

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

C07C 67/31 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0030110

C07C 69/712 (2006.01)

(43) 공개일자 2006년04월07일

C07C 51/09 (2006.01)

C07C 323/52 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7000562

(22) 출원일자 2006년01월09일

번역문 제출일자 2006년01월09일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2004/001797

(87) 국제공개번호 WO 2005/005369

국제출원일자 2004년07월08일

국제공개일자 2005년01월20일

(30) 우선권주장 03/08354 2003년07월08일 프랑스(FR)

(71) 출원인 장피트
프랑스공화국, 에프-59120 로스, 빠르끄 외라장떼, 릴 메트로뿔, 뤼 외젠느 아비네 885

(72) 발명자 들로멜, 장-프랑수와
프랑스공화국, 에프-62144 악끄, 르 부와 뒤 빼루와, 2
꼬몽-베르트랑, 까린느
프랑스공화국, 에프-59236 프레렝기앙, 뤼 뒤 뽕 루즈, 39

(74) 대리인 이창훈

심사청구 : 없음

(54) 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체의 제조 방법

요약

본 발명은 두 페닐기 중 하나가 카르복시알킬옥시(carboxyalkyloxy) 또는 카르복시알킬티오(carboxyalkylthio) 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체의 제조 방법에 관한 것이다.

명세서

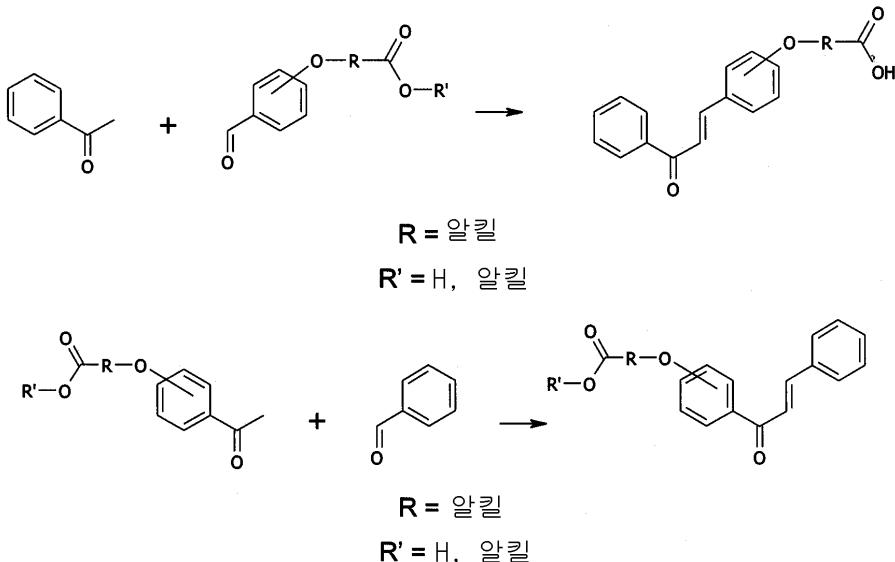
기술분야

본 발명은 두 페닐기 중 하나가 카르복시알킬옥시(carboxyalkyloxy) 또는 카르복시알킬티오(carboxyalkylthio) 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체의 새로운 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

일반적으로, 1,3-디페닐프로펜-1-온은 클라이젠-슈미트(Claisen-Schmidt) 반응에서 알데히드와 케톤의 축합반응으로 제조된다(March J., 1992, "응용 유기화학(Advanced Organic Chemistry)", 4판, 940, Wiley Interscience).

종래, 카르복시알킬옥시 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온은 카르복시알킬옥시 작용기 또는 대응하는 에스테르에 의해 치환되는 식으로 선택된 출발 물질(알데히드 및 케톤)로부터 상기 방법에 의해 획득된다. 이러한 연속 반응 단계는 이하의 반응 다이어그램 중 하나로 요약될 수 있다:



그러나, 그렇게 얻어진 화합물의 산성 성질 및 반응 매질에서 2차 생성물의 빈번한 발생 및 반응하지 않은 출발 물질로 인해, 재결정화 또는 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정화가 어렵고 획득 수율도 상당히 감소된다.

따라서, 본 명세서의 예 1 및 예 3에서 언급된 화합물의 제조를 위해 이러한 축합 방법을 이용하면 10% 이상의 전체 수율을 달성하는 것이 불가능하다.

발명의 상세한 설명

본 발명자들은 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐-2-엔-1-온을 높은 수율로 획득할 수 있는 실행이 간단한 방법을 개발하였다. 이 방법은 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기가 히드록실 또는 티올기로 치환된 1,3-디페닐-2-엔-1-온 유도체와 반응함으로써 tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르 형태로 주입된다는 점에서 상기 언급한 합성 방법과 다르다. 히드록실 또는 티올기로 치환된 1,3-디페닐-2-엔-1-온 유도체는 일반적으로 클라이젠-슈미트(Claisen-Schmidt) 반응으로 획득된다.

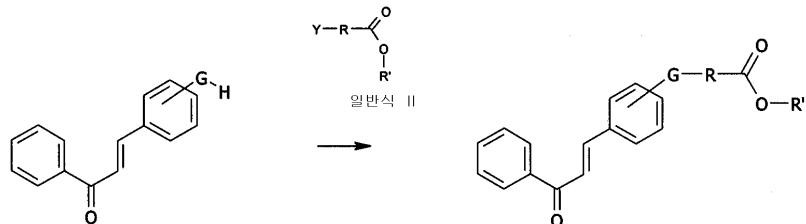
본 방법의 일 실시 형태는 예를 들어 tert-부틸 또는 이소프로필 형태의 카르복시산의 산 반응성(acid-labile) 보호 작용기(protective group)의 사용에 기초한다. 본 발명자들은 상기 작용기가 디페닐-1,3-프로프-2-엔-1-온의 화학적 구조와 양립할 수 있는 조건 하에서 첨가되고 분해될 수 있다는 것을 밝혔다. 본 발명자들은 이러한 장점들을 본 발명의 목적인 새로운 합성 방법의 개발에 사용하였다.

이런 방식으로 획득된 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온은 제약 또는 화장품 분야의 주요한 관심거리이다. 사실상, 이러한 화합물은 최근에 PPAR 활성제, 항산화제 및 항염증 특성을 나타내는 동시에 높은 치료 또는 예방 가능성을 가지며 특히 뇌혈관 질환, 심장혈관 질환, X 신드롬, 재협착, 당뇨병, 비만, 고혈압, 염증 장애, 암 또는 종양(양성 또는 악성 종양), 신경변성질환(neurodegenerative), 피부질환 및 산화적 스트레스에 관련된 장애의 치료 또는 방지를 위해 사용될 수 있고, 특히 화장품 분야(주름 외모 등)에서는 일반적으로 노화 및 예를 들어 피부 노화 작용을 방지 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다.

