(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07J 7/00

(45) 공고일자 1999년10월01일
(11) 등록번호 10-0220541
(24) 등록일자 1999년06월22일

(21) 출원번호 10-1992-0020871
(22) 출원일자 1992년11월07일
(65) 공개번호 특1993-0010054
(43) 공개일자 1993년06월21일

(30) 우선권주장 91-13777 1991년11월08일 프랑스(FR)
(73) 특허권자 훽스트 마리온 로우셀 장-끌로드 비에이으포스
프랑스 92800 뿌또 테라스 벨리니 1
(72) 발명자 쟝 뷔엥디아
프랑스공화국 94170 라 페레 쉬르 마른 엥파스 에밀리 3 비스
미쉘 비바
프랑스공화국 77400 라그니 쉬르 마른 쉐멩 드 로토스트라드 4
(74) 대리인 주성민

심사관 : 안소영

(54) 프레그난의 20-옥소-17알파, 21-디히드록실화 유도체의 신규 제조 방법 및 중간체

요약

본 발명은 프레그난의 20-옥소-17α,21-디히드록실화 유도체의 신규 제조 방법 및 신규 중간체에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

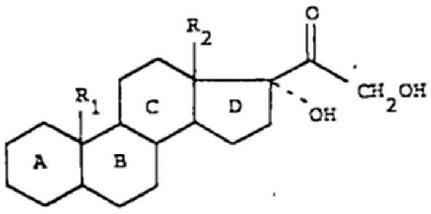
프레그난의 20-옥소-17알파, 21-디히드록실화 유도체의 신규 제조 방법 및 중간체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 프레그난의 20-옥소-17α, 21-디히드록실화 유도체의 신규 제조 방법 및 신규 중간체에 관한 것이다.

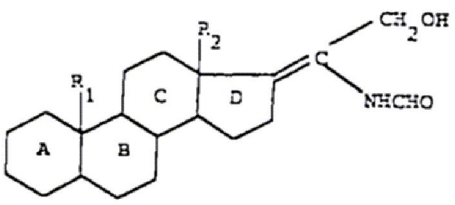
본 발명은 하기 일반식(II)의 화합물을 물의 존재하에 적어도 부분적으로 수혼화성인 용매 중에서 산화제로 처리하여 하기 일반식(III)의 화합물을 얻고, 이 화합물을 산성 또는 염기성 매질 중에서 가용매분해시킨 후, 필요시에 임의로 존재하는 보호된 히드록실 및 케톤 기능기를 탈보호 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 1



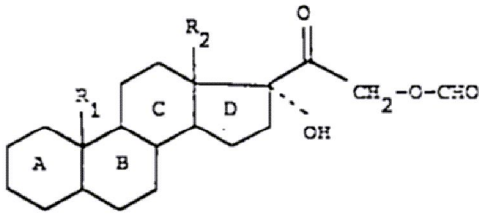
(I)

화학식 2



(II)

화학식 3



(III)

상기 식 중,

R_1은 수소 원자, 질소 또는 산소 함유 기능기에 의해 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환될 수 있는 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 탄소 원자수 2내지 4의 알케닐 또는 알키닐 라디칼을 나타내고,

R_2는 탄소 원자수 1내지 4의 알킬 라디칼을 나타내고,

고리 A, B, C 및 D는 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있으며, 1개 이상의 임의로 보호된 히드록실 또는 케톤 기능기에 의해, 1개 이상의 할로겐 원자에 의해, 1개 이상의 타소 원자수 1내지 4의 알킬 또는 알킬옥시 라디칼에 의해, 또는 1개 이상의 탄소 원자수 2내지 4의 알케닐 또는 알키닐 라디칼에 의해 임의로 치환될 수 있다.

R_1이 알킬 라디칼을 나타낼 경우, 메틸 또는 에틸 라디칼이 바람직하다.

R_1이 산소 함유 기능기에 의해 치환된 알킬 라디칼을 나타낼 경우, 히드록시메틸 오르히드록시에틸 라디칼, 포르밀 라디칼 또는 아세틸 라디칼이 바람직하다.

R_1이 질소 함유 기능기에 의해 치환된 알킬 라디칼을 나타낼 경우, 시아노라디칼 또는 아미노메틸 또는 아미노에틸 라디칼이 바람직하다.

R_1이 할로겐에 의해 치환된 알킬 라디칼을 나타낼 경우, $-CH_2Hal$ 라디칼이 바람직하며, 여기 Hal은 염소, 불소 또는 브롬 원자이다.

R_1이 알케닐 라디칼을 나타낼 경우, 비닐 또는 알릴 라디칼이 바람직하다.

R_1이 알키닐 라디칼을 나타낼 경우, 에티닐 라디칼이 바람직하다.

R_2는 메틸 또는 에틸 라디칼을 나타내는 것이 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 이중 결합을 가질 경우, 1(2), 3(4), 4(5), 또는 9(11) 위치의 이중 결합 또는 3(4) 및 5(6) 위치 또는 4(5) 및 6(7) 위치 또는 1(2) 및 4(5) 위치의 공액 이중 결합계 또는 1,3,5의 3개의 이중 결합을 갖는 방향족계 또는 1(2), 4(5), 6(7)의 3개의 이중 결합을 갖는 계가 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 히드록실 기능기에 의해 치환될 경우, 3 위치, 9 위치 또는 11 위치의 히드록실 기능기가 바람직하다. 히드록실 기능기(들)가 보호될 경우, 유기산 에스테르, 예를 들면 아세트산 또는 포름산 에스테르, 또는 저급 알킬 에테르(예, 메틸 또는 에틸 에테르), 실릴화 에테르, 예를 들면 트리알킬실릴(예, 트리메틸- 또는 디메틸-3급-부틸실릴) 에테르, 트리아릴실릴(예, 트리페닐실릴) 에테르 또는 디아릴알킬실릴(예, 디페닐-3급-부틸실릴) 에테르, 또는 테트라히드로피라닐 에테르 형태로 보호시키는 것이 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 케톤 기능기에 의해 치환될 경우, 3 위치 또는 11 위치의 케톤 기능기가 바람직하다. 3 위치의 케톤 기능기가 보호될 경우, 환식 또는 비환식 케탈 또는 티오아세탈, 또는 에놀 에테르 또는 옥심 형태의 보호가 바람직하다. 11 위치의 케톤 기능기가 보호될 경우, 에놀 에테르 형태의 보호가 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 할로겐 원자에 의해 치환될 경우, 6 또는 9^{α} 위치의 불소, 염소 또는 브롬 원자가 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 알킬 라디칼에 의해 치환될 경우, 2, 6, 7 위치, 16^{α} 또는 16^{β} 위치의 메틸 또는 에틸 라디칼이 바람직하다.

