(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl. [6]
C07J 5/00

(45) 공고일자 2002년06월20일
(11) 등록번호 10-0312268
(24) 등록일자 2001년10월08일

(21) 출원번호 10-1994-0000454
(22) 출원일자 1994년01월13일

(65) 공개번호 특1994-0018395
(43) 공개일자 1994년08월16일

(30) 우선권주장 93-00290 1993년01월14일 프랑스(FR)

(73) 특허권자
로우셀-우크라프
쟝-끌로드 비에이으포스
프랑스 75007 파리시 불르바르 데 젱발리드 35

(72) 발명자
쟝부엥디아
프랑스공화국94170르뻬뢰쉬르마른엥빠스에밀리3비스
레미쇼벵
프랑스공화국78230르뻬꼬아브뉘드제네랄르끌레르끄64
미쉘비바
프랑스공화국77400라으니쉬르마른쉬멩드로또스트라드16

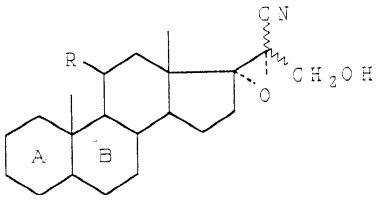
(74) 대리인
주성민

심사관 : 안미정

(54) 프레그난의신규17,20-에폭시드유도체,그의제조방법,코르티손유도체의제조에있어서의그의용도및중간체

요약

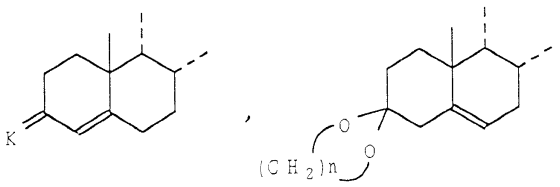
본 발명은 하기 일반식 (Ⅰ)의 화합물, 그의 제조 방법, 코르티손 유도체 제조에 있어서의 그의 용도 및 중간체에 관한 것이다.

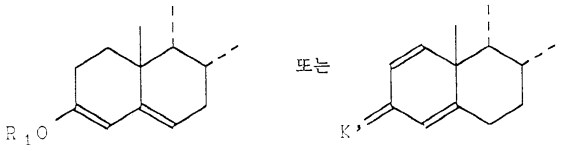


(I)

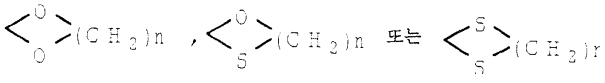
상기 식에서, R은 옥소 또는 β-히드록시기이고,

고리 A 및 B는 하기 식





[식 중, n은 2 또는 3이고, K는 옥소기 또는 하기 식



(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기이고, R1은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K'은 옥소기이거나 또는 옥심, 히드라존 또는 세미카르바존 형태의 보호기임]의 잔기이고,

파선은 이성질체 혼합물을 나타낸다.

명세서

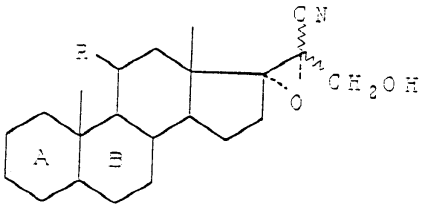
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 프레그난의 신규 17,20-에폭시드 유도체, 그의 제조 방법, 코르티손 유도체의 제조에 있어서의 그의 용도 및 중간체에 관한 것이다.

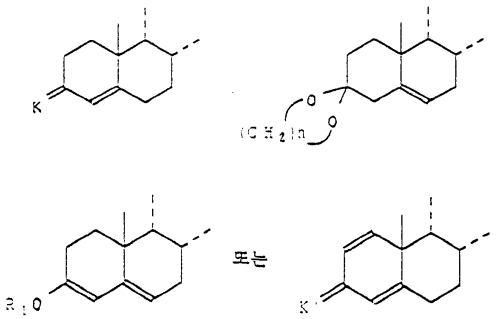
따라서, 본 발명의 목적 중 하나는 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물을 제공하는 것이다.



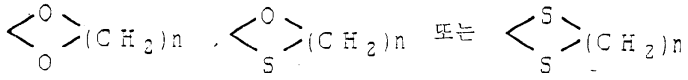
(I)

상기 식에서, R은 옥소 또는 β-히드록시기이고,

고리 A 및 B는 하기 식



[식 중, n은 2 또는 3이고, K는 옥소기 또는 하기 식



(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기이고, R_1은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K'은 옥소기이거나 또는 옥심, 히드라존 또는 세미카르바존 형태의 보호기임]의 잔기이고,

파선은 이성질체 혼합물을 나타낸다.

R_1이 에테르 잔기일 경우, 이는 당업자에게 이와 같은 형태로 제3 위치를 블로킹시키기 위한 잔기로서 알려져 있는 잔기이면 어느 것이나 될 수 있으며, 특히 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 탄소수 3 내지 8의 알콕시-알콕시알킬기, 탄소수 6 내지 10의 아릴기 또는 탄소수 7 내지 12의 아랄킬기가 바람직할 수 있다.

R_1이 알킬기를 나타낼 경우, 예를 들면 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸 또는 헥실기가 될 수 있다.

R_1이 알콕시알콕시알킬기를 나타낼 경우, 예를 들면 메톡시에톡시메틸기가 될 수 있다.

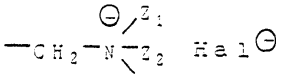
R_1이 아랄킬기를 나타낼 경우, 예를 들면 벤질 또는 펜에틸기가 될 수 있다.

R_1이 아릴기를 나타낼 경우, 예를 들면 페닐기 또는 치환된 페닐기 특히 1개 이상의 알킬기로 치환된 페닐기가 될 수 있다.

R_1이 에테르 잔기를 나타낼 경우, 실릴화된 기, 예를 들면 트리메틸실릴, tert-부틸-디메틸실릴 등의 트리알킬실릴기, 또는 트리페닐실릴 등의 트리아릴실릴기, 또는 디페닐 tert-부틸실릴 등의 디아릴알킬실릴기 등도 될 수 있다.

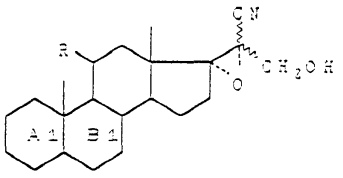
R_1이 에스테르 잔기를 나타낼 경우, 이는 당업자에게 이와 같은 형태로 제3위치를 블로킹시키기 위한 잔기로서 알려져 있는 것이면 어느 것이나 될 수 있으며, 특히 $-COR_1$ 잔기(여기서, R_1은 상기 정의한 알킬, 아릴 또는 아랄킬기임)가 될 수 있다.

K'이 옥심 또는 세미카르바존 형태의 보호기를 나타낼 경우, 예를 들면 식 =N-OX의 잔기(식 중, X는 수소 원자, 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 바람직하기로는 메틸기, 탄소수 1 내지 10의 아실기, 바람직하기로는 아세틸 또는 벤조일기, 또는 탄소수 6 내지 12의 아릴기임) 또는 식 =N-NH-CO-Y [식 중, Y는 아미노기 또는 하기 식



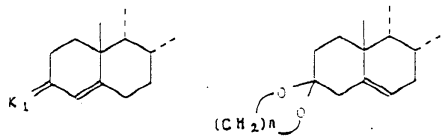
(식 중, Z_1, Z_2 및 Z_3은 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타내거나 또는 질소 원자와 함께 피리딜기를 형성하고, Hal은 할로겐 원자, 바람직하기로는 염소 또는 브롬 원자임)의 기를 나타냄]의 잔기가 될 수 있다.

