(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07J 71/00
C07J 73/00

(45) 공고일자 1999년04월01일
(11) 등록번호 특0180008
(24) 등록일자 1998년11월30일

(21) 출원번호 특1993-702946
(22) 출원일자 1993년09월28일
번역문제출일자 1993년09월28일
(86) 국제출원번호 PCT/JP 92/00364
(86) 국제출원일자 1992년03월26일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 스웨덴
국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 일본 대한민국 미국

(65) 공개번호 특1994-700392
(43) 공개일자 1994년02월22일
(87) 국제공개번호 WO 92/17489
(87) 국제공개일자 1992년10월15일

(30) 우선권주장 91-87336 1991년03월28일 일본(JP)
91-301224 1991년10월22일 일본(JP)

(73) 특허권자 데이고꾸조오끼세이야꾸 가부시끼가이샤 야마구찌 다까시
일본국 도오꾜도 미나또꾸 아까사까 2쪼메 5방 1고
(72) 발명자 고이즈미 나오유끼
일본국 가나가와껭 사가미하라시 히가시 린간 8-8-3
다께가와 시게히로
일본국 가나가와껭 가와사끼시 나까하라꾸 가미꼬다나까 1198 데이고꾸 조오끼 샤따꾸
이와시따 시게끼
일본국 가나가와껭 가와사끼시 나까하라꾸 가미꼬다나까 1198 데이고꾸 조오끼 샤따꾸
가와찌 도모꼬
일본국 도오꾜도 이나기시 야노꾸찌 1829-3 그린헤이츠 유끼 10 씨(C)
마쓰이 데루아끼
일본국 가나가와껭 가와사끼시 나까하라꾸 시모꼬다나까 3-11-1 데이고꾸 조오끼 료
혼마 세이지로
일본국 가나가와껭 요꼬하마시 미도리꾸 다찌바나다이 2-4-19
다까하시 히로
일본국 가나가와껭 사가미하라시 요오꼬다이 4-4-10
미에다 마모루
일본국 가나가와껭 에비나시 가시와가야 516

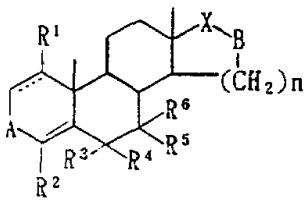
미나또 고이찌
일본국 도오꾜도 고가네이시 나가마찌 4-2-27
시바따 겐유
일본국 도오꾜도 이나기시 오시따떼 998-4
누마자와 미스떼루
일본국 미야기껭 센다이시 이즈미꾸 미나미나까야마 3-25-8
(74) 대리인 이준구, 박해선

심사관 : 안소영

(54) 신규 옥사-또는 아자스테로이드 유체

요약

하기식으로 표시되는 화합물 :



[상기 식에서,

R^1은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내고;

R^2는 수소원자, 할로겐 원자, 또는 임의로 아실화되거나 저급 알킬화 될 수도 있는 히드록실, 메르캅토 또는 아미노기를 나타내고;

R^3, R^4, R^5 및 R^6는 하기 (a) 내지 (d) 중의 하나를 나타내며;

(a) R^3 및 R^5는 각각 수소원자를 나타내고, R^4 및 R^6 는 각각 수소원자, 할로겐 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고,

(b) R^3 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고, R^4 및 R^5는 결합하여 단일 결합, 메틸렌기 또는 디할로메틸렌기를 나타내고,

(c) R^3 및 R^4는 결합하여 옥소기 또는 메틸렌기를 나타내고, R^5 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고,

(d) R^3는 아실옥시기를 나타내고, R^4 및 R^5는 결합하여 단일 결합을 나타내고, R^6는 수소원자를 나타낸다;

A는 C=O, CH_2, 또는 C=CH - 저급 알킬을 나타내고;

B는 O, NH 또는 N - 저급 알킬을 나타내고;

X는 존재하지 않거나, C=O 또는 CH_2를 나타내고;

n은 X가 존재하지 않을 경우 2 또는 3을 나타내거나, 또는 X가 C=O 또는 CH_2를 나타낼 경우 1 또는 2를 나타내며;

스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치 사이의 점선은 이중 결합이 임의로 존재할 수도 있음을 의미하는 것이다.]

이 화합물들은 아로마타제 억제작용을 가지며, 에스트로겐 과다에 의해 유발되는 질병, 예를 들어 유방암, 자궁암, 전립선 비대 등의 예방 또는 치료를 위해 유용하다.

명세서

[발명의 명칭]

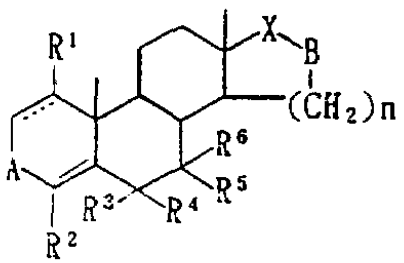
신규 욕사 - 또는 아자스테로이드 유도체

[발명의 상세한 설명]

[기술분야]

본 발명은 아로마타제 억제 작용을 갖는 신규의 옥사 - 또는 아자스테로이드 유도체에 관한 것이며, 더욱 상세하게는 하기 식(I)로 표시되는 스테로이드 유도체에 관한 것이다.

화학식 1



(I)

[상기 식에서,

R^1은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내고;

R^2는 수소원자, 할로겐 원자, 또는 임의로 아실화되거나 저급 알킬화 될 수도 있는 히드록실, 메르캅토 또는 아미노기를 나타내고;

R^3, R^4, R^5 및 R^6는 하기 (a) 내지 (d) 중의 하나를 나타내며;

(a) R^3 및 R^5는 각각 수소원자를 나타내고, R^4 및 R^6 는 각각 수소원자, 할로겐 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고,

(b) R^3 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고, R^4 및 R^5는 결합하여 단일 결합, 메틸렌기 또는 디할로메틸렌기를 나타내고,

(c) R^3 및 R^4는 결합하여 옥소기 또는 메틸렌기를 나타내고, R^5 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고,

(d) R^3는 아실옥시기를 나타내고, R^4 및 R^5는 결합하여 단일 결합을 나타내고, R^6는 수소원자를 나타낸다;

A는 C=O, CH_2, 또는 C=CH - 저급 알킬을 나타내고;

B는 O, NH 또는 N - 저급 알킬을 나타내고;

X는 존재하지 않거나, C=O 또는 CH_2를 나타내고;

n은 X가 존재하지 않을 경우 2 또는 3을 나타내거나, 또는 X가 C=O 또는 CH_2를 나타낼 경우 1 또는 2를 나타내며;

스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치 사이의 점선은 이중 결합이 임의로 존재할 수도 있음을 의미하는 것이이고,

단, 하기 (i) 내지 (v)의 경우는 제외된다:

(i) R^1 내지 R^6의 각각이 수소원자이고, A가 C=O 이고, B는 O이고, X는 C=O이고, n은 1이며, 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치 사이에 이중 결합이 존재하는 경우,

(ii) R^1 내지 R^6의 각각이 수소원자이고, A가 C=O이고, B가 O 또는 NH이며, X가 C=O이고, n이 1이며, 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치가 단일 결합으로 결합된 경우,

(iii) R^1, R^2, R^3 및 R^6의 각각이 수소원자이고, R^4 및 R^5가 결합하여 단일 결합을 나타내고, A가 C=O이고, B가 NH이고, X가 C=O이며, n이 2이고, 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치가 단일 결합에 의해 결합된 경우,

(iv) B가 NH 또는 N - 저급 알킬이고 X가 존재하지 않는 경우, 및

(v) B가 NH 또는 N - 저급 알킬이고, X가 CH_2 이고, A가 C=O, $C=CH_2$ 또는 C=CH - 저급 일킬인 경우.]

[배경기술]

에스트로겐의 생합성은, 안드로겐을 아로마타제라 불리는 효소로 산화시키고, 포름산을 제거하고, 이들을 방향족화함으로써 수행된다. 따라서, 아로마타제의 작용을 효율적으로 억제시킬 수 있다면, 과다한 에스트로겐에 의해 유발되는 질병의 치료를 위해 유용할 것으로 추측되며, 이를 근거로 하여, 이미 다수의 아로마타제 억제제가 유방암 및 전립선 비대의 치료를 위해 유용함이 밝혀졌다.

또한, 아로마타제 억제제는 에스트로겐 과다에 의해 유발되는 기타 질병, 예를들어 자궁암, 난소암, 자궁내막증, 남성 유방 비대, 핍 정액증으로 인한 남성 불임증 등의 치료를 위해 유용하다.

스테로이드계 아로마타제 억제제로서 예를들면, 테스토락톤(The Merck Index, 제 10 판, 8999), 4 - 히드록시 - 4 - 안드로스텐 - 3,17 - 디온 및 그의 에스테르(미합중국 특허 제4,234,893호), 1 - 알킬 안드로스타 - 1,4 - 디엔 - 3,17 - 디온(일본국 특허 공개 공보 제13796/1985호), 4 - 치환된 안드로스텐 - 3,17 - 디온 유도체(일본국 특허 공개 공보 제18295/1986호), 6 - 메틸렌안드로스타 - 1,4디엔 - 3,17 - 디온 유도체(일본국 특허 공개 공보 제12797/1987호), 16 - 옥시안드로스타 - 1,4 - 디엔 - 3,17 - 디온(J. Med. Chem., 32, 651, (1989))등이 공지되어 있다.

한편, 본 발명의 화합물과 비교적 유사한 화학 구조를 갖는 화합물로는, 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3,17 - 디온 및 16 - 메틸 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온(J. Med. Chem., 10, 177. (1967)), 17 - 아자 - d - 호모안드로스타 - 4,6 - 디엔 - 3,17a - 디온(미합중국 특허 제3,642,800호), 17a - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온(J. Am. Chem., Soc., 78, 639, (1956)), 17 - 옥사안드로스탄 - 3 - 온(J. Org. Chem. 49, 3754 (1984)) 등이 공지되어 있지만, 아로마타제 억제제로서 이들 화합물의 이용은 전혀 알려져 있지 않다.

그러나, 공지된 아로마타제 억제제는 생체내에 투여될 때 물질 대사에 의해 불활성화되는 경향이 있고 임상적 용도를 위해서는 여전히 만족스럽지 못하다.

본 발명자들은, 헤테로 원자를 스테로이드의 D고리에 도입시킴으로써, 물질 대사에 의해 거의 불활성화되지 않는 스테로이드계 아로마타제 억제제를 수득할 수 있음을 알아내었다.

[발명의 개시]

본 명세서에서 용어 저급이란, 이 용어가 붙은 기 또는 화합물이 6개 이하, 바람직하게는 4개 이하의 탄소 원자를 가짐을 의미하는 것이다.

상기 식(I)에서 저급 알킬기로는, 예를들어, 메틸, 에틸, n - 프로필, 이소프로필, n - 부틸, sec - 부틸, tert - 부틸, n - 펜틸, n - 헥실기 등을 언급할 수 있고, 할로겐 원자로는 불소, 염소 및 브롬 원자를 언급할 수 있다. 임의로 아실화되거나 저급 알킬화될 수도 있는 이란 아실기 또는 저급 알킬기로 치환될 수도 있는의 의미이고, 이러한 아실기 로는 모노 - 또는 폴리카르복실산, 유기 술폰산과같은 유기산으로 부터 적어도 하나의 OH를 제거함으로써 수득된 잔기 부분을 언급할 수 있고 구체적으로 식 $-COR^7$, $-SO_2R^8$, $-COR^9CO-$ 등과 같은 기가 포함된다. 여기에서, R^7은 수소원자; 할로겐 원자, 아미노기, 카르복실기, 저급 알콕시카르보닐기, 저급 알킬카브로닐옥시기, 카르바모일기 또는 아릴기(예를들어 페닐기, 나프틸기, 등)로 임의로 치환된 저급 알킬기 ; 디 - (저급 알킬) 아미노기 ; 아릴기로 임의로 치환된 저급 알케닐기(예를들어, 비닐기, 프로페닐기 등), 저급 시클로알킬기(예를들어, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등); 또는 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로겐 원자로 임의로 치환된 아릴기를 나타내고,

R^8은 저급 알킬기로 임의로 치환된 저급 알킬기 또는 아릴기를 나타내며, R^9는 저급 알킬렌기, 저급 알케닐렌기 또는 페닐렌기를 나타낸다.

따라서, 임의로 아실화되거나 저급 알킬화될 수도 있는 히드록실, 메르캅토 또는 아미노기의 예로는 히드록실, 메르캅토, 아미노, 메톡시, 에톡시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 이소부티릴옥시, 트리플루오로아세틸옥시, 글리실옥시, 3 - 카르복시프로피오닐옥시, 3 - 에톡시카르보닐프로피오닐옥시, 아세톡시아세틸옥시, 페닐아세톡시, 아크롤로일옥시, 벤조일옥시, p - 메톡시벤조일옥시, 메탄술포닐옥시, 메틸티오, 아세틸티오, p - 메틸벤조일티오, p - 클로로벤조일티오, p - 메톡시페닐아세틸티오, 메틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 아세틸아미노, p - 톨루엔술포닐아미노, 숙신이미도, 프탈이미도기 등을 언급할 수 있다.

상기 식(I)에서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, A 및 B의 정의에서 사용되는 저급 알킬기로서는, 각 경우에 메틸 또는 에틸기가 바람직하고, R^2의 정의에서 사용되는 할로겐 원자로는 불소 또는 염소 원자가 바람직하며, R^3, R^4, R5 및 R^6의 정의에서 사용되는 할로겐 원자로는 브롬 원자가 바람직하다.

또한, R^2 및 R^3의 정의에서 사용되는 아실의 특히 바람직한 예로는 아세틸, 프로피오닐 및 이소부티릴기와 같은 저급 알킬카르보닐기; 저급 알킬기, 저급 알콕시기 또는 할로겐 원자로 임의로 치환되는 아릴카르보닐기, 예컨대 벤조일 p - 메틸벤조일 p - 메톡시벤조일 및 p - 클로로벤조일; 디메틸아미노카르보닐 및 디에틸아미노카르보닐과 같은 디 - (저급 알킬) 아미노카르보닐기; 등을 언급할 수 있다.

