



등록특허 10-2577824



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년09월13일

(11) 등록번호 10-2577824

(24) 등록일자 2023년09월08일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 495/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)
 <i>A61P 3/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 519/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 495/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/519</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7024406</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2018년01월22일
 심사청구일자 2021년01월15일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년08월21일</p> <p>(65) 공개번호 10-2019-0110575</p> <p>(43) 공개일자 2019년09월30일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/073581</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/133858
 국제공개일자 2018년07월26일</p> <p>(30) 우선권주장
 2017100522753 2017년01월22일 중국(CN)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 WO2013071169 A1
 WO2015007451 A1
 WO2016112305 A1</p> | <p>(73) 특허권자
 선샤인 레이크 파르마 컴퍼니 리미티드
 중국 523000 광둥 동관 송산 레이크 노던 인터스
 트리얼 에어리어</p> <p>(72) 발명자
 탕 완준
 중국 광둥 523871 창 안 타운 상 샤 전 안 로드
 넘버 368 동양광 하이-테크 파크
 양 신예
 중국 광둥 523871 창 안 타운 상 샤 전 안 로드
 넘버 368 동양광 하이-테크 파크
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 제일특허법인(유)</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 유준석

(54) 발명의 명칭 **티에노피리미딘 유도체 및 의약에서 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 티에노피리미딘 유도체 및 의약에서 이의 용도, 및 또한 상기 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 상기 화합물 또는 약학 조성물은 아세틸-CoA 카복실라제(ACC)를 억제하는 데 사용된다. 본 발명은 또한 이러한 화합물 및 약학 조성물의 제조 방법, 및 포유동물, 특히 인간에서 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질병의 치료 또는 예방에서 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 519/00 (2013.01)

(72) 발명자

구 정

중국 광둥 523871 동관 창 안 타운 상 샤 전 안 로드 넘버 368 동양광 하이-테크 파크

리 천루

중국 광둥 523871 창 안 타운 상 샤 전 안 로드 넘버 368 동양광 하이-테크 파크

장 종위안

중국 광둥 523871 동관 창 안 타운 상 샤 전 안 로드 넘버 368 동양광 하이-테크 파크

완 지푸

중국 광둥 523871 창 안 타운 상 샤 전 안 로드 넘버 368 동양광 하이-테크 파크

왕 샤오준

중국 광둥 523871 동관 창 안 타운 상 샤 전 안 로드 넘버 368 동양광 하이-테크 파크

장 잉준

중국 광둥 523871 동관 창 안 타운 상 샤 전 안 로드 넘버 368 동양광 하이-테크 파크

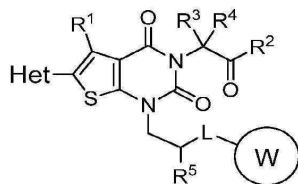
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매 화물 또는 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

Het는 옥사졸릴이고, 이때 옥사졸릴은 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환되고;

R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

R^2 는 $-OR$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

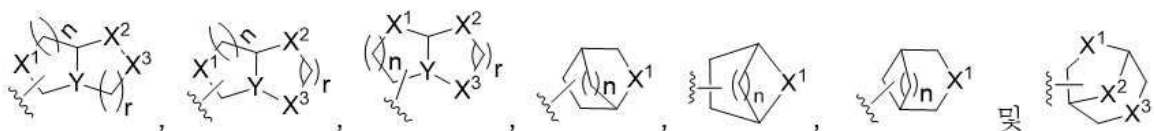
각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

L은 $-O-$, $-O-$ 메틸렌-, $-O-$ 에틸렌-, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고;

R^5 는 C_{6-10} 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고;

R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 시아노알킬 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고;

W는



중 하나의 구조를 갖고;

각각의 X^1 , X^2 및 X^3 은 독립적으로 결합, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고;

Y는 CH이고;

각각의 r 및 n은 독립적으로 1 또는 2이고;

각각의 W는 임의적으로, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 시아노알킬 및 C_{1-3} 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되는 1,

2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환되고;

각각의 R , R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이거나, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 임의적으로 옥소(=O), D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 할로알킬로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 할로알킬이고;

R^2 가 -OR 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

각각의 R , R^a 및 R^b 가 독립적으로 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이거나, R^a 및 R^b 가, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 4 내지 6원 헤테로사이클릴이 임의적으로 옥소(=O), D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 할로알킬로 치환되고;

각각의 R^3 및 R^4 가 독립적으로 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬인,

화합물.

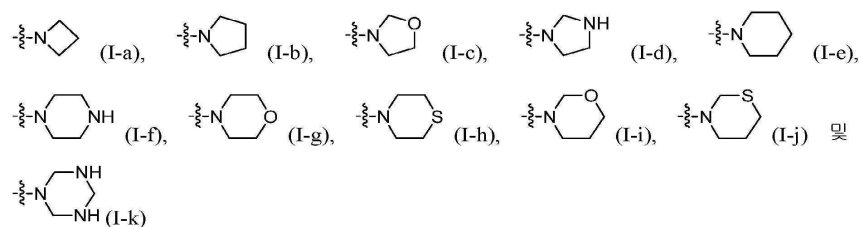
청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 이 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로에틸이고;

R^2 가 -OR 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

각각의 R , R^a 및 R^b 가 독립적으로 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이거나, R^a 및 R^b 가, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 하기 화학식 I-a 내지 I-k의 헤테로사이클릴 기로부터 선택되는 헤테로사이클릴을 형성하고:



이때 화학식 I-a 내지 I-k의 헤테로사이클릴 기가 임의적으로 옥소(=O), D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로에틸로 치환되고;

각각의 R^3 및 R^4 가 독립적으로 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 트라이플루오로메틸 또는 2-플루오로에틸인,

화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^5 가 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 및 5 또는 6원 헤테로아릴이 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고;

R^6 이 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 시아노알킬 또는 C_{1-3} 하이드록시알킬인,

화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R^5 가 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 이미다졸일, 피라졸일, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸일, 옥사다이하졸일, 티아졸일, 티아다이하졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피란일 또는 피리다진일이고, 이때 각각의 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 이미다졸일, 피라졸일, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸일, 옥사다이하졸일, 티아졸일, 티아다이하졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피란일 및 피리다진일이 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고;

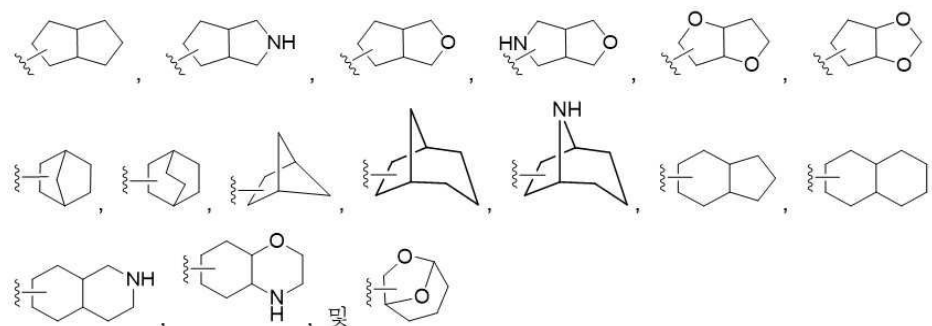
R^6 이 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 시아노메틸 또는 시아노에틸인,

화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

W가



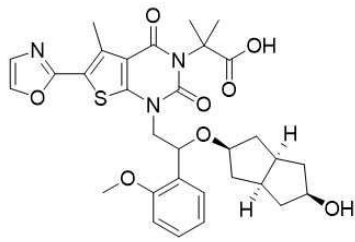
중 하나의 구조를 갖고,

각각의 W가 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, 메틸, 에틸, 이소프로필, *n*-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 메틸아미노, 시아노메틸 및 하이드록시메틸로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환되는,

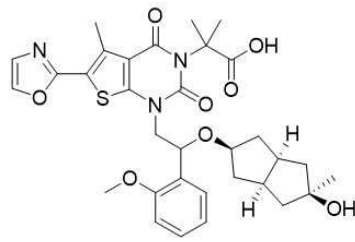
화합물.