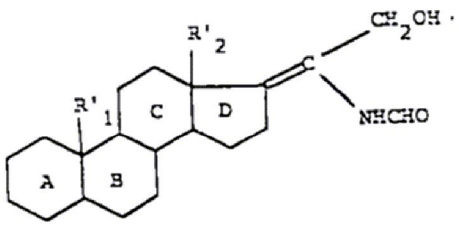
고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 알킬옥시 라디칼에 의해 치환될 경우, 3 또는 11^{β} 위치의 메톡시 또는 에톡시 라디칼이 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 알케닐 라디칼에 의해 치환될 경우, 예를 들면 11^{β} 위치의 비닐 또는 알릴 라디칼이 바람직하다.

고리 A, B, C 및 D가 1개 이상의 알키닐 라디칼에 의해 치환될 경우, 예를 들면 11β 위치의 에티닐 라디칼이 바람직하다.

특히, 본 발명은 반응 개시시에 일반식(II′)의 화합물에 대응하는 하기 일반식(II)의 화합물이 사용되는 것이 특징인, 상기 정의한 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 4



(II′)

상기 식 중,

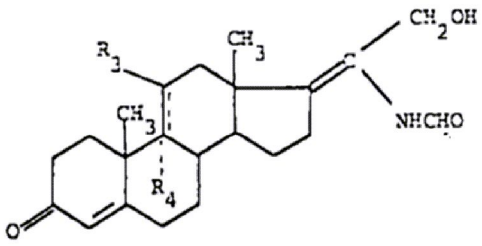
R'_1은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내고,

R'_2는 메틸 또는 에틸 라디칼을 나타내고,

고리 A, B, C 및 D는 1(2), 3(4), 4(5) 또는 9(11) 또는 3(4) 및 5(6) 또는 4(5) 및 6(7) 또는 1(2) 4(5) 또는 1, 3, 5 또는 1(2), 4(5) 및 6(7) 위치에 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있으며, 3, 9 및(또는) 11 위치에서 1개 이상의 히드록실 기능기에 의해, 3 및(또는) 11 위치에서 1 또는 2개의 케톤 기능기에 의해, 6 및(또는) 9α 위치에서 1 또는 2개의 불소, 염소 또는 브롬 원자에 의해, 2, 6, 7 및(또는) 16α 또는 16β 위치에서 1개 이상의 메틸 또는 에틸 라디칼에 의해, 3 및(또는) 11β 위치에서 1개 이상의 메톡시 또는 에톡시 라디칼에 의해, 11β 위치에서 비닐 또는 알릴 라디칼에 의해 또는 11β 위치에서 에티닐 라디칼에 의해 치환될 수 있다.

본 발명의 또 다른 면은 반응 개시시에 일반식(II″)의 화합물에 대응하는 하기 일반식(II)의 화합물이 사용되는 것이 특징인, 상기 정의한 제조 방법에 관한 것이다.

화학식 5



(II″)

상기 식 중,

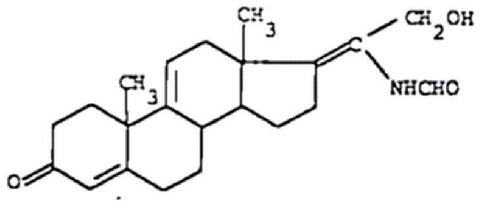
9(11) 위치의 점선은 제2 결합을 나타내고, R_3 및 R_4는 수소 원자를 나타내거나, 또는

점선은 제2결합을 나타내지 않고, R_3은 수소원자, β-히드록시 라디칼 또는 옥소 라디칼을 나타내고, R_4는 수소 원자를 나타내거나, 또는

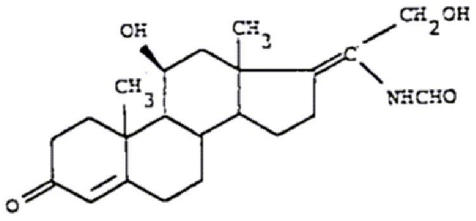
R_3은 수소원자를 나타내고, R_4는 α-히드록시 라디칼을 나타낸다.

본 발명의 또 다른 면은 반응 개시시에 하기 일반식의 화합물이 사용되는 것이 특징인, 상기 정의한 제조 방법에 관한 것이다.

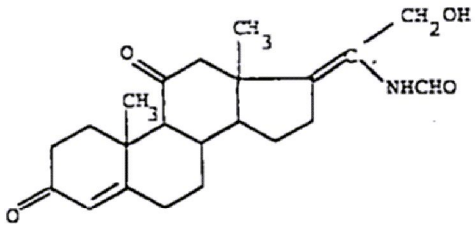
화학식 6



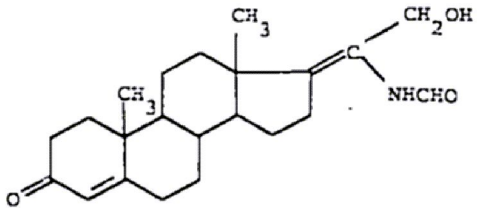
화학식 7



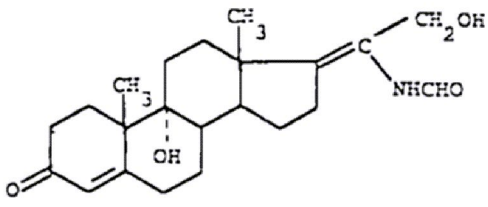
화학식 8



화학식 9



화학식 10



본 발명에 따른 제조 방법에서 사용되는 산화제는 퍼벤조산, 메타클로로퍼벤조산, 퍼아세트산, 퍼숙신산, 퍼프탈산, 퍼포름산 또는 퍼텅스텐산과 같은 과산 단독으로 또는 헥사클로로- 또는 헥사플루오로아

세톤의 존재하에 사용되는 과산화 수소 또는 촉매량의 바나듐 아세틸아세토네이트의 존재하에 사용되는 tert-부틸 히드로과산화물과 같은 히드로과산화물로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 과산, 특히 퍼프탈산이 바람직하다.

