

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07J 1/00 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년05월09일 10-0577129 2006년04월28일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2000-7005690	(65) 공개번호	10-2001-0032449
(22) 출원일자	2000년05월25일	(43) 공개일자	2001년04월25일
번역문 제출일자	2000년05월25일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/024527	(87) 국제공개번호	WO 1999/26962
국제출원일자	1998년11월23일	국제공개일자	1999년06월03일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 크로아티아, 인도네시아, 가나, 감비아, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 그라나다,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 08/979,369 1997년11월26일 미국(US)

(73) 특허권자 리써치트라이앵글인스티튜트
미합중국27709노쓰캐롤라이나주리써치트라이앵글파크콘월리스로드한스빌딩오피스 오브리
써치콘텍츠

(72) 발명자 쿡,에드가,씨.
미국24401버지니아주스톤톤박스248루트1

케플러,존,에이.
미국27607노쓰캐롤라이나주렐레이마이론드라이브1915

리,유-웨이
미국27514노쓰캐롤라이나주채플힐스위튼크리크로드3902

와니,맨수크,씨.

미국27707노쓰캐롤라이나주더햄리전애비뉴2801

(74) 대리인

주성민

김영

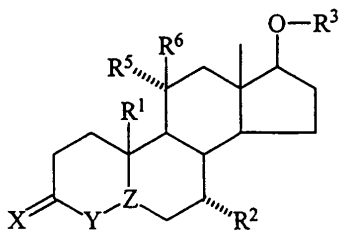
심사관 : 조명선

(54) 안드로젠 스테로이드 화합물 및 그의 제조 및 이용 방법

요약

하기 화학식 I(식중, X, Y, Z, R¹, R², R³, R⁵ 및 R⁶는 본원 명세서에 정의됨)의 안드로젠 스테로이드 화합물.

<화학식 I>



색인어

안드로젠 스테로이드, 아드레노스테론, 테스토스테론, 항에스트로젠.

명세서

기술분야

본 발명에 까지 이르는 연구가 적어도 부분적으로 문헌(NICHD, Contract No. NO1-HD-6-2814, 1978) 및 문헌(NICHD, Contract No. NO1-HD-7-2818, 1977-1979) 등에 의해 지지되었고, 미국 정부는 본 발명에 특정 권리를 가질 것이다.

배경기술

본 발명은 안드로젠 스테로이드 화합물 및 그의 제조 및 이용 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

테스토스테론은 주요한 남성 호르몬이고, 제2 성징, 리비도 및 정자형성의 발현 및 유지에 필요하다. 또한, 테스토스테론은 근육 성장을 촉진하고 유지하는데 있어 동화 특성을 갖는다. 사람에 있어 정상적인 테스토스테론 수준보다 적은 수준은 낮은 에너지, 무름, 우울증, 리비도 감소, 약함, 무기력, 여원 신체 및 골 질량의 손실 및 음위와 관련이 있다. 제2 안드로젠인 디하이드로테스토스테론(DHT)은 테스토스테론으로부터 생성된다. DHT는 효능있는 안드로젠이다. 이것은 전립선 성장과 관련이 있다고 믿어지며 이를 형성하는 효소의 억제제는 전립선 비대 및 양성 전립선 과형성을 치료하는데 사용되어 왔다.

테스토스테론은 신체에서 급속히 대사된다. 간장은 대부분의 경구 투여된 테스토스테론을 전신 혈액 순환에 이르기 전에 대사시키기 때문에, 대량의 경구 투여가 목적하는 효과를 달성하기 위해 필요하다. 어느 정도로, 이러한 어려움은 지방산 에스테르 형태의 약물을 사용하고, 이를 근육내 주사함으로써 극복될 수 있으나, 그럼에도 불구하고, 여전히 200 mg의 투여량이 주간 또는 격주간 간격으로 투여되어야 한다. 테스토스테론이 피부 패치에 의해 투여될 수 있지만, 낮은 활성 및 신속한 대사로 인해 큰 패치가 사용되어야 한다. 최근에, 투과율이 향상된 등에 부착하는 패치가 보고되었으나, 이것은 여전히 2개의 큰, 즉, 11.5 in²의 총 면적에 대해 37 cm² 패치 또는 보통 놀이용 카드보다 약 30% 큰 면적을 사용할 필요가 있다.

따라서, 작은 피부용 패치, 이식될 수 있는 장치의 사용 또는 심지어 경구 또는 협측 투여와 같은 투여를 보다 용이하게 하는, 테스토스테론에 비해 효능이 향상된 안드로겐 화합물에 대한 필요성이 있다.

<발명의 요약>

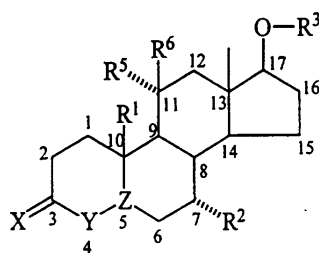
본 발명에 따라 테스토스테론에 비해 향상된 활성을 나타내는 안드로겐 스테로이드 화합물이 제공된다.

또한, 본 발명은 안드로겐 스테로이드 화합물의 제조 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 안드로겐 스테로이드 화합물 및 그를 함유하는 조성물을 투여하기 위한 치료 방법을 제공한다.

따라서, 상기 목적 및 기타 목적이 고리 넘버링 시스템 및 하기 화학식 I을 갖는 안드로겐 스테로이드 화합물에 의해 제공된다.

화학식 I



식중, R¹은 H 또는 저급 알킬이고,

Y-Z는 CH=C 또는 CH₂-CH(여기서, H는 고리의 α-배향임)이거나, Y-CH(여기서, H는 고리의 α-배향임)이고, 이 때, Y는 S, O 또는 NR¹⁰(여기서, R¹⁰은 H 또는 저급 알킬임)이고,

R²는 비치환된 저급 알킬 또는 플루오로-치환된 저급 알킬인 α-치환기이고,

R³는 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐 또는 C₂-C₈ 알키닐이거나, 치환 또는 비치환된 C₄-C₈ 시클로알킬이거나, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₈ 아릴이거나, 치환 또는 비치환된 5 내지 15원 헤테로사이클이며, 상기 기는 어느 것이나 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있거나, 또는

R³는 H 또는 아실 기 (CO)-R⁴이고, 이 때, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐 또는 C₂-C₁₈ 알키닐이거나, C₄-C₁₈ 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, C₆-C₁₈ 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 5 내지 15원 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고(이때, R⁴는 임의로는 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있음),

R⁵는 α-H이고, R⁶는 임의로 치환된 β-저급 알킬, 알케닐 또는 알키닐이거나, R⁵R⁶는 =CH₂이고,

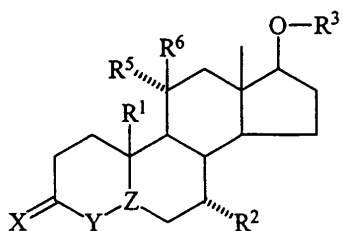
X는 O, H₂, (H,OH) 또는 (H₁,OCOR⁴)(여기서, R⁴는 상기 정의된 바와 같음)이거나, (H, OR³)(여기서, R³는 상기 정의된 바와 같음), NOR⁷(여기서, R⁷은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐 또는 C₂-C₈ 알키닐이거나, C₄-C₈ 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, C₆-C₁₈ 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 5 내지 15원 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고, 이때, R⁷은 임의로는 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있음)이거나, X는 (OR⁸, OR⁹)(여기서, R⁸ 및 R⁹는 저급 알킬이거나, (OR⁸, OR⁹)은 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하며 임의로는 저급 알킬, 1 내지 2개의 헤테로원자 또는 할로젠으로 치환된 시클릭 구조임)이다.

<바람직한 실시 양태의 상세한 설명>

본 발명에 따라, 테스토스테론에 비해 놀랍게 향상된 활성을 나타내는 특정 안드로겐 스테로이드 화합물이 제공된다. 본 발명의 화합물의 향상된 효능으로 인해, 그의 투여가 매우 용이하다. 예를 들어, 본 발명에 의해, 피부 투여에 필요한 피부 패치의 크기를 상당히 감소시키는 것이 가능하다. 또한, 이는 패치의 설계에 있어 보다 큰 유연성을 제공한다. 더욱이, 본 발명의 화합물은 주사후 장시간 지속되는 효과를 나타낸다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I의 안드로겐 스테로이드 화합물을 제공한다.

<화학식 I>



식중, R¹은 H 또는 저급 알킬이고,

Y-Z는 CH=C 또는 CH₂-CH(여기서, H는 고리의 α-배향임)이거나, Y-CH(여기서, H는 고리의 α-배향임)이고, 이 때, Y는 S, O 또는 NR¹⁰(여기서, R¹⁰은 H 또는 저급 알킬임)이고,

R²는 비치환된 저급 알킬 또는 플루오로-치환된 저급 알킬인 α-치환기이고,

R³는 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐 또는 C₂-C₈ 알키닐이거나, 치환 또는 비치환된 C₄-C₈ 시클로알킬이거나, 치환 또는 비치환된 C₆-C₁₈ 아릴이거나, 치환 또는 비치환된 5 내지 15원 헤테로사이클이며, 상기 기는 어느 것이나 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 더 치환될 수 있거나, 또는

R³는 H 또는 아실 기인 (CO)-R⁴이고, 이 때, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 알킬, C₂-C₁₈ 알케닐 또는 C₂-C₁₈ 알키닐이거나, C₄-C₁₈ 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, C₆-C₁₈ 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 5 내지 15원 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고(이때, R⁴는 임의로는 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있음),

R⁵는 α-H이고, R⁶는 임의로 치환된 β-저급 알킬, 알케닐 또는 알키닐이거나, R⁵R⁶는 =CH₂이고,

X는 O, H₂, (H,OH) 또는 (H,OCOR⁴)(여기서, R⁴는 상기 정의된 바와 같음)이거나, (H, OR³)(여기서, R³는 상기 정의된 바와 같음), NOR⁷(여기서, R⁷은 H 또는 임의로 치환된 C₁-C₈ 알킬, C₂-C₈ 알케닐 또는 C₂-C₈ 알키닐이거나, 치환 또는 비치환된 C₄-C₈ 시클로알킬이거나, C₆-C₁₈ 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 치환 또는 비치환된 5 내지 15원 헤테로사이클이고, 이때, R⁷은 임의로는 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있음)이거나, X는 (OR⁸, OR⁹)(여기서, R⁸ 및 R⁹는 저급 알킬이거나, (OR⁸, OR⁹)은 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하며 임의로는 저급 알킬, 1 내지 2개의 헤테로원자 또는 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환된 시클릭 구조임)이다.