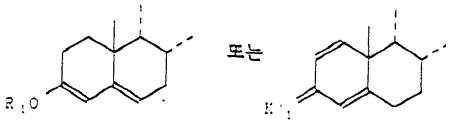
구체적으로, 본 발명은 하기 일반식(I_1)에 대응하는 화합물에 관한 것이다.



(I_1)

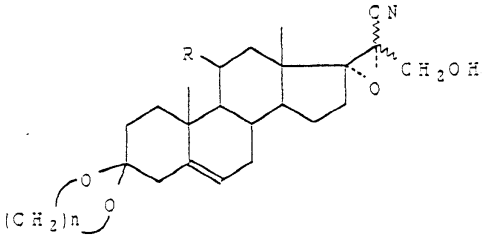
상기 식에서, R은 상기 정의한 바와 동일하고, 고리 A_1 및 B_1은 하기 식





(식 중, n 및 R_1은 상기 정의한 바와 동일하고, K_1 및 K_1'은 상기 정의한 바와 같은 옥소기의 보호기를 나타냄)의 잔기를 나타낸다.

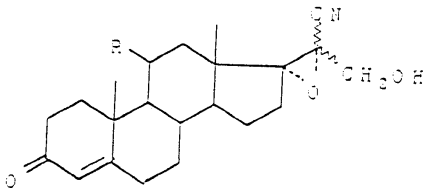
더욱 구체적으로, 본 발명은 하기 일반식(I'_1)에 대응하는 화합물에 관한 것이다.



(I'_1)

상기 식에서, R 및 n은 상기 정의한 바와 동일하다.

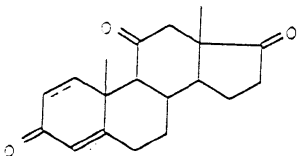
또한, 본 발명은 구체적으로 하기 일반식(I_2)에 대응하는 화합물에 관한 것이다.



(I_2)

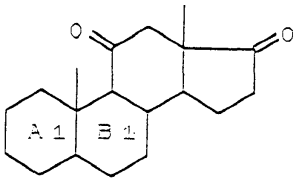
상기 식에서, R은 상기 정의한 바와 동일하다.

또한, 본 발명은 하기 일반식(II)



(II)

(식 중, 점선은 임의의 이중 결합을 나타냄)의 화합물의 3번 위치의 케톤 관능기를 보호시켜 하기 일반식(III)



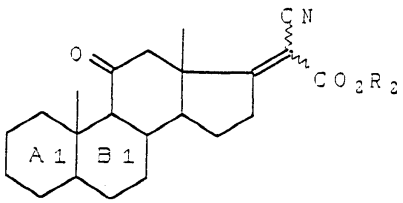
(III)

(식 중, A_1 및 B_1은 상기 정의한 바와 동일함)의 화합물을 얻고, 이 화합물을 하기 일반식(IV)

$N \equiv C - CH_2 - CO_2R_2$

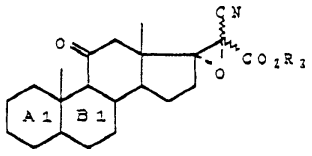
(IV)

(식 중, R_2는 탄소수 1 내지 6의 알킬기를 나타냄)의 알킬 시안아세테이트로 처리하여, 하기 일반식(V)



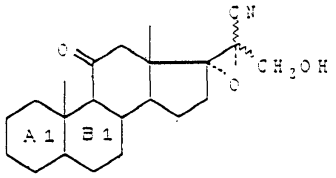
(V)

(식 중, R_2, A_1, B_1 및 파선은 상기 정의한 바와 동일함)의 화합물을 얻고, 이 화합물을 에폭시화제로 처리하여 하기 일반식(VI)



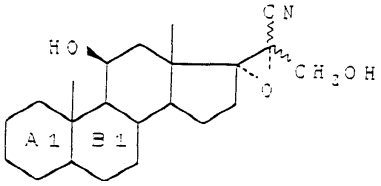
(VI)

의 화합물을 얻고, 이 화합물의 에스테르 관능기를 환원시켜 하기 일반식(I_{1a})



(I_{1a})

의 화합물을 얻고, 적합할 경우, 이 화합물의 11번 위치의 케톤 관능기를 환원시켜 하기 일반식 (I_{1b})



(I_{1b})

의 화합물을 얻고, 적합할 경우, 일반식(I_{1a})와 (I_{1b})의 화합물의 3번 위치의 케톤 관능기를 탈보호시켜 앞에서 정의된 일반식(I_2)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 앞에서 정의된 일반식(Ⅰ)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

3번 위치의 케톤 관능기의 보호는 당 업계의 통상의 지식을 가진 자들에게 공지된 방법에 의해 수행된다. 따라서, 일반식 HO-(CH_2)n-OH, HS-(CH_2)n-SH 또는 HO-(CH_2)n-SH의 디올, 디티올 또는 혼합 티올을 산 매질, 예를 들면 진한 염산 또는 브롬화 수소산, 촉매량의 p-톨루엔 술폰산의 존재하에, 또는 염화아연, 사염화티타늄 또는 삼불화붕소 등 바람직하기로는 에테레이트 형태의 루이스산 존재하에 특히 사용할 수 있다. 또한, 메틸에틸 디옥솔란을 산, 예를 들면 전술한 것들 중 어느 하나 존재하에 사용할 수 있다.

또한, 중간체 에놀레이트를 형성하는 염기, 예를 들면 수소화물, 알코올레이트 또는 알칼리 수산화물의 존재하에 알킬, 알콕시알콕시알킬, 아랄킬 또는 아릴 할라이드를 사용할 수 있다.

또한, 상기 알칼리성 매질 중의 트리알킬, 트리아릴 또는 디아릴알킬실릴 할라이드를 사용할 수 있다.

적당한 산 염화물은 질소 함유 염기, 예를 들면 트리에틸아민, 피리딘, 디메틸아미노피리딘 또는 무기 염기, 바람직하기로는 수소화물, 알코올레이트 또는 알칼리수산화물 존재하에 사용할 수 있다.

또한, 적당한 히드록실아민을 임의로 염산염 또는 다른 염의 형태로 사용하거나, 또는 세미카르바자이드 또는 적절한 유도체를 염산염 또는 다른 염의 형태로 또한 사용할 수 있다.

알킬 시안아세테이트의 작용은 무수 매질 중에서 1급 아민, 예를 들면 헥실아민, 또는 보다 저급의 균등물 및 약산 촉매, 예를 들면 루이스산, 수지산, 벤조산 또는 파라톨루엔 술폰산 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

반응은 방향족 용매, 예를 들면 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌, 또는 시클로헥산등의 유기 용매 중에서 수행하는 것이 바람직하다.

에폭시화제는 니트릴기와 관련된 시약이다. 과산화수소를 단독으로 또는 티타늄, 텅스텐 또는 몰리브데늄 등의 전이 금속(예를 들면 수소화된 염의 형태) 존재하에 사용하는 것이 바람직하다.

