로스트-4-엔-3,17-디온 또는 별법으로, 부분적으로 환원된 유사체와 같은 다양한 스테로이드성 출발 물질이다.
- [0067] 미생물학적으로, 예를 들어 15 α -히드록시-19-노르-안드로스트-4-엔-3,17-디온이 이용가능하며, 이는 15 β ,16 β -메틸렌화 17-시아노스테로이드로의 접근을 제공한다 (이에 대해서는 실험 섹션의 실시예 참조). 마찬가지로, 상응하는 17-시아노 스테로이드의 합성에 적합한 15 α ,16 α -메틸렌화 전구체, 예를 들어 DE-A 22 07 421 (1973)의 17 β -히드록시-15 α ,16 α -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 알려져 있다. DE-A 22 26 552에는 17 β -시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온으로의 접근이 기술되어 있다.
- [0068] 합성 전환에 대한 기재에서, 스테로이드 고리계 상에 임의로 존재하며 적합한 형태로 보호되는 다른 관능기가 항상 제공된다는 점은 당업자에게 명백하다.
- [0069] 니트릴을 스테로이드 고리계의 위치 17 (C¹⁷)에 도입하는 것은 다양한 방식으로 수행될 수 있다. 단일-단계 공정 및 다중-단계 변형 공정이 본원에서 가능하다. 산소 관능기를 시아니드로 치환하는 것을 최종적으로 의미하는 방법이 본원에서 바람직하다. 문헌 [Science of Synthetic Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Category 3 Volume 19 pp. 197-213 (2004 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)] 및 [Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie [Houben-Weyl Methods of organic chemistry] Volume E5 Part 2 pp. 1318-1527 (1985 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York)]에는 수많은 가능한 변형 공정이 기재되어

있다.

- [0070] 바람직한 단일-단계 공정은, 예를 들어 카르보닐 산소 원자를 시아노 기로 직접 환원성 치환하는 것이다. 이러한 경우, 적합한 용매, 예컨대 디메톡시에탄, 디메틸 술폭시드, 에테르, 알콜 또는 별법으로 이들의 혼합물 중에서 적합한 염기, 예컨대 알칼리 금속 알콕시드, 알칼리 금속 하이드라이드, 칼륨 헥사메틸디실라지드 또는 별법으로 알칼리 금속 아미드, 예컨대 리튬 디소프로필아미드를 사용하여 0 °C 내지 100°C의 온도 범위에서 17-케토스테로이드를 토실메틸 이소시아니드와 반응시킨다. 형성될 수 있는 17-에피머 혼합물은 크로마토그래피, 분별 결정화 또는 이들 방법의 조합에 의해 분리될 수 있다.
- [0071] 또한, 위치 17에서의 적합한 이탈기, 예컨대 할라이드 (바람직하게는 요오드 또는 브롬) 또는 별법으로 17-알콜의 술포산 에스테르를 시아니드로 SN₂형 치환하는 것이 가능하다. 사용되는 시아니드 공급원은 바람직하게는 무기 시아니드, 예컨대 리튬 시아니드, 나트륨 시아니드 및 칼륨 시아니드이다.
- [0072] 다음은 니트릴 도입의 다중-단계 변형 공정의 예로서 언급될 수 있다: 17-케톤을 비티히 (Wittig) 올레핀화에 의해 상응하는 17-엑소메틸렌 화합물로 전환시키고, 이를 알데히드로의 히드로붕소화 및 산화 후에 반응시켜 상응하는 17-카르브알데히드 옥심을 얻을 수 있다. 이후, 옥심의 탈수화에 의해 17-니트릴을 생성한다.
- [0073] 니트릴의 도입은 합성 절차의 시작시 및 임의의 원하는 추후 시점에서 수행될 수 있되, 존재할 수 있는 추가의 관능기는 적합한 방식으로 보호된다.
- [0074] 17-시아노 화합물은 임의로 알킬화되어 입체화학적 동종의 17β-시아노-17α-치환 유도체를 생성할 수 있다. 이러한 경우, 17-시아노스테로이드를 적합한 용매, 예컨대 에테르, 예를 들어 테트라히드로푸란 중에서 탈양성자화시킨다. 각종 염기, 예를 들어 알칼리 금속 아미드, 예컨대 리튬 디소프로필아미드가 본원에서 사용될 수 있다. 이후, 알킬화제, 예컨대 알킬 또는 알케닐 할라이드의 첨가 및 후처리 후에 17β-시아노-17α-치환 유도체가 얻어진다.
- [0075] 예를 들어, 하기 합성 반응식을 통해 추가의 합성 절차가 예시될 수 있으며, 앞서 기술된 화합물 2 (DE-A 22 26 552 (1972))가 출발 물질로서 언급된다.

반응식 1



- [0076]
- [0077] 6,7-이중 결합의 도입은 3,5-디에놀 에테르 (5)의 브롬화에 이은 브롬화수소의 제거에 의해 수행한다 (예를 들어, 문헌 [J. Fried, J.A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, von Nostrand Reinhold Company 1972, pp. 265-374] 참조).
- [0078] 치환기 R⁴의 도입은, 예를 들어 화학식 2의 화합물로부터 출발하여, 알칼리성 조건 하에서 4,5-이중 결합을 과

산화수소에 의해 에폭시화시키고 생성된 에폭시드를 적합한 용매 중에서 화학식 $H-R^4$ 를 갖는 산 (여기서, R^4 는 할로젠 원자 또는 유사할로젠일 수 있음)과 반응시키거나, 또는 촉매량의 미네랄 산과 반응시키고 임의로, 얻어진 화학식 1의 4-브로모 화합물 (여기서, R^4 는 브롬임)을 구리(I) 요오다이드의 존재 하에 디메틸포름아미드 중에서 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술폰닐)-아세테이트와 반응시킴으로써 달성될 수 있다.