상기 화학식에서, R¹은 H이고, R²는 CH₃이고, R³는 H 또는 아실 기인 화학식 R⁴(CO)(이 때, R⁴는 CH₃, C₂H₅, n-C₆H₁₃, (CH₃)₂CH, 시클로펜틸-CH₂-CH₂, 트랜스-(4-n-부틸)시클로헥실, n-C₉H₁₉, (CH₂)₂(CO)(CH₂)₅CH₃, 페닐-CH₂ 또는 3-피리딜임)이거나, R³는 CH₃, C₂H₅, CH₂OCH₃, Si(CH₃)₃, CCl₃-CH(OH) 또는 2-테트라히드로피라닐이고, R⁵는 α-H이고, R⁶는 β-CH₃이거나, R⁵R⁶는 =CH₂이고, X는 O, NOH 또는 NOCH₃이다.

더욱 바람직하게는, 7α,11β-디메틸-17β-히드록시에스트르-4-엔-3-온, 17β-히드록시-7α-메틸-11-메틸렌에스트르-4-엔-3-온, 7α,11β-디메틸-17β-헵타노일-옥시에스트르-4-엔-3-온, 7α,11β-디메틸-17β-[(2-시클로펜틸에틸)카르보닐]옥시]에스트르-4-엔-3-온, 7α,11β-디메틸-17β-(펜아세틸옥시)에스트르-4-엔-3-온, 7α,11β-디메틸-17β-[(트랜스-4-(n-부틸)시클로헥실)카르보닐]옥시]에스트르-4-엔-3-온 및 7α,11β-디메틸-17β-히드록시-5α-에스트란-3-온과 같은 화합물이 언급될 수 있다.

본원 명세서에서, 용어 "저급 알킬" 및 "저급 알콕시"는 1 내지 8개의 탄소, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸을 의미한다. 용어 "시클로알킬"은 각각의 고리가 4 내지 12개의 탄소 원자를 함유하며, 임의로는 이중 결합 불포화를 함유하는 융합 또는 비융합된 한 개 이상의 고리를 가질 수 있는 시클릭 구조를 의미한다. 예를 들어, 단일 고리는 4 내지 12개의 탄소, 예를 들어, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로노닐, 시클로데실, 시클로운데실 또는 시클로도데실을 포함할 수 있다.

용어 "헤테로원자"는 산소, 질소, 황 또는 규소 원자를 의미한다.

또한, 용어 "치환된"은 일반적으로 본원 명세서에 정의된 저급 알킬 또는 알콕시, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소, 또는 플루오로와 같은 할로젠 또는 이들 양쪽으로 치환된 것을 의미한다.

본원 명세서에 사용되는 용어 "저급 알케닐" 및 "저급 알키닐"은 일반적으로 2 내지 8개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소를 갖는 기를 의미한다. "저급 알케닐"의 예는 비닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐 또는 옥테닐이다. "저급 알키닐"의 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐 또는 옥티닐이다.

이외에, 본원 명세서에 사용되는 용어 "헤테로사이클"은 피라진, 피리미딘, 피리다진, 이미다졸, 이속사졸린, 피라졸, 피라졸리딘 또는 티아졸린과 같은, 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 임의의 헤테로시클릭 고리계를 의미한다. 5 내지 15원이라는 용어는 고리계에서 구조 코어 원자의 총 수가 5 내지 15인 것을 의미한다. 이에는 고리계에서 탄소 원자 및 헤테로원자, 및 치환체가 포함되며, 물론 수소는 아니다. 또한, 고리계는 상기 예시한 바와 같이 단일 고리로 이루어질 수 있거나, 융합된 고리계, 예를 들어, 퀴놀린, 또는 다수의 비융합된 고리, 예를 들어, 2-페닐피리딘으로 이루어질 수 있다.

상기 화학식으로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물은 일반적으로 11β-메틸기 또는 11-메틸렌기와 함께 7α-기를 함유한다. 일반적으로, 화학식 I의 잔기 R¹ 및 -OR³는 각각 β-배향에 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 일반적으로 17β-히드록실, 에테르 또는 에스테르기를 특징으로 한다. 일반적으로, 17β-에스테르 또는 에테르 화합물은 17β-히드록시 화합물의 예비-약물인 것으로 생각될 수 있다. 전자는 추측상 생체내에서 대사되거나 가수분해되어 후자를 형성한다.

또한, 본 발명의 화합물은 일반적으로 3-케토, -옥심 또는 -메톡심 기를 특징으로 한다.

일반적으로, R^2 는 저급 알킬 또는 불소로 치환된 저급 알킬이다.

R^3 는 H 또는 아실 기인 $(CO)-R^4$ 이고, 이 때, R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐 또는 C_2-C_{18} 알키닐이거나, C_4-C_{18} 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, C_4-C_{18} 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 5 내지 15원 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이며, 상기 각각은 어느 것이나 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있음),

R^6 는 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 저급 알키닐이고,

X는 O, H_2 , (H,OH) 또는 $(H,OCOR^4)$ (여기서, R^4 는 상기 정의된 바와 같음)이거나, (H, OR^3) (여기서, R^3 는 상기 정의된 바와 같음), 또는 NOR^7 (여기서, R^7 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐 또는 C_2-C_8 알키닐이거나, C_4-C_8 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, C_6-C_{18} 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 5 내지 15원 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고, 이때, R^7 은 임의로는 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로젠 원자 또는 이들 양쪽으로 치환될 수 있음)이거나, X는 (OR^8, OR^9) (여기서, R^8 및 R^9 는 저급 알킬이거나, (OR^8, OR^9) 은 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하며 임의로는 저급 알킬기, 1 또는 2개의 헤테로원자 또는 할로젠 원자로 치환된 시클릭 구조임)이다.

예를 들어, (OR^8, OR^9) 는 C-3 탄소 원자와 함께 에틸렌 글리콜 또는 2,2-디메틸 프로판-1,3-디올과 같은 케탈을 형성하는 시클릭 기일 수 있다.

예를 들어, R^3 는 $(CO)-R^4$ 이고, 이 때, R^4 는 임의로 치환된 C_1-C_{18} 알킬, C_2-C_{18} 알케닐 또는 C_2-C_{18} 알키닐이고, 그의 예는 알킬의 경우, 예를 들어, $(CO)-CH_3$, $(CO)-C_2H_5$, $(CO)-C_3H_7$, $(CO)-C_4H_9$, $(CO)-C_5H_{11}$, $(CO)-C_6H_{13}$ 또는 $(CO)-C_7H_{15}$ 이고; 알케닐의 경우, 예를 들어, $(CO)-CH_2-CH=CH_2$, $(CO)-CH=CH-CH_3$, $(CO)-CH_2-CH=CH-CH_3$, $(CO)-CH=CH-CH_2-CH_3$, $(CO)-CH_2-CH_2-CH=CH-CH_3$, $(CO)-CH=CH-(CH_2)_2-CH_3$ 또는 $(CO)-CH=CH-(CH_2)_3-CH_3$ 이고; 알키닐의 경우, 예를 들어, $(CO)-C\equiv C-CH_3$, $(CO)-CH_2-C\equiv C-CH_3$, $(CO)-CH_2-CH_2-CH_2-C\equiv C-CH_3$ 이다.

일반적으로, 상기 "치환된"의 정의와 일치하는 치환된 시클로알킬은 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로젠, 바람직하게는 플루오로로 치환된 시클로알킬이다.

또한, 본원 명세서에 사용되는 "아릴"은, 예를 들어, 18개 이하의 탄소를 갖는 페닐 또는 나프틸과 같은 카르보시클릭 방향족 기를 가리킨다.

안드로겐 스테로이드 화합물의 합성

본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물은 공지된 시약 및 반응을 사용하여 제조될 수 있다.

하기 제조 반응식이 예시되고 설명을 위한 것으로 제공되며 제한하기 위한 것은 아니다.