물론, 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 범위내에서 대응하는 산 또는 무수물상의 과산화수소의 작용에 의해 현장에서 제조된 과산이 이용될 수도 있다.

사용되는 용매는 알코올, 예를 들면 메탄올, 에탄올 및 이소프로판올, 에테르, 예를 들면 테트라히드로푸란 및 디옥산, 에스테르, 예를 들면 에틸 아세테이트, 케톤, 예를 들면 아세톤 및 메틸-에틸케톤, 아미드, 예를 들면 디메틸포름아미드일 수 있으며, 예를 들면, 아세토니트릴 또는 아세트산일 수도 있다. 알칸올이 특히 바람직하다.

적당하다면, 반응은 상전이제, 예를 들면 염화 트리에틸벤질암모늄 또는 브롬화 테트라부틸암모늄의 존재하에 수행된 수 있다. 일반식(Ⅲ)의 화합물의 가용매 분해는 바람직하게는 알칼리 금속 수산화물, 예를 들면 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨, 또는 알칼리 금속 탄산염, 예를 들면 탄산 나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에, 또는 무기산 또는 유기산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 황산, 아세트산과 같은 수성 강산의 존재하에 수행되는 가알코올 분해이다. 염기는 촉매량으로 사용될 수 있다.

사용되는 알코올로는 메탄올 또는 에탄올이 바람직하다.

가용매 분해는 상기 염기를 사용하여 수행되는 가수분해일 수도 있다.

상기한 바와 같이, 임의로 존재하는 히드록실 및 케톤 기능기가 보호된 일반식(Ⅱ)의 화합물이 본 발명의 제조 방법의 개시시에 이용될 수 있다. 물론, 보호기(들)의 특성에 따라서, 그들이 염기성 또는 산성 매질에 대해 민감성이든 아니든 관계없이 일반식(Ⅲ)의 화합물에 이어서 얻어지는 일반식(Ⅰ)의 화합물은 탈보호된 기능기를 함유할 수 있을 것이며, 이를 방지할 필요가 있을 경우 보호기가 선택될 것이다. 이러한 선택은 물론 당업계의 숙련자의 능력 범위내에 드는 것이다.

또한, 본 발명의 또 다른 면은 반응이 일반식(Ⅲ)의 화합물의 중간 단리없이 수행되는 것이 특징인, 상기 정의한 제조 방법에 관한 것이다.

바람직한 수행 조건은 상기 기술한 바와 동일하다.

일반식(Ⅲ)의 포름산염을 가용매 분해시키기 전에 매질의 산화력을 중화시키는 것이 바람직할 수 있다.

일반식(Ⅱ)의 화합물은 일반적으로 공지되어 있으며, 특히 유럽 특허 제 023 856에 기재되어 있다. 히드록시 또는 케톤 기능기를 함유한 이러한 몇몇 화합물은 단지 보호된 형태 또는 탈보호된 형태로만 기재될 수 있었다. 이러한 공지된 화합물로부터 한 형태 또는 또 다른 형태의 화합물을 제조하는 것은 물론 당업계의 숙련자의 능력 범위내에 드는 것이다.

일반식(Ⅰ)의 화합물을 제조할 목적으로 과산에 의해 일반식(Ⅱ)의 엔-아미드를 산화시키는 것은 이미 과거에 시험의 주제가 되었었다[Nedelec 및 Coll. J. Chem. Soc. Chem. Comm. (1981) 제775페이지 참조]. 상기 참고 문헌에는 방향족 고리를 함유한 화합물 상에서 행하는 시험은 17 위치의 사슬의 절단을 유발하여 대응하는 17-옥소 유도체를 형성하게 될 가능성이 있기 때문에 비성공적이라고 기술되어 있다. 프레그나-4,17(20)-디엔-3-온에 적용된 이러한 유형의 또 다른 시험은 이후의 실험 부분에 기술되어 있다.

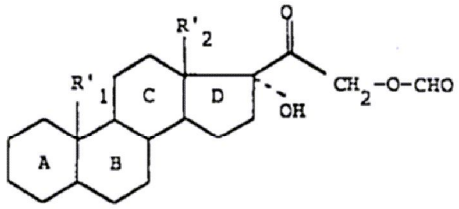
상기 참고문헌에 따르면, 17 위치의 사슬 상에 산소 함유 기능기를 도입하는 것은 문헌[Barton 및 Coll. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, (1975) 제1242페이지]에 기재된 방법에 따라서 특정 시약인 테트라아세트산 납을 사용하여야만 가능했다. 이러한 방법은 중간에 17α,21 위치의 디아세테이트를 유도한다. 이러한 특별한 방법은 또한 유럽 특허 출원 제 0 336 521호에서 9α-OH 유도체를 산화하는 데 사용되었던 것이며, 이 문헌에는 시약을 무수 매질 중에서 사용하는 것이 바람직한 것으로 기술되어 있다.

17 위치에서의 특정 엔아미드 사슬 형성은 산화제, 특히 과산에 대해 극히 불안정하다는 사실이 밝혀졌으며, 네델렉(Nedelec) 및 콜(Coll)의 문헌에 따른면 코르티손의 17 위치의 사슬을 재구성하는 데 있어서 최상의 중간체를 형성하는 엔아미드는 특정 시약, 즉, 산화제가 아닌 상기 모든 히드록실화제의 사용을 필요로 한다는 것을 알 수 있다.