- [0079] 화합물 5의 디에놀 에테르 브롬화는, 예를 들어 문헌 [Steroids 1, 233 (1963)]의 절차와 유사한 방식으로 수행될 수 있다. 브롬화수소는, 6-브로모 화합물을 비양성자성 용매, 예컨대 디메틸포름아미드 중에서 50 °C 내지 120 °C의 온도에서 염기성 시약, 예컨대 LiBr 또는 Li_2CO_3 과 함께 가열하거나, 6-브로모 화합물을 용매, 예컨대 콜리딘 또는 루티딘 중에서 가열하여 화합물 6을 생성함으로써 제거될 수 있다.
- [0080] 화합물 7은, 예를 들어 디메틸술폰속 메틸리드를 사용하여 공지된 방법 (예를 들어, DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 84, 867 (1962)] 참조)에 따라 6,7-이중 결합을 메테닐화시킴으로써 화합물 8로 전환되며, 얻어진 α - 및 β -이성질체의 혼합물은, 예를 들어 크로마토그래피에 의해 개별 이성질체로 분리될 수 있다.
- [0081] 화합물 7 유형의 화합물은 실시예에 기재된 바와 같이 얻어질 수 있거나, 실시예에 기재된 것들과 유사한 시약을 사용하여 그 절차와 유사한 방식으로 얻어질 수 있다.
- [0082] 스피로시클릭 화합물 12의 합성은 화합물 2로부터 출발하며, 화합물 2를 우선 3-아미노-3,5-디엔 유도체 (9)로 전환시킨다. 이를 알콜성 용액 중의 포르말린과 반응시킴으로써 6-히드록시메틸렌 유도체 (10)이 얻어진다. 히드록실기를 이탈기, 예컨대 메실레이트, 토실레이트 (화합물 11) 또는 별법으로 벤조에이트로 전환시킨 후에 적합한 용매, 예컨대 디메틸 술폰속 중에서 염기, 예컨대 알칼리 금속 히드록시드 또는 알칼리 금속 알콕시드를 사용하여 트리메틸술폰속 요오다이드와 반응시킴으로써 화합물 13이 얻어질 수 있다.
- [0083] 6-메틸렌 기의 도입을 위해, 예를 들어 디옥산/물 중의 염산을 사용하여 화합물 10을 탈수화시킬 수 있다. 또한, 6-메틸렌은 화합물 11로부터 생성될 수 있다 (DE-A 34 02 3291, EP-A 0 150 157, US-A 4,584,288; 문헌 [J. Med. Chem. 34, 2464 (1991)] 참조).
- [0084] 6-메틸렌 화합물의 제조에 대한 또다른 가능성은, 적합한 용매, 예컨대 클로로포름 중에서, 예를 들어 인 옥시클로라이드 또는 인 펜타클로라이드를 사용하여 나트륨 아세테이트의 존재 하에 4(5) 불포화 3-케톤, 예컨대 화합물 2를 포름알데히드의 아세탈과 직접 반응시키는 것에 있다 (예를 들어, 문헌 [K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent and R. Wiechert, Synthesis 34 (1982)] 참조).
- [0085] 6-메틸렌 화합물은, R^{6a} 가 메틸에 해당하고 R^{6b} 및 R^7 이 C^6 및 C^7 사이의 이중 결합 형성에 의해 생략된 화학식 1을 갖는 화합물의 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0086] 이러한 경우, 예를 들어 문헌 [Tetrahedron 21, 1619 (1965)]에 기재된 방법을 이용할 수 있다 (6-메틸렌 화합물을 에탄올 중에서 5% 팔라듐-탄소 촉매 (수소로 전처리됨)와 함께 가온하거나 소량의 시클로헥센과 함께 가온함으로써 이중 결합의 이성질체화가 달성됨). 또한, 소량의 시클로헥센이 반응 혼합물에 첨가되지 않은 경우, 전처리되지 않은 촉매를 사용하여 이성질체화를 수행할 수 있다. 소량의 수소화 생성물의 발생은 과량의 나트륨 아세테이트를 첨가함으로써 방지될 수 있다.
- [0087] 그러나, 6-메틸-4,6-디엔-3-온 유도체는 직접 제조될 수도 있다 (문헌 [K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent and R. Wiechert, Lieb. Ann. 712 (1983)] 참조).
- [0088] R^{6b} 가 α -메틸 관능기인 화합물은 적합한 조건 하에서 6-메틸렌 화합물의 수소화에 의해 제조될 수 있다. 최상의 결과 (엑소-메틸렌 관능기의 선택적 수소화)는 전이 수소화에 의해 달성된다 (문헌 [J. Chem. Soc. 3578 (1954)]). 6-메틸렌 유도체를 적합한 용매, 예컨대 에탄올 중에서 하이드라이드 공여체, 예컨대 시클로헥센의 존재 하에 가열하는 경우, 6 α -메틸 유도체가 매우 우수한 수율로 얻어진다. 산에 의해 소량의 6 β -메틸 화합물이 이성질체화될 수 있다 (문헌 [Tetrahedron 1619 (1965)]).
- [0089] 또한, 6 β -메틸 화합물의 선택적 제조가 가능하다. 이러한 경우, 4-엔-3-온, 예컨대 화합물 2를 디클로로메탄 중에서 촉매량의 산, 예를 들어 p-톨루엔술폰산의 존재 하에, 예를 들어 에틸렌 글리콜 또는 트리메틸 오르토포르메이트와 반응시켜 상응하는 3-케탈을 생성한다. 케탈화 동안, 위치 5 (C^5)의 이중 결합이 이성질체화된다. 예를 들어, 적합한 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 유기 과산, 예를 들어 m-클로로퍼벤조산을 사용함으로써

상기 5-이중 결합의 선택적 에폭시화가 가능하다. 별법으로, 예를 들어 헥사클로로아세톤 또는 3-니트로트리플루오로아세토펜의 존재 하에 과산화수소를 사용하여 에폭시화를 수행할 수도 있다. 이후, 적절한 알킬마그네슘 할라이드 또는 알킬리튬 화합물을 사용하여 5,6 α -에폭시드의 축을 개방할 수 있다. 이에 따라, 5 α -히드록시-6 β -알킬 화합물이 얻어진다. 3-케토 보호기의 분해는, 약산성 조건 (아세트산 또는 4 N 염산, 0 °C) 하에 처리하여 5 α -히드록실 관능기를 생성함으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, 희석된 수산화나트륨 수용액을 이용한 5 α -히드록실 관능기의 염기성 제거에 의해 β -6-알킬 기를 갖는 3-케토-4-엔 화합물을 얻는다. 별법으로, 보다 철저한 조건 (수성 염산 또는 또다른 강산) 하에서의 케탈 분해에 의해 상응하는 6 α -알킬 화합물을 얻는다.

[0090] 얻어진 화학식 1의 화합물 (여기서, Z는 산소 원자임)은, -20 내지 +40 °C의 온도에서 3급 아민의 존재 하에 히드록실아민 히드로클로라이드와의 반응에 의해 상응하는 옥심 (Z가 NOH를 나타내며 히드록실 기가 신- 또는 안티-일 수 있는 화학식 1)으로 전환될 수 있다. 적합한 3급 염기는, 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아미노피리딘, 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN) 및 1,5-디아자비시클로[5.4.0]운데크-5-엔 (DBU), 피리딘 (바람직함)이다. 이는, 드로스피레논의 상응하는 3-옥시이미노 유도체의 제조에 대해 WO-A 98/24801에 기재된 것과 유사하다.

[0091] Z가 2개의 수소 원자를 나타내는 화학식 1을 갖는 최종 생성물을 제조하기 위한 3-옥소 기의 제거는, 예를 들어 DE-A 28 05 490에 기재된 절차에 따른 3-케토 화합물의 티오케탈의 환원성 분해에 의해 수행될 수 있다.

실시예

[0092] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다.

[0093] 놀랍게도, 본 발명에 따른 화합물은 강력한 게스타겐성 활성을 특징으로 하며, 래트에서의 피하 투여후 임신 유지 시험시 강력한 활성을 나타낸다.

[0094] 래트에서의 임신 유지 시험의 수행:

[0095] 임신 래트에서, 황체 (corpora lutea)의 제거 또는 난소 절제에 의해 낙태를 유도한다. 임신의 유지는 프로그스테린 (게스타겐)을 적절한 용량의 에스트로겐과 함께 외인성 투여함으로써 가능하다. 난소가 절제된 래트에서의 임신 유지 시험은 화합물의 말초 (peripheral) 게스타겐성 활성을 측정하기 위한 것이다.

[0096] 래트들을 발정전기 (proestrus) 동안 밤새 교배시켰다. 다음날 아침, 질도말표본의 평가에 의해 교배를 확인하였다. 임신 시작 1일차에 정자의 존재 여부를 평가하였다. 임신 8일차에, 동물의 난소를 에테르 마취 하에서 절제하였다. 임신 8일차부터 15일차 또는 21일차까지 시험 화합물 및 외인성 에스트로겐 (에스트론, 5 μ g/kg/일)으로 하루에 한 번 처리하였다. 8일차의 최초 투여는 난소 절제 2시간 전에 수행하였다. 온전한 대조군 동물에게는 비히클만 투여하였다.

[0097] 평가:

[0098] 실험 말엽 (15일차 또는 21일차)에, 동물들을 CO₂ 분위기 하에 희생시키고, 살아있는 태아 (박동 심장을 갖는 태아) 및 이식 부위 (자가용해 및 위축성 태반을 비롯한 조기 흡수 및 사망 태아)를 두 자궁뿔에서 계수하였다. 또한, 22일차에 태아를 기능장애에 대해 조사할 수 있었다. 태아 또는 이식 부위가 없는 자궁에서, 10% 농도의 암모늄 술폰드 용액을 이용한 염색에 의해 착상 부위의 개수를 측정하였다. 임신 유지율을 살아있는 태아의 수 및 착상 부위 (흡수 및 사망 태아 및 착상 부위 둘 다)의 총 개수의 비율로서 계산하였다. 특정 시험 물질의 경우, 하기 표 1에 제시된 임신-유지 용량 (ED₅₀)을 측정하였다. 드로스피레논의 경우, 이 값은 3.5 mg/kg/일이다.

[0099] 본 발명에 따른 화학식 1을 갖는 유도체는 매우 강력한 게스타겐성 활성을 갖는다. 또한, 본 발명에 따른 유도체는 시험관내 항미네랄코르티코이드 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 이들은 생체내 칼륨-보유 및 나트륨이뇨성 (항미네랄코르티코이드) 활성을 가져야 한다. 이러한 성질은 하기 시험법을 이용하여 측정하였다.