반응은 염기성 매질, 특히 알카놀이 될 수 있는 용매 중에서, 바람직하기로는 공용매와의 혼합물, 특히 할로겐화 용매와의 혼합물 중에서 탄산염, 중탄산염 또는 알칼리 또는 알칼리 토류 수산화물 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

또한, 알칼리 차아염소산염을 중성 pH 또는 거의 중성에서 사용할 수 있다.

α-β 에틸렌계 니트릴의 에폭시화 반응은 연역적으로 입증되지는 않았지만 니트릴을 보호하는 한에 있어서는 최초의 예기치 않았던 특성을 나타낸다.

에스테르 관능기의 환원은 알코올, 예를 들면 에탄올 중의 알칼리 보로하이드라이드, 예를 들면 수소화붕소나트륨 또는 수소화붕소리튬의 작용에 의해 수행된다. 수소화물로서는 예를 들면 리튬과 알루미늄의 복수소화물, 수소화 디에틸나트륨알루미늄, 수소화 디이소부틸알루미늄 또는 나트륨 디히드로비스(2-메톡시에톡시) 알루미네이트가 사용될 수 있다. 이어서, 반응은, 예를 들면 톨루엔 또는 테트라히드로푸란 중에서 수행한다.

케톤 관능기의 환원은 상기 용매 조건하에서 상기 시약 중의 어느 하나 또는 다른 시약으로 수행한다.

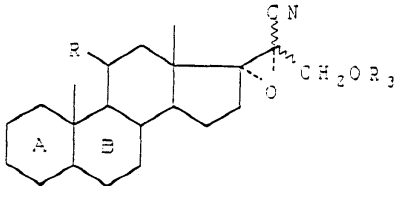
두 환원 반응은 21번 위치의 에스테르의 환원이 11번 위치의 케톤의 환원 보다 앞서는 일반적인 순서에 역순으로 수행함에 주목해야 한다. 이 또한 본 발명의 방법의 예기치 못했던 특징이다.

본 발명의 범위를 벗어남 없이 두 환원 반응은 중간체 11-옥소의 단리 없이 단일 반응으로 수행될 수 있음이 명백하다. 이러한 반응의 예는 실시예에 기재되어 있다.

3번 위치의 케톤 관능기의 임의의 탈보호는 보호기의 성질에 적합한 수단으로 수행된다. 케탈의 경우에는 물 또는 물-알칸올 혼합물 존재하에 산성 시약을 사용한다. 그 예로서는 염산, 브롬화수소산, 황산, 과염소산, 질산, 파라톨루엔 술폰산, 아세트산, 포름산, 옥살산 또는 이들의 혼합물 중 하나와 같은 무기 또는 유기산, 또는 수지산, 예를 들면 술폰산 수지를 들 수 있다. 티오케탈 또는 혼합 케탈의 경우에 3-옥소 관능기의 탈보호는, 염기, 예를 들면 알칼리 중탄산염의 존재하에 요오드를 작용시키거나, 또는 산화제, 특히 과산화수소 존재하에 촉매량의 요오드를 작용시키거나, 또는 요오드화 메틸, 글리옥실산, 또는 수은 또는 카드뮴 등의 금속의 염을 작용시킴으로써 수행된다. 반응은 일반적으로 저급 알칸올, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매 중에서 수행되며, 혼합은 물 존재하에, 할로겐화 용매, 예를 들면 염화메틸렌을 사용하여 수행된다. 혼합 케탈의 경우에 탈보호는 아세트산/아세트산칼륨 완충액 존재하에, 약 100 ℃에서 염화 제2 수은과 같은 수은염을 사용하거나, 동일 조건 하에서 라네이 니켈에 의하거나, 또는 고온의 염산-아세트산 혼합물을 사용하여 수행한다.

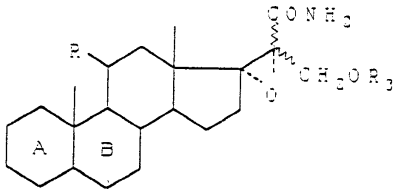
R_1이 에테르 또는 에스테르 잔기인 경우에는, 산 처리, 특히 상기 케탈에 대한 조건과 동일한 조건하에서의 산 처리가 이용될 수 있다. 이는 옥심 또는 세미카르바존 형태의 보호된 케톤 관능기의 탈보호에 있어서도 동일하다.

본 발명은 또한 일반식(Ⅰ)의 화합물의 21번 위치의 히드록시 관능기를 보호시켜 하기 일반식(Ⅶ)



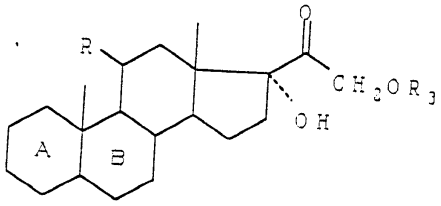
(Ⅶ)

(식 중, R, A 및 B는 상기 정의한 바와 동일하고, R_3은 히드록시기의 보호기를 나타냄)의 화합물을 얻고, 이 화합물의 니트릴 관능기를 수화시켜 하기 일반식(Ⅷ)



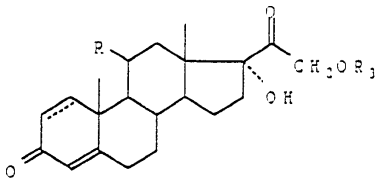
(VIII)

의 화합물을 얻고, 이 화합물을 호프만(Hofmann) 분해 반응시켜 하기 일반식(IX)



(IX)

의 화합물을 얻고, 적합할 경우, 이 화합물의 3번 위치의 케톤 관능기를 탈보호시켜 하기 일반식(A)



(A)

(식 중, R 및 R_3은 상기 정의한 바와 동일하고, 점선은 임의의 제2 탄소-탄소 결합임)의 목적 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는, 일반식(A)의 화합물 제조에 있어서 전술한 일반식(Ⅰ)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

히드록시기의 보호기란 반응 조건, 더욱 구체적으로 호프만 분해 반응 조건하에서 안정한 기, 다시 말해서 본질적으로 에테르 잔기, 특히 탄소수 1 내지 6의 알킬기, 바람직하기로는 메틸, 에틸, 프로필기를 의미한다.

이와 같은 에테르는 염기성 시약의 존재하에 대응하는 할로겐화물을 작용시킴으로써, 예를 들면 수소화물, 아미드 또는 알칼리 알코올레이트와 같은 강염기 존재하에 적당한 요오드화물 또는 브롬화물을 작용시킴으로써 제조하는 것이 바람직하다. 반응은 용매, 특히 테트라히드로푸란 또는 디옥산 등의 에테르, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드 중에서 수행된다.

니트릴 관능기의 수화는 수성 무기 염기, 바람직하기로는 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬 등의 알칼리 수산화물의 작용에 의해 수행된다. 반응은 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드 또는 아세토니트릴등의 극성 유기 용매의 존재하에서 수행된다.

