

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07J 9/00
C07J 17/00

(45) 공고일자 1997년04월 15일
(11) 공고번호 97-005317

(21) 출원번호	특 1989-0701171	(65) 공개번호	특 1989-0701613
(22) 출원일자	1989년 10월 27일	(43) 공개일자	1989년 12월 21일
(86) 국제출원번호	PCT/FR 88/000527	(87) 국제공개번호	WO 89/03839
(86) 국제출원일자	1988년 10월 27일	(87) 국제공개일자	1989년 05월 05일

(30) 우선권주장 14806 1987년 10월 27일 프랑스(FR)
라보라뜨와르 페라멕스 에스. 아. 루제그농 프랑스와
모나코왕국 블바아르 샤텔레-III .2

(72) 발명자 피아스코. 알랭
프랑스공화국 에프-06100 니스 아브 뉘 프레데릭-미스트랄 19 "라 시미
양"
나스라우이. 모하메드. 네이브
프랑스공화국 에프-06100 니스 바. 10 아브 뉘 아쉬.-뒤낭 103

(74) 대리인 남상선

심사관 : 신동인 (책자공보 제4943호)

(54) 19-노르 프로게스테론의 유도체, 이들을 생성시키는 방법 및 이들을 혼입시킨 제약조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

19-노르 프로게스테론의 유도체, 이들을 생성시키는 방법 및 이들을 혼입시킨 제약조성물

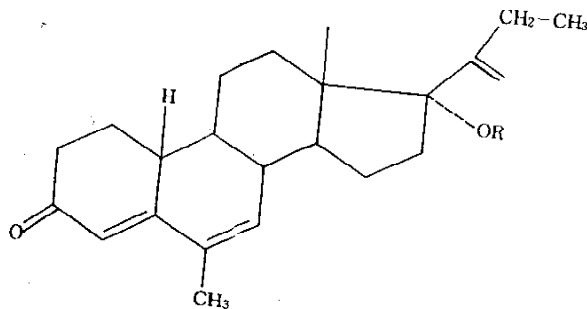
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 17번 탄소위치에 3개의 탄소원자를 함유한 곁사슬을 갖는 19-노르 프로게스테론의 신규 유도체들에 관한 것이다.

좀더 정확하게 말하면, 본 발명은 스테로이드상에서 6번 탄소위치에 메틸기를 가지고, 17번 탄소위치에 유리되고 에테르화 또는 에스테르화된 수산기를 갖는 19-노르 프로게스테론의 유도체를 주제물질로서 가지며, 17β-의 탄화수소 곁-사슬은 프로판온-3 사슬이다.

특히, 본 발명은 다음 일반식(1)을 갖는 19-노르 프로게스테론의 신규 유도체를 주제물질로서 갖는다:

화학식 1



(1)

상기식에서, R은 수소원자, 저급 알킬기, 메톡시메틸기, 테트라히드로피란일기, 또는 C₁ 내지 C₁₀ 을 갖는 지방족 또는 방향족 유기 카르복실산 또는 탄산의 아실 잔기이다.

특히, 본 발명은 바람직한 화합물인 다음 화합물에 관한 것이다.:

- 17 α -히드록시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔
- 17 α -아세톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔
- 17 α -부틸톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔
- 17 α -테트라히드로피란일톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔
- 17 α -카프로일톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔
- 17 α -헵타노일톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔

상기의 화합물들은 순수한 황체 호르몬 특성을 가지는 강력한 황체 호르몬제인 노메게스트롤 (Nomegestrol)과 같은, 6번 탄소위치에 메틸 치환기를 갖는 19-노르 프로게스테론의 유도체로 이미 발표되어 있다.

이들 화합물은 이미 공지된 19-노르 프로게스테론의 유도체들이며, 17번 탄소위치에서 3개의 탄소원자를 함유하는 이들의 유도체, 즉 3,20-디옥소 17 α , 21-디메틸 19-노르 프레그나, 4,9-디엔은 프랑크 특허 제2,077,877호에 발표되어 있다. 이러한 종류의 화합물들은 저급 동족체와 비교하여 단지 약한 유사황체 호르몬 특성을 나타낸다.

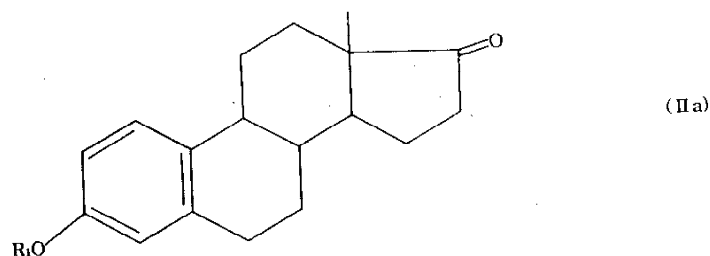
현재, 일반식(1)의 화합물은 주로 경구를 통하여 매우 흥미있는 유사황체 호르몬 특성을 나타내며, 프로게스테론의 수용체에 대한 이들 화합물의 강력한 결합은 강한 황체 호르몬 활성을 제공한다는 것이 발견되었다.