따라서 본 발명은 실행하기 쉽고 수율이 높은 두 페닐기 중 하나가 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 제조 방법을 제공한다.

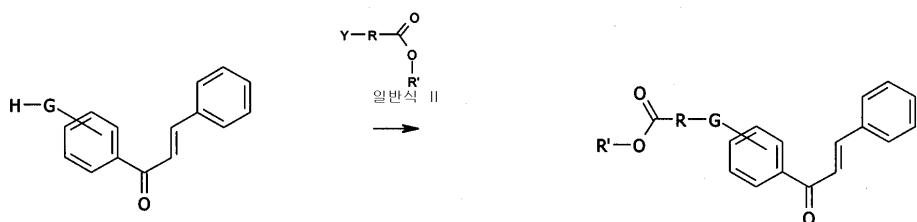
이러한 목적 및 다른 목적은 특히 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 제조 방법을 제공하는 본 발명에 의해 달성된다. 이 방법은 이하에서 (i)로 지시되는 단계, 즉 페닐기 중 하나가 히드록실 또는 티올기로 치환된 적어도 하나의 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체를 하기 일반식 (II)로 표현되는 적어도 하나의 할로겐화된 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 하기 일반식 (II)에서, Y는 할로겐 원자, R은 C1-C24 알킬 사슬(1 내지 24 개의 탄소 원자를 포함) 및 R'는 카르복시산의 산 반응성 보호 작용기를 나타낸다.

상기 단계는 이하의 반응 다이어그램 중 하나로 요약될 수 있다:



G = O or S,
R = 알킬사슬 , R' = 산성일 것 같은 보호성 작용기

Step (i) : 제 1 예



G = O or S,
R = 알킬사슬 R' = 산성일 것 같은 보호성 작용기

Step (i) : 제 2 예

상기 단계는 탄산 세슘 또는 탄산 칼륨과 같은 촉매 존재하에 바람직하게는 대기압에서 25 내지 120°C 사이의 온도 및 더 바람직하게는 80 내지 120°C 사이의 온도에서 실행된다.

바람직하게는, 상기 단계는 페닐기 중 하나가 히드록실 또는 티올기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체가 사라질 때까지 임의적으로 탄산 세슘 또는 탄산 칼륨과 같은 촉매 및 일반식 (II)로 표현되는 할로겐화 화합물을 여러 번 첨가하여 반복될 수 있다.

일반식 (II)로 표현되는 할로겐화 화합물의 알킬 사슬(R)은 1 내지 24, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 및 더 바람직하게는 1개의 탄소 원자를 포함하는 포화되거나 그렇지 않은, 선형이거나 환형인 탄화수소 사슬을 나타낸다. 상기 사슬은 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸, n-헥실과 같은 1 내지 6개의 탄소 원자 및 특히 메틸을 포함하는 포화된 선형이거나 환형인 하나 이상의 탄화수소 그룹으로 치환될 수 있다.

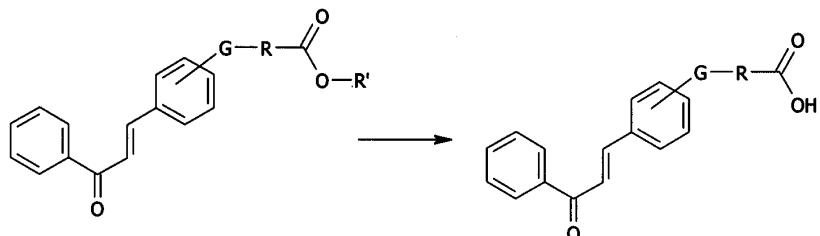
바람직하게는, 카르복시산 보호 작용기는 카르복실 작용기에 연결된 탄소 원자가 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 하나 또는 두 개의 선형 또는 분지형 알킬기로 치환된 C1 내지 C5 알킬(1 내지 5개의 탄소 원자를 포함) 형태의 산반응성 작용기로 구성된 그룹에서 선택된다. 더 바람직하게는, 상기 보호 작용기는 tert-부틸 및 이소프로필기 중에서 선택된다.

본 설명에서, "tert-부틸 및 이소프로필기"라는 용어가 사용되지만, 이는 상기에서 한정되는 것처럼 카르복시산의 어떤 다른 보호 작용기로 일반화될 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

바람직하게는, 상기 (i) 단계에서 사용되는 히드록실 또는 티올기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체는 산성 또는 염기성 매질에서 티오- 또는 히드록시-벤즈알데히드 유도체와 아세토페논 형태의 화합물 또는 벤즈알데히드 형태의 화합물과 티오- 또는 히드록시-아세토페논 유도체의 클라이젠-슈미트(Claisen-Schmidt)반응에 의해 획득된다.

상기 (i) 단계에 이어서, 본 방법은 (i) 단계에서 획득한 에스테르의 산 가수분해(acid hydrolysis)에 의해 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 카르복시알킬옥시 또는 카르복실알킬티오 유도체를 제조하는 (ii) 단계를 포함한다.

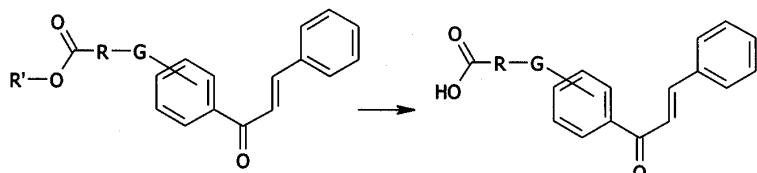
상기 (ii) 단계는 이하의 반응 다이어그램 중 하나로 요약될 수 있다:



G = O or S,

R = 알킬 사슬 및 R' = 보호성 작용기

Step (ii) : 제 1 예



G = O or S

R = 알킬 사슬 및 R' = 보호성 작용기

Step (ii) : 제 2 예

바람직하게는, 상기 산 가수분해 단계는 알킬옥시카르보닐알킬옥시 또는 알킬옥시카르보닐알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체를 트리플루오르아세트산과 접촉시킴으로써 실행된다. 일반적으로, 그 트리플루오르아세트산의 양은 1 내지 20 당량 및 바람직하게는 8 내지 12 당량이다. 바람직하게는, 상기 단계는 대기압에서 0 내지 100°C, 더 바람직하게는 18 내지 25°C에서 실행된다.