실시예 1

예를 들어, 7 α ,11 β -디메틸-17 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온을 공지된 화합물인 아드레노스테론(안드로스트-4-엔-3,11,17-트리온)으로부터 반응식 아래에 기재되는 하기 단계에 의해 합성될 수 있다. 아마도, 본 발명의 합성 방법의 가장 중요하고 일반적으로 적용되는 특징은 11-치환체(화학식 I에서 R^5 및(또는) R^6)의 도입전에 7 α -치환체(화학식 I에서 R^2)의 도입이다.

b) 유기금속 시약과 반응시킴으로써 메틸기의 1,6-부가 반응을 수행한 후, 산처리하는 단계,

c) 1,2-이중 결합을 도입하는 단계,

- d) 17-케톤을 보호하는 단계,
- e) 11-케톤기를 11-히드록실기로 환원시키는 단계,
- f) A-고리를 페놀로 방향족화시키는 단계,
- g) 페닐을 알콕시 아렌 화합물로 알킬화시키는 단계,
- h) 11-히드록시를 11-케톤으로 산화시키는 단계,
- i) 11-케톤을 11-트리메틸실릴메틸-n-알코올로 전환시키는 단계,
- j) 11-메틸렌으로 전환시키고 C-17에서 보호기를 제거하여 17-케톤을 얻는 단계,
- k) 11-메틸렌을 11 β -메틸로 환원시키는 단계,
- l) 17-케톤을 17 β -히드록실로 환원시키는 단계,
- m) 3-알콕시 아렌을 4-엔-3-온 계로 전환시키는 단계.

일반적으로 상기 형태전환을 수행하기에 필요한 시약은 동일한 알파벳 시스템을 사용하여 설명될 수 있다:

- a) 전기음성적으로 치환된 퀴논을 사용하여 수행하는 단계,
- b) 메틸리튬 구리 착물을 사용하여 수행하는 단계,
- c) 전기음성적으로 치환된 퀴논을 사용하여 수행하는 단계,
- d) 1,2 또는 1,3-디올과 산-촉매화 반응시켜 케탈을 형성하는 단계,
- e) 착물 금속 히드리드 시약을 사용하여 수행하는 단계,
- f) 금속/아렌 혼합물을 사용하여 수행하는 단계,
- g) 염기의 존재하에 알킬 할라이드 또는 활성화 알킬에스테르, 예를 들어, 술포네이트 에스테르를 사용하는 단계,
- h) 크롬 산화제를 사용하여 수행하는 단계,
- i) 트리알킬 실릴메틸 유기금속 시약을 사용하여 수행하는 단계,
- j) 산으로 처리하여 수행하는 단계,
- k) 금속-촉매화된 수소화 반응을 이용하여 수행하는 단계,
- l) 착물 금속 히드리드 시약을 사용하여 수행하는 단계, 및
- m) 아민 용매중의 용해성 금속을 사용한 후, 산으로 처리하여 수행하는 단계.

상기 예시된 반응은 하기 더욱 구체적으로 기재될 것이다.

더욱 구체적으로, 단계 a)의 퀴논은 무수 HCl 및 디옥산 용매의 존재하에 2,3-디클로-5,6-디시아노퀴논이고,

단계 b)의 메틸리튬 구리 착물은 메틸리튬, 및 브롬화제일구리의 디메틸 술피드 착물로부터 형성되고,

단계 c)의 퀴논은 2,3-디클로로-5,6-디시아노퀴논이고,

단계 d)의 디올은 에틸렌 글리콜이고, 산은 p-톨루엔 술폰산이고,

단계 e)의 착물 금속 히드ريد 시약은 리튬 트리(t-부톡시)알루미늄 히드ريد이고,

단계 f)의 금속/아렌 혼합물은 리튬/비페닐/디페닐메탄이고,

단계 g)의 알킬 할라이드는 메틸 요오다이드이고, 염기는 탄산칼륨이고, 용매는 메탄올이고,

단계 h)의 산화제는 피리디늄 크로메이트이고,

단계 i)의 유기금속은 트리메틸실릴메틸 마그네슘 클로라이드이고,

단계 j)의 산은 염산이고,

단계 k)의 수소화 반응은 촉매로서 산화알루미늄상의 로듐의 존재하에 수소를 사용하여 수행되고,

단계 l)의 환원은 소듐 보로히드라이드를 사용하여 수행되고,

단계 m)의 용해성 금속은 리튬이고, 용매는 암모니아이고, 산은 염산이다.

물론, 17 β -에스테르 또는 에테르 화합물은 공지된 에스테르화 반응 또는 에테르화 반응을 사용하여 제조될 수 있고, 반면에 3-옥심 또는 -메톡심 화합물은 옥심 및 메톡심의 형성을 위한 통상의 반응을 사용하여 3-케토 화합물로부터 제조될 수 있다.

상기 기재된 바와 같이, 상기 반응 순서는 공지된 시약 및 반응 단계를 사용한다. 그러나, 본 발명의 반응 순서는 본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물을 우수한 입체특이성을 가지면서 고수율로 제조한다. 특히 중요한 것은 메틸과 같은 11 β -기의 도입전에 메틸과 같은 7 α -기의 도입이다.

17 β -아세톡시-11 β -메틸에스트라-4,6-디엔-3-온과 MeLi/CuBr/Me₂S의 공액 메틸화 반응은 7 α -메틸을 제공했다:

11 β -메틸기의 부재하에 발견되는 본질적으로 완료된 7 α -메틸화 반응과 대조적으로 약 1:1의 7 β -메틸비. 따라서, 11 β -메틸기에 의한 β -측면 부가의 잠재적인 입체장애에 근거한 기대와 대조적으로, 11 β -메틸기는 이들 조건하에 7 β -메틸 부가를 향상시켰다. 그러나, 본원 명세서에 기재된 방법에 사용되는 접근 방법을 따를 때, 7 α -메틸 치환체는 고 입체특이성으로 도입되고, 또한 나중에 11 β -메틸 치환체가 고 입체특이성으로 도입된다.

스테로이드 합성의 일반적인 검토는 문헌(Organic Chemistry of Drug Synthesis, Chapter 10 "Steroid", D. Lednicer and L.A. Mitscher(Highly-Interscience 1977) 및 문헌(Encyclopedia of Chemical Technology, Vol.22 "Steroid", pp. 851-921(Wiley-Interscience, 1997))을 참조한다.

안드로겐 스테로이드 화합물의 용도

자연적으로 발생하는 안드로겐 호르몬은 제2 성징, 리비도 및 정자형성의 발달 및 유지에 필요하다. 또한, 이 안드로겐 호르몬은 근육 성장의 촉진과 유지에 동화 특성을 갖는다. 노화 또는 기타 질환으로 인해 이들 호르몬의 수준이 정상적인 수준보다 낮아질 수 있다. 이때, 에너지, 리비도 및 여윈 신체, 및 골 질량을 정상적인 수준으로 유지하기 위해서는 호르몬 대체 요법이 필요하다. 본 발명의 안드로겐 화합물은 그러한 요법에 사용될 수 있다. 또한, 다른 상태 또는 치료에도 안드로겐 화합물의 사용이 필요할 수 있다. 예를 들어, 남성 피임을 위한 접근법 중 하나는 테스토스테론 또는 그의 에스테르의 사용으로 고나도트로핀 생성 억제를 수반하여 무정자증 또는 펩정액증을 달성하는 것이다. 무정자증을 달성하는데 더욱 실용적이라고 여겨지는 것은 테스토스테론을 프로그스테틴과 함께 사용하는 것이며, 이때, 테스토스테론은 피임 효과에 기여할 뿐만 아니라 다른 방식으로 억제된 내인성 안드로겐을 대체한다. 고나도트로핀 방출 호르몬의 작용제 또는 바람직하게는 길항제의 투여는 정자 형성을 감소시키거나, 또한 테스토스테론 생성을 억제한다. 따라서, 이 결점을 보완하기 위해 테스토스테론 또는 다른 안드로겐이 제공되어야 한다. 또한, 항에스트로겐은 수컷 동물에서 불임을 야기한다. 이들의 사용시

에는 안드로겐의 부가가 필요할 수도 있고 필요하지 않을 수도 있다. 따라서, 안드로겐은 단독으로 또는 상기에서 언급한 다른 제제 또는 다른 화합물과 함께 남성의 생식을 조절하는데 유용하다. 본 발명의 안드로겐 스테로이드는 신체 상태가 내인성 안드로겐 호르몬의 부가 또는 보조를 필요로 하는 어느 경우라도 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명의 화합물의 효능이 테스토스테론에 비해 향상되어 있으므로, 본 발명의 화합물은 테스토스테론보다 훨씬 더 적은 투여량으로 투여할 수 있고, 이는 본 발명의 화합물의 투여를 훨씬 용이하게 한다.

본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물은 경구, 협측, 근육내, 피하 이식, 피부 패치 또는 심지어 흡입과 같은 임의의 통상적인 방식으로 투여될 수 있다. 이들 화합물은 자체로 또는 조성물로서 기타 활성 또는 불활성 성분과 함께 투여될 수 있다.

조성물로서 사용되는 경우, 본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물은 스테로이드 조성물에 대해 당업계의 숙련자에게 공지된 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

예를 들어, 안드로겐 스테로이드 화합물은 미국 특허 제3,828,106호, 제3,767,685호, 제3,658,789호 및 제3,441,559호에 기재된 바와 같이 제조될 수 있고, 이들 모두는 본원 명세서에 완전히 참고로 포함된다.