이러한 신규 화합물의 효율은 두 개의 거대한 치환기, 즉 6번 탄소위치에서의 메틸기 및 21번 탄소위치에서 메틸기를 갖는 스테로이드 고리 구조에 기인될 수 있으며, 이러한 위치에서의 치환은 수용체 부위에 대한 결합능력을 변환시키지 않으면서, 환원효소 또는 수소화 효소를 통해 생체내에서 화합물의 물질대사를 방해 또는 억제한다.

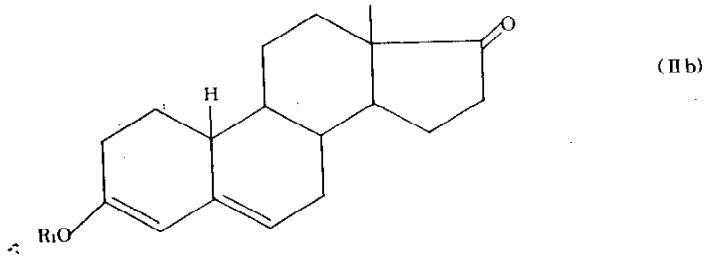
일반식(1)의 화합물에서, 치환기 R는 예를 들어 메틸, 에틸 또는 이소프로필과 같은 저급 알킬기일 수 있다. 이 치환체는 또는 알킬 또는 아릴카르복실산으로 부터의 아실 잔기, 예컨대 아세틸 잔기, 프로피온일잔기, 부틸릴 잔기, 펜타노일 잔기, 헥사노일 잔기, 벤조일 잔기 또는 나프토일 잔기일 수 있다. 더 나아가서, 이 치환체는 크로톤산, 세네시오산, 또는 2-메틸 펜텐산과 같은 불포화산 또는 시클로헥실탄산 또는 시클로펜틸탄산과 같은 시클로알킬탄산으로부터 유도될 수 있다.

본 발명은 또한 일반식(1)의 화합물의 제조방법에 관한 것이며, 이 방법에서는 다음 일반식(IIa)의 3-알콕시 에스트라 1,3,5-트리엔 및 다음 일반식(IIIb)의 3-알콕시 에스트라 3,5-디엔으로 이루어지는 그룹에서 선택된 17-케토 18-메틸 고나 디엔을 다음의 일반식(A)의 (트리아릴 프로필)포스포늄 할라이드 또는 이것의 상응하는 다음 일반식(B)의 일리드와 반응시켜, 다음 일반식(IIIa)의 에스트라 1,3,5-트리엔 유도체 및 다음 일반식(IIIb)의 에스트라 3,5-디엔 유도체로 이루어지는 그룹으로부터 선택된 프로필리덴 유도체를 생성시키고, 일반식(IIIa)의 화합물을 버어치법(Birch's Method)에 따라 수소화시켜 3-옥소 에스트라 4-엔을 생성하고, 이 화합물을 산성매질내에서 알킬화제와 반응시켜 일반식(IIIb)의 화합물로 전환시키고, 일반식(IIIb)의 화합물을 빌스메이어-헥크 형태의 포르밀 화제와 반응시켜 다음 일반식(IV)를 갖는 대응하는 6-포르밀화 유도체를 생성시키고, 혼합된 알칼리 금속 수소화물에 의해 상기의 6-포르밀화 유도체를 환원시킨 다음 이렇게 생성된 6-히드록시 메틸화 유도체를 산성매질내에서 탈수시켜 다음 일반식(V)의 3-옥소 6-메틸렌 유도체를 생성시키고, 이 일반식(V)의 화합물을 이성질화 촉매와 반응시켜 이성질화 시켜서 다음 일반식(VI)의 3-옥소 6-메틸 에스트라 4,6-디엔 유도체를 생성시키고, 이 일반식(IV)의 화합물을 사산화 오스뮴, 및 N-옥시드의 히드록소산화물로부터 제조된 비스-히드록시화 시약을 사용하여 비활성 매질중에서 비스-히드록실화 시켜 상응하는 다음 일반식(C)의 17 α -히드록시 20-케톤 유도체를 생성시키고, 이 유도체를 염기성 매질 내에서 알킬 할로겐화물에 의해 알킬화 시킬 수 있거나, 또는 산성매질내에서 디히드로피란을 사용하여 테트라히드로피란일화 시킬 수 있거나, 또는 산성시약의 존재하에 카르복실산 또는 탄산의 작용기 유도체를 사용하여 아실화 시킬 수 있다:

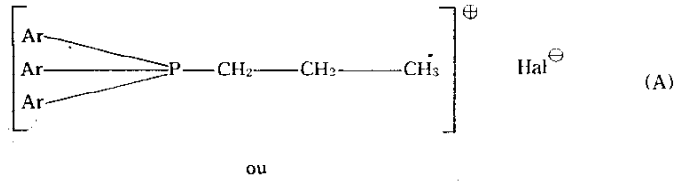
화학식 2a



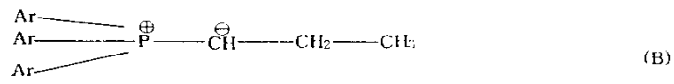
화학식 2b



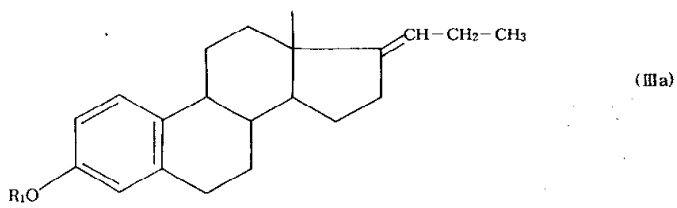
[화학식 a]



[화학식 b]

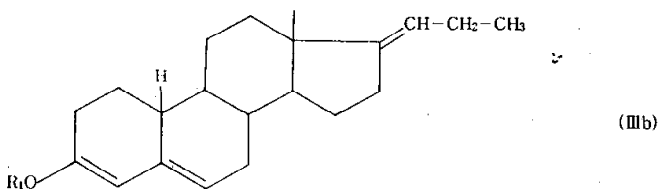


화학식 3a



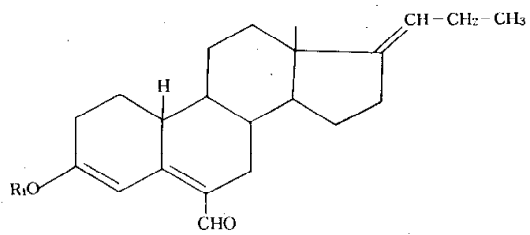
(E 또는 Z 이성질체의 형태로)

화학식 3b



(E 또는 Z 이성질체의 형태로)

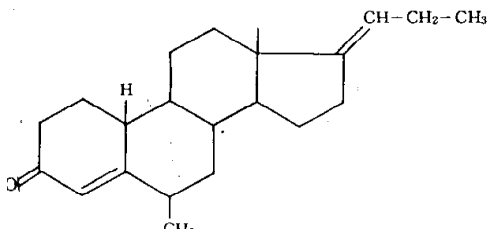
화학식 4



(IV)

(E 또는 Z 이성질체의 형태로)

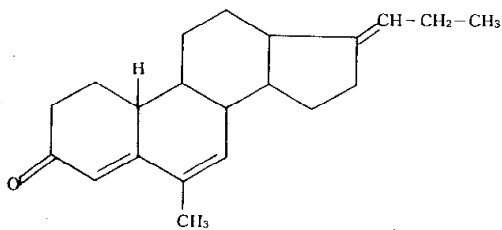
화학식 5



(V)

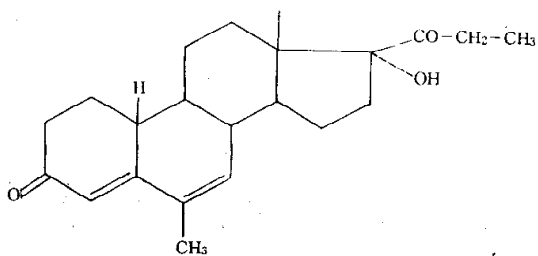
(E 또는 Z 이성질체의 형태로)

화학식 6



(VI)

(E 또는 Z 이성질체의 형태로)



(C)

상기식에서 R¹은 C₁-C₆의 저급 알킬기이고, Ar은 비치환 또는 치환된 페닐기이고, Hal은 플루오린과 다른 할로겐 원자이다.

트리아릴 프로필 포스포늄 할라이드 또는 이것의 일리드와 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물의 반응은 주로 17번 탄소위치에서 Z이성질체를 유도한다. 그러나, 단지 제한된 양으로 생성되는 E이성질체는 물리적인 방법을 사용하여 분리될 수 있으며, 본 합성의 추가의 단계들이 Z이성질체 또는 E이성질체를 가지고 뚜렷한 차이없이 수행될 수 있다.

본 발명에 따르는 방법은 바람직한 다음의 특징에 의해 정의될 수 있다:

1. 트리아릴 프로필 포스포늄 할라이드와 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 17-옥소고난의 반응을 극성 용

매중의 염기성 매질중에서 수행한다.