상기 식(I)에서의 화합물의 바람직한 군은 R^2가 수소원자, 할로겐 원자, 히드록실기 또는 아미노기를 나타내는 식(I)의 화합물이다. 또한, 다른 바람직한 화합물의 군은, R^3, R^4 및 R^5가 각각 수소원자를 나타내고 R^6가 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내거나, 또는 R^3 및 R^6가 각각 수소원자를 나타내고 R^4 및 R^5가 결합하여 단일 결합, 메틸렌기 또는 디할로메틸렌기를 나타내거나, 또는 R^3 가 R^4가 결합하여 옥소기 또는 메틸렌기를 나타내고 R^5 가 R^6가 각각 수소원자를 나타내는 식 (I)의 화합물이다.

또 다른 바람직한 화합물 군은, B가 O를 나타내는 식 (I)의 화합물 및 X가 C=O 또는 CH_2를 나타내고 n이 2를 나타내는 식 (I)의 화합물이다.

본 발명의 식 (I)의 화합물에서, R^1이 저급 알킬기를 나타내고 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치가 단일 결합에 의해 결합될 때, 치환체 R1은 α - 및 β - 위치의 어느 하나에 결합될 수도 있고, R^4 및 R^6가 각각 할로겐 원자 또는 저급 알킬기를 나타낼 때 또는 R^4 및 R^5가 결합하여 메틸렌 또는 디할로메틸렌기를 나타낼 때는 각각의 치환체는 역시 α - 및 β - 위치의 어느 하나에 결합될 수도 있다.

본 발명에 의해 제공된 식 (I)의 화합물인 대표적인 예로는, 이후 실시예에 기재되는 화합물과 그 이외에도 하기 화합물들을 언급할 수 있다.

17 - 아자 - D - 호모안드로스타 - 4,6 - 디엔 - 3, 17a - 디온,

1α - 메틸 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온,

1α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4,6 - 디엔 - 3, 17 - 디온,

1α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3, 17a - 디온,

4 - 클로로 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

4 - 플루오로 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

4 - 메르캅토 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온,

4 - 아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

4 - 메톡시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

4 - 메틸티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온,

4 - 디메틸아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온.

4 - 아세톡시 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온.

4 - 아세틸티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온.

4 - 아세틸아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온.

4 - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온.

4 - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온.

4 - 메르캅토 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온.

16 - 아자 - 6α - 브로모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온.

6β - 클로로 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온.

7α - 메틸 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온.

6α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온.

7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온.

16 - 아자 - 7α - 메틸안드로스타 - 1,4 - 디엔 - 3, 17 - 디온.

6α, 7α - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

6α, 7α - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1,4 - 디엔 - 3, 17a - 디온,

6α, 7α - 메틸렌 - 16 - 옥사안드로스타 - 1,4 - 디엔 - 3, 17 - 디온,

6 - 메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온,

6 - 메틸렌 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온,

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 6, 17a - 트리온,

17 - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

4 - 히드록시 - 17 - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온,

17 - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온,

4 - 클로로 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온,

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4,6 - 디엔 - 17a - 온,

6α, 7α - 메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온,

6α, 7α - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온,

6β, 7β - 메틸렌 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온,

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온,

6β, 7β - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온,

6α - 브로모 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온,

7α - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온,

17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17a - 디온,

6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온,

D - 호모 - 17a - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온,

17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온,

D - 호모 - 17a - 옥사안드로스타 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3 - 온,

1α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

1 - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온,

4 - 플루오로 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 메르캅토 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 아미노 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 메톡시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 디메틸아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 아세틸티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

4 - 아세틸아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온,

4 - 히드록시 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온,

4 - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온,

6α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

7α - 메틸 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

6α, 7α - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온,

17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 6 - 디온,

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 6 - 디온,

6 - 메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온,

6 - 메틸렌 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온,

17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔,

D - 호모 - 17a - 옥사안드로스트 - 4 - 엔,

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔,

7α - 메틸 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔,

D - 호모 - 17a - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6 - 온,

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6 - 온,

6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔.

본 발명에 따르면, 부호 A가 C=O를 나타내는 식 (I)의 화합물은, (a) 하기 식 (II)의 화합물을 산화 및 이성화함으로써 수득되는 하기 식 (I - a)의 화합물을 원한다면, 하기 (i) 내지 (vii)의 반응 :

(i) 1 - 및 2 - 위치 사이에 이중 결합을 도입하는 반응,

(ii) 1 - 위치에 저급 알킬기를 도입하는 반응,

(iii) 4 - 위치에 치환체 R^2를 도입하는 반응,

(iv) 6 - 및 7 - 위치 사이에 이중 결합을 도입하는 반응,

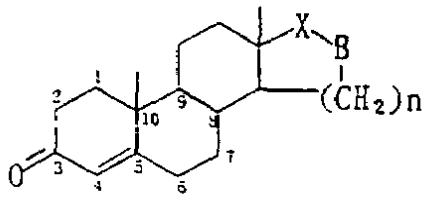
(v) 6 - 또는 7 - 위치에 할로겐 원자 또는 저급 알킬기를 도입하는 반응,

(vi) 6 - 및 7 - 위치 사이에 메틸렌 또는 디할로메틸렌기를 도입하는 반응, 및

(vii) 6 - 위치에 옥소 또는 메틸렌기를 도입하는 반응 :

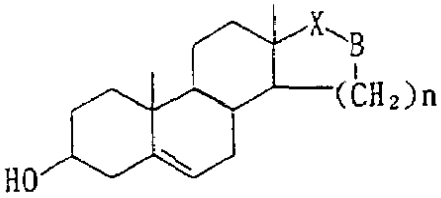
에서 선택된 적어도 하나의 반응으로 처리하거나 ;

화학식 2



(I - a)

화학식 3



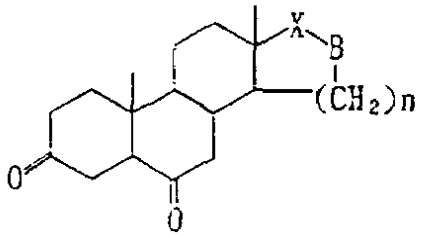
(II)

[상기식에서,

B, X 및 n은 상기 정의된 바와 같다]

(b) 식 (II)의 화합물을 산화시킴으로써 수득되는 하기 식 (I - b)의 화합물을 원한다면 사기 (i) 내지 (iii)의 반응에서 선택된 적어도 하나의 반응 또는 (viii) 6 - 위치를 아실옥시기로 전환시키는 반응으로 처리하는 것 :

화학식 4



(I - b)

[상기식에서,

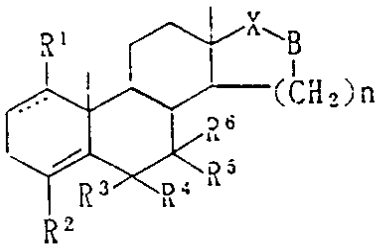
B, X 및 n은 상기 정의된 바와 같다]

에 의해 제조될 수 있다.

또한, 본 발명에 따르면, 부호 A가 CH_2를 나타내는 식 (I)의 화합물은,

(c) 하기 식 (I - c)

화학식 5



(I - d)

[상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, B, X 및 n은 상기와 동일한 정의를 갖는다]

의 화합물의 3 - 위치의 탈산소 반응에 의해 제조될 수 있다 :

또한, 본 발명에 따르면, 부호 A가 $C=CH_2$ 또는 C=CH - 저급 알킬을 나타내는 식 (I)의 화합물은,

(d) 식 (I - c)의 화합물을 비티히 시약과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

상기 방법 (a)에서, 식 (II)의 화합물의 산화 반응은 스테로이드 화합물의 히드록실기 (들)의 산화를 위해 자체 공지된 방법, 예를들어 오펜하우어산화, 존스 산화, 샤렛 산화, 콜린즈 산화 등에 의해 수행될 수 있고, 연속한 이성화 반응은 수득된 화합물을 아세트산, 염산 또는 황산과 같은 산으로 처리함으로써 통상 단리되지 않은 상태에서 수행될 수 있다.

산화 반응, 바람직하게는 오펜하우어 산화는 화합물을 알루미늄 이소프로폭시드, 알루미늄 t - 브톡시드, 알루미늄 페녹시드 등의 존재하에 예를들어 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌과 같은 방향족 탄화수소 또는 이들과 디옥산과의 혼합 용매 중에서 시클로헥사논 또는 아세톤과 같은 케톤으로 처리함으로써 수행될 수 있다. 반응 온도는 통상 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도, 바람직하게는 반응 혼합물의 환류 온도이며, 식 (II)의 화합물에 대한 케톤의 사용 비율에 대하여는, 식 (II)의 화합물 1 몰당 5 내지 50몰 정도의 양으로 케톤을 사용하는 것이 유리하다.

이에 관련하여, 오펜하우어 산화는 통상 이성화 반응을 수반하기 때문에, 산 처리를 하는 단계를 필요로 하지 않지만, 다른 산화 시약을 사용하여 산화를 수행할 때는, 얻어진 생성물을 연속적으로 산으로 처리하여 이성화 반응을 수행하는 것이 필요하다.

따라서, 본 발명에서 목적하는 상기 식 (I - a)의 화합물이 생성된다.

식 (I - a)의 얻어진 화합물을, 원한다면, 상기 (i) 내지 (vii)의 반응에서 선택되는 적어도 하나의 반응으로 처리함으로써 본 발명에서 목적하는 다른 화합물로 전환시킬 수 있다.

상기 (i)의 반응에서, 1 - 및 2 - 위치 사이에 이중결합의 도입은, 통상, 화합물을 디옥산 또는 벤젠 중에서 환류하에 2, 3 - 디클로로 - 5,6 - 디시아노 - 1,4 - 벤조퀴논(DDQ)으로 탈수소화시킴으로써 용이하게 수행될 수 있다.

상기 (ii)의 반응에서 1 - 위치에 저급 알킬기의 도입은, 1 - 및 2 - 위치 사이에 이중 결합이 미리 도입된 화합물을 리튬 저급 알킬 구리, 예를들어 리튬 디메틸 구리, 리튬 디에틸 구리 등으로 저급 알킬화함으로써 수행될 수 있다. 따라서 1 - 및 2 - 위치 사이의 결합이 포화 결합인 1 - 저급알킬 - 치환된 화합물이 통상 수득된다.

상기 (iiii)의 반응에서 4 - 위치에 치환기 R^2의 도입을 위해서는, 4 - 엔 화합물을 먼저 일반적으로 빙냉하 내지 실온의 온도에서 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨과 같은 알칼리의존재하에 메탄올, t - 부탄올, 디옥산 등과 물과의 혼합 용매중에서 과산화 수소수로 처리함으로써 에폭시화한다. 이어서, 얻어진 4ξ, 5 - 에폭시 화합물을, 산, 예를들어 황산과 같은 강산, 또는 황산과 아세트산 또는 프로피온산과 같은 유기산과의 혼합물로 처리하여 히드록실기가 4 - 위치에 도입된 4 - 엔 화합물을 수득하거나; 황화수소 나트륨으로 처리하여 메르캅토기가 4 - 위치에 도입된 4 - 엔 화합물을 수득하거나; 소듐 아지드로 처리한 다음 환원시켜 아미노기가 4 - 위치에 도입된 4 - 엔 화합물을 수득하거나; 또는 할로겐화 수소산으로 처리하여 할로겐 원자가 4 - 위치에 도입된 4 - 엔 화합물을 수득한다. 4 - 위치에 있는 히드록실, 메르캅토 또는 아미노기는 자체 공지된 방법에 의해 어느때라도 아실화 또는 저급 알킬화된다.

상기 (iv)의 반응에서, 6 - 및 7 - 위치 사이에 이중 결합의 도입은, 통상, t - 부탄올 또는 크실렌 중에서 환류하에 화합물을 2, 3, 4, 5 - 테트라클로로 - 1, 4 - 벤조퀴논(크롤라닐)과 탈수소화 반응시킴으로써 용이하게 수행될 수 있다.

상기 (v)의 반응에서 6 - 또는 7 - 위치에 저급 알킬기의 도입은, 예를들어, 6 - 및 7 - 위치 사이에 이중 결합이 미리 도입된 화합물을 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디에틸 에테르와 같은 용매 중에서 염화제 1 구리의 존재하에 저급 알킬마그네슘 할로겐화물, 예를들어 메틸마그네슘 요오드화물로 처리함으로써 또는 6 - 위치에 메틸렌기가 미리 도입된 화합물을 촉매적 수소화함으로써 수행될 수 있고, 다른 한편, 6 - 위치에 할로겐 원자의 도입은 화합물을 예를들어 사염화 탄소 중에서 원한다면 광 조사하에 N - 할로숙

신이미드와 같은 할로겐화 시약으로 처리함으로써 수행될 수 있다.

상기 (vi)의 반응에서 6 - 및 7 - 위치 사이에 메틸렌기의 도입은, 예를들어, 6 - 및 7 - 위치 사이에 이중 결합이 미리 도입된 화합물을 디에틸에테르 또는 1, 2 - 디메톡시에탄과같은 용매 중에서 아연 - 구리 커플의 존재하에 요오드화 메틸렌으로 처리하거나, 또는 화합물을 디메틸술폭시드 내에서 수소화 나트륨 및 트리메틸술폭소늄 요오드화물로 처리함으로써 수행될 수 있다. 또한, 6 - 및 7 - 위치 사이에 디할로메틸렌기의 도입은, 예를들어, 통상, 6 - 및 7 - 위치 사이에 이중 결합이 미리 도입된 화합물을 디에틸렌클리콜 디메틸 에테르, 트리에틸렌글리콜 디메틸 에테르 또는 벤젠과 같은 불활성 용매 중에서 클로로디플루오로아세트산 나트륨, 트리클로로아세트산 나트륨 또는 페닐트리브로모메틸 수은과 같은 할로카르벤 - 생성 시약으로 처리함으로써 수행될 수 있다.

상기 (vii)의 반응에서 6 - 위치에 메틸렌기의 도입은, 예를들어, 화합물을 옥시염화인, p - 톨루엔 술폰산 또는 과염소산과 같은 산의 존재하에 포름알데히드의 아세탈, 예를들어 디에톡시메탄 또는 디메톡시메탄으로 처리함으로써 수행될 수 있다. 이에 의해, 알콕시메틸기가 일단 6 - 위치에 도입되지만, 기는 반응 용매중에서 상기 산에 의해 메틸렌기로 신속히 전환된다. 한편, 6 - 위치에 옥소기의 도입은 예를들어 크롬산 무수무로 산화시킴으로써 수행될 수 있다.