청구항 7

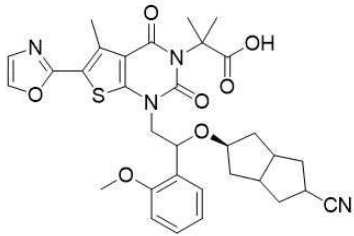
제1항에 있어서,



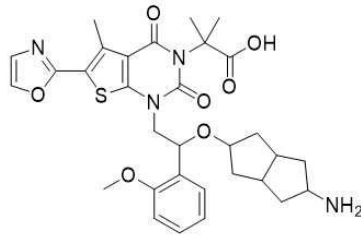
(23),



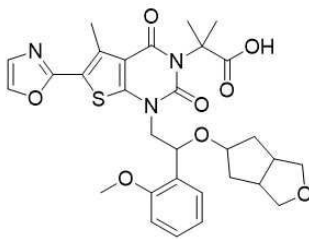
(24),



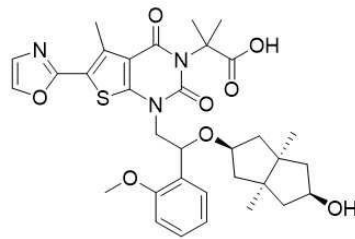
(25),



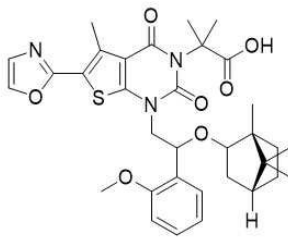
(26),



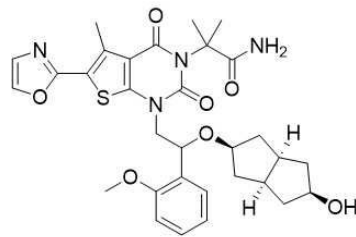
(27),



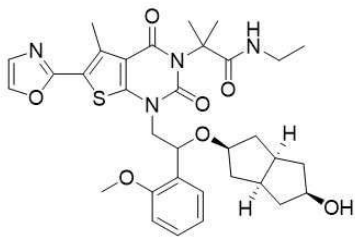
(31),



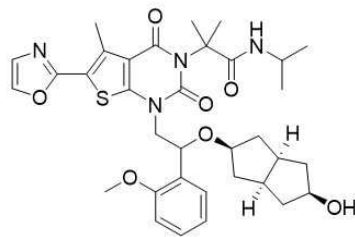
(32),



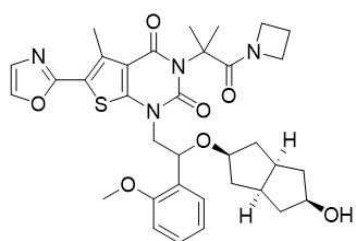
(33),



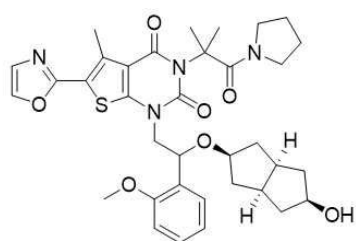
(34),



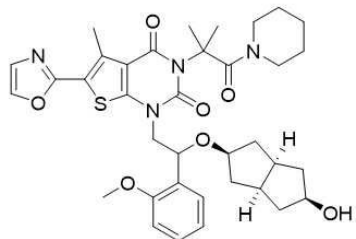
(35),



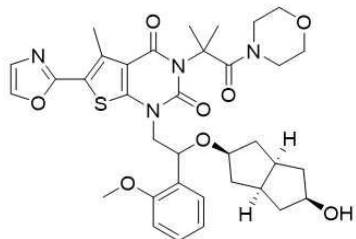
(36),



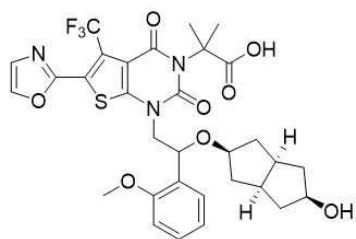
(37),



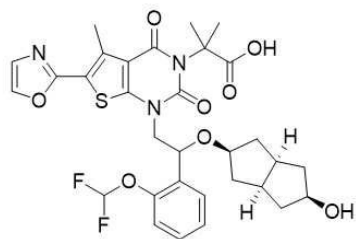
(38),



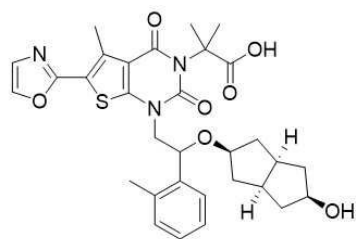
(39),



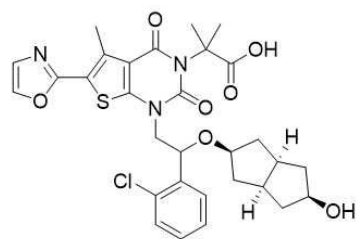
(40),



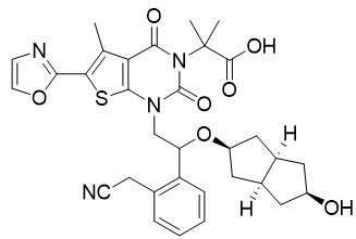
(41),



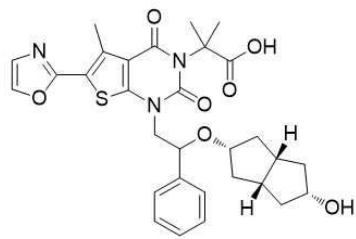
(42),



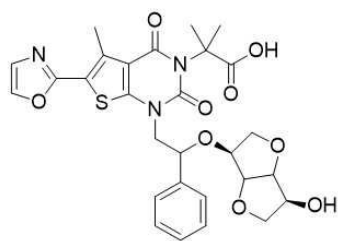
(43),



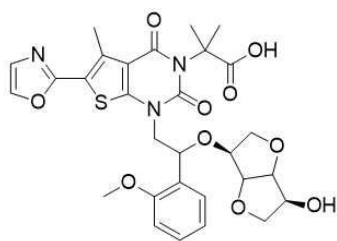
(44),



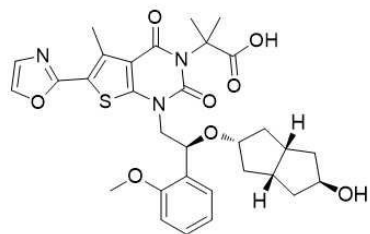
(46),



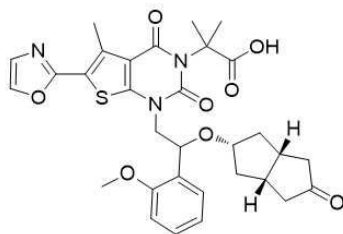
(48),



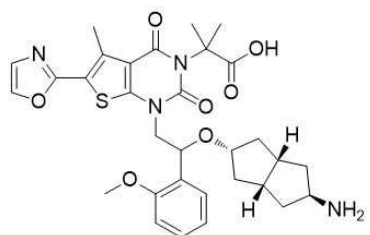
(50),



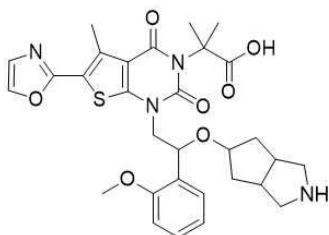
(52),



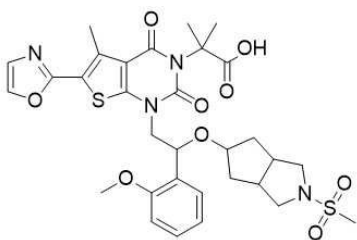
(53) ,



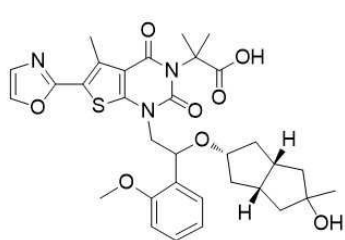
(54) ,



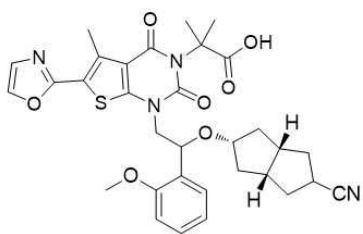
(55) ,



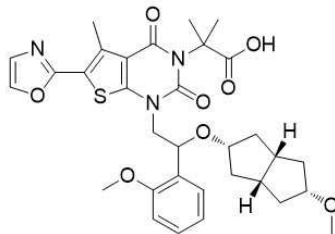
(56) ,



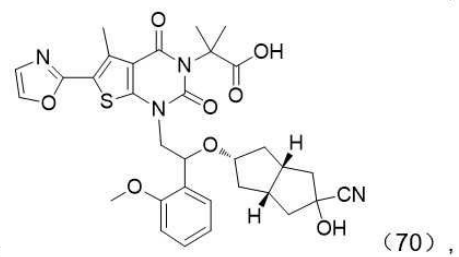
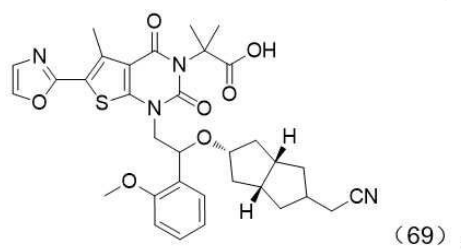
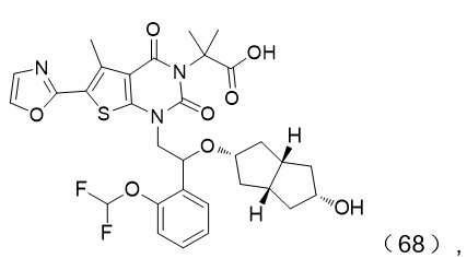
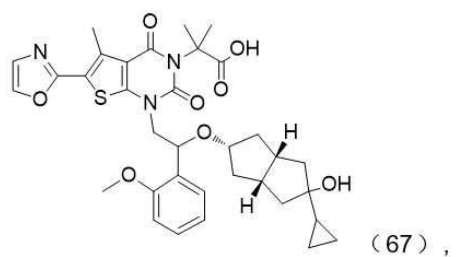
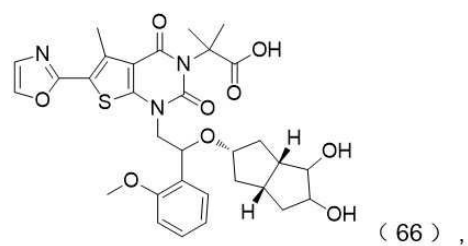
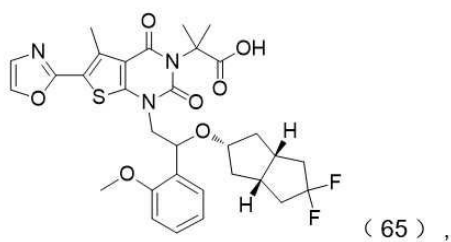
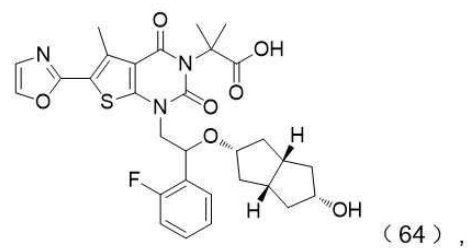
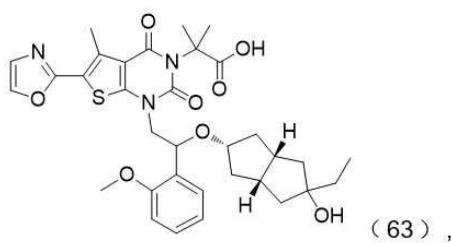
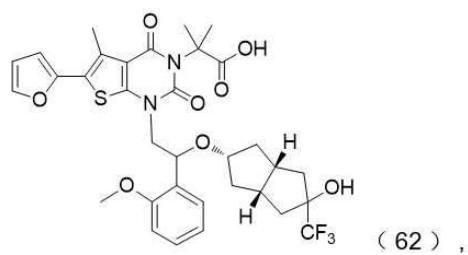
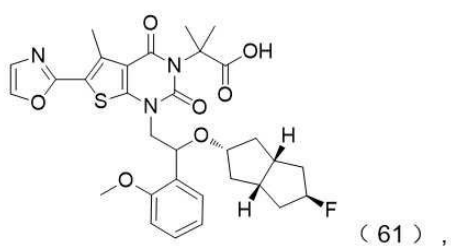
(58) ,

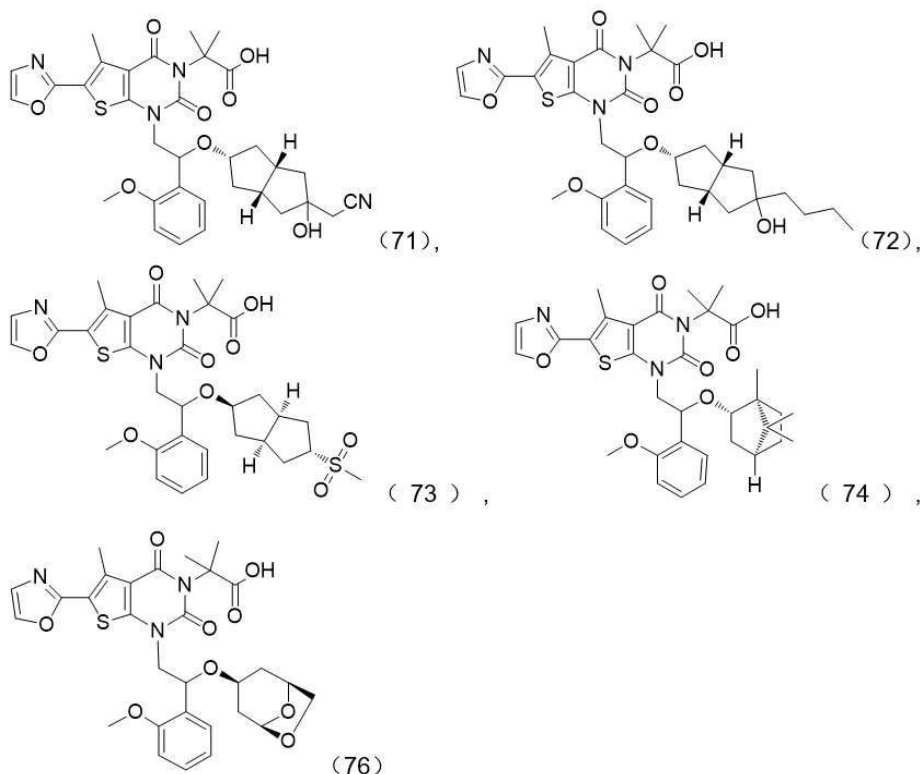


(59) ,



(60) ,





중 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물 또는 약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물로서,

상기 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 신생물 질환이고, 상기 신생물 질환은 유방암, 췌장암, 신장세포암, 간세포암종, 악성 흑색종 및 다른 피부 종양, 비-소세포 기관지암종, 자궁내막암종, 대장암 및 전립선암으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 9

아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 데 사용하기 위한, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물로서,

상기 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질병 및 비-알코올성 지방간염으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,

약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 보조제, 비히클 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서,

약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 보조제, 비히클 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이, 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 데 사용하기 위한 것이고,

상기 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병이 신생물 질환이고, 상기 신생물 질환이 유방암, 췌장암, 신장세포암, 간세포암종, 악성 흑색종 및 다른 피부 종양, 비-소세포 기관지암종, 자궁내막암종, 대장암 및 전립선암으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이, 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 데 사용하기 위한 것이고,

상기 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병이 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질병 및 비-알코올성 지방간염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2017년 1월 22일자로 중국 특허청에 출원된 중국 특허출원 제201710052275.3호(이의 전문은 본원에 참조로 혼입됨)를 우선권 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 효소 억제 활성을 갖는 티에노피리미딘 유도체 및 이의 약학 조성물에 관한 것이고, 상기 화합물 및 조성물은 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병의 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있다.

배경 기술

[0005] 아세틸-CoA 카복실라제(ACC)는 지방산의 합성 방법의 제1 단계에서의 제한된 효소이고, ATP 및 Mg^{2+} 의 존재 하에 HCO_3^- 카복시 공여체에 의한 아세틸-CoA의 카복실화가 수행되어 비오틴 의존성 효소인 말론일 조효소 A를 형성한다.

[0006] 이러한 효소는 인간 및 다른 포유동물의 특정 조직 효소에 속하고, 2개의 아형 ACC1 및 ACC2를 갖고, 2개의 아형 사이에 조직 분포 및 기능에서 일부 차이가 존재하고; ACC1은 통상적으로 모든 조직에서 발현하고, 발현은 주로 지방형성 조직(예컨대, 간 및 지방 조직)에 존재하고, ACC2는 골격근 및 심장에서 가장 높은 발현을 갖고, 간에서 덜 발현된다. 장쇄 지방산의 생합성은 ACC1에 의해 촉매화되고, 아세틸-CoA는 말론일 조효소 A를 형성하도록 카복실화되지 않는 경우, 크랩스(Krebs) 회로를 통해 대사되고; 미토콘드리아의 세포질 표면 상의 말론일 조효소 A의 생산은 ACC2에 의해 촉매화되고, β -산화에 사용된 지방산의 양은 카르니틴 팔미틸 전이효소(CPT-1)를 억제함으로써 조절된다.

[0007] 연구는 ACC 억제제가 ACC1을 억제하여 지방산의 합성을 감소시킬 수 있고, ACC2를 억제하여 간에서의 지방산의 산화를 촉진하고, 이어서 생체내 지질의 축적을 감소시킬 수 있고, 이것은 비만, 고혈압, 당뇨병, 종양, 이상지질혈증 및 고지혈증과 연관된 질병 또는 질환, 및 간에서 지방의 축적에 의해 유도된 간 인슐린 저항, 비-알코올성 지방간 질병(NAFD) 및 비-알코올성 지방간염(NASH)에 의해 유발된 제2형 당뇨병을 효과적으로 치료할 수 있음을 나타낸다.

[0008] 비-알코올성 지방간염(NASH)은 간에서 지방의 축적에 의해 유발된 만성 진행성 질병이고, 간경변증, 간부전 및 간세포암종을 야기할 수 있다. NASH의 많은 유발 인자, 예를 들어 연령, 비만, 체질량 지수(BMI), 인슐린 감수성, 이상지질혈증, 고혈압, 및 간 기능의 비정상적 활성 관련 효소[예컨대, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)] 등이 존재한다. 환자가 대사 증후군 증상(주요 구심성 비만, 고혈압, 인슐린 저항, 고 트라이글리세라이드 및 저밀도 지단백질)을 갖는 것이 NASH의 위험과 양으로 관련됨이 보고된다. 간 생검의 결과는 NASH가 50세 이상의 66% 당뇨병 또는 비만 환자에서 심각한 섬유증을 수반함을 나타낸다. 약 12% 인간이 미국에서 이러한 질병에 의해 깊이 영향을 받았고, 비율이 당뇨병에서 22%로 상승하였고, 더욱 중요하게는 약 15 내지 25% NASH 환자가 경변증을 앓을 것이고, 이는 바이러스성 간염 및 알코올성 간염에 버금가는 간암에 대한 다른 이유이다. 경변증은 간 질병에 의해 야기된 사망의 주요 원인이고, 이는 간 대상부전 및 매년 약 4% 사망률을 직접 야기한다.

