(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

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

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 등록번호 10-0274368
(24) 등록일자 2000년09월08일

(21) 출원번호 10-1993-0010504
(22) 출원일자 1993년06월10일
(65) 공개번호 특1994-0000477
(43) 공개일자 1994년01월18일
(30) 우선권주장 92-07048 1992년06월11일 프랑스(FR)

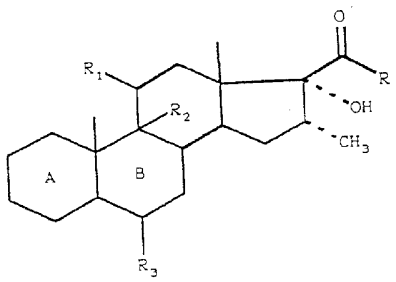
(73) 특허권자 훽스트 마리온 로우셀 장-끌로드 비에이으포스
프랑스 92800 뿌또 테라스 벨리니 1
(72) 발명자 장 브엥디아
프랑스공화국 94170 르 베뢰 쉬르 마른 엥빠스 에밀리 3 비스
빠뜨릭 로우셀
프랑스공화국 94320 띠에 아브뉘 뒤 프레지당 루즈벨트
미쉘 비바
프랑스공화국 77400 라그니 쉬르 마른 쉐멩 드 로또스트라드 14
(74) 대리인 주성민

심사관 : 임혜준

(54) 16알파-메틸 스테로이드의 제조 방법

요약

본 발명은 하기 일반식(I)의 16알파-메틸 스테로이드의 신규 제조 방법에 관한 것이다.



(I)

명세서

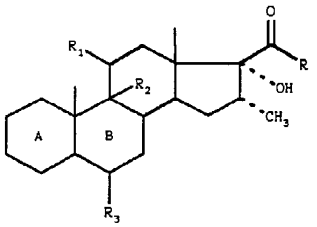
[발명의 명칭]

16알파-메틸 스테로이드의 제조 방법

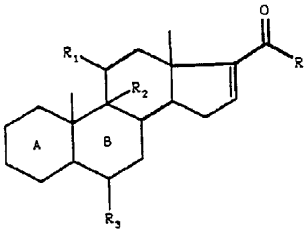
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 16 α-메틸 스테로이드의 신규 제조 방법에 관한 것이다.

따라서, 본 발명은 하기 일반식(II)의 화합물을 구리 기재 촉매의 존재 하에서 메틸화제로 처리한 후, 얻어진 메틸화 에놀레이트 중간체를 가수 분해하여 상응하는 에놀을 얻고, 이를 구리의 환원 및 착화제 존재 하에서 산소 분자로 산화시켜 목적 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

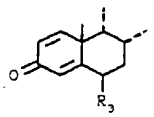


(I)

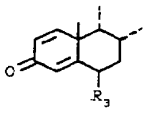


(II)

상기 식들 중,



고리 A와 B는 다음 식 (여기서, 제3 위치의 케톤 관능기는 임의로 케탈, 티오케탈, 헤미



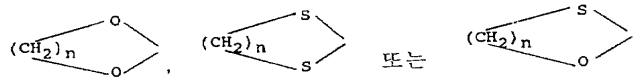
티오케탈 또는 에놀 에테르의 형태로 보호될 수 있음)의 잔기, 또는 다음 식 의 잔기를 나타내고,

R은 메틸기 또는 $-CH_2-OR'$ 기 (여기서, R′ 는 수소 원자 또는 에테르 잔기 또는 에스테르 잔기를 나타냄)를 나타내고,

R_1과 R_2는 함께 이중 결합을 형성하거나, 또는 R_1과 R_2는 함께 베타 위치에서 에폭시드를 형성하거나, 또는 R_1은 알파 또는 베타 위치에서 수소 원자, 유리 상태 또는 에테르 또는 에스테르 형태로 보호된 케톤 관능기 또는 히드록시 관능기를 나타내고 R_2는 수소 원자를 나타내거나, 또는 R_1은 수소 원자를 나타내고 R_2는 알파 위치에서 히드록시 관능기를 나타내거나, 또는 R_1은 베타 위치에서 유리 상태 또는 에테르 또는 에스테르 형태로 보호된 히드록시 관능기를 나타내고 R_2는 알파 위치에서 불소 또는 브롬 원자를 나타내고,

R_3은 알파 또는 베타 위치에서 수소 원자 또는 불소 원자 또는 메틸기를 나타낸다.