[0100] 분석에 사용되는 세포의 배양에 있어서, 사용된 배양 배지는 10% FCS (바이오크롬 (Biochrom), S0115, बै치 (batch) #615B), 4 mM L-글루타민, 1% 페니실린/스트렙토마이신, 1 mg/ml G418 및 0.5 μ g/ml 푸로마이신 (puromycin)을 포함하는 DMEM (둘베코 개질 이글 배지 (Dulbecco's Modified Eagle Medium): 4500 mg/ml 글루코스; PAA, #E15-009)이었다.

[0101] 리포터 세포주를 각각 96개의 웰을 갖는 백색의 불투명 조직 배양 플레이트 (퍼킨엘머 (PerkinElmer), #P12-106-017)에서 4×10^4 세포/웰의 밀도로 성장시키고, 6% DCC-FCS (활성화 탄소-처리 혈청, 혈청에 함유된 간접 성분 제거용) 중에서 유지시켰다. 조사할 화합물을 8일 후에 첨가하고, 세포를 상기 화합물과 함께 16시간 동안 인큐베이션하였다. 실험을 3회 반복 수행하였다. 인큐베이션이 완료되었을 때, 이펙터-함유 배지를 제거하고, 용해 완충액으로 대체하였다. 이후, 루시퍼라제 분석 기질 (프로메가 (promega), #E1501)을 첨가한 다음, 96개의 웰을 갖는 플레이트를 마이크로플레이트 발광광도계 (페라스타 (Pherastar), BMG 랩테크 (BMG labtech)) 내에 도입하고, 발광을 측정하였다. 용량-활성 관계의 계산을 위한 소프트웨어를 이용하여 IC_{50} 값을 평가하였다. 그 실험 결과는 표 1에 제시되어 있다.

표 1

화합물	MR 길항 IC_{50} [nM]	MR 길항 활성 [최대 효과의 %]	PR 생체내 ED_{50} [mg/kg/일 s.c.]
17 β -시아노-15 α ,16 α -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	16.0	93.01	0.8
17 β -시아노-17 α -메틸-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	29.0	96.00	0.8
7 α ,17 α -비스메틸-17 β -시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	31.0	96.20	1.0
17 β -시아노-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	4.5	95.57	0.84
17 β -시아노-17 α -에틸-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	440	106.4	1.9
17 β -시아노-7 α -메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	8.2	108.02	0.33
17 β -시아노-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온	15	108.51	3.3
17 β -시아노-17 α -메틸-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온	190	114	2.1
17 β -시아노-7 α -메틸-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	8.3	108.4	0.11
17 β -시아노-7 α -메틸-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	10.3	110	2.9
17 β -시아노-17 α -에틸-6 α ,7 α -메틸렌-15 β ,16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온	90.17	160	0.22

[0102]

[0103] 바람직한 화합물의 합성을 위한 하기 실시예는 본 발명을 추가로 예시한다. 개별 합성 실시예에 개시된 신규 중간체들은 본 발명에 따른 17 β -시아노-19-노르-안드로스트-4-엔 유도체와 마찬가지로 본 발명에서 필수적이다.

[0104]

하기 반응의 대다수는 에피머 혼합물을 생성한다. 일반적으로, 다음과 같은 조건 하에서 분취형 HPLC를 통해 이들 혼합물의 크로마토그래피 분리를 수행하였다: 분리는 키랄 정상 상에서 수행하였고, 통상적으로 사용되는 고정 상은 키랄팩 (Chiralpak) AD-H 5 μ 였다. 통상적으로, 헥산 및 에탄올의 혼합물을 사용하여 용출을 수행하였다. 그러나, 일부 경우에서 메탄올 및 에탄올의 혼합물과 같은 다른 용출 혼합물을 사용하였다.

[0105]

실시예 1

- [0106] **17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0107] 1a.
- [0108] **15α-아세톡시-19-노르-안드로스트-4-엔-3, 17-디온**
- [0109] 15α-히드록시-19-노르-안드로스텐디온 (DE-A 24 56 068 (1976)에 기재됨) 95 g을 피리딘 332 ml에 용해시켰다. 아세트산 무수물 166 ml를 첨가한 후, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 빙수 10 l, 진한 황산 109 ml 및 메탄올 16 ml로 이루어진 혼합물에 부었다. 밤새 교반한 후, 침전물을 흡입 여과 제거하고, 여과 잔류물을 물 3 리터로 세척하였다. 15α-아세톡시-19-노르-안드로스트-4-엔-3, 17-디온을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 반응시켰다.
- [0110] 1b.
- [0111] **15α-아세톡시-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔-17-온**
- [0112] 실시예 1a에 기재된 화합물 90.6 g을 2,2-디메톡시프로판 955 ml에 현탁시키고, 피리딘 톨릴레이트 10.3 g으로 처리하였다. 반응 혼합물을 6.5시간 동안 100℃로 가열한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 피리딘 13.8 ml를 첨가한 후, 회전 증발기 상에서 감압 하에 부분적으로 농축시키고, 남아있는 플라스크 내용물을 메탄올 550 ml로 처리하였다. 실온에서 1시간 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 흡입 여과 제거하고, 여과 케이크를 건조시켰다. 그 결과 15α-아세톡시-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔-17-온을 수득하였다.
- ¹H-NMR (d6-DMSO): 0.87(s,3H,18-CH₃), 1.98(s,3H,CH₃-CO-), 3.46(s,3H,3-O-CH₃), 5.10(m,1H,H-15), 5.18(s,1H,H-4), 5.21(m,1H,H-6)
- [0113]
- [0114] 1c.
- [0115] **15β, 16β-메틸렌-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔-17-온**
- [0116] 트리메틸술폭소늄 요오다이드 26.03 g 및 분말 수산화나트륨 8.3 g을 디메틸 술폭시드 344 ml 중 50℃의 배스 온도에서 30분 동안 교반하였다. 이렇게 수득한 용액을 디메틸 술폭시드 110 ml 중 실시예 1b에 기재된 화합물 33.4 g의 현탁액에 5분에 걸쳐 적가하였다. 20분 후, 배치를 비커에 옮기고, 물 500 ml를 교반하면서 서서히 적가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반한 후, 프릿을 통해 흡입 여과 제거하고, 여과 케이크를 건조시켰다. 15β, 16β-메틸렌-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔-17-온을 수득하였다.
- ¹H-NMR (d6-DMSO): 0.91(s,3H,18-CH₃), 3.51(s,3H,3-O-CH₃), 5.26(s,1H,H-4), 5.33(m,1H,H-6)
- [0117]
- [0118] 1d.
- [0119] **17-시아노-15β, 16β-메틸렌-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔**
- [0120] 먼저, 실시예 1c에 기재된 화합물 2.5 g을 1,2-디메톡시에탄 40 ml와 3급-부탄올 25 ml의 혼합물에 도입하였다. 칼륨 3급 부톡시드 4.7 g을 도입한 후, 톨릴메틸 이소시아니드 (TOSMIC) 2.77 g을 첨가하고, 혼합물을 90분 동안 교반하였다. 배치를 10배량의 빙수에 첨가하고, 통상의 염을 첨가하여 포화시키고, 혼합물을 여과하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트 중에 취하고, 용액을 물 및 통상의 염 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 17α-시아노-15β, 16β-메틸렌-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔과 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔의 혼합물을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 반응시켰다.
- [0121] 1e.
- [0122] **17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0123] 실시예 1d에 기재된 조질의 이성질체 혼합물 2.8 g을 아세트온 100 ml와 1 노르말 HCl 10 ml의 혼합물에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화시킨 후, 에틸 아세테이트로 추출하고, 이후 유기상을 물 및 포화 통상의 염 용액으로 세척하였다. 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 먼저 용매 n-헥산 및 에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 이어서, 생성물-함유 분획을 n-헥산과 에틸 아세테이트의 혼합물을 이용하여 실리카 겔 상에서 다시

크로마토그래피하였다.