[0009] 비만, 고혈압, 당뇨병, 이상지질혈증에 대한 다른 대안적인 치료법이 여전히 필요하지만, NASH의 경우, 현재 치료법이 제한적이다.

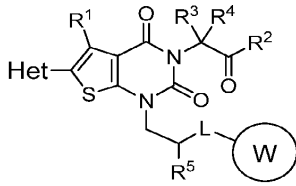
발명의 내용

[0010] 본 발명은 아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 억제제인 화합물 및 이러한 화합물을 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 ACC 활성을 억제하여 질환 또는 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 합성 방법을 기술한다. 본 발명의 화합물은 양호한 생체활성 및 약물동태학적 특성을 나타낸다.

[0011] 본원에 사용된 바와 같이, ACC의 억제는 단지 ACC1의 억제, 단지 ACC2의 억제, 또는 ACC1 및 ACC2의 동시 억제를 지칭한다. ACC 아형 중 어느 하나의 억제는 유리하게는 대사 증후군과 연관된 질환에 영향을 주어야 한다. 최적화된 ACC 억제제는 이러한 효소의 동종효소를 둘 다 억제하여야 한다.

[0012] 구체적으로, 한 양상에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물, 대사산물, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0013] [화학식 I]



[0014]

[0015] 상기 식에서,

[0016] Het는 $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR)NR^aR^b$, $-NH-C(=NR)NR^aR^b$, 3 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴 이고, 이때 각각의 3 내지 10원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환되고;

[0017] R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

[0018] R^2 는 $-OR$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고;

[0019] 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고;

[0020] L은 $-O-$, $-O-$ 메틸렌-, $-O-$ 에틸렌-, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고;

[0021] R^5 는 C_{6-10} 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 각각의 C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고;

[0022] R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 시아노알킬 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이고;

[0023] W는 융합된 사이클릴, 가교된 사이클릴 또는 스피로 사이클릴이고, 이때 융합된 사이클릴, 가교된 사이클릴 또는 스피로 사이클릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 6 내지 12원 사이클릴을 함유하고, 이때 W는 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR)NR^aR^b$, $-NH-C(=NR)NR^aR^b$, $-SO_2R$, $-SO_2NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 시아노알킬 및 C_{1-6} 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환되고;

[0024] 각각의 R, R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이거나, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 임의적으로 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 할로알킬로 치환된다.

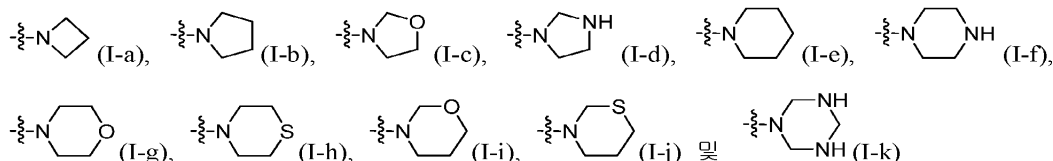
[0025] 일부 양태에서, Het는 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 5 또는 6원 헤테로사이클릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된다.

[0026] 일부 양태에서, Het는 피롤리딘, 테트라하이드로퓨릴, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 티오모폴린, 피롤, 퓨릴, 티엔, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진 또는 피라진이고, 이때 각각의 피롤리딘, 테트라하이드로퓨릴, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 티오

모폴린일, 피롤릴, 퓨릴, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 트라이아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일 및 피라진일은 독립적으로 및 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된다.

[0027] 일부 양태에서, R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 할로알킬이고; R^2 는 $-OR$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고; 각각의 R, R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이거나, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 4 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 4 내지 6원 헤테로사이클릴은 임의적으로 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 할로알킬로 치환되고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0028] 일부 양태에서, R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로에틸이고; R^2 는 $-OR$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고; 각각의 R, R^a 및 R^b 는 독립적으로 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이거나, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 하기 화학식 I-a 내지 I-k의 헤테로사이클릴 기로부터 선택되는 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 화학식 I-a 내지 I-k의 헤테로사이클릴 기는 옥소(=O), D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로에틸로 치환되고; 각각의 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 트라이플루오로메틸 또는 2-플루오로에틸이다:

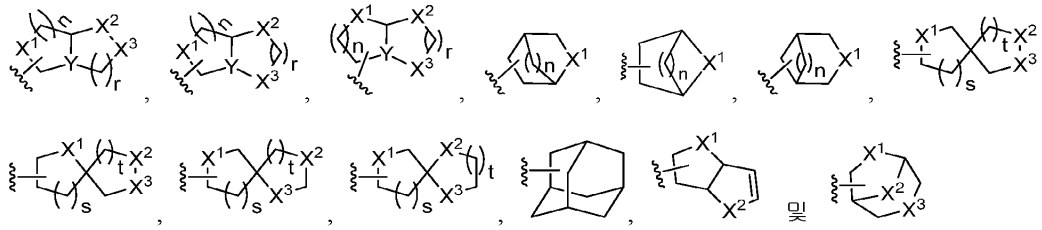


[0029]

[0030] 일부 양태에서, R^5 는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고; R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 시아노알킬 또는 C_{1-3} 하이드록시알킬이다.

[0031] 다른 양태에서, R^5 는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 이미다졸일, 피라졸일, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸일, 옥사다리아졸일, 티아졸일, 티아다리아졸일, 트라이아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피란일 또는 피리다진일이고, 이때 각각의 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 이미다졸일, 피라졸일, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸일, 옥사다리아졸일, 티아졸일, 티아다리아졸일, 트라이아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피란일 및 피리다진일은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고; R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 시아노메틸 또는 시아노에틸이다.

[0032] 일부 양태에서, W는



중 하나의 구조

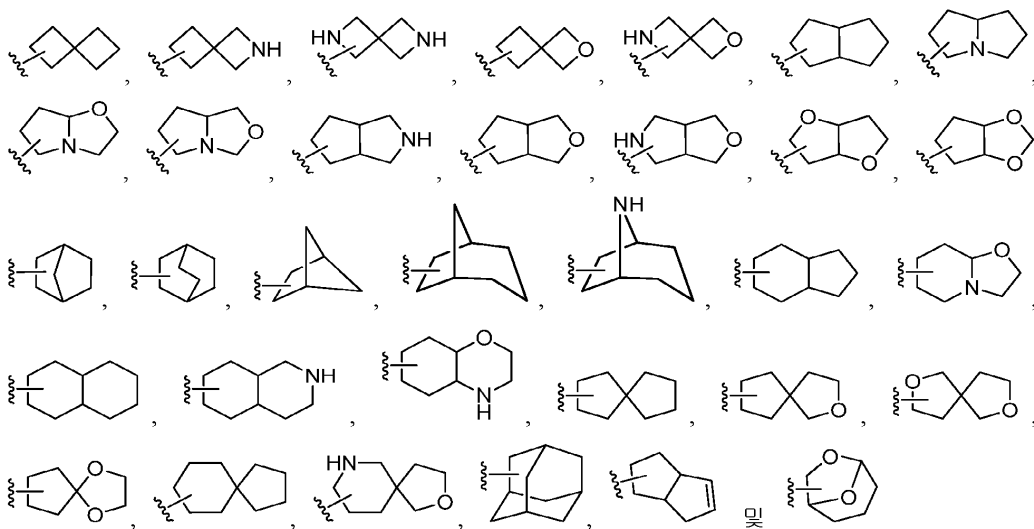
를 갖고; 각각의 X^1 , X^2 , X^3 은 독립적으로 결합, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고; Y는 CH 또는 N이고; 각각의 r, s, t 및 n은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 W는 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 시아노알킬 및 C_{1-3} 하이드록시 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환된다.

[0033]

다른

양태에서,

W는



중 하나의 구조

를 갖고, 이때 W는 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, 메틸, 에틸, 이소프로필, *n*-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 메틸아미노, 시아노메틸 및 하이드록시메틸로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환된다.

[0034]

한 양상에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물, 대사산물, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 또는 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 보조제, 비히클 또는 이들의 조합을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.

[0035]

한 양상에서, 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하기 위한 약제의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.

[0036]

일부 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 대사 질환 또는 신생물 질환이다.

[0037]

다른 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질병 및 비-알코올성 지방간염을 포함한다.

[0038]

다른 양태에서, 본원에 개시된 신생물 질환은 유방암, 췌장암, 신장세포암, 간세포암종, 악성 흑색종 및 다른 피부 종양, 비-소세포 기관지암종, 자궁내막암종, 대장암 및 전립선암을 포함한다.

[0039]

한 양상에서, 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물이 본원에 제공된다.

- [0040] 일부 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 대사 질환 또는 신생물 질환이다.
- [0041] 다른 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질병 및 비-알코올성 지방간염을 포함한다.
- [0042] 다른 양태에서, 본원에 개시된 신생물 질환은 유방암, 췌장암, 신장세포암, 간세포암종, 악성 흑색종 및 다른 피부 종양, 비-소세포 기관지암종, 자궁내막암종, 대장암 및 전립선암을 포함한다.
- [0043] 한 양상에서, 치료 효과량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 환자에게 투여함을 포함하는, 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0044] 일부 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 대사 질환 또는 신생물 질환이다.
- [0045] 다른 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질병 및 비-알코올성 지방간염을 포함한다.
- [0046] 다른 양태에서, 본원에 개시된 신생물 질환은 유방암, 췌장암, 신장세포암, 간세포암종, 악성 흑색종 및 다른 피부 종양, 비-소세포 기관지암종, 자궁내막암종, 대장암 및 전립선암을 포함한다.
- [0047] 다른 양상에서, 화학식 I의 화합물을 제조하거나 분리하거나 정제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0048] 전술된 내용은 본원에 개시된 특정 양상을 단지 요약하는 것이고, 사실상 제한하려는 의도가 아니다. 이러한 양상 및 다른 양상 및 양태는 하기 더욱 자세히 기술된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 정의 및 일반적인 용어
- [0050] 이하, 본 발명의 특정 양태가 상세히 언급된 것이고, 이의 예는 수반되는 구조 및 화학식으로 설명된다. 본 발명은 청구범위에 정의된 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포괄하도록 의도된다. 당업자는 본원에 기술된 바와 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질을 인지할 것이고, 이는 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다. 본 발명은 어떠한 방식으로든 본원에 기술된 방법 및 물질로 제한되지 않는다. 비제한적으로 정의된 용어, 용어 사용례, 기술된 기술 등을 비롯한 하나 이상의 혼입된 문헌, 특허 및 유사한 자료와 본원과 상이하거나 상충하는 경우, 본원이 우선한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 지시되지 않는 한, 하기 정의가 적용된다. 본원에 개시된 목적을 위하여, 화학 원소는 CAS 버전 원소 주기율표 및 문헌[the Handbook of Chemistry and Physics, 75 th Ed. 1994]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적인 원리는 문헌[Sorrell *et al.*, "Organic Chemistry", University Science Books, Sausalito: 1999] 및 문헌["March's Advanced Organic Chemistry", by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007](이들 모두는 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입됨)에 기술된다.
- [0052] 용어 "포함하다"는 개방형 표현이고, 본원에 개시된 내용을 포함하지만 다른 내용을 제외하지 않음을 의미한다.
- [0053] 본원에 기술된 바와 같이, 본원에 개시된 화합물은 임의적으로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있고, 예를 들어 일반적으로 하기 설명되거나, 본 발명의 구체적인 클래스, 서브클래스 및 종에 의해 예시된다. 어구 "임의적으로 치환된"은 어구 "치환되거나 비치환된"과 상호교환적으로 사용됨이 인정될 것이다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 소정 구조 내의 하나 이상의 수소 라디칼이 특정 치환기의 라디칼로 대체됨을 지칭한다. 달리 지시되지 않는 한, 임의적으로 치환된 기는 상기 기의 각각의 치환가능한 위치에 치환기를 가질 수 있다. 소정 구조 내의 1개 초과 위치가 특정 군으로부터 선택되는 1개 초과 치환기로 치환될 수 있을 때, 상기 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 이때 치환기는, 비제한적으로, H, F, Cl, Br, I, 니트로, 시아노, 옥소(=O), 하이드록시, 알킬, 하이드록시알킬, 알킬아미노, 아미노알킬, 할로알콕시, 사이클로알킬, 아미노, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬-옥시, 알콕시, 알콕시알킬, 할로알킬, -COOH, -알킬렌-C(=O)O-알킬, -알킬렌-S(=O)₂-알킬, -알킬렌-S(=O)₂-아미노, -S(=O)₂-알킬, -S(=O)₂-아미노, -S(=O)₂OH, -O-알킬렌-C(=O)O-알킬, -O-알킬렌-S(=O)₂-알킬, -O-알킬렌-S(=O)₂-아미노, -O-알킬렌-S(=O)₂OH,

-C(=O)NH₂, -C(=O)NH-알킬, -C(=O)N(알킬)-알킬, -C(=O)NHS(=O)₂-알킬, -C(=O)NHS(=O)₂-아미노, -C(=O)NHS(=O)₂OH, -N(할로알킬)-알킬, -N(알킬)-S(=O)₂-알킬, -NHS(=O)₂-알킬, -NHS(=O)₂-할로알킬, -N(알킬)S(=O)₂-할로알킬, -N(알킬)S(=O)₂-알킬아미노, -NHC(=O)-알킬, -NHC(=O)-할로알킬, -N(알킬)C(=O)-할로알킬, -N(알킬)C(=O)-알킬아미노, -N(알킬)C(=O)O-알킬, -NHC(=O)O-알킬, -NHC(=O)O-할로알킬, -N(알킬)C(=O)O-할로알킬, -N(알킬)C(=O)O-아미노알킬, -NHC(=O)-NH₂, -NHC(=O)NH-(알킬), -NHC(=O)NH(할로알킬), -NHC(=O)N(알킬)-알킬, -OC(=O)-알킬, -OC(=O)-아미노, -OC(=O)-알킬아미노, -OC(=O)-아미노알킬, -OC(=O)-알콕시, -C(=O)N(알킬)S(=O)₂-알킬, -C(=O)N(알킬)S(=O)₂-아미노, -C(=O)NH-S(=O)₂OH, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NH-알킬, -C(=NH)N(알킬)-알킬, -C(=N-알킬)-NH₂, -C(=O)NH-알킬렌-S(=O)₂OH, -C(=O)NHC(=O)OH, -C(=O)NHC(=O)O-알킬, -C(=O)N(알킬)C(=O)O-알킬, -C(=O)NH-알킬렌-C(=O)OH 및 -C(=O)NH-알킬렌-C(=O)O-알킬 등일 수 있다.