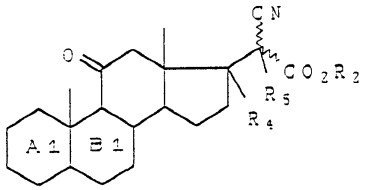
아미드의 분해는 알칼리 또는 알칼리 토류 과할로겐산염, 특히 차아염소산나트륨 또는 차아브롬화수소산나트륨을, 적합할 경우 현장에서 형성된 것을 작용시킴으로써 수행된다. 반응은 용매, 바람직하기로는 전술한 것들 중 하나 중에서, 물 존재 하에 수행된다.

본 발명은 상기 분해 반응이 일반식(Ⅷ)의 아미드를 중간 단리함이 없이 수행되는 것을 특징으로 하는, 상기 용도도 포함한다.

케톤 관능기의 임의의 탈보호는 상기 명시한 조건 하에 수행된다.

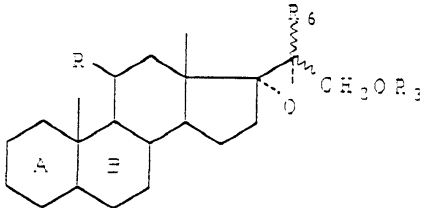
최종적으로, 본 발명의 목적은 하기의 신규한 물질들을 제공하는 것이다.

- 하기 일반식의 화합물



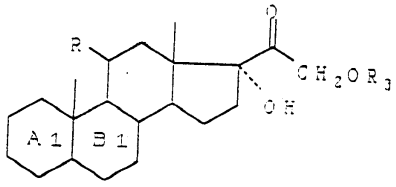
(식 중, A_1, B_1, R_2 및 파선은 상기 정의한 바와 동일하고, R_4와 R_5는 함께 α-위치에 탄소-탄소 결합 또는 에폭시를 형성한다),

- 하기 일반식의 화합물



(식 중, A, B, R, R_3 및 파선은 상기 정의한 바와 동일하고, R_6은 시아노기 또는 카르바모일기를 나타낸다),

- 하기 일반식의 화합물



(식 중, A_1, B_1, R 및 R_3은 상기 정의한 바와 동일하다).

일반식(A)의 화합물은 일반적으로 미합중국 특허 제2 648 688호 또는 문헌[J. Org. Chem. 26, 4153-5(1961) 및 26, 5046-52(1961)]에 합성 중간체 또는 생물학적 활성 화합물로서 공지되어 있는 화합물이다.

일반식(II)의 화합물은, 예를 들면 미합중국 특허 제2 844 600호에 기재되어 있다.

이하 실시예에 의해 본 발명을 설명하며, 이 실시예는 결코 본 발명을 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

실시예 1 : 17,20-에폭시-20-시아노-21-히드록시-프레근-5-엔-3,11-디온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

단계 A : 안드로스트-5-엔-3,11,17-트리온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

아드레노스테론 10 g 및 메틸에틸디옥솔란 150 ㎤를 불활성 가스 분위기 하에 함께 혼합시키고, 혼합물을 30분 동안 환류시키고, p-톨루엔 술폰산 0.033 g을 첨가하고, 6시간 30분 동안 계속 환류시켰다. 반응 매질을 50 ℃로 냉각시키고, 트리에틸아민 0.5 ㎤를 첨가한 후, 감압 농축시켜 건조하였다. 얻은 생성물을 에탄올로 재결정시키고, 분리시키고, 냉 에탄올 및 이어서 에탄올-물의 혼합물로 세척하고, 건조시켰다. 목적 화합물 6.35 g을 얻었다.

융점 = 196-198 ℃.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 1740 ㎝$^{-1}$ (17 C=0) 및 1706 ㎝$^{-1}$ (11 =0).

NMR 스펙트럼(CDC_{l3}, 250 ㎒, ppm)

0.86: 18-CH_3; 3.95:케탈의 CH_2; 5.38: 6번 위치의 H.

단계 B : 에틸 20-시아노-3,3-(1,2-에탄디일-비스옥시)-11-옥소-프레근-5,17(20)-디엔-21-오에이트

단계 A에서 얻은 화합물 6.25 g, 크실렌 100 ㎤, 에틸 시안아세테이트 6.2 ㎤, 헥실아민 3.1 ㎤ 및 벤조산 0.31 g을 함께 혼합시켰다.

반응 중에 형성된 물을 제거시키면서 혼합물을 24시간 동안 환류시키고, 이어서 15 ℃로 냉각시키고, 10 % 중탄산나트륨 수용액 5 ㎤를 첨가시켰다. 1시간동안 교반을 수행한 후 경사 분리시키고, 유기 상을 물로 세척하고 감압하에 농축시켰다. 결정화된 생성물을 얻었고 이를 에틸 아세테이트로 재결정시켰다. 헥산으로 결정을 세척하고 건조시킨 후, 목적 화합물 3.42 g을 얻었다. 모액을, 용출제로서 시클로헥산-톨루엔-에틸 아세테이트 혼합물(2/2/1)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피시켜 추가로 목적 화합물 2.75 g을 얻었다.

IR 스펙트럼(CHC_{l3})

흡수띠 : 2226 ㎝$^{-1}$ (C≡N), 1725-1707 ㎝$^{-1}$ (C=0 및 공액 에스테르), 1611 ㎝$^{-1}$ (C = C).

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 300 ㎒, ppm)

1.01 : 18번 위치의 CH_3; 1.23: 19번 위치의 CH_3, 1.34(t): 에스테르의 CH_3; 3.94: 아세탈의 CH_2; 4.27(q): 에스테르의 CH_2; 5.36: 6번 위치의 H.

단계 C : 에틸 20-시아노-3,3-(1,2-에탄디일-비스옥시)-11-옥소-17,20-에폭시-프레근-5-엔-21-오에이트

단계 B에서 얻은 화합물 0.255 g, 염화메틸렌 1 ㎤ 및 에탄올 4 ㎤를 불활성 기체 분위기 하에서 함께 혼합시켰다. 20

℃에서 생성 용액에 50 % 과산화수소 0.2 ㎖를 첨가하였다. 이어서, 여기에 50 % 에탄올 중의 중탄산칼륨 포화 용액을 pH 9가 될 때까지 첨가한 다음, 용액을 일정 pH에서 3시간 30분 동안 계속 교반하였다. 그후 10 % 아세트산 0.5 ㎖를 첨가한 후, 감압 하에 약 25 ℃에서 농축시켜 건조하였다. 잔류물을 물 및 염화메틸렌 중에 용해시키고, 경사 분리시키고 유기상을 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 용출제로서 염화메틸렌-에틸 아세테이트 혼합물(95-5)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피함으로써 목적 화합물 0.236 g을 얻었다.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 1764 cm^{-1} 및 1740 cm^{-1} (카르보닐); 1707 cm^{-1} (11-케토); 2243 - 2235 cm^{-1} (비공액 C≡N); 1672 cm^{-1} (C=C).

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 300 ㎒, ppm)

1.05(s)(3H) : 18-CH_3; 1.22(s)(3H): 19-CH_3; 3.95(m)(4H): 케탈; 5.30(m)(1H): 6번 위치의 H; 1.37(3H); 4.35(2H), $-CH_2-CH_3$.