[0124] 주로 목적하는 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 디이소프로필 에테르와 아세톤의 혼합물로부터 재결정화하였다. 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 결정화물로서 수득하였다. 모액 및 크로마토그래피로부터의 잔류 생성물-함유 분획은 농축 후 17α-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온과 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온의 혼합물을 제공하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ =
0.46(m,1H), 0.90(m,1H), 1.04(m,1H), 1.10(s,3H, 18-CH₃), 1.67(m,1H), 1.86(m,2H),
2.11(m,2H), 2.55(m,1H), 2.77(d 넓음, 1H, J=4.4Hz, 17-H), 5.86(s, 1H, H-4)

[0125]

실시예 2

[0126]

17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온

[0127]

2a.

[0128]

17β-시아노-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔

[0129]

[0130] 메탄올 92 ml에 용해된 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 (실시예 1e 참조) 9 g을 메틸 오르토포르메이트 83 ml로 처리하였다. p-톨루엔술폰산 53 mg을 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 교반하였다. 침전물이 형성되었다. 0°C에서 피리딘 0.8 ml를 첨가한 후, 혼합물을 -10°C로 냉각시키고, 30분 동안 교반하였다. 감압 하에 농축시킨 후, 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 반응시켰다.

[0131]

2b.

[0132]

17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온

[0133]

1-메틸-2-피롤리돈 100 ml 중 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔 3.4 g의 현탁액을 0°C에서 10% 농도 나트륨 아세테이트 용액 4 ml로, 또한 이 온도에서 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 1.6 g 여러번으로 연속 처리하고, 0°C (아이스 베스)에서 0.5시간 동안 교반하고, 리튬 브로마이드 1.5 g 및 리튬 카르보네이트 1.3 g으로 처리하고, 100°C의 베스 온도에서 3.5시간 동안 교반하였다. 이후, 혼합물을 빙수/통상의 염에서 교반하고, 침전물을 여과 제거하였다. 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ =
0.54(m,1H, 시클로프로필) 1.10 (m,1H, 시클로프로필), 1.12(s,3H, 18-CH₃),
2.80(d,1H,J=4.4, H-17), 5.81(s,1H, H-4), 6.27(m,1H, H-6), 6.41(m,1H,H-7)

[0134]

[0135]

실시예 3

[0136] 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-7α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0137]

염화구리(I) 67 mg을 테트라히드로푸란 50 ml 중 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온 1.0 g의 용액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 후, -15°C로 냉각시키고, 염화알루미늄 450 mg으로 처리하고, 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 메틸마그네슘 브로마이드 용액 (테트라히드로푸란 중 3 M) 4.5 ml로 적가 처리하고, -15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해, 반응 혼합물을 2 M 염산 30 ml로 -15°C에서 처리하고, 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중에서 농축시키고, 헥산/에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 17β-시아노-7α-메틸-18α-호모-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 I로서 수득하고, 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 II로서 수득하였다.

- [0138] 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-7α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.45
(m, 1H, 시클로프로필) 0.88 (d, 3H, J=6.97, 7-CH₃), 1.03(m, 1H, 시클로프로필) 1.10(s, 3H, 18-CH₃), 5.86(s, 1H, H-4)
- [0139]
- [0140] 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.53
(m, 1H, 시클로프로필) 1.01 (m, 1H, 시클로프로필) 1.10(s, 3H, 18-CH₃), 1.21 (d, 3H, J=6.22, 7-CH₃), 5.83(s, 1H, H-4)
- [0141]
- [0142] 실시예 4
- [0143] 17β-시아노-7α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0144] 실시예 3의 방법에 따라, 메틸마그네슘 브로마이드 대신에 에테르 중 에틸마그네슘 브로마이드를 사용하여, 크로마토그래피 후 17β-시아노-7α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 I로서 수득하고, 17β-시아노-7β-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 II로서 수득하였다.
- [0145] 17β-시아노-7α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.46
(m, 1H, 시클로프로필) 0.92 (m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1.03(m, 1H, 시클로프로필) 1.10(s, 3H, 18-CH₃), 5.87(s, 1H, H-4)
- [0146]
- [0147] 17β-시아노-7β-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.54
(m, 1H, 시클로프로필) 0.95 (m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1.02(m, 1H, 시클로프로필) 1.11(s, 3H, 18-CH₃), 5.84(s, 1H, H-4)
- [0148]
- [0149] 실시예 5
- [0150] 17β-시아노-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0151] 실시예 3의 방법에 따라, 메틸마그네슘 브로마이드 대신에 비닐마그네슘 브로마이드를 사용하여, 크로마토그래피 후 17β-시아노-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 I로서 수득하고, 17β-시아노-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 II로서 수득하였다.
- [0152] 17β-시아노-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.51
(m, 1H, 시클로프로필), 1.08(m, 1H, 시클로프로필) 1.14(s, 3H, 18-CH₃), 5.22(m, 2H, CH₂=CH), 5.88 (m, 1H, CH₂=CH) 5.92(s, 1H, H-4)
- [0153]
- [0154] 17β-시아노-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.42
(m, 1H, 시클로프로필), 0.95(m, 1H, 시클로프로필) 1.10(s, 3H, 18-CH₃), 5.05(m, 2H, CH₂=CH), 5.86(s, 1H, H-4), 5.88 (m, 1H, CH₂=CH)
- [0155]
- [0156] 실시예 6
- [0157] 17β-시아노-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

- [0158] 실시예 3의 방법에 따라, 메틸마그네슘 브로마이드 대신에 시클로프로필마그네슘 브로마이드를 사용하여, 크로마토그래피 후 17β-시아노-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 I로서 수득하고, 17β-시아노-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 II로서 수득하였다.
- [0159] 17β-시아노-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = -
0.05(m, 1H, 시클로프로필), 0.26(m, 1H, 시클로프로필), 0.47(m, 3H, 시클로프로필), 1.08(s, 3H, 18-CH₃), 5.90(s, 1H, H-4)
- [0160]
- [0161] 17β-시아노-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ =
0.29(m, 2H, 시클로프로필), 0.47(m, 1H, 시클로프로필), 0.60(m, 2H, 시클로프로필), 0.78(m, 1H, 시클로프로필), 0.97(m, 3H, 시클로프로필), 1.12(s, 3H, 18-CH₃), 5.81(s, 1H, H-4)
- [0162]
- [0163] 실시예 7
- [0164] 17β-시아노-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0165] 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 (실시예 1e 참조) 3 g을 메탄올 16 ml 중에 취하고, 피롤리딘 1.6 ml로 처리하고, 1시간 동안 환류로 가온하였다. 냉각 후, 침전물을 흡입 여과 제거하고, 소량의 냉 메탄올로 세척하고, 흡입 건조시켰다. 결정화물을 벤젠 30 ml 및 에탄올 60 ml에 용해시키고, 30% 농도 포름알데히드 용액 3.1 ml를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축 건조시키고, 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 17β-시아노-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 1.09(s, 3H, 18-CH₃), 0.43-1.06(m, 2H, 시클로프로필), 3.74(m, 2H, CH₂OH) 5.94(s, 1H, H-4)
- [0166]
- [0167] 실시예 8
- [0168] 17β-시아노-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0169] 8a.
- [0170] 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-6β-토실옥시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0171] 파라-톨루엔술포닐 클로라이드 2.93 g을 피리딘 20 ml 중 17β-시아노-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 1.74 g의 용액에 한번에 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 빙냉 1 N HCl에 붓고, 침전된 조질의 생성물을 흡입 여과 제거하고, 에틸 아세테이트에 다시 용해시켰다. 각 경우에서 물, 포화 비카르보네이트 용액 및 포화 통상의 염 용액으로 2회 세척하고, 황산나트륨을 사용하여 유기 상을 건조시키고, 농축 건조시킨 후, 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-6β-토실옥시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하고, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.
- [0172] 8b.
- [0173] 17β-시아노-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0174] 수소화나트륨 450 mg을 무수 DMSO 50 ml 중 트리메틸술폭소늄 요오다이드 3 g의 용액에 여러번 나누어 실온에서 첨가하고, 첨가를 완료한 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌-6β-토실옥시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 1.5 g을 형성된 생성물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 물 350 ml를 첨가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트 150 ml로 2회 추출하고, 물 및 포화 통상의 염 용액으로 유기 상을 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 유기 상을 농축시키고, 17β-시아노-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.39-1.02(m,6H,6- 에틸렌/시클로프로필) 1.11(s,3H,18-CH₃) 5.70(s,1H, H-4)

[0175]

실시예 9

[0176]

17β-시아노-6β,7β-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-6α,7α-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0177]

[0178]

수소화나트륨 (파라핀 중 60% 농도) 714 mg을 무수 디메틸 술폭시드 38 ml 중 트리메틸술폭소늄 요오다이드 3.93 g의 용액에 실온에서 여러번 나누어 첨가하고, 첨가를 완료한 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 디메틸 술폭시드 중 17β-시아노-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온 2.0 g의 용액을 형성된 생성물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 용액 150 ml를 첨가하여 반응을 종결시키고, 에틸 아세테이트 75 ml로 2회 추출하고, 유기 상을 물 및 포화 통상의 염 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 유기 상을 농축 건조시켰다. 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피하고, 이어서 헥산 및 에탄올의 용리액을 사용하여 키랄 고정 순상에서 HPLC 분리를 수행한 후, 17β-시아노-6β,7β-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 I로서 수득하고, 17β-시아노-6α,7α-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 분획 II로서 수득하였다.