[0054]

용어 "알킬" 또는 "알킬 기"는 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 또는 2개의 탄소 원자의 포화 선형 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이때 알킬 라디칼은 임의적으로 및 독립적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 알킬 기의 일부 비제한적인 예는 메틸(Me, -CH₃), 에틸(Et, -CH₂CH₃), *n*-프로필(*n*-Pr, -CH₂CH₂CH₃), 이소프로필(*i*-Pr, -CH(CH₃)₂), *n*-부틸(*n*-Bu, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 이소부틸(*i*-Bu, -CH₂CH(CH₃)₂), *sec*-부틸(*s*-Bu, -CH(CH₃)CH₂CH₃), *t*-부틸(*t*-Bu, -C(CH₃)₃), *n*-펜틸(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-부틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-메틸-1-부틸(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-메틸-1-부틸(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), *n*-헥실(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-헥실(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-헥실(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-메틸-2-펜틸(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-메틸-2-펜틸(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-메틸-3-펜틸(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-메틸-3-펜틸(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-다이메틸-2-부틸(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-다이메틸-2-부틸(-CH(CH₃)C(CH₃)₃), *n*-헵틸 및 *n*-옥틸 등을 추가로 포함한다. 용어 "알킬" 또는 접두어 "알크-"는 직쇄 및 분지된 포화 탄소 쇄를 둘 다 포함한다. 본원에 사용된 용어 "알킬리덴" 또는 "알킬렌"은 2개의 수소 원자의 제거에 의해 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유도되는 포화 2가 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬렌 기의 예는, 비제한적으로, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌 등을 포함한다.

[0055]

용어 "알켄일"은 하나 이상의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 sp² 이중 결합을 갖는, 2 내지 12개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 4 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이때 알켄일 라디칼은 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는, 다르게는, "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 알켄일 기의 예는, 비제한적으로, 비닐(-CH=CH₂), 알릴(-CH₂CH=CH₂), 부틸일(-CH₂CH₂CH=CH₂) 등을 포함한다.

[0056]

용어 "알킨일"은 하나 이상의 탄소-탄소 sp 삼중 결합을 갖는, 2 내지 12개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자 또는 2 내지 4개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 1가 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 이때 알킨일 라디칼은 임의적으로 및 독립적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 알킨일 기의 특정 예는, 비제한적으로, 에틴일(-C≡CH), 프로파길(-CH₂C≡CH)을 포함한다.

[0057]

용어 "헤테로원자"는 산소(O), 황(S), 질소(N), 인(P) 및 규소(Si)[질소(N), 황(S) 또는 인(P)의 임의의 산화된 형태를 포함함]; 1차, 2차, 3차 또는 4차 암모늄 염; 또는 헤테로환형 고리의 치환가능한 질소, 예를 들어, N(3,4-다이하이드로-2H-피롤리딘에서와 같음), NH(피롤리딘일에서와 같음) 또는 NR(*N*-치환된 피롤리딘일에서와 같음); 및 -CH₂-로부터 산화된 헤테로사이클의 -C(=O)- 중 하나 이상을 지칭한다.

[0058]

용어 "할로젠"은 F(불소), Cl(염소), Br(브롬) 또는 I(요오드)를 지칭한다.

[0059]

용어 "비치환된"은 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 잔기를 지칭한다.

[0060]

용어 "알콕시" 또는 "알킬-옥시"는 산소 원자를 통해 화합물 분자의 다른 잔기에 부착된, 본원에 정의된 알킬 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 알콕시 기는 C₁₋₄ 알콕시이다. 알콕시 기의 일부 비제한적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시 등을 포함한다. 알콕시 기는 임의적으로 및 독립적으로 본원에 개시된 하나 이상의

치환기로 치환될 수 있다.

- [0061] 용어 "알콕시알킬"은 하나 이상의 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭하고, 이때 알콕시 및 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 일부 양태에서, 알콕시알킬은 C_{1-6} 알콕시- C_{1-6} -알킬이다. 다른 양태에서, 알콕시알킬은 C_{1-3} 알콕시- C_{1-3} -알킬이다. "알콕시알킬" 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0062] 용어 "할로알킬", "할로알켄일" 또는 "할로알콕시"는 경우에 따라, 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬, 알켄일 또는 알콕시를 지칭한다. 일부 양태에서, 할로알킬은 할로 C_{1-6} 알킬이다. 다른 양태에서, 할로알킬은 할로 C_{1-3} 알킬이다. 일부 양태에서, 할로알킬-옥시 또는 할로알콕시는 할로 C_{1-6} 알킬-옥시 또는 할로 C_{1-6} 알콕시이다. 다른 양태에서, 할로알킬-옥시 또는 할로알콕시는 할로 C_{1-3} 알킬-옥시 또는 할로 C_{1-3} 알콕시이다. 이러한 기의 일부 비제한적인 예는 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2-클로로-비닐, 2,2-다이플루오로에틸, 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시 등을 포함한다. 이때, 임의적으로 각각의 할로알킬, 할로알켄일 또는 할로알콕시는 임의적으로 및 독립적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0063] 용어 "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 하이드록시알킬은 하이드록시 C_{1-6} 알킬이다. 다른 양태에서, 하이드록시알킬은 하이드록시 C_{1-3} 알킬이다. 일부 비제한적인 예는 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필 등을 포함한다. "하이드록시알킬" 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0064] 용어 "시아노알킬"은 하나 이상의 시아노 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 일부 양태에서, 시아노알킬은 시아노 C_{1-6} 알킬이다. 다른 양태에서, 시아노알킬은 시아노 C_{1-3} 알킬이다. 일부 비제한적인 예는 시아노메틸, 2-시아노에틸, 3-시아노프로필 등을 포함한다. "시아노알킬" 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0065] 용어 "알킬아미노"는 아미노 기가 독립적으로 1개의 알킬 라디칼 또는 2개의 알킬 라디칼로 각각 치환된 " N -알킬아미노" 및 " N,N -다이알킬아미노"를 지칭한다. 일부 양태에서, 알킬아미노는 C_{1-6} 알킬아미노 기이다. 다른 양태에서, 알킬아미노는 C_{1-3} 알킬아미노 기이다. 이러한 기의 일부 비제한적인 예는 N -메틸아미노, N -에틸아미노, N,N -다이메틸아미노, N,N -다이에틸아미노 등이다. 이때, 알킬아미노 라디칼은 임의적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환된다.
- [0066] 용어 "사이클로알킬" 또는 "사이클로알칸"은 일환형, 이환형 또는 삼환형 고리 시스템이지만 방향족 고리를 함유하지 않는, 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 1가 또는 다가 포화 고리를 지칭한다. 일부 양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 이러한 기의 일부 비제한적인 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실 등을 포함한다. 사이클로알킬 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0067] 용어 "사이클로알킬옥시"는 산소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 사이클로알킬 기를 지칭한다. 이때, 사이클로알킬 기는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0068] 용어 "사이클로알킬알킬"은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 부착된 사이클로알킬 기를 지칭하고, 이때 사이클로알킬 및 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0069] 용어 "카보사이클릴", "카보사이클" 또는 "탄소환형 고리"는 일환형, 이환형 또는 삼환형 탄화수소로서 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 1가 또는 다가 비-방향족, 포화 또는 부분 불포화 고리를 지칭한다. 카보바이사이클릴 기는 스피로 카보바이사이클릴 기 또는 융합된 카보바이사이클릴 기를 포함한다. 적합한 카보사이클릴 기는, 비제한적으로, 사이클로알킬, 사이클로알켄일 및 사이클로알킨일을 포함한다. 한 양태에서, 사이클로알킬 기는 4 내지 8개의 탄소 원자를 함유한다. 다른 양태에서, 사이클로알킬 기는 4 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 카보사이클릴 기의 추가 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-엔일, 1-사이클로펜트-2-엔일, 1-사이클로펜트-3-엔일, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-엔일, 1-사이클로헥스-2-엔일, 1-사이클로헥스-3-엔일, 사이클로헥사다이엔일, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로도데실 등을 포함한다. 사이클로알킬 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

- [0070] 본원에 상호교환적으로 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴", 또는 "헤테로환형 고리"는 3 내지 12개의 고리 원자를 함유하지만 방향족 고리를 함유하지 않는 포화 또는 부분 불포화 일환형, 이환형 또는 삼환형 고리를 지칭한다. 일부 양태에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 3 내지 10개의 고리 원자를 함유하고; 일부 양태에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 3 내지 8개의 고리 원자를 함유하고; 다른 양태에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 5 내지 8개의 고리 원자를 함유하고; 또 다른 양태에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 3 내지 6개의 고리 원자를 함유하고; 더욱 또 다른 양태에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 5 또는 6개의 고리 원자를 함유하고; 더욱 또 다른 양태에서, "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클"은 4 내지 6개의 고리 원자를 함유하고; 달리 지시되지 않는 한, 헤테로사이클릴은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있고, 헤테로원자는 본원에 정의된 바와 같다. 헤테로사이클릴 기의 일부 비제한적인 예는 옥시란일, 아제티딘일, 옥세탄일, 티에탄일, 피롤리딘일, 2-피롤린일, 3-피롤린일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 이미다졸린일, 이미다졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티엔일, 다이하이드로티엔일, 1,3-다이옥솔란일, 다이티올란일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피란일, 2H-피란일, 4H-피란일, 테트라하이드로티오피란일, 피페리딘일, 모폴린일, 티오모폴린일, 피페라진일, 다이옥산일, 다이티안일, 티옥산일, 호모피페라진일, 호모피페리딘일, 옥세판일, 티에판일, 옥사제핀일, 다이아제핀일, 티아제핀일, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵트-5-일을 포함한다. $-CH_2-$ 기가 $-C(=O)-$ 잔기로 대체된 헤테로사이클릴의 일부 비제한적인 예는 2-옥소피롤리딘일, 옥소-1,3-티아졸리딘일, 2-피페리딘오일, 3,5-다이옥소피페리딘일, 피리미딘다이온일 등을 포함한다. 고리 황 원자가 산화된 헤테로사이클릴의 일부 비제한적인 예는 설폴란일 및 1,1-다이옥소-티오모폴린일이다. 헤테로사이클릴 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0071] 용어 "헤테로사이클릴알킬"은 알킬 기를 통해 분자의 나머지에 부착된 헤테로사이클릴 기를 지칭하고, 이때 헤테로사이클릴 및 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0072] 용어 "아릴"은 시스템 내의 하나 이상의 고리가 방향족인, 총 6 내지 14개의 고리원, 6 내지 12개의 고리원 또는 6 내지 10개의 고리원을 갖는 일환형, 이환형 및 삼환형 탄소환형 고리 시스템을 지칭하고, 이때 시스템 내의 각각의 고리는 3 내지 7개의 고리원을 함유하고, 분자의 나머지에 대해 단일 또는 다중 부착 지점을 갖는다. 용어 "아릴"은 용어 "아릴 고리" 또는 "방향족"과 상호교환적으로 사용될 수 있다. 아릴 고리의 예는 페닐, 나프틸 및 안트라센을 포함할 수 있다. 아릴 기는 임의적으로 및 독립적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.
- [0073] 용어 "헤테로아릴"은 시스템 내의 하나 이상의 고리가 방향족이고, 하나 이상의 고리원이 헤테로원자로부터 선택되고, 시스템 내의 각각의 고리가 5 내지 7개의 고리원을 함유하고, 분자의 나머지에 대해 단일 또는 다중 부착 지점을 갖는, 총 5 내지 12개의 고리원, 5 내지 10개의 고리원, 또는 5 또는 6개의 고리원을 갖는 일환형, 이환형 및 삼환형 탄소환형 고리 시스템을 지칭한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로방향족 고리" 또는 "헤테로방향족 화합물"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 헤테로아릴 기는 임의적으로 본원에 개시된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 한 양태에서, 5 내지 10원 헤테로아릴은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하고, N은 산화될 수 있다.
- [0074] 헤테로아릴 고리의 일부 비제한적인 예는 퓨란일, 이미다졸일(예컨대, N-이미다졸일, 2-이미다졸일, 4-이미다졸일, 5-이미다졸일), 이속사졸일, 옥사졸일(예컨대, 2-옥사졸일, 4-옥사졸일, 5-옥사졸일), 피롤릴(예컨대, N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴), 피리딘일, 피리미딘일(예컨대, 2-피리미딘일, 4-피리미딘일, 5-피리미딘일), 피리다진일, 티아졸일(예컨대, 2-티아졸일, 4-티아졸일, 5-티아졸일), 테트라졸일(예컨대, 5-테트라졸일), 트리아아졸일, 티엔일(예컨대, 2-티엔일, 3-티엔일), 피라졸일, 이소티아졸일, 1,2,3-옥사다리아아졸일, 1,2,5-옥사다리아아졸일, 1,2,4-옥사다리아아졸일, 1,2,3-트리아아졸일, 1,2,3-티아다리아아졸일, 1,3,4-티아다리아아졸일, 1,2,5-티아다리아아졸일, 피라진일, 1,3,5-트리아아진일, 및 하기 바이사이클을 포함한다: 벤즈이미다졸일, 벤조퓨릴, 벤조티엔일, 인돌일(예컨대, 2-인돌일), 퓨린일, 퀴놀린일(예컨대, 2-퀴놀린일, 3-퀴놀린일, 4-퀴놀린일), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린일, 1,3-벤조다이옥솔일, 인돌린일, 이소퀴놀린일(예컨대, 1-이소퀴놀린일, 3-이소퀴놀린일 또는 4-이소퀴놀린일), 이미다조[1,2-a]피리딘일, 피라조로[1,5-a]피리딘일, 피라조로[1,5-a]피리미딘일, 이미다조[1,2-b]피리다진일, [1,2,4]트리아아졸로[4,3-b]피리다진일, [1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리미딘일 또는 [1,2,4]트리아아졸로[1,5-a]피리딘일 등.
- [0075] 용어 "융합된 사이클" 또는 "융합된 사이클릴"은 1가 또는 다가 포화 또는 부분 불포화 융합 고리 시스템을 지칭하고, 비-방향족 이환형 고리 시스템을 지칭한다. 융합 고리 시스템은 융합된 카보사이클일 수 있고, 또한