따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물을 함유하는 조성물을 제공한다. 다른 치료상 또는 생식상 활성제, 예를 들어, 프로게스틴, 고나도트로핀을 방출하는 호르몬의 동족체, 항에스트로겐 또는 다른 동화성 스테로이드가 이들 조성물에 포함될 수 있거나 본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물과 함께 투여될 수 있다. 프로게스틴의 예는 레보노르게스트렐, 싸이프로테론 아세테이트(또한 항안드로겐) 및 메드록시프로게스테론 아세테이트이다. 고나도트로핀을 방출하는 호르몬 동족체의 예는 류프롤라이드(leuprolide) 아세테이트(작용제) 및 세트로렐릭스(cetrorelix)(길항제)이다. 항에스트로겐의 예는 7 α -(9-(4,4,5,5,5-펜타플루오로펜틸술폰피닐)노닐)에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,17 β -디올이다. 다른 동화성 스테로이드의 예는 테스토스테론, 옥산드로론, 난드로론 및 플루옥시메스테론이다. 그러나, 임의의 프로게스틴, 동족체 또는 고나도트로핀 방출 호르몬, 항에스트로겐 또는 기타 동화성 스테로이드가 본 발명의 스테로이드와 함께 사용될 수 있다.

물론, 17 β -에스테르 또는 에테르 화합물이 공지된 에스테르화 반응 또는 에테르 반응을 사용하여 제조될 수 있고, 반면에 3-옥심 또는 -메톡심 화합물은 통상의 반응을 사용하여 3-케토 화합물로부터 제조될 수 있다.

7 α ,11 β -디메틸-17 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온(7 α ,11 β -디메틸-19-노르테스토스테론)의 합성을 위한 실험 세부 사항

7 α ,11 β -디메틸-19-노르테스토스테론의 바람직한 합성 방법은 차트 A에 기재된다. 상업적으로 시판되는 출발 물질인 아드레노스테론(A-1)을 산성 2,3-디클로로-5,6-디시아노퀴논(DDQ)로 처리하여 $\Delta^{4,6}$ -디엔 화합물(A-2)로 순조롭게 변형시켰다. A-2의 공액 메틸화를 통해 목적하는 7 α -메틸 화합물(A-3)을 얻었다. 산 부재하에 DDQ로 A-3를 처리하여 $\Delta^{1,4}$ 화합물(A-4)을 얻었다. 표준 케탈화 반응을 통해 17-케탈(A-5)을 얻었고, 이것을 리튬 트리-*t*-부톡시알루미늄 히드라이드로 처리하여 11 β -알코올(A-6)로 환원시켰다. 고리 A 방향족화를 디페닐 리튬으로 처리시 순조롭게 진행시켜 페놀성 화합물(A-7)을 얻었다. 표준 조건하에 메틸화(MeI/K₂CO₃)를 통해 3-메톡시 화합물(A-8)을 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼에서, 3-메톡시기에 대한 3.78 ppm에서 날카로운 단일 피크의 관찰과 함께 방향족 양성자의 나타남과 19-메틸 양성자의 사라짐은 생성물이 소망하는 것이라는 것을 확실히 나타내었다. 피리디늄 클로로크로메이트(PCC)로 A-8을 산화시켜 11-케톤(A-9)을 얻었다. 11-케톤(A-9)을 트리메틸실릴 메틸마그네슘 클로라이드로 처리하여 11-카르비놀(A-10)을 얻고, 이것을 11-메틸렌 화합물(A-11)로 우수한 수율로 가수분해하였다. 촉매로서 로듐을 사용한 A-11의 촉매 수소화 반응은 유일한 생성물로서 11 β -메틸 화합물(A-12)을 제공하였다. NaBH₄를 사용하여 환원시킨 후, 17-알코올(A-13)에 비르히(Birch) 환원을 수행하였다. 생성된 디엔올 에테르를 산 처리로 가수분해하여 7 α ,11 β -디메틸-19-노르테스토스테론을 얻었다. 실험의 세부사항을 하기에 모든 실시예에 사용되는 하기 일반적 과정과 함께 나타내었다.

용점을 토마스 코플러 마이크로 핫 스테이지(Thomas Kofler Micro Hot Stage) 용점 장치상에서 측정하고 보정하였다. 전자 충격 질량 스펙트럼을 70 eV에서 기록하고, 양성자 자기 공명(¹H NMR) 스펙트럼을 내부 표준물질로서 테트라메틸실란(TMS)를 사용하여 100 MHz 또는 60 MHz에서 얻고, 적외선(IR) 스펙트럼을 퍼킨-엘머(Perkin-Elmer) 467 격자 적외선 분광계에 의해 기록하였다. 캐리(Cary) 14 기록 분광계를 사용하여 자외선(UV) 자료를 얻고, 크로모소르브(Chromosorb) W AWS상에 3.8% OV-17의 1.8 m 칼럼 또는 바라포트(Varaport) 30상에 OV-17(1%)/QF-1(1%)의 1.8 m 칼럼, 250°C의 칼럼 온도 및 23 내지 27 mL/분의 헬륨 담체를 사용하여 기액 크로마토그래피(GLC) 분석을 수행하였

다. 6000A 펌프, U6K 주사기 및 쇠펠(Schoeffel) GM 770/SF 770 디텍터 시스템이 있는 워터스(Waters) 660 솔벤트 프로그래머를 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 사용하였다. 통상적으로, 분석 박층 크로마토그래피(TLC)를 EM 시약 실리카겔 60F-254로 예비코팅된 TLC 플레이트(0.25 mm 두께)와의 반응을 모니터하는데 사용하였다. 예비 플레이트상에 정제를 아날테크(Analtech)사의 유니플레이트(Uniplate)가 예비코팅된 박층 크로마토그래피 플레이트(1.0 mm 두께)상에 수행하였다. ICN 파마슈티칼스(Pharmaceuticals)가 제조한 건조 칼럼 실리카겔을 EM 예비 충전된 실리카겔 칼럼에서와 같이 칼럼 크로마토그래피 정제에 사용하였다. 특정한 장치, 장치 세팅 및 크로마토그래피 매체에 대한 언급은 예시를 위한 것이며 제한하기 위한 것은 아니다.

안드로스타-4,6-디엔-3,11,17-트리온(A-2)

아드레노스테론(안드로스트-4-엔-3,11,17-트리온, A-1, 50 g, 166.7 mmol)을 디옥산(1200 ml, 무수)중에 용해시키고, 이것을 아르곤하에 10°C의 HCl 기체로 포화시키고, 염화수소로 포화된 디옥산(450 ml)중의 2,3-디클로로-5,6-디시아노퀴논(DDQ, 50 g, 220 mmol)의 냉각된 용액을 교반된 용액에 서서히 가하였다. 고체 디히드로-DDQ가 용액으로부터 신속히 분리되었다. 1.5시간 후, 혼합물을 소결된 유리 깔대기에 여과시키고, 대부분의 디옥산을 감압하에 증발시키고, 잔사에 용출 용매로서 클로로포름을 사용하여 실리카겔(1000 g)상에서 크로마토그래피를 수행하였다. 용출액의 증발로부터 얻은 황색 물질은 48.7 g의 디엔 화합물(A-2)이었다:

mp

237 °C; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 278 nm (ϵ 24,600); IR (CHCl₃) 1745 (17-C=O), 1705 (11-C=O) 및

1650 (3-공액 C=O) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.92 (s, 3, 18-CH₃), 1.32 (s, 3, 19-CH₃), 5.63

(s, 1, 4-H) 및 6.13 (s, 2, 6- 및 7-H); m/z 298 (M⁺).

7 α -메틸안드로스트-4-엔-3,11,17-트리온(A-3)

디메틸설피드/브롬화제일구리 착물(389.0 g, 1.89 mol)을 10°C의 아르곤 분위기하에 디메틸설피드(175 ml)를 함유하는 무수 에테르(1500 ml)중에 현탁시켰다. 마지막 미량의 황색 침전물이 용해될 때까지 에테르중의 메틸리튬(1.7 mol)을 적가하였다. 무수 테트라히드로푸란(THF, 1250 ml)중의 디엔(A-2)(57.0 g, 191 mmol)의 용액을 10°C의 교반된 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 얼음 냉각된 포화 염화암모늄 용액(2000 ml) 내로 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트(4×500 ml)로 추출하였다. 추출물을 모아 물(2×500 ml)로 세척하고, 황산나트륨 상에 건조하고, 증발시켜 79.9 g의 조 Δ^5 -생성물을 얻었다. 정제하지 않고, 조 생성물을 메탄올(1000 ml)중에 용해시키고, 10%의 염산(100 ml)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후, TLC는 본질적으로 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 5 중량%의 중탄산나트륨 수용액(1000 ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(4×500 ml)로 추출하였다. 추출물을 모아 물(2×500 ml)로 세척하고, 황산마그네슘상에 건조하고, 농축시켜 66.4 g의 조 생성물을 얻었다. 변형된 칼럼 크로마토그래피(1000 g의 실리카겔, 클로로포름)를 통한 정제를 통해, 대부분의 착색을 제거하고, 화합물을 아세톤으로부터 재결정화시켜 GLC로 ~95% 순도인 모아진 총 21.2 g(36% 수율)의 A-3를 얻었다:

mp 235-

237 °C; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 238 nm (ϵ 12,560); IR (CHCl₃) 1740 (17-C=O), 1708 (11-C=O) 및

1665 (3-에논) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.71 (s, 1, 4-H), 1.40 (s, 3, 19-CH₃), 0.90 (d, 3, J = 7

Hz, 7 α -CH₃), 0.84 (s, 3, 18-CH₃); m/z 314 (M⁺).