제3 위치의 케톤 관능기가 케탈, 티오케탈 또는 헤미티오케탈의 형태로 보호될 경우, 다음 식:



(여기서, n은 2 또는 3임)의 기들이 바람직하고, 특히 에틸렌디옥시 또는 에틸렌디티오기가 바람직하다.

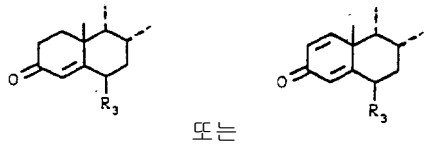
제3 위치의 케톤 관능기가 에놀 에테르의 형태로 보호될 경우, 탄소 원자수 1 내지 8의 알콕시 또는 알콕시알콕시기가 바람직하고, 메톡시, 에톡시, 에톡시에톡시 또는 1-에톡시에톡시기가 더욱 바람직하며, 이 경우에 고리 A와 B는 3,5 이중 결합을 포함한다.

R′ 이 에테르 잔기를 나타낼 경우, 그것은 당업계의 숙련자에게 공지되어 있는 잔기는 어느 것이나 무방하며, 특히 탄소 원자수 1 내지 6의 알킬기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 프로필, 테트라히드로피라닐기, 또는 실릴화 에테르 잔기, 예컨대 트리메틸- 또는 디메틸-t-부틸실릴 등의 트리알킬실릴, 트리페닐실릴 등의 트리아릴실릴 또는 디페닐-t-부틸실릴 등의 디아릴알킬실릴일 수 있다.

R′ 가 에스테르 잔기를 나타낼 경우, 그것은 당업계의 숙련자에게 공지되어 있는 임의의 잔기는 어느 것이나 무방하며, 특히 탄소 원자수 1 내지 8의 아실기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 발레릴 또는 벤조일일 수 있다.

R_1이 에테르 또는 에스테르 형태의 보호된 히드록시 관능기를 나타낼 경우, 그것은 위에서 R′ 에 대해 언급한 에테르 또는 에스테르 잔기들 중 하나이며, 이들 잔기는 반드시 동일한 필요는 없다.

본 발명의 주제는 고리 A와 B가 하기의 잔기를 나타내는 일반식(II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하는 상기 정의한 방법이다.



또는

여기서, R_3은 상기 정의한 바와 같고, 제3 위치의 케톤 관능기는 유리 상태이다.

또한, 본 발명의 주제는 R_1과 R_2가 함께 이중 결합을 형성하거나, 또는 R_1과 R_2가 함께 베타 위치에서 에폭시드를 형성하거나, 또는 R_1이 베타 위치에서 유리 상태 또는 에테르 또는 에스테르 형태로 보호된 히드록시 관능기를 나타내고 R_2가 알파 위치에서 불소 원자를 나타내고, R_3이 수소 원자, 불소 원자 또는 메틸기, 바람직하게는 수소 원자를 나타내는 일반식(II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하는 상기 정의한 방법이다.

메틸화제로는 메틸화 구리 유도체, 예컨대 CH_3Cu, $(CH_3)_22CuMg$, $(CH_3)_2CuLi$, 바람직하게는 염화메틸마그네슘, 브롬화메틸마그네슘 또는 요오드화메틸마그네슘을 구리 기재 촉매 존재 하에서 사용할 수 있다. 이러한 촉매로는 초산제이구리, 프로피온산제이구리 또는 염화제이구리, 염화제일구리, 브롬화제일구리, 요오드화제일구리 또는 시안화제일구리 등의 염, 또는 구리 아세틸아세토네이트, 큐프러스(cuprous) 디메틸설파이드 브로마이드 또는 큐프러스 트리-n-부틸포스핀 클로라이드 등의 착물 또는 당업계의 숙련자에게 공지되어 있는 동일 유형의 기타 착물을 사용할 수 있다. 초산제이구리 및 프로피온산제이구리가 특히 바람직하다.