더 구체적으로, 본 발명은 카르복시알킬옥시 또는 카르복실알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 제조 방법을 기술한다. 이 방법의 관심은 두 합성 단계의 조합: 페닐기 중 하나가 히드록실 또는 티올기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온으로부터 tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르(또는 어떤 다른 보호 작용기)의 합성 및 이어서 그렇게 제조된 에스테르 중간체의 산 가수분해의 조합에 있다.

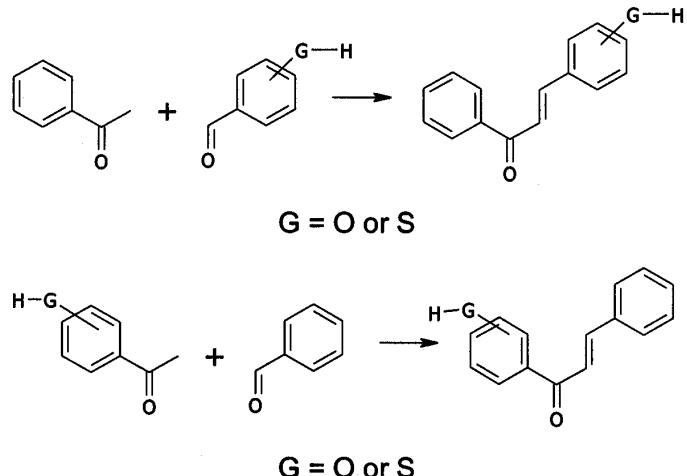
tert-부틸옥시카르보닐알킬 또는 이소프로필옥시카르보닐알킬 작용기는 할로겐화 유도체와 화학 전구체(히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 또는 황산염으로 처리된 유사체)의 알킬화에 의해 높은 수율로 쉽게 첨가된다. 그렇게 얻어진 tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르 중간체는 특히 실리카겔 크로마토그래피 또는 채결정화에 의해 쉽게 정제될 수 있다.

tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르는 트리플루오르아세트산의 작용에 의해 대응하는 산으로 분해된다. tert-부틸 또는 이소프로필기의 분해에 적합한 이 방법은 에스테르를 대응하는 산으로 완전히 전환하는 것을 가능하게 한다. 본 발명자들은 상기 방법이 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 화학적 구조에 잘 맞는다는 것을 밝혀냈다. 결과적으로, 본 발명은 종래의 방법들보다 더 높은 수율로 분해 산물의 형성을 유도하고 산을 형성한다.

본 발명의 범위에서 실행될 수 있는 세 단계는 다음과 같이 요약될 수 있다.

제1 단계 : 화학 전구체의 합성

히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 형태 또는 황산염으로 처리된 유사체 형태의 화학 전구체는 산성 또는 염기성 매질에서 종래의 클라이젠-슈미트(Claisen-Schmidt) 반응에 의해 제조될 수 있다:



상기 반응에 사용되는 아세토페논, 히드록시-아세토페논(또는 황산염 처리된 유사체), 벤즈알데히드 및 히드록시-벤즈알데히드(또는 황산염 처리된 유사체) 형태의 화합물들은 임의적으로 폐닐기로 치환될 수 있다. 상기 치환체는 더 구체적으로 할로겐 원자, 알킬기, 티오니트로소기(thionitroso group), 및 알킬옥시 또는 알킬티오기로 구성된 그룹에서 선택된다.

산성 또는 염기성 매질에서 상기 반응이 실행되는 조건은 관련 분야의 숙련된 자에게 잘 알려져 있으며 다양할 수 있다.

바람직하게는, 상기 두 화합물은 화학양론적 비율로 접촉한다. 접촉은 바람직하게는 실온(약 18°C 내지 25°C 사이) 및 대기압에서 실행된다.

염기성 매질에서, 상기 반응은 바람직하게는 수산화나트륨과 같은 알칼리성 금속 수산화물 또는 소디움 에틸레이트와 같은 알칼리성 금속 알콜레이트와 같은 강한 염기 존재시에 실행된다.

산성 매질에서, 상기 반응은 염산과 같은 강한 산 존재시에 실행된다.

바람직하게는, 염기성 매질에서의 합성은 다음의 방식으로 실행될 수 있다:

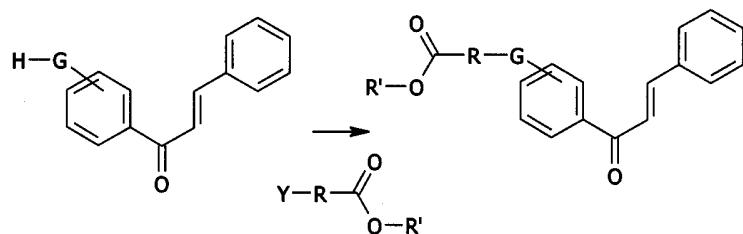
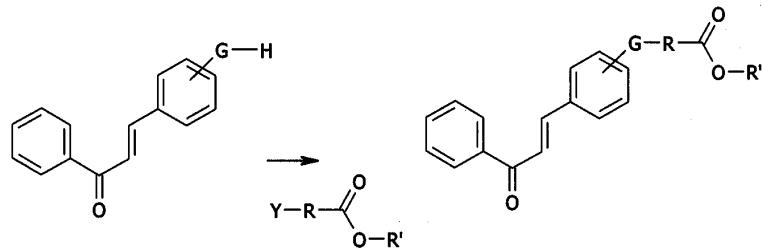
케톤 1 몰당량 및 알데히드 1 몰당량을 20 몰당량의 수산화나트륨의 물-알콜 용액에 용해시킨다. 그 혼합물을 0 내지 100°C 및 바람직하게는 18 내지 25°C에서 6 내지 48시간 및 바람직하게는 16 내지 20시간 동안 교반한다. 그런 다음, 그 매질을 특히 염산으로 산성화시킨다(특히 약 pH 2).

예상한 히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온(또는 황산염 처리된 유사체)은 반응 매질을 증발시킨 후에 침전 또는 고체/액체 추출로 획득할 수 있다. 그런 다음, 히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온은 실리카겔 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제될 수 있다.

바람직하게는, 산성 매질에서의 축합은 다음의 방식으로 실행될 수 있다:

케톤 1 몰당량 및 알데히드 1 몰당량을 기체상 염산으로 포화된 에탄올 용액에 용해시킨다. 상기 혼합물을 바람직하게는 대기압, 0 내지 100°C 및 바람직하게는 18 내지 25°C에서 1 내지 24시간 및 바람직하게는 1 내지 6시간 교반한다. 상기 용매는 특히 진공 증발에 의해 제거된다. 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온은 특히 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제된다.