단계 D : 17,20-에폭시-20-시아노-21-히드록시-프레근-5-엔-3,11-디온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

단계 C에 기재한 바와 같이 얻은 화합물 4.36 g, 톨루엔 44 ㎖ 및 에탄올 44 ㎖를 불활성 기체 분위기에서 함께 혼합시켰다. 용액에 수소화붕소나트륨 0.195 g을 첨가시켰다. 20 ℃에서 2시간 동안 교반을 계속한 후 0 ℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 0.097 g을 첨가하고, 0 ℃에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 20 % 염화암모늄 5 ㎖를 첨가하고, 10 ℃에서 30분 동안 교반한 후 용적이 절반이 되도록 농축시켰다. 물 50 ㎖ 및 에틸 아세테이트 50 ㎖를 첨가하고, 혼합물을 교반시킨 다음 경사 분리시켰다. 유기상을 건조시키고 농축시켜 건조하였다. 잔류물을 용출제로서 염화메틸렌-에틸 아세테이트 혼합물(8-2)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 목적 화합물 3.17 g을 얻었다.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 3605 cm^{-1} (-OH), 2242 cm^{-1} (-C≡N), 1705 cm^{-1} (C=0), 1670 cm^{-1} (C=C).

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 200 ㎒, ppm)

1.01: 18번 위치의 CH_3; 1.22: 19번 위치의 CH_3; 3.81: 21번 위치의 CH_2; 3.95: 아세탈의 CH_2; 5.35: 6번 위치의 H.

실시예 2 : 11β,21-디히드록시-17,20-에폭시-20-시아노-프레근-5-엔-3-온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

실시예 1의 단계 C에서 얻은 화합물 5.9 g, 에탄올 120 ㎖ 및 수소화붕소나트륨 1.2 g을 불활성 기체 분위기 하에서 함께 혼합시킨 후, 실온에서 45분 동안 교반을 계속하였다. 혼합물을 45 ℃로 가온하고 1시간 30분 후 및 이어서 다시 3시간 후, 추가로 수소화붕소나트륨 0.6 g을 각각 첨가하였다. 4시간 30분 후, 용액을 0-5 ℃로 냉각시키고, 반응 생성물을 15 ℃ 이하로 유지시킨 체 염화 암모늄 포화용액 200 ㎖를 서서히 첨가시켰다. 교반 후, 물-에틸 아세테이트 혼합물을 도입시키고, 이어서 경사 분리시키고, 유기상을 건조시키고 농축시켜 건조물을 얻었다. 잔류물을 용출제로서 시클로헥산-에틸 아세테이트 혼합물(1-1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제함으로써 목적 화합물 3 g을 얻었다.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 3614 ㎝$^{-1}$ (OH), 2240 ㎝$^{-1}$ (-C≡N), C=0 없음.

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 200 ㎒, ppm)

1.28(s): 18번 위치의 CH_3; 1.32(s): 19번 위치의 CH_3; 3.76 및 3.87(d-J=12): 21번 위치의 CH_2; 3.95: 케탈의 CH_2; 4.5: 11번 위치의 H; 5.25: 6번 위치의 H.

실시예 3 : 17α-히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,11,20-트리온

단계 A : 17,20-에폭시-20-시아노-21-메톡시-프레근-5-엔-3,11-디온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

오일 중의 무수 테트라히드로푸란 20 ㎖ 및 50 % 수소화나트륨 0.668 g을 불활성 기체 분위기 하에서 함께 혼합시켰다. 테트라히드로푸란 30 ㎖ 중의 실시예 1에서 얻은 화합물 4.21 g의 용액을 20-22 ℃에서 교반하에 5분에 걸쳐 첨가시켰다. 20/22 ℃에서 40분 동안 교반을 수행한 후, 요오드화 메틸 3 ㎖를 첨가하고, 1시간 동안 교반을 계속하였다. 이렇게 하여 얻은 용액을 20 % 염화암모늄 수용액 50 ㎖ 및 얼음 50 g의 혼합물에 주입시켰다. 에틸 아세테이트로 추출시키고, 유기상을 건조시키고, 농축시켜 건조하였다. 얻어진 조 생성물 4.61 g을 이소프로필 에테르-에틸 아세테이트 혼합물 중에 페이스트화(impasting)시켜 정제하였다. 건조시킨 후, 목적 화합물 4.03 g을 얻었다. 융점=약 256 ℃.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 2248 ㎝$^{-1}$ (-C≡N), 1706 ㎝$^{-1}$ (C=0), 1670-1637 ㎝$^{-1}$ (C=C), OH 없음.

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 300 ㎒, ppm)

1.00(s): 18번 위치의 CH_3; 1.22(s): 19번 위치의 CH_3; 3.47(s): 0-CH_3; 3.57: 21번 위치의 -CH_2; 3.95: 케탈의 CH_2; 5.35: 6번 위치의 H.

단계 B : 17,20-에폭시-20-카르바모일-21-메톡시-프레근-5-엔-3,11-디온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

단계 A에서 얻은 화합물 0.36 g 및 수산화리튬 0.049 g을 디옥산 7.5 ㎖ 및 물 2.5 ㎖ 중에 용해시켰다. 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 이를 실온으로 냉각시킨 후 0.2 N 염산으로 희석시켰다. 염화메틸렌으로 추출시키고, 유기상을 건조시키고 농축시켜 건조하였다. 목적 화합물 0.378 g을 얻었고, 이를 다음 단계에 그대로 사용하였다.

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 200 ㎒, ppm)

0.88(s) : 18번 위치의 CH_3; 1.17(s): 19번 위치의 CH_3; 3.24(1H, d, J=11Hz) 및 4.18(1H, d, J=11Hz): 21번 위치의 CH_2; 3.39(3H, s): O-CH_3; 5.37(1H, dd, J=2.5 Hz 및 J=7.5 Hz): 6번 위치의 H; 5.67(1H, d, J=4Hz) 및 6.19(1H, d, J=4Hz): -NH2-.

단계 C : 17α-히드록시-21-메톡시-프레근-5-엔-3,11,20-트리온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

단계 A에서 얻은 화합물 0.36 g 및 수산화리튬 0.049 g을 불활성 기체 분위기하에서 함께 혼합시켰다. 여기에 디옥산 5 ㎖ 및 물 1 ㎖를 첨가한 다음 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 용액을 빙욕에서 냉각시킨 다음 15 % 차아염소산 나트륨 0.5 ㎖를 첨가하고, 0 ℃ 내지 20 ℃에서 3시간 동안 5 % 차아염소산 나트륨 1 ㎖를 2회 추가로 첨가시키면서 교

반시켰다. 반응 용액을 물로 희석시키고, 에테르로 추출시키고, 유기 상을 건조시키고 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 용출제로서 에틸 아세테이트-시클로헥산 혼합물(15-85 이어서 50-50)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피시키고, 잔류물을 염화메틸렌-헥산 혼합물로 재결정시켜 목적 화합물 0.073 g을 얻었다. 융점 : 236 ℃.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 3610 cm^{-1} (OH); 1703 cm^{-1} 및 1670 cm^{-1} (C=O 및 C=C).

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 200 ㎒, ppm)

0.63(s, 3H): 18번 위치의 CH_3; 1.21(s, 3H): 19번 위치의 CH_3; 3.45(s, 3H): OCH_3; 3.95(4H): 아세탈의 $-CH_2$; 4.17(d, J = 18Hz, 1H) 및 4.36(d, J = 18Hz, 1H): 21번 위치의 CH_2; 5.36(m, 1H): 6번 위치의 H.