7 α -메틸안드로스타-1,4-디엔-3,11,17-트리온(A-4)

새롭게 증류된 벤젠 800 ml중의 7 α -메틸아드레노스테론(A-3)(20.7 g, 70.2 mmol)의 용액에 20 g(78 mmol)의 DDQ를 1회로 가하였다. 연분홍색 용액을 N₂하에 교반하고, 20시간 동안 환류시켰다. 냉각시, 디히드로-DDQ를 여과시키고, 150 ml의 벤젠으로 세척하였다. 여액 및 세척액을 모아 농축시켜 점착성이 있는 질은 발포체로 얻었고, 이것을 용매계로서 아세톤-클로로포름(1:19)을 사용하여 실리카겔(1.2 kg)의 건조 칼럼상에 크로마토그래피를 수행하였다. 목적하는 분획을 모아서 농축시켜 10.0 g(이론치의 49%)의 최종 생성물(A-4)을 얻었다:

mp 257-259 °C; UV

(MeOH) $\lambda_{\max}$ 238 nm (ϵ 13,500); IR (CHCl₃), 1742 (17-C=O), 1710 (11-C=O), 1662 (3-C=O) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.6 (d, 1, J = 10 Hz, 1-H), 6.1 (dd, 1, J = 10, 1 Hz, 2-H), 6.05 (br s, 1, 4-H),

1.45 (s, 3, 19-CH₃), 0.9 (s, 3, 18-CH₃), 0.85 (d, 3, J = 5 Hz, 7 α -CH₃); m/z 312 (M⁺).

17,17-에틸렌디옥시-7 α -메틸안드로스타-1,4-디엔-3,11-디온(A-5)

딘-스타크(Dean-Stark) 트랩 및 응축기가 장착된 500 ml 둥근 바닥 플라스크내로, 무수 톨루엔 300 ml중의 7 α -메틸- Δ^1 -아드레노스테론(A-4) 2.8 g(9.0 mmol), 25 ml의 에틸렌 글리콜 및 250 mg의 p-톨루엔술폰산 일수화물을 가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 톨루엔을 딘-스타크 트랩으로부터 때때로 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 생성물을 에테르 및 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 모아 희석된 NaHCO₃(5 중량%) 용액으로 세척하고, Na₂SO₄(무수)상에 건조시키고, 농축시켜 3.0 g의 조 반응 생성물을 얻었고, 이것을 건조 칼럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 2.3 g(이론치의 72%)의 목적하는 케탈(A-5)을 얻었다:

mp 210-213 °C; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 238 nm (ϵ 13,100); IR (CHCl₃), 1705 (11-C=O),

1662 (3-C=O) cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.7 (d, 1, J = 10 Hz, 1-H), 6.15 (dd, 1, J = 10, 1 Hz, 2-H),

6.0 (br s, 1, 4-H), 3.8 (s, 4, 17-케탈), 1.45 (s, 3, 19-CH₃), 0.8 (s, 3, 18-CH₃), 0.78 (d, 3, J = 6 Hz,

7 α -CH₃); m/z 356 (M⁺).

17,17-에틸렌디옥시-11 β -히드록시-7 α -메틸안드로스타-1,4-디엔-3-디온(A-6)

리튬 트리-t-부톡시알루미늄 히드라이드(4.5 g, 17.2 mmol)를 30 ml의 새롭게 증류된 테트라히드로푸란(THF)중에 용해시켰다. 0°C의 이 히드라이드 용액에 N₂하에 25 ml의 THF중의 A-5(2.3 g, 6.9 mmol) 용액을 1시간에 걸쳐 가하였다. 투명한 누르스름한 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 이 단계에서, TLC는 출발 물질의 단지 1/3만이 반응했다는 것을 나타내었다. 혼합물을 밤새도록 교반한 후, 2 ml의 5 중량% NaOH 용액을 0°C에서 가하였다. 흐린 혼합물을 1시간 더 교반하고, 생성물을 클로로포름으로 추출하고, NaHCO₃로 세척하였다. 용매를 제거하여 2.2 g의 조 반응 생성물을 얻고, 이것을 건조 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 5% 아세톤-클로로포름)를 통해 정제하여 1.8 g(이론치의 78%)의 11-OH 화합물(A-6)을 얻었다:

mp 242-244 °C, UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 241 nm (ϵ 14,000); IR (CHCl₃), 1660 (3-C=O) cm⁻¹; ¹H

NMR (CDCl₃) δ 7.1 (d, 1, J = 10 Hz, 1-H), 6.1 (dd, 1, J = 10, 2 Hz, 2-H), 5.9 (br s, 1, 4-H), 4.5

(br, s, 1, 11 α -H), 3.8 (s, 4, 17-케탈), 1.4 (s, 3, 19-Me), 1.1 (s, 3, 18-Me), 0.75 (d, 3, J = 6 Hz, 7 α -

Me).

17,17-에틸렌디옥시-7 α -메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔-3,11 β -디올(A-7)

응축기 및 부가 깔대기가 장착된, 불꽃 건조된 250 ml의 3개의 neck의 둥근 바닥 플라스크내로, 2.5 g의 비페닐, 16 ml의 디페닐메탄 및 80 ml의 새롭게 증류된 테트라히드로푸란을 두었다. 혼합물을 가열하여 환류시키고, 약 0.5 g(71 mg 원자)의 리튬 와이어를 부분적으로 가하였다. 10분내에, 급격한 부가물의 질은 하늘-녹색의 특징이 나타났다. 질은 하늘색 용액을 격렬한 교반으로 30분 동안 교반시킨 후, 25 ml의 테트라히드로푸란중의 A-6의 용액(1.85 g, 15.35 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 15분 동안 환류상태로 교반한 후, 0°C로 냉각시키고, 주의 깊게 메탄올 및 물로 분해하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 클로로포름중에 용해시키고, 5 중량%의 NaHCO₃ 용액으로 세척하였다. 용매를 증발하여 4.5 g의 조 반응 생성물을 얻고, 이것을 건조 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 15% 아세톤-클로로포름)를 통해 정제하여 1.5 g(이론치의 82%)의 목적하는 페놀성 화합물(A-7)을 얻었다:

mp 106-108 °C; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 280 (ϵ 2100), 224 nm

(6500); ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.05 (br d, 1, J = 8 Hz, 1-H), 6.5 (br d, 1, J = 8 Hz, 2-H), 6.45 (br

s, 1, 4-H), 4.7 (br, s, 1, 11-H), 3.8 (br s, 4, 17-케탈), 1.1 (s, 3, 18-Me), 0.80 (d, 3, J = 6 Hz, 7 α -

CH₃); m/z 344 (M⁺).

17,17-에틸렌디옥시-3-메톡시-11β-히드록시-7α-메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔(A-8)

응축기가 장착된, 50 ml의 둥근 바닥 플라스크내로, 25 ml의 메탄올중에 페놀성 화합물(A-7)(1.5 g, 14.4 mmol) 및 5.0 g의 탄산칼륨을 가하였다. 격렬한 교반하에, 메틸 요오다이드(6.0 ml)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 아르곤하에 1.5시간 동안 환류시켰다. TLC는 반응이 완료되었다는 것을 나타내었다. 용매를 감압하에 제거하였다. 물로 희석한 후, 생성물을 에틸 아세테이트(3×)로 추출하고, Na₂SO₄ 상에 건조하였다. 용매를 증발하여 1.4 g(이론치의 90%)의 목적하는

3-메톡시 화합물(A-8)을 얻었다. ¹H NMR 스펙트럼에서 3.8 ppm 근처에서 날카로운 단일 피크가 나타남으로써 올바른 생성물을 나타내었다.

3-메톡시-17,17-에틸렌디옥시-7α-메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔-11-온(A-9)

피리디늄 클로로크로메이트(2.5 g, 11.6 mmol)를 새롭게 증류된 메틸렌 클로라이드 25 ml중에 현탁시켰다. 20 ml의 CH₂Cl₂중에 11-히드록시 화합물(A-8)(1.4 g, 3.91 mmol)의 용액을 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 100 ml의 디에틸 에테르중에 부었다. 플라스크중에 잔류하는 흑색 잔사를 3개의 50 ml 부의 에테르로 세정하였다. 에테르성 용액 및 세척액을 모아서, Na₂SO₄ 상에 건조하고, 농축시켜 1.5 g의 조 반응 생성물을 얻고, 이것을 건조 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 5% 아세톤-클로로포름)를 수행하여 1.1 g(이론치의 79%)의 목적하는 11-케토 화합물(A-9)을 얻었다:

mp 72-74 °C; IR (CHCl₃); 1705 (11-C=O), cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.76 (s, 3, 3-OCH₃), 3.88 (br d, 4, 17-케탈), 0.90 (d, 3, J = 6 Hz, 7α-CH₃),

0.88 (s, 3, 18-CH₃); m/z 356 (M⁺).

3-메톡시-7α-메틸-11-메틸렌에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온(A-11)

무수 디에틸 에테르 20 ml중의 클로로메틸트리메틸실란 17 ml 용액을 무수 에테르 15 ml중의 마그네슘(1.6 g)의 현탁액에 약 1시간에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 외부 가열없이 바로 환류 온도에서 유지하였다. 30 ml의 무수 디에틸 에테르중의 11-케토 화합물(A-9)(1.2 g, 3.40 mmol) 용액을 서서히 가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각 후, 혼합물을 얼음 냉각 NH₄Cl 용액(15 중량%)에 부었다. 생성물을 에틸 아세테이트 및 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 모아 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에 건조하고 농축시켜 건조시켰다. 정제없이, 얻어진 조 카르비놀(A-10)을 30 ml의 아세톤중에 용해시키고, 10 ml의 염산 용액(10 중량%)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트 및 에테르로 추출하였다. 추출물을 모아 NaHCO₃(5 중량%) 용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 1.0 g(이론치의 95%)의 11-메틸렌 화합물(A-11)을 얻었다:

mp 144-146 °C; IR (CHCl₃), 1740 (17-C=O), cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.1 (br d, 1, J = 10 Hz,

1-H), 6.65 (dd, 1, J = 10, 1 Hz, 2-H), 6.5 (s, 1, 4-H), 4.9 (s, 2, 11-CH₂), 3.75 (s, 3, 3-OCH₃), 0.89

(s, 3, 18-CH₃), 0.84 (d, 3, J = 6 Hz, 7α-CH₃); m/z 310 (M⁺).