2. 염기성 시약으로는 수소화나트륨, 리튬 이소프로필아미드, 3차-부틸산 칼륨 또는 나트륨아미드가 있다.
3. 극성용매로는 디메틸술폰, 또는 헥사메틸 포스포트리아미드가 있다.
4. 버어치 방법에 따른 일반식(IIIa)의 화합물의 환원을 액체 암모니아 중에서의 환원에 이은 염산과 같은 강산으로의 처리에 의해 수행한다.
5. 디메틸아닐린과 같은 3차-아민 또는 디메틸 포름아미드와 같은 이치환된 아미드와 옥시염화인 사이의 반응에 의해 빌스메이어-헵크 시약(Vilsmeier-Hack's reagent)을 조한다.
6. 6-포르밀화 화합물의 환원을 알루미늄 수소화 알칼리 금속 또는 수소화 붕소 알칼리 금속을 사용하여 고리형 에테르 또는 알칸올과 같은 비-반응성 용매내에서 수행한다.
7. 6-메틸렌 유도체의 6-히드록시 메틸화 유도체의 탈수반응은 이것을 염산, 과염소산 또는 황산과 같은 강산으로 처리함으로써 수행한다.
8. 이성질화 시약으로는, 비활성 담체상 위에서, 흡수된 백금족 금속, 예컨대 석탄상의 팔라듐, 석탄상의 백금, 또는 탄산칼슘상의 팔라듐이 있다.
9. 비스-히드록실화 반응을 사산화 오스뮴, 및 트리메틸아민의 N-옥시드, 트리메틸아민의 N-옥시드 또는 모르폴린의 N-옥시드와 같은 3차 또는 2차 아민의 N-옥시드의 히드로과산화물을 사용하여 수행한다.
10. 17 α -히드록시 유도체의 아실화 반응을 염산 또는 황산과 같은 강한 무기산 또는 삼플루오르화 붕소와 같은 루이스산의 존재하에서 산의 무수물 또는 염화물에 의해 수행한다.
11. 17 α -히드록시 유도체의 알킬화 반응을 비활성 용매내에서 P-톨루엔 술폰산의 존재하에 메톡시메탄올 또는 디히드로피란에 의해 수행한다.

본 발명은 또한 혼합물의 형태로 또는 제약적으로 허용되는 비활성 비-독성 담체 또는 부형약과 함께 적어도 하나의 일반식(I)의 화합물을 활성성분으로서 함유하는 제약조성물도 포함한다.

이러한 제약조성물들은 비경구적 투여경로, 경구적 투여경로, 직장 투여경로, 경점막 투여경로(permucous way), 경피 투여경로, 또는 경비 투여경로를 통하여 투여된다.

비경구적 투여에 대해, 일반식(I)의 화합물은 디-용량 플라스크 또는 자동-주입 주사기에서, 앰플에 충전된 주입성 용액 또는 현탁액의 형태로 제공된다.

경구적 경로에 의해 투여하는 경우, 일반식(I)의 화합물은 피복되었거나 피복되지 않은 정제, 당의 정, 소프트 젤라틴 캡슐, 캡슐, 알약, 분말 또는 과립의 형태로 제공된다.

직장경로에 의해 투여하는 경우, 일반식(I)의 화합물은 직장좌약 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

경점막 경로에 의해 투여하는 경우, 일반식(I)의 화합물은 크림과 같은 유상용액으로서, 겔로서 또는 캡슐의 형태로 조제된다. 일반식(I)의 화합물을 분무제 또는 겔의 형태로 비점막 또는 질점막을 통하여 투여하는 것이 가능하다.

경피경로에 의해 투여하는 경우, 일반식(I)의 화합물은 벤질 알코올, 디메틸술폰 또는 아존^(r)(Azon^(r))과 같은 침투용매내에서 용액으로서 또는 크림으로서 조제된다.

이러한 제약조성물들은 월경이기능, 월경곤란증, 월경전기 증후군 및 폐경기 장애와 같은 황체 부전증과 연관된 부인과학 질병을 치료하기 위한 치료용도를 제공한다.

보통의 복용량은 1회마다 0.05 내지 25mg의 범위이며, 하루 복용량은 0.1 내지 50mg의 범위이며, 연속적으로 또는 간헐적으로 투여한다.

본 발명은 중간 생성물로서 합성동안에 얻어지는 다음의 중간체 화합물로 확대된다:

-일반식(IV)를 가지는 6-포르밀 3-알콕시 17(20)-프로필리덴 19-노르 에스트라 3,5-디엔(E 또는 Z) 이성질체의 형태로),

-일반식(V)를 가지는 6-메틸렌 3-옥소 17(20)-프로필리덴 19-노르 에스트라 4-(E 또는 Z) 이성질체의 형태로),

-일반식(VI)를 가지는 6-메틸 3-옥소 17(20)-프로필리덴 에스트라 4,6 -디엔(E 또는 Z) 이성질체의 형태로).