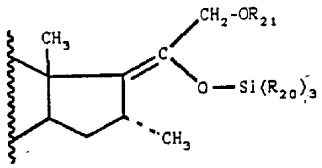
상기 조작은 용매 중에서, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 디옥산, t-부틸메틸에테르, 디메톡시에탄 등의 에테르 중에서 수행한다. 테트라히드로푸란이 특히 바람직하다.

상기 조작은 0 내지 -30℃, 바람직하게는 -20℃의 온도에서 수행하는 것이 유리하다.

메틸화 중간체의 가수 분해는 반응 용액을 인산나트륨 또는 인산칼륨 등의 일 염기성 인산염 수용액 또는 약산 pH의 완충액, 특히 인산염 완충액, 염화암모늄 수용액, 또는 보다 일반적으로 아세트산, 프로피온산 또는 부티르산 등의 약산 시약에 부어 수행하는 것이 바람직하다.

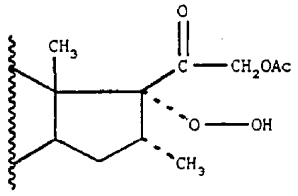
에놀의 산화는 가수분해 매질에 산소를 통과시켜 버블링시킴으로써 또는 바람직하게는 공기를 통과시켜 버블링시킴으로써 수행하고, 이 조작은 산화제와 혼화성인 구리의 환원 및 착화제, 특히 디알킬설파이드, 테트라히드로티오펜, 트리알킬포스파이트 또는 트리페닐포스파이트, 또는 트리페닐포스핀의 존재 하에서 수행한다. 디메틸 설파이드 및 테트라히드로티오펜이 특히 바람직하다. 이 조작은 주변 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

일반식(I)의 화합물의 제조 방법은 예를 들어 국제 출원 제87/07612호에 이미 기재되어 있다. 이 출원의 제조 방법은 하기 유형의 유도체를 중간 단리시킬 목적으로 불포화 16 유도체를 구리 기재 촉매와 실릴화제의 존재 하에서 메틸화제로 메틸화시킨 후에, 과산으로 처리하여 17 알파-20 에폭시드를 형성하고, 마지막으로 이를 산 또는 염기로 가수 분해시키는 것으로 이루어진다.



본 발명의 제조 방법은 어떠한 중간체의 단리도 요하지 않으며, 메틸화 반응으로부터 생성된 생성물을 현재까지 예견된 적이 없고 산업적 견지에서 특히 유용한 조건 하에서 직접 가수 분해시킨 후에 산화시킨다. 본 발명의 이행 방법은 공지된 방법, 특히 상기 출원의 방법보다 훨씬 더 이해하기 쉽다.

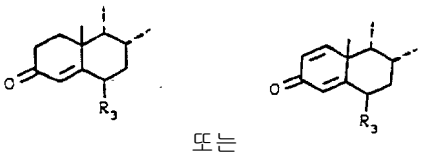
영국 특허 제2,001,990호도 또한, 상기한 바와 같이, 불포화 16 유도체를 메틸화시킨 후에 하기 식의 히드로퍼옥사이드를 제조 및 단리한 후에, 이를 아세트산 중의 아연으로 또는 지방족 케톤 중의 요오드화 알칼리로 환원시키는 것으로 이루어지는 일반식(I)의 화합물의 제조 방법에 대해 기재하고 있다.



1) 히드로퍼옥사이드를 먼저 단리시킨 후에 그것을 환원제로 처리하는 이러한 방법은 이 조작에 내재하는 위험으로 인해 공업적으로 실시될 수 없으며; 2) 혼화성 환원제를 사용함으로써 산화와 환원 과정을 일단계로 수행할 수 있는 본 발명의 방법과 상반되는 상기 방법은 사용되는 시약들간의 불혼화성으로 인해 본 발명의 방법과 같이 되지 않는다는 점에 주목하여야만 한다. 즉, 본 발명의 방법이 기초하고 있는 원칙은 상기 방법의 원칙과 상이하며, 본질적으로 필수불가결하게 존재하고 사용되는 환원성(또는 산화성) 리간

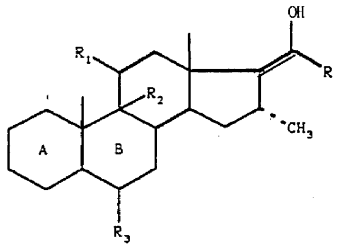
드에 관한 것이다.