본 발명의 방법은 이러한 유형의 반응에서 명백하지 않은 조건, 즉 물의 존재하에 일반식(Ⅱ)의 엔아미드를, 특히 과산을 사용하여 공업적 조건하에 양호한 수율로 산화시켜 대응하는 17α,21-디히드록시 유도체를 제조하는 것이 가능하다는 것을 증명함으로써 상기 가정을 반증하게 된다. 이러한 방법은 중간에 21 위치에 일포름산염을 유도하며[화합물(Ⅲ)], 이는 가수분해, 특히 염기성 또는 산성 매질 중에서의 가알코올 분해에 의한 가수분해가 매우 용이하다.

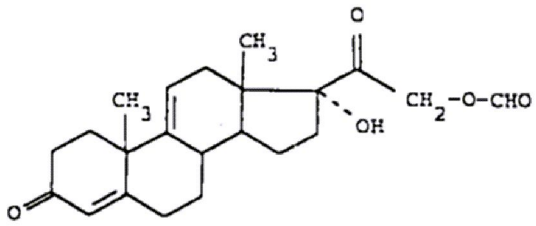
마지막으로, 본 발명은 신규의 공업적 화합물로서, 특히 본 발명에 따른 제조 방법을 수행하는 데 필요한 중간체로서 하기 일반식(Ⅲ′)의 화합물, 특히 하기 일반식의 화합물들에 관한 것이다.

화학식 11

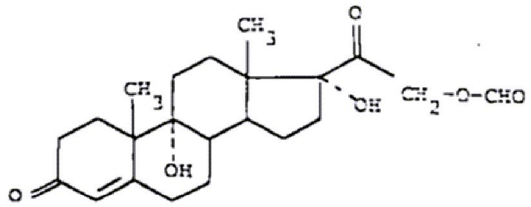


(III')

화학식 12



화학식 13



상기 식 중,

R'_1, R'_2 및 고리 A, B, C 및 D는 상기 정의한 바와 같고,

단, R'_2는 메틸 라디칼을 나타내고,

R'_1은 메틸 라디칼, 1 및 4 위치에 존재하는 2개의 이중 결합, 3 위치의 옥소 라디칼, 11 위치의 히드록시 또는 옥소 라디칼 또는 11 위치의 히드록시 라디칼 및 16β 위치의 메틸 라디칼을 나타내거나, 또는 R'_1은 메틸 라디칼, 4 위치에 존재하는 이중 결합, 3 위치의 케토 기능기 및 수소 원자, 11 위치의 히드록시 라디칼 또는 옥소 라디칼을 나타내거나, 또는 R'_1은 메틸 라디칼, 3 위치에 존재하는 히드록시 기능기 및 11 위치의 옥소 기능기를 나타내거나, 또는 R'_1은 수소 원자, 4 위치에 존재하는 이중 결합 및 3 위치의 케토 기능기를 나타내는 화합물은 제외한다.

본 발명에 따라서 얻어진 일반식(Ⅰ)의 화합물은 그들의 치료학적 특성이 공지된 화합물이거나 또는 치료학적 활성 화합물의 제조에 사용될 수 있는 공지된 중간체이다.

다음의 실시예는 본 발명을 예시하는 것이나, 제한하는 것은 아니다.

[실시예 1]

[11β,17α 21-트리히드록시 프레근-4-엔-3,20-디온 (히드로코르티손)]

[단계 A]

[21-포르밀옥시 11β,17α-디히드록시 프레근-4-엔-3,20,디온]

20-포름아미도-11β,21-디히드록시-프레그나-4,17(20)-디엔-3-온 0.81g, 물 6.4㎖ 및 메탄올 6.4㎖를 불활성 가스 대기하에 함께 혼합하였다. 50% 퍼프탈산 0.8㎖(50% 과산화수소 1㎖ 및 메탄올 2㎖의 혼합물 중에서 40℃에서 15분에 걸쳐 가용화된 프탈산 무수물 2g으로부터 얻음)을 22-23℃에서 교반시키며 첨가한 후, 1시간 30분 후에 교반시키며 퍼프탈산 0.8㎖를 더 첨가하고, 4시간 후에 퍼프탈산 0.5㎖를

더 첨가하였다. 3시간 후에, 생성된 혼합물을 교반시키며 5℃까지 냉각시키고, 결정을 분리한 후 물 및 중탄산나트륨 수용액으로 세척하고 건조시켜 목적 생성물 0.586g을 얻었다.

IR 스펙트럼 (뉴졸) :

흡수 : 3420 및 3315cm^{-1} (OH), 1735, 1715 및 1625 cm^{-1} (C=O 포르

메이트, 20-케토 및 델타 4-3-케토).

NMR 스펙트럼(DMSO) :

18-CH_3: 0.77 (s); 19-CH_3: 1.37 (s); H_{11}: 4.27 (m); 1 H(이동상):

4.36(d) 및 5.44(s); CO-CH_2-O: 4.83 (d) 및 5.18 (d); H_4: 5.56 (s);

-CHO: 8.33 (s).

[단계 B]

[11β,17α 21-트리히드록시 프레근-4엔-3,20-디온 (히드로코르티손)]

단계 A에서 얻은 생성물 0.575g 및 메탄올 10㎖를 불활성 가스 대기하에서 함께 혼합한 후, 탄산칼륨 0.05g을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반시킨 후 1N 황산 0.7㎖를 첨가하였다. 감압하에 농축시키고 잔류물을 실리카상에서 클로로포름-메탄올 혼합물(95-5)로 용출시키며 크로마토그래피시켜 히드로코르티손 0,502g을 얻었다.

융점 = 210℃

$[\alpha]_D$ = +151.6。 (c = 1% EtOH)

[실시예 2]

[무수 매질 중에서의 실험]

20-포름아미도-11,21-디히드록시-프레그나-4,17(20)-디엔-3-온 0.05g 및 메탄올 0.5㎖를 불활성 가스 대기하에서 함께 혼합하였다. 퍼프탈산 0.05g을 주위 온도에서 첨가하고 생성된 혼합물을 20 시간 동안 교반시켰다. 용매계 염화메틸렌-메탄올 (95-5) 중에서 반응 매질을 크로마토그래피 분석한 결과, 대조 시료와 비교함으로써 출발 물질과 히드로코르티손 21-포르메이트가 모두 존재하지 않으며, 11β-히드록시-안드로스트-4-엔-3,17-디온이 다량으로 존재하는 것으로 나타났다.