하기의 실시예에는 단순히 본 발명을 예시하기 위한 것이다.

실시예 1

6,21-디메틸 17 α -히드록시 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔

단계 A: 3-알콕시 21-메틸 19-노르 프레그나 3,5,17(20)트리엔

에이.엠.크루비너(A.M. Krubiner) 및 공동-연구자들에 의해 문헌[J. Org. Chem. 33(1968) 1713]에 발표된, 3-메톡시 17-케토 에스트라 1,3,5(10) 트리엔(IV)에서 출발하는 방법을 사용하여, 이들은 3-메톡시 21-메틸 에스트라 1,3,5(10) 17(20) 테트라엔(V)(융점 76° [α]_D = +59°)을 얻은 다음 계속하여 버어치-넬슨(Birch-Nelson) 방법에 따라 환원시킨 후 유동성의 담황색 오일([α]_D = +47°)의

형태로 3-케토 21-메틸 19-노르 프레그나 4,17(20) 디엔(IV)을 얻었다. 이 화합물을 오르토 포름산 트리메틸을 사용하여 메탄올 매질내에서 극미량의 p. 플루엔 술폰산의 존재하에 3-에톡시 21-메틸 19-노르 프레그나 3,5,17(20) 트리엔(VII)으로 전환시킨다. 수득율은 79%이다-융점=118℃

단계 B : 3-에톡시 6-포르밀 21-메틸 19-노르 프레그나 1,5,17(20) 트리엔-ZO이성질체(VIII)

30g의 3-에톡시 21-메틸 19-노르 프레그나 3(20) 트리엔-ZO이성질체(III) 및 300ml의 디메틸포름 아미드에 15.5ml의 옥시염화인 및 124ml의 디메틸 포름아미드로 이루어진 발스메이어-헵크 시약을 +5℃에서 부가한다. 상기의 반응 혼합물을 75분동안 교반하에 유지시키고 -여기에 140ml의 포화된 아세트산 나트륨 수용액을 부가한다. 황색결정 침전물이 생긴다. 15분동안 방치한 후에, 혼합물을 여과하고 물로 세척한다. 여과 및 세척후에, 20.2g의 3-에톡시 6-포르밀 21-메틸 19-노르 프레그나 1,5,17(20) 트리엔(ZO이성질체)(VIII)을 황색결정으로서 회수한다. 수득율은 62%이다. 순수한 화합물의 융점은 99℃이다.

선광도 $[\alpha]_D = -21.5^\circ$ (C=1% 디옥산).

단계 C:3-메틸렌 3-옥소 21-메틸 19-노르 프레그나 4,17(20) 디엔(ZO이성질체)(IX)

14.3g의 에톡시 6-포르밀 21-메틸 19-노르 프레그나 1,5,17(20) 트리엔(ZO이성질체)(VIII) 및 140ml의 메탄올을 960mg의 수소화 붕소 나트륨과 함께 0℃에서 80분동안 교반하에 유지시킨다. 그다음에, 15ml의 2N 염산용액을 천천히 부가한다. 이 혼합물을 결정이 결정이 얻어질 때까지 교반한다. 8.7g의 6-메틸렌 3-옥소 21-메틸 19-노르 프레그나 4,17(20) 디엔(ZO이성질체)(IX)을 회수한다. 수득율은 71%이다. 융점은 110-114℃이다.

선광도 $[\alpha]_D = +218^\circ$ (C=1%디옥산).

U.V. 스펙트럼 : $\lambda_{max} = 261nm$ $\epsilon = 10.600$

단계 D : 6,21-디메틸 3-옥소 19-노르 프레그나 4,6,17(20) 트리엔(ZO이성질체)(X)

350ml의 메탄올중에서 3.5g의 6-메틸렌 3-옥소 21-메틸 19-노르 프레그나 4,17(20) 디엔(ZO이성질체)(IX), 35g의 아세트산 나트륨 및 1.4g의 5% 석탄상 위의 팔라듐을 90분동안 환류시킨다. 상기의 반응매질을 여과하고, 클로로포름으로 추출하여 유기상을 물로 세척한다. 이 유기상을 실리카 위에서 크로마토그래피 정제한다. 용리액중에서 3.1g의 6,21-디메틸 3-옥소 19-노르 프레그나 4,6,17(20) 트리엔(ZO이성질체)(X)을 연한 오일의 형태로 회수한다. 수득률은 88%이다.

선광도 $[\alpha]_D = -31^\circ$ (C=1%디옥산)이다.