또한, 본 발명의 보다 구체적인 주제는 신규의 공업용 화합물로서, 특히 본 발명의 제조 방법을 수행하는 데 필요한 신규의 중간체로 사용되는 하기 일반식(III)의 화합물, 특히 A와 B 고리가 다음 식



또는

(여기서, R_3은 상기 정의한 바와 같고, 제3 위치의 케톤 관능기는 유리 상태임)의 잔기를 나타내고, R_1과 R_2는 함께 이중 결합을 형성하거나, 또는 R_1과 R_2는 함께 베타 위치에서 에폭시드를 형성하거나, 또는 R_1은 베타 위치에서 유리 상태 또는 에테르 형태로 보호된 히드록시 관능기를 나타내고 R_2는 알파 위치에서 불소 원자를 나타내고, R_3은 수소 원자, 불소 원자 또는 메틸기를 나타내는 화합물이다.



(III)

(상기 식 중, A, B, R, R_1, R_2 및 R_3은 상기 정의한 바와 같음).

일반식(II)의 화합물은 공지되어 있고, 예컨대 미합중국 특허 제2,345,711호, 동 제2,883,400호, 동 제2,963,496호, 동 제2,966,504호, 동 제2,975,197호, 동 제3,029,233호, 동 제3,210,341호, 동 제3,377,343호, 동 제3,839,369호, 동 제3,976,638호, 동 제4,031,080호, 동 제4,277,409호, 동 제4,929,395호, 독일 특허 제2,207,420호, 네덜란드 특허 제 69 02 507호 또는 벨기에 특허 제539,498호, 동 제540,478호, 동 제711,016호에 기재되어 있거나 또는 이들 특허에 기재되어 있는 화합물로부터 출발하여 당업계의 숙련자에게 공지된 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있다.

일반식(I)의 16 알파-메틸 화합물은 항염증 활성을 갖고 있는 것으로 알려져 있으며, 이러한 화합물에는 특히 덱사메타손, 그의 유도체(6알파-플루오로) 플루메타손, (6알파-플루오로 9H) 파라메타손 및 가능한 전구체(△9,11, 9알파-OH 또는 9,11-에폭시)가 포함된다.

하기의 실시예들은 본 발명을 예시하나, 이를 제한하지는 않는다.

[실시예 1]

[9베타, 11베타-에폭시 16알파-메틸 17알파-히드록시 21-아세틸옥시 프레그나 1,4-디엔 3,20-디온]

1가 초산제이구리 0.1 g, 9베타, 11베타-에폭시 21-아세틸옥시 프레그나 1,4,16(17)-트리엔 3,20-디온 3.83 g 및 테트라히드로푸란 50 cm^3를 20℃, 불활성 기체 분위기 하에서 15분간 함께 혼합한 후에, -20℃로 냉각시키고, 에틸 에테르중의 3M 브롬화메틸마그네슘 용액 3.75 cm^3를 서서히 도입하였다. 이를 -20℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 또한, 13.6% 인산일칼륨 수용액 40cm^3를 약 0℃로 냉각시키고, 약 5분간 교반시키면서, 여기에 상기 혼합물을 첨가하였다. 에놀 용액의 온도를 교반시키면서 상승시키고, 이어서 디메틸설파이드 4 cm^3를 15℃, 공기 존재 하에 첨가하였다.

교반 하에서 혼합물에 공기를 통과시켜 버블링시키면서 승온시키고 함유된 디메틸설파이드를 응축시켰다. 3 시간 후에, 디메틸설파이드 2 cm^3를 추가로 첨가하고, 공기를 통과시켜 2 시간 동안 계속하여 버블링시켰다. 이를 따라내고 에틸 아세테이트로 추출한 후에, 유기 상을 물로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증발 제거하였다. 잔류물을 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드-에테르 혼합물(7-3)로 용출시켜 크로마토그래피하여 결정화된 목적 생성물 3.124 g을 얻었다.