융합된 헤테로사이클일 수 있다. 이러한 시스템은 이의 코어 구조 내의 방향족 고리가 아닌 단리되거나 공액된 불포화를 함유할 수 있다. 융합된 사이클릴의 일부 비제한적인 예는 옥타하이드로사이클로펜타다이엔일, 헥사하이드로-1H-피롤리진일, 헥사하이드로피롤로[2,1-*b*]옥사졸일, 헥사하이드로피롤로[2,1-*c*]옥사졸일, 옥타하이드로사이클로펜테노[*c*]피롤릴, 헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[*c*]퓨릴, 헥사하이드로-1H-퓨로[3,4-*c*]피롤릴, 헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨릴, 테트라하이드로-3aH-사이클로펜테노[*d*][1,3]다이옥솔일, 옥타하이드로-1H-인덴일, 헥사하이드로-2H-옥사졸로[3,2-*a*]피리딜, 데카하이드로나프틸, 데카하이드로이소퀴놀일, 데카하이드로퀴놀일, 옥타하이드로-2H-벤조[*b*][1,4]옥사진일 등을 포함한다. 이때, 융합된 사이클릴 기는 임의적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0076]

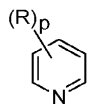
용어 "스피로 사이클릴" 또는 "스피로 사이클"은 고리가 다른 고리의 특정 환상 탄소로부터 유래하는 1가 또는 다가 포화 또는 부분 불포화 고리 시스템을 지칭한다. 스피로 고리 시스템은 스피로 카보사이클일 수 있고, 또한 스피로 헤테로사이클일 수 있다. 스피로 사이클릴의 일부 비제한적인 예는 스피로[3.3]헵틸, 2-아자스피로[3.3]헵틸, 2,6-다이아자스피로[3.3]헵틸, 2-옥사스피로[3.3]헵틸, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵틸, 스피로[4.4]노닐, 2-옥사스피로[4.4]노닐, 1,4-다이옥사스피로[4.4]노닐, 스피로[4.5]데실, 2-옥사-7-아자스피로[4.5]데실, 2,7-다이옥사스피로[4.4]노닐 등을 포함한다. 이때, 스피로 사이클릴 기는 임의적으로 본원에 기술된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0077]

용어 "가교된 사이클릴" 또는 "가교된 사이클"은 포화 또는 불포화 가교 고리 시스템을 지칭하고, 방향족이 아닌 환형 고리 시스템을 지칭한다. 이러한 시스템은 단리되거나 공액된 불포화를 함유할 수 있지만, 이의 코어 구조 내의 방향족 고리가 아니다. "가교된 사이클릴" 또는 "가교된 사이클"은 가교된 카보사이클 또는 가교된 헤테로사이클일 수 있고, 헤테로원자는 N, O, P 및 S로부터 선택되고, 이때 S 또는 P는 임의적으로 하나 이상의 옥소로 치환되어 기 SO 또는 SO₂, PO 또는 PO₂를 제공한다. 가교된 사이클릴의 일부 비제한적인 예는 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, (1*r*,4*r*)-바이사이클로[2.1.1]헥실, (1*R*,5*S*)-바이사이클로[3.2.1]옥틸, (1*R*,5*S*)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥틸, 아다만틸 등을 포함한다. "가교된 사이클릴" 또는 "가교된 사이클"은 본원에 개시된 치환기로 치환될 수 있다.

[0078]

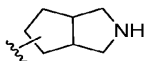
본원에 기술된 바와 같이, 고리 시스템 내에서 치환기로부터 하나의 고리 중심으로 그려진 결합은 고리 상의 임의의 치환가능하거나 합리적인 위치에서 치환기의 치환을 나타낸다. 예를 들어, 하기 화학식 a는 피리딘 고리 상의 치환가능하거나 합리적인 위치에서 치환기 R의 일치환 또는 다치환을 나타낸다:



[0079]

[0080]

본원에 기술된 바와 같이, 고리 시스템 내의 하나의 고리의 중심에 연결된 결합(화학식 b에 도시된 바와 같음)은 고리의 임의의 합리적인 위치에서 연결가능한 위치의 결합이 분자의 나머지에 연결될 수 있음을 나타낸다. 화학식 b는 옥타하이드로사이클로펜테노[*c*]피롤 고리의 임의의 합리적인 위치가 분자의 나머지에 연결될 수 있음을 나타낸다:



[0081]

[0082]

또한, 달리 언급되지 않는 한, 어구 "각각 독립적으로"는 어구 "각각 및 독립적으로"와 상호교환적으로 사용된다. 동일한 기호로 표시되는 특정 옵션이 서로 독립적으로 상이한 라디칼에 존재하거나; 동일한 기호로 표시되는 특정 옵션이 서로 독립적으로 동일한 라디칼에 존재함이 이해되어야 한다.

[0083]

달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 이러한 구조의 모든 이성질체(예컨대, 거울상, 부분입체, 기하 또는 형태 이성질체) 형태; 예를 들어 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배열, (Z) 및 (E) 이중 결합 이성질체, 및 (Z) 및 (E) 형태 이성질체를 포함하도록 의미된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체, 및 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 또는 기하 이성질체 혼합물은 본원에 개시된 범주에 속한다.

[0084]

달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조 및 화합물은 또한 상기 구조, 또는 이의 N-옥사이드, 수화물, 용매 화물, 대사산물, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물의 모든 이성질체(예컨대, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 및 기하 이성질체(형태 이성질체)) 형태를 포함하도록 의미된다. 따라서, 본 발명의 화합물의 단일 입체화학 이성질체, 거울상 이성질체 이성질체, 부분입체 이성질체 이성질체, 기하 이성질체 이성질체, 형태 이

성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물, 대사산물, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물은 본원에 개시된 범주에 속한다. 추가적으로, 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소 강화된 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함하도록 의미된다.

[0085] 생체 내에서 또는 시험관 내에서 화학식 I의 화합물과 유사한 활성을 나타내는 본원에 제시된 "대사산물"은 특정 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 유사체 또는 분기의 신체내 대사를 통해 생성된 생성물이다. 화합물의 대사산물은 당업계에 공지된 일상적인 기술을 사용하여 확인될 수 있고, 이의 활성은 시험(예컨대, 본원에 기술된 시험)을 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 생성물은, 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스터화, 탈에스터화, 효소 절단 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 대사산물, 예컨대 본원에 개시된 화합물을 충분한 시간 동안 포유동물과 접촉시킴으로써 생성된 대사산물을 포함한다.

[0086] 본원에 사용된 입체화학 정의 및 규칙은 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994]에 따른다. 본원에 개시된 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심을 함유할 수 있고, 따라서 상이한 입체 이성질체 형태로 존재한다. 본원에 개시된 화합물의 모든 입체 이성질체 형태, 예컨대, 비제한적으로, 부분입체 이성질체, 거울상 이성질체 및 회전 이성질체, 및 이들의 혼합물, 예컨대 라세미 혼합물이 본 발명의 일부를 형성하도록 의도된다. 많은 유기 화합물은 광학 활성 형태로 존재하고, 즉 이들은 평면-편광의 평면을 회전시키는 능력을 갖는다. 광학 활성 화합물의 기술에 있어서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S는 키랄 중심 주위의 분자의 절대 배열을 나타낸다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면-편광의 회전 신호를 나타내는 데 사용되고, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. 접두사 (+) 또는 d를 갖는 화합물은 우선성이다. 제공된 화학식의 경우, 이러한 입체 이성질체는 이들이 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체 이성질체는 또한 거울상 이성질체로 지칭될 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 종종 거울상 이성질체 혼합물로 지칭된다. 거울상 이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭되고, 화학 반응 또는 공정에 입체선택성 또는 입체특이성이 없는 경우에 발생할 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 또는 "라세미체"는 광학 활성이 전혀 없는 2개의 거울상 이성질체의 등몰 혼합물을 지칭한다.

[0087] 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환가능한 상이한 에너지의 구조 이성질체를 지칭한다. 양성자 호변 이성질체(양성자성 호변 이성질체로도 공지됨)의 일부 비제한적인 예는 양성자의 이동을 통한 상호전환, 예를 들어, 케토-엔올 및 이민-엔아민 이성질화를 포함한다. 원자가 호변 이성질체는 일부 결합 전자의 재편에 의한 상호전환을 포함한다.

[0088] "약학적으로 허용되는 염"은 본원에 개시된 화합물의 유기 또는 유기 염을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염은 당업계에서 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 베그게(Berge) 등은 문헌[J. Pharmacol Sci, 1977, 66:1-19](본원에 참조로 혼입됨)에서 약학적으로 허용되는 염을 상세히 기술한다. 약학적으로 허용되고 비독성인 염의 일부 비제한적인 예는 무기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산에 의해, 또는 유기 산, 예를 들어 아세트산, 옥살산, 말레인산, 타르타르산, 시트르산, 석신산 및 말론산에 의해, 또는 당업계에 사용되는 다른 방법, 예를 들어 이온 교환에 의해 형성된 아미노기의 염을 포함한다. 다른 약학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 말레이트, 2-하이드록시프로피오네이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캠퍼레이트, 캠퍼설포네이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포름에이트, 퓨마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시 에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 로레이트, 로틸설페이트, 말레이트, 말론에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 티오시아네이트, *p*-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소-함유기의 4차화를 계획한다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물은 이러한 4차화에 의해 수득될 수 있다. 염의 형성에 사용된 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4차 암모늄, 및 상대이온, 예를 들어 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, C_{1-8} 설택