단계 D : 17α-히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,11,20-트리온

단계 C에서 얻은 화합물 0.036 g을 메탄올 1 ㎖ 및 2N 염산 0.2 ㎖과 혼합시켰다. 혼합물을 4시간 동안 계속 교반시키고, 침전을 분리시키고 건조시켰다. 목적 화합물 0.012 g을 얻었다. 모액을 농축시켜 다량의 목적 화합물을 얻었다.

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 3610-3480 cm^{-1} (17번 OH), 1706 cm^{-1} (11번 C=O 및 20번 C=O); 1667 cm^{-1} (3번 공액 C=0); 1617 cm^{-1} (△4, 5).

NMR 스펙트럼($CDCl_3$, 200 ㎒, ppm)

0.67(s): 18번 위치의 CH_3; 1.41(s): 19번 위치의 CH_3; 3.44(s): O-CH_3; 3.47(s): 17번 위치의 OH; 4.19(d) 및 4.31(d): 21번 위치의 CH_2; 5.74: 4번 위치의 H.

실시예 4 : 17α-히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,11,20-트리온

단계 A : 17,20-에폭시-20-시아노-21-히드록시-프레근-4-엔-3,11-디온

실시예 1에 기재된 바와 같이 하여 얻은 화합물 4.1 g, 메탄올 80 ㎖ 및 염화메틸렌 7 ㎖를 불활성 기체 분위기 하에서 함께 혼합시켰다. 2N 염산 20 ㎖를 첨가시키고 혼합물을 실온에서 4시간 동안 계속 교반시켰다. 형성된 결정을 분리시키고 메탄올-물 혼합물(8-2) 및 이어서 물로 세척하였다. 모액을 농축시켜 다량의 생성물을 단리하였다. 건조시킨 후 생성물을 용출제로서 클로로포름-이소프로판올 혼합물(95-5)을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피시켜 정제함으로써 목적 화합물 3.3 g을 얻었다. 융점=256 ℃

IR 스펙트럼($CHCl_3$)

흡수띠 : 3310 cm^{-1} (OH), 1703 및 1654 cm^{-1} (C=O); 1612 cm^{-1} (C=C).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 ㎒, ppm)

1.04(s) : 18 위치의 CH_3; 1.42(s): 19 위치의 CH_3; 3.84(AB계) : $-CH_2OH$; 5.74(s): 4 위치의 H.

$C_{22}H_{27}O_4N$ (369.52)에 대한 원소

C%H%N%

이론치 :71.47.33.8

실측치 :71.37.33.5

단계 B : 17,20-에폭시-20-시아노-21-메톡시-프레근-4-엔-3,11-디온

상기 단계 A에서 얻은 화합물을 출발물질로하여 실시예 3의 단계 A에 기재된 방법에 따라 21번 위치의 에테르를 제조하였다.

단계 C : 17α-히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,11,20-트리온

상기 단계 B에서 얻은 화합물을 출발물질로하여 실시예 3의 단계 B에 기재한바와 같이 17,20-에폭시-20-카르바모일-21-메톡시-프레근-4-엔-3,11-디온을 중간단리시키고, 이어서 이 화합물을 실시예 3의 단계 C에 기재한 바와 같이 호프만 분해 반응에 따라 자벨수(Javel water)로 처리시킴으로써 다시 말해서 20-카르바모일 화합물의 중간 단리시킴 없이 호프만 분해 반응을 수행함으로써 실시예 3의 단계 D에서 얻는 화합물과 동일한 목적 화합물을 얻었다.

실시예 5 : 11β,l7α-디히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,20-디온

단계 A : 11β-히드록시-17,20-에폭시-20-시아노-21-메톡시-프레근-5-엔-3-온 시클릭 3,3-(1,2-애탄티일)아세탈

실시예 2에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 실시예 3의 단계 A에 기재한 바와 같이 반응을 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

단계 B : 11β,17α-디히드록시-21-메톡시-프레근-5-엔-3,20-디온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈

상기 단계 A에서 얻은 화합물을 출발물질로하여 실시예 3의 단계 B에 기재한 바와 같이 11β-히드록시-17,20-에폭시-20-카르바모일-21-메톡시-프레근-5-엔-3-온 시클릭 3,3-(1,2-에탄디일)아세탈을 중간 단리시키고, 이어서 이 화합물을 실시예 3의 단계 C에 기재한 바와 같이 호프만 분해 반응에 따라 자벨수로 처리함으로써, 다시 말해서 20-카르바모일 화합물의 중간 단리없이 호프만 분해 반응을 수행함으로써 반응을 수행하였다.

단계 C : 11β,17α-디히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,20-디온

상기 단계 B에서 얻은 화합물을 출발물질로하여 실시예 3의 단계 D에 기재한 바와 같이 반응을 수행하여 목적 화합물을 얻었다.

실시예 6 : 11β,17α-디히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,20-디온

단계 A : 11β-히드록시-17,20-에폭시-20-시아노-21-히드록시-프레근-4-엔-3-온

실시예 2에서 얻은 화합물 3g, 메탄올 66 ㎖ 및 염화메틸렌 10 ㎖를 불활성 기체 분위기 하에 함께 혼합시켰다. 2N 염산 15 ㎖를 첨가시키고 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 계속 교반시켰다. 결정을 분리시키고, 메탄올-물 혼합물(75-25), 이어서 물로 세척하고, 모액에서 침전된 결정을 분리시키고 물로 세척시킨 후 최종적으로 모액을 농축시키고, 형성된 결정을 다시 분리시키고 물로 세척하였다. 모든 결정들을 건조시키고 메탄올로 재결정시켰다. 목적 화합물 1g을 얻었다.

IR 스펙트럼 ($CHCl_3$)

흡수띠 : 3485 ㎝$^{-1}$ (OH/NH 영역), 2240 ㎝$^{-1}$ (C≡N), 1628 및 1610 ㎝$^{-1}$ (공액 C=O).

NMR 스펙트럼 ($CDCl_3$, 300 ㎒, ppm)

1.34(s) : 18번 위치의 CH_3; 1.50(s): 19번 위치의 CH_3; 3.81(d): 11번 위치의 OH; 3.76 및 3.88 (AB계): 21번 위치의 CH_2; 4.45: 11번 위치의 H; 5.69(s): 4번 위치의 H; 7.18: 이동성 H.

$C_{22}H_{29}O_4N$ (371.52)에 대한 원소 분석치

C%H%N%

이론치 :71.127.863.77

실측치 :71.007.903.70

단계 B : 11β-히드록시-17,20-에폭시-20-시아노-21-메톡시-프레근-4-엔-3-온

21번 위치의 에테르를 상기 단계 A에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 실시예 3 단계 A에 기재된 방법에 따라 목적 화합물을 제조하였다.