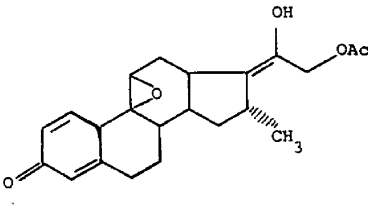
[IR 스펙트럼 ($CHCl_3$)]

3616 cm^{-1} (OH), 1747-1728 cm^{-1} (C=O), 1663-1624-1607 cm^{-1} (1,4 3-온)에서 흡수.

[NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm)]

0.88 : 16-CH_3; 0.93: 18-CH_3의 H; 1.44: 19-CH_3의 H; 2.16: OAc의 CH_3; 2.94: 17-OH의 H; 3.21: 11 위치의 H; 4.69-5.04: 21 위치의 2H; 6.14: 4 위치의 H; 6.20: 2 위치의 H; 6.62: 1 위치의 H.

[중간체 에놀의 분석]



[IR 스펙트럼 ($CHCl_3$) (불활성 분위기 하에서)]

3588 + 어소시에이티드 3430 cm^{-1} (F): OH; 1738 cm^{-1} (쇼울더), 1718 cm^{-1} (최대) : >=0; 1663 cm^{-1} >=0, 1625 cm^{-1} C=C, 1607 cm^{-1} 공액됨 : $\triangle_{1-4}$ 3-온.

[RMN 스펙트럼 ($CDCl_3$, 400 MHz, ppm)]

5.17 및 5.20 (s) 이성질체 E + Z : OH; 1.01 (d) 및 1.08 (d): CH_3-CH; 1.08 (s) 및 1.10 (s) : 18-Me; 1.45 19-Me; 2.11(s) - 2.12 (s) : OAc ; 3.15 및 3.19 H_{11} ; 4.49 (d) 및 4.67 (d) : C-CH_2O ; 6.16 : H_4 ; 6.20 (dd) : H_2 ; 6.61 (d), 6.63 (d) : H_1.

[금속의 분석]

- 에놀레이트 형성에 필요한 Mg의 이론적인 화학양론 양의 0.1 내지 0.2 %

- 에놀레이트 형성에 필요한 알칼리의 이론적인 화학양론 양의 1 내지 2 %

[실시예 2]

[9베타,11베타-에폭시 16알파-메틸 17알파-히드록시 프레그나 1,4-디엔 3,20-디온]

테트라히드로푸란 10 cm^3 중의 1가 초산제이구리 0.02 g 및 9베타,11베타-에폭시 프레그나 1,4,16(17)-트리엔 3,20-디온 0.649 g을 출발 물질로 사용한 후에, 브롬화메틸마그네슘(에테르 중의 3M) 0.8 cm^3, 인산 일칼륨의 13.6 % 용액 8 cm^3 및 디메틸설파이드 1.5 cm^3를 사용하여 실시예 1에 나타낸 바와 같이 조작을 수행하였다. 교반하고 공기를 통과시켜 버블링시키는 것을 총 16 시간 동안 계속하였다.

에틸 아세테이트로 추출한 후에, 조생성물을 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드-에테르 혼합물(75-25)로 용출시킴으로써 크로마토그래피하여 정제하여 결정화된 목적 생성물 0.326 g을 얻었다.

[IR 스펙트럼 ($CHCl_3$)]

3610 cm^{-1} (OH), 1706-1688 cm^{-1}(C=O), 1663-1625-1607 cm^{-1}(1,4 3-온)에서 흡수.

[NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm)]

0.88 : 16-CH_3; 1.01 (s): 18-CH_3; 1.44 (s): 19-CH_3; 2.24 ·(s): -CO-CH_3; 3.05 (s)-O-H; 3.21 (s) : H_{11}; 6.15: H_4; 6.18 (dd) : H_2; 6.6 (d) : H_1.