포네이트 또는 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

- [0089] 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 착물을 지칭한다.
- [0090] 용어 "용매화물"은 하나 이상의 용매 분자와 본원에 개시된 화합물의 회합 또는 약물을 지칭한다. 용매화물을 형성하는 용매의 일부 비제한적인 예는 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, 다이메틸설폭사이드(DMSO), 에틸 아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함한다.
- [0091] "에스터"는 하이드록시 기를 함유하는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스터, 예를 들어 인간 또는 동물 신체에서 가수분해되어 모 알코올을 생산하는 약학적으로 허용되는 에스터를 지칭한다. 하이드록시에 대한 생체내 가수분해성 에스터 형성 기의 일부 비제한적인 예는 포스페이트, 아세톡시메톡시, 2,2-다이메틸프로피오닐옥시메톡시, 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸, 알콕시카보닐, 다이알킬카바모일, *N*-(다이알킬아미노에틸)-*N*-알킬카바모일 등을 포함한다.
- [0092] "N-옥사이드"는 N-옥사이드를 형성하도록 산화된 하나 이상의 질소 원자를 지칭하고, 이때 화합물은 여러 가지 아민 기능을 함유한다. *N*-옥사이드의 구체적인 예는 질소-함유 헤테로사이클의 질소 원자 또는 3차 아민의 *N*-옥사이드이다. *N*-옥사이드는 상응하는 아민을 산화제, 예를 들어 과산화수소 또는 과산(예컨대, 퍼옥시카복실산)으로 처리함으로써 형성될 수 있다(문헌[Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, pages] 참조). 더욱 구체적으로, N-옥사이드는 아민 화합물이 *m*-클로로퍼옥시벤조산(MCPBA)과, 예를 들어 불활성 용매, 예를 들어 다이클로로메탄 중에서 반응하는 문헌[L. W. Dedy, Syn. Comm. 1977, 7, 509-514]의 과정에 의해 제조될 수 있다.
- [0093] 용어 "전구약물"은 생체 내에서 화학식 I의 화합물로 변환되는 화합물을 지칭한다. 이러한 변환은, 예를 들어 혈액내 전구약물 형태의 가수분해, 또는 혈액 또는 조직내 모 형태로의 효소적 변환에 의해 영향을 받을 수 있다. 본원에 개시된 화합물의 전구약물은, 예를 들어 에스터일 수 있다. 전구약물로서 이용되는 일부 통상적인 에스터는 페닐 에스터, 지방족(C₁-C₂₄)에스터, 아실옥시메틸 에스터, 카보에이트, 카바에이트 및 아미노산 에스터이다. 예를 들어, 하이드록시 기를 함유하는 본원에 개시된 화합물은 전구약물 형태에서 이러한 위치에서 아실화될 수 있다. 다른 전구약물 형태는 포스페이트, 예를 들어, 화합물 상의 하이드록시 기의 포스포호로부터 유도된 포스페이트 화합물을 포함한다. 전구약물의 철저한 논의는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270] 및 문헌[S. J. Hecker *et al.*, Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345](이들 모두는 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입됨)에 제공된다.
- [0094] 용어 "보호기" 또는 "PG"는 화합물 상의 다른 작용기와 반응하면서 특정 작용성을 차단하거나 보호하는 데 통상적으로 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호기"는 화합물에서 아미노 작용성을 차단하거나 보호하도록 아미노 기에 부착된 치환기이다. 적합한 아미노-보호기는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, *t*-부톡시-카보닐(BOC, Boc), 벤질옥시카보닐(CBZ, Cbz) 및 9-플루오렌일메틸렌옥시-카보닐(Fmoc)을 포함한다. 유사하게, "하이드록시-보호기"는 하이드록시 작용성을 차단하거나 보호하는 하이드록시 기의 치환기를 지칭한다. 적합한 보호기는 메틸, 메톡시메틸, 아세틸 및 실릴 등을 포함한다. "카복시-보호기"는 카복시 작용성을 차단하거나 보호하는 카복시 기의 치환기를 지칭한다. 통상적인 카복시-보호기는 -CH₂CH₂SO₂Ph, 시아노에틸, 2-(트라이메틸실릴)에틸, 2-(트라이메틸실릴)에톡시-메틸, 2-(*p*-톨루엔설포닐)에틸, 2-(*p*-니트로페닐설포닐)-에틸, 2-(다이페닐포스포노)-에틸, 니트로에틸 등을 포함한다. 보호기 및 이의 용도에 예한 일반적인 기술에 대하여, 문헌[T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]; 및 문헌[P. J. Kocienski, 보호기s, Thieme, Stuttgart, 2005]을 참고한다.
- [0095] 용어 "치료 효과량"은 언급된 효과를 달성하는 데 충분한 화학식 I의 화합물의 양을 지칭한다. 따라서, ACC에 의해 조절되는 병태의 치료에 사용된 화학식 I의 화합물의 치료 효과량은 ACC에 의해 조절되는 병태의 치료에 충분한 양일 것이다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "비-알코올성 지방간 질병(NAFLD)"은 인슐린 저항과 관련된 대사 질병을 지칭하고, 단순 지방간(SFL), 비-알코올성 지방간염(NASH), 지방간 섬유증 및 간경변을 포함한다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "ACC 억제제"는 ACC에 결합할 수 있고 이의 활성을 억제하는 물질을 지칭한다.

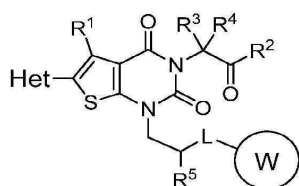
[0098] 본 발명의 문맥(특히, 청구범위의 문맥)에서 사용된 단수 형태 용어 및 유사한 용어는 본원에서 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한 단수 및 복수 둘 다를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다.

[0099] **본 발명의 화합물의 기술**

[0100] 본 발명은 ACC 억제제일 수 있는 화합물 또는 이의 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 질환 또는 질병을 치료하기 위해 ACC 활성을 억제하기 위한 약제의 제조에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물의 합성 방법을 기술한다. 본 발명의 화합물은 양호한 생체활성 및 약물동태학적 특성을 나타낸다.

[0101] 한 양상에서, 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물, 대사산물, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물이 본원에 제공된다:

[0102] [화학식 I]



[0103]

[0104] 상기 식에서,

[0105] Het, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L 및 W는 본원에 정의된 바와 같다.

[0106] 일부 양태에서, Het는 $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR)NR^aR^b$, $-NH-C(=NR)NR^aR^b$, 3 내지 10원 헤테로사이클릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 3 내지 10원 헤테로사이클릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환되고; R^a 및 R^b 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0107] 일부 양태에서, R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0108] 일부 양태에서, R^2 는 $-OR$ 또는 $-NR^aR^b$ 이고; R, R^a 및 R^b 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0109] 일부 양태에서, R은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이다.

[0110] 일부 양태에서, R^3 는 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이다.

[0111] 일부 양태에서, R^4 는 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬 또는 C_{3-8} 사이클로알킬이다.

[0112] 일부 양태에서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 3 내지 10원 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 3 내지 10원 헤테로사이클릴은 임의적으로 옥소(=O), D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 또는 C_{1-6} 할로알킬로 치환된다.

[0113] 일부 양태에서, R^5 은 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0114] 일부 양태에서, R^4 는 H, D, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

[0115] 일부 양태에서, L은 $-O-$, $-O-$ 메틸렌-, $-O-$ 에틸렌-, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이다.

[0116] 일부 양태에서, R^5 는 C_{6-10} 아릴 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이고, 각각의 C_{6-10} 아릴 및 5 내지 10원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고; R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시,

아미노, 니트로, 시아노, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 시아노알킬 또는 C_{1-6} 하이드록시알킬이다.

[0117] 일부 양태에서, W는 융합된 사이클릴, 가교된 사이클릴 또는 스피로 사이클릴이고, 이때 융합된 사이클릴, 가교된 사이클릴 또는 스피로 사이클릴은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 0, 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 6 내지 12원 사이클릴이고, W는 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OR$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR)NR^aR^b$, $-NH-C(=NR)NR^aR^b$, $-SO_2R$, $-SO_2NR^aR^b$, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 시아노알킬 및 C_{1-6} 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환되고; R , R^a 및 R^b 는 본원에 정의된 바와 같다.

[0118] 다른 양태에서, Het는 5 또는 6원 헤테로사이클릴 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 5 또는 6원 헤테로사이클릴 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된다.

[0119] 다른 양태에서, Het는 피롤리딜, 테트라하이드로퓨릴, 이미다졸리딘일, 피라졸리딜, 테트라하이드로피란일, 피페리딜, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 피롤릴, 퓨릴, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일 또는 피라진일이고, 이때 각각의 피롤리딜, 테트라하이드로퓨릴, 이미다졸리딘일, 피라졸리딜, 테트라하이드로피란일, 피페리딜, 피페라진일, 모폴린일, 티오모폴린일, 피롤릴, 퓨릴, 티엔일, 피라졸일, 이미다졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피리다진일 및 피라진일은 독립적으로 및 임의적으로 H, D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 카복시 또는 $-C(=O)NH_2$ 로 치환된다.

[0120] 다른 양태에서, R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0121] 다른 양태에서, R^1 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로에틸이다.

[0122] 다른 양태에서, R은 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다.

[0123] 다른 양태에서, R은 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 사이클로프로필, 사이클로헥실, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0124] 다른 양태에서, R^a 는 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다.

[0125] 다른 양태에서, R^a 는 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

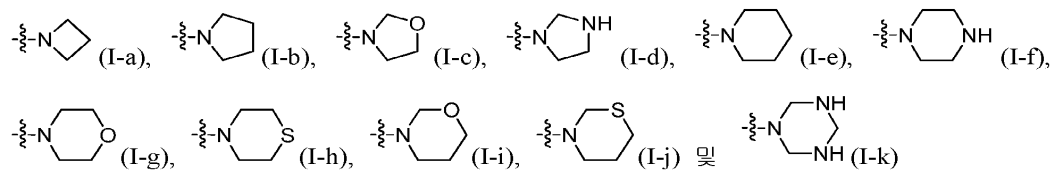
[0126] 다른 양태에서, R^b 는 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{3-6} 사이클로알킬이다.

[0127] 다른 양태에서, R^b 는 H, D, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로에틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.

[0128] 다른 양태에서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 3 내지 6원 헤테로사이클릴을 형성하고, 이때 3 내지 6원 헤테로사이클릴은 임의적으로 옥소(=O), D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 할로알킬로 치환된다.

[0129] 다른 양태에서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착된 N 원자와 함께, 하기 화학식 I-a 내지 I-k의 헤테로사이클릴 기로부터 선택되는 헤테로사이클릴을 형성하고; 화학식 I-a 내지 I-k의 헤테로사이클릴 기는 임의적으로 옥소(=O), D,

F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 트라이플루오로 메틸, 다이플루오로메틸 또는 트라이플루오로에틸로 치환된다:



[0130]

[0131] 다른 양태에서, R^3 은 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0132] 다른 양태에서, R^3 은 H, D, 메틸, 에틸, n -프로필, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 트라이플루오로메틸 또는 2-플루오로에틸이다.

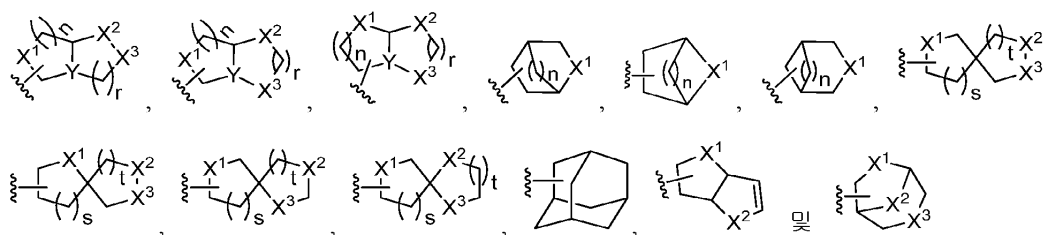
[0133] 일부 양태에서, R^4 는 H, D, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 하이드록시알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이다.

[0134] 다른 양태에서, R^4 는 H, D, 메틸, 에틸, n -프로필, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 트라이플루오로메틸 또는 2-플루오로에틸이다.

[0135] 다른 양태에서, R^5 는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이때 각각의 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸 및 5 또는 6원 헤테로아릴은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고; R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 시아노알킬 또는 C_{1-3} 하이드록시알킬이다.

[0136] 다른 양태에서, R^5 는 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 이미다졸일, 피라졸일, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸일, 옥사다리아졸일, 티아졸일, 티아다리아졸일, 트리아아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피란일 또는 피리다진일이고, 이때 각각의 페닐, 나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸, 이미다졸일, 피라졸일, 퓨릴, 티엔일, 옥사졸일, 옥사다리아졸일, 티아졸일, 티아다리아졸일, 트리아아졸일, 테트라졸일, 피리딜, 피리미딘일, 피란일 또는 피리다진일은 독립적으로 및 임의적으로 1, 2 또는 3개의 R^6 으로 치환되고; R^6 은 H, D, F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 시아노메틸 또는 시아노에틸이다.

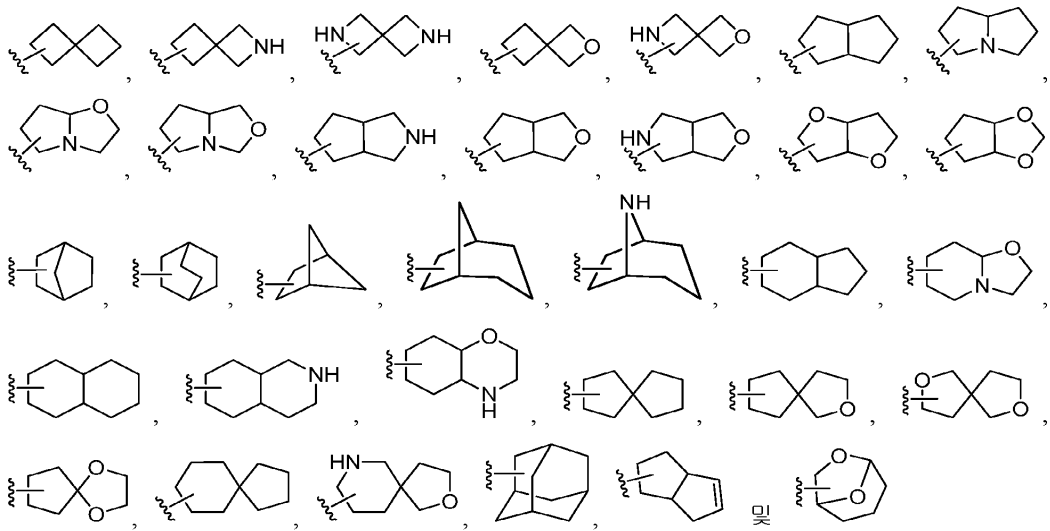
[0137] 다른 양태에서, W는



중 하나의 구조

를 갖고; 각각의 X^1 , X^2 , X^3 은 독립적으로 결합, $-CH_2-$, $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고; Y는 CH 또는 N이고; 각각의 r, s, t 및 n은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 W는 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, C_{1-3} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알콕시, C_{1-3} 알킬아미노, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 시아노알킬 및 C_{1-3} 하이드록시알킬로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환된다.