[0179]

17β-시아노-6β,7β-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.46-0.62(2 x m,2H,시클로프로필) 1.06(s,3H,18-CH₃), 2.79(d,1H,J=4.14, H-17), 6.12(s,1H, H-4)

[0180]

[0181]

17β-시아노-6α,7α-메틸렌-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.49, 0.77, 0.83, 0.98(4 x m,4H,시클로프로필) 1.11(s,3H,18-CH₃), 2.77(d,1H,J=4.40, H-17), 6.05(s,1H, H-4)

[0182]

[0183]

실시예 10

[0184]

17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0185]

10a.

[0186]

17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔

[0187]

2 M 리튬 디소프로필아미드 용액 14.7 ml를 THF 80 ml 중 17β-시아노-15β,16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔 2.6 g의 용액에 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 메틸 요오다이드 2.35 ml를 첨가한 다음, 실온으로 가온하였다. 포화 염화암모늄 25 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 100 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, 메탄올로부터 결정화하였다. 17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 수득하고, 이를 추가로 즉시 반응시켰다.

[0188]

10b.

[0189]

17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0190]

17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔 2 g을 메탄올 50 ml 중에 취하고, 1 N 염산 3 ml로 처리하였다. 1시간 후, 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화시키고, 진공 중에서 농축시켜, 생성물이 침전 석출되었다. 이를 흡입 여과 제거하고, 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화하였다. 17β-시아노-17α-메틸-15β,16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.42(m,1H, 시클로프로필) 0.86 (m,1H, 시클로프로필), 1.06 (m,1H, 시클로프로필), 1.18(s,3H, 18-CH₃), 1.37(s,3H, 17-CH₃), 5.84(s,1H, H-4)

[0191]

- [0192] 실시예 11
- [0193] **17β-시아노-6β-히드록시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0194] 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 8에 나타난 절차와 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-6β-히드록시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0195] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.97(s,3H, 18-CH₃), 3.66(m,2H,CH₂OH) 5.91(s,1H, H-4)
- [0196] 실시예 12
- [0197] **17β-시아노-6,6-에틸리텐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0198] 17β-시아노-6β-히드록시메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 8a 및 8b에 나타난 절차와 유사하게 반응시켰다. 그 결과 17β-시아노-6,6-에틸리텐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0199] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.41 (m,1H), 0.54 (m,1H), 0.68 (m,1H), 1.01(s,3H,18-CH₃), 2.45 (s, 1H), 5.69 (s,1H, H-4)
- [0200] 실시예 13
- [0201] **17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온**
- [0202] 13a.
- [0203] **17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔**
- [0204] 17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 절차 2a에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 수득하였다.
- [0205] ¹H-NMR (d6-DMSO): 0.81(s,3H, 18-CH₃), 3.45(s,3H,OCH₃), 5.19(s, 2H, H-4 및 H-6)
- [0206] 13b.
- [0207] **17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온**
- [0208] 17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 절차 2b에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 수득하였다.
- [0209] ¹H-NMR (d6-DMSO): 0.86(s,3H, 18-CH₃), 2.80(d,1H,J=4.4, H-17), 5.69(s,1H, H-4), 6.18(m,1H, H-6), 6.24(m,1H,H-7)
- [0210] 실시예 14
- [0211] **17β-시아노-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0212] 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 9에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0213] 17β-시아노-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- [0214] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.52 (m,1H), 0.97 (m,1H), 0.97(s,3H,18-CH₃), 6.11 (s,1H, H-4)

- [0215] 17β-시아노-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.66 (m, 1H), 0.78 (m, 1H), 0.89 (m, 1H), 1.01(s, 3H, 18-CH₃), 6.03 (s, 1H, H-4)
- [0216]
- [0217] 실시예 15
- [0218] 17β-시아노-7α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0219] 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3에 나타낸 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-7α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0220] 17β-시아노-7α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.77 (d, 3H, 7-CH₃, J=7Hz), 1.00(s, 3H, 18-CH₃), 5.84 (s, 1H, H-4)
- [0221]
- [0222] 17β-시아노-7β-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.78 (d, 3H, 7-CH₃, J=7 Hz), 1.00(s, 3H, 18-CH₃), 5.85 (s, 1H, H-4)
- [0223]
- [0224] 실시예 16
- [0225] 17β-시아노-7α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0226] 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3에 나타낸 방법과 유사하게 반응시키되, 메틸마그네슘 브로마이드 대신에 디에틸 에테르 중 에틸마그네슘 브로마이드로 작업하였다. 17β-시아노-7α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0227] 17β-시아노-7α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (d6-DMSO): 0.80 (t, 3H, 7-CH₂-CH₃, J=7.5Hz), 0.87(s, 3H, 18-CH₃), 5.73 (s, 1H, H-4)
- [0228]
- [0229] 17β-시아노-7β-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.88 (t, 3H, 7-CH₂-CH₃, J=7.5Hz), 1.00(s, 3H, 18-CH₃), 5.82 (s, 1H, H-4)
- [0230]
- [0231] 실시예 17
- [0232] 17β-시아노-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0233] 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3에 나타낸 방법과 유사하게 반응시키되, 메틸마그네슘 브로마이드 대신에 비닐마그네슘 브로마이드로 작업하였다. 17β-시아노-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0234] 17β-시아노-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.99(s, 3H, 18-CH₃), 5.10(m, 2H, CH₂=CH), 5.70 (m, 1H, CH₂=CH), 5.85 (s, 1H, H-4)
- [0235]
- [0236] 17β-시아노-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.99(s, 3H, 18-CH₃), 4.94(d broad, 1H, J=10Hz, CH₂=CH), 5.04(d broad, 1H, J=17Hz, CH₂=CH), 5.71 (m, 1H, CH₂=CH), 5.84 (s, 1H, H-4)
- [0237]

- [0238] 실시예 18
- [0239] **17β-시아노-7α-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온** 및 **17β-시아노-7β-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0240] 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3에 나타난 방법과 유사하게 반응시키되, 메틸마그네슘 브로마이드 대신에 시클로프로필마그네슘 브로마이드로 작업하였다. 17β-시아노-7α-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0241] 17β-시아노-7α-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = -
0.05(m, 1H, 시클로프로필), 0.27(m, 1H, 시클로프로필), 0.47(m, 3H, 시클로프로필), 1.00(s, 3H, 18-CH₃), 5.88(s, 1H, H-4)
- [0242]
- [0243] 17β-시아노-7β-시클로프로필-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ =
0.13(m, 1H, 시클로프로필), 0.29(m, 1H, 시클로프로필), 0.58(m, 4H, 시클로프로필), 1.01(s, 3H, 18-CH₃), 5.81(s, 1H, H-4)
- [0244]
- [0245] 실시예 19
- [0246] **17α-알릴-17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0247] 17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 실시예 10a (메틸 요오다이드 대신에 알릴 브로마이드 사용) 및 실시예 10b에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17α-알릴-17β-시아노-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ =
0.85(m, 1H), 1.15(s, 3H, 18-CH₃), 5.22 (m, 2H, -CH=CH₂), 5.84(s, 1H, H-4), 5.92 (m, 1H, -CH=CH₂)
- [0248]
- [0249] 실시예 20
- [0250] **17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0251] 17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 실시예 10a (메틸 요오다이드 대신에 에틸 요오다이드 사용) 및 실시예 10b에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- ¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.97(t, 3H, 17-CH₂-CH₃), 1.00(s, 3H, 18-CH₃), 5.69 (m, 1H, -CH=CH₂)
- [0252]
- [0253] 실시예 21
- [0254] **17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0255] 21a.
- [0256] **17β-시아노-17α-메틸-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔**
- [0257] 17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 실시예 10a에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-메틸-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 수득하였다.
- ¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.93(s, 3H), 1.20(s, 3H), 3.45 (s, 3H, 3-O-CH₃), 5.19 (m, 2H, H4 및 H6)
- [0258]
- [0259] 21b.