R_f = 0.39

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 MH_Z):

1.77 (s): 18-CH_3; 1.47(S):19-CH_3; 4.47 (q): H_{11} 적도 방향; 5.70 (d): H_4.

[20-포름아미도-11β,21-디히드록시-프레그나-4,17(20)-디엔-3-온의 제조]

3-에톡시-11β,21-디히드록시-20-포름아미도-프레그나-3,5,17(20)-트리엔(유럽 특허 제 023 856호에 기재됨) 9g을 물을 5% 함유한 아세트산 90㎖ 중에 용해시키고, 혼합물을 불활성 가스 대기하에 주위 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 약 0℃까지 냉각시키고, 22。 Be 수산화암모늄 140㎖를 서서히 첨가하고 클로로포름으로 추출시켰다. 유기상을 물로 세척하고, 건조시켜 건조 상태로 만들었다. 실리카상에서 클로로포름-메탄올 혼합물(95-5)로 용출시키며 크로마토그래피로 정제시켜 목적 생성물 8.1g을 얻었다.

융점 = 약 238℃

$[\alpha]_D$ = +91。 ± 2.5。 (c = 0.5% 에탄올)

IR 스펙트럼 (뉴졸) :

흡수 : 3435-3242 cm^{-1} (NH/OH); 1665-1655 cm^{-1} (C=O); 1610-15

23 cm^{-1} (C=C 공액 -NH 변형).

[실시예 3]

[17α,21-디히드록시-프레근-4-엔-3,20-디온]

[단계 A]

[21-포르밀옥시-17α-히드록시-프레근-4-엔-3,20-디온]

물 20㎖ 및 메탄올 20㎖ 중에 21-포름아미도-21-히드록시-프레그나-4,17(20)-디엔-3-온 2g 을 첨가하여

주위 온도에서 교반시켰다. 퍼프탈산 무수물 2.66g으로부터 얻은 과산 7㎖, 메탄올 4㎖ 및 50% 과산화수소 1.9㎖를 23℃에서 3시간 30분에 걸쳐 서서히 도입하여 2시간 동안 교반시켰다. 반응 매질을 교반시킨 후, 물 20㎖를 1시간에 걸쳐 첨가하고, 얻어진 현탁액을 교반시키고, 이어서 분리하고, 메탄올-물(1:1) 혼합물로 세척하고, 감압하에 건조시켰다. 조생성물 1.4g을 얻어 실리카 상에서 크로마토그래피(용출제 : 염화메틸렌-메탄올 18-15 → 80-20)하여 목적 생성물 0.9g을 얻었다.

융점 = 186℃

IR 스펙트럼 :

흡수 : 3615 cm^{-1} OH(+ 회합); 1739 cm^{-1} C=O; 1722 cm^{-1} 20-케토;

1661 cm^{-1} 3-케토 △ 4; 1615 cm^{-1} C=C.

[단계 B]

[17α,21-디히드록시-프레근-4-엔-3,20-디온]

단계 A에서 제조한 생성물 0.27g을 메탄올 5㎖에서 불활성 대기하에 30분 동안 혼합하고, 탄산칼륨 20㎎을 첨가하고, 30분 동안 교반시키고, 물 10㎖를 첨가하고, 10분 동안 교반시키고, 침전물을 분리하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 목적 생성물 0.204g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 3615 cm^{-1} OH; 1708-1661 cm^{-1} (C=O); 1615 cm^{-1} (C=C).

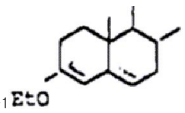
[20-포름아미도-21-히드록시-프레그나-4,17(20)-디엔-3-온의 제조]

[단계 A]

[3-에톡시-3,5-안드로스타디엔-17-온]

에탄올 150㎖ 중의 안드로스트-4-엔-3,17-디온 50g을 에틸 오르토포르메이트 50㎖의 존재하에 불활성 대기 하에서 65℃에서 교반시켰다. 용해화를 완결한 후에, 황산(0.2㎖/100㎖)의 에탄올 용액 2.5㎖를 첨가하였다. 온도를 60℃에 이어서 50℃까지 만들며 1시간 동안 반응시킨 후, 결정화를 개시하고, 이어서 1시간 30분에 걸쳐 25℃까지 냉각시키고, 물 10㎖를 첨가하고, 1시간 30분 동안 교반시키고, 물 10㎖를 더 첨가하고, 40분 동안 계속 교반시키고, 형성된 침전물을 분리하고, 물-알코올 25-75 혼합물에 이어서 50-50 혼합물로 세척하고 감압하에 건조시켜 목적 생성물 46.5g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):



흡수 : 1732 cm^{-1} (17-케토); 1652-1626 cm^{-1}

[단계 B]

[에틸 3-에톡시-20-포름아미도-프레그나-3,5,17(20)-트리엔-21-오에이트]

칼륨 터부틸레이트 7g을 테트라히드로푸란 38㎖에 용해시키고, 혼합물을 0。/+5 ℃로 냉각시키고, 테트라히드로푸란 38㎖ 중에 에틸 이소시아노에이트 용액 6.8㎖를 20분에 걸쳐 첨가하고, 15분 동안 교반시키고, 테트라히드로푸란 75㎖에 단계 A에서 제조된 생성물 15g을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 전체 혼합물을 4시간 동안 0。/+5 ℃ 사이로 유지하고, 염화암모늄 수용액(7.5g/75㎖)을 첨가하고 이어서 실온에서 감압하에 부분 농축시켰다. 물 80㎖를 형성된 현탁액에 첨가하고, 침전물을 분리시키고, 물로 세척하고, 감압하에 35℃에서 건조시켜 목적 생성물 20.7g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 3415 및 3390 cm^{-1} (NH); 1695 cm^{-1} (C=O); 1652 및 1626 cm^{-1} (C=C).