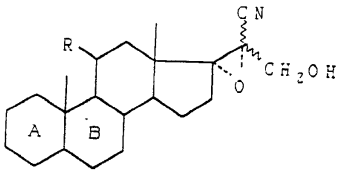
단계 C : 11β,17α-디히드록시-21-메톡시-프레근-4-엔-3,20-디온

상기 단계 B에서 얻은 화합물을 출발물질로 하여 실시예 3의 단계 B에서 기재한 바와 같이 11β-히드록시-17,20-에폭시-20-카르바모일-21-메톡시-프레근-4-엔-3-온을 중간 단리시킨 다음 이 화합물을 호프만 분해 반응에 따라 자벨수로 처리함으로써, 또는 다시말해서 실시예 3의 단계 C에 기재한 바와 같이 20-카르바모일 화합물의 중간 단리없이 호프만 분해 반응을 수행함으로써 실시예 5의 단계 C에서와 동일한 목적 화합물을 얻었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

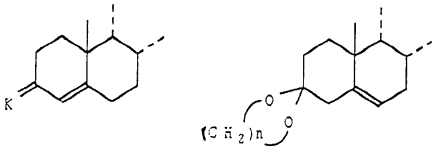
하기 일반식 (I)의 화합물.

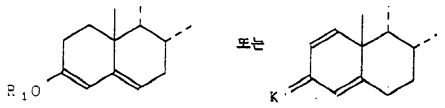


(I)

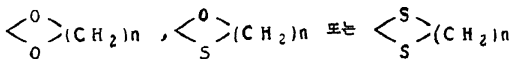
상기 식에서, R은 옥소 또는 β-히드록시기이고,

고리 A 및 B는 하기 식





[식 중, n은 2 또는 3이고, K는 옥소기 또는 하기 식

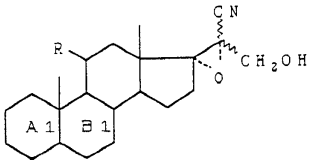


(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기이고, R_1은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K'은 옥소기이거나 또는 옥심, 히드라존 또는 세미카르바존 형태의 보호기임]의 잔기이고,

파선은 이성질체 혼합물을 나타낸다.

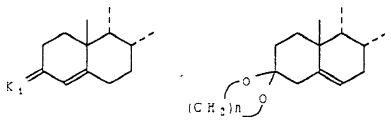
청구항 2.

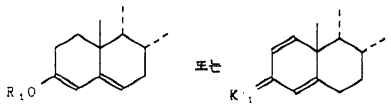
제1항에 있어서, 하기 일반식 (I_1)에 대응하는 것인 화합물.



(I_1)

상기 식에서, R 및 파선은 상기 정의한 바와 동일하고, 고리 A_1 및 B_1는 하기 식

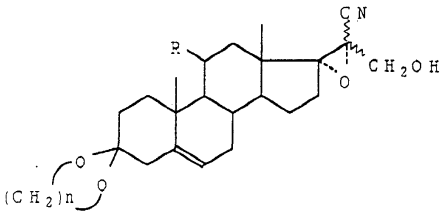




(식 중, n 및 R_1은 상기 정의한 바와 동일하고, K_1 및 K_1'은 상기한 바와 같은 옥소기 보호기임)의 잔기이다.

청구항 3.

제1항 또는 2항에 있어서, 하기 일반식 (I'_1)에 대응하는 것인 화합물.

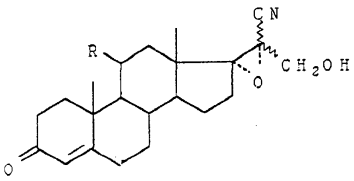


(I′1)

상기 식에서, R, n 및 파선은 상기 정의한 바와 동일하다.

청구항 4.

제1항에 있어서, 하기 일반식 (I2)에 대응하는 것인 화합물.

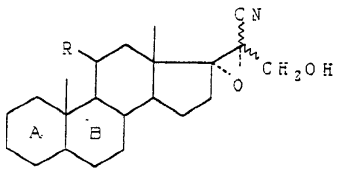


(I2)

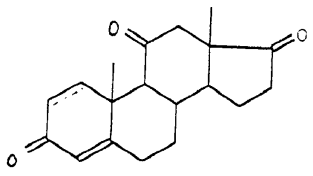
상기 식에서, R 및 파선은 상기 정의한 바와 동일하다.

청구항 5.

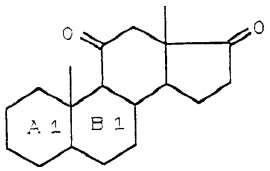
하기 일반식 (II)의 화합물 (식 중, 점선은 임의적인 제2 탄소-탄소결합임)의 3번 위치의 케톤 관능기를 보호시켜 하기 일반식 (III)의 화합물을 얻고, 이 화합물 (III)을 하기 일반식 (IV)의 알킬 시안아세테이트로 처리시켜 하기 일반식 (V)의 화합물을 얻고, 이 화합물 (V)를 에폭시화제로 처리시켜 하기 일반식 (VI)의 화합물을 얻고, 이 화합물 (VI)의 에스테르 관능기를 환원시켜 하기 일반식 (I1a,)의 화합물을 얻거나, 또는 일반식 (I1a)의 화합물의 3번 위치의 케톤 관능기를 탈보호시켜 하기 일반식 (I2)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는, 제1항에 기재된 일반식 (I)의 화합물의 제조 방법.



(I)

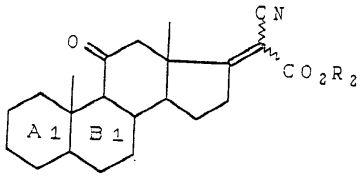


(II)

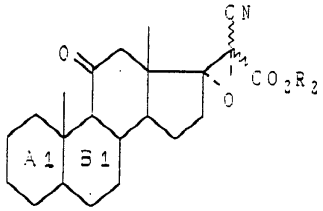


(III)

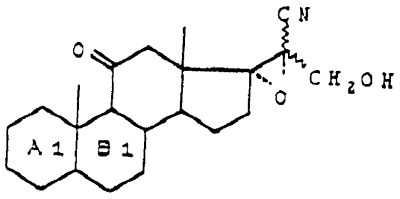
$N \equiv C - CH_2 - CO_2R_2$ (IV)



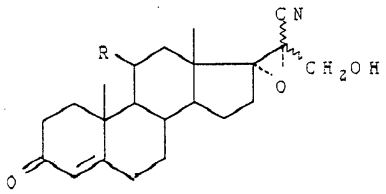
(V)



(VI)



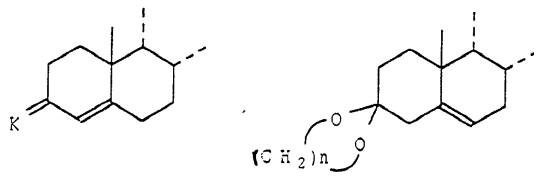
(I_{1a})

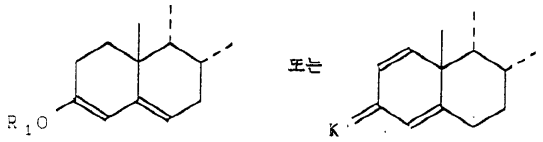


(I_2)

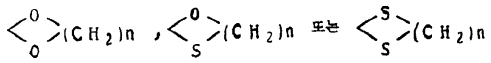
상기 각 식에서, R은 옥소 또는 β-히드록시기이고,

고리 A 및 B는 하기 식



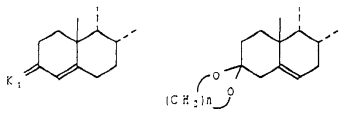


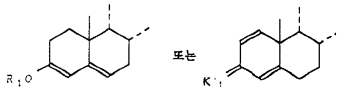
[식 중, n은 2 또는 3이고, K는 옥소기 또는 하기 식



(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기이고, R_1은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K'은 옥소기이거나 또는 옥심, 히드라존 또는 세미카르바존 형태의 보호기임]의 잔기이고,

고리 A_1 및 B_1은 하기 식





(식 중, n 및 R_1은 상기 정의한 바와 동일하고, K_1 및 K_1'은 상기한 바와 같은 옥소기 보호기임)의 잔기이고,

파선은 이성질체 혼합물을 나타내고,

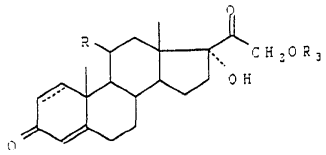
R_2는 탄소수 1 내지 6의 알킬기이다.