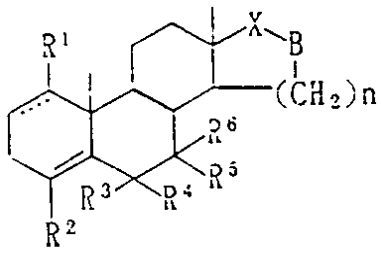
상기 방법 (b)에 따르면, 6 - 위치가 옥소기로 치환된 본 발명의 식 (I - b)의 화합물은, 또한 식 (II)의 화합물을 산화시킴으로써 제조될 수 있다. 이 산화반응은 통상 존스 시약을 사용하여 수행될 수 있다.

상기 식 (I - b)의 얻어진 화합물은, 원한다면, 이것을 상기(i) 내지 (iii) 및 (viii)의 반응에서 선택된 하나 이상의 반응으로 처리함으로써, 본 발명에서 원하는 다른 화합물로 전환될 수 있다.

상기 (viii)의 반응에서 6 - 위치의 아실옥시기로의 전환은 히드록실기의 아실화로서 공지된 방법에 의해, 예를들면 화합물을 피리딘 내에서 산염화물, 산 무수물 등으로 처리함으로써 용이하게 수행될 수 있다. 이 아실화에 의해, 6 - 위치가 아실옥시기로 전환되고 6 - 및 7 - 위치 사이의 결합이 이중 결합인 화합물이 수득될 수 있다.

상기 방법 (c)에 따르면, 식 (I - c)의 화합물의 3 - 위치의 탈산소반응에 의해, 부호 B가 CH_2를 나타내는 본 발명의 식 (I)의 화합물, 즉 하기 식 (I - d)으로 표시되는 화합물이 제조될수 있다:

화학식 6



(I - d)

[상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, B, X n 및 Q는 상기 정의된 바와 같다]

3 - 위치의 탈산소화는 먼저, 식 (I - c)의 화합물을 하기 식(III) :

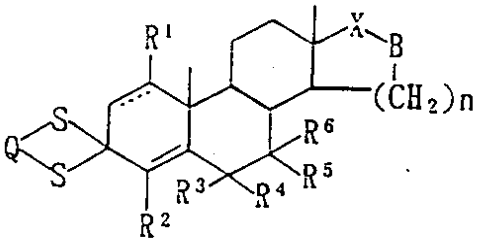
화학식 7

HS - Q - SH **(III)**

[식중, Q는 탄소수 2 내지 4 의 알킬렌기를 나타낸다]

의 알칸디티올과 반응시키고, 얻어진 하기 식 (IV)의 3 - 티오케탈 화합물을 환원시킴으로써 수행될 수 있다 :

화학식 8



(IV)

[상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, B, X n 및 Q는 상기 정의된 바와 같다]

식 (I - c)의 화합물과 식 (III)의 알칸디티올과의 반응은, 예를들어 아세트산, 벤젠 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃의 반응온도에서 p - 톨루엔술폰산 또는 삼플루오르화 붕소와 같은 축합제의 존재하에 식 (I - c)의 화합물을 식 (III)의 알칸디티올과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

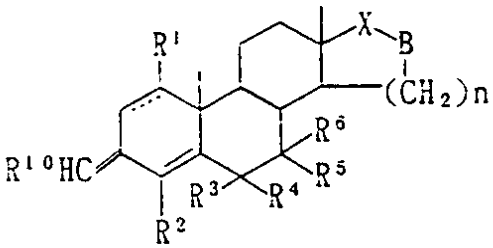
식 (I - c)의 화합물에 대한 식 (III)의 알칸디티올의 충분한 사용량은 식 (I - c)의 화합물 1몰당 통상 1 내지 1.2 몰이며, 축합제의 적절한 사용량은 식 (I - c)의 화합물 1 몰당 0.05 내지 0.5 몰 정도이다.

이어서, 식 (IV)의 얻어진 3 - 티오케탈 화합물을 환원시켜 식 (I - d)의 목적 화합물로 전환시킨다.

반응은 예를들어 3 - 티오케탈 화합물을 테트라히드로푸란, 에탄올 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 리튬, 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속 및 액체 암모니아로 처리함으로써, 또는 화합물을 상기와 동일한 용매 중에서 라니 니켈로 처리함으로써 수행될 수 있다. 반응 온도는, 액체 암모니아 및 알칼리 금속이 사용될 경우에는 - 78℃ 정도이고, 라니 니켈이 사용될 경우에는 실온 내지 반응 혼합물의 환류 온도가 유리하다.

상기 방법 (d)에 따르면, 부호 A가 $C=CH_2$ 또는 C=CH - 저급 알킬을 나타내는 본 발명의 화합물, 즉 하기 식 (I - e)의 화합물은 상기 식 (I - c)의 화합물을 비티히 시약과 반응시킴으로써 제조될 수 있다 :

화학식 9



(I - e)

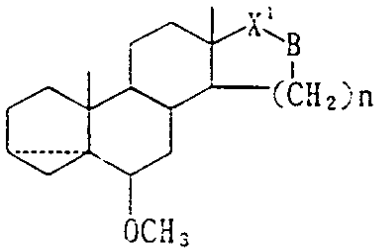
[상기 식에서,

R^{10}은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내고, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, B, X 및 n은 상기와 동일한 정의를 갖는다]

비티히 시약과의 반응은 혼합물을 예를들어 디에틸에테르 또는 테르라히드로푸란과 같은 불활성 용매 중엣 n - 부틸 리튬과 같은 염기의 존재하에 바람직하게는 실온 주위의 반응 온도에서 저급 알킬트리페닐포스포늄 할로겐화물로 처리함으로써 수행될 수 있다.

부호 X가 존재하지 않거나 CH_2를 나타내는 상기 식 (II)의 대부분의 화합물은 상기 방법 (a)의 출발 물질로 사용되며, 지금까지 출판된 문헌에 개시되지 않은 신규 화합물로서, 하기 식 (V)의 화합물을 가용매분해함으로써 제조될 수 있다 :

화학식 10



(V)

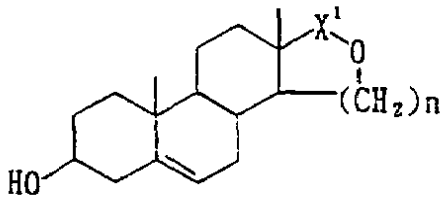
[상기 식에서,

X^1은 존재하지 않거나 CH_2를 나타내며, n 및 B는 상기 정의된 바와 같다]

가용매 분해는 화합물을 물과 디옥산, 테트라히드로푸란 등과의 혼합 용매 중에서 예를들어 황산, 과염소산 등의 산으로 처리함으로써 용이하게 수행될 수 있다.

또한 X가 존재하지 않거나 CH_2를 나타내고 B가 O을 나타내는 상기 식 (II)의 화합물, 즉 하기 식 (II - a)의 화합물 :

화학식 11



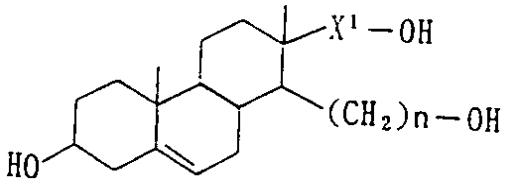
(Ⅱ－a)

[식중, X^1 및 n은 상기 정의된 바와 같다]

은, 예를들어,

(a) 하기 식 (VI)의 화합물을 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 p - 톨루엔술포닐클로라이드, 벤젠술포닐클로라이드 등으로 처리하거나 :

화학식 12



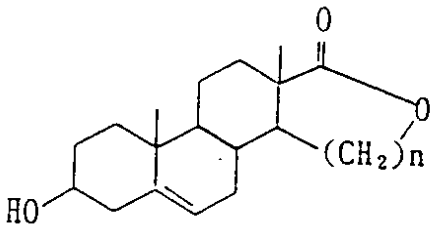
(VI)

[식중, X^1 및 n은 상기 정의된 바와 같다]

또는

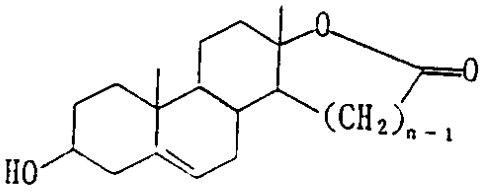
(b) 하기 식 (VII - a) 또는 하기 식 (VII - b) :

화학식 13



(Ⅶ－a)

화학식 14



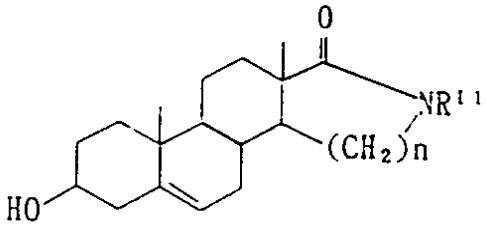
(Ⅶ－b)

[식중, n은 상기 정의된 바와 같다]

의 화합물을 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 톨루엔과 같은 용매 중에서 트리 - tert - 부톡시 알루미노 리튬 수소화물, 디이소부틸알루미늄 수소화물 등으로 환원시켜 D 고리 부분의 옥소기를 히드록실기로 전환시키고, 이 히드록실 화합물을 염화메틸렌 중에서 트리에틸실란 및 삼플루오르화 붕소 - 디에틸 에테르 착물로 더욱 환원시킴으로서 제조될 수 있다.

한편, B가 NH 또는 N - 저급 알킬을 나타내는 식 (II)의 화합물은 또한 예를들어 하기 식 (VIII)의 화합물을 테트라히드로푸란 또는 디옥산과 같은 용매 중에서 리튬 알루미늄 수소화물 등으로 환원시킴으로써 제조될 수 있다 :

화학식 15



(Ⅷ)

[식중, R^{11}은 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내고, n은 상기 정의된 바와 같다.]

상기 제조방법에서 출발물질로서 사용된 식 (V) 또는 (VI)의 화합물은 모두 신규화합물이며, 이들의 제조방법에 대해서는 이하 제조에에서 언급할 것이다. 제조방법에 개시되지 않은 화합물들도 하기 제조예에 개시된 방법에 따라서 제조될 수 있다.

따라서, 본 발명의 방법에 따라 제조된 상기 식 (I)의 화합물을 자체 공지된 수단, 예를들어 재결정법, 증류, 컬럼 크로마토그래피 및 박막 크로마토그래피와 같은 방법에 의해 반응 혼합물로 부터 단리 및 정제할 수 있다.

[발명의 효과]

본 발명의 식 (I)의 표시되는 상술된 옥사 - 또는 아자스테로이드 유도체는 뛰어난 아로마타제 억제 작용을 가지며, 과다한 에스트로겐에 의해 유발되는 질병, 예를들어 유방암, 자궁암, 난소암, 남성유방비대, 전립선 비대, 핍 정액증으로 인한 남성 불임증 등의 치료를 위해 효과적이다.

본 발명의 화합물의 아로마타제 억제 작용은 다음과 같다.

(1) 아로마타제 억제 작용 검사

랸(Ryan)의 방법은 (The Journal of Biological Chemistry, 234, 268 ~ 272, 1959)에 따라서, 인간 태반 과립체 (105,00 × g로 60분간 원심분리에 의해 수득된 것)를 제조한다. 과립체로는, 0.5mM 디티오트레이를 용액으로 2회 세척한 후, 동결 - 건조하고 - 20℃에서 보관된 것을 사용한다.

톰프슨 및 시테리(Tompson and siiteri)에 의해 발전된 방법((The Journal of Biological Chemistry, 249, 5373 ~ 5378, 1974)에 따라 아로마타제 억제 작용을 검사한다. 이 방법은 [1,2 - ^{3}H] 안드로스텐디온의 방향족화에 의해 유리된 $^{3}H_2O$의 양을 결정하는 것이다. 효소르 사용한 실험을 pH 7.5의 67mM 인산염 완충액 중에서 수행하여 최종 배양액의 양이 0.5ml가 되도록 한다. 배양액은 180μM NADPH, 2μM [1,2 - ^{3}H] 안드로스텐디온, 150㎍의 동결 - 건조된 인간 태반 과립체, 25ul의 메탄올 및 다양한 농도의 시험 화합물을 함유한다. 공기 중에서 37℃에서 20분 동안 배양을 수행하고, 3ml의 클로로포름을 첨가하여 반응을 종료시킨 다음, 혼합물을 40초간 교반한다. 이어서, 700 × g에서 10분 동안 원심분리를 수행하고, 상층액으로 부터의 0.3ml의 수용액에 섬광혼합물을 첨가하고, 형성된 $^{3}H_2O$의 양을 결정한다.

결과를 하기 표에 나타낸다.

[표 1]

화합물	IC_{50}(μM)
실시예 3	1.2
실시예 25	0.73
실시예 28	1.3
실시예 31	0.6
실시예 36	2.1
실시예 50	2.7
실시예 51	2.9
실시예 56	1.9

따라서, 식 (I)로 표시되는 본 발명의 화합물을 인간 또는 다른 포유 동물에서의 치료를 위해 에스트로겐 생합성 억제제로서 경구 또는 비경구투여(예를들어, 근육 주사, 정맥 주사, 직장 투여, 경피 투여 등) 할 수 있다.

본 발명의 화합물을 약제로서 사용할 경우, 그들의 용도에 따라, 고체 형태(예를들어, 정제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 과립, 분말, 미립, 환약, 정, 등) 반 고체 형태(예를들어, 좌약, 연고, 등) 및 액체 형태(예를들어, 주사액, 유화액, 분산액, 로숀, 스프레이 등)의 임의의 제제 형태로 제형할 수 있다. 상기 제제를 위해 이용가능한 비독성 첨가제로는, 예를들어, 전분, 젤라틴, 글루코스, 락토스, 프락토스, 말토스, 탄산 마그네슘, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 메틸셀로솔브, 카로복시메틸셀룰로오스 및 그의 염, 아라비아 고무, 폴리에틸렌 글리콜, p - 히드록시벤조산 알킬 에스테르, 시럽, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 바세린, 카르보왁스, 글리세롤, 염화나트륨, 아황산나트륨, 인산나트륨, 시트르산 등을 언급할 수 있다. 이 약제들은 또한 기타 치료용으로 유용한 약제를 함유할 수도 있다. 본 발명의 화합물의 약제내 함량은 그의 투여 형태에 따라 변할 수도 있지만, 일반적으로 고체 및 반 - 고체 형태의 경우 0.1 내지 50중량%의 농도, 또는 액체 형태의 경우에 0.05 내지 10중량%의 농도가 바람직하다.