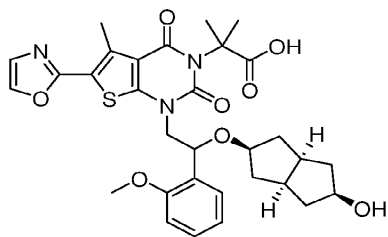
[0138] 일부 양태에서, W는



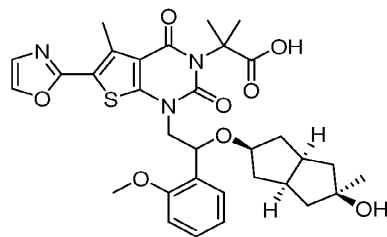
중 하나의 구조를 갖고; 각각의 W는 임의적으로 D, 옥소(=O), F, Cl, Br, I, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NH-C(=NH)NH_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2C_2H_5$, 메틸, 에틸, 이소프로필, n-부틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, 트라이플루오로메톡시, 다이플루오로메톡시, 메틸아미노, 시아노메틸 및 하이드록시메틸로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 치환된다.

[0139]

다른 일부 양태에서, 비제한적으로, 하기 화합물 중 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 용매화물, 수화물, 대사산물, 에스터, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물이 제공된다:

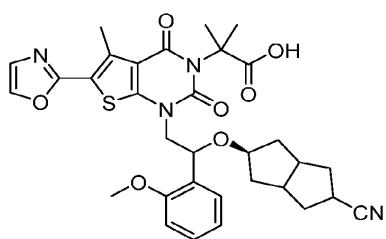


(23),

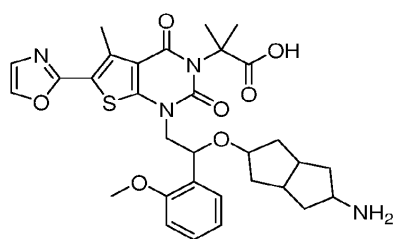


(24),

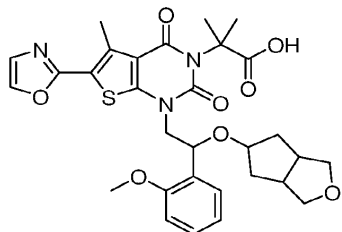
[0140]



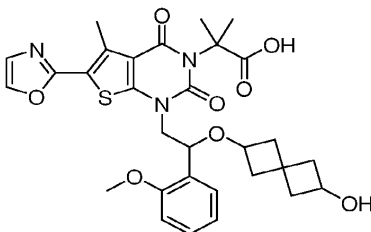
(25),



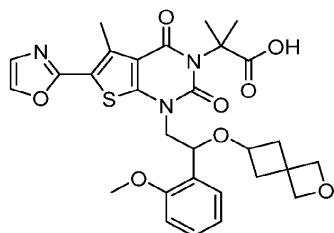
(26),



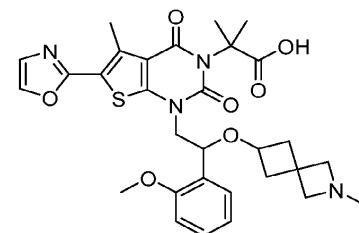
(27),



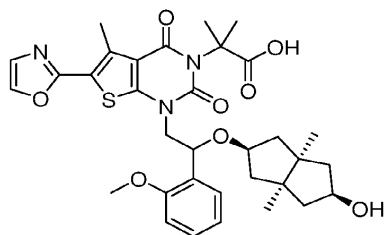
(28),



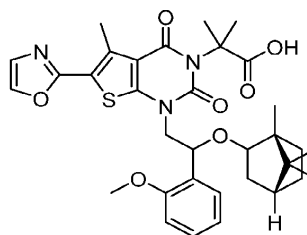
(29),



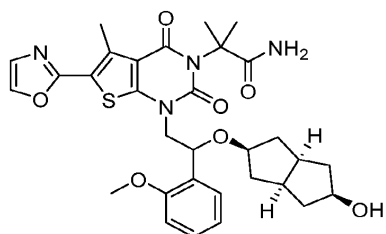
(30),



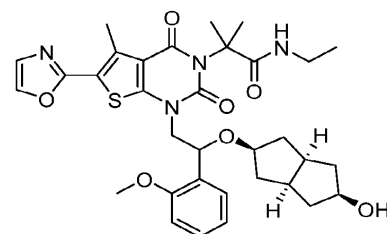
(31),



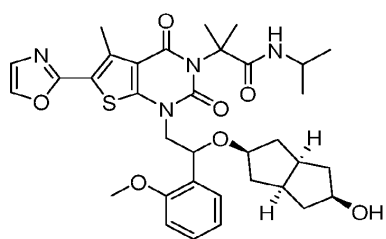
(32),



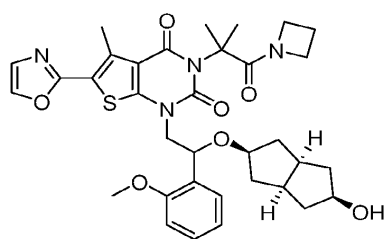
(33),



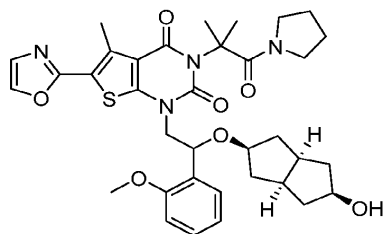
(34),



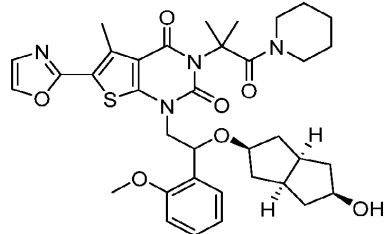
(35),



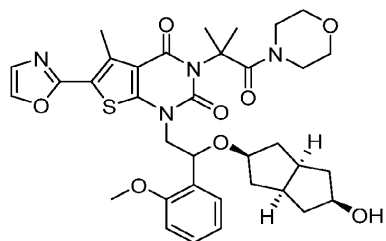
(36),



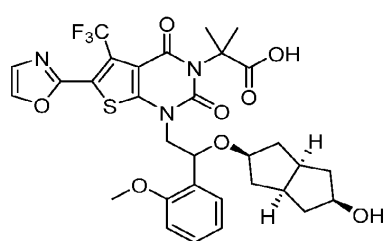
(37),



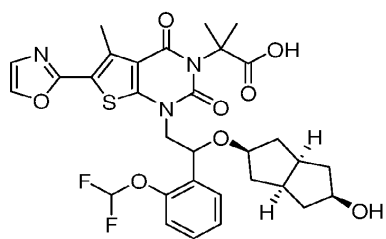
(38),



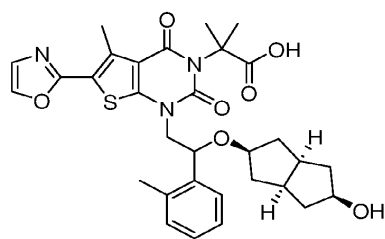
(39),



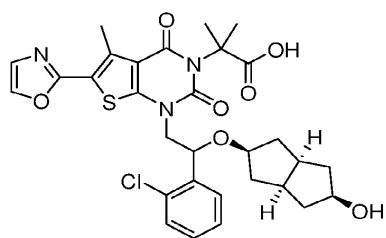
(40),



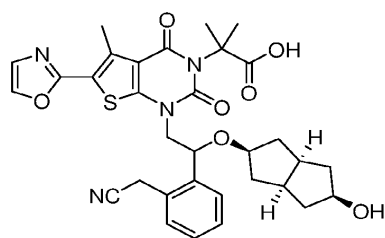
(41),



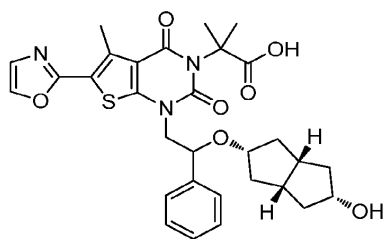
(42),



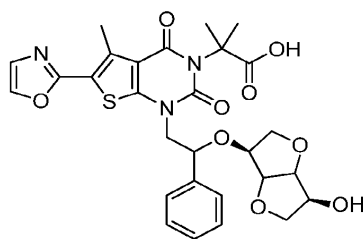
(43),



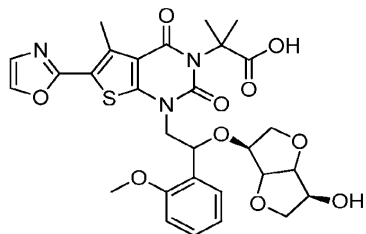
(44),



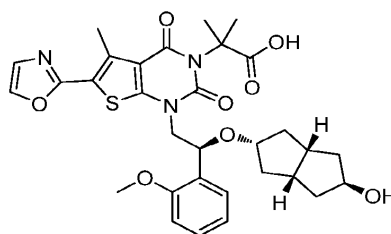
(46),



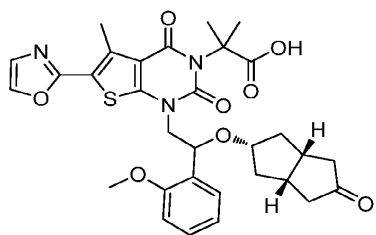
(48),



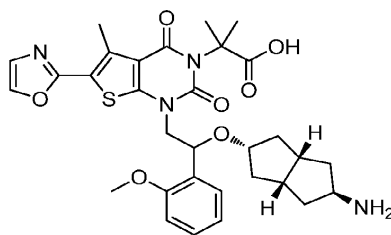
(50),



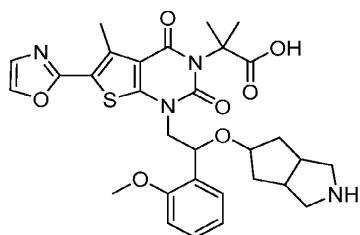
(52),



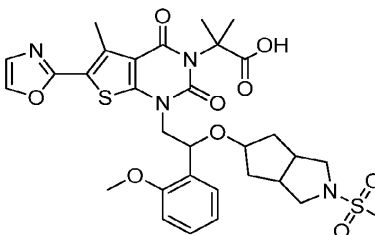
(53) ,



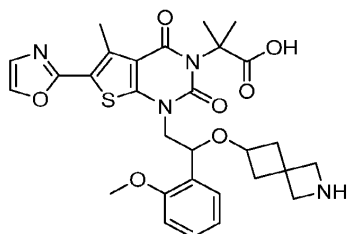
(54) ,



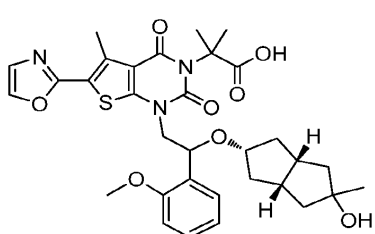
(55) ,



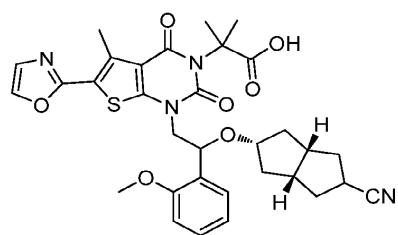
(56) ,



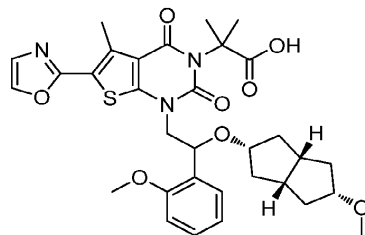
(57) ,



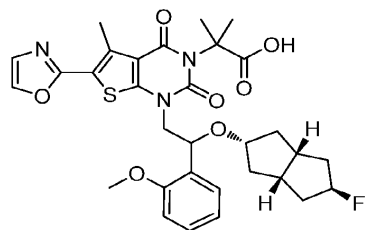
(58) ,



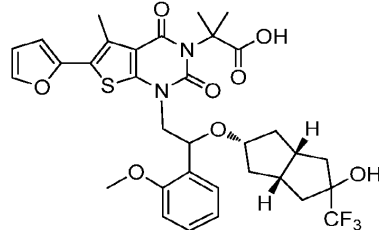
(59) ,



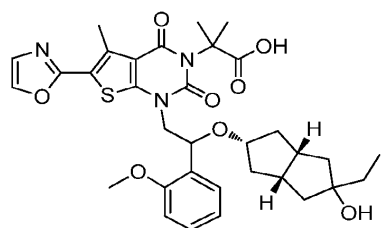
(60) ,



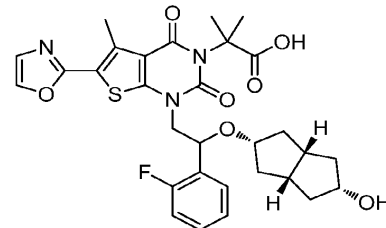
(61) ,



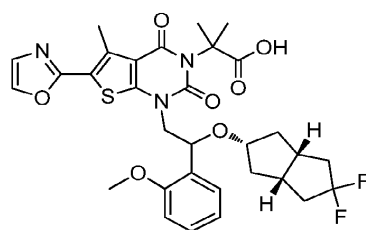
(62) ,



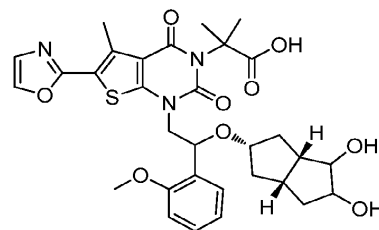
(63) ,



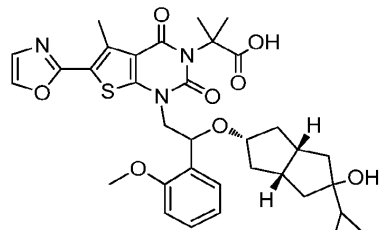
(64) ,



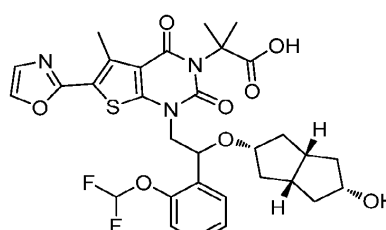
(65) ,



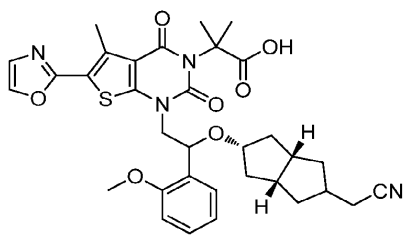
(66) ,



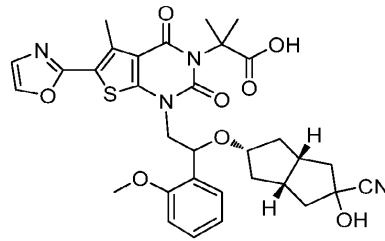
(67) ,



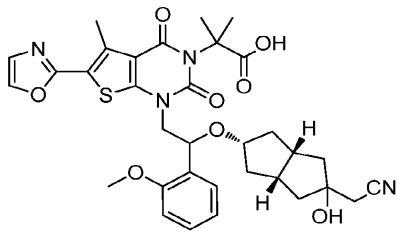
(68) ,



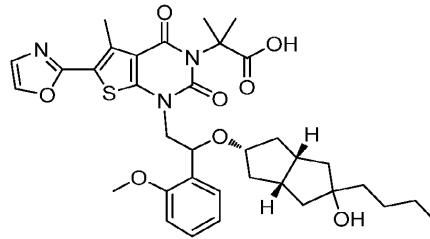
(69) ,



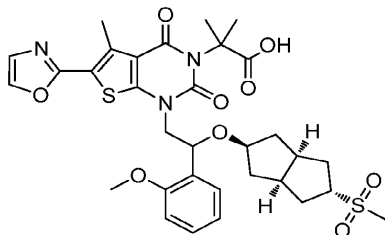
(70) ,



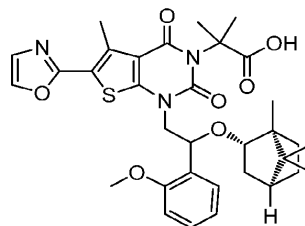
(71) ,



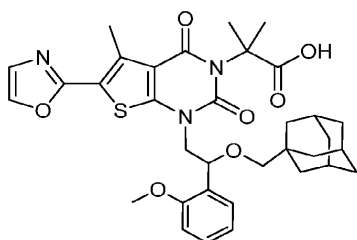
(72) ,



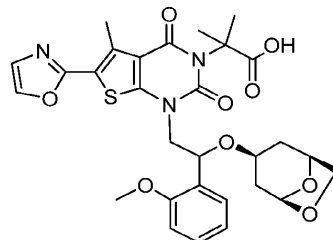
(73) ,



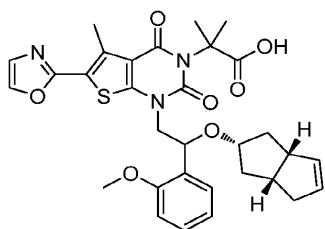
(74) ,



(75) ,



(76) 및



(77)

- [0141] 한 양상에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 입체 이성질체, 기하 이성질체, 호변 이성질체, N-옥사이드, 수화물, 용매화물, 대사산물, 약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물, 또는 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 희석제, 보조제, 비히클 또는 이들의 조합을 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공된다.
- [0142] 한 양상에서, ACC에 의해 조절되는 질환 또는 질병을 예방하거나 치료하거나 완화하기 위한 약제의 제조에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물의 용도가 본원에 제공된다.
- [0143] 일부 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 대사 질환 또는 신생물 질환이다.
- [0144] 다른 양태에서, 본원에 개시된 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질환 또는 질병은 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질환 및 비-알코올성 지방간염을 포함한다.
- [0145] 다른 양태에서, 본원에 개시된 신생물 질환은 유방암, 췌장암, 신장세포암, 간세포암종, 악성 흑색종 및 다른 피부 종양, 비-소세포 기관지암종, 자궁내막암종, 대장암 및 전립선암을 포함한다.
- [0146] 다른 양상에서, 본 발명은 치료 효과량의 약학적으로 허용되는 효과량의 화합물을 환자에게 투여함을 포함하는, 환자에서 ACC에 의해 조절되는 질병을 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화하는 방법에 관한 것이다.

- [0147] 다른 양상에서, 화학식 I의 화합물을 제조하거나 분리하거나 정제하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0148] **본 발명의 화합물의 약학 조성물, 및 상기 화합물 및 약학 조성물의 제조, 투여 및 용도**
- [0149] 본 발명의 약학 조성물의 특징은 화학식 I의 화합물, 본원에 열거된 화합물 및 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 부형제를 포함한다. 본 발명의 조성물 중 화합물의 양은 ACC에 의해 조절되는 질병을 효과적으로 및 검출가능하게 치료하거나 완화할 수 있다.
- [0150] 본원에 개시된 특정 화합물이 치료를 위한 유리 형태, 또는, 적정한 경우, 이의 약학적으로 허용되는 유도체로서 존재할 수 있음이 또한 인정될 것이다. 약학적으로 허용되는 유도체의 일부 비제한적인 예는 약학적으로 허용되는 전구약물, 염, 에스터, 이러한 에스터의 염, 또는 필요로 하는 환자에게 투여시, 본원에 달리 기술된 화합물, 또는 이의 대사산물 또는 잔사를, 직접적으로 또는 간접적으로, 제공할 수 있는 임의의 다른 부가제 또는 유도체를 포함한다.
- [0151] 전술된 바와 같이, 본원에 개시된 약학적으로 허용되는 조성물은 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클을 추가로 포함하고, 이들은, 본원에 사용된 바와 같이, 원하는 특정 투여 형태에 적합한 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면활성제, 등장성제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌[Troy *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., 2005, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia] 및 문헌[Swarbrick *et al.*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. 1988-1999, Marcel Dekker, New York](둘 다 이들의 전문이 본원에 참조로 혼입됨)에 기술된 바와 같이, 약학적으로 허용되는 조성물의 제형화 및 이의 제조를 위한 공지된 기술에 사용되는 다양한 담체가 개시된다. 본원에 개시된 화합물과 상용적이지 않은 임의의 통상적인 담체 매질이 아닌 한, 예를 들어, 임의의 원치 않는 생물학적 효과를 생성하거나, 약학적으로 허용되는 조성물의 임의의 다른 성분과 해로운 방식으로 달리 작용하지 않는 한, 이의 사용은 본 발명의 범주에 속하는 것으로 고려된다.
- [0152] 본 발명의 화합물은 통상적인 약학 화합 기술에 따른 약학 담체와 긴밀하게 첨가 혼합된 활성 성분으로서 조합될 수 있다. 담체는 투여[예를 들어, 경구 또는 비경구(정맥내 포함)]에 요구되는 제제의 형태에 따라 광범위한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물의 제조에 있어서, 임의의 통상적인 약학 매질, 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등(경구 액체 제제, 예를 들어, 현탁액, 엘릭서 및 용액의 경우); 또는 담체, 예를 들어 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 봉해제 등(경구 고체 제제, 예를 들어, 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제의 경우)이 사용될 수 있고, 고체 경구 제제가 액체 제제보다 바람직하다.
- [0153] 이들의 투여 용이성에 기인하여, 정제 및 캡슐은 가장 이로운 경구 투여 단위 형태를 대표하고, 이러한 경우, 고체 약학 담체가 명백히 사용된다. 필요에 따라, 정제는 표준 수성 또는 비-수성 기술에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 0.1% 이상의 활성 화합물을 함유하여야 한다. 이러한 조성물 중 활성 화합물의 백분율은 당연히 변할 수 있고, 적절하게는 단위 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 치료적으로 유용한 이러한 조성물 중 활성 화합물의 양은 효과적인 투여량이 수득되도록 할 것이다. 활성 화합물은 또한, 예를 들어, 액체 점적 또는 비말로서 비강 내로 투여될 수 있다.
- [0154] 정제, 환제, 캡슐 등은 또한 결합제, 예컨대 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 이칼슘 포스페이트; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 투여 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 유형의 물질 이외에, 액체 담체, 예컨대 지방 오일을 함유할 수 있다.
- [0155] 다양한 다른 물질이 코팅으로서 또는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위하여 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당 또는 둘 다로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서는 활성 성분 이외에, 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미제, 예컨대 체리 또는 오렌지 향을 함유할 수 있다.
- [0156] 안과 제형, 안연고, 분말, 용액 등이 또한 본 발명의 범주에 속하는 것으로 고려된다.
- [0157] 본 발명의 발명은 또한 비경구적으로 투여될 수 있다. 이러한 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 계면활성제, 예컨대 하이드록시-프로필셀룰로스와 적절히 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중 이들의 혼합물에서 제조될 수 있다. 통상적인 저장 및 사용 조건 하에, 이러한 제제는 미생물의 성장을 예방하기 위한 보조제를 함유한다.

- [0158] 주사 용도에 적합한 약학 형태는 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 모든 경우에, 형태는 멸균이어야 하고 쉽게 주사할 수 있는 정도까지 유동적이어야 한다. 이것은 제조 및 저장 조건 하에 안정적이어야 하고 미생물, 예컨대 세균 및 균류의 오염 작용에 대항하여 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리올렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0159] 임의의 적합한 투여 경로가 포유동물, 특히 인간에게 효과적인 복용량의 본 발명의 화합물을 제공하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐, 비강 등이 사용될 수 있다. 투여 형태는 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다.
- [0160] 화합물, 약학 조성물 또는 이들의 조합의 치료 효과적인 투여량은 대상의 종, 체중, 연령 및 개별적인 상태, 치료되는 질환 또는 질병 또는 이의 중증도에 따라 변한다. 통상적인 기술의 내과의, 임상의 또는 수의사는 상기 질환 또는 질병의 진행을 예방하거나 치료하거나 억제하는 데 필요한 각각의 활성 성분의 효과량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0161] 본 발명의 화합물이 지시되는 ACC 조절된 병태를 치료하거나 예방할 때, 일반적으로 만족스러운 결과는 본 발명의 화합물이 동물 체중 1 kg 당 약 0.1 내지 약 100 mg의 일일 투여량(바람직하게는, 단일 일일 복용량 또는 1 일 당 2 내지 6회의 나뉘어진 복용량 또는 지속 방출 형태로 제공됨)으로 투여될 때 수득된다. 대부분의 큰 포유동물의 경우, 총 일일 투여량은 약 1.0 내지 약 1,000 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 50 mg이다. 70 kg 성인 인간의 경우, 총 일일 복용량은 일반적으로 약 7 내지 약 350 mg일 것이다. 이러한 투여량 섭생법은 최적 치료 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.
- [0162] 화합물, 조성물 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물은 아세틸-CoA 카복실라제에 의해 조절되는 질병, 특히, 인슐린 저항, 비만, 이상지질혈증, 대사 증후군, 제2형 당뇨병, 비-알코올성 지방간 질병 및 비-알코올성 지방간염을 효과적으로 예방하거나 관리하거나 치료하거나 완화할 수 있다.
- [0163] **일반적인 합성 과정**
- [0164] 일반적으로, 본원에 개시된 화합물은 본원에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있고, 이때 치환기는 추가로 표시된 것을 제외하고는 상기 화학식 I에 대해 정의된 바와 같다. 하기 비제한적인 반응식 및 실시예는 본 발명을 추가로 예시하기 위해 제공된다.
- [0165] 당업자는 기술된 화학 반응이 본원에 개시된 다수의 다른 화합물을 제조하도록 용이하게 적용될 수 있고, 본원에 개시된 화합물을 제조하기 위한 다른 방법이 본원에 개시된 범주에 속하는 것으로 간주됨을 인식할 것이다. 예를 들어, 예시되지 않은 본 발명에 따른 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 변형에 의해, 예를 들어, 적절히 보호하는 간접 기에 의해, 기술된 것 이외의 당업계에 공지된 다른 적합한 시약을 이용함으로써, 및/또는 반응 조건의 일상적인 변형에 의해 성공적으로 수행될 수 있다. 다르게는, 본원에 개시되거나 당업계에 공지된 다른 반응은 본원에 개시된 다른 화합물의 제조에 적용성을 갖는 것으로 인식될 것이다.
- [0166] 하기 실시예에서, 달리 지시되지 않는 한, 모든 온도는 °C로 제시된다. 시약은 상업적인 공급자, 예컨대, 알드리치 케미칼 캄파니(Aldrich Chemical Company), 아르코 케미칼 캄파니(Arco Chemical Company) 및 알파 케미칼 캄파니(Alfa Chemical Company)로부터 구입되었고, 달리 지시되지 않는 한, 추가 정제 없이 사용되었다. 통상적인 용매는 상업적인 공급자, 예컨대 산투 시롱 케미칼 팩토리(Shantou XiLong Chemical Factory), 광둥 광화 리젠트 케미칼 팩토리 캄파니 리미티드(Guangdong Guanghua Reagent Chemical Factory Co. Ltd.), 광저우 리젠트 케미칼 팩토리(Guangzhou Reagent Chemical Factory), 천진 유유 파인 케미칼 리미티드(Tianjin YuYu Fine Chemical Ltd.), 칭다오 텡롱 리젠트 케미칼 리미티드(Qingdao Tenglong Reagent Chemical