청구항 6.

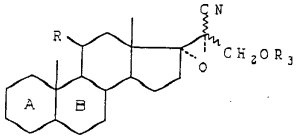
제5항에 있어서, 3번 위치의 케톤 관능기가 에틸렌 케탈 형태로 보호되고, 에폭시화제가 과산화수소이고, 반응이 염기성 매질 중에서 수행되고, 에스테르 및 케톤 관능기의 환원제가 알칼리 보로하이드라이드인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

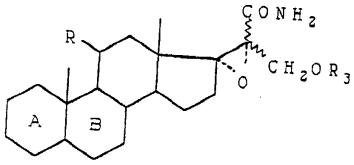
일반식 (I)의 화합물의 21번 위치의 히드록시 관능기를 보호시켜 하기 일반식 (Ⅶ)의 화합물을 얻고, 이 화합물 (Ⅶ)의 니트릴 관능기를 수화시켜 하기 일반식 (Ⅷ)의 화합물을 얻고, 이 화합물(Ⅷ)을 호프만 분해 반응시켜 하기 일반식 (IX)의 화합물을 얻고, 적합할 경우 이 화합물(IX)의 3번 위치의 케톤 관능기를 탈보호시켜 하기 일반식(A)의 목적 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는, 하기 일반식(A)의 화합물의 제조 방법.



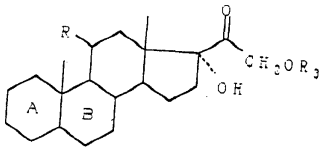
(A)



(Ⅶ)



(Ⅷ)



(IX)

상기 각 식에서, R, 고리 A 및 B는 상기 정의한 바와 동일하며, R_3은 히드록시기의 보호기이고, 점선은 임의적인 제2 탄소-탄소 결합이다.

청구항 8.

제7항에 있어서, 분해가 일반식 (Ⅷ)의 아미드의 중간 단리없이 수행되는 방법.

청구항 9.

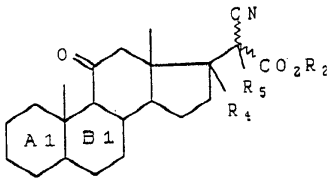
제7항 또는 8항에 있어서. 히드록시기의 보호기가 에테르 잔기, 바람직하기로는 탄소수 1 내지 6의 알킬기인 방법.

청구항 10.

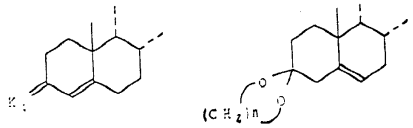
제7항 또는 8항에 있어서, 니트릴 관능기의 수화 반응이 극성 용매 중의 수성무기 염기의 작용에 의해 수행되는 방법

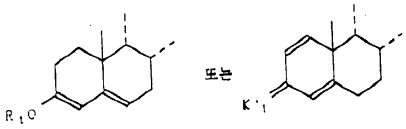
청구항 11.

하기 일반식의 화합물.

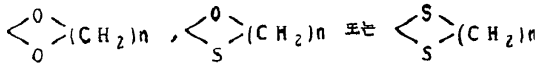


상기 식에서, 고리 A_1 및 B_1 은 하기 식





[식 중, n은 2 또는 3이고, R_1 은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K_1 및 K_1 '은 하기 식



(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기임]의 잔기이고,

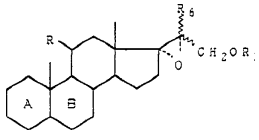
R_2 는 탄소수 1 내지 6의 알킬기이고,

R_4 및 R_5 는 함께 α 위치에 탄소-탄소 결합 또는 에폭시를 형성하고,

파선은 이성질체 혼합물을 나타낸다.

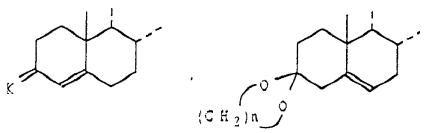
청구항 12.

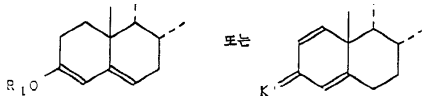
하기 일반식의 화합물.



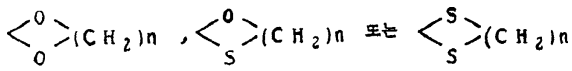
상기 식에서, R은 옥소 또는 β-히드록시기이고,

고리 A 및 B는 하기 식





[식 중, n은 2 또는 3이고, K는 옥소기 또는 하기 식



(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기이고, R_1은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K'은 옥소기이거나 또는 옥심, 히드라존 또는 세미카르바존 형태의 보호기임]의 잔기이고,

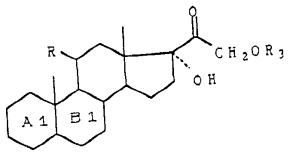
파선은 이성질체 혼합물을 나타내고,

R_3은 히드록시기의 보호기이고,

R_6은 시아노기 또는 카르바모일기이다.

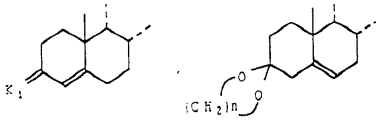
청구항 13.

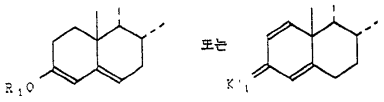
하기 일반식의 화합물.



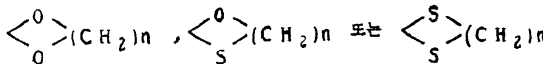
상기 식에서, R은 옥소 또는 β-히드록시기이고,

고리 A_1 및 B_1는 하기 식





[식 중, n은 2 또는 3이고, R_1은 에테르 또는 에스테르 잔기이고, K_1 및 K_1'은 하기 식

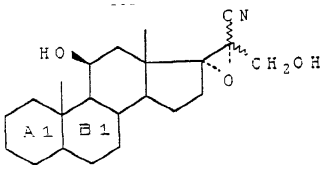


(식 중, n은 상기 정의한 바와 동일함)의 옥소기 보호기임]의 잔기이고,

R_3은 히드록시기의 보호기이다.

청구항 14.

제5항에 있어서, 상기 화합물(I_{1a})의 11번 위치의 케톤 관능기를 환원시켜 하기 일반식 (I_{1b})의 화합물을 얻거나, 또는 일반식 (I_{1b})의 화합물의 3번 위치의 케톤 관능기를 탈보호시켜 상기 일반식 (I_2)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 방법.



(I_{1b})

(상기 식에서, A_1 및 B_1은 제5항에 정의된 바와 같음)