단계 E:6,21-디메틸 17 α -히드록시 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔

29ml의 3차-부탄올중의 2.9g의 6,21-디메틸 3-옥소 19-노르 프레그나 4,6,17(20) 트리엔(X), 테르트 부탄올중의 0.58ml의 25% 사산화 오스뮴 용액 및 4.06g의 착물 트리에틸아민 N-옥시드 히드로과산화물을 24시간동안 실온에서 교반한다. 3g의 셀라이트(celite)을 상기의 용액에 더 부가한 다음, 물 중의 2g의 아황산 나트륨 용액에 부가한다. 이러한 혼합물을 2시간동안 더 교반하에 유지시킨다. 상기의 모든 혼합물을 톨루엔으로 추출한 다음, 유기상을 크로마토그래피에 대한 실리카층 위에서 여과한다. 용리액을 증발시킨 다음, 건조한 잔류물을 뜨거운 메탄올내에 부가한다. 결정화 후에, 1.66g의 6,21-디메틸 17 α -히드록시 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔을 회수한다. 수득률은 52%이다. 융점=204℃

실시예 II

17 α -아세톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔

1g의 6,21-디메틸 17 α -히드록시 3,20-디옥소 19-노르 프레그나, 4,6-디엔, 10ml의 클로로포름, 0.8ml의 아세트산 무수물 및 0.15g의 P. 톨루엔 술폰산을 50분동안 가열하여 환류시킨다. 2ml의 메탄올 및 0.1ml의 진한 염산을 부가한 다음, 1시간 동안 더 가열하여 환류시킨다. 상기의 반응 혼합물을 클로로포름으로 추출한다. 이 클로로포름계 용액을 물로 세척한 다음, 용액을 감압하에서 증발시킨다. 잔류물을 결정화를 위하여 메탄올내에 부가한다. 780mg의 17 α -아세톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔을 회수한다. 수득률은 69%이다.

U.V. 스펙트럼 : $\lambda_{max} = 288nm$ $\epsilon = 23.400$

융점=203℃

선광도: $[\alpha]_D = -34^\circ$ (C=1%디옥산)

RMN 스펙트럼:CDCl₃ 중에서

0.68Hz C₁₈의 3H(단일선)

1.05Hz 3H(삼중선)

J=7Hz C₂₂

1.86Hz C₆의 3H(단일선) 메틸

2.08Hz 3H(단일선) CH₃CO

5.95Hz C₇의 1H(단일선) H

6.05Hz C₆의 1H(단일선) H

-동일한 방법에 따라, 6,21-디메틸 17 α -프로피오닐옥시 19-노르 프레그나 4,6-디엔올 염화 프로피오닐을 사용하여 얻었다.

-동일한 방법을 사용하여 염화 카프로일을 사용하여, 6,21-디메틸 17 α -카프로일옥시 19-노르 프레그나 4,6-디엔을 얻는다.

-동일한 방법을 사용하여 염화 트리메틸 아세틸을 사용하여, 6,21-디메틸 17 α -트리메틸 아세틸옥시 19-노르 프레그나 4,6-디엔을 얻는다.

-동일한 방법을 사용하여 염화 벤조일을 사용하여, 6,21-디메틸 17 α -벤조일옥시 19-노르 프레그나 4,6-디엔을 얻는다.

-동일한 방법을 사용하여 염화 모노클로로아세틸을 사용하여, 6,21-디메틸 17 α -클로로아세틸옥시 19-노르 프레그나 4,6-디엔을 얻는다.

실시에 III

약리학적 연구

표지된 프로게스테론과 대비하여 자궁수용체에 대하여 측정된 프로게스테론 수용체에 대한 결합력은 본 발명에 따르는 화합물의 경우 프로게스테론의 특이 친화력의 2.5배의 특이 친화력을 나타낸다.

실시에 IV

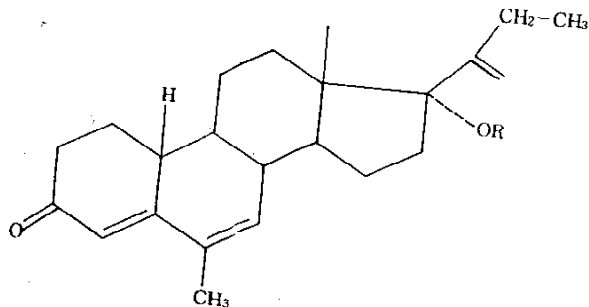
155g의 평균 질량에서 완성된 1000개의 정제에 대해, 2.5mg의 17 α -아세톡시 6,21-디메틸 3,20-디옥소 19-노르 프레그나 4,6-디엔의 정제

활성성분	2.5g
락토오스	110g
옥수수(Mals)의 전분	7.5g
옥수수(corm)의 전분	8.1g
카르복시메틸 전분(나트륨염)	4.5g
스테아르산 마그네슘	12.4g

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 (I)의 6,21-디메틸 19-노르 프레그나 디엔 화합물:



(I)

상기식에서, R은 수소원자, 저급 알킬기, 메톡시메틸기, 테트라히드로피란일기, 또는 C₁ 내지 C₁₀ 을 갖는 유기 카르복실산 또는 탄산의 아실 잔기이다.