제2 단계 : tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르의 제조



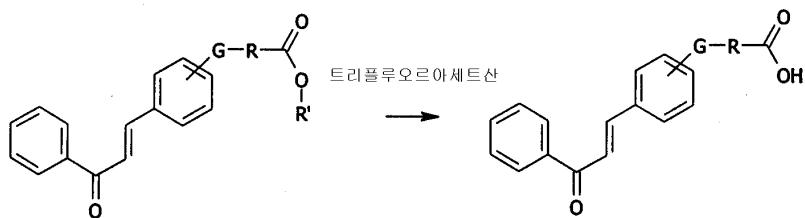
G는 산소 또는 황원자를 나타내고,
Y는 할로겐 원자를 나타내며,
R은 알킬사슬, 바람직하게는 C1 내지 C6
R' =tert-부틸 또는 이소프로필

상기 반응은 다음의 방식으로 실행될 수 있다:

히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온(또는 황산염 처리된 유사체) 1 당량을 용매, 바람직하게는 아세토니트릴 또는 아세톤에 용해시키고, 탄산 세슘 또는 탄산 칼륨 1 내지 10 당량 및 바람직하게는 4 내지 6 당량을 첨가하며 이어서 할로겐화된 tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르(1 내지 20 몰당량 및 바람직하게는 4 내지 8 몰당량 및 더욱 더 바람직하게는 6 당량) 형태의 유도체를 첨가한다. 상기 혼합물을 일반적으로 대기압에서 (격렬하게) 교반하면서 25 내지 120°C 및 바람직하게는 100°C로 1 내지 24시간 및 바람직하게는 10 내지 14시간 및 더욱 더 바람직하게는 10시간을 가열한다. 상기 용매는 특히 진공 증발에 의해 제거된다. 반응 매질을 임의적으로 3 내지 6 몰당량의 수소화된 유도체 및 3 내지 5 몰당량의 탄산 세슘 또는 탄산 칼륨과 다시 반응시키고, 상기 과정을 출발 물질이 완전히 사라질 때까지 반복할 수 있다.

tert-부틸옥시카르보닐알킬옥시, tert-부틸옥시카르보닐알킬티오, 이소프로필옥시카르보닐알킬옥시 또는 이소프로필옥시카르보닐알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온은 특히 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제된다.

제3 단계 : tert-부틸 또는 이소프로필 에스테르로부터 산 제조



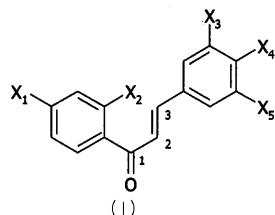
$R' = \text{tert-부틸 또는 이소프로필}$



$R' = \text{tert-부틸 또는 이소프로필}$

tert-부틸옥시카르보닐알킬옥시, tert-부틸옥시카르보닐알킬티오, 이소프로필옥시카르보닐알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 1 몰당량을 디클로로메탄과 같은 용매에 용해시킨다. 1 내지 20 당량 및 바람직하게는 8 내지 12 당량의 산 및 더 바람직하게는 10 당량의 산, 바람직하게는 트리플루오르아세트산을 첨가한다. 상기 혼합물을 바람직하게는 대기압, 0 내지 100°C 및 바람직하게는 18 내지 25°C에서 1 내지 24시간 및 바람직하게는 8 내지 14시간 및 더 바람직하게는 12시간 동안 격렬하게 교반한다. 상기 용매는 특히 진공 증발에 의해 제거된다. 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온은 특히 실리카겔 크로마토그래피로 정제된다. 바람직하게는, 상기 반응은 대기압에서 실행된다.

본 방법은 바람직하게는 2002년 7월 8일에 본 출원인이 출원한 프랑스 특허 출원 02 08571에 기술된 화합물의 제조를 위해 실행될 수 있다. 상기 화합물은 다음의 일반식으로 표현된다:



식 중:

X1은 할로겐 또는 -R1 그룹 또는 식 $-G1-R1$ 에 해당하는 그룹을 나타내고;

X2는 수소원자, 티오니트로소(thionitroso) 그룹, 알킬옥시기, 알킬카르보닐옥시기, 알킬티오기 또는 알킬카르보닐티오기를 나타내고;

X3은 -R3 그룹 또는 식 $-G3-R3$ 에 해당하는 그룹을 나타내고;

X4는 할로겐, 티오니트로소 그룹, -R4 그룹 또는 식 $-G4-R4$ 에 해당하는 그룹을 나타내고;

X5는 -R5 그룹 또는 식 $-G5-R5$ 에 해당하는 그룹을 나타내고;

동일하거나 서로 상이한 R1, R3, R4, R5는 수소원자 또는 카르복시산 작용기로 치환되거나 그렇지 않은 알킬기를 나타내고;

동일하거나 서로 상이한 G1, G3, G4, G5는 산소 또는 황 원자를 나타내고;

X1, X3, X4 또는 X5 그룹 중 하나는 R이 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기인 식 -G-R에 해당한다.

바람직하게는, 상기 합성 방법은 X1, X2, X3 및 X4 그룹 중 어떤 것도 히드록실 또는 티올기가 아닌 일반식 (I)로 표현되는 화합물을 제조한다.

바람직하게는, 상기 방법은 R3, R4 및 R5 그룹 중 적어도 하나는 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기를 나타내는 일반식 (I)로 표현되는 화합물을 제조한다.

바람직하게는, R4는 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기이다.

바람직하게는, R4는 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기이고 X3 및 X5는 비치환된 알킬이다.

더 바람직하게는, X4는 카르복시디메틸메틸옥시 또는 카르복시디메틸메틸티오 작용기이다.

바람직하게는, G4는 산소 원자이고 R4는 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기이다.

바람직하게는, G4는 산소 원자이고 R4는 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기이며 X3 및 X5는 비치환된 알킬이다.

더 바람직하게는, X4는 카르복시디메틸메틸옥시 작용기이다.

더 바람직하게는, X4는 카르복시디메틸메틸티오 작용기이다.

상기한 것과 같은 일반식 (I)로 표현되는 유도체들은 시스(cis) 또는 트랜스(trans) 형상을 채택할 수 있다.

바람직하게는, X3, X4 및 X5는 수소 원자가 아니다.

본 발명에 따르면, "알킬"이라는 용어는 선형, 분지형 또는 환형의, 할로겐화되거나 그렇지 않은, 보다 상세하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, n-헥실과 같이 1 내지 24, 바람직하게는 1 내지 10 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 작용기를 지칭한다. 메틸 및 에틸기가 특히 더 바람직하다.

티오니트로소(thionitroso)라는 용어는 황 원자를 통해 방향족 링에 결합된 니트로소 작용기를 말한다.

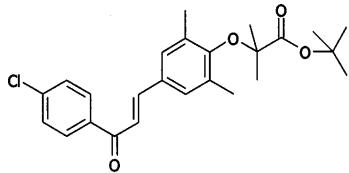
할로겐이라는 용어는 염소 원자, 브롬 원자, 요오드 원자 또는 플루오로 원자를 말한다.

알킬옥시라는 용어는 산소 원자를 통해 링에 결합된 알킬 사슬을 지칭한다. 그 알킬 사슬은 상기에 한정된다.

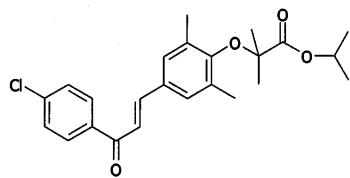
알킬티오라는 용어는 황 원자를 통해(티오에테르 결합) 링에 결합된 알킬 사슬을 말한다. 그 알킬 사슬은 상기에 한정된다.

이하에서는 본 발명의 방법에 따른 바람직한 화합물 또는 중간 화합물(에스테르)을 그 상응하는 식으로 기재한다:

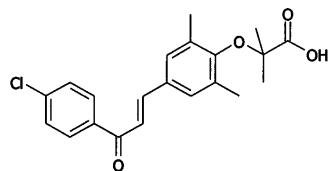
1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



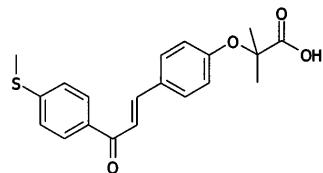
1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-이소프로필옥시카르보닐디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



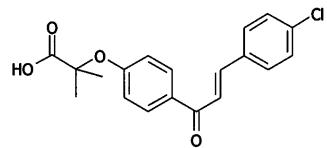
1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



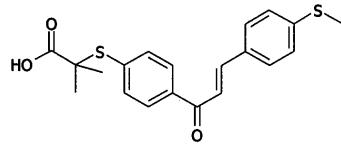
1-[4-메틸티오페닐]-3-[4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



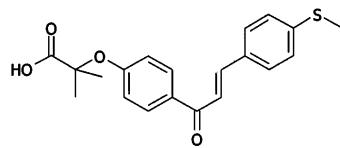
1-[4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]-3-[4-클로로페닐]프로프-2-엔-1-온:



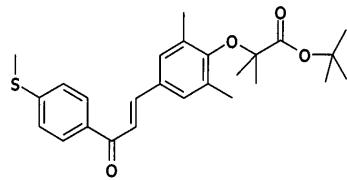
1-[4-카르복시디메틸메틸티오페닐]-3-[4-메틸티오페닐]프로프-2-엔-1-온:



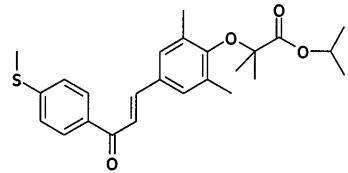
1-[4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]-3-[4-메틸티오페닐]프로프-2-엔-1-온:



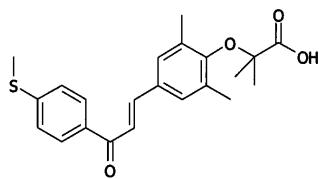
1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



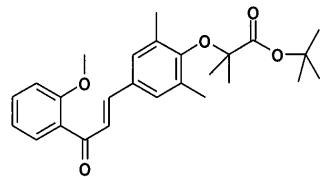
1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-이소프로필옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



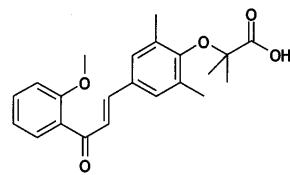
1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



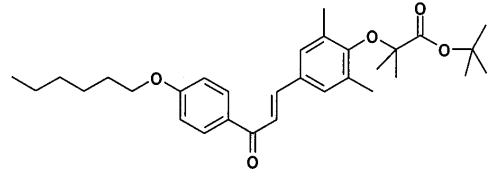
1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



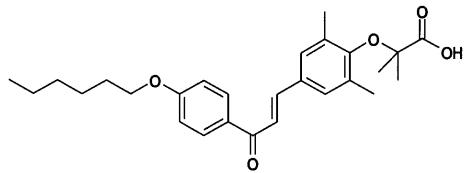
1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



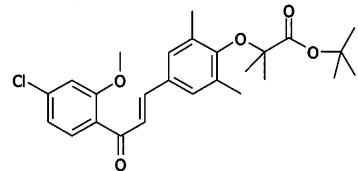
1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



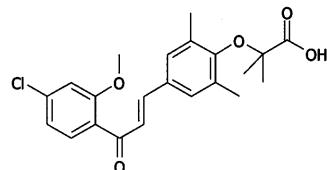
1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



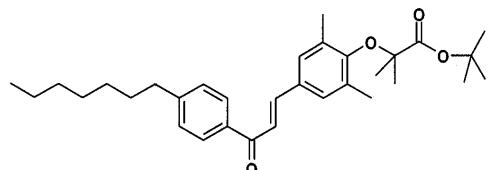
1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



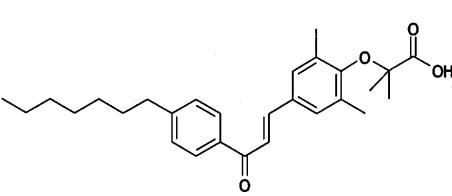
1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



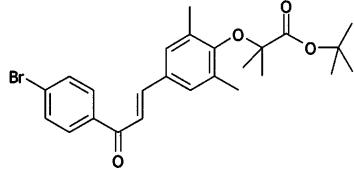
1-[4-헵틸페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



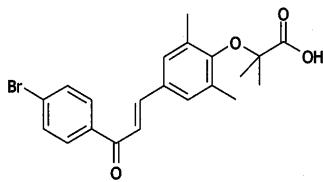
1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온:



실시예

본 발명의 다른 측면 및 장점들은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니라 예시의 목적으로 주어진 이하의 실시예로부터 명확해질 것이다.

1 - 일반적인 합성 방법의 설명:

일반 방법 1:

히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 제조:

히드록시-아세토페논(또는 황산염 처리된 유사체) 1 몰당량과 알데히드 1 몰당량, 또는 히드록시-벤즈알데히드(또는 황산염 처리된 유사체) 1 몰당량과 케톤 1 몰당량을 기체상 염산으로 포화된 에탄올 용액에 용해시킨다. 상기 혼합물을 실온에서 1 내지 6시간 동안 교반하고 그 용매를 진공 증발로 제거한다. 실리카겔 크로마토그래피 또는 재결정에 의해 히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온을 정제한다.

일반 방법 2:

히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 알킬화:

히드록시-1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온(또는 황산염 처리된 유사체) 1 몰당량을 아세톤니트릴에 용해시키고 수소화된 유도체 3 내지 6 몰당량과 이어서 탄산 칼륨 3 내지 5 몰당량을 첨가한다. 상기 반응 매질을 약 10시간 동안 환류하에서 격렬하게 교반한다. 염은 여과에 의해 제거된다.

임의적으로, 상기 반응 매질을 수소화된 유도체 3 내지 6 몰당량 및 탄산 칼륨 3 내지 5 몰당량과 다시 반응시킨다. 이 과정은 출발 물질이 완전히 사라질 때까지 반복될 수 있다.

용매 및 초과 시약들은 진공 증발로 제거하고 실리카겔 크로마토그래피로 예상한 생성물을 정제한다.

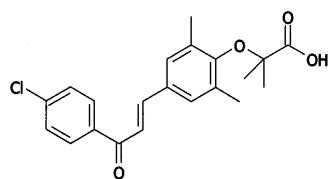
일반 방법 3:

트리플루오르아세트산에 의한 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온의 tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:

1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 tert-부틸 에스테르 1 몰당량을 디클로로메탄에 용해시키고, 트리플루오르아세트산 10 몰당량을 첨가한 후 상기 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반한다. 실리카겔 크로마토그래피 또는 재결정화로 형성된 생성물을 정제한다.

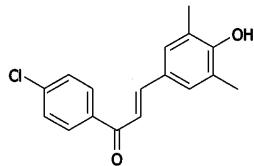
2 - 예들:

예 1 : 1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온의 합성



상기 방법은 전체 수율 56%로 상기 화합물을 제조할 수 있었다.

화학 전구체의 합성:



1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-하이드록시페닐]프로프-2-엔-1-온

(화합물 1)

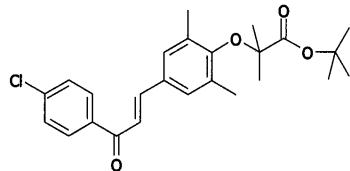
상기 화합물은 상기 일반 방법 1에 따라 4-클로로아세토페논 및 3,5-디메틸-4-하이드록시벤즈알데히드로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 95:5).

수율: 91%

^1H NMR CDCl_3 δ ppm : 2.30(s,6H), 7.32(s,2H), 7.34(d, J = 15.25Hz, 1H), 7.47(d, J = 8.86Hz, 2H), 7.75(d, J = 15.26Hz, 1H), 7.97(d, J = 8.86Hz, 2H).

tert-부틸 에스테르 합성:



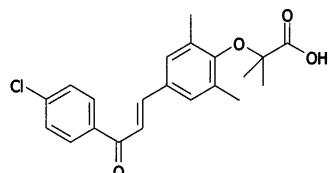
1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 2)

상기 화합물은 상기 일반 방법 2에 따라 1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-하이드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 1) 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트(bromoisobutyrate)로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 90:10).

수율: 70%

tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:



1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 3)

상기 화합물은 상기 일반 방법 3에 따라 1-[4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 2)로부터 합성되었다.

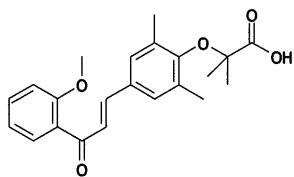
실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 98:2).

수율: 88%

1H NMR DMSO δ ppm : 1.39(s, 6H), 2.22(s, 6H), 7.58(s, 2H), 7.67-7.62(m, 3H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.17(d, 2H), 12.96(s, 1H).

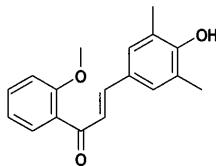
MS(Maldi-Tof): 373.3(M+ 1)

예 2 : 1-[2-메톡시]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온 합성



상기 방법은 전체 수율 20%로 상기 화합물을 제조할 수 있었다.

화학 전구체의 합성:



1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 4)

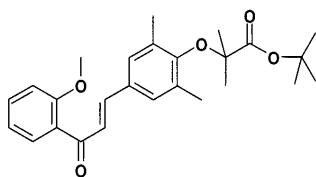
상기 화합물은 상기 일반 방법 1에 따라 2-메톡시아세토페논 및 3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 80:20).

수율: 66%

1H NMR CDCL3 δ ppm : 2.27(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.97-7.05(m, 2H), 7.19(d, 1H, J = 15.96Hz), 7.22(s, 2H), 7.44(m, 1H), 7.51(d, 1H, J = 15.48Hz), 7.56(dd, 1H, J = 1.86Hz, J = 7.5Hz).

tert-부틸 에스테르 합성:



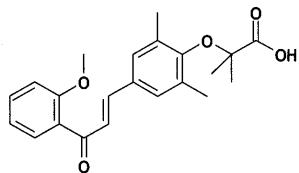
1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 5)

상기 화합물은 상기 일반 방법 2에 따라 1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 4) 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 80:20).

수율: 41%

tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:



1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸페닐옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 6)

상기 화합물은 상기 일반 방법 3에 따라 1-[2-메톡시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸페닐옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 5)으로부터 합성되었다.

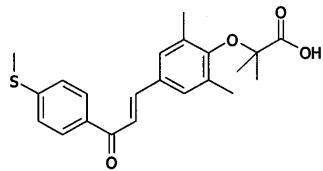
실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 98:2).

수율: 70%

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.38(s,6H), 2.19(s,6H), 3.93(s,3H), 7.05(m,1H), 7.20(d,J = 8.31Hz, 1H), 7.25(d,J = 15.5Hz, 1H), 7.37(d,J = 15.5Hz, 1H), 7.39(s,2H), 7.46(d,J = 7.2Hz, 1H), 7.53(m,1H), 12.93(s,1H)

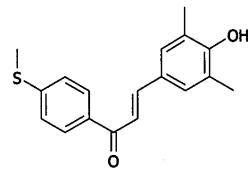
MS(ES-MS):367.1(M-1)

예 3 : 1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸페닐옥시페닐]프로프-2-엔-1-온의 합성



상기 방법은 전체 수율 49%로 상기 화합물을 제조할 수 있었다.

화학 전구체의 합성:



1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 7)

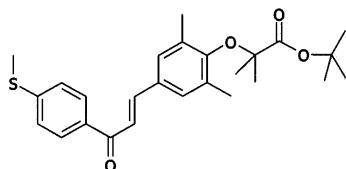
상기 화합물은 상기 일반 방법 1에 따라 4-메틸티오아세토페논 및 3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 80:20).

수율: 86%

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.22(s,6H), 2.54(s,3H), 7.36(d,J = 8.20Hz, 2H), 7.48(s,2H), 7.62(d,J = 15.7Hz, 1H), 7.74 (d,J = 15.7Hz, 1H), 8.10(d,J = 8.20Hz, 2H), 8.92(s,1H)

tert-부틸 에스테르의 합성:



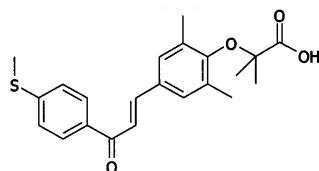
1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 8)

상기 화합물은 1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 7) 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트로부터 합성되었다. 1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온을 아세토니트릴에 용해시켰고 탄산 칼륨 3몰당량 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트 3 몴당량을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80°C에서 12시간 교반한 다음 실온으로 냉각하였다. 여과로 염을 제거하였다. 탄산 칼륨 3 몴당량 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트 3 몴당량을 첨가하였다. 상기 혼합물을 또 12시간 동안 반응 시킨 후에, 실온으로 냉각하였다. 여과로 염을 제거하였다. 탄산 칼륨 3 몴당량 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트 3 몴당량을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80°C에서 12시간 교반하였고 염은 여과로 제거하였다. 진공 증발로 용매를 제거하였다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 90:10).

수율: 74%

tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:



1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 9)

상기 화합물은 상기 일반 방법 3에 따라 1-[4-메틸티오페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 8)으로부터 합성되었다.

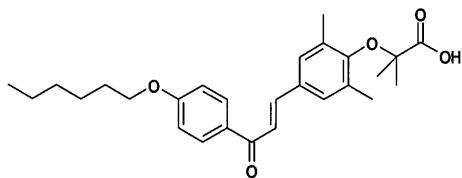
실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 98:2).

수율: 81%

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.39(s,6H), 2.22(s,6H), 2.57(s,3H), 7.40(d,J = 8.55Hz, 2H), 7.57(s,2H), 7.62(d,J = 15.5Hz, 1H), 7.83(d,J = 15.5Hz, 1H), 8.10(d,J = 8.55Hz, 2H), 12.97(s,1H)

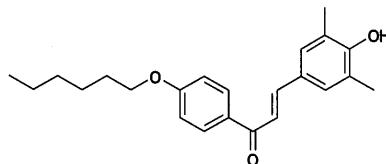
MS(ES-MS): 383.3(M-1)

예 4 : 1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온의 합성



상기 방법은 전체 수율 24%로 상기 화합물을 제조할 수 있었다.

화학 전구체의 합성:

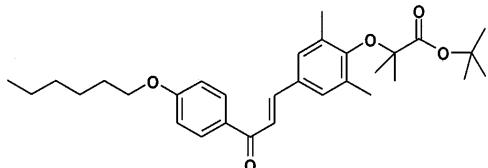


1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 10)

상기 화합물은 상기 일반 방법 1에 따라 4-헥실옥시아세토페논 및 3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드로부터 합성되었다. 반응 후에 결정화된 생성물을 건조하였다. 수율 : 63%

1H NMR DMSO δ ppm : 0.88(m,3H), 1.28-1.43(m,6H), 1.72(m,2H), 2.21(s,6H), 4.05(t,J = 6.42Hz, 2H), 7.40(d,J = 8.43Hz, 2H), 7.48(s,2H), 7.57(d,J = 15.24Hz, 1H), 7.72(d,J = 15.24Hz, 1H), 8.12(d,J = 8.43Hz, 2H), 8.89(s,1H)

tert-부틸 에스테르 합성:



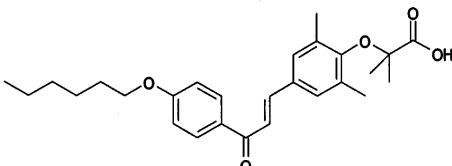
1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 11)

상기 화합물은 상기 일반 방법 2에 따라 1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 10) 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 95:5).

수율: 75%

tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:



1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 12)

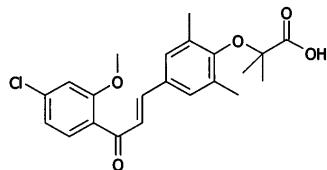
상기 화합물은 상기 일반 방법 3에 따라 1-[4-헥실옥시페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 11)로부터 합성되었다.

메탄올에서 재결정으로 정제하였다. 수율: 51%

1H NMR DMSO δ ppm : 0.88(t, J = 6.33Hz, 3H), 1.30(m, 4H), 1.39(s, 6H), 1.44(m, 2H), 1.73(m, 2H), 2.22(s, 6H), 4.06(t, J = 6.30Hz, 2H), 7.06(d, J = 8.61Hz, 2H), 7.56(s, 2H), 7.58(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.82(d, J = 15.5Hz, 1H), 8.13(d, J = 6.61Hz, 2H)

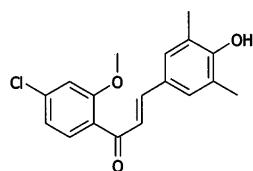
MS(ES-MS): 437.2(M-1)

예 5: 1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온의 합성



상기 방법은 전체 수율 22%로 상기 화합물을 제조할 수 있었다.

화학 전구체의 합성:



1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 13)

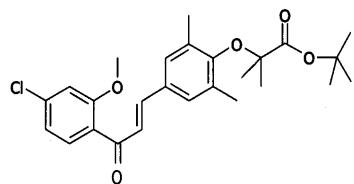
상기 화합물은 상기 일반 방법 1에 따라 4-클로로-2-메톡시아세토페논 및 3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 85:15).

수율: 72%

1H NMR DMSO δ ppm : 2.21(s, 6H), 3.90(s, 3H), 7.12(m, 1H), 7.23(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.29(d, J = 1.80Hz, 1H), 7.38(d, J = 15.5Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.48(d, J = 7.98Hz, 1H)

tert-부틸 에스테르 합성:



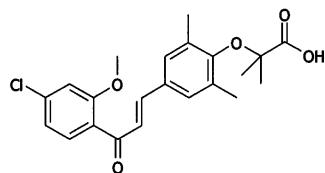
1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 14)

상기 화합물은 상기 일반 방법 2에 따라 1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 13) 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 90:10).

수율: 43%

tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:



1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 15)

상기 화합물은 상기 일반 방법 3에 따라 1-[2-메틸옥시-4-클로로페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 14)로부터 합성되었다.

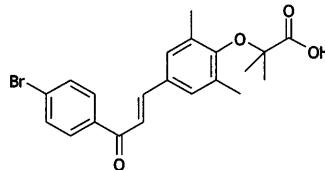
실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 98:2).