- [0260] **17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0261] 17β-시아노-17α-메틸-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 실시예 10b에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.
- [0262] ¹H-NMR (d6-DMSO): 0.97(s,3H), 1.19(s,3H), 5.69 (s,1H, H-4)
- [0263] 실시예 22
- [0264] **17β-시아노-6β-히드록시메틸-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0265] 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 8에 나타난 절차와 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-6β-히드록시메틸-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0266] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 1.09(s,3H), 1.29(s,3H), 3.68 (m,2H, 6-CH₂-OH), 5.91(s,1H, H-4)
- [0267] 실시예 23
- [0268] **17β-시아노-6,6-에틸리텐-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0269] 17β-시아노-6β-히드록시메틸-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 8a 및 8b에 나타난 절차와 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-6,6-에틸리텐-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0270] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.40(m,1H), 0.54(m,1H), 0.68(m,1H), 0.94(m,2H), 1.11(s,3H), 1.29(s,3H), 5.68(s,1H, H-4)
- [0271] 실시예 24
- [0272] **17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온**
- [0273] 17β-시아노-3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 실시예 2b에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온이 수득되었다.
- [0274] ¹H-NMR (d6-DMSO): 1.04(s,3H), 1.25(s,3H), 5.73(s,1H, H-4), 6.23(m,1H, H-6), 6.29 (m,1H, H-7)
- [0275] 실시예 25
- [0276] **17β-시아노-7α, 17α-비스메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0277] 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-7α, 17α-비스메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0278] ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.78(d,3H, J=7Hz, 7-CH₃), 1.11(s,3H), 1.31 (s,3H), 5.84(s,1H, H-4)
- [0279] 실시예 26
- [0280] **17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0281] 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 메틸마그네슘 브로마이드 대신 비닐마그네슘 브로마이드를 이용하여 실시예 3에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.

- [0282] 17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 1.11(s,3H), 1.24-1.31(m,8H), 5.10(m,2H,7-CH=CH₂), 5.70(m,1H,7-CH=CH₂), 5.89(s,1H, H-4)
- [0283]
- [0284] 17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 1.09(s,3H), 1.26(s,3H), 4.93(d 넓음, 1H, J=10Hz, 7-CH=CH₂), 5.03(d 넓음, 1H, J=17Hz, 7-CH=CH₂), 5.71(m,1H,7-CH=CH₂), 5.83(s,1H, H-4)
- [0285]
- [0286] 실시예 27
- [0287] 17β-시아노-7α-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0288] 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 메틸마그네슘 브로마이드 대신 시클로프로필마그네슘 브로마이드를 이용하여 실시예 3에 나타낸 방법과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-7α-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-7β-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0289] 17β-시아노-7α-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.05(m,1H), 0.26(m,1H), 0.39-0.58(m,3H), 1.10(s,3H), 1.32(s,3H), 5.89(s,1H, H-4)
- [0290]
- [0291] 17β-시아노-7β-시클로프로필-17α-메틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.12(m,1H), 0.30(m,1H), 0.59(m,4H), 0.87(m,1H), 1.12(s,3H), 1.30(s,3H), 5.81(s,1H, H-4)
- [0292]
- [0293] 실시예 28
- [0294] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온
- [0295] 1-메틸-2-피롤리돈 100 ml 중의 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔 3.4 g의 현탁액을 0℃에서 10% 강도 아세트산 나트륨 용액 4 ml로 처리하고, 연속적으로 이 온도에서 1,3-디브로모-5,5-디메틸히단토인 1.6 g로 일부씩 나누어 처리하고, 0℃에서 0.5 시간 동안 교반하고 (얼음 배스), 리튬 브로마이드 1.5 g 및 리튬 카르보네이트 1.3 g으로 처리하고, 3.5 시간 동안 100℃ 배스 온도에서 교반하였다. 이어서, 이것을 얼음물 및 식염 용액의 혼합물 중에서 교반하고, 침전물을 여과하고, 여과 케이크를 디메톡시에탄으로부터 재결정화하였다. 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온이 수득되었다.
- [0296] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온:
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 내부 표준물질로서 TMS, 선택된 신호): δ = 0.55(m,1H, 시클로프로필) 1.18 (m,1H, 시클로프로필), 1.25(s,3H, 18-CH₃), 1.44(s,3H, 17-CH₃), 5.85(s,1H, H-4), 6.29(m,1H, H-6), 6.45(m,1H, H-7)
- [0297]
- [0298] 실시예 29
- [0299] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0300] 29a.
- [0301] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔
- [0302] 17β-시아노-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔을 실시예 10a에 기재한 바와 같이 반응시

켰다. 여기서는 메틸 요오다이드를 이용하는 대신, 에틸 요오다이드를 이용하였다. 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-3,5-디엔이 수득되었다.

- [0303] 29b.
- [0304] **17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0305] 실시예 19a 기재의 화합물을 실시예 10b에 나타난 절차와 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0306] 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- [0307] ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.46(m,1H, 시클로프로필), 0.87 (m,1H, 시클로프로필), 1.08 (m,1H, 시클로프로필), 1.21(m,7H, 18-CH₃, 17-CH₂-CH₃, 시클로프로필), 5.86(s,1H, H-4)
- [0308] 실시예 30
- [0309] **17β-시아노-17α-에틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0310] 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 7과 유사하게 반응시켰고, 17β-시아노-17α-에틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0311] 17β-시아노-17α-에틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- [0312] ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.46(m,1H,시클로프로필), 1.19(m,6H, 17-CH₂-CH₃, 18-CH₃), 3.74(m,2H,CH₂OH) 5.94(s,1H, H-4)
- [0313] 실시예 31
- [0314] **17β-시아노-17α-에틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0315] 17β-시아노-17α-에틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 8과 유사하게 반응시켰고, 17β-시아노-17α-에틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.
- [0316] 17β-시아노-17α-에틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
- [0317] ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.43(m,2H,6,6- 에틸렌 /시클로프로필), 0.59, 0.79, 0.96, 1.08(4 x m,4H,6,6- 에틸렌), 1.22(m,6H, 17-CH₂-CH₃, 18-CH₃) 5.70(s,1H, H-4)
- [0318] 실시예 32
- [0319] **17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온**
- [0320] 실시예 2b에 나타난 절차와 유사하게, 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌 3-메톡시-19-노르-안드로스타-3,5-디엔으로부터 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 수득하였다.
- [0321] 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온:
- [0322] ¹H-NMR (CDCl₃) : 0.53(m,1H, 시클로프로필) 1.09-1.28 (m,9H, 18-CH₃, 17-CH₂-CH₃ 시클로프로필), 5.80(s,1H, H-4), 6.25(m,1H, H-6), 6.40(m,1H,H-7)
- [0323] 실시예 33
- [0324] **17β-시아노-17α-에틸-7α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-에틸-7β-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**
- [0325] 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3과 유사하게 반응시켰고, 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-에틸-7α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-에틸-7β-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