3-메톡시-7α,11β-디메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온(A-12)

11-메틸렌 화합물(A-11)(1.0 g, 3.22 mmol)을 무수 에틸 아세테이트 75 ml중에 용해시키고, 1.0 g의 5% 알루미늄산화물 촉매로 처리하였다. 혼합물을 수소 1기압하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응의 진행 정도를 1.8 m, 3.8% OV-17 칼럼을 사용하여 GLC로 모니터링하였다. 촉매를 여과하고, 여액 및 세척액을 농축시켜 1.00 g의 조 반응 생성물을 얻고, 이것을 건조 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 5% 아세톤-클로로포름)에 의해 정제하여 0.88 g(이론치의 87%)의 목적하는 11β-메틸 화합물(A-12)을 얻었다:

mp 114-115 °C; IR (CHCl₃),

1740 (17-C=O), cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.0 (br d, 1, J = 10 Hz, 1-H), 6.6 (dd, 1, J = 10, 2 Hz,

2-H), 6.5 (s, 1, 4-H), 0.95 (d, 3, J = 4 Hz, 11β-CH₃), 0.92 (s, 3, 18-CH₃), 0.90 (d, 3, J = 6 Hz, 7α-

CH₃); m/z 312 (M⁺).

3-메톡시-17β-히드록시-7α,11β-디메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔(A-13)

50 ml의 에탄올중에 17-케톤(A-12)(0.80 g, 2.56 mmol)을 0℃의 0.6 g(18.2 mmol)의 소듐 보로히드라이드로 처리하였다. TLC가 나타내는 바와 같이, 반응이 20분내에 종결되었다. 에탄올을 감압하에 제거하고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 모아 황산나트륨상에 건조시키고, 농축시켜 0.75 g(이론치의 93%)의 백색 발포체(A-13)을 얻었다:

mp 130-131 °C; UV (MeOH)

$\lambda_{\max}$ 278 (ϵ 1700), 288 (1510), 222 nm (6000); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.0 (d, 1, J = 10 Hz, 1-H), 6.05 (dd, 1, J = 10, 2 Hz, 2-H), 6.5 (s, 1, 4-H), 3.6 (m 1, 17-H), 0.9 (s, 3, 18-CH₃), 0.82 (d, 3 J = 5 Hz, 11β-CH₃), 0.78 (d, 3, J = 6 Hz, 7α-CH₃); m/z 314 (M^+).

7α,11β-디메틸-19-노르테스토스테론(A-14, RTI-1176-012)

액체 암모니아(150 ml)를 건조-얼음-아세톤 응축기, 적가 깔대기 및 질소 입구를 갖춘 500 ml의 둥근 바닥 플라스크에 응축시켰다. 격렬하게 교반된 암모니아 용액에 약 1.2 g(171 mg-atm)의 리튬 와이어를 가하였다. 질은 하늘색 액체 암모니아 및 리튬 착물 용액을 1시간 더 -78℃에서 교반하였다. 20 ml의 새롭게 증류된 테트라히드로푸란 및 20 ml의 t-부틸 알코올중의 스테로이드(A-13)(0.75 g, 2.39 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 질은 하늘색이 반응 내내 유지되었다. 메탄올을 질은 하늘색이 사라질때까지 주의깊게 가하였다. 과량의 암모니아를 질소 스트림하에 증발시켰다. 백색 잔사를 물중에 용해시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 클로로포름을 사용하여 수성상으로부터 추출하였다. 추출물을 모아 물로 세척하고, 황산나트륨상에 건조시키고, 증발시켜 0.72 g의 에놀 에테르를 얻고, 이것을 50 ml의 메탄올중에 용해시키고, 15 ml의 10 중량% 염산 용액으로 처리하였다. 혼합물을 80℃로 4시간 동안 가온하였다. TLC는 출발 물질보다 낮은 R_f 값을 갖는 확실한 UV-켄칭 점을 나타내었다. 반응 혼합물을 얼음으로 냉각된 5 중량%의 중탄산나트륨 용액상에 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 추출물을 물로 세척하고, 황산나트륨상에 건조시키고, 증발시켜 0.70 g의 조 반응 생성물을 얻었다. 용매계로서 5% 아세톤-클로로포름을 사용하는 건조 깔럼 크로마토그래피 및 예비 TLC 정제를 통해 0.4 g(이론치의 55%)의 최종 생성물(A-14)(7α,11β-디메틸-19-노르테스토스테론)을 얻었다:

mp 149-151 °C; UV (MeOH) $\lambda_{\max}$ 242 nm (ϵ 11,700); IR (CHCl_3), 3450 (17-OH), 1665 (3-에논) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3), (100 MHz) δ 5.86 (br, s, 1, 4-H), 3.63 (br t, 1, J = 7 Hz, 17α-H), 1.08 (d, 3, J = 7 Hz, 11β-CH₃), 0.89 (s, 3, 18-CH₃), 0.7 (d, 3, J = 7 Hz, 7α-CH₃);

m/z 302 (M^+), 고 분해능 MS: 실측치, 302.2243; 이론치 $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_2$, m/z 302.2247.

실시에 2. 17β-히드록시-7α-메틸-11-메틸렌에스트르-4-엔-3-온 (7α-메틸-11-메틸렌-19-노르테스토스테론)의 합성

3-메톡시-7α-메틸-11-메틸렌에스트르-1,3,5(10)-트리엔-17-온(A-11)에 17-케톤기의 소듐 보로히드라이드 환원을 수행하고, 리튬/ $\text{NH}_3(l)$ 를 사용하여 비르히 환원을 수행하고, 산 가수분해 및 표제 화합물로 재배열을 수행하였다. 실험의 세부 사항은 하기와 같다:

8 ml의 에탄올중의 11-메틸렌 케톤(A-11)(100 mg, 0.28 mmol)을 0℃의 소듐 보로히드라이드(100 mg, 3.0 mmol)로 처리하였다. TLC가 나타내는 바와 같이, 반응이 20분 지나 종결되었다. 에탄올을 감압하에 제거하였다. 잔사를 물로 희석시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 클로로포름을 사용하여 수성상으로부터 추출하였다. 추출물을 모아 황산나트륨(무수)상에 건조시키고, 농축시켜 105 mg의 17β-히드록시-7α-메틸-11-메틸렌-3-메톡시에스트라-1,3,5(10)-트리엔($^1\text{H NMR}$ 3.80 ppm에서 넓은 삼중 피크)을 얻고, 추가 정제없이 사용하였다.

액체 암모니아(20 ml)를 건조-얼음-아세톤 응축기, 적가 깔대기 및 질소 입구를 갖춘 25 ml의 둥근 바닥 플라스크에 응축시켰다. 격렬하게 교반된 암모니아 용액에 약 0.3 g(43 mg-원자)의 리튬 와이어를 가하였다. 질은 하늘색 착물 용액을 1시간 더 -78℃에서 교반하였다. 4 ml의 새롭게 증류된 THF 및 3 ml의 t-부틸 알코올중의 상기 스테로이드(105 mg, 0.29 mmol)를 적가하고, 혼합물을 3시간 더 교반하였다. 질은 하늘색이 반응 내내 유지되었다. 메탄올을 질은 하늘색이 사라질때까지 주의깊게 가하였다. 과량의 암모니아를 느린 질소 스트림하에 증발시켰다. 백색 잔사를 물중에 용해시키고, 생성물

을 에틸 아세테이트를 사용하여 수성 상으로부터 추출하였다. 추출물을 모아 물로 세척하고, 황산나트륨상에 건조시키고, 증발시켜 100 mg의 조 반응 생성물을 얻었다. 잔사를 정제하지 않고, 15 ml의 메탄올중에 용해시키고, 3 ml의 10 부피% 염산/물로 처리하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 환류하에 가열하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 메탄올 감압하에 제거하였다. 연한 황색 잔사를 물로 희석시키고, 생성물을 에틸 아세테이트 및 클로로포름으로 추출하였다. 추출물을 모아 물로 세척하고, 황산나트륨(무수)상에 건조시키고, 농축시켜 90 mg의 조 생성물을 얻었다. 예비 TLC 정제(클로로포름중에 10% 아세톤)를 통해 37 mg의 17 β -히드록시-7 α -메틸-11-메틸렌에스트르-4-엔-3-온(7 α -메틸-11-메틸렌-19-노르테스토스테론)을 얻었다:

mp. 138-139° C.; IR (CHCl₃) 3500 (17-OH), 1668 (공액 3-케톤), (엑소시클릭 C=C) 900 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.88 (br s, 1, 4-H), 4.8 (d, 2, 11-CH₂), 3.80 (br t, 1, J = 8 Hz, 17 α -H), 0.78 (d, 3, J = 7 Hz, 7 α -CH₃), 0.74 (s, 3, 18-CH₃); m/z 300 (M⁺).