[단계 C]

[20-포름아미도-21-히드록시-프레그나-4,17(20)-디엔-3-온]

테트라히드로푸란 100㎖ 중의 수산화리튬 알루미늄 10㎖의 용액을 불활성 대기하에 -5℃로 냉각시키고, 단계 B에서 얻은 생성물 10g을 첨가한 후, 0℃에서 1시간 30분 동안 교반시켰다. 온도를 약 +10 ℃로 만들며 염화암모늄 2g을 첨가한 후, 25% 염화암모늄 용액 40㎖를 50분에 걸쳐 첨가하였다. 15분 동안 교반시키고, 침전물을 분리하고, 염화메틸렌-메탄올(1-1) 혼합물로 세척하고, 용매를 증발시켜 조생성물

10g을 얻었다. 이것을 클로로포름 50㎖에 용해시키고, 물 5㎖ 및 아세트산 5㎖를 첨가하고, 1시간 동안 교반시키고, 아세트산 5㎖를 더 첨가하고, 전체 혼합물을 5시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 2N 수산화나트륨을 첨가하여 중화시키고, 이어서 기울여 따라내고, 수성상을 염화메틸렌으로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 실리카 상에서 크로마토그래피(용출제: 염화메틸렌-이소프로판올 3% 내지 12%)하여 목적 생성물 2.75g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 3610 cm^{-1} (OH); 3440 cm^{-1} (NH); 1672 cm^{-1} (공액 케톤 + 포

르밀); 1616 cm^{-1} (C=C).

[실시예 4]

[17α,21-디히드록시-프레그나-4,9(11)-디엔-3,20-디온]

[단계 A]

[21-포르밀옥시-17α-히드록시-프레그나-4,9(11)-디엔-3,20-디온]

물 4㎖ 및 메탄올 2㎖ 중의 20-포름아미도-21-히드록시-프레그나-4,9(11),17(20)-트리엔-3-온 0.4g을 주위 온도에서 교반시켰다. 퍼프탈산 무수물 0.532g으로부터 얻은 과산 1.2㎖, 메탄올 0.8㎖ 및 50% 과산화수소 0.4㎖를 23℃에서 4시간 30분에 걸쳐 서서히 첨가하고, 45℃에서 교반시켰다. 반응 매질을 교반시킨 후, 물 4㎖를 1시간에 걸쳐 첨가하고, 얻은 현탁액을 30분 동안 교반시키고, 분리시키고, 메탄올-물(75-25) 혼합물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 목적 생성물 및 대응 α9,(11)에폭시드의 혼합물을 함유한 조생성물 0.18g을 얻었다.

IR 스펙트럼 :

흡수 : 3614 cm^{-1} OH(+ 회합); 1740 cm^{-1} : 포르밀; 1722 cm^{-1} 20-케토;

1661 cm^{-1} 3-케토 △ 4; 1615 cm^{-1}: C=C.

[단계 B]

[17α,21-디히드록시-프레그나-4,9(11)-디엔-3,20-디온]

단계 A에서 제조된 혼합물 100㎎을 불활성 대기하에 메탄올 1.9㎖과 30분 동안 혼합하고, 탄산칼륨 7.2㎎을 첨가하고, 30분 동안 교반시키고, 물 5㎖를 첨가하고, 15분 동안 교반시키고, 침전물을 분리하고, 물로 세척하고 감압하에 건조시켰다. 실리카 상에서 크로마토그래피(용출제:클로로포름-이소프로판올 95-5)하여 목적 생성물 43㎎ 및 대응하는 α9(10)에폭시드 35㎎을 얻었다.

코르티넨의 IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 3520-3480 cm^{-1} (OH); 1710-1660 cm^{-1} (C=O); 1610 cm^{-1} (C=C).

[20-포름아미도-21-히드록시-프레그나-4,9(11),17(20)-트리엔-3-온의 제조]

[단계 A]

[3-에톡시-3,5,9(11)-안드로스타트리엔-17-온]

출발 물질로서 안드로스트-4,9(11)-디엔-3,17-디온 50g을 사용하여 제조예 3의 단계 A에서와 같이 반응을 실시하여 목적 생성물 37.4g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 1732 cm^{-1} (17-케토); 1656-1629 cm^{-1} (3(EtO)3,5-디엔).

[단계 B]

[에틸 3-에톡시-20-포름아미도-프레그나-3,5,9(11),17(20)-테트라

엔-21-오에이트]

전단계 A에서 제조된 생성물 15g을 사용하여 제조예 3의 단계 B에서와 같이 반응을 실시하여 목적 생성물 20.1g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 3417 및 3389 cm^{-1} (NH); 1697 cm^{-1} (C=O); 1656 및 1629 cm^{-1} (C=C).

[단계 C]

[3-에톡시-20-포름아미도-21-히드록시-프레그나-3,5,9(11),17(20)-테트라엔]

단계 B에서 제조된 엔아미드 2.5g을 0。/-5℃로 냉각시킨 테트라히드로푸란 25㎖ 중의 수소화리튬 알루미늄 2.8㎖에 30분에 걸쳐 첨가하였다. 15분 동안 교반시키고, 수용액 중의 모노소듐 포스페이트(30%) 1.6㎖을 45분에 걸쳐 첨가하고, 테트라히드로푸란 10㎖를 첨가하고 온도를 실온으로 만들어 현탁액을 1시간 30분 동안 교반시켰다. 여과시킨 후 테트라히드로푸란-클로로포름(1-1) 혼합물에 이어서 클로로포름-에탄올(2-1) 혼합물로 세척한 후, 용매를 여액으로부터 증발시키고, 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피(용출제: 2% 트리에틸아민을 함유하는 염화메틸렌-이소프로판올 92.5-7.5)하여 목적 생성물 1.49g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$):

흡수 : 3437 cm^{-1} (NH); 1608 cm^{-1} (C=O); 3612 cm^{-1} (OH); 1657 및 1629 cm^{-1} 3(Et0)3,5-디엔.