- [0326] 17β-시아노-17α-에틸-7α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.45(m,1H, 시클로프로필), 0.87(d,3H,J=7.34, 7-CH₃), 1.23 (m,6H, 18-CH₃, 17-CH₂-CH₃), 5.86(s,1H, H-4)
- [0327]
- [0328] 17β-시아노-17α-에틸-7β-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.53(m,1H, 시클로프로필), 1.22 (m,9H, 7-CH₃,18-CH₃, 17-CH₂-CH₃), 5.82(s,1H, H-4)
- [0329]
- [0330] 실시예 34
- [0331] 17β-시아노-17α, 7α-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α, 7β-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0332] 실시예 3의 방법에 따라 메틸마그네슘 브로마이드 대신 에테르 중의 에틸마그네슘 브로마이드를 이용하여, 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온으로부터 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α, 7α-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α, 7β-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.
- [0333] 17β-시아노-17α, 7α-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.46 (m,1H,시클로프로필) 0.92 (t,3H,J=7.34, 7-CH₂-CH₃), 1.23(m,6H, 18-CH₃, 17-CH₂-CH₃), 5.87(s,1H, H-4)
- [0334]
- [0335] 17β-시아노-17α, 7β-디에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.54 (m,1H,시클로프로필) 0.94 (t,3H,J=7.34, 7-CH₂-CH₃), 1.21(t,3H, J=7.34,17-CH₂-CH₃) 1.24(s,3H, 18-CH₃), 5.84(s,1H, H-4)
- [0336]
- [0337] 실시예 35
- [0338] 17β-시아노-17α-에틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-에틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0339] 실시예 3의 방법에 따라 메틸마그네슘 브로마이드 대신 비닐마그네슘 브로마이드를 이용하여, 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온으로부터 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-에틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-에틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.
- [0340] 17β-시아노-17α-에틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.46 (m,1H,시클로프로필), 1.08(m,1H,시클로프로필) 1.22(m,3H, CH₂-CH₃), 1.27(s,3H,18-CH₃), 5.17(m,2H, CH₂=CH), 5.81 (m,1H,CH₂=CH) 5.87(s,1H, H-4)
- [0341]
- [0342] 17β-시아노-17α-에틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.42 (m,1H,시클로프로필), 0.99(m,1H,시클로프로필) 1.24(m,6H, 18-CH₃, CH₂-CH₃), 5.02(m,2H, CH₂=CH), 5.85(s,1H, H-4), 5.90 (m,1H,CH₂=CH)
- [0343]
- [0344] 실시예 36
- [0345] 17β-시아노-17α-에틸-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-에틸-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온
- [0346] 실시예 3의 방법에 따라 메틸마그네슘 브로마이드 대신 시클로프로필마그네슘 브로마이드를 이용하여, 17β-시아노-17α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온으로부터 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-에틸-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-

시아노-17 α -에틸-7 β -시클로프로필-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0347] 17 β -시아노-17 α -에틸-7 α -시클로프로필-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

[0348] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): -0.05(m, 1H, 시클로프로필), 0.26(m, 1H, 시클로프로필), 0.42(m, 3H, 시클로프로필), 1.22(m, 6H, CH₂-CH₃, 18-CH₃), 5.90(s, 1H, H-4)

[0349] 17 β -시아노-17 α -에틸-7 β -시클로프로필-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

[0350] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.25(m, 1H, 시클로프로필), 0.33(m, 1H, 시클로프로필), 0.47(m, 1H, 시클로프로필), 0.60(m, 2H, 시클로프로필), 1.06(m, 1H, 시클로프로필), 1.22(m, 3H, CH₂-CH₃), 1.27(s, 3H, 18-CH₃), 5.81(s, 1H, H-4)

[0351] 실시예 37

[0352] 17 β -시아노-17 α -에틸-6 β , 7 β -메틸렌-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17 β -시아노-17 α -에틸-6 α , 7 α -메틸렌-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0353] 17 β -시아노-17 α -에틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 9에 나타낸 방법에 따라 반응시켰고, 크로마토그래피 이후에 17 β -시아노-17 α -에틸-6 β , 7 β -메틸렌-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17 β -시아노-17 α -에틸-6 α , 7 α -메틸렌-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0354] 17 β -시아노-17 α -에틸-6 β , 7 β -메틸렌-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

[0355] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.49(m, 1H, 시클로프로필), 0.78(m, 2H, 시클로프로필), 0.96(m, 1H, 시클로프로필), 1.13(m, 1H, 시클로프로필), 1.23(m, 6H, CH₂-CH₃, 18-CH₃), 6.05(s, 1H, H-4)

[0356] 17 β -시아노-17 α -에틸-6 α , 7 α -메틸렌-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.52(m, 1H, 시클로프로필), 0.59(m, 1H, 시클로프로필), 0.97(m, 1H, 시클로프로필), 1.17(m, 1H, 시클로프로필), 1.18(s, 3H, 18-CH₃), 1.23(m, 3H, CH₂-CH₃), 6.12(s, 1H, H-4)

[0358] 실시예 38

[0359] 17 β -시아노-17 α , 7 α -디메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17 β -시아노-17 α , 7 β -디메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0360] 17 β -시아노-17 α -메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3과 유사하게 반응시켰고, 크로마토그래피 이후에 17 β -시아노-17 α , 7 α -디메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17 β -시아노-17 α , 7 β -디메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0361] 17 β -시아노-17 α , 7 α -디메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0362] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.44 (m, 1H, 시클로프로필) 0.88 (d, 3H, J=6.97Hz, 7-CH₃), 1.08(m, 1H, 시클로프로필) 1.20(s, 3H, 18-CH₃), 1.40(s, 3H, 17-CH₃), 5.86(s, 1H, H-4)

[0363] 17 β -시아노-17 α , 7 β -디메틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0364] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.51 (m, 1H, 시클로프로필), 0.98 (m, 1H, 시클로프로필), 1.06 (m, 1H, 시클로프로필), 1.20(s, 3H, 18-CH₃), 1.22 (d, 3H, J=5.87Hz, 7-CH₃), 1.38(s, 3H, 17-CH₃), 5.83(s, 1H, H-4)

[0365] 실시예 39

[0366] 17 β -시아노-17 α -메틸-7 α -에틸-15 β , 16 β -메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17 β -시아노-17 α -메틸-

7β-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0367] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3의 방법에 따라 메틸마그네슘 브로마이드 대신 에테르 중의 에틸마그네슘 브로마이드를 이용하여 반응시켰고, 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-메틸-7α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-메틸-7β-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0368] 17β-시아노-17α-메틸-7α-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.45 (m, 1H, 시클로프로필) 0.92 (m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1.20 (s, 3H, 18-CH₃), 1.39 (s, 3H, 17-CH₃), 5.87 (s, 1H, H-4)

[0369]

[0370] 17β-시아노-17α-메틸-7β-에틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.52 (m, 1H, 시클로프로필) 0.94 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1.07 (m, 1H, 시클로프로필) 1.21 (s, 3H, 18-CH₃), 1.38 (s, 3H, 17-CH₃), 5.84 (s, 1H, H-4)

[0371]

[0372] 실시예 40

[0373] **17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**

[0374] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3의 방법에 따라 메틸마그네슘 브로마이드 대신 비닐마그네슘 브로마이드를 이용하여 반응시켰고, 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0375] 17β-시아노-17α-메틸-7α-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.45 (m, 1H, 시클로프로필), 1.09 (m, 1H, 시클로프로필) 1.19 (s, 3H, 18-CH₃), 1.37 (s, 3H, 17-CH₃), 5.16 (m, 2H, CH₂=CH), 5.82 (m, 1H, CH₂=CH) 5.87 (s, 1H, H-4)

[0376]

[0377] 17β-시아노-17α-메틸-7β-비닐-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.40 (m, 1H, 시클로프로필), 0.98 (m, 2H, 시클로프로필) 1.20 (s, 3H, 18-CH₃), 1.36 (s, 3H, 17-CH₃), 5.03 (m, 2H, CH₂=CH), 5.85 (s, 1H, H-4), 5.90 (m, 1H, CH₂=CH)

[0378]

[0379] 실시예 41

[0380] **17β-시아노-17α-메틸-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-메틸-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**

[0381] 17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 3에 따라 메틸마그네슘 브로마이드 대신 시클로프로필마그네슘 브로마이드를 이용하여 반응시켰고, 크로마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-메틸-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-메틸-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0382] 17β-시아노-17α-메틸-7α-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.05 (m, 1H, 시클로프로필), 0.35 (m, 1H, 시클로프로필), 0.41 (m, 1H, 시클로프로필), 0.49 (m, 1H, 시클로프로필), 0.59 (m, 2H, 시클로프로필), 1.19 (s, 3H, 18-CH₃), 1.41 (s, 3H, 17-CH₃), 5.90 (s, 1H, H-4)

[0383]

[0384] 17β-시아노-17α-메틸-7β-시클로프로필-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.25(m, 1H, 시클로프로필), 0.33(m, 1H, 시클로프로필),
0.45(m, 1H, 시클로프로필), 0.60(m, 2H, 시클로프로필), 0.79(m, 1H, 시클로프로필),
0.87(m, 1H, 시클로프로필), 0.94(m, 1H, 시클로프로필), 1.07(m, 1H, 시클로프로필),
1.22(s, 3H, 18-CH₃), 1.39(s, 3H, 17-CH₃), 5.82(s, 1H, H-4)

[0385]

실시예 42

[0386]

17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0387]

17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 7에 나타난 과정과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.