[실시예 3]

[16알파-메틸 17알파-히드록시 21-아세틸옥시 프레그나 1,4,9(11)-트리엔 3,20-디온]

테트라히드로푸란 10 cm^3 중의 1가 초산제이구리 0.02 g 및 21-아세틸옥시프레그나 1,4,9(11),16(17)-테트라엔 3,20-디온 0.733 g을 출발 물질로 사용한 후에, 브롬화메틸마그네슘(에테르 중의 3M) 0.77 cm^3, 인산 일칼륨의 13.6 % 용액 7 cm^3 및 디페틸설파이드 2.25 cm^3를 사용하여 실시예 1에 나타낸 바와 같이 조작을 수행하였다. 반응 매질을 교반하면서 총 18시간 동안 계속하여 공기를 통과시키면서 버블링시킨 후에 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성물을 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드-에테르 혼합물(7-3)로 용출시킴으로써 크로마토그레피하여 정제하여 결정화된 목적 생성물 0.16 g을 얻었다.

[IR 스펙트럼 ($CHCl_3$)]

3610 cm^{-1} (OH), 1747-1728 cm^{-1}(C=O), 1663-1623-1606 cm^{-1}(1,4 3-온)에서 흡수.

[NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm)]

0.75 : 13-CH_3; 0.94: 16-CH_3; 1.40: 10-CH_3; 2.17: OAC의 CH_3; 4.82 및 4.99: 21 위치의 2H; 5.54 : 11 위치의 H; 6.05 : 4 위치의 H; 6.28 : 2 위치의 H; 7.19:1 위치의 H.

[실시예 4]

[9알파-플루오로 11베타-히드록시 16알파-메틸 17알파-히드록시 21-아세틸옥시 프레그나 1,4-디엔 3,20-디온]

테트라히드로푸란 10 cm^3 중의 1가 초산제이구리 0.02 g 및 9알파-플루오로 11베타-히드록시 21-아세틸옥시 프레그나 1,4,16(17)-트리엔 3,20-디온 0.805 g을 출발 물질로 사용한 후에, 브롬화메틸마그네슘(에테르 중의 3M) 1.5 cm^3, 인산일칼륨의 13.6 % 용액 8 cm^3 및 디메틸설파이드 1.6 cm^3를 사용하여 실시예 1에 나타낸 바와 같이 조작을 수행하였다. 반응 매질을 교반하면서 총 17 시간 동안 계속하여 공기를 통과시켜 버블링시킨 후에 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성물을 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드-에틸 아세테이트 혼합물(7-3)로 용출시킴으로써 크로마토그래피하여 정제하여 결정화된 목적 생성물 0.276 g을 얻었다.

[IR 스펙트럼 ($CHCl_3$)]

3450-3360 cm^{-1} (OH) 1740 cm^{-1} (C=O/아세테이트), 1720 cm^{-1}(공액되지 않은 C=O), 1660 cm^{-1} (공액된 C=O)에서 흡수.

[NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm)]

0.93 (d) : 16-CH_3; 1.07: 13-CH_3; 1.57: 10-CH_3; 2.17: OAC의 CH_3; 3.39: 17알파 OH 및 11베타-OH; 4.38: 11알파-H; 4.92: 21 위치의 2H; 6.11: 4 위치의 H; 6.33: 2 위치의 H; 7.25: 1 위치의 H.

[실시예 5]

[9알파-플루오로 11베타, 21-디아세틸옥시 16알파-메틸 17알파-히드록시 프레그나 1,4-디엔 3,20-디온]

테트라히드로푸란 10 cm^3 중의 1가 초산제이구리 0.02 g 및 9알파-플루오로 11베타, 21-디아세틸옥시 프레그나 1,4,16(17)-트리엔 3,20-디온 0.889 g을 출발 물질로 사용한 후에, 브롬화메틸마그네슘(에테르 중의 3M) 0.78 cm^3, 인산일칼륨의 13.6 % 용액 8 cm^3 및 디메틸설파이드 1.6 cm^3를 사용하여 실시예 1에 나타낸 바와 같이 조작을 수행하였다. 반응 매질을 교반하에서 총 18시간 동안 계속하여 공기를 통과시켜 버블링시킨 후에 에틸 아세테이트로 추출하였다. 생성물을 실리카 상에서 메틸렌 클로라이드-에틸 에테르 혼합물(75-25)로 용출시킴으로써 크로마토그래피하여 정제하여 결정화된 목적 생성물 0.634 g을 얻었다.