수율: 70%

¹H NMR DMSO δ ppm : 1.38(s,6H), 2.19(s,6H), 3.89(s,3H), 7.12(dd,J = 7.98, J = 1.71Hz, 1H), 7.23(d,J = 15.56Hz, 1H), 7.29(d,J = 1.71Hz, 1H), 7.38(d,J = 15.7Hz, 1H), 7.41(s,2H), 7.48(d,J = 7.98Hz, 1H)

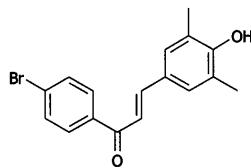
MS(ES-MS); 401.2(M-1)

예 6: 1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온의 합성



상기 방법은 전체 수율 21%로 상기 화합물을 제조할 수 있었다.

화학 전구체의 합성:



1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온

(화합물 16)

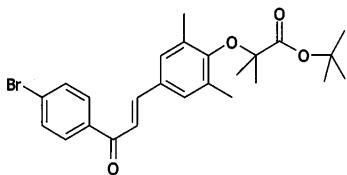
상기 화합물은 상기 일반 방법 1에 따라 4-브로모아세토페논 및 3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 90:10).

수율: 37%

¹H NMR DMSO δ ppm : 2.30(s,6H), 7.32(s,2H), 7.56-7.66(m,3H), 7.75(d,J = 15.27Hz, 1H), 7.90(d,J = 8.70Hz, 2H), 9.82(s,1H)

tert-부틸 에스테르의 합성:



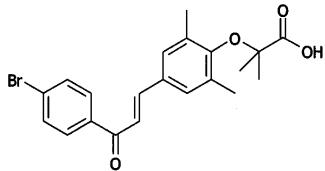
1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 17)

상기 화합물은 상기 일반 방법 2에 따라 1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-히드록시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 16) 및 tert-부틸 브로모이소부티레이트로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 90:10).

수율: 75%

tert-부틸 에스테르의 산 가수분해:



1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-카르복시디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 18)

상기 화합물은 상기 일반 방법 3에 따라 1-[4-브로모페닐]-3-[3,5-디메틸-4-tert-부틸옥시카르보닐디메틸메틸옥시페닐]프로프-2-엔-1-온(화합물 17)으로부터 합성되었다.

실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다(사이클로헥산/에틸아세테이트 98:2).

수율: 38%

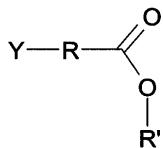
¹H NMR DMSO δ ppm : 1.39(s,6H), 2.22(s,6H), 7.58(s,2H), 7.65(d,J = 15.39Hz, 1H), 7.84-7.77(m,3H), 8.09(d,J = 8.19Hz, 2H), 13.01(s,1H)

MS(ES-MS); 417.2(M-1)

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(i) 두 페닐기 중 하나가 히드록실 또는 티올 작용기로 치환된 적어도 하나의 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체를, 일반식(II):



(Y는 할로겐 원자를 나타내고, R은 C1-C24 알킬 사슬이며, R'는 카르복시산의 산반응성 보호 작용기)로 표현되는 적어도 하나의 할로겐화된 화합물과 접촉시키는 단계; 및

(ii) 상기 (i) 단계에서 획득한 에스테르를 산 가수분해하는 단계;를 포함하는, 카르복시알킬옥시 또는 카르복시알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체의 제조 방법.

청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 일반식 (II)로 표현된 화합물의 카르복시산 보호 작용기는 카르복실 작용기에 연결된 탄소 원자가 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함하는 하나 또는 두 개의 선형 또는 분지형 알킬기로 치환된 C1 내지 C5 알킬 형태의 산반응성 작용기 중에서 선택되는 것을 특징으로 방법.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 일반식 (II)로 표현된 화합물의 카르복시산 보호 작용기는 tert-부틸 및 이소프로필 작용기 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R 작용기는 임의적으로 1 내지 12개의 탄소 원자를 포함하는 포화된 선형 또는 환형의 하나 이상의 탄화수소 작용기로 치환된 C1-C10 알킬 사슬인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (i) 단계는 25 내지 120°C 사이 및 더 바람직하게는 80 내지 120°C 사이의 온도에서 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (i) 단계는 촉매 존재시에 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (i) 단계는 촉매로서 탄산 세륨 또는 탄산 칼륨 존재시에 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (i) 단계는 일반식 (II)로 표현된 할로겐화 화합물 및 필요하다면 촉매를 여러 번 침가함으로써 반복되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (i) 단계에서 사용되는 히드록실 또는 티올 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체는, 산성이나 염기성 매질에서 아세토페논 형태의 화합물과 티오- 또는 히드록시-벤즈알데히드 유도체 또는 티오- 또는 히드록시-아세토페논 유도체와 벤즈알데히드 형태의 화합물의 클라이젠-슈미트(Claisen-Schmidt) 반응에 의해 획득되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산 가수분해 단계 (ii)는 알킬옥시카르보닐알킬옥시 또는 알킬옥시카르보닐알킬티오 작용기로 치환된 1,3-디페닐프로프-2-엔-1-온 유도체를 트리플루오르아세트산과 접촉시킴으로써 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11.

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (ii) 단계에서 사용되는 트리플루오르아세트산의 분량은 1 내지 20 당량, 더 바람직하게는 8 내지 12 당량인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

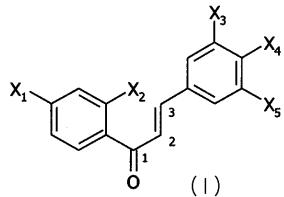
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 (ii) 단계는 0 내지 100°C 및 더 바람직하게는 18 내지 25°C에서 실행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13.

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기와 같이 제조된 생성물은 다음의 일반식으로 표현되는 것을 특징으로 하는 방법.



식 중:

X1은 할로겐 또는 -R1 그룹 또는 식 -G1-R1에 대응하는 그룹을 나타내고;

X2는 수소원자, 티오니트로소(thionitroso) 그룹, 알킬옥시기, 알킬카르보닐옥시기, 알킬티오기 또는 알킬카르보닐티오기를 나타내며;

X3은 -R3 그룹 또는 식 -G3-R3에 해당하는 그룹을 나타내고;

X4는 할로겐, 티오니트로소 그룹, -R4 그룹 또는 식 -G4-R4에 해당하는 그룹을 나타내며;

X5는 -R5 그룹 또는 식 -G5-R5에 해당하는 그룹을 나타내고;

동일하거나 서로 상이한 R1, R3, R4, R5는 수소원자 또는 카르복시산 작용기로 치환되거나 그렇지 않은 알킬기를 나타내며;

동일하거나 서로 상이한 G1, G3, G4, G5는 산소 또는 황 원자를 나타내고;

X1, X3, X4 또는 X5 그룹 중 하나는 R이 카르복시산 작용기를 포함하는 알킬기인 식 -G-R에 해당한다.