[단계 D]

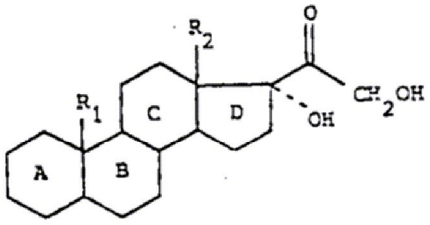
[20-포름아미도-21-히드록시-프레그나-4,9(11),17(20)-트리엔-3-온]

물 5㎖ 및 99.5% 아세트산 5㎖ 중에 단계 C에서 얻은 생성물 1g을 첨가하고 불활성 대기 하에서 3시간 30분 동안 교반시켰다. 전체 혼합물을 물/얼음 혼합물에 붓고, 중탄산나트륨 2.9g을 첨가하고, 수성상을 염화메틸렌으로 추출하고, 추출물을 건조시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 실리카 상에서 크로마토그래피(용출제:염화메틸렌-이소프로판을 92-8)하여 목적 생성물 0.55g을 얻었다.

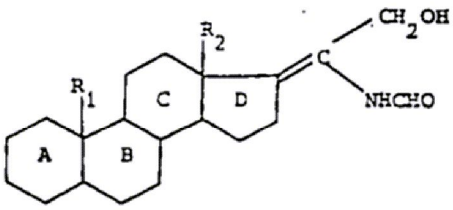
(57) 청구의 범위

청구항 1

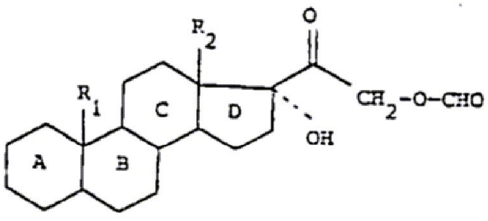
하기 일반식(II)의 화합물을 물의 존재하에 적어도 부분적으로 수혼화성인 용매 중에서 산화제로 처리하여 하기 일반식(III)의 화합물을 얻고, 이 화합물을 산성 또는 염기성 매질 중에서 가용매 분해시킨 후, 필요시에 임의로 존재하는 보호된 히드록실 및 케톤 기능기를 탈보호 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 화합물의 제조 방법.



(I)



(II)

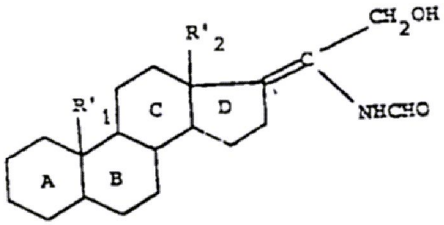


(III)

상기 식 중, R_1은 수소 원자, 질소 또는 산소 함유 기능기에 의해 또는 할로겐 원자에 의해 임의로 치환될 수 있는 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 라디칼을 나타내거나, 또는 탄소 원자수 2내지 4의 알케닐 도는 알키닐 라디칼을 나타내고, R_2는 탄소 원자수 1내지 4의 알킬 라디칼을 나타내고, 고리 A, B, C 및 D는 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있으며, 1개 이상의 임의로 보호된 히드록실 또는 케톤 기능기에 의해, 1개 이상의 할로겐 원자에 의해, 1개 이상의 탄소 원자수 1 내지 4의 알킬 또는 알킬옥시 라디칼에 의해, 또는 1개 이상의 탄소 원자수 2내지 4의 알케닐 또는 알키닐 라디칼에 의해 임으로 치환될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 반응 개시시에 상기 일반식(Ⅱ′)의 화합물에 대응하는 하기 일반식(Ⅱ)의 화합물을 사용하는 방법.

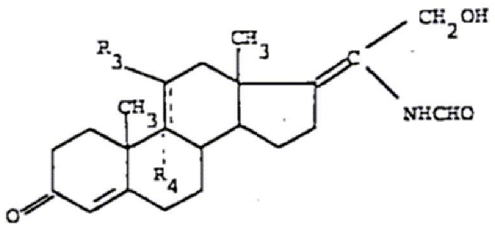


(II′)

상기 식 중, R_1′은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내고, R_2′는 메틸 또는 에틸 라디칼을 나타내고, 고리 A, B, C 및 D는 1(2), 3(4), 4(5), 또는 9(11) 또는 3(4) 및 5(6) 또는 4(5) 및 6(7) 또는 1(2) 및 4(5) 또는 1, 3, 5 또는 1(2), 4(5), 및 6(7) 위치에 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있으며, 3, 9 및(또는) 11 위치에서 1개 이상의 히드록실 기능기에 의해, 3 및(또는) 11 위치에서 1 또는 2개의 케톤 기능기에 의해, 6 및(또는) 9α 위치에서 1 또는 2개의 불소, 염소 또는 브롬 원자에 의해, 2, 6,7 및(또는) 16α 또는 16β 위치에서 1개 이상의 메틸 또는 에틸 라디칼에 의해, 3 및(또는) 11β 위치에서 1개 이상의 메톡시 또는 에톡시 라디칼에 의해, 11β 위치에서 비닐 또는 알릴 라디칼에 의해 또는 11β 위치에서 에티닐 라디칼에 의해 치환될 수 있다.

청구항 3

제1항에 있어서, 반응 개시시에 상기 일반식(Ⅱ″)의 화합물에 대응하는 하기 일반식(Ⅱ)의 화합물을 사용하는 방법.

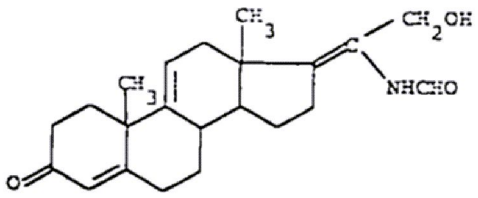


(II″)

상기 식 중, 9(11) 위치의 점선은 제2 결합을 나타내고, R_3 및 R_4는 수소 원자를 나타내거나, 또는 점선은 제2 결합을 나타내지 않고, R_3은 수소원자, β-히드록시 라디칼 또는 옥소 라디칼을 나타내고, R_4는 수소 원자를 나타내거나, 또는 R_3은 수소원자를 나타내고, R_4는 α-히드록시 라디칼을 나타낸다.