[IR스펙트럼 ($CHCl_3$)]

3615 cm^{-1} (OH), 1746 cm^{-1} (-OAC), 1730 cm^{-1} (공액되지 않은 C=O), 1668-1631 및 1610 cm^{-1}: 1,4 3-온에서 흡수.

[NMR스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 MHz, ppm)]

0.93 (d) : 16 위치의 CH_3 및 0.93 (s) : 13 위치의 CH_3; 1.58: 10 위치의 CH3; 2.13-2.15: Ac의 CH_3; 2.74: 17알파-OH; 4.71-4.99: 21 위치의 2H; 5.42: 11알파 위치의 H; 6.11: 4 위치의 H; 6.33: 2 위치의 H; 6.82: 1 위치의 H.

[실시예 6]

[9베타, 11베타-에폭시 16알파-메틸 17알파-히드록시 21-아세틸옥시 프레그나 1,4-디엔 3,20-디온]

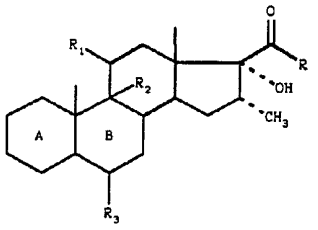
테트라히드로푸란 10 cm^3 중의 9,11-에폭시 유도체 0.766 g 및 1가 초산제이구리 0.02 g을 출발 물질로 사용한 후에, 에테르 중의 3M 브롬화메틸마그네슘 용액 0.8 cm^3 및 인산염 완충 용액(소다 1.2 mol에 대해 H_3PO_4 1 mol) 8 cm^3를 사용하여 실시예 1에 나타낸 바와 같이 조작을 수행하였다.

이를 0℃, 불활성 기체 분위기 하에서 5분간 교반시키고, 온도가 18 ℃로 상승되도록 방치하고, 30분간 교반시키면서 공기를 통과시켜 버블링시키고, 테트라히드로티오펜 1.2 cm^3를 첨가하였다. 반응 매질을 4시간 동안 교반하고 공기를 통과시켜 버블링시키고, 테트라히드로티오펜 0.4 cm^3를 추가로 첨가하고, 교반과 버블링을 계속하였다. 이를 따라내고 에틸 아세테이트로 추출한 후에, 유기 상을 물로 세척하고, 건조 및 용매를 증발 제거시켰다. 조생성물을 실리카 상에서 용출제로서 메틸렌 클로라이드-에테르 혼합물(7-3)을 사용해 크로마토그레피함으로써 정제하여 실시예 1에서 얻은 것과 동일한 목적 생성물 0.6075 g을 얻었다.

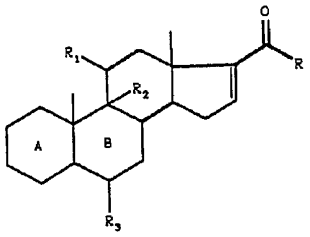
(57) 청구의 범위

청구항 1

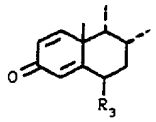
하기 일반식(II)의 화합물을 구리 기재 촉매의 존재 하에서 메틸화제로 처리한 후, 얻어진 메틸화 중간체를 가수 분해하여 상응하는 에놀을 얻고, 이를 구리의 환원 및 착화제의 존재 하에서 산소 분자로 산화시켜 목적 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 화합물의 제조 방법.



(I)

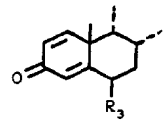


(II)

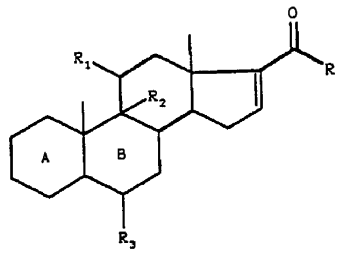


상기 식들 중, 고리 A와 B는 다음 식의 의 잔기 (식 중, 제3 위치의 케톤 관능기는 임의로 케탈, 티오케탈, 헤미티오케탈 또는 에놀 에테르의 형태로 보호될 수 있음을)나타내고, R은 메틸기 또는 $-CH_2-OR'$ 기 (식 중, R′ 는 수소 원자 또는 에테르 잔기 또는 에스테르 잔기를 나타냄)를 나타내고, R_1과 R_2는 함께 이중 결합을 형성하거나, 또는 R_1과 R_2는 함께 베타 위치에서 에폭시드를 형성하거나, 또는 R_1은 베타 위치에서 유리 상태 또는 에테르 또는 에스테르 형태로 보호된 히드록시 관능기를 나타내고, R_2는 알파 위치에서 불소 또는 브롬 원자를 나타내고, R_3은 알파 또는 베타 위치에서 수소 원자, 불소 원자 또는 메틸기를 나타낸다.

청구항 2



제1항에 있어서, 고리 A와 B가 다음 식 의 잔기 (식 중, R_3은 제1항에 정의한 바와 같고, 제3 위치의 케톤 관능기는 유리 상태임)을 나타내는 하기 일반식(II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.



(II)

상기 식에서, R, R_1, R_2 및 R_3은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1과 R_2가 함께 이중 결합을 형성하거나, 또는 R_1과 R_2가 함께 베타 위치에서 에폭시드를 형성하거나, 또는 R_1이 베타 위치에서 유리 상태 또는 에테르 또는 에스테르 형태로 보호된 히드록시 관능기를 나타내고, R_2가 알파 위치에서 불소 원자를 나타내고, R_3이 수소 원자, 불소 원자 또는 메틸기를 나타내는 일반식(II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R_3이 수소 원자를 나타내는 일반식(II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 메틸화제가 구리 기재 촉매의 존재하에서 사용된 메틸화 구리 유도체 또는 염화 메틸 마그네슘, 브롬화 메틸 마그네슘 또는 요오드화 메틸 마그네슘인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 메틸화제가 초산제이구리 또는 피온산제이구리 존재 하에 사용된 염화 메틸 마그네슘, 브롬화 메틸 마그네슘 또는 요오드화 메틸 마그네슘인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 가수분해제가 일염기성 인산염, 염화암모늄, 약산 및 약산성 pH의 완충액으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 산소 또는 공기를 사용하여 에놀을 산화시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

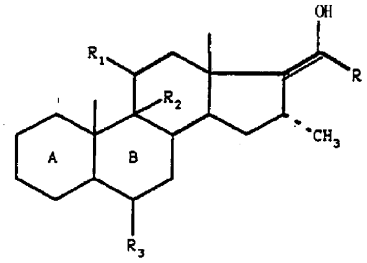
제1항 또는 제2항에 있어서, 구리의 환원 및 착화제가 디알킬설파이드, 테트라히드로티오펜, 트리알킬포스파이트, 트리페닐포스파이트 및 트리페닐포스핀으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 구리의 환원 및 착화제가 디메틸설파이드 및 테트라히드로티오펜으로 이루어지는 군 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

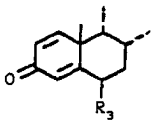
신규 공업용 생성물로서 하기 일반식(II)의 화합물.



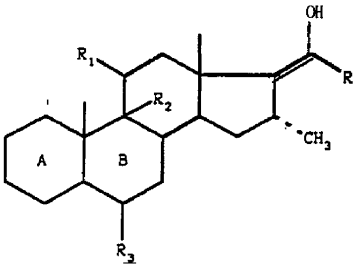
(III)

상기 식에서, A, B, R, R_1, R_2 및 R_3은 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 12



제11항에 있어서, A와 B 고리가 다음 식 의 잔기 (식 중, R_3은 제1항에 정의한 바와 같고, 제3 위치의 케톤 관능기는 유리 상태임)를 나타내는 하기 일반식(III)의 화합물.



(III)

상기 식에서 R_1과 R_2는 함께 이중 결합을 형성하거나, 또는 R_1과 R_2는 함께 베타 위치에서 에폭시드를 형성하거나, 또는 R_1은 베타 위치에서 유리 상태 또는 에테르 또는 에스테르 형태로 보호된 히드록시 관능기를 나타내고 R_2는 알파 위치에서 불소 원자를 나타내고, R_3이 수소 원자, 불소 원자 또는 메틸기를 나타낸다.