실시예 3. 7 α ,11 β -디메틸-17 β -헵타노일옥시에스트르-4-엔-3-온 (7 α ,11 β -디메틸-19-노르테스토스테론 에난테이트)의 합성

7 α ,11 β -디메틸-17 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온(A-14)(200 mg, 0.66 mmol)을 무수 벤젠(4 ml) 및 무수 피리딘(1 ml)중에 용해시켰다. 아르곤 분위기하에, 새롭게 증류된 헵타노일 클로라이드(1 ml)를 0°C의 교반된 용액에 가하였다. TLC가 나타내는 바와 같이, 반응이 15분 내에 종결되었다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 5 중량% 중탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 모아 물로 세척하고, 황산나트륨(무수)상에 건조시키고, 농축시켜 450 mg의 황색 오일을 얻고, 이것을 건조 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 50 g, 5% 아세톤-클로로포름)을 통해 정제하여 280 mg의 목적하는 에난테이트 유도체를 얻었다:

IR (CHCl₃) 1730 (에난테이트 C=O), 1668 (3-공액 C=O); ¹H NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 5.85 (br s, 1, 4-H), 4.60 (br t, 1, 17 α -H), 1.06 (d, 3, J = 7 Hz, 11 β -CH₃), 0.90 (s, 3, 18-CH₃), 0.77 (d, 3, J = 7 Hz, 7 α -CH₃); m/z 414 (M⁺).

실시예 4

본 발명의 안드로겐 스테로이드 화합물의 7 α ,11 β -이치환의 중요성을 입증하기 위해, 쥐 복부 전립선로부터의 안드로겐 수용체에 대한 상대 결합(DHT=100)을 평가하여 안드로겐 RBA를 얻음으로써 수용체 결합 분석을 수행하였다.

안드로겐 활성은 미숙하고 거세된 수컷 쥐에 피하 투여를 이용하여 평가하였다(테스토스테론=100).

이외에, 에스테로겐 RBA를 미숙한 암컷 쥐 자궁으로부터의 에스토로겐 수용체에 대한 상대 결합(에스트라디올=100)으로써 측정할 반면, 에스트로겐 활성은 미숙한 암컷 쥐에 피하 투여를 함으로써 측정하였다(에스트라디올=100).

19-노르테스토스테론상의 치환체를 정의한 하기 화합물을 시험하였다.

화합물 #	7 α	11 β	기타
1	CH ₃	CH ₃	
2	CH ₃	H	
3	CH ₃	CH ₃	5 α -디히드로
4	CH ₃	CH ₂ =	
5	CH ₃	H	Δ -14
6	CH ₃	CH ₃	에난테이트 에스테르
7	H	H	7 β -메틸

얻어진 결과를 하기 표 1 및 2에 각각 요약하였다.

7 α -메틸 이성체 및 그의 입체특이적 합성의 중요성은 7 α -메틸-19-노르테스토스테론이 디히드로테스토스테론(=100)과 비교하여 쥐로부터의 안드로겐 수용체에 대한 상대 결합 활성(RBA)가 162인 반면, 7 β -메틸-19-노르테스토스테론의 경우 22의 RBA 값을 갖는 것을 발견함으로써 강조된다. 동반된 11 β -메틸기의 더욱 중요함은 7 β -메틸-19-노르테스토스테론과 비교하여 7 α ,11 β -디메틸-19-노르테스토스테론에 대해 194의 안드로겐 RBA 및 이 화합물의 급성 안드로겐 활성의 현저한 증가(표 1 참조), 및 테스토스테론 에난테이트와 비교하여 7 α ,11 β -디메틸-19-노르테스토스테론의 에난테이트 에스테르의 보다 큰 효능 및 작용의 보다 오랜 지속성(표 2 참조)에 의해 입증된다.

[표 1]

수용체 결합 및 단일 투여량 활성									
화합물 RTI No.	19-노르테스토스테론상의 치환체#			안드로겐 RBA*	안드로겐 활성##			에스트로겐 RBA**	에스트로겐 활성\$
	7 α	11 β	기타		저정량	복부 전립 선	항문 거근		
1176-012	CH ₃	CH ₃		194(n=4)	1540(n=3)	1480(n=3)	3800(n=3)	0.6(n=3)	0.8
1176-013	H	H	7 β -메 틸	22(n=2)					
1176-024	CH ₃	H		162(n=4)	790	609	2510		
1471-032	CH ₃	CH ₃	5-알파- 디히로		377	742			0.7
1471-034	CH ₃	CH ₂ =		176	993	1519-2148			
1471-038	H	CH ₃	델타-14	11	100***	<100***	400***		
# 에스트르-4-엔-17 β -올-3-온									
* 쥐 복부 전립선으로부터의 안드로겐 수용체에 대한 상대 결합(디히드로테스토스테론=100)									
## 미성숙하고 거세된 수컷 쥐에 피하 투여(테스토스테론=100)									
** 미성숙한 암컷 쥐 자궁으로부터의 에스트로겐 수용체에 대한 상대 결합(에스트라디올=100)									
\$ 미성숙한 암컷 쥐에 피하 투여(에스트라디올=100)									
*** 단일 투여량 활성									

[표 2]

수컷 쥐에서의 장기간 안드로겐 활성(대조군으로부터 % 변화)							
화합물	19-노르테스토스테론상의 치환제			투여 후 주	최종 몸체 중량(대조군으로부터 % 변화)	저정량 중량(대조군으로부터 % 변화)	복부 전립선 중량(대조군으로부터 % 변화)
	7 α	11 β	기타				
테스토스테론 에난테이트(0.6 mg)			10-CH ₃ -에난테이트 에스테르	1	0%	452%	409
				2	6%	318%	339%
				4	-7%	281%	291%
				6	0%	248%	405%
				8	-6%	187%	150%
				10	0%	179%	130%
RTI 1471-029(0.3 mg)	CH ₃	CH ₃	에난테이트 에스테르	1	9%	571%	368%
				2	1%	580%	582%
				4	3%	438%	583%
				6	-1%	603%	649%
				8	-10%	312%	340%

				10	-2%	426%	562%
(0.6 mg)				1	15%	968%	628%
				2	6%	1428%	778%
				4	1%	1222%	1145%
				6	0%	1777%	1810%
				8	-16%	1044%	858%
				10	1%	924%	749%

본 발명의 화합물은 경구, 흡착, 비강내, 정맥내, 피부, 피하, 근육내 또는 직장내 수단에 의한 투여에 적합한 임의의 제형에 사용될 수 있다. 그러나, 본 발명의 화합물은 이롭게는 통상의 피부 패치보다 작은 형태, 흡착 투여용 제형 또는 에어로졸 형태로 사용될 수 있다. 에어로졸 형태로 사용될 때, 본 발명의 화합물은 내용물의 방출을 위한 노즐과 같은 분무 수단을 갖는 캔 또는 병중에 비강내 주입에 적합한 압축된 공기 또는 다른 기체 매체로 사용될 수 있다. 비강내 투여를 위한 그러한 함유 수단 및 에어로졸 형태는 당업계에 공지되어 있다.

본 발명의 화합물 및(또는) 조성물은 피부 도포용으로 제조되는 경우 간편한 국소적 도포를 위한 크림, 로션 또는 용액 형태일 수 있다. 크림, 로션 또는 용액을 제조하는 경우, 임의의 통상적이며 피부학적으로 허용되는 베이스 제형이 사용될 수 있다.

예를 들어, 베이스 제형은 미국 특허 제4,126,702호, 제4,760,096호 또는 제4,849,425호에 따라 제조될 수 있고, 이들 모두는 본원 명세서에 완전히 참고로 포함된다.

본 발명의 화합물 및(또는) 조성물은 사람 또는 동물 용도에서 포유류의 호르몬 치료용으로 단독 또는 상기 기재된 1종 이상의 다른 약리적으로 활성인 화합물과 함께 사용될 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물 및(또는) 조성물은 남성 생식을 조절하는데 단독 또는 프로게스테인 또는 고노도트로핀 방출 호르몬 동족체와 함께 작용제 또는 길항제로 사용될 수 있다. 유용성에 있어서, 투여량은 일반적으로 통상적인 약물의 통상적인 투여량의 약 5% 내지 약 125%이다. 남성은 사람 또는 고양이, 개, 돼지, 젓소, 양 또는 황소와 같은 동물일 수 있다.

본 발명에 따라, 본 발명의 화합물 및(또는) 조성물의 투여량은 통상적인 투여량 미만일 수 있으며, 투여 빈도수는 일반적으로 통상의 스테로이드보다 적거나 동일하다. 그러나, 투여 빈도수는 다양한 인자, 예를 들어, 연령, 체중, 제형의 유형 및 기타 사용되는 투약법, 예를 들어, 의사의 지침에 따라 달라질 수 있다.

본 발명을 상기 기재하였지만, 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고도 많은 변화 및 변형이 상기 기재된 실시 양태에 이루어질 수 있다는 것은 당업계의 숙련자에게 명백할 것이다.