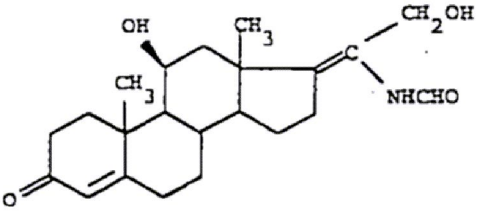
청구항 4

제3항에 있어서, 반응 개시시에 하기 일반식의 화합물을 사용하는 방법.



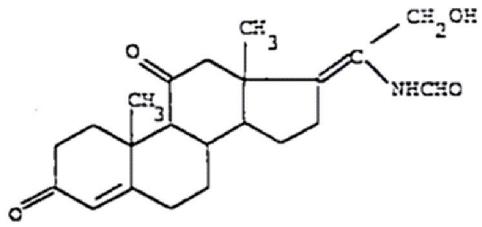
청구항 5

제3항에 있어서, 반응 개시시에 하기 일반식의 화합물을 사용하는 방법.



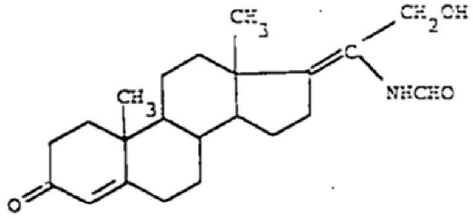
청구항 6

제3항에 있어서, 반응 개시시에 하기 일반식의 화합물을 사용하는 방법.



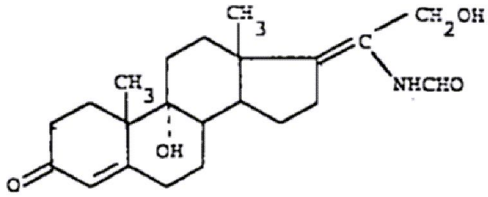
청구항 7

제3항에 있어서, 반응 개시시에 하기 일반식의 화합물을 사용하는 방법.



청구항 8

제3항에 있어서, 반응 개시시에 하기 일반식의 화합물을 사용하는 방법.



청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 산화제가 과산, 과산화수소 및 히드로과산화물로 이루어진 군에서 선택된 것인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 산화제가 과산인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 산화제가 퍼프탈산인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 반응을 알칸올 중에서 수행하는 방법.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 일반식(III)의 화합물의 가용매 분해가 알칼리 수산화물 또는 탄산염의 존재하에 수행되는 가알코올 분해인 방법.

청구항 14

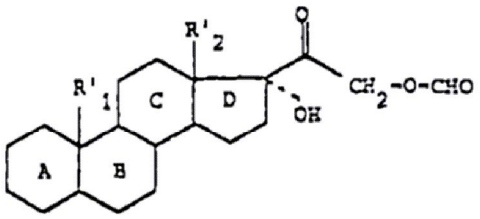
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 일반식(III)의 화합물의 가용매 분해가 수성 강산의 존재하에 수행되는 가알코올 분해인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 반응을 일반식(III)의 화합물의 중간 단리없이 수행하는 방법.

청구항 16

하기 일반식(Ⅲ′)의 화합물.

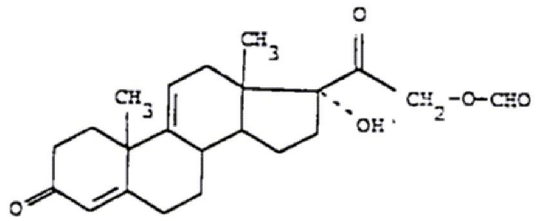


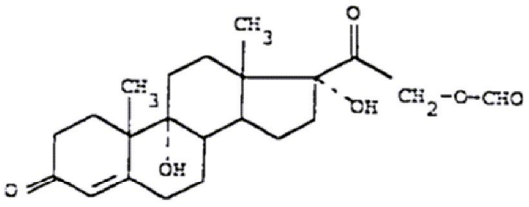
(Ⅲ′)

상기 식 중, R'_1은 수소 원자 또는 메틸 라디칼을 나타내고, R'_2는 메틸 또는 에틸 라디칼을 나타내고, 고리 A, B, C 및 D는 1(2), 3(4), 4(5) 또는 9(11) 또는 3(4) 및 5(6) 또는 4(5) 및 6(7) 또는 1(2) 4(5) 또는 1, 3, 5 또는 1(2), 4(5) 및 6(7) 위치에 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있으며, 3, 9 및(또는) 11 위치에서 1개 이상의 히드록실 기능기에 의해, 3 및(또는) 11 위치에서 1 또는 2개의 케톤 기능기에 의해, 6 및(또는) 9$^{\alpha}$ 위치에서 1 또는 2개의 불소, 염소 또는 브롬 원자에 의해, 2, 6, 7 및(또는) 16$^{\alpha}$ 또는 16$^{\beta}$ 위치에서 1개 이상의 메틸 또는 에틸 라디칼에 의해, 3 및(또는) 11$^{\beta}$ 위치에서 1개 이상의 메톡시 또는 에톡시 라디칼에 의해, 11$^{\beta}$ 위치에서 비닐 또는 알릴 라디칼에 의해 또는 11$^{\beta}$ 위치에서 에티닐 라디칼에 의해 치환될 수 있고, 단, R'_2는 메틸 라디칼을 나타내고, R'_1은 메틸 라디칼, 1 및 4 위치에 존재하는 2개의 이중 결합, 3 위치의 옥소 라디칼, 11 위치의 히드록시 또는 옥소 라디칼 또는 11 위치의 히드록시 라디칼 및 16$^{\beta}$ 위치의 메틸 라디칼을 나타내거나, 또는 R'_1은 메틸 라디칼, 4 위치에 존재하는 이중 결합, 3 위치의 케토 기능기 및 수소 원자, 11 위치의 히드록시 라디칼 또는 옥소 라디칼을 나타내거나, 또는 R'_1은 메틸 라디칼, 3 위치에 존재하는 히드록시 기능기 및 11 위치의 옥소 기능기를 나타내거나, 또는 R'_1은 수소 원자, 4 위치에 존재하는 이중 결합 및 3 위치의 케토 기능기를 나타내는 화합물은 제외한다.

청구항 17

제16항에 있어서, 하기 일반식의 화합물.



청구항 18

제16항에 있어서, 하기 일반식의 화합물.