본 발명의 화합물의 투여량은, 피검자로서 인간을 포함한 포유 동물의 종류, 투여경로, 증세 정도, 의사의 진단 등에 의존하여 넓은 범위로 변할수 있지만, 1일단 0.1 내지 100mg/kg, 바람직하게는 1 내지 50mg/kg이 일반적으로 투여될 수 있다. 그러나, 환자의 증세의 정도 및 의사의 진단에 따라, 상기 범위의 하한 값 보다 적은 양 또는 상한 값 보다 많은 양을 물론 투여할 수 있다. 상기 투여량을 1일 1회 또는 1일 수회 분할하여 투여할 수 있다.

[실시예]

본 발명을 이하 실시예 및 제조예에 따라 더욱 구체적으로 설명하겠다.

[실시예 1]

590mg의 마그넘슘, 1.8ml의 요오드화 메틸 및 4.6ml의 에테르의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 질소기류하에 교반한다. 이 혼합물을 0℃로 냉각하고, 90mg의 염화 제 1 구리 및 11ml의 테트라히드로푸란을 첨가한다. 이 혼합물에 550mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4,6 - 디엔 - 3,17a - 디온, 10mg의 염화 제 1 구리 및 7.3ml의 테트라히드로푸란의 화합물을 첨가하고, 혼합물을 25분 동안 교반한다. 에테르, 물 및 5% 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 5% 염산, 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC[전계용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]에 의해 정제하여 71mg의 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.79 (3H, d, J=6.8Hz), 1.20 (3H, s), 1.27 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 5.75 (1H, d, J=1.8Hz)

MS (m/z) : 316 (M^+), 301, 274

[실시예 2]

200mg의 메틸 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스프 - 4 - 엔 - 17 - 오에이트, 900mg의 암모늄 아세테이트, 184mg의 시아노붕수소화 나트륨, 4,9ml의 테트라히드로푸란 및 4ml의 메탄올의 혼합물을 신온에서 20시간 교반한다. 2ml의 진한 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC[전계용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (1:1)]에 의해 정제하여 38mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 17 - 아자 - D - 호모안드로소트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, s), 1.21 (3H, s), 3.2 ~ 3.6 (2H, m), 5.64 (1H, m), 6.26 (1H, brs)

MS (m/z) : 335 (M^+), 320

[실시예 3]

과량의 라니 니켈의 에탄올 현탁액을 29mg의 3,3 - 에틸렌 디티오 - 16 - 옥사안드로스프 - 4- 엔 - 17 - 온 및 2.9ml의 에탄올의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한다. 반응 혼합물로 부터 불용성 물질을 제거하고, 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물 TLC(전개 용매 ; 클로로프롬)에 의해 정제하여 20mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4- 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 3.8 ~ 4.4 (2H, m), 5.2 ~ 5.4(1H, brm)

MS (m/z) : 274 (M^+), 259, 245, 231

[실시예 4]

100mg의 3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온, 370mg의 2, 3 - 디클로로 - 5, 6 - 디시아노 - 1, 4 - 벤조퀴논 및 10ml의 디옥산의 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응 완료후에, 불용성 물질을 여과 제거하고, 여액을 활성화 알루미나 층에 유동시키고 염화 메틸렌으로 용출한다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC[전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]에 의해 정제하여 48mg의 16 - 옥사안드로스타 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.24 (6H, s), 4.0 ~ 4.5 (2H, m), 5.82 (1H, brd, J=10Hz), 6.05 (1H, brs), 6.2 ~ 6.4 (2H, m), 7.03 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 284 (M^+), 269, 256, 241

[실시예 5]

415mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4- 엔 - 3, 17 - 디온, 768mg의 2, 3, 5, 6 - 테트라클로로 - 1, 4 - 벤조퀴논 및 30ml의 부탄올을 밤새 환류시킨다. 불용성 물질을 반응 혼합물로 부터 제거하고, 용매를 증류 제거하고, 물을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 5% 중탄산 나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC[전개 용매 ; 클로로포름 ; 아세톤 (39:1)]에 의해 정제하여 220mg의 16 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

IR (KBr, cm^{-1}) : 1776, 1658, 1618, 1262

UV (MeOH, λ_{max}) : 280nm

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.15 (3H, s), 1.21 (3H, s), 4.0 ~ 4.6 (2H, m), 5.72 (1H, s), 5.90 (1H, brd, J=10Hz), 6.21 (1H, dd, J=2, 10Hz)

MS (m/z) : 286 (M^+), 271, 268, 258, 242

[실시예 6]

4.92g의 클로로디플루오로 아세트산 나트륨 및 8.8ml의 트리글림의 혼합물을 환류하에 30분에 걸쳐 371mg의 16 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17 - 디온 및 7ml의 트리글림의 혼합물에 적가한다. 반응 혼합물로 부터 불용성 물질을 여과 제거하고, 용매를 증류 제거한 다음, 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [용이랙 ; 헥산 : 아세톤 (4:1)]에 의해 조 정제한다. 얻어진 생성물의 혼합물 TLC (전재 용매 ; 클로로포름)로 정제하여 102mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 저 극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.17 (6H, s), 4.0 ~ 4.5 (2H, m), 5.92 (1H, brs)

MS (m/z) : 336 (M^+), 321, 316, 308, 301, 286

또한, 31mg의 6β, 7β - 디플로오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4- 엔 - 3, 17 - 디온을 고 극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.16 (6H, s), 4.0 ~ 4.5 (2H, m), 6.00 (1H, s)

[실시예 7]

3,3 - 에틸렌디티오 - 16 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 대신에 10mg의 3,3 - 에틸렌디티오 - 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 온을 사용하여 실시예 3의 절차를 반복한 다음, 조 생성물을 TLC (전개 용매 ; 벤젠)로 정제하여 8mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97 (3H, s), 1.14 (3H, s), 3.9 ~ 4.5 (2H, m), 5.5 ~ 5.7 (1H, brm)

MS (m/z) : 322 (M^+), 307, 302, 293, 287

[실시예 8]

3,3 - 에틸렌디티오 - 16 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 대신에 2.3mg의 3,3 - 에틸렌디티오 - 6β, 7β - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 온을 사용하여 실시예 3의 절차를 반복한 다음, 조 생성물을 TLC (전개 용매 ; 벤젠)로 정제하여 1.6mg의 6β, 7β - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97 (3H, d, J=1.5Hz), 1.13 (3H, s), 3.9 ~ 4.5 (2H, m),

5.5 ~ 5.7 (1H, brm)

MS (m/z) : 322 (M^+), 307, 302, 293, 287

[실시예 9]

18mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온, 18mg의 2, 3 - 디클로로 - 5, 6 - 디시아노 - 1, 4 - 벤조퀴논 및 0.95ml의 디옥산의 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응 완료후에, 불용성 물질을 여과 제거하고, 여액을 홀성화 알루미나 층에 유동시키고 염화 메틸렌으로 용출한다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC (전개 용매 ; 클로로포름)에 의해 정제하여 8mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 -1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 (3H, s), 1.28 (3H, s), 4.0 ~ 4.5 (2H, m), 6.25 (1H,

dd, J=2,10Hz), 6.31 (1H, brs), 6.94 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 334 (M^+), 319, 314, 306

[실시예 10]

100mg의 D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온, 30mg의 셀레늄디옥사이드, 5ml의 t - 부탄올 및 0.05ml의 아세트산의 혼합물을 48시간 동안 질소 기류하에 환류시킨다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 여액을 증류 제거한다. 생성물을 에탈 아세테이트로 추출하고, 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 ; 아세톤 (19:1)]에 의해 정제하여 66mg의 D -호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.24 (3H, s), 1.29 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 6.09 (1H,

brs), 6.26 (1H, dd, J=1.8, 10.1Hz), 7.04 (1H, d, J=10.1Hz)

MS (m/z) : 300 (M^+), 285, 122

[실시예 11]

53mg의 3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스타 - 5 - 엔 - 17 - 온을 2.4ml의 아세톤에 용해시키고, 용액을 빙냉시킨다. 60μl이 존스 시약을 빙냉 교반하에 적가하고 혼합물을 15분 동안 교반한다. 2 - 프로판올을 반응 혼합물에 첨가하고 불용성 물질을 여과 제거한다. 여액을 농축하고 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수요액, 물 및 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로프름 ; 아세톤 (19:1)]에 의해 정제하여 9mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17 - 트리온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.9 ~ 4.4 (2H, m), 6.23 (1H,

s)

MS (m/z) : 302 (M^+), 287, 284, 274

[실시예 12]

라니 니켈의 아세톤 현탁액을 2 시간 동안 환류시킨다. 이 현탁액에 4ml의 디옥산 중의 4mg의 3,3 - 에틸렌 디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17 - 디온으로 구성된 용액을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물로 부터 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 용매를 증류제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 벤젠 ; 에틸 아세테이트 (4:1)]에 의해 정제하여 1mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, s), 1.15 (3H, s), 3.9 ~ 4.4 (2H, m), 6.47 (1H, t, J=4Hz)

MS (m/z) : 288 (M^+), 273, 270, 260, 255, 245

[실시예 13]

30mg의 4ξ, 5 - 에폭시 - 16 - 옥사 - 5ξ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온, 0.024ml의 프로피온산 및 0.024ml의 황산의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액, 물 및 포화식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 얻어진 조 정제 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 ; 아세톤 (391)]에 의해 정제하여 33mg의 4 - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.15 (3H, s), 1.21 (3H, s), 3.8 ~ 4.4 (2H, m), 6.11 (1H, s)

MS (m/z) : 304 (M^+), 302, 290, 289, 276

[실시예 14]

116mg의 디메틸아민 히드로클로라이드, 35.4mg의 파라포름알데히드 및 20ml의 이소아밀 알콜의 혼합물로부터 고입에 의해 물을 제거한다. 이 혼합물에 30mg의 16 - 옥사안드로스타 - 1, 4- 디엔 - 3, 17 - 디온을 첨가하고, 혼합물을 밤새 환류시킨다. 냉각후에, 혼합물을 0.1N 수산화 나트륨 수용액을 처리하고, 유기층을 분리하고 물로 세척한다. 용매를 증류제거하고, 얻어진 조 결정을 헥산으로 세척하고 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 ; 아세톤 (19:1)]에 의해 정제하여 1.9mg의 6 - 메틸렌 - 16 - 옥사안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.18 (6H, s), 3.9 ~ 4.4 (2H, m), 5.04 (2H, brd, J=8.5Hz), 6.19 (1H, brs), 6.26 (1H, dd, J=2, 8Hz), 7.03 (1H, d, J=8Hz)

MS (m/z) : 298 (M^+), 284, 283, 270, 255

[실시예 15]

3,3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 6, 18 - 디온 대신에 10mg이 3,3 - 에틸렌디티오 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 사용하여 실시예 12의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 3mg의 16 - 아자안드로스트 - 4- 엔 - 1 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (6H, s), 2.9 ~ 3.4 (2H, m), 5.2 ~ 5.4 (1H, br), 5.4 ~ 6.0 (1H, br)

MS (m/z) : 273 (M^+), 258, 244, 230

[실시예 16]

3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온 대신에 50mg의 3β - 히드록시 16 - 아자안드로스트 - 5- 엔 - 17 - 온을 사용하여 실시예 4의 절차를 반복한 다음, 얻어진 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 34mg의 16 - 아자안드로스타 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.15 (3H, s), 1.24 (3H, s), 3.1 ~ 3.6 (2H, m), 5.5 ~

5.9 (1H, br), 5.89 (1H, dd, J=2, 10Hz), 6.04 (1H, brs), 6.2 ~ 6.4 (2H, m),

7.05 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 283 (M^+), 268, 255, 240

[실시예 17]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 100mg의 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 사용하여 실시예 5의 절차를 반복한 다음, 얻어진 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 ; 메탄올 19:1)]로 정제하여 57mg의 16 - 아자안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.13 (3H, s), 1.15 (3H, s), 3.0 ~ 3.6 (2H, m), 5.3 ~

5.7 (1H, br), 5.71 (1H, s), 5.96 (1H, brd, J=10Hz), 6.20 (1H, dd, J=2.5, 10Hz)

MS (m/z) : 285 (M^+), 270, 257, 242

[실시예 18]

30mg의 수소화 나트륨 (오일, 60%)을 석유 에테르로 3회 세척한 다음, 감압하에 건조시키고, 여기에 145mg의 트리메틸술폭소늄 요오다이드를 첨가한다. 0.8ml의 디메틸술폭시드를 질소 대기하에 이 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 30mg의 16 아자안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 이 혼합물에 첨가하고 혼합물을 실온에서 24 시간 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고, 생성물의 혼합물을 TLC [전개 용매; 클로로포름 ; 아세톤 (19:1)]에 의해 정제하여 4.2mg의 6α, 7α - 메틸렌 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 저 극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05 (3H, s), 1.11 (3H, s), 3.0 ~ 3.7 (2H, m), 5.3 ~

5.9 (1H, br), 6.03 (1H, s)

MS (m/z) : 299 (M^+), 285, 284, 271, 257, 256

또한, 1.5mg의 6β, 7β - 메틸렌 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 고 극성 이성질체로 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.11 (3H, s), 1.17 (3H, s), 3.0 ~ 3.7 (2H, m), 5.2 ~

5.8 (1H, br), 5.96 (1H, s),

MS (m/z) : 299, 285, 284, 271, 257, 256

[실시예 19]

6α, 7α - 디플로우로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 디온 대신에 50mg의 16 - 아자안드로스트 - 4- 엔 - 3, 17 - 디온을 사용하여 실시예 9의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 ; 아세톤 (19:1)]로 정제하여 32mg의 16 - 아자안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.11 (3H, s), 1.27 (3H, s), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 5.2 ~

5.8 (1H, br), 6.10 (1H, brs), 6.25 (1H, dd, J=2, 10Hz), 7.03 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 285 (M^+), 270, 257, 242

[실시예 20]

16 - 옥사안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온 대신에 21mg의 - 16 - 아자안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 사용하여 실시예 14의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 메탄올 (9:1)]로 정제하여 2mg의 6 - 메틸렌 - 16 - 아자안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (3H, s), 1.18 (3H, s), 3.0 ~ 3.4 (2H, m), 5.03 (2H, brd, J=9Hz), 5.3 ~ 5.6 (1H, br), 6.17 (1H, d, J=2Hz), 6.26 (1H, dd, J=2, 10Hz), 7.06 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 297 (M^+), 282, 269, 254

[실시예 21]

4ξ, 5 - 에폭시 - 16 - 옥사 - 5ξ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온 대신에 30mg의 4ξ, 5 - 에폭시 - 16 - 아자 - 5ξ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온을 사용하여 실시예 13의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 메탄올 (19:1)] 로 정제하여 14mg의 4 - 히드록시 - 16 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.07 (3H, s), 1.21 (3H, s), 2.9 ~ 3.5 (3H, m), 5.50 (1H, brs), 6.12 (1H, brs)

MS (m/z) : 303 (M^+), 288, 275, 261, 260

[실시예 22]

3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온 대신에 3β - 히드록시 - 16 - 아자안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온을 사용하여 실시예 11의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 사에톤 (1:1)]로정제하여 16 - 아자안드로스트 - 4- 엔 - 3, 6, 17 - 트리온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.09 (3H, s), 1.21 (3H, s), 2.9 ~ 2.5 (2H, m), 6.21 (1H, s), 6.22 (1H, brs)

MS (m/z) : 301 (M^+), 286, 273

[실시예 23]

47.32mg의 마그네슘 브로마이드 - 에테르 착물 및 0.44ml의 무수 에테르의 혼합물을 18mg의 5.6α - 에폭시 - 3β - 히드록시 - 16 - 아자 5α - 안드로스탄 - 17 - 온 및 0.44ml의 무수 벤젠의 혼합물에 첨가하고, 에테르를 증류제거한 다음, 얻어진 혼합물을 5시간 동안 환류시킨다. 냉각 방치한 후에, 유기층을 물, 5% 수산화 나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세척하고 , 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 메탄올 (19:1)]로 정제하여 2.3mg의 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.07 (3H, s), 2.9 ~ 3.4 (2H, m), 5.3 ~ 5.7(1H, br), 6.46 (1H, t, J=4Hz)

MS (m/z) : 287 (M^+), 272, 269, 259, 254

[실시예 24]

200mg 의 3β - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온, 8ml의 디옥산, 7ml의 톨루엔 및 2ml의 시클로헥사논의 혼합물로 부터 통상의 압력하에 약 1.2ml의 용매를 증류 제거한다. 이 혼합물에 200mg의 알루미늄 이소프로폭시드 및 2ml의 톨루엔의 혼합물을 첨가하고, 톨루엔의 적가에 의해 내용물의 양을 일정하게 유지시키면서 용매를 증류제거한다. 60mg의 알루미늄 이소프로폭시드를 이 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건하에서 2시간 동안 반응시키고 추가로 4시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 방치하고, 17ml의 10% 황산 수용액을 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반하고 생성물을 벤젠으로 추출한다. 추출물을 10% 탄산 칼륨 수용액으로 3회 세척하고, 포화 식염수로 세척하고

무수 황산 마그네슘으로 건조한다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 170mg D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, s), 4.1 ~ 4.6 (2H, m), 5.75 (1H, s)

MS (m/z) : 302 (M^+), 287, 274, 260, 245

[실시예 25]

3,3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 대신에 109mg의 3,3 - 에틸렌디티오 - D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a -온을 사용하여 실시예 3의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 헥산 (2:1)]로 정제하여 59mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, s), 1.23 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 5.32 (1H, m)

MS (m/z) : 228 (M^+), 273, 245, 232

[실시예 26]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 770mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 5의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 650mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR($CDCl_3$, δ) : 1.12 (3H, s), 1.31 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.71 (1H, s), 6.18 (2H, s)

MS (m/z) : 300 (M^+), 285, 272, 256

[실시예 27]

16 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17 - 디온 대신에 500mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 6의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 115mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 저 극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.13 (3H, s), 1.28 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 6.00 (1H, brs)

MS (m/z) : 350 (M^+), 335, 330, 315, 299

또한, 37mg의 6β, 7β - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 저 극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.12 (3H, d, J=1.3Hz), 1.26 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.99 (1H, s)

MS (m/z) : 350 (M^+), 335

[실시예 28]

3,3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 대신에 56mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 3, 3 - 에틸렌 디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 17a - 온을 사용하여 실시예 3의 절차를 반복하여, 25mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔

17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$ δ) : 0.94 (3H, s), 1.24 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.65 (1H, m)

MS (m/z) : 336 (M^+), 321, 301, 286

[실시예 29]

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 81mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 9의 절차를 반복한 다음, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여32mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 6.25 (1H, dd, J=2, 10Hz), 6.31 (1H, brs), 6.96 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 348 (M^+), 333, 302

[실시예 30]

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 100mg의 D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 9의 절차를 반복한 다음, 얻어진 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 16mg의 D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 (3H, s), 1.34 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.9 ~ 6.5 (4H, m), 7.05 (1H, d, J=10.3Hz)

MS (m/z) : 298 (M^+), 283, 270

[실시예 31]

4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 16 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온 대신에 800mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - D -호모 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 13의 절차를 반복하여, 423mg의 4 - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 6.07 (1H, s)

MS (m/z) : 318 (M^+), 303

[실시예 32]

100mg의 4 - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 17a - 디온, 1ml의 아세트산 무수물 및 2ml의 피리딘의 혼합물을 실온에서 18시간 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 염산 및 물로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 ; 아세톤 (19:1)]로 정제하여 98mg의 4 - 아세톡시 - 옥사안드로스트 - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.26 (6H, s), 2.24 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m)

MS (m/z) : 360 (M^+), 318, 290

[실시예 33]

0.2ml의 티오아세트산 및 0.6ml의 디옥산의 혼합물을 0℃에서 361mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17a - 디온 및 14ml의 디옥산의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 실온에

서 48시간 동안 교반하고, 0.2ml의 티오아세트산을 첨가하고, 혼합물을 3주일 동안 교반한다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 3주일 동안 교반한다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 생성물을 클로로포름으로 추출하고 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물 TLC [전개 용매 ; 헥산 : 에틸아세테이트 (2:1)]로 정제하여 200mg의 4 - 아세틸티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.27 (3H, s), 1.29 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m)

MS (m/z) : 376 (M^+), 334

[실시예 34]

염화수소의 에테르 용액을 4 - 아세틸티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온 및 메낱올의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 질소기류하에 8시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각하고, 침전물을 질소기류하에 여과 제거하고, 여액을 증류한다. 얻어진 조 생성물 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (391)]에 의해 정제하여 4 - 메르캅토 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 4.74 (1H, s)

[실시예 35]

620mg의 아세트산 나트륨, 18.4ml의 디에톡시메탄, 2.4ml의 옥시염화인 및 18.4ml의 클로로포름의 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 500mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 더욱 환류시키고 실온으로 되돌린다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 반응 혼합물에 서서히 적가하여 수성층의 pH를 알칼리로 만든다. 유기층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 240mg의 6 - 케틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.09 (3H, s), 1.25 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 4.98 (1H, m), 5.11 (1H, m), 5.93 (1H, s)

[실시예 36]

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 9의 절차를 반복하여 6 - 케틸렌 - 17 - 옥사 - D - 호모안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.14 (3H, s), 1.29 (3H, s), 4.0 ~ 4. 7 (2H, m), 4.99 (1H, m), 5.07 (1H, m), 6.1 ~ 6.4 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=10.1Hz)

MS (m/z) : 312 (M^+), 297, 284, 269

[실시예 37]

9.3g의 요오드화 제 1 구리, 54.3ml의 1.5M 메틸 리튬 - 에테르 용액 및 106ml의 무수 에테르의 혼합물을 질소 기류하에 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 여기에 900mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온 및 18ml이 무수 테트라히드로푸란의 혼합물을 30분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 더욱 1.5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 염화 암모늄 수용액에 붓고, 벤젠을 첨가하고, 혼합물을 여과한다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 115mg의 1α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, d, J=6.4Hz), 1.27 (3H, s), 1.28 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 5.72 (1H, brs)

MS (m/z) : 316 (M^+), 301, 274, 259

[실시예 38]

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 1α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 9의 절차를 반복한 다음 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 1 - 메틸 - 케틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.28 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.14 (3H, d, J=1Hz), 6.08 (1H, brs), 6. 19 (1H, brs)

MS (m/z) : 314 (M^+), 286, 271, 213

[실시예 39]

3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온 대신에 20mg의 3β - 히드록시 - D - 모호 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 11의 절차를 반복한 다음 11mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.17 (3H, s), 1.28 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 6.23 (1H, s)

MS (m/z) : 316 (M^+), 301, 298, 288

[실시예 40]

3, 3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 대신에 39mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 3의 절차를 반복하여 13mg의 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 7a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.74 (3H, d, J=6.8Hz), 1.02 (3H, s), 1.23 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 5.28 (1H, m)

MS (m/z) : 302 (M^+), 287

[실시예 41]

3, 3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17 - 디온 대신에 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17a - 디온을 사용하여 실시예 12의 절차를 반복하여 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97 (3H, s), 1.26 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 6.48 (1H, m)

MS (m/z) : 302 (M^+), 287

[실시예 42]

3β - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온 대신에 1.0g이 3β - 히드록시 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 24의 절차를 반복하고, 얻어진 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 [전개 용매; 클로로포름 : 아세톤 (2:1)]에 의해 정제하여 847mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스트- 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.19 (3H, s), 1.21 (3H, s), 3.1 ~ 3.5 (2H, m), 5.48 (1H, brs), 7.74 (1H, brs)

MS (m/z) : 301 (M^+), 286, 259, 244

[실시예 43]

3, 3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 대신에 38mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 3의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (2:1)]로 정제하여 22mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.18 (3H, s), 3.1 ~ 3.5 (2H, m), 5.31 (1H, m), 5.53 (1H, brs)

MS (m/z) : 287 (M^+), 272

[실시예 44]

6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 48mg의 17 - 아자 - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 9의 절차를 반복한 다음 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 12mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스타 - 1, 4 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.24 (6H, s), 3.1 ~ 3.5 (2H, m), 5.62 (1H, brs), 6.08 (1H, brs), 6.25 (1H, dd, J=2, 10Hz), 7.04 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 299 (M^+), 284

[실시예 45]

4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 16 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온 대신에 45mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 17 - 아자 - D - 호모 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17a - 디온을 사용하여 실시예 13의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (2:1)]로 정제하여 12mg의 4 - 히드록시 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스타 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.18 (3H, s), 1.20 (3H, s), 3.1 ~ 3.5 (2H, m), 5.63 (1H, brs)

MS (m/z) : 317 (M^+), 302

[실시예 46]

3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온 대신에 200mg의 3β - 히드록시 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 4의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (2:1)]로 정제하여 37mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스타 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 (3H, s), 1.28 (3H, s), 3.1 ~ 3.7 (2H, m), 5.79 (1H, brs), 5.9 ~ 6.5 (4H, m), 7.07 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 297 (M^+), 282

[실시예 47]

3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온 대신에 3β - 히드록시 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 11의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (2:1)]로 정제하여 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.38 (2H, m), 5.51 (1H, brs), 6.23 (1H, s)

MS (m/z) : 315 (M^+), 300, 287

[실시예 48]

3β - 히드록시 - 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 7 - 온 대신에 3β - 히드록시 - 17 - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온을 사용하여 실시예 11의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (4:1)]로 정제하여 17 - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.16 (6H, s), 2.89 (3H, s), 3.1 ~ 3.5 (2H, m), 6.21 (1H, s)

MS (m/z) : 329 (M^+), 314, 286

[실시예 49]

30μl의 존스 시약을 0℃에서 10mg의 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 및 0.5ml의 아세톤의 혼합물에 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 2 - 프로판올 및 5% 중탄산 나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 불용성 물질을 여과 제거한다. 여액을 감압 농축하고, 물을 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 3mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, s), 1.21 (3H, s), 3.3 ~ 4.0 (4H, m), 6.21 (1H, s)

MS (m/z) : 288 (M^+), 273, 270, 260

[실시예 50]

16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 대신에 100mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 사용하여 실시예 49의 절차를 반복하여 24mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, s), 1.17 (3H, s), 3.03, 3.43 (2H, ABq, J=11Hz), 3.40 (1H, m), 4.08 (1H, m), 6.20 (1H, s)

MS (m/z) : 302(M^+), 287, 284, 274

[실시예 51]

100mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올, 250mg의 2, 3 - 디클로로 - 5, 6 - 디시아노 - 1, 4 - 벤조퀴논 및 10ml의 디옥산이 혼합물을 30시간 동안 환류시킨다. 반응 완료 후에, 불용성 물질을 여과 제거하고 여액을 활성 알루미나 층에 붓고 메틸렌 클로라이드로 용출시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 25mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4, 6 - 트리엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (3H, s), 1.19 (3H, s), 3.02, 3.43 (2H, ABq, J=11Hz), 3.40 (1H, m), 4.10 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.1 ~ 6.4 (3H, m), 7.03 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 284 (M^+)

[실시예 52]

200mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올, 8ml의 디옥산, 7ml의 톨루엔 및 2ml의 시클로헥사논의 혼합물로 부터 통상의 압력하에 약 1.2ml의 용매를 증류 제거한다. 250mg의 알루미늄 이소프로폭시드 및 2ml의 톨루엔의 혼합물을 이 혼합물에 첨가하고, 톨루엔의 적가에 의해 내용물의 양을 일정하게 유지시키면서 용매를 30분간 증류 제거한다. 이 반응 혼합물에 300mg의 알루미늄 이소프로폭시드를 첨가하고, 혼합물을 동일 조건하에서 2시간 동안 반응시킨 다음 4시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 방치하고, 16ml이 10% 황산 수용액을 첨가하고, 혼합물을 30분간 교반하고, 생성물을 벤젠으로 추출한다. 추출물을 10% 탄산 칼륨 수용액으로 3회 세척하고 포화 식염수로 세척하고 무수 황산

마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1]로 정제하여 155mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, s), 1.19 (3H, s), 2.97, 3.39 (2H, ABq, J=11Hz),

3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.73 (1H, s)

MS (m/z) : 288 (M^+), 246

[실시예 53]

20mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온, 6mg의 세레늄 디옥사이드, 0.01ml의 아세트산 및 1ml의 t - 부탄올의 혼합물을 질소기류하에 48시간 동안 환류시킨다. 불용성 물질을 반응 혼합물로부터 여과 제거하고 용매를 증류 제거한다. 물을 잔류물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트슘 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1]로 정제하여 17mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.06 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.97, 3.39 (2H, ABq, J=11Hz),

3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 6.08 (1H, brs), 6.25 (1H, dd, J=2, 10Hz), 7.03

(1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 286 (M^+)

[실시예 54]

300mg의 4ξ, 5 - 에폭시 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5ξ - 안드로스탄 - 3 - 온, 1.03g의 소듐 아지드, 0.075ml의 진한 황산 및 5.1ml의 디메틸 술폭시드의 혼합물을 100℃에서 1시간 가열한다. 냉각된 반응 혼합물에 3% 염산을 첨가하고 혼합물을 15분간 교반한다. 불용성 물질을 여과 제거하고 여액을 디에틸에테르로 세척한다. 여액에 2N 수산화나트륨 수용액을 첨가하고, 침전된 결정을 여과 수거하고 물을 세척하고 진공 건조시켜 85mg의 4 - 아미노 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.07 (6H, s), 3.03, 3.43 (2H, ABq, J=11Hz), 3.0 ~ 4.0

(3H, m), 4.1 (1H, m), 6.0 ~ 6.7 (2H, m)

MS (m/z) : 301 (M^+), 286, 258

[실시예 55]

97mg의 4ξ, 5 - 에폭시 - D - 호로 - 17 - 옥사 - 5ξ - 안드로스탄 - 3 - 온, 4ml의 18% 염화 수소 - 2 - 프로판올 용액 및 4ml의 에틸아세테이트의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (5:1)]로 정제하여 65mg의 4 - 클로로 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.97, 3.39 (2H, ABq, J=11Hz),

3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m)

MS (m/z) : 322 (M^+), 286, 245

[실시예 56]

25mg의 4ξ, 5 - 에폭시 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5ξ - 안드로스탄 - 3 - 온, 0.02ml의 진한 황산 및 0.15ml의 프로피온산의 혼합물을 실온에서 5시간 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 15mg의 4 - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.97, 3.39 (2H, ABq, J=11Hz),

3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 6.05 (1H, s)

MS (m/z) : 304 (M^+)

[실시예 57]

400mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔, 라니니켈, 및 150ml의 에탄올의 혼합물을 실온에서 30분간 교반한다. 불용성 물질을 여과 제거하고 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (5:1)]로 정제하여 195mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.97, 3.36 (2H, ABq, J=11Hz),

3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.30 (1H, m)

MS (m/z) : 274 (M^+), 259

[실시예 58]

1.3g의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온, 2.7g의 2, 3, 4, 5 - 테트라클로로 - 1, 4 - 벤조퀴논 및 66ml의 tert - 부탄올의 혼합물을 5시간 동안 환류시킨다. 불용성 물질을 반응 혼합물로 부터 제거하고 용매를 증류 제거한다. 물을 잔류물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 809g의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.07 (3H, s), 1.12 (3H, s), 3.02, 3.41 (2H, ABq, J=11Hz),

3.40 (1H, m), 4.10 (1H, m), 5.68 (1H, s), 6.18 (2H, s)

MS (m/z) : 286 (M^+)

[실시예 59]

107mg의 마그네슘, 0.33ml의 메틸 요오다이드 및 0.8ml의 디에틸 에테르 혼합물을 실온에서 1시간 동안 질소기류하에 교반한다. 이 혼합물을 0℃로 냉각하고, 16mg의 염화 제 1 구리 및 2ml의 테트라히드로푸란을 첨가한다. 이 혼합물에 100mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온, 5mg의 염화 제 1 구리 및 1.3ml의 테트라히드로푸란의 혼합물을 첨가하고 혼합물을 25분간 교반한다. 디에틸 에테르, 물 및 5% 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 5% 수산화 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 벤젠 : 에틸아세테이트 (19:1)]로 정제하여 66mg의 7 - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 저 극성 이성질체로 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.74 (3H, d, J=7Hz), 1.03 (3H, s), 1.19 (3H, s), 3.00,

3.39 (2H, ABq, J=11Hz), 3.40 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.73 (1H, d, J=2Hz)

MS (m/z) : 302 (M^+), 260

또한, 14mg의 7β - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 고 극성 이성질체로 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, s), 1.10 (3H, d, J=6Hz), 1.16 (3H, s), 2.99,

3.39 (2H, ABq, J=11Hz), 3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.72 (1H, brs)

MS (m/z) : 302 (M^+), 260

[실시예 60]

3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 대신에 80mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 사용하여 실시예 57의 절차를 반복하여 30mg의 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 3 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.70 (3H, d, J=7Hz), 1.00 (3H, s), 1.02 (3H, s), 2.98,

3.37 (2H, ABq, J=11Hz), 3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.25 (1H, m)

MS (m/z) : 288 (M^+), 273

[실시예 61]

3.3g의 클로로디플루오로아세트산 나트륨 및 8.4ml의 트리글림의 혼합물을 296mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온 및 5.3ml의 트리글림의 혼합물에 환류하에서 30분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 30분간 환류시킨다. 생성물을 디에틸에티르로 추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (4:1)]로 정제하여 56mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 저극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05 (3H, s), 1.13 (3H, s), 3.02, 3.41 (2H, ABq, J=11Hz),

3.40 (1H, m), 4.10 (1H, m), 5.98 (1H, s)

MS (m/z) : 336 (M^+), 321, 301, 285

또한, 7mg의 6β, 7β - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 고 극성 이성질체로서 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.13 (3H, d, J=1Hz), 3.03, 3.45 (2H, ABq,

J=11Hz), 3.45 (1H, m), 4.12 (1H, m), 5.97 (1H, s)

MS (m/z) : 336 (M^+), 321, 301, 285

[실시예 62]

3, 3 - 에틸렌 - 디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 대신에 14mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 사용하여 실시예 57의 절차를 반복하여 8mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, s), 1.01 (3H, s), 3.00, 3.39 (2H, ABq, J=11Hz),

3.42 (1H, m), 4.08 (1H, m), 5.62 (1H, m)

MS (m/z) : 322 (M^+), 307

[실시예 63]

30mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 및 0.7ml의 테트라히드로푸란의 혼합물을 60mg의 나트륨 금속 및 4.3ml의 액체 암모니아의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 - 78℃에서 30분간 교반한다. 반응 혼합물로 부터 더욱 많은 분량의 암모니아를 제거하고, 포화 염화 암모늄 수용액 및 5% 염산을 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (5:1)]로 정제하여 2mg의 6α, 7α - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97 (3H, s), 1.03 (3H, s), 2.98, 3.37 (2H, ABq, J=11Hz),

3.40 (1H, m), 4.05 (1H, m), 5.50 (1H, m)

MS (m/z) : 286 (M^+), 271

[실시예 64]

62mg의 아세트산 나트륨, 1.8ml의 디에톡시메탄, 0.24ml의 옥시염화인 및 1.8ml의클로로포름의 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 50mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 더욱 환류시키고 실온으로 되돌린다. 포화 중탄산 나트륨 수용액을 반응 혼합물에 서서히 적가하여 수성층의 pH를 알칼리로 만든다. 유기층을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (100:1)]로 정제하여 30mg의 6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.09 (3H, s), 3.00, 3.40 (2H, ABq, J=11Hz),

3.40 (1H, m), 4.08 (1H, m), 4.94 (1H, m), 5.07 (1H,m), 5.91 (1H,s).

MS (m/z) : 300 (M^+), 285, 272, 258

[실시예 65]

26mg의 6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온, 26mg의 2, 3 - 디클로로 - 5, 6 - 디시아노 - 1, 4 - 벤조퀴논 및 1ml의 디옥산의 혼합물을 9시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 활성 알루미나 층으로 유동시키고 염화 메틸렌으로 용출한다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (100:1)]로 정제하여 - 6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05 (3H, s), 1.14 (3H, s), 3.00, 3.42 (2H,ABq,J=11Hz),

3.40 (1H,m), 4.10 (1H,m), 4.95 (1H,m), 5.02 (1H,m), 6.16 (1H,m), 6.27

(1H,dd,J=2,10Hz), 7.07 (1H,d,J=10Hz).

MS (m/z) : 298 (M^+), 283

[실시예 66]

16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 대신에 40mg의 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 사용하여 실시예 49의 절차를 반복하여 18mg의 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 옥사안드로스트-엔 - 3, 6 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.03 (3H, s), 1.17 (3H, s), 3.7 ~ 4.1 (2H,m), 6.21 (1H,

s)

MS (m/z) : 288 (M^+), 273

[실시예 67]

203mg의 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 및 20ml의 아세톤의 혼합물에 0℃에서 0.2ml의 존스 시약을 적가하고, 혼합물을 20분간 교반한다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출하다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3 - 온을 10ml의 아세톤에 용해시킨다. 0.01ml의 진한 황산을 첨가한 후, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반한다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (9:1)]로 정제하여 102mg의 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, s), 1.19 (3H, s), 3.7 ~ 4.1 (2H,m), 5.74 (1H,

brs)

MS (m/z) : 274 (M^+), 259

[실시예 68]

6 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 대신에 50mg의 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 사용하여 실시예 65의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (39:1)]로 정제하여 25mg의 17 - 옥사안드로스트 - 1, 4 - 디엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, s), 1.23 (3H, s), 3.7 ~ 4.1 (2H, m), 6.09 (1H, brs), 6.25 (2H, dd, J=2, 10Hz), 7.01 (1H, d, J=10Hz)

MS (m/z) : 272 (M^+), 257

[실시예 69]

4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3 - 온 대신에 49mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3 - 온을 사용하셔 실시예 56의 절차를 반복하여, 22mg의 4 - 히드록시 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, s), 1.17 (3H, s), 3.7 ~ 4.1 (2H, m), 6.08 (1H, s)

MS (m/z) : 290 (M^+), 275

[실시예 70]

16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 대신에 100mg의 D - 호모 - 17a - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 사용하여 실시예 49의 절차를 반복하여 얻어진 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (39:1)]에 의해 정제하여 27mg의 D - 호모 - 17a - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.13 (3H, s), 1.20 (3H, s), 3.6 ~ 3.8 (2H, m), 6.20 (1H, s)

MS (m/z) : 302 (M^+), 287

[실시예 71]

15mg의 리튬 알루미늄 수소화물 및 3ml의 디에틸에테르의 혼합물을 속실렛 추출기를 사용하여 환류시킴으로써 15mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 추출한다. 얻어진 반응 혼합물을 24시간 동안 환류시키고 0.1ml의 물을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 불용성 물질을 반응 혼합물로 부터 여과 제거하고, 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 알루미나 컬럼 크로마토그래피 [용리제 ; 클로로포름 : 메탄올 (9:1)]로 정제하여 10mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H, s), 1.18 (3H, s), 5.30 (1H, m)

MS (m/z) : 273 (M^+), 258, 230, 215

[실시예 72]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β, 17a$^{\xi}$ - 디올 대신에 90mg의 17a$^{\xi}$ - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 사용하여 제조예 31의 절차를 반복하여 70mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

[실시예 73]

4mg의 4 - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온, 0.5ml의 피리딘 및 0.25ml의 아세트산 무수물의 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 3% 염산, 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 4mg의 4 - 아세톡시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.25 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.97, 3.40 (2H, ABq, J=11Hz), 3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m)

MS (m/z) : 346 (M^+), 304

[실시예 74]

40mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온, 20mg의 아세틸 클로라이드 및 0.8ml의 피리딘의 혼합물을 실온에서 20시간 교반한다. 4ml의 0.1N 염산을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 10ml의 에틸아세테이트로 2회 추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (1:1)]로 정제하여 40mg의 6 - 아세톡시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.19 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.21 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.84 (1H, s), 5.84 (1H, d, J=2Hz)

MS (m/z) : 358 (M^+), 316, 301, 288

[실시예 75]

아세틸클로라이드 대신에 20mg의 프로피온산 무수물을 사용하여 실시예 74의 절차를 반복하여 30mg의 6 - 프로피오닐옥시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.19 (3H, t, J=6.5Hz), 1.20 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.51 (2H, q, J=6.5Hz), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.83 (1H, s), 5.88 (1H, d, J=2Hz)

MS (m/z) : 372 (M^+), 316, 301, 288

[실시예 76]

아세티클로라이드 대신에 20mg의 이소부티릴클로라이드를 사용하여 실시예 74의 절차를 반복하여 41mg의 6 - 이소부티릴옥시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.20 (3H, s), 1.27 (6H, d, J=7Hz), 1.31 (3H, s), 2.73 (1H, sep, J=7Hz), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 6.7 ~ 6.9 (2H, m)

MS (m/z) : 386 (M^+), 316, 288

[실시예 77]

아세틸클로라이드 대신에 20mg의 벤조일클로라이드를 사용하여 실시예 74의 절차를 반복하여 50mg의 6 - 벤조일옥시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.27 (3H, s), 1.34 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.92 (1H, s), 6.03 (1H, d, J=2Hz), 7.4 ~ 7.8 (3H, m), 8.0 ~ 8.2 (2H, m)

MS (m/z) : 420 (M^+), 405, 392, 298

[실시예 78]

35mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온, 14mg의 N,N디메틸카르바모일 클로라이드 및 0.2ml의 피리딘의 혼합물을 100℃에서 24시간 교반한다. 4ml의 0.1N 염산을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 10ml의 에틸 아세테이트로 2회추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 37mg의 6 - (N, N - 디메틸카르바모일옥시) - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.21 (3H, s), 1.31 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.03 (3H, s), 4.1 ~ 4.7 (2H, m), 5.87 (1H, s), 5.92 (1H, d, J=2Hz)

MS (m/z) : 387 (M^+), 72

[실시예 79]

2.04ml의 15% n - 부틸 리튬 - n - 헥산 용액을 1.45g의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 및 77ml의 디에틸에테르의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 질소 기류하에 30분간 교반한다. 이 혼합물에 300mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 및 100ml의 디에틸에테르를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5분간 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다.추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (9:1)]로 정제하여 220mg의 3 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.96, 3.37 (2H, ABq, J=11Hz),

3.35 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.65 (2H, m), 5.82 (1H, brs)

MS (m/z) : 286 (M^+), 271

[실시예 80]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 및 디에틸에테르 대신에 각각 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온 및 테트라히드로푸란을 사용하여 실시예 79의 절차를 반복하고. 수득된 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 에틸아세테이트 : n - 헥산 (9:1)]로 정제하여 3 - 메틸렌 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05 (3H, s), 1.18 (3H, s), 3.1 ~ 3.5 (2H, m), 4.65 (2H,

m), 5.57 (1H, br), 5.82 (1H, brs)

MS (m/z) : 299 (M^+), 284

[실시예 81]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 및 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 대신에 각각 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온 및 에틸트리페닐포스포늄 브로마이드를 사용하여 실시예 79의 절차를 반복하고, 수득된 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; n - 헥산 : 에틸아세테이트 (3:1)]로 정제하여 3 - 에틸리덴 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, s), 1.24 (3H, s), 4.0 ~ 4.6 (2H, m), 5.0 ~

5.5 (1H, m), 5.72 (brs), 6.0 (brs)

MS (m/z) : 314 (M^+), 299, 285

[실시예 82]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 대신에 D - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온을 사용하여 실시예 79의 절차를 반복하고, 수득된 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 3 - 메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.26 (3H, s), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 5.22 (2H,

m), 6.83 (1H, s)

MS (m/z) : 314 (M^+), 299

[실시예 83]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온 및 아세틸클로라이드 대신에 10mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6 - 디온 및 20mg의 이소부티릴클로라이드를 사용하여 실시예 74의 절차를 반복하여 10mg의 6 - 이소부틸릴옥시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.08 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.26 (6H, d, J=7Hz), 2.72 (1H, sep, J=7Hz), 3.01 (1H, d, J=10.5Hz), 3.2 ~ 3.5 (1H, m), 3.45 (1H, d, J=10.5Hz), 4.0 ~ 4.2 (1H, m), 5.79 (1H, s), 5.88 (1H, d, J=2Hz)

MS (m/z) : 372 (M^+), 302, 274

[실시예 84]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온 및 아세틸클로라이드 대신에 7mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6 - 디온 및 20mg의 벤조일클로라이드를 각각 사용하여 실시예 74의 절차를 반복하여 4mg의 6 - 벤조일옥시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스타 - 4, 6 - 디엔 - 3 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.10 (3H, s), 1.26 (3H, s), 3.03 (1H, d, J=10.5Hz), 3.2 ~ 3.5 (1H, m), 3.48 (1H, d, J=10.5Hz), 4.0 ~ 4.2 (1H, m), 5.88 (1H, s), 6.05 (1H, d, J=2Hz), 7.3 ~ 7.8 (3H, m), 8.0 ~ 8.2 (2H, m)

MS (m/z) : 406 (M^+), 391, 378, 284

[제조예 1]

18mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온, 57μl의 아세트산, 5μl의 에탄디티올 및 5.31mg의 p - 톨루엔 술폰산의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 5% 중탄산 나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 15mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.05 (3H, s), 1.12 (3H, s), 3.0 ~ 3.6 (4H, m), 3.8 ~ 4.4 (2H, m), 5.53 (1H, brs)

MS (m/z) : 364 (M^+), 349, 336, 321, 304

[제조예 2]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 9mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 사용하여 제조예 1의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 벤젠 : 에틸아세테이트 (19:1)]로 정제하여 10mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H, s), 1.14 (3H, s), 3.2 ~ 3.5 (4H, m), 3.9 ~ 4.5 (2H, m), 5.81 (1H, brs)

[제조예 3]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 4mg의 6β, 7β - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온을 사용하여 제조예 1의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름]로 정제하여 2mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 6β, 7β - 디풀루오로메틸렌 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.99 (3H, d, J=1.5Hz), 1.13 (3H, s), 3.1 ~ 3.6 (4H, m), 3.9 ~ 4.5 (2H, m), 5.75 (1H, s)

[제조예 4]

32mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17 - 트리온, 1.7ml의 아세트산, 0.93ml의 0.14M 에탄디티올 - 아세트산 용액 및 0.17ml의 삼플루오로화 붕소 - 에테르 착물의 혼합물을 실온세서 5시간 동안 교반

한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸아세테이트로 추출하고, 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (40:1)]로 정제하여 24mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.14 (3H, s), 3.2 ~ 3.5 (4H, m), 3.8 ~ 4.4 (2H, m), 6.38 (1H, s)

MS (m/z) : 378 (M^+), 363, 350, 335

[제조예 5]

19mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온, 37㎕의 10% 수산화 나트륨 - 메탄올 용액 및 0.67ml의 메탄올의 혼합물에 30% 과산화 수소수를 빙냉하에 교반하면서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 24시간 방치한다. 물을 반응 혼합물에 붓고 혼합물을 3.6% 염산 수용액으로 산성화하고 에틸아세테이트로 추출하고, 추출물을 포화 식염수로 세척한다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 용매를 증류 제거하여 16mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 16 - 옥사 - 4$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온을 수득한다.

[제조예 6]

55mg의 16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온, 77㎕의 삼플루오르화 붕소 - 에테르 착물 및 77㎕이 에탄디티올의 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 5% 중탄산 나트륨 수용액, 물 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 69mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 2.9 ~ 3.5 (6H, m), 5.52 (1H, brs), 5.5 ~ 5.8 (1H, br)

MS (m/z) : 363 (M^+), 348, 335

[제조예 7]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 30mg의 16 - 아자안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 170디온을 사용하여 제조예 5의 절차를 반복하여, 31mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 16 - 아자 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17 - 디온을 수득하다.

[제조예 8]

50mg의 3β - 히드록시 - 16 - 아자안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온, 60mg의 m - 클로로퍼벤조산 및 5ml의 클로로포름의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 메탄올 (19:1)]로 정제하여 28mg의 5, 6α - 에폭시 - 3β - 에폭시 - 16 - 아자 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.96 (3H, s), 1.13 (3H, s), 2.93 (1H, d, J=4Hz), 3.0 ~ 3.3 (2H, m), 3.4 ~ 3.9 (1H, br)

MS (m/z) : 305 (M^+), 290, 287, 272

[제조예 9]

200mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온, 3.9ml의 메틸렌클로라이드, 0.13ml의 에탄디티올 및 0.13ml의 삼플루오로화 붕소 - 에테르 착물의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (39:1)]로 정제하여 250mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.23 (3H, s), 3.0 ~ 3.7 (4H, m), 4.0 ~

4.7(2H, m), 5.51 (1H, s)

MS (m/z) : 378 (M^+), 350, 318

[제조예 10]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온 대신에 90mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 제조예 9의 절차를 반복하여 57mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.95 (3H, s), 1.24 (3H, s), 3.0 ~ 3.7 (4H, m), 4.1 ~

4.7(2H, m), 5.82 (1H, s)

MS (m/z) : 426 (M^+), 398, 366

[제조예 11]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 49mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 제조예 5의 절차를 반복하여 52mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

[제조예 12]

100mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 6, 17a - 트리온, 2ml의 메틸렌클로라이드, 0.03ml의 에탄디티올 및 0.05ml의 삼플루오르화 붕소 - 에테르 착물의 혼합물을 빙냉하에 40분 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 89mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 6, 17a - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H, s), 1.25 (3H, s), 3.1 ~ 3.6 (4H, m), 4.0 ~

4.7 (2H, m), 6.40 (1H, s)

MS (m/z) : 392 (M^+), 377, 349

[제조예 13]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온 대신에 109mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 제조예 9의 절차를 반복하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (2:1)]로 정제하여 117mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득하다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.02 (3H, s), 1.18 (3H, s), 3.0 ~ 3.6 (6H, m), 5.51 (1H,

s), 5.64 (1H, brs)

MS (m/z) : 377 (M^+), 349, 317

[제조예 14]

16 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17 - 디온 대신에 60mg의 17 - 아자 - D - 호모안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 제조예 5의 절차를 반복하여 48mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 17 - 아자 - D - 호모 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3, 17a - 디온을 수득한다.

[제조예 15]

20.5g의 오프토퍼요오드산 및 100ml의 물의 혼합물을 29.2g의 3β, 16α - 디히드록시안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20분간 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 침전된 결정을 여과수집하고 물로 세척하고 건조시켜 22.2g의 3β - 히드록시 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온산을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, s), 1.17 (3H, s), 3.3 ~ 3.8 (1H, m), 5.33 (1H, brs), 9.70 (1H, s)

MS (m/z) : 320 (M^+), 302, 287, 274, 257

[제조예 16]

4g의 3β - 히드록시 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온산 및 30ml의 염화 수소 - 메탄올 포화 용액의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 방치한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 3.7g의 메틸 3β - 히드록시 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 오에이트를 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, s), 1.15 (3H, s), 3.2 ~ 3.8 (1H, m), 3.65 (3H, s), 5.32 (1H, m), 9.69 (1H, brs)

[제조예 17]

200mg의 메틸 3β - 히드록시 - 16 - 옥6소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 오에이트, 80mg 메틸아민히드로클로라이드, 0.3ml의 30% 메틸아민 - 에탄올 용액, 300mg의 시아노붕수소화 나트륨, 2ml의 테트라히드로푸란 및 2ml의 메탄올의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한다.6.8ml의 4N 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (4:1)]로 정제하여 43mg의 3β - 히드록시 - 17 - 메틸 - 17 - 아자 - D - 호모 - 안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H, s), 1.12 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.0 ~ 3.8 (3H, m), 5.34 (1H, m)

MS (m/z) : 317 (M^+), 303, 299, 284

[제조예 18]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온 대신에 68mg의 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 제조예 9의 절차를 반복하여 41mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 17a - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.75 (3H, d, J=6.8Hz), 1.03 (3H, s), 1.23 (3H, s), 3.0 ~ 3.5 (4H, m), 4.0 ~ 4.7 (2H, m), 5.50 (1H, brs)

MS (m/z) : 392 (M^+), 364, 332, 221

[제조예 19]

204mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온, 480mg의 브롬화 제 2 구리 및 7.7ml의 메탄올의 혼합물을 70분간 교반한다.불용성 물질을 여과 제거하고 여액을 농출한다. 생성물을 에틸아세테이트로 추출하고 추출물을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 250mg의 16α - 브로모 - 6α, 7α - 디플루오로메틸렌안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H, s), 0.97 (3H, s), 4.5 (1H, m), 5.64 (1H, m)

MS (m/z) : 398 (M^+), 383, 347, 319

[제조예 20]

270mg의 16α - 브로모 - 6α, 7α - 디플루오로메틸렌안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온, 37mg이 수산화 나트륨, 3.5ml의 물 및 10.5ml의 디메틸포름아미드의 혼합물을 실온에서 40분 동안 교반한다. 묽은 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출하다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여, 224mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16α - 히드록시안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97 (3H, s), 1.00 (3H, s), 4.40 (1H, m), 5.64 (1H, m)

MS (m/z) : 336 (M^+)

[제조예 21]

3β, 6α - 디히드록시안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온 대신에 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16α - 히드록시안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온을 사용하여 제조예 15의 절차를 반복한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 클로로포름으로 추출하다. 추출물을 포화 티오 황산 나트륨 수용액 및 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 228mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온산을 수득한다.

[제조예 22]

3β - 히드록시 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 온산 대신에 228mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 온 산을 사용하여 제조예 16의 절차를 반복하여 200mg의 메틸 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 16 - 옥소 - 16, 17 - 세코안드로스트 - 4 - 엔 - 17 - 오에이트를 수득한다.

[제조예 23]

16.5g의 메틸 3β - 히드록시 - 15(2' - 인독실리덴) - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 오에이트, 11.91g의 p - 톨루엔술포닐클로라이드 및 25ml의 피리딘의 혼합물을 실온에서 8시가 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 3.6% 염산, 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 25.19g의 메틸 15 - (2' - 인독실리덴) - 3β - (p - 톨루엔술포닐옥시) - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 오에이트를 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H, s), 1.24 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.56 (3H, s),

4.1 ~ 4.6 (1H, brm), 5.1 ~ 5.3 (1H, brs, J=5Hz), 5.72 (1H, d, J=11Hz), 6.8

~ 7.0 (3H, m), 7.3 ~ 7.9 (6H, m)

MS (m/z) : 417 (M^+ — p-TsOH), 400, 358

[제조예 24]

25.19g의 메틸 15 - (2' - 인독실리덴) - 3β - (p - 톨루엔술포닐옥시) - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 - 17 - 오에이트, 50.38g의 아세트산칼륨 및 500ml의 메탄올의 혼합물을 4시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 물을 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 물 및 포화식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 18.66g의 메틸 15 - (2' - 인독실리덴) - 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 오에이트를 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.4 ~ 0.7 (2H, m), 1.04 (3H, s), 1.30 (3H, s), 3.27 (3H,

s), 3.57 (3H, s), 5.85 (1H, d, J=11Hz), 6.8 ~ 7.7 (5H, m)

MS (m/z) : 449 (M^+), 417, 402, 400

[제조예 25]

18.66g의 메틸 15 - (2' - 인독실리덴) - 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 오에이트 및 460ml의 메틸렌클로라이드의 혼합물을 - 78℃로 냉각하고, 반응 혼합물이 녹색이 될 때까지 오존을 통과시킨다. 반응 혼합물에 질소를 통과시키고, 얻어진 황색 혼합물을 18.66g의 아연 가루 및 60ml의 아세트산의 혼합물에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 동일 온도에서 3시간 동안 교반한다. 불용성 물질을 반응 혼합물 부터 여과 제거하고, 물 및 72g의 탄산 칼륨을 첨가하고 혼합물을 실온에서 10분간 교반한다. 불용성 물질을 반응 혼합물로 부터 여과 제거하고 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (전개 용매 ; 메틸렌클로라이드)로 정제하여 4.44g의 메틸 6β - 메톡시 - 15 - 옥소 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 오에이트를 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.4 ~ 0.7 (2H, m), 1.05 (3H, s), 1.30 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.70 (3H, s), 9.73 (1H, d, J=3Hz)

MS (m/z) : 334 (M^+), 319, 316, 302

[제조예 26]

205mg의 메틸 6β - 메톡시 - 15 - 옥소 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 오에이트, 120mg의 리튬 알루미늄 수소화물 및 5ml의 테트라히드로푸란의 혼합물을 실온에서 24시간 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 메틸렌 클로라이드를 첨가하고, 불용성 물질을 여과 제거한다. 유기층을 분리하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 메탄올 (19:10)]로 정제하여 128mg의 6β - 메톡시 - 3α, 5-시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안나드로스탄 - 1,5 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.4 ~ 0.7 (2H, m), 0.86 (3H, s), 1.01 (3H, s), 2.1 ~ 2.4 (1H, m), 2.7 ~ 2.9 (3H, brm), 3.1 ~ 3.8 (3H, m), 3.34 (3H, s)

MS (m/z) : 308 (M^+), 293, 390, 277, 276, 275

[제조예 27]

108mg의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시아노 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 15, 17 - 디올, 76mg의 p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 0.5ml의 피리딘의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 3.6% 염산, 5% 중탄산 나트륨 수용액, 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름]로 정제하여 33mg의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 옥사 - 5α - 안드로스탄을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.4 ~ 0.7 (2H, m), 0.98 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.76 (1H, t, J=3Hz), 3.3 ~ 4.0 (4H, m), 3.32 (3H, s)

MS (m/z) : 290 (M^+), 275, 258, 243, 235

[제조예 28]

27mg의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 옥사 - 5α - 안드로스탄, 0.5ml의 디옥산 및 82μl이 황산수용액 (1 방울 / 5ml)의 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 23mg의 16 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 3β - 올을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H,s), 1.04 (3H,s). 3.3 - 4.0 (4H,m), 5.2 - 5.4 (1H, br)

MS (m/z) : 276 (M^+), 261, 258, 243

[제조예 29]

350mg의 16, 17 - 세코안드로스트 - 5 - 엔 3β, 16, 17 - 트리올, 630mg의 p-톨루엔슬포닐클로라이드 및 9ml의 피리딘의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 3.6% 염산, 5% 중탄산 나트륨 수용액, 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매는 증류 제거하여, D -호모 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 및 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 일 p-톨루엔술포네이트의 혼합물을 수득한다. 이 혼합물, 1.3g의 아세트산 칼륨 및 14ml의 메탄올의 혼합물을 3시간 동안 한류시킨다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 디에틸에테르로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올 및 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5α - 안드로스탄의 혼합물을 수득한다. 이 혼합물, 7.3ml의 디옥산, 1.2ml의 물 및 1방울의 진한 황산의 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 330mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (6H, s), 2.98, 3.38 (2H, ABq, J = 11Hz), 3.2 - 3.8

(2H,m), 4.10 (1H,m), 5.35(1H,m)

Ms (m/z) : 290 (M^+), 275, 272, 257

[제조예 30]

220mg의 3β - 히드록시 - D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 온, 320mg의 트리 - tert - 부톡시알루미노리튬 수소화물 및 6ml의 테트라히드로푸란의 화합물을 0℃에서 20분간 교반한다. 물 및 5% 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β, 17a$^{\xi}$ - 디올을 수득한다.

[제조예 31]

90mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β, 7a$^{\xi}$ - 디올, 0.08ml의 트리에틸실란, 0.05ml의 삼플루오르화 붕소 - 디에틸에티르 착물 및 2.5ml의 염화 메틸렌의 혼합물을 0℃에서 10분간 질소기류하에 교반한다. 5% 중탄산 나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 10분간 실온에서 교반한다. 생성물을 에틸아세테이트로 추출하고, 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 80mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 수득한다.

[제조예 32]

400mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온, 10% 수산화 나트륨 수용액, 30% 과사화수소수 및 30ml의 메탄올의 혼합물을 0℃에서 8시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 403mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - D - 호모 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3 - 온을 수득한다.

[제조예 33]

30mg의 D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온, 0.02ml의 에탄디티올, 0.02ml의 삼플루오르화 붕소 - 디에틸 에테르 착물 및 6ml의 염화 메틸렌의 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한다. 5% 중탄산 나트륨 수용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 TLC [전개 용매 ; 클로로포름 : 아세톤 (19:1)]로 정제하여 35mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.99 (3H,s), 1.02 (3H,s), 2.96 (1H,d,J = 11Hz), 3.1 -

3.6 (6H,m), 4.0 (1H,m), 5.49 (1H,s)

MS (m/z) : 364 (M^+), 336, 304, 271

[제조예 34]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 대신에 62mg의 7α - 메틸 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 사용하여 제조예 33의 절차를 반복하여 77mg의 3, 3 - 에틸렌디티오 - 7α - 메틸 - D -호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.72 (3H,d,J = 7Hz), 0.99 (3H,s), 1.02 (3H,s), 2.96

(1H,d,J = 11Hz), 3.1 - 3.6 (6H,m), 4.0 (1H,m), 5.47 (1H,s)

MS (m/z) : 378 (M^+), 350, 318, 285

[제조예 35]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 대신에 50mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 사용하여 제조예 33의 절차를 반복하여 53mg의 6α, 7α - 디플루오로메틸렌 - 3, 3 - 에틸렌디티오 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.94 (3H,s), 1.01 (3H,s), 2.99 (1H,d,J = 11Hz), 3.1 ~

3.6 (6H,m), 4.05 (1H,m), 5.78 (1H,brs)

MS (m/z) : 412 (M^+), 397, 384, 352

[제조예 36]

51.g의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 온, 15g의 m - 클로로퍼벤조산 및 100ml의 클로로포름의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 5% 소듐티오술페이트 수용액, 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하고, 얻어진 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리제 ; 클로로포름)로 정제하여 2.9g의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 온을 수득하다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.01 (3H,s), 1.35 (3H,s), 2.83 (1H,t,J = 3Hz), 3.33

(3H,s)

MS (m/z) : 318 (M^+), 303, 286, 263

[제조예 37]

2g의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 온, 100ml의 톨루엔 및 8ml의 25% 디이소부틸 알루미늄 수소화물 - 톨루엔 용액의 혼합물을 -78℃에서 2시간 교반한다. 물 및 묽은 염산을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성물을 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 1.9g의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄 - 17α - 올을 수득한다.

[제조예 38]

2.1g의 수은(II) 산화물 및 2.5g의 요오드를 1.9g의 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄 - 17α - 올, 475ml의 벤젠 및 12ml의 피리딘의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 질소 기류하에 2시간 동안 500W 텅스텐 램프로 조사한다. 불용성 물질을 여과 제거하고, 유기층을 5% 티오황산 나트륨 수용액, 5% 염산, 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 2g의 16 - 요오도 - 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 17 - 노르 - 13, 16 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 13α - 일 포르메이트를 수득한다.

[제조예 39]

16 - 요오드 - 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 17 - 노르 - 13, 16 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 13α - 일 포르메이트, 붕수소화 나트륨 및 테트라히드로푸란을 17시간 동안 환류시킨다. 5% 염산을 반응 혼합물에 첨가하고 생성물을 에틸아세테이트로 추출한다. 추출물을 5% 중탄산 나트륨 수용액 및 포화 식염수로 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨다. 용매를 증류 제거하여 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 17 - 옥사 - 5α - 안드로스탄을 수득한다.

[제조예 40]

6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 옥사 - 5α - 안드로스탄 대신에 6β - 메톡시 3α, 5 - 시클로 - 17 - 옥사 - 5α - 안드로스탄을 사용하여 제조예 28의 절차를 반복하여 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H,s), 1.07 (3H,s), 3.3 - 3.8 (1H,m), 3.7 - 4.1

(2H,m), 5.36 (1H,m)

MS (m/z) : 276 (M^+), 261

[제조예 41]

D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온 대신에 4mg의 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 사용하여 제조예 32의 절차를 수행하여 48mg의 4$^{\xi}$, 5 - 에폭시 - 17 - 옥사 - 5$^{\xi}$ - 안드로스탄 - 3 - 온을 수득한다.

[제조예 42]

메틸 6β - 메톡시 - 15 - 옥소 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 오에이트 대신에 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄 - 17 - 온을 사용하여 제조예 26의 절차를 수행하여 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 13, 17 - 세코 - 5

α - 안드로스탄 - 13α, 17 - 디온을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.98 (3H,s), 1.16 (3H,s), 2.81 (1H,t,J = 3Hz), 3.33

(3H,s), 3.5 - 3.9 (2H,m)

[제조예 43]

6α - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 노르 - 15, 17 - 세코 - 5α - 안드로스탄 - 15, 17 - 디올 대신에 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 13, 17 - 세코 - 5α - 안드로스단 - 13α, 17 - 디올을 사용하여 제조예 27의 절차를 반복하여 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D - 호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 1.00 (3H,s), 1.19 (3H,s), 2.80 (1H,t,J = 3Hz), 3.32

(3H,s), 3.5 - 3.8 (2H,m)

[제조예 44]

6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - 16 - 옥사 - 5α - 안드로스탄 대신에 6β - 메톡시 - 3α, 5 - 시클로 - D -호모 - 17a - 옥사 - 5α - 안드로스탄을 사용하여 제조예 28의 절차를 반복하여 D -호모 - 17a - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 3β - 올을 수득한다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, δ) : 0.97 (3H,s), 1.16 (3H,s), 3.3 - 3.9 (3H,m), 5.35

(1H,m)

[제조예 45]

3β - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 5 - 엔 - 17a - 올을 대신에 100mg의 D - 호모 - 17- 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3, 17a - 디온을 사용하여 제조예 30의 절차를 반복하여 100mg의 17α - 히드록시 - D - 호모 - 17 - 옥사안드로스트 - 4 - 엔 - 3 - 온을 수득한다.

본 발명의 화합물을 함유하는 제약의 제조예를 이하에 나타낸다.

제조예 A : 정제

	mg / 정제
활성 성분	100
전분	20
락토스	105.5
카르복시메틸셀룰로오스 칼슘	20
탈크	3
마그네슘 스테아레이트	1.5
	250mg

활성 성분을 70μ 이하의 입자 크기로 분쇄하고, 전분, 락토스 및 카르복시 메틸 셀룰로오스 칼슘을 거기에 첨가하고, 혼합물을 충분히 혼합한다. 10% 전분 페이스트를 상기 혼합된 미립자에 첨가하고, 과립을 제조한다. 과립을 약 100μ의 건조후의 입자 크기로 분류하고 탈크 및 마그네슘 스테아레이트를 거기에 첨가하고 혼합물을 타정한다.

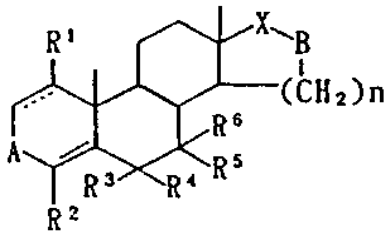
[산업상 이용 가능성]

식 (I)로 표시되는 본 발명의 화합물은 아로마타제 억제 작용을 가지며, 에스트로겐 과다에 의해 유발되는 질병, 예를 들어 유방암, 자궁암, 난소암, 전립선 비대 등의 예방 또는 치료를 위해 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 식으로 표시되는 스테로이드 유도체



[상기 식에서, R^1은 수소원자 또는 탄소원자수 1 ~ 6개의 알킬기를 나타내고; R^2는 수소원자, 할로겐 원자, 히드록시기, 메르캅토기, 아미노기, 아실옥시기, 아실티오기, 아실아미노기 또는 알킬 부분의 탄소원자가 1 ~ 6개인 알콕시기, 알킬티오기 또는 알킬아미노기를 나타내고, R^3, R^4, R^5 및 R^6는 하기 (a) 내지 (d) 중의 하나를 나타내며; (a) R^3 및 R^5는 각각 수소원자를 나타내고, R^4 및 R^6 는 각각 수소원자, 할로겐 원자 또는 탄소원자수 1 ~ 6개의 알킬기를 나타내고, (b) R^3 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고, R^4 및 R^5는 결합하여 단일 결합, 메틸렌기 또는 디할로메틸렌기를 나타내고, (c) R^3 및 R^4는 결합하여 옥소기 또는 메틸렌기를 나타내고, R^5 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고, (d) R^3는 아실옥시기를 나타내고, R^4 및 R^5는 결합하여 단일 결합을 나타내고, R^6는 수소원자를 나타낸다; A는 C=O, CH_2, 또는 C=CH - 탄소원자수 1 ~ 6개의 알킬을 나타내고; B는 O, NH 또는 N - 탄소원자수 1 ~ 6개의 알킬을 나타내고; X는 존재하지 않거나, C=O 또는 CH_2를 나타내고; n은 X가 존재하지 않을 경우 2 또는 3을 나타내거나, 또는 X가 C=O 또는 CH_2를 나타낼 경우 1 또는 2를 나타내며; 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치 사이의 점선은 이중 결합이 임의로 존재할 수도 있음을 의미하는 것이이고, 단, 하기 (i) 내지 (v)의 경우는 제외된다: (i) R^1 내지 R^6의 각각이 수소원자이고, A가 C=O 이고, B는 O이고, X는 C=O이고, n은 1이며, 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치 사이에 이중 결합이 존재하는 경우, (ii) R^1 내지 R^6의 각각이 수소원자이고, A가 C=O이고, B가 O 또는 NH이며, X가 C=O이고, n이 1이며, 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치가 단일 결합으로 결합된 경우, (iii) R^1, R^2, R^3 및 R^6의 각각이 수소원자이고, R^4 및 R^5가 결합하여 단일 결합을 나타내고, A가 C=O이고, B가 NH이고, X가 C=O이며, n이 2이고, 스테로이드 골격의 1 - 및 2 - 위치가 단일 결합에 의해 결합된 경우, (iv) B가 NH 또는 N - 탄소원자수 1 ~ 개의 알킬이고 X가 존재하지 않는 경우, 및 (v) B가 NH 또는 N - 탄소원자수 1 ~ 6개의 알킬이고, X가 CH_2 이고, A가 C=O, $C=CH_2$ 또는 C=CH - 저급 일킬인 경우.]

청구항 2

제1항에 있어서, R^2가 수소원자, 할로겐 원자, 히드록실기 또는 아미노기를 나타내고 ; R^3 및 R^4 및 R^5가 각각 수소원자를 나타내고 R^6는 수소원자 또는 탄소원자수 1 ~ 6개의 알킬기를 나타내거나, 또는 R^3 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내고 R^4 및 R^5는 결합하여 단일결합, 메틸렌기 또는 디할로 메틸렌기를 나타내거나, 또는 R^3 및 R^4는 결합하여 옥소기 또는 메틸렌기를 나타내고 R^5 및 R^6는 각각 수소원자를 나타내는 스테로이드 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, B 가 O을 나타내는 스테로이드 유도체.

청구항 4

제1항에 있어서, X가 C=O 또는 CH_2를 나타내고 n이 2를 나타내는 스테로이드 유도체.