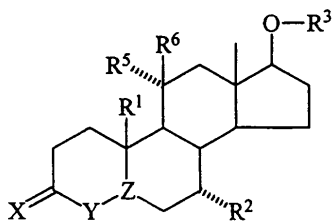
예를 들어, 11-치환체의 도입전에 7 α -치환체를 도입하기만 하면 상기 기재된 합성 경로의 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것은 당업계의 숙련자에게 명백할 것이다. 따라서, 예를 들어, 화합물 3-메톡시-7 α -메틸에스트라-1,3,5(10)-트리엔-17-온 또는 동족체인 17 β -올 또는 17-아세테이트가, 동족체인 7 α -메틸테스토스테론 또는 7 α -메틸-19-노르테스토스테론 유도체를 방향족화시킨 후 3-O-메틸화시킴으로써 제조될 수 있다. 벤질 11-위치의 산화 및 C-17에서의 보호는 상기 합성식(차트 A)에 나타난 화합물(9)를 생성할 것이다. 또한, 방향족 화합물은 비르히 환원, 가수분해, 피리디늄 퍼브로마이드를 사용한 처리, 및 3-케탈-5(10),9(11)-디엔으로의 케탈화에 의해 전환될 수 있고, 5(10)-위치에서 에폭시화되고, 더욱 유기구리 시약과의 반응, 산 가수분해, 이중 결합 환원 및 이성체화에 의해 11 β -메틸-4-엔-3-온으로 전환될 수 있다. 또한, 다양한 기타 관능기 및 보호기가 반응 순서 동안 목적하는 17-산소화 치환체를 보존하는데 사용될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 합성의 상기 변형들은 명백히 본 발명의 범위내에 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 안드로젠 스테로이드 화합물.

<화학식 I>



식 중,

R^1 은 H 또는 저급 알킬이고,

Y-Z는 CH=C이고,

R^2 는 비치환된 저급 알킬 또는 플루오로-치환된 저급 알킬인 α -치환기이고,

R^3 는 H 또는 아실기 (CO)- R^4 (이때, R^4 는 C_1 - C_{18} 알킬, 알케닐 또는 알키닐이거나, C_4 - C_{18} 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이거나, C_6 - C_{18} 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 5 내지 15원 헤테로사이클 또는 치환된 헤테로사이클이고, 임의로는 1 내지 3개의 헤테로원자 또는 1 내지 5개의 할로겐 원자로 치환될 수 있음)이고,

R^5 는 α -H이고, R^6 는 β -비치환 또는 β -치환된 저급 알킬, 비치환 또는 치환된 알케닐, 또는 비치환 또는 치환된 알키닐이거나, 또는 R^5 와 R^6 는 =CH₂이고,

X는 O, (H,OH) 또는 (H,OCOR⁴) (여기서, R^4 는 상기 정의된 바와 같음)이다.

청구항 2.

제1항에 있어서,

R^1 이 H이고,

R^2 가 CH₃이고,

R^3 이 H이거나 또는 R^4 가 CH₃, C₂H₅, n-C₆H₁₃, (CH₃)₂CH, 시클로펜틸-CH₂-CH₂, 트랜스-(4-n-부틸)시클로헥실, n-C₉H₁₉, (CH₂)₂(CO)(CH₂)₅CH₃, 페닐-CH₂ 또는 3-피리딜인 (CO)- R^4 이고,

R^5 가 α -H이며,

R^6 이 β -CH₃인 안드로젠 스테로이드 화합물.

청구항 3.

제2항에 있어서, X가 O인 안드로젠 스테로이드 화합물.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

제1항에 있어서, 7 α ,11 β -디메틸-17 β -히드록시에스트르-4-엔-3-온, 17 β -히드록시-7 α -메틸-11-메틸렌에스트르-4-엔-3-온, 7 α ,11 β -디메틸-17 β -헵타노일옥시에스트르-4-엔-3-온, 7 α ,11 β -디메틸-17 β -[[(2-시클로펜틸에틸)카르보닐]옥시]에스트르-4-엔-3-온, 7 α ,11 β -디메틸-17 β -(페닐아세틸옥시)에스트르-4-엔-3-온 및 7 α ,11 β -디메틸-17 β -[[(트랜스-4-(n-부틸)시클로헥실)카르보닐]옥시]에스트르-4-엔-3-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 안드로겐 스테로이드 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서,

R¹이 H이고,

R²가 α -CH₃이고,

R³이 H이고,

R⁵가 α -H이고,

R⁶이 β -CH₃이며,

X가 O인 안드로겐 스테로이드 화합물.

청구항 8.

a) 1종 이상의 제1항의 화학식 I의 안드로겐 스테로이드 화합물, 및

b) 제약상 허용되는 담체

를 포함하는, 호르몬 대체 요법, 남성 피임 및 내인성 안드로겐 호르몬의 부가 또는 보조를 위한 제약 조성물.

청구항 9.

제8항에 있어서, 1종 이상의 기타 약리 활성 화합물을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기한 기타 약리 활성 화합물이 프로게스틴 및 GnRH 동족체로 이루어진 군으로부터 선택되는 제약 조성물.

청구항 11.

제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 주사에 적합한 형태인 제약 조성물.

청구항 12.

제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여에 적합한 형태인 제약 조성물.

청구항 13.

제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입에 적합한 형태인 제약 조성물.

청구항 14.

제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 투여에 적합한 형태인 제약 조성물.

청구항 15.

제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 협측(頰側) 투여에 적합한 형태인 제약 조성물.

청구항 16.

제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 피부 패치 형태인 제약 조성물.

청구항 17.

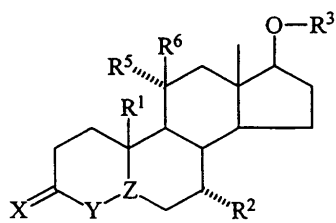
제8항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 투여에 적합한 형태인 제약 조성물.

청구항 18.

- a) 아드레노스테론내에 6,7-이중 결합을 도입하는 단계,
- b) 유기금속 시약과 반응시킴으로써 메틸기의 1,6-부가 반응을 수행한 후, 산 처리를 수행하는 단계,
- c) 1,2-이중 결합을 도입하는 단계,
- d) 17-케톤기를 보호하는 단계,
- e) 11-케톤기를 11-히드록시기로 환원시키는 단계,

- f) A-고리를 페놀로 방향족화시키는 단계,
 - g) 페놀 고리를 알콕시 아렌 화합물로 알킬화시키는 단계,
 - h) 11-히드록실을 11-케톤으로 산화시키는 단계,
 - i) 11-케톤을 11-메틸렌으로 전환시키는 단계,
 - j) C-17에서 보호기를 제거하여 케톤을 얻는 단계,
 - k) 11-메틸렌을 11 β -메틸로 환원시키는 단계,
 - l) 17-케톤을 17 β -히드록실로 환원시키는 단계,
 - m) 3-알콕시 아렌을 4-엔-3-온 화합물로 전환시키는 단계
- 를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

<화학식 I>



(식 중, 각 치환기는 제1항에서 정의한 바와 같음).

청구항 19.

제18항에 있어서, 단계 a)를 전기음성적으로 치환된 퀴논을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, 단계 b)를 메틸리튬 구리 착물을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 21.

제18항에 있어서, 단계 c)를 전기음성적으로 치환된 퀴논을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 22.

제18항에 있어서, 단계 d)를 1,2-디올 또는 1,3-디올을 사용하여 케탈을 형성함으로써 수행하는 것인 방법.

청구항 23.

제18항에 있어서, 단계 e)를 착물 금속 히드ريد 시약을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 24.

제18항에 있어서, 단계 f)를 금속/아렌 혼합물을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 25.

제18항에 있어서, 단계 g)를 염기의 존재하에 알킬 할라이드 또는 활성화 알킬에스테르를 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 26.

제18항에 있어서, 단계 h)를 크롬 산화제를 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 27.

제18항에 있어서, 단계 i) 및 j)를 트리알킬 실릴메틸 유기금속 시약을 사용하여 수행한 후, 산으로 처리하여 수행하는 것인 방법.

청구항 28.

제18항에 있어서, 단계 k)를 금속-촉매된 수소화 반응을 이용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 29.

제18항에 있어서, 단계 l)을 착물 금속 히드ريد 시약을 사용하여 수행하는 것인 방법.

청구항 30.

제18항에 있어서, 단계 m)을 아민 용매중에 금속을 용해시킨 후, 산으로 처리하여 수행하는 것인 방법.

청구항 31.

7a-치환체를 도입한 후에 11-치환체를 도입하는 단계를 본질적으로 포함하는, 제1항의 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 아드레노스테론으로부터 시작하는 것인 방법.

청구항 33.

1종 이상의 제1항의 화합물을 포함하는, 포유류용 피하 이식물.

청구항 34.

1종 이상의 제1항의 화합물을 포함하는, 포유류 피부 표면에서의 접착용 패치.

청구항 35.

1종 이상의 제1항의 화합물을 흡입에 적합한 에어로졸 형태로 포함하는 용기.

청구항 36.

제35항에 있어서, 상기 에어로졸을 방출시키기 위한 분무기를 포함하는, 금속 또는 플라스틱인 용기.

청구항 37.

유효량의 1종 이상의 제1항의 안드로겐 스테로이드 화합물을, 호르몬 치료가 필요한 사람을 제외한 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는, 사람을 제외한 포유류의 호르몬 치료 방법.

청구항 38.

삭제

청구항 39.

제37항에 있어서, 상기 포유류가 말, 젖소(cow), 돼지, 양, 황소 또는 개인 방법.

청구항 40.

유효량의 1종 이상의 제1항의 안드로겐 스테로이드 화합물을, 생식 조절이 필요한 사람을 제외한 포유류 수컷에게 투여하는 단계를 포함하는, 사람을 제외한 포유류 수컷의 생식 조절 방법.

청구항 41.

삭제

청구항 42.

제40항에 있어서, 상기 포유류가 말, 젖소, 돼지, 양, 황소 또는 개인 방법.

청구항 43.

제40항에 있어서, 상기 1종 이상의 안드로겐 스테로이드 화합물의 투여 전, 투여시 또는 투여 후에 1종 이상의 기타 생식 활성 화합물을 추가로 투여하는 단계를 포함하는 것인 방법.