청구항 2

제1항에 따르는 17 α -히드록시 3,20-디옥소 6,21-디메틸 19-노르 프레그나 4,6-디엔 화합물.

청구항 3

제1항에 따르는 17 α -아세톡 3,20-디옥소 6,21-디메틸 19-노르 프레그나 4,6-디엔 화합물.

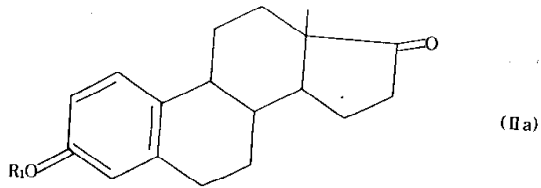
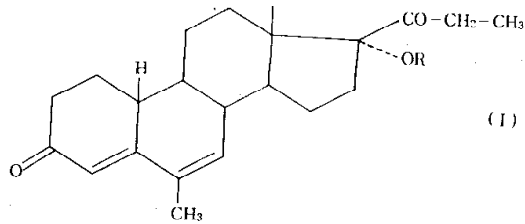
청구항 4

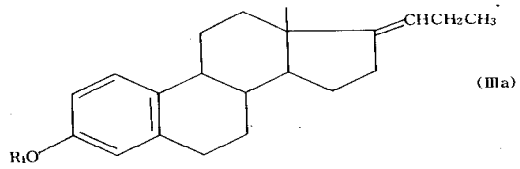
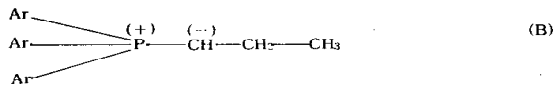
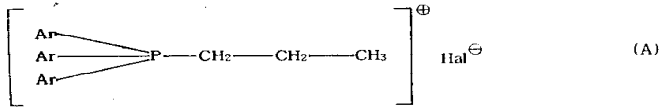
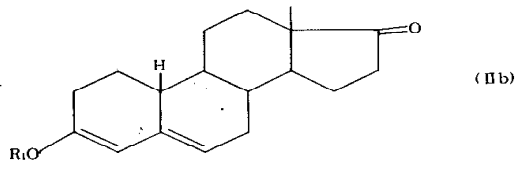
제1항에 따르는 17 α -테트라히드로피란일옥시 6,21-디메틸 19-노르 프레그나 4,6-디엔 화합물.

청구항 5

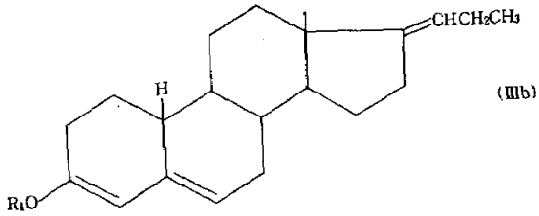
일반식 (I)의 화합물을 생성시키기 위한 방법으로서, 하기 일반식 (IIa)의 3-알콕시 에스트라 1,3,5-트리엔 및 일반식 (IIb)의 3-알콕시 에스트라 3,5-디엔으로 이루어지는 그룹에서 선택된 17-케토 18-메틸고나디엔(II)을 하기 일반식(A)의 트리아릴 프로필포스포늄 할로겐화물 또는 상응하는 하기 일

반식(B)의 일리드와 반응시켜 하기 일반식(IIIa)의 에스트라 1,3,5-트리엔 유도체 및 하기 일반식(III b)의 에스트라 3,5-디엔 유도체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 프로필리덴 유도체를 생성시키고, 일반식(IIIa)의 화합물들을 비어치법에 따라 수소화시켜 3-옥소 에스트라 4-엔을 생성시키고, 이 화합물을 산성매질내에서 알킬화제를 이용하여 일반식(IIIb)의 화합물로 전환시키고, 이 화합물을 빌스메이어-헥크 형태의 포르밀화제와 반응시켜 하기 일반식(IV)의 대응하는 6-포르밀화 유도체를 생성시키고, 이 6-포르밀화 유도체를 알칼리 금속 수소화물에 의해 환원시킨 후, 그 결과로써 생성된 6-히드록시 메틸화 유도체를 산성매질내에서 처리하여 하기 일반식(V)의 3-케토 6-메틸렌 유도체를 생성시키고, 일반식(V)의 화합물을 이성질화 촉매에 의해 이성질화시켜서 하기 일반식(VI)를 가지는 3-옥소 6-메틸에스트라 4,6-디엔 유도체를 생성시키고, 일반식(VI)의 화합물을 불활성 매질내에서 사산화 오소늄 및 히드로과산화물로부터 제조된 비스히드록 실화제를 사용하여 비스히드록실화시켜서 상응하는 하기 일반식(C)의 17 α -히드록시 20-케톤 유도체를 생성시키며, 이 유도체를 염기성 매질내에서 알킬 할로겐화물에 의해 알킬화 시킬 수 있거나, 또는 산성매질내에서 디히드로피란에 의해 테트라히드로피란일화시킬 수 있거나, 또는 산성시약의 존재하에서 카르복실산 또는 탄산의 작용기 유도체에 의해 아실화시킬 수 있음을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물을 생성시키는 방법:

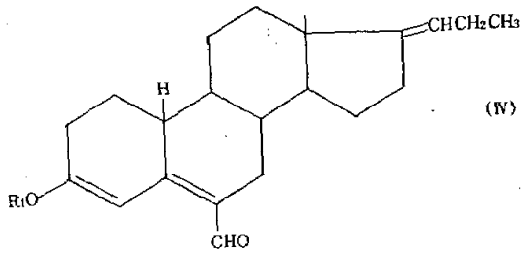




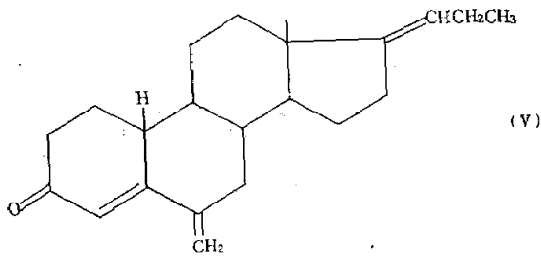
(E 또는 Z 이성질체의 형태로)



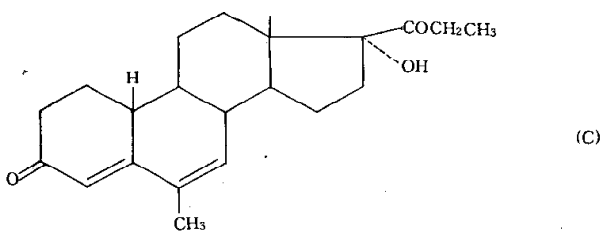
(E 또는 Z 이성질체의 형태로)



(E 또는 Z 이성질체의 형태로)



(E 또는 Z 이성질체의 형태로)



(E 또는 Z 이성질체의 형태로)

상기식에서, R은 상기 정의된 정의된 바와 같고, R¹은 C₁ 내지 C₆의 저급 알킬기이고, Ar은 페닐 또는 치환된 페닐기이고, Hal은 플루오린과 다른 할로겐 원자이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 트리아릴 프로필포스포늄 할로겐화물이 프로필트리페닐 포스포늄 브롬화물임을 특징으로 하는 방법.

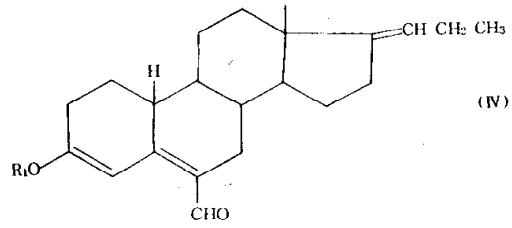
청구항 7

제5항에 있어서, 비스 히드록실화제가 사산화 오스뮴 및 트리에틸아민 N-옥시드 히드로과산화물로부터 제조됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

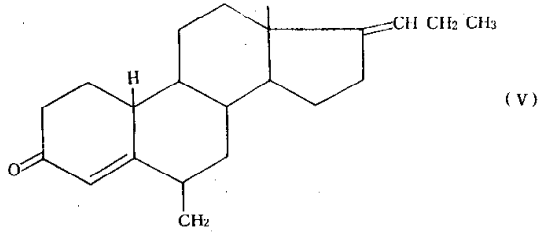
제1항에 따르는 화합물을 생성시키기 위한 중간 생성물로서, 다음의 일반식(IV)을 가지는 E 또는 Z

이상질체 형태의 6-포르밀 3-알콕시 17(20) 프로필리덴 에스트라 3,5-디엔:



청구항 9

제1항에 따르는 화합물들을 생성시키기 위한 중간 생성물로서, 다음의 일반식(V)을 가지는 6-메틸렌 3-옥소 17(20) 프로필리덴 에스트라 4-엔:



청구항 10

제1항에 따르는 화합물들을 생성시키기 위한 중간 생성물로서, 다음의 일반식(VI)을 가지는 6-메틸 3-옥소 17(20)-프로필리덴 에스트라 4,6-디엔: