

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07J 41/00

(45) 공고일자 1983년02월08일  
(11) 공고번호 특 1983-0000085

(21) 출원번호 특 1979-0001163  
(22) 출원일자 1979년04월12일

(71) 출원인 맨크 앤드 캄파니 인코포레이티드 제임스 에프. 너우튼  
미합중국 뉴저지 라흐웨이 이스트 린컨 아베뉴 126

(72) 발명자 게리 에이취. 라스머슨  
미합중국 뉴저지 워청 파크플레이스 155  
데이비드 비. 알. 존스톤  
미합중국 뉴저지 워렌 라운드 탑 로드 53  
도날드 에프. 레인홀드  
미합중국 뉴저지 노스 플레인피일드 파크뷰 애브뉴 564  
로오리이프 어튼  
미합중국 뉴저지 워렌 마이미 레인 5  
로날드 비. 줌슨  
미합중국 뉴저지 이스트브륀스윅 쉐리단 애브뉴 25

(74) 대리인 목돈상

**심사관 : 김성기 (책자공보 제765호)**

**(54) 5α-환원효소 억제제로서 유용한 4-아자-17-치환-5α-안드로스탄-3-온류의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

**형세서**

[발명의 명칭]

5α-환원효소 억제제로서 유용한 4-아자-17-치환-5α-안드로스탄-3-온류의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 테스토스테론 5α-환원효소 억제제로서 유용한 신규 4-아자-17-치환-5α-안드로스탄-3-온류 및 그들의 A- 및 D- 상동성 동족체(同族體)를 제조하는 방법에 관한 것이다. 바람직하지 못한 생리학적 발현(發現), 예컨대 보통 여드름, 소보르헤아(Soborrhea) 여성 주모증(주毛症), 남성대머리 및 양성의 전립선 비대등은 테스토스테론의 과잉 측적에 의해서 야기되는 과도 안드로겐 자극 또는 신진대사계내의 유사 안드로겐호르몬의 결과라는 것은 공지된 것이다.

일찌기 과도 안드로겐의 바람직하지 못한 결과에 대한 화학요법제를 제공하기를 시도한 결과 그 자체의 바람직하지 못한 호르몬활성을 갖고 있는 몇개의 스테로이드의 항 안드로겐이 발견되었다. 에스트로겐은 예컨대 안드로겐의 효과를 방해할 뿐만 아니라 또한 여성화하는 효과를 갖는다. 비-스테로이드의 항 안드로겐은 또한 예컨대 4'-니트로-3'-트리플루오로메틸이소부티르 아닐리드로 밝혀졌다. [Neri et.al., Endo., 91권 제2호(1972)] 참조. 그러나, 이 생성물들은 호르몬 효과를 피함에도 불구하고 수용기 부위에 대해 천연 안드로겐으로 대항하는 말초적인 작용 및 남성 숙주 또는 여성 숙주의 남성태아를 여성화하는 경향을 촉진시킨다.

몇몇의 대상기관에서 안드로겐 활성의 주요한 조정제가 5α-디하이드로 테스토스테론이고 대상기관에서 테스토스테론-5α-환원 효소의 작용으로 국부적으로 형성된다는 것은 극히 최근에 알려졌다. 따라서 테스토스테론-5α-환원효소의 억제제는 과도 안드로겐 자극의 증후를 방지하거나 또는 줄일 수 있으리라고 가정하고 이를 설명하였다. [Nayfeh et.al., 스테로이드, 14, 269(1969)]에는 시험관내에서 메틸 4-안드로스텐-3-온-17β-카르복실산염이 테스토스테론-5α-환원효소 억제제임이 설명되어 있다. 그후에 [Voigt 및 Hsia의 내분비학 92, 1216(1973)] [캐나다 특허 제970,692호]에서는 상기 에스테르 및 친(親)유리산, 4-안드로스텐-3-온-17β-카르복실산이 시험관내에 테스토스테론-5α-환원효소의 두 가지 활성 억제제임이 설명되어 있다. 그들은 또한 암컷쥐의 협복관(脇腹官)의 증대를 야기시키는 테스토스테론 또는 5α-디하이드로 테스토스테론의 국부적인 적용 및 안드로겐 존속물 지방의 구조 등을 설명하였다. 비록 4-안드로스텐-3-온-17β-카르복실산 또는 그의 메틸에스테르가 테스토스테론에 의해 유도된 감응을 억제할지라도 5α-디하이드로 테스토스테론에 의해 유도된 감응을 억제하는 것은 아니다. 이러한 결과는 화합물이 테스토스테론-5α-환원효소를 억제하는 그들의 능력에 의해서 항 안드로겐임을 나타내는

것이라고 해석된다.

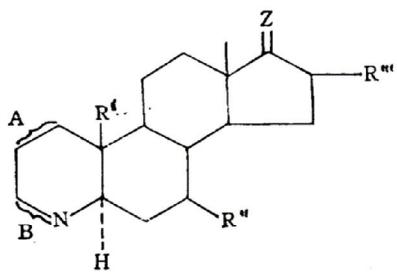
따라서 본 발명의 방법에 의해서 제조되는 신규화합물은 그들의 능력에 의해 특히 테스토스테론-5 $\alpha$ -환원효소를 억제하는 효력있는 향 안드로겐이다.

지금까지 과도 안드로겐 상태를 치료하는데 4-아자-17-치환-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-온을 사용하는 것이 비록 공지된 것이 아닐지라도 셀레(selye)는 벨기에 특히 제775,919호에서 상술한 화합물 및 다소의 다른 화합물, 다른 상태중에서 전립선 비대의 치료에 유용한 독성억제제(Catatoxic agent)로서 부가적으로 하나 또는 그 이상의 카본니트릴 치환체등을 상술하였다.

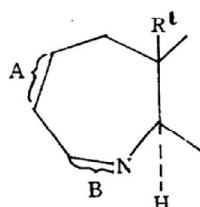
다소의 4-아자 스테로이드 화합물은 공지된 것이다. 예컨대 미국특허 제2,227,876호; 제3,239,417호; 제3,264,301호; 제3,285,918호; 프랑스 특허 제1,465,544호; [Doorenbos 및 Solomons의 *J. Pharm. Sci.* 62, 4, 페이지 638-640(1973) 및 [Doorenbos 및 Brown의 *J. Pharm. Sci.*, 60, 8, 페이지 1234-1235(1971) 등을 참조. 그러나, 본 발명의 4-아자 화합물 즉 과도 안드로겐 상태를 치료하는데 유용한 화합물은 전혀 공지된 것이 아니다.

본 발명은 신규 항 안드로겐의 4-아자-17-치환된  $-5\alpha$ -안드로스탄-3-온류, 그들의 A- 및 D-상동성동족체(homo analogs) 및 이소스테르(isosteres) 및 그의 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

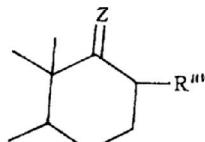
본 발명은 특히 다음 일반식(1)의 신규 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.



(1)



( 2 )



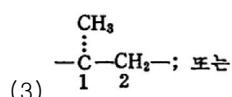
( 3 )

일반식(1)은 부분적으로 일반식(2) 및 또는 (3)의 구조를 또한 가질 수 있다.

식중,

A는 (1)  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ;

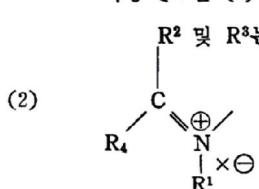
(2) -CH=CH-;



(4) 

식중  $[R^1]$ 은 (a) 수소, (b) 메틸 또는 에틸, (c) 에테닐, (d) 에티닐, (e)  $NR^2R^3$  식중

$R^2$  및  $R^3$ 는 수소 또는 메틸, (f) 시아노; 또는]



식중, [X ⊖] 어떤 음이 온 및

$R^4$ 는 (a) OR<sup>5</sup>식 중  $R^5$ 는  $C_{1-4}$  알킬; 또는

(b)  $\text{NR}^6\text{R}^7$  식 중  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^7$ 는 수소 또는 메틸;

R'는 수소 또는 메틸;

$R^{11}$ 는 수소 또는  $\beta$ -메틸;

$R^{12}$ 는  $\beta$ -메틸 또는 하이드록시;

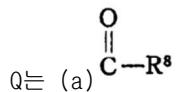
Z는 (1) 옥소;

(2)  $\beta$ -수소 및  $\alpha$ -하이드록시; 또는  $\alpha$ -수소 또는  $\alpha$ -하이드록실

(3)  $(Y)_n Q$

식중,  $n=0$  또는 1

Y는 1-12개 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 고리



식중,  $R^8$ 은 (1) 수소, (2) 하이드록실, (3)  $C_{1-4}$  알킬, (4)  $NR^9R^{10}$  식중  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 수소,  $C_{1-4}$  직쇄 또는 분지쇄 알킬,  $C_{3-6}$  싸이클로알킬, 페닐로부터 각각 선택되고; 또는  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 산소 및 질소로부터 선택된 다른 이종원자로 구성되어 있는 5-6개 구성원자로 포화된 환에 질소와 함께 부착된 것으로 표현된다.

(5)  $OR^{11}$

식중,  $R^{11}$ 은 M, 이중 M은 수소 또는 알카리금속 또는  $C_{1-18}$  직쇄 또는 분지쇄 알킬; 벤질; 또는

(b)  $OR^{12}$ ,  $17\alpha$ -OH로 제공되고 n은 1이어야 한다.

식중,  $R^{12}$ 는 (1)  $C_{1-20}$ 알킬카보닐, (2) 페닐  $C_{1-16}$ 알킬카보닐, (3)  $C_{5-10}$ 싸이클로알킬카보닐, (4) 벤조일 또는, (5)  $C_{1-8}$ 알콕시카보닐



(4) 이종 대쉬결합은  $17\alpha$ 수소 대신이다

(5)  $NHC(=O)R^{13}$ 은  $17\alpha$ -OH로 제공되고 n은 1이어야 한다.  $R^{13}$ 은 (a) $C_{1-12}$ 알킬; 또는 (b) $NR^9R^{10}$ ;

(6) 시아노; 또는

(7) 테트라 아졸릴;

또한 상기 화합물의 약학적으로 허용될 수 있는 염이 포함된다.

다른 지시가 없는한 여려가지 치환기로서  $\alpha$  및  $\beta$  두입체 배치가 시도되었다.

본 발명의 방법에 의해서 제조된 각각의 화합물들은 다음과 같다.

17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아미노-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

17 $\beta$ -아세톡시-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

4-아자-20-스피록스-5 $\alpha$ -언-3-원

4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -20-스피록산-3-원

17 $\beta$ -N-에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스트-3-원

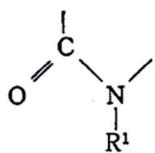
4-에틸-4-아자-5 $\alpha$ -20-스피록산-3-원

17 $\beta$ -카보메톡시-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

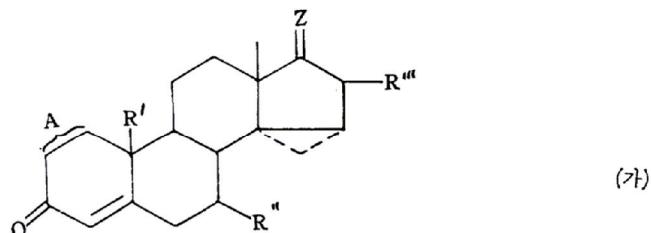
신규일반식(1)의 화합물 및 본 발명의 일반식(3)의 부분적인 구조를 가지고 있는 일반식(1)의 화합물을 다음 단계로 구성된 방법에 의해 제조될 수 있다.

다음 일반식 (가)의 화합물을 (1) 환원온도에서 산화제로 처리하여 상응하는 5-옥소-3,5-세코-안드로스탄-3-온 산화합물을 형성하고;

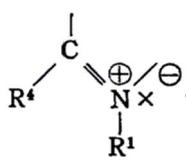
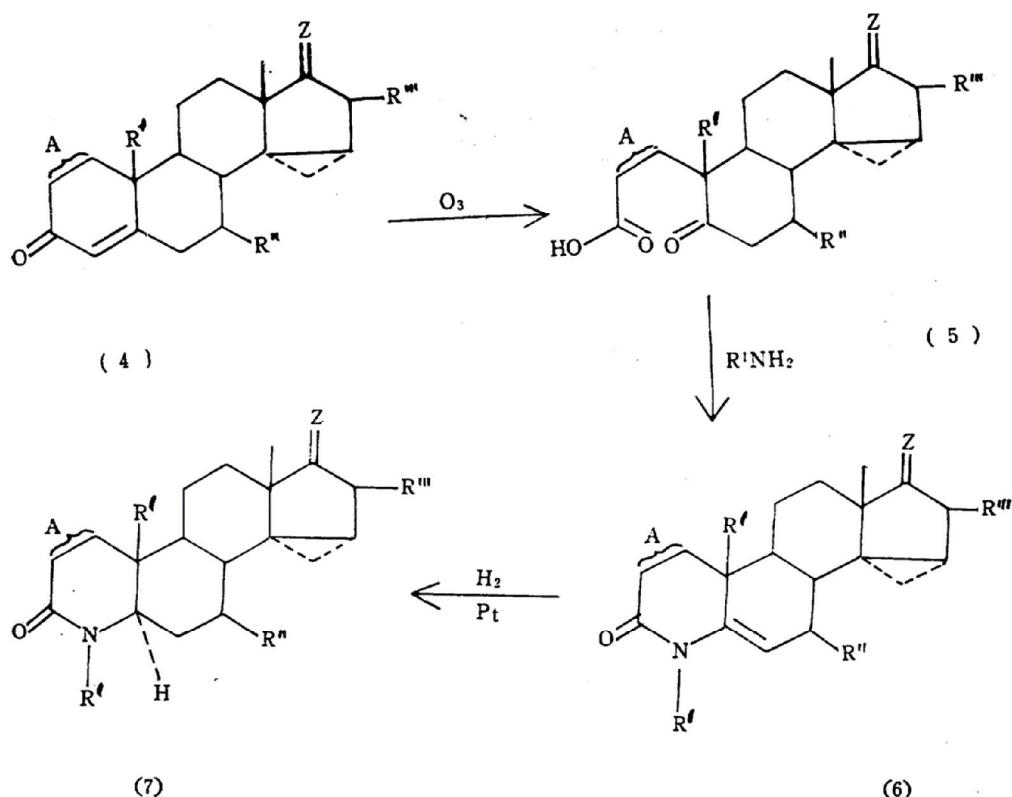
(2) 단계(1)의 생성물과 일반식  $R'NH_2$ 의 아민과 처리하여 상응하는  $R'$ 으로 4-위치에서 치환된 4-아자-5-안드로스텐-3-원 화합물을 형성하고;



(3) 단계 (2)의 생성물과 촉매조건 하에서 수소화 처리하여 B가  $\text{R}^1$  인 일반식 (1) 및 (1)+(3)의 화합물을 형성한다.



식중 A는  $-CH=CH-$  외에는 상술된 의미를 갖는다. 따라서 본 방법의 마지막 단계는  $5\alpha$  수소를 도입하는 수소화 단계이다. 상기 반응은 다음 실시예 1-8에서 더욱 상세히 설명하였고; 다음 반응도식에 대략 도시하였다.



**R<sup>1</sup>** 일때 일반식(1)의 화합물을 제조하는 것이 바람직한데 이는 상기 기술된 공정에 의해서 제조된 생성물 위에서 다음단계로 부가적으로 수행될 수 있다.

(1) 락팀 카보닐을 트리알킬옥소늄 테트라플루오로 보레이트로 알킬화 하여 상당하는 알킬 아미늄 에테르, 예컨대 B가 상기와 같고,  $R^4=OR^5$ 인 일반식 (1)의 화합물을 형성한다. 이러한 형태의 전형적인 공정은 다음 실시예 11의 첫번째 공정에 기술되어 있다.

(2) (1) 단계의 생성물을 일반식  $\text{HNR}^6\text{R}^7$ 의 아민과 처리한 후 무기산 처리하여 B가 상술한 바와 같고  $\text{R}^4=\text{R}^6=\text{R}^7$ 인 일반식(1)의 화합물을 형성한다. 이러한 형태의 전형적인 공정은 다음 실시예 18에 기술되어 있다.

A가  $-CH=CH-$ , 인 일반식 (1)의 화합물을 제조하는 것이 바람직한데, 상기 페이지 10에 기술된 공정에 의해 조조된 생성물에서 다음 단계로 부가적으로 수행할 수 있다.

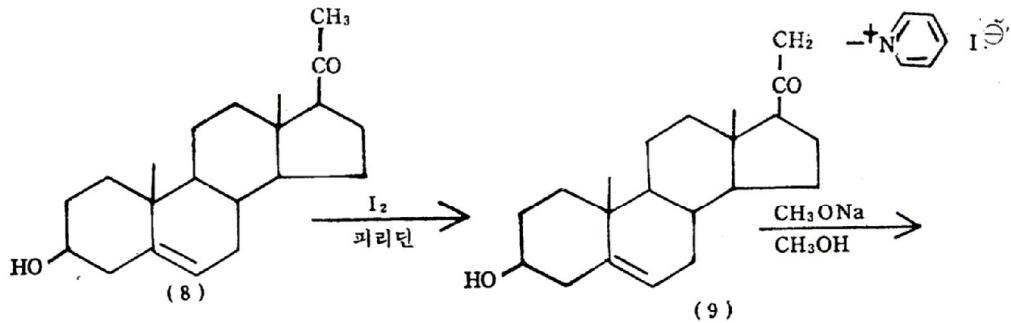
- (1) 1,2 포화된 화합물을 리튬 디이소프로필 아미드와 처리하여 상당하는 에놀레이트를 형성하고,
- (2) 단계 (1)의 에놀레이트를 원위치에서 디페닐 디 살파이드와 처리하여 상당하는  $\alpha$ -페닐-티오 화합물을 형성하고,
- (3) 단계 (2)의 생성물을 산화시켜서 상당하는 살포사이드 화합물을 형성하고; 및
- (4) (3)단계의 생성물을 가열하여 A가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 인 일반식 (1)의 화합물을 형성한다.

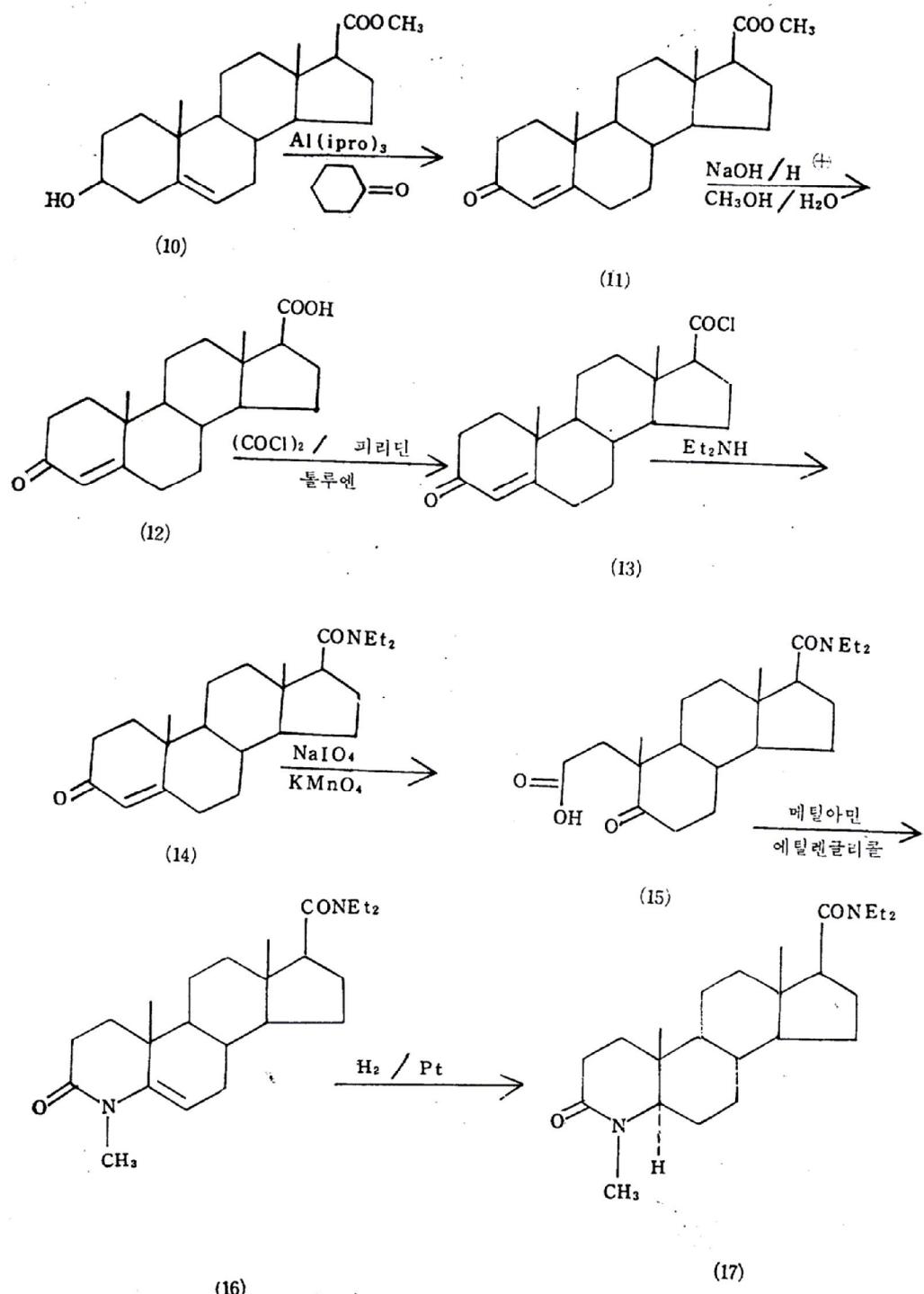
이러한 형태의 전형적인 공정은 다음 실시예 10에 기술되어 있다.

$17\beta\text{-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5}\alpha\text{-안드로스탄-3-원}$ 을 제조하는 바람직한 공정(특히 본 발명의 바람직한 화합물)은 다음 단계로 구성되어 있다.

- (a) 출발물질로 유용한 프레그네로론(8)을 요오드 및 피리딘과 함께 할로형태의 최상의 반응으로 처리하여 프레그네노론의 20-피리디늄 아이오다이드 유도체(9)를 형성하고;
- (b) 피리디늄 아이오다이드 유도체(9)를 소디움 메톡사이드 및 메탄올로 메탄올화하여  $17\text{-카복시안드로스테놀}$ 의 메틸 에스테르를 형성하는데, 에스테르형태는 다음 오픈하우어(open hauer) 반응을 수행하는 것이 바람직하다.
- (c)  $17\text{-카복시 안드로스테놀}$ 의 메틸 에스테르(10)를 툴루엔과 같은 적당한 용매하에서 알루미늄 이소프로폭사이드 및 싸이클로헥사논과 처리하여 메틸-4-안드로스텐-3-원-17-카복실레이트(11)를 얻는다.
- (d) 그렇게하여 형성된 메틸-4-안드로스텐-3-원-17-카복실레이트(11)를 메탄올중의(물용매와 대강 4 : 1 비율) 산조건하에서 17-산(12)으로 가수분해 하였다.
- (e) 17산(12)를 옥살릴 클로라이드 : 툴루엔 또는 다른 적당한 용매, 예컨대 크실렌 중의 대강 1 : 1 비율의 피리딘 착물과 처리하여 17-산 크로라이드(13)를 형성하였다.
- (f) 17-산 클로라이드(13)을 과량의 디에틸아민과 원위치에서 처리하여  $17\beta\text{-N,N-디에틸 카바모일-4-안드로스텐-3-원}$ (14)를 형성하였다.
- (g) 그렇게 형성된 4-안드로스텐-3-원(14)를 용매계로서 제3부탄올 및 물을 사용하여 과요오드산나트륨 및 과망간산칼륨으로 산화시켜서 상응하는 5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3-온산(15)를 형성하였다.
- (h) 세코안드로스탄산(15)를 0.5-5분간 반응혼합물 온도를  $140^\circ - 180^\circ\text{C}$ 로 상승 유지시켜서 에틸렌 글리콜중의 메틸 아민과 약 1시간 이상 처리하여 상응하는 4-아자화합물(16)으로 전환시켰다.
- (i) 얼어진  $17\beta\text{-N,N-디에틸-카바모일-4-메틸-4-아자-5}\alpha\text{-안드로스텐-3-원}$ (16)을 촉매로서 산화백금을 사용하여 상온에서  $60^\circ\text{C}$ 까지 또는 더 높은 온도에서 수소로 수소화하여  $17\beta\text{-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5}\alpha\text{-안드로스탄-3-원}$ (17) 최종생성물이 형성된 후에 분리하고 정제하였다.

상기 반응을 다음 실시예 20에서 더욱 상세히 설명하고 다음 반응도식에 대략적으로 도시하였다.





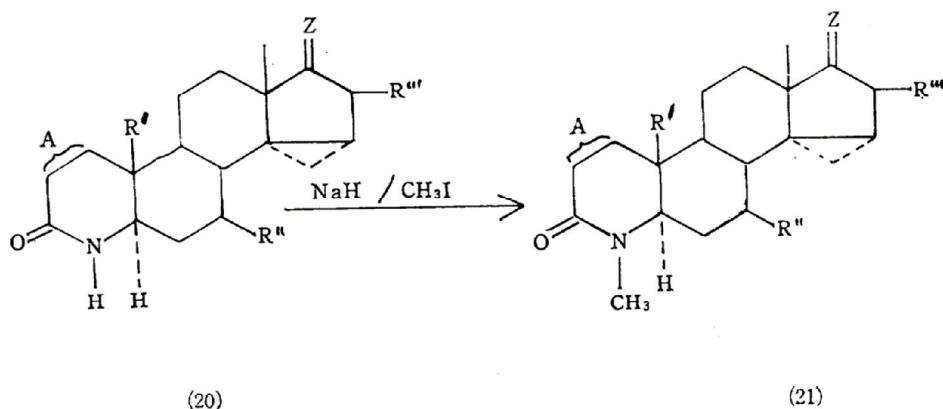
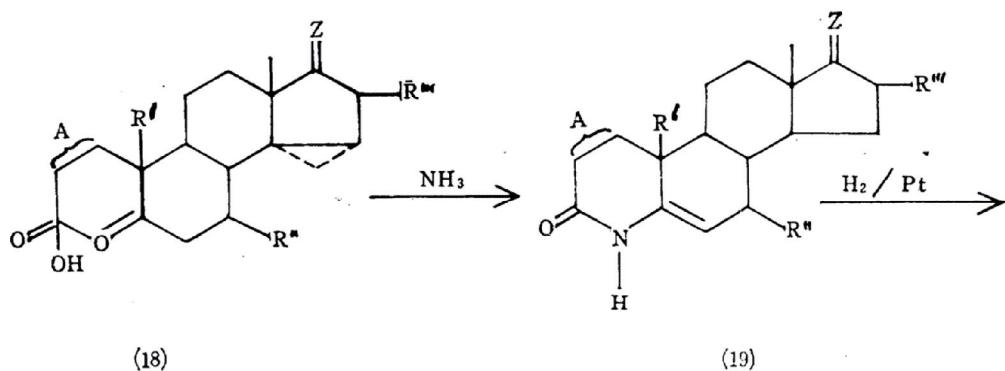
본 발명의 일반식(1)의 신규화합물은 최종단계 치환기 A-환의 질소원자를 메틸기와 함께 다음 단계로 구성된 방법으로 또한 제조할 수 있다. (1) 5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3-온 산 화합물을 암모니아로 처리하여 상응하는 4-아자-5-안드로스텐-3-원 화합물을 형성하고;

(2) 단계(1)의 생성물을 촉매조건하에서 수소와 처리하여 4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원 화합물을 형성하고;

(3) 단계(2)의 생성물을 메틸화제, 예컨대 소디움 하이드라이드 및 메틸 아이오다이드로 처리하여 4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원 최종생성물을 형성한다.

상술된 방법은 특히 본 발명의 바람직한 화합물인 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 제조하는데 적당하고 출발물질로는 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3-온 산이 적당하다.

상기반응을 다음 실시예 12에서 더욱 상세히 설명하였고 다음 반응도식에 대략 도시하였다.



본 발명의 일반식(1)의 신규화합물은 또한 마지막 단계가 환을 폐쇄하여 질소함유 A환을 형성하는 다음 단계로 구성된 방법에 의해 제조될 수 있다.

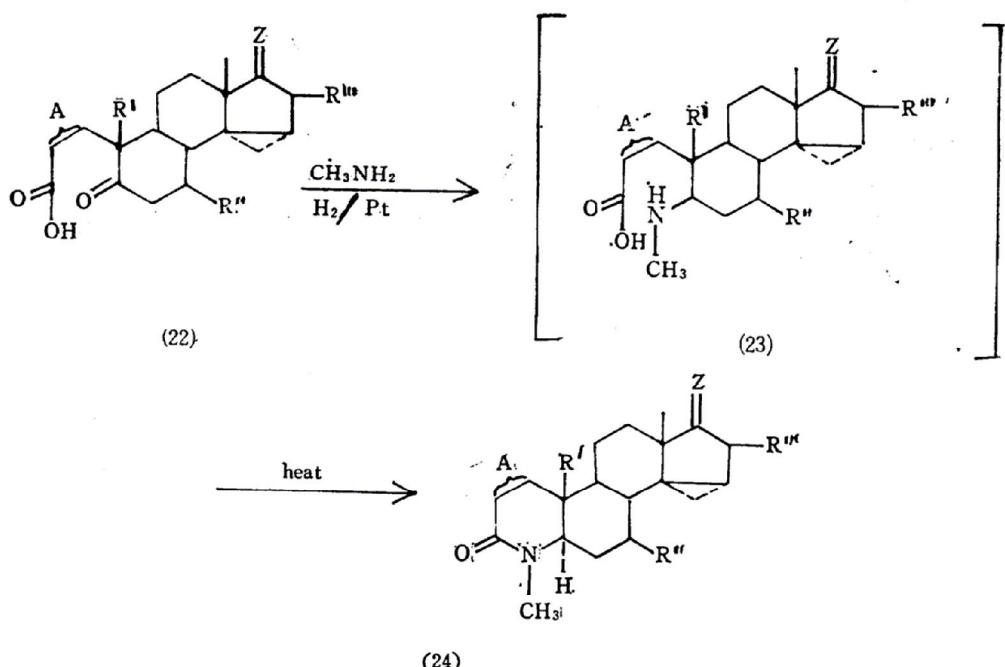
(1) 5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3은 산화합물을 메틸아민으로 처리하여 상응하는 5-메틸아민-3,5-세코안드로스탄-3-온산을 형성하고;

(2) 단계(1)의 생성물을 촉매조건하에서 환원시켜서 상응하는  $5\alpha$ -수소화합물을 형성하고;

(3) 단계(2)의 생성물을 원 위치에서 가열하여 환을 폐쇄시키고 그렇게하여 4-메틸-4-아자- $5\alpha$ -안드로스탄-3-원 최종 생성물을 형성한다.

상기 방법은 본 발명의 특히 바람직한 화합물인  $17\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자- $5\alpha$ -안드로스탄-3-원을 제조하는데 적당하고, 출발물질은  $17\beta$ -N,N-디에틸 카바모일-5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3-온 산이 적당하다.

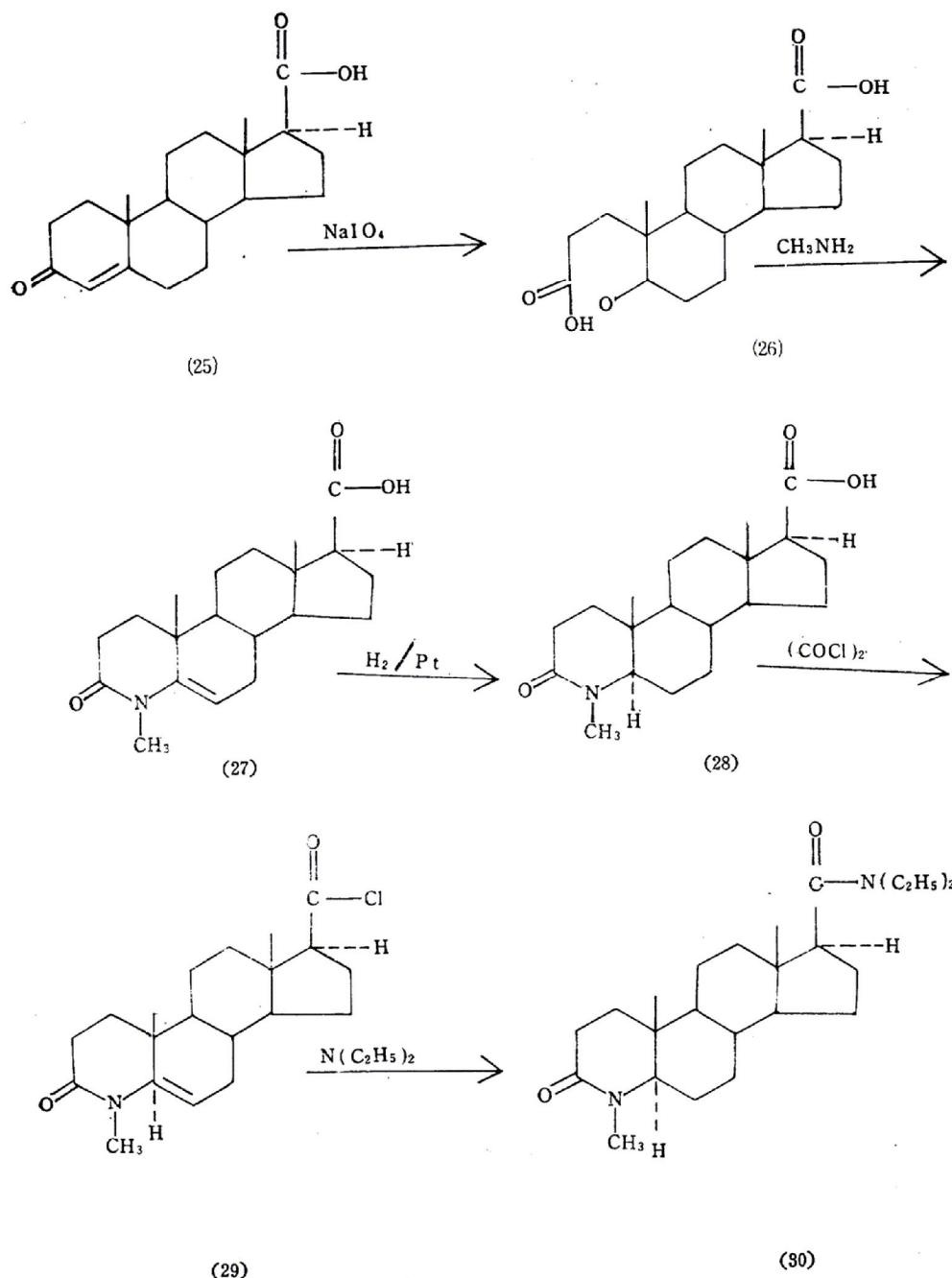
상기 반응을 다음 실시예 13에 더욱 상세히 설명하였고 다음 반응 도식에 대략적으로 도시하였다.



특히 바람직한 화합물인  $17\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원 디에틸 아미드 측쇄의  $17\beta$ -위치에 부가되는 최종단계에서 다음단계로 구성된 방법에 의해 제조될 수 있다.

- (1)  $17\beta$ -카복시-4-안드로스텐-3-원을 산화제, 예컨대 소디움 메타과 요오드산염으로 처리하여 5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3,  $17\beta$ -디온산을 형성하고;
- (2) 단계(1)의 생성물을 메틸아민으로 처리하여  $17\beta$ -카복시-4-메틸-4-아자-5-안드로스텐-3-원을 형성하고;
- (3) 단계(2)의 생성물을 촉매조건하에서 수소화하여  $17\beta$ -카복시-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-3-원을 형성하고;
- (4) 단계(3)의 생성물의 나트륨염을 형성하고 옥살릴 클로라이드로 처리하여  $17\beta$ -카보닐-클로로-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 형성하고;
- (5) 단계(4)의 생성물을 디에틸아민으로 처리하여  $17\beta$ -N, N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 형성한다.

상기 반응을 다음 실시예(14)에 더욱 상세히 설명하고 다음 반응도식에 대략적으로 도시하였다.



특히 바람직한 화합물인 17 $\beta$ -N, N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 상응하는 17 $\beta$ -카바모일 화합물을 디에틸화하는 최종단계의 방법 또는 상응하는 17 $\beta$ -N-에틸 카바모일 화합물을 모노에틸화 하는 최종단계의 방법에 의해 또한 제조될 수 있다.

이들 두 방법은 다음 단계로 구성되어 있다.

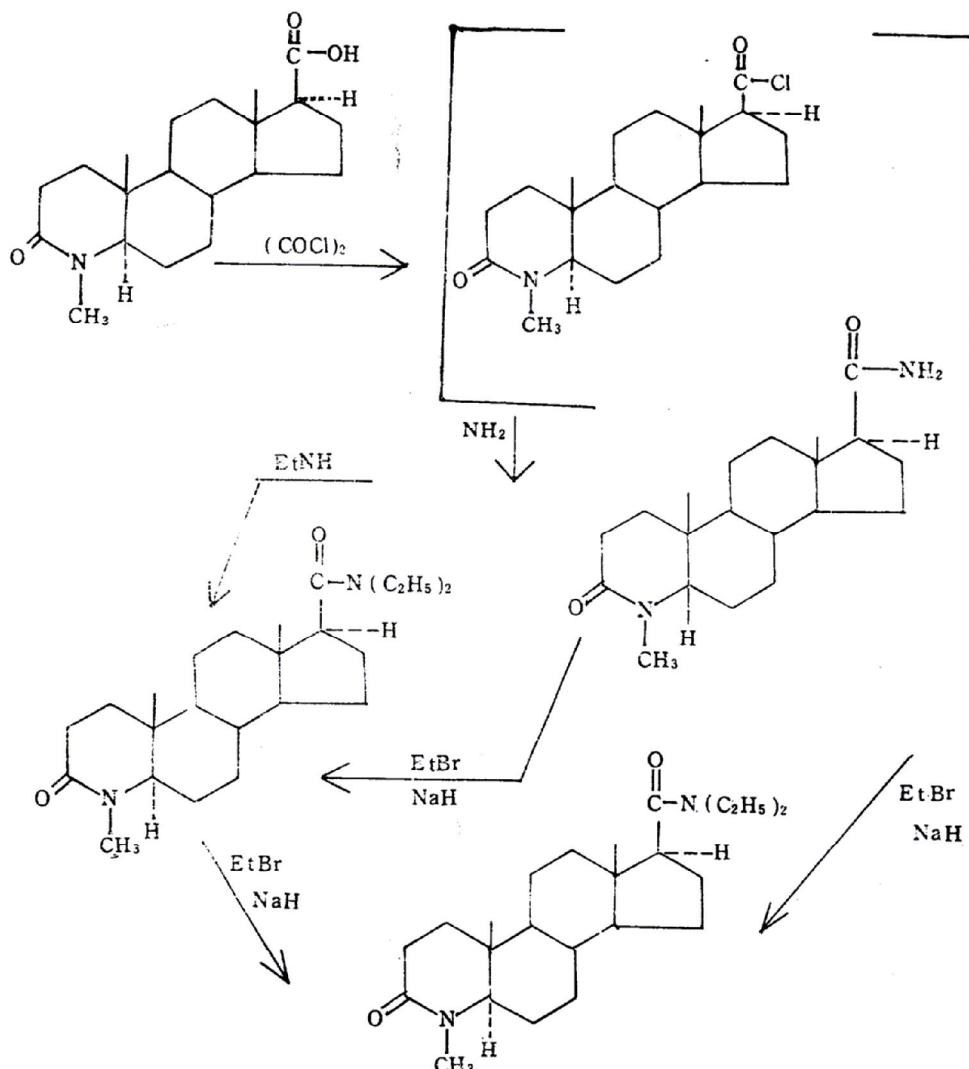
(1) 17 $\beta$ -카복시-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 육살릴 클로라이드로 처리하여 17 $\beta$ -카보닐클로로-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 형성하고;

(2) 단계(1)의 생성물을 암모니아로 처리하여 17 $\beta$ -카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 형성하고;

(3) 단계(2)의 생성물을 동량의 소디움 하이드라이드 또는 소디움 메틸레이트의 존재하에 에틸화제 예컨대 에틸 브로마이드 또는 디에틸설페이트로 처리하여 각각 소망하는 최종생성물을 형성하거나;

대안으로서, (2a) 단계(1)의 생성물을 모노에틸아민으로 처리하여 상응하는 17 $\beta$ -N-에틸 카바모일 화합물을 형성하고; (3a) 단계(2a)의 생성물을 모노에틸화제 예컨대 에틸브로마이드 및 소디움 하이드라이드와 처리하여 소망하는 최종생성물을 형성한다.

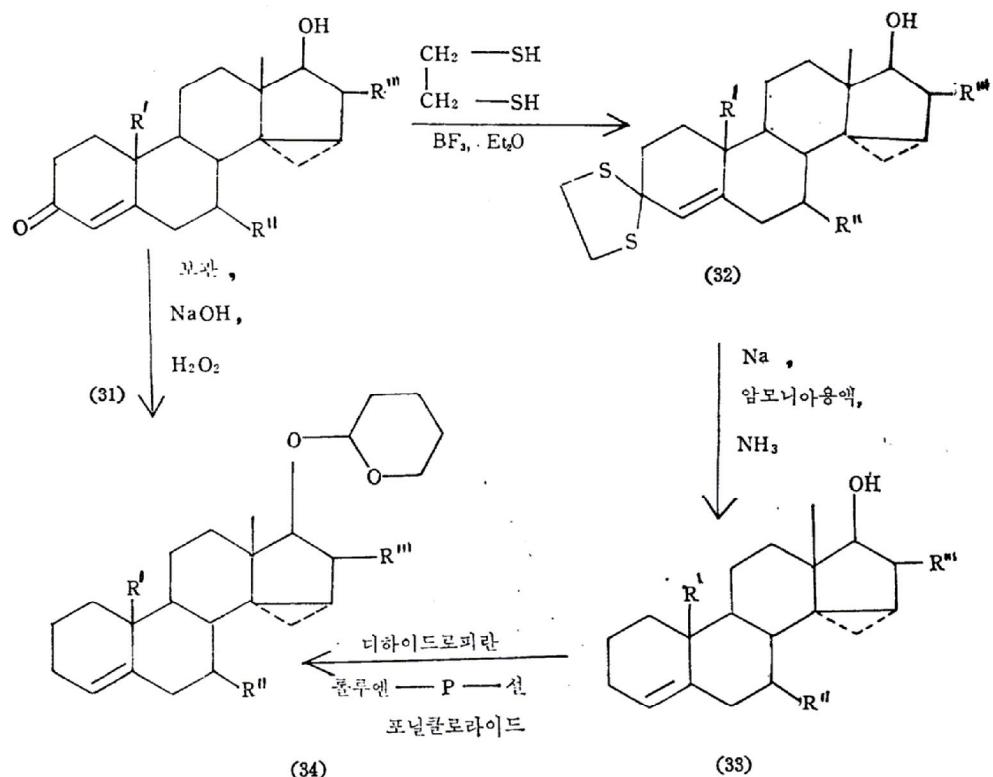
상기 반응을 다음 실시예 16 및 17에 더욱 상세히 설명하고 다음 반응도식에 개략적으로 도시하였다.

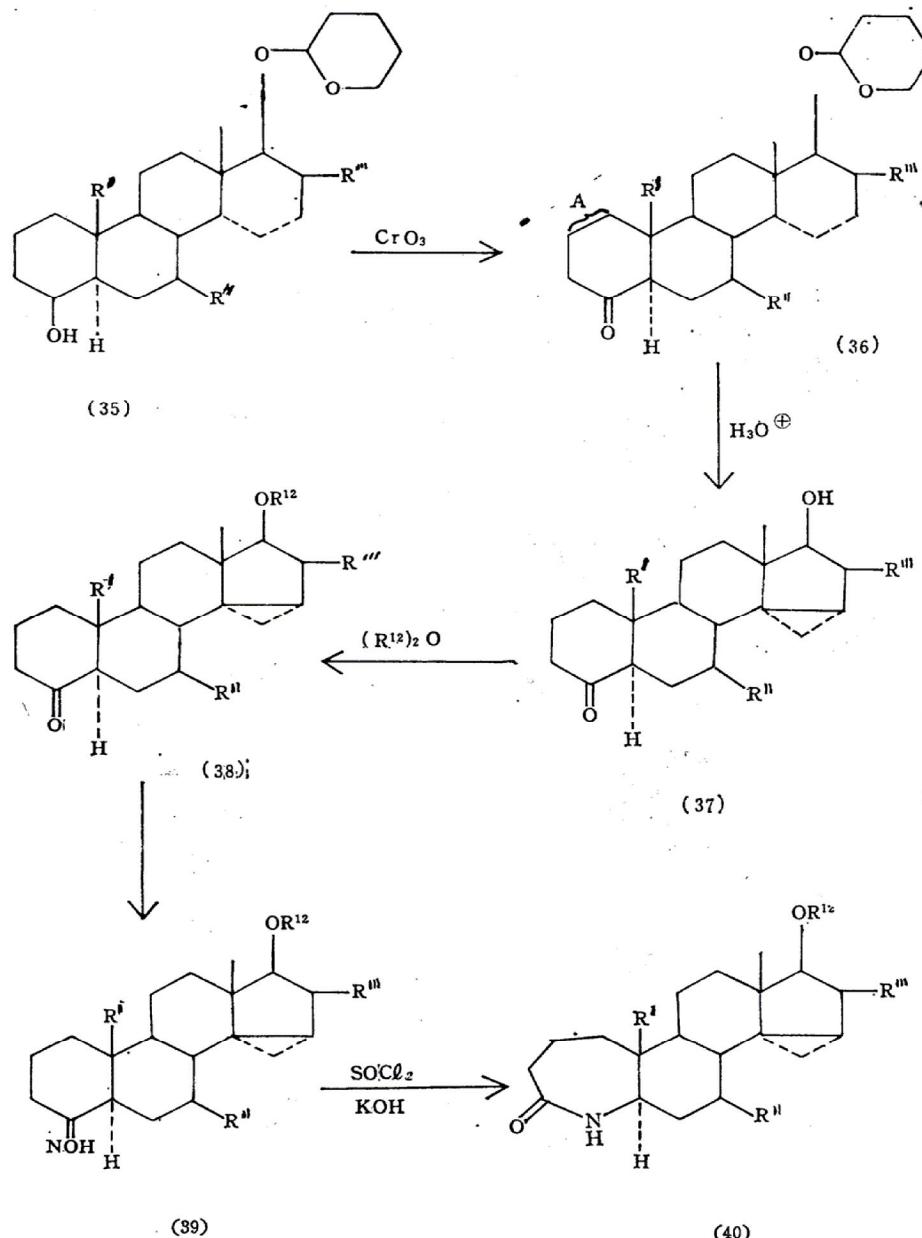


본 발명의 부분적인 일반식(2)의 구조를 혼합한 일반식(1)의 신규 화합물 즉 A-동일 상사체는 다음 단계로 구성된 방법에 의해 제조될 수 있다.

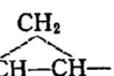
- (1) 테스토스테론을 보른 트리플루오라이드의 존재하에 에탄디티올과 반응하여 테스토스테론의 3-디티オ케탈 유도체를 형성하고;
- (2) 단계(1)의 생성물을 소디움 및 암모니아용액으로 반응시켜서 3-디티오케탈 치환기를 제거하고;
- (3) 단계(2)의 생성물을  $p$ -톨루엔-설포닐 클로라이드의 존재하에 디하이드로피란과 반응시켜 17-테트라하이드로피라닐 옥시 유도체를 형성하고;
- (4) 단계(3)의 생성물을 보란과 반응시킨 후에 수산화나트륨 및 과산화수소로 반응시켜서  $4\alpha$ -하이드록시- $5\alpha$ -수소 화합물을 형성하고;
- (5) 단계(4)의 생성물을 클로뮴 트리옥사이드와 반응시켜 4-케토 화합물을 형성하고;
- (6) 단계(5)의 생성물을 산으로 처리하여 17-테트라하이드로 피라닐 보호기를 제거하고 17-하이드록시화합물을 형성하고;
- (7) 단계(6)의 생성물을 아세트산 무수물과 반응시켜 17-아세톡시 화합물을 형성하고;
- (8) 단계(7)의 생성물을 하이드록실아민 하이드로 클로라이드와 반응시켜서 4-옥심화합물을 형성하고;
- (9) 단계(8)의 생성물을 티오닐클로라이드와 반응시킨 후에 수산화칼륨으로 반응시켜서 부분적인 일반식(2)의 구조와 혼합된 일반식(1)의 화합물, A-동일( $homo$ )- $4\alpha$ -아자 화합물을 형성한다.

상기 반응을 다음 실시예 9에 더욱 상세히 설명하였고 다음 반응도식에 대략 도시하였다.





본 발명의 부분적인 일반식(3)의 구조와 훈합된 일반식(1)의 신규 화합물, 즉 D-동일 상사체는 [Aliget al 및 Kerb et al의 J. Steroid Biochem. 5권 제4호, 298페이지(6월호 1974) 및 Goldberg 및 Mannier의 Helv. Chim. Acta 23권 376-384페이지 및 840-345페이지]에 기술된 것을 포함하는 이 분야에 공지된 여러가지 다른 방법에 의해 제조될 수 있다.



즉 A가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 인  $1,2\alpha$ -메틸렌 치환기를 갖는 본 발명의 신규 화합물은 [Loev et al의 Chem 및 Ind. 1710페이지(1964, 10, 10)]에 기술된 것을 포함한 이 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

A가  $-\text{CH}=\text{CH}-$ 이고 4-질소가 수소와 다른 치환기에 있는 일반식(1)의 본 발명의 신규 화합물은 다음 실시예 10에 기술된 공정에 의해 제조될 수 있다. 4-질소가 단지 수소만으로 치환되었을 경우 본 발명의 신규 화합물은 다음 실시예 11에 기술된 공정에 의해 제조될 수 있다.

상기 일반적인 항에 이미 기술된 본 발명의 신규화합물을 제조하는 방법을 다음 실시예에 의거 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

#### [실시예 1]

17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

#### A. 3-옥소-N,N-디에틸-4-에티엔아미드

20g의 소듐 3-옥소-4-엔티에네이트를 360ml의 부수벤젠 및 0.13ml의 피리딘에 혼탁시키고 14°C까지 냉각시켰다. 혼탁액을 20ml의 옥살릴 클로라이드로 처리하고 15°C에서 15-20분 동안 교반하였다. 혼탁액을 증발시켜 건조시킨 후 125ml의 무수 테트라 하이드로 푸란에서 혼탁으로서 슬러리화 하였다.

이 혼탁액을 125ml의 테트라하이드로 푸란중의 25ml의 디에틸아민의 용액에 가한 후에 실온에서 1시간동안 교반한 후에 반응물을 41ml의 빙수에 주입하였다. 얻어진 반 결정성 침전물을 에틸 아세테이트로 추출하고 물로 세척하고 포화된 염수로 세척한 후에 건조시키고 증발시켜 25.7g의 생성물을 얻었다. 생성물을 에틸 에테르로부터 재결정하였더니 첫번째는 127° ~ 129°C의 융점을 갖는 생성물 10.0g이 얻어졌고 두번째는 114-119°C의 융점을 갖는 생성물이 3.1g이 얻어졌다.

#### B. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-3,5-세코안드로스탄-3-온산

단계 A의 생성물 15g을 150ml의 디클로로 메탄 및 75ml의 메탄올에 용해시키고 -78°C까지 냉각시킨후에 푸른 색조가 생길 때까지 용액을 통하여 오존을 발생시켰다. 반응용액을 실온까지 따뜻하게 한 후에 질소로 정화시키고, 35°C에서 증발시키고 건조시켰다. 잔사를 벤젠에 용해시키고, 2.5N-NaOH로 3번 추출하였다. 이러한 염기세척은 화합되고 농염산으로 산성화되고, 벤젠으로 추출하고 세척하여 건조시키고 증발시켜 11.5g의 흰색 결정성 고체를 얻었다. 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정시켰더니 205° ~ 208°C의 융점을 가짐이 밝혀졌다.

#### C. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-4-메틸-5-안드로스텐-3-원

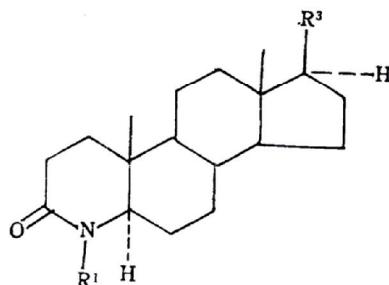
에탄올 190ml에 26.3g의 단계 B의 생성물을 가하여 용액을 형성하였다. 용액을 빙욕상에서 냉각시키고, 메틸아민으로 포화시킨 후에 180°C에서 8시간 가열하였다. 반응혼합물을 실온까지 냉각시키고 증발시켜 22.3g의 황색을 띤 고체를 얻었다. 크로마토그래피 한 후에 에틸에테르로부터 재결정한 최종생성을 120° ~ 122°C의 융점을 가짐이 밝혔다.

#### D. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

1ℓ의 빙초산에 단계 C의 생성물 36.5g을 가하였다. 용액을 3.5g의 산화 백금촉매로 처리한 후에 실온에서 8시간동안 40p.s.i.에서 수소화시켰다. 반응혼합물을 여과한 후에 증발 건조시켰다. 잔사를 클로로포름에 용해시키고 중탄산염 용액, 염수로 세척한 후에 건조시키고 증발시켰다. 생성물을 에틸에테르로부터 재결정시켰더니 168° ~ 170°C의 융점을 갖는 흰색 결정성 최종생성을 30.65g이 얻어졌다.

#### [실시예 2-8]

상기 실시예 1에 기술된 공정에 따라서 단지 A단계의 3-옥소-4-에티네이트를 당량의 다른 유용하거나 또는 쉽게 제조된 3-옥소-Δ4화합물로 치환하거나 또는 디에틸아민을 당량의 다른 적당한 아민으로 치환하여 다음 표에 열거된 본 발명의 일반식(1)의 화합물을 제조하였다.



실시예 번호	R¹	R³	융점 (°C)
2	H	CON(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	263—265
3	H	O	283—285
4	CH <sub>3</sub>	O	138—140
5	H	COCH <sub>3</sub>	272—275
6	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	218—220
7	CH <sub>3</sub>	CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	249—251
8	H	COOCH <sub>3</sub>	300—302

#### [실시예 9]

#### 17 $\beta$ -아세톡시-4a-아자-5 $\alpha$ -A-호모안드로스탄-4-원

#### A. 17 $\beta$ -하이드록시-4-안드로스텐-3-티오케탈

용액을 7.5g의 테스토스테론, 37.5ml의 빙초산, 4.5ml의 에탄디티올, 3.0ml의 보란 트리 플루오라이드 에테레이트로 부터 0°C에서 제조하였다. 혼합물을 실온으로 방치시키고 1.5시간동안 유지하였다. 혼합물을 물로 희석시킨 후에 클로로포름으로 추출하고 5% 중탄산 나트륨으로 세척한 후에 물로 여러번 세척하고 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 혼합물을 건조시키고 증발시켜 흰색 고체 생성물을 얻어서 메탄올로 부터 재결정하였더니 160° ~ 162°C의 융점을 가지고 있는 최종생성을 9.0g을 얻었다(수율

95%).

#### B. 17 $\beta$ -하이드록시-4-안드로스텐

60ml의 무수 암모니아 용액에 1.2g의 금속 나트륨을 가하였다. 이 용액에 무수 테트라 하이드로 푸란 10ml 중의 티오케탈 1.0g을 가하여 용액을 20분 동안 환류시켰다. 용액을 몇 ml의 에탄올로 빙냉하고 실온에서 증발시켰다. 용액을 물로 희석하고 디클로로 메탄으로 추출하여, 물, HCl로 세척한 후 물로 다시 세척하여 건조시키고 증발시켜서 149° -152°C의 융점을 갖는 흰색 고체를 얻었다(609mg, 수율 81%).

#### C. 17 $\beta$ -테트라하이드로피라닐옥시-4-안드로스텐

430mg의 p-톨루엔 살포닐 클로라이드를 함유하는 30ml 디하이드로 푸란에 B단계의 생성물 6.0g을 가하여 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸에테르로 희석한 후에 20%의 피리딘 물 혼합물을 2번 세척하고, 다시 물로 세척하고, 다시 염수로 세척한 후에 건조시키고 증발시켜 92° -96°C의 융점을 갖고 결정화된 미황새오일을 얻었다(8.5g).

#### D. 17 $\beta$ -테트라하이드로 피라닐옥시-4 $\beta$ -하이드록시-5 $\alpha$ -안드로스탄

2.7ml의 무수 테트라 하이드로 푸란중의 테트라 하이드로 푸란의 1M 보란 5ml의 냉각된(0°C) 용액에 2.0ml의 무수 테트라하이드로 푸란중의 단계 C의 생성물의 500mg.(1.4밀리몰)을 가하였다. 맑은 용액을 1시간 동안 실온에서 교반시킨 후에 0°C로 냉각시키고 5ml의 2.5N-수산화 나트륨으로 처리하고 이어서 4ml의 30% 과산화수소로 처리하였다. 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석하여 에틸 에테르로 추출하고, 물, 염수로 세척하여 건조시키고 증발시켜서 오일상 결정성 물질을 얻었다. 생성물을 냉에탄올로 세척하고 건조시켜서 167° -170°C의 융점을 갖는 최종 생성물 175mg을 얻었다.

#### E. 17 $\beta$ -테트라하이드로피라닐옥시-5 $\alpha$ -안드로스탄-4-원

0.42ml의 무수 피리딘 및 6.3ml의 무수 디클로로메탄에 0.264g의 클로뮴 트리옥사이드를 서서히 가하고 이 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 디클로로메탄 0.7ml중의 단계 D의 생성물 175mg의 용액을 가하여, 얻어진 혼합물을 실온에서 20분간 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 에테르로 추출하여 2.5N 수산화나트륨, 물, 염수로 세척하였다.

혼합물을 건조시키고 증발시켜서 맑은 오일을 얻었다.

#### F. 17 $\beta$ -하이드록시-5 $\alpha$ -안드로스탄-4-원

75ml의 에탄올에 단계 E의 생성물 2.32g를 가하여 용액을 형성하고, 이를 5ml의 2.5N-염산으로 처리한 후에 증기욕상에서 40분간 따뜻하게 하여 123° -126°C의 융점을 갖고 있는 결정생성을 2.1g이 얻어졌다.

#### G. 17 $\beta$ -아세톡시-5 $\alpha$ -안드로스탄-4-원

12ml의 무수 피리딘 및 6ml의 아세트 무수물에 단계 F의 생성물 2.0g을 가하여 용액을 형성하고 이를 30분간 증기욕상에서 가열한 후에 175ml의 빙수에 주입하고 과량의 무수물을 분해시키기 위하여 교반하였다. 반응혼합물을 여과하고 물로 세척하여 50°C의 고진공하에 건조시켜서 160° -163°C의 융점을 갖는 최종생성을 1.7g을 얻었다.

#### H. 17 $\beta$ -아세톡시-5 $\alpha$ -안드로스탄-4-옥심

125ml의 에탄올 및 30ml의 무수피리딘에 단계 G의 생성물 2.0g을 가하여 용액을 형성하고 이를 420mg의 하이드록실아민 하이드로 클로라이드로 처리하여 실온에서 교반하였다.

반응혼합물을 20% 에틸아세테이트/벤젠중의 실리카겔상에서 박층 크로마토그래피에 의해 크로마토그래피하고 철야 방지하였다.

생성물을 고진공하의 30° -40°C에서 적은량으로 농축시키고 물로 희석하여 흰색 결정성 물질을 형성하였다. 이를 여과하고 물로 세척하여 에틸에테르에 용해시키고 건조시켜 에틸에테르로부터 재결정하였다.

최종생성을 222° -224°C였다.

#### I. 17 $\beta$ -아세톡시-4-아자-5 $\alpha$ -A-호모 안드로스탄-4-원

3.3ml의 증류된 티오닐 클로라이드에 78°C에서 500mg의 단계 H의 생성물을 가하고 얻어진 용액을 1-2분간 교반한 후에 50ml의 4N-수산화칼륨을 20°C에서 서서히 가하였다. 형성된 고체 침전물을 여과하고 물로 잘 세척하여 에틸에테르로 세척하였다. 생성물을 에틸아세테이트로부터 재경하고 에틸아세테이트, 에틸에테르로 세척하고 건조시켜서 232-235°C의 융점을 갖는 최종생성을 210mg을 얻었다.

[실시예 10]

#### 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스트-1-엔-3-원

5.0ml 무수 테트라하이드로 푸란중의 0.20g의 무수 디이소프로필아민의 용액을 -78°C의 질소하에서 0.9ml의 2.2M 부틸 리튬으로 처리하였다. -78°C에서 20분후에 3ml의 테트라하이드로 푸란중의 388mg의 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. -78°C에서 30분간 교반시킨 후에 1ml의 테트라하이드로 푸란중의 440mg의 페닐 디설파이드 용액을 반응혼합물에 서서히 적가하였다. 78°C에서 10분간 교반시킨 후에 반응혼합물을 실온까지 따뜻해지도록 방지하였다. 혼합물을 물에 가한 후에 생성물을 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기층을 희석수산화나트륨 용액으로 세척하고 물로 세척한 후 다시 맑은 염산으로 세척하고 끝으로 포화된 염화 나트륨 용액으로 세척하였다. 용액을 황산 칼슘상에서 건조시키고 조잡한 고체생성을 농축시켰다. 헥산중의 에틸아세

테이트의 증가하는 량으로 30g의 실리카겔을 통한 용리로 2-페닐티오 유도체가 분명한 2개 이성체의 혼합물로 산출된다. 5ml의 20% 수성 메탄올에 혼탁시킨 이 물질을 2ml의 수중에 225mg의 소디움 메타과요오드산염의 용액으로 처리하였다. 16시간 교반시킨 후 반응혼합물을 물로 희석시키고 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시켜서 조잡한 살포사이드가 되도록 농축시켰다.

톨루엔 5ml 중의 이물질의 용액을 30분간 환류시켰다. 용매를 제거하고 잔사를 에테르중의 증가하는 량의 에틸 아세테이트로 용출시킨 20g의 실리카겔상의 크로마토 그래피하였다.

최종 생성물을 에테르와 함께 분쇄하여 결정시켰다.

#### [실시예 11]

##### 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스트-1-엔-3-원

3ml의 메틸렌 클로라이드 중의 291mg의 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원의 용액을 0°C에서 메틸렌 클로라이드 중의 117mg의 트리메틸옥소늄 플루오로보레이트의 용액에 가하였다. 혼합물을 0°C에서 6시간 동안 교반 후 125mg의 1,5디아조비싸이클로[5,4,0]운데크-5-엔으로 처리하였다. 2시간동안 계속 교반하여 반응혼합물을 무수 에테르로 희석시켰다. 유기용액을 잔사로 부터 분리시키고 감압하에서 조잡한 락틴 에테르가 되도록 농축시켰다. 이 물질을 상용하는 Δ1 화합물로 실시에 15에 상술된 공정에 의해 전환시켰다.

#### [실시예 12]

##### 12 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

###### A. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-5-안드로스텐-3-원

0°C에서 암모니아로 포화된 600ml의 무수 에탄올중의 90g의 17 $\beta$ -N,N-디에틸 카바모일-5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3-온산의 용액을 범브(bomb)에서, 180°C에서 8기간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 다소 갈색을 띤 용액을 방치하여 증발시키고 농축시켜서 건조시켰더니 황색을 띤 거품이 생기게 하여 싸이클로헥산으로 분쇄하여 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-5-안드로스텐-3-원을 얻었다.

###### B. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

140ml의 빙초산중의 상기 A단계에서 제조된 화합물 25g의 용액을 2.5g의 산화백금 및 0.1ml의 과염소산의 존재하에 실온 및 40psi에서 수소화하였다. 요구된 이론적량의 수소를 흡수시키고 약 6시간 후에 잔사를 여과하고 여액을 농축시켜 건조시켰다. 잔사를 100ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 50ml의 포화된 염화나트륨 용액으로 2번 세척한 후에 50ml의 5% 중탄산 나트륨 용액으로 세척하였다. 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후에 용액을 농축시켜서 건조시키고, 잔사 오일을 에탄올에 용해시켜 활성화 된 목탄으로 여과하여 결정이 시작될 때까지 물을 서서히 가하였다. 5°C에서 냉각시킨 후에 결정성 생성물을 여별하고 물로 세척하여 건조시켰다.

###### C. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

톨루엔 700ml 중의 상기 B단계의 생성물 36g의 용액을 20ml의 톨루엔중의 5.4g의 50% 소디움 하이드라이드 유탁액의 슬러리로 처리하고, 이어서 16g의 메틸 아이오다이드를 서서히 가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반시킨 후 미반응된 소디움 하이드라이드를 25ml 톨루엔중의 5ml의 에탄올로 급냉시키고 이어서 1l의 물로 급냉시켜서 생성물을 매번 500ml의 톨루엔으로 3번 추출하고 결합된 추출액을 물로 3번 세척한후에 황산 마그네슘상에서 건조시켜 여과액을 농축시켜서 건조시켰다. 순수한 17 $\beta$ -N,N-디에틸 카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원이 에탄올 및 물로부터 재결정에 의해 얻어졌다.

#### [실시예 13]

##### 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

120ml의 에탄올중의 20g의 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-5-옥소-3,5-세코안드로스탄-5-온산의 슬러리를 메틸아민 가스로 포화시키고 에탄올 25ml 중의 앞에서 환원된 산화백금의 2g을 포함하는 고압솥(autoclave)에 가하였다.

혼합물을 6시간 동안 40psi 및 40°C에서 환원시켰다. 고압솥을 열고 다시 닫아서 180°C에서 8시간 동안 환폐쇄를 실시하기 위하여 가열하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에서 농축시켜 건조시켰다.

잔사를 에테르로 부터 결정화하였다. 여과하고 건조시켜서 순수한 17 $\beta$ -N,N-디에틸-카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원을 얻었다.

#### [실시예 14]

##### 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

###### A. 5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3, 17 $\beta$ -디온산

1100ml의 3급 부탄올중의 31.6g(0.1몰)의 17 $\alpha$ -카복시-4-안드로스탄-3-원에 물 150ml 중의 탄산칼륨 27.6g의 용액을 가하였다. 수 925ml 중의 148g의 소디움 메타과요오드산염의 용액을 준비하고 이 용액의 158ml를 일부분씩 가하고 나머지는 분당 37ml의 비율로 가하였다. 과망간산 칼륨의 A 1.6% 수성용액(18.5ml)을 본래의 과요오드산염 용액과 함께 일부씩 가한 후에 핑크색으로 착색된 반응 혼합물이 유지되도록 필요한만큼 가하였다. 부가하는 동안의 온도를 35°C로 유지시켰다. 2시간 더 교반한 후에 혼합물을 여과하고 충분히 소디움 비설파이트를 가하여 핑크색을 탈색시켰다. 혼합물을 용적이 반이 되도록 농축시키고 산성화하여 에틸아세테이트로 추출하였다.

용액을 농축시켜서 다음 단계에 사용될 수 있을만큼 충분히 순수한 생성물 5-옥소-3,5-세코안드로스탄-

3, 17  $\beta$ -디온산을 얻었다.

#### B. 17 $\beta$ -카복시-4-메틸-4-아자-5-안드로스텐-3-원

상기 A단계의 생성물 20g의 슬러리 및 150ml의 에탄올을 메틸아민 가스로 포화시키고 혼합물을 고압솥으로 끓여서 8시간 동안 180°C에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후에 농축시켜서 건조시켰다. 잔사를 수중에서 슬러리화 하고 산성화하여 여과해서 17-카복시-4-메틸-4-아자-5-안드로스텐-3-원을 얻었다.

#### C. 17-카복시-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-3-원

40ml의 빙조산 및 0.05ml의 과염소산 중의 상기 B단계의 생성물 10.0g의 용액을 40psi 및 실온에서 촉매로서 1.0g의 산화백금으로 수소화하였다. 수소흡수가 끝난 후에 촉매를 여별하고 여액을 농축하여 거의 건조시켰다. 잔사를 끓은 수성 중탄산 나트륨에 용해시키고 1.0g의 활성화된 목탄으로 처리하여 여과하고 여액을 산성화하였다. 생성물을 여과하고 건조시켰다.

#### D. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-3-원

상기 C단계의 생성물 5.0g을 동량의 1N-수산화나트륨 용액으로 처리하였다. 혼합물을 밤새 교반한 후에 친액화(親液化)하고 진공에서 포스포러스 펜트옥사이드 상에서 건조시켰다. 그렇게 형성된 17-카복시화합물의 나트륨염을 100ml의 무수 툴루엔에 혼탁시켰다. 슬러리를 15°C로 냉각시키고 3ml의 옥살릴 클로라이드를 15°C에서 적가하였다. 혼합물을 20분 동안 더 교반시킨 후에 농축시켜서 건조시켰다.

30ml의 테트라하이드로푸란을 가하고 이 혼합물을 30ml의 테트라하이드로푸란중의 6ml의 디에틸아민 용액에 냉각시키고 교반시키면서 가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고 1l의 물에 주입하였다. 생성물을 클로로포름에서 추출하고 희석 중탄산 나트륨 용액으로 연달아서 세척하고, 염화나트륨 용액으로 포화시킨 후에 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 클로로포름 추출액을 진공하에서 증류하고 잔사를 에테르로 부터 결정화하여 실제로 순수한 17  $\beta$ -N,N-디에틸 카바모일-4-메틸-4-아자-5  $\alpha$ -안드로스텐-3-원을 얻었다.

#### [실시예 15]

##### 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스텐-3-원

###### A. (3 $\beta$ -하이드록시프레근-5-엔-2C-원-21-일) 피리디늄 아이오다이드

2l의 피리딘에 1kg(3.16몰)의 프레그네놀론을 가하고 이 혼합물을 적당히 교반하면서 90~95°C까지 가열하여서, 프레그네놀론을 모두 용해시켰다. 혼합물에 총 866.1g(3.41몰)의 아이오딘을 15~20분간 서서히 가하고 반응혼합물의 온도를 120°C까지 상승시켰다. 혼합물을 100°C 또는 그 이상의 온도에서 교반시킨 후에 방지하여 1시간 동안 서서히 냉각시키고 냉수욕상에 방치하여 실온이 되도록 하였다. 생성물을 중간 다공성 실리카겔 깔대기상에서 수집하였더니 고무질 및 겔(gel)과 유사함이 밝혀졌다. 피리딘을 가하여 여과를 촉진시키고 여과된 생성물을 300ml의 피리딘으로 6번 세척하고 난 후에 300ml의 에테르로 다시 6번 세척한 후에 공기에서 건조시켰다. 228°~230°C의 융점을 갖고 있는 생성물을 99% 수율로 얻었다.(1635.8g).

###### B. 메틸 5-안드로스텐-3 $\beta$ -올 17 $\beta$ 카복실레이트

플라스크에 2.7kg(5,177몰)의 (3  $\beta$ -하이드록시프레근-5-엔-20-원-21-일) 피리디늄 아이오다이드, 13.5l의 메탄올 및 900g의 소디움 모노옥사이드를 장입하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류시키고 약 53°C까지 냉각되도록 방지하고, 24l의 얼음 및 2l의 물을 가하여 급냉시켜서 반응 혼합물을 5°C가 되도록 하였다. 혼합물을 2100ml의 1 : 1 비율의 염산 및 물을 가하여 중성화시켜서 pH가 6-7이 되게 하였다. 혼합물을 45분간 방치한 후에 랩(Lapp) 깔대기상에서 수집하고 색이 거의 없어질 때까지 냉수로 잘 세척하였다. 생성물을 깔대기상에서 대강 건조시킨 후에 2개의 유리쟁반이 있는 50°C의 공기 오븐에서 철야 방치하여 건조시켰다. 생성물의 수율은 83.6%였다(1440g).

###### C. 메틸-4-안드로스텐-3-원-17 $\beta$ -카복실레이트

플라스크에 160.0g의 메틸-5-안드로스텐-3  $\beta$ -올-17  $\beta$ -카복실레이트, 2.4l의 체질하여(sieve) 건조된 툴루엔 및 680ml의 싸이클로헥사논을 장입하였다. 혼합물을 가열하여 환류시키고 존재하는 물을 15분동안 공비(共沸)하여 제거하였다.(즉 증류액이 맑아질 때까지). 320ml의 부수 툴루엔 중의 88g의 알루미늄이 소프로록사이드를 슬러리로 한번에 모두 가하였다. 반응 혼합물을 약 800ml의 툴루엔이 제거되는 동안 1시간 이상 환류시켰다. 혼합물을 25°C까지 냉각시키고 40g의 규조토를 가하고 이어서 80ml의 물을 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 규조토를 통하여 여과시킨 후에 300ml의 툴루엔으로 3번 세척하였다. 여액을 농축하여 거의 건조시키고 빙욕상에서 냉각시켰다. 생성물을 결정화하여 0°~5°C로 방치하고, 수집하여 냉헥산으로 세척한 후 진공에서 건조시켰다. 수율이 83.6%(133g)이고 융점이 130°~132°C인 생성물을 얻었다.

###### D. 4-안드로스텐-3-원-17 $\beta$ -카복실산

24.6l의 메탄올 중의 2.462kg의 메틸 4-안드로스텐-3-원-17  $\beta$ -카복실레이트에 4.9l 수중의 1.23kg의 수산화칼륨을 가하였다. 반응혼합물을 질소하에서 6시간동안 환류시킨 후에 실온으로 냉각되도록 철야 방치하였다. 혼합물을 3200ml의 6N-염산으로 산성화하였다. 대부분의 생성물이 미세한 결정으로 결정화 되었다. 14l의 물을 수증기총에 30분이상 가하고, 모든 생성물을 침전시켰다. 혼합물을 4시간 동안 30°C에서 교반하여 방치하였다. 혼합물을 캡(Cap) 깔대기 상에서 여과하고 세척수가 중성이 될때까지 물로 세척하였다. 생성물을 50°C의 오븐에서 철야 건조시켰다. 245°~248°C의 융점을 갖고 있는 생성물이 98%수율로 얻어졌다(2.313g).

###### E. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-안드로스텐-3-원

플라스크에 700g의 4-안드로스텐-3-원-17-카복실산 및 공비(azeotroping)에 의해 건조된 11.6ℓ의 툴루엔을 장입하였다. 혼합물을 226ml의 체에 걸러 건조된 피리딘을 가하고 250ml의 건조된 툴루엔중의 250ml의 옥살틸 클로라이드를 20분 이상 서서히 가하였다. 반응혼합물을 1시간 동안 실온에서 방치하고 10℃까지 냉각시켰다. 동일한 용적의 무수 툴루엔중의 체에 걸러 건조된 디에틸아민을 충분한 양으로 가하여 영구적인 알카리성 pH를 얻었다. 이는 약 2.4ℓ의 용액이 필요하였다. 반응혼합물을 30분간 방치하고 16ℓ의 빙수를 가하여 식혔다. 얻어진 총을 분리하여 수성총을 4ℓ의 에틸아세테이트로 3번 추출하였다. 결합된 유기총을 8ℓ의 물로 세척하고 염산으로 세척하여 산성으로 만들었다(pH 3). 8ℓ로 세척한 후에 최종적으로 8ℓ의 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 이를 황산 나트륨상에서 건조시키고 거대한 순환 건조기에서 3-4의 소량이 되도록 농축시켰다. 4ℓ 헥산을 가하고 1시간동안 0°~5℃까지 냉각시켰다. 생성물을 수집하고 소량의 냉헥산으로 3번 세척한 후에 40°~50℃의 공기오븐에서 철야 건조시켰다. 119°~121℃의 융점을 갖는 생성물을 수율 75%로 얻었다(616.5g).

#### F. 17β-N,N-디에틸카바모일-5-옥소-3,5-세코안드로스탄-3-온산

플라스크에 600g의 17β-N,N-디에틸카바모일-4-안드로스텐-3-원 및 18ℓ의 3급-부탄올을 장입하여 용해시켰다. 1200ml 수중의 253g의 탄산나트륨 용액을 가하였다. 18ℓ 수중의 2.4kg의 소디움 퍼 아이오데이트의 용액을 1.5시간 이상 가하면서 같은 시간 이상 1340ml의 2% 과망간산 칼륨을 가하여 반응 혼합물의 핑크색을 유지하였다. 부가하는 동안의 온도를 25° 및 40°C 사이로 유지하였다. 혼합물을 2시간동안 방치하고 여과하여 고형체를 물로 세척하였다. 3급 부탄올을 단지 수성용액이 남을 때까지 농축제하고 이를 10℃까지 냉각시킨 후에 110ml의 50% 황산으로 산성화하였다(pH 3). 수성용액을 6ℓ의 에틸아세테이트로 3번 추출하였다. 결합된 에틸 아세테이트 세척을 4ℓ의 5% 소디움 비설페이트 용액으로 세척한 후에 4ℓ의 포화된 염화나트륨 용액으로 세척하였다. 결합된 추출액을 황산 나트륨상에서 건조시키고 1.5ℓ가 되도록 농축시킨 후에 비점까지 상승시켜서 2시간 동안 5°~10℃에서 방치하였다. 이를 여과하여 여과 고형체를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 205°~208℃의 융점을 가하고 있는 생성물을 77%의 수율로 얻었다.(488g).

#### G. 17β-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5-안드로스텐-3-원

눈금있는(graduated) 실린더에 응축된 200ml의 메틸렌 아민을 가하여 무수 빙육상에서 유지시킨 후에 1250ml의 에틸렌 글리콜을 실온에서 교반하면서 가하였다. 용적이 16% 증가됨이 밝혀졌다. 메틸아민/에틸렌 글리콜 용액을 3ℓ 플라스크 중의 250g의 17β-N,N-디에틸 카바모일-5-옥소-3,5-세코인드로스탄-3-온산에서 가하였다. 수분 후에 용액을 얻었다. 반응혼합물을 40분 이상 110℃까지 가열하고 온도가 180℃에 도달될 때까지 분당 2°의 비율로 가열을 지속한 후에 가열을 중지하였다. 총 경과된 가열시간은 70분이었다. 반응 혼합물을 10ℓ의 물에서 식히고, 얻어진 우유빛의 용액을 2ℓ의 디클로로메탄으로 5번 추출하였다. 결합된 유기추출액을 4ℓ의 물로 세척하고 농염산으로 산성화하고, 4ℓ의 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 4ℓ의 물로 3번 세척하였다. 결합된 유기 추출액을 황산 나트륨상에서 건조시킨 후에 50g의 실리콘 디옥사이드로 처리하여 농축시켜서 건조시켰다. 잔사를 750ml n-헥산중의 750mg의 싸이클로헥사논의 용액에 용해시킨 후에 실온에서 교반하면서 철야 방치하였다. 생성물을 여과하고 n-헥산으로 세척하여 진공에서 건조시켰다. 115°~118℃의 융점을 갖는 생성물을 91%의 수율로 얻었다(226g).

#### H. 17β-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원

플라스크에 150g의 17β-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원 및 750ml의 빙초산을 장입하였다. 혼합물을 60℃까지 45psi의 질소하에서 4시간 동안 가열하였다. 생성물을 여과하여 여과 고형체를 디클로로메탄으로 세척하여 여액을 농축시켜서 건조하였다. 잔사를 750ml의 디클로로메탄에 용해시키고 500ml의 1N-황산으로 2번 세척하고, 500ml의 물로 1번 세척하고, 500ml의 포화된 경탄산 나트륨 용액으로 한번 세척한 후에 포화된 염화나트륨 용액으로 한번 세척하였다. 용액을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 15g의 활성화된 목탄으로 처리하고 75g의 실리콘 디옥사이드의 패드(pad)를 통하여 여과하였다. 여과 고형체를 1ℓ의 디클로로 메탄으로 세척하고 농축시켜서 건조시켰다. 잔사를 450ml의 에틸아세테이트에 용해시킨 후에 1시간 동안 실온에서 방치하고 1시간 동안 빙육상에서 방치하였다. 생성물을 여과하고 50ml의 에틸아세테이트로 세척하고 난후에 100ml의 n-헥산으로 세척하고 건조시켰다. 여액을 농축시켜서 건조시키고 100ml의 에틸아세테이트에 용해시키고 2시간 동안 실온에서 방치하여 여과하고 15ml의 에틸아세테이트로 세척하고 100ml의 n-헥산으로 세척하였다. 172°~174℃의 융점을 갖는 생성물을 76.6%의 수율로 얻었다(115g).

#### [실시예 16]

##### 17β-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원

###### A. 17β-카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원

17β-카보닐클로로-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원의 툴루엔 용액에 테트라하이드로 푸란중의 암모니아 용액을 가하고, 반응 혼합물은 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하여 중간물질 앤이드를 얻었다.

###### B. 17β-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원

단계 A의 생성물을 툴루엔 용액중의 동량의 소디움 하이드라이드의 존재하에 에틸 브로마이드를 에틸화하였다. 단계A의 생성물 물당 2몰의 에틸 브로마이드를 사용하여 최종 생성물을 얻었다.

#### [실시예 17]

##### 17β-N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원

###### A. 17β-N-에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5α-안드로스탄-3-원

17 $\beta$ -카보닐클로로-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원의 툴루엔 용액에 테트라하이드로 푸란중의 모노에틸아민 용액을 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 가하고 에틸 아세테이트로 추출하였더니 17 $\beta$ -N-에틸카바모일 생성물이 얻어졌다.

### B. 17 $\beta$ -N,N-디에틸카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원

단계 A의 생성물을 단계 A의 생성물 몰당 에틸브로마이드 1몰을 사용하는 것외에는, 실시예 16의 단계 B에 상술된 바와 동일한 방법으로 에틸 브로마이드 및 소디움 하이드라이드를 사용하여 에틸화하였다.

[실시예 18]

N-메틸-N-[17 $\beta$ -(N', N'-디에틸 카바모일)-4-아자-4-메틸-5 $\alpha$ -안드로스트-3-엔-3-일] 아민 하이드로클로라이드

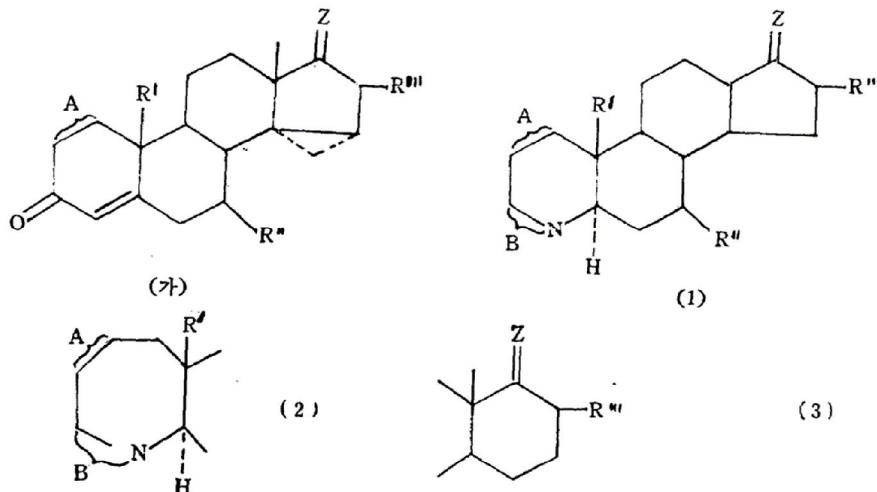
3ml의 메틸렌 클로라이드중의 160ml의 트리메틸옥소늄 플루오로 보레이트의 혼합물에 0°C에서 3ml의 메틸렌 클로라이드 중의 375mg의 17 $\beta$ -N,N-디에틸 카바모일-4-메틸-4-아자-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-원의 용액을 가하였다.

0°~5°C에서 6시간 동안 교반시킨 후 혼합물을 실온에서 철야 방치하였다. 디아조 비싸이클로[5,4,0]운데크-5-엔(160mg)을 가하고 유기총을 무수에테르로 희석시켰다. 고체잔사를 원심분리에 의해 제거하고 유기총을 증발시켜 건조시키고  $\Delta$ -락타미노 메틸 에테르를 잔존시켰다. 이 물질과 5ml 툴루엔 중의 1.0g의 메틸아민의 혼합물을 100°C에서 24시간 동안 폐쇄된 관에서 가열하였다. 냉각시킨 후에 관을 열고 용액을 질소 스트림하에서 농축시켜서 증발시켰다. 잔사를 8ml의 에틸 아세테이트에 용해시키고 무수 염화수소의 느린 스트림을 0°C에서 도입하였다. 원심분리에 의해 침전된 생성물을 에테르로 2번 세척하고 진공에서 건조시켰더니 N-메틸-N-[17 $\beta$ -(N', N'-디에틸 카바모일)-4-아자-4-메틸-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-엔-3-일] 아민 하이드로클로라이드가 얻어졌다.

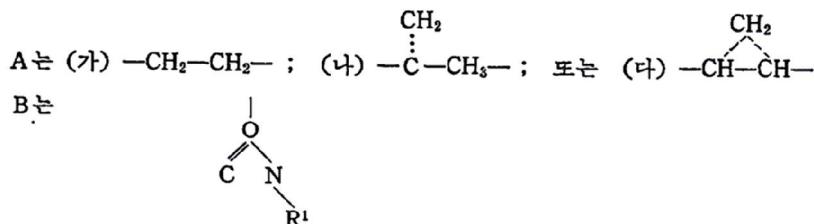
### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

다음 일반식(가)의 화합물을 낮은 온도에서 산화제와 반응시켜 상응하는 5-옥소(oxo)-3,5-세코-안드로스탄-3-온산화합물을 형성시키고, 이 생성물을 형성시키고, 이 생성물을 일반식 R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>의 아민으로 처리하여 4-위치에서 R<sup>1</sup>으로 치환된 상응하는 4-아자-5-안드로스텐-3-온화합물을 형성한 후, 이 생성물을 촉매 조건하에서 수소로 처리함을 특징으로 하는 부분 일반식(2)와 (3)을 포함하여 일반식(1)로 표시되는 4-아자-17-치환-5 $\alpha$ -안드로스탄-3-온류의 제조방법.



식중,



식중, R<sup>1</sup>은,

(ㄱ) 수소; (ㄴ) 메틸 또는 에틸; (ㄷ) 에테닐; (ㅌ) 에티닐; (ㅁ) NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>는 수소 또는 메틸); (ㅂ) 시아노;

$R^1$ 는 수소 또는 메틸;

$R^{11}$ 는 수소 또는  $\beta$ -메틸;

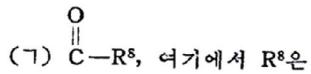
$R^{111}$ 는  $\beta$ -메틸 또는 하이드록시;

Z는 (a) 옥소(oxo);

(b)  $\beta$ -수소와  $\alpha$ -하이드록시; 또는  $\alpha$ -수소 또는  $\alpha$ -하이드록실기;

(c) ( $Y_m Q$ , 여기에서,  $n=0$  또는 1, Y는 1-12개 탄소원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 그리고

Q는



1) 수소,

2) 하이드록실,

3)  $C_{1-4}$  알킬,

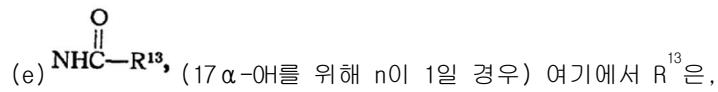
4)  $NR^9 R^{10}$ , 여기에서  $R^9$ 과  $R^{10}$ 은 각각 수소,  $C_{1-4}$ 직쇄 또는 분지쇄 알킬,  $C_{3-6}$ 싸이클로 알킬, 페닐중의 하나 이거나, 이들이 부착된 질소 원자와  $R^9$  및  $R^{10}$ 이 합쳐져서 산소 또는 질소로된 또 하나의 다른 헤테로 원자를 갖는 5-6개 원소로 구성된 포화환을 나타낸다.

5)  $OR^{11}$ , 여기에서  $R^{11}$ 은 M(M은 수소 또는 알카리금속) 또는  $C_{1-18}$  직쇄 또는 분지쇄알킬; 벤질; 또는 (–)  $OR^{12}$  (17  $\alpha$ -OH를 위해 n이 1일 경우); 여기에서  $R^{12}$ 는

1)  $C_{1-20}$  알킬카보닐, 2) 페닐  $C_{1-6}$  알킬카보닐, 3)  $C_{5-10}$  싸이클로알킬 카보닐, 4) 벤조일 또는 5)  $C_{1-8}$  알콕시 카보닐;



, 여기에서 점선결합은 17  $\alpha$  수소를 나타낸 것이다.



(f)  $C_{1-12}$  알킬; 또는 (–)  $NR^9 R^{10}$ ;

(g) 시아노; 또는

(h) 테트라졸릴.