[0388]

[0389] 17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.45(m, 1H, 시클로프로필), 1.08(m, 1H, 시클로프로필), 1.18(s, 3H, 18-CH₃), 1.38(s, 3H, 17-CH₃), 3.74(m, 2H, CH₂OH) 5.94(s, 1H, H-4)

[0390]

실시예 43

[0391]

17β-시아노-17α-메틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0392]

17β-시아노-17α-메틸-6β-히드록시메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 실시예 8a 및 8b에 나타난 과정과 유사하게 반응시켰다. 17β-시아노-17α-메틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 수득되었다.

[0393]

[0394] 17β-시아노-17α-메틸-6,6-에틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.42-1.08(m, 6H, 6,6- 에틸렌 / 시클로프로필) 1.22(s, 3H, 18-CH₃),
1.39(s, 3H, 17-CH₃), 5.70(s, 1H, H-4)

[0395]

실시예 44

[0396]

17β-시아노-17α-메틸-6β, 7β-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-메틸-6α, 7α-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0397]

17β-시아노-17α-메틸-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 9에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰고, 17β-시아노-17α-메틸-6β, 7β-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-메틸-6α, 7α-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0398]

[0399] 17β-시아노-17α-메틸-6β, 7β-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.47(m, 1H, 시클로프로필), 0.80(m, 2H, 시클로프로필),
0.97(m, 1H, 시클로프로필), 1.13(m, 1H, 시클로프로필), 1.22(s, 3H, 18-CH₃), 1.40(s, 3H, 17-CH₃), 6.05(s, 1H, H-4)

[0400]

[0401] 17β-시아노-17α-메틸-6α, 7α-메틸렌-15β, 16β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.50(m, 1H, 시클로프로필), 0.59(m, 1H, 시클로프로필),
0.98(m, 1H, 시클로프로필), 1.16(s, 3H, 18-CH₃), 1.41(s, 3H, 17-CH₃), 6.12(s, 1H, H-4)

[0402]

실시예 45

[0403]

17β-시아노-17α-메틸-6β, 7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 및 17β-시아노-17α-메틸-6α, 7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온

[0404]

[0405] 17β-시아노-17α-메틸-19-노르-안드로스타-4,6-디엔-3-온을 실시예 9에 나타난 방법에 따라 반응시켰고, 크로

마토그래피 이후에 17β-시아노-17α-메틸-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 I로 수득되었고, 17β-시아노-17α-메틸-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온이 분획 II로 수득되었다.

[0406] 17β-시아노-17α-메틸-6α,7α-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.68 (m, 1H), 0.77 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 1.12 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 3H, CH₃), 1.68 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 6.03 (s, 1H, H-4)

[0407]

[0408] 17β-시아노-17α-메틸-6β,7β-메틸렌-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (CDCl₃): 0.52 (m, 1H), 0.93 (m, 1H), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.95 (m, 1H), 2.37-2.48 (m, 2H), 6.11 (s, 1H, H-4)

[0409]

[0410] 실시예 46

[0411] **4-클로로-17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**

[0412] 17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 100 mg을 피리딘 1.1 ml에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 숄푸릴 클로라이드 42 μl를 첨가한 후, 혼합물을 0℃에서 1.5 시간 동안 교반하였다.

[0413] 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액, 물 및 에틸 아세테이트와 혼합한 후, 상을 분리시키고, 유기상을 물 및 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 여과한 후, 여액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트 및 n-헥산의 혼합물을 이용하여 크로마토그래피하여, 4-클로로-17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 수득하였다.

[0414] 4-클로로-17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.97 (t, 3H, J=7.3, -CH₂-CH₃), 1.00 (s, 3H, -CH₃), 1.99 (m, 1H), 2.08-2.22 (m, 2H), 3.10 (m, 1H)

[0415]

[0416] 실시예 47

[0417] **17β-시아노-3-히드록시이미노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온**

[0418] 17β-시아노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온 100 mg을 피리딘 1 ml에 용해시키고, 히드록실아민 히드로클로라이드 34.5 mg과 혼합하였다. 125℃ 배스 온도에서 교반 1시간 후에, 뱃치를 물 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 및 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 농축시켰다. 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트 및 n-헥산의 혼합물을 이용하여 크로마토그래피한 후에, 생성물-함유 용출액을 농축시키고, 아세톤 및 디이소프로필 에테르의 혼합물로부터 재결정화하여, 17β-시아노-3-히드록시이미노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온을 옥심의 E/Z 혼합물로서 수득하였다.

[0419] 17β-시아노-3-히드록시이미노-17α-에틸-19-노르-안드로스트-4-엔-3-온:

¹H-NMR (d₆-DMSO): 0.41 (m, 1H), 0.96 (t, 3H, J=7.3, -CH₂-CH₃), 0.99 (s, 3H, -CH₃), 2.82 및 2.98 (각각 m, 함께 1H), 5.76 및 6.36 (각각 s, 함께 1H, H-4)

[0420]

[0421] 실시예 48

[0422] **17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,9-디엔-3-온**

[0423] 48a.

[0424] **17β-시아노-3,3-디메톡시에스테르-5(10)-엔**

[0425] 3,3-디메톡시에스테르-5(10)-엔-17-온 75 g을 실시예 1d에 나타난 방법과 유사하게 반응시켰다. 수득된 조 생성물을 디이소프로필 에테르 및 헥산의 혼합물에 녹이고, 잔류물을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 증발 잔류물을 디이소프로필 에테르로부터 결정화하여, 17β-시아노-3,3-디메톡시에스테르-5(10)-엔을 수득하였다.

- [0426] 17β-시아노-3,3-디메톡시에스테르-5(10)-엔:
¹H-NMR (d6-DMSO): 0.84 (s, 3H, 17-CH₃), 1.46 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.07 (s, 3H, 3-OCH₃), 3.10 (s, 3H, 3-OCH₃)
- [0427]
- [0428] 48b.
- [0429] **17β-시아노에스테르-5(10)-엔-3-온**
- [0430] 17β-시아노-3,3-디메톡시에스테르-5(10)-엔 3 g을 디클로로메탄 24 ml 및 t-부탄올 70 ml의 혼합물 중에 현탁시켰다. 물 28 ml 및 60% 과염소산 0.11 ml를 첨가한 후, 완전히 반응될 때까지 뱃치를 교반하고, 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트와 혼합하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 수성 나트륨 클로라이드 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발 건조시켜, 17β-시아노에스테르-5(10)-엔-3-온을 잔류시켰고, 이것을 정제하지 않고 추가로 처리하였다.
- [0431] 48c.
- [0432] **17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,9-디엔-3-온**
- [0433] 17β-시아노에스테르-5(10)-엔-3-온 2.4 g을 피리딘 35 ml 및 피리디늄 히드로브로마이드-퍼브로마이드 3.2 g과 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 빙 냉 6N 수성 염산 40 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 1N 수성 염산 및 포화 수성 나트륨 바이카르보네이트 용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액 증발 잔류물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트 및 n-헥산의 혼합물을 이용한 크로마토그래피에 의해 정제하여, 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,9-디엔-3-온을 수득하였다.
- [0434] 17β-시아노-19-노르-안드로스타-4,9-디엔-3-온:
¹H-NMR (d6-DMSO): 0.94 (s, 3H, 17-CH₃), 1.09-1.22 (m, 2H), 1.25-1.41 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.75-2.90 (m, 2H), 5.56 (s, 1H, H-4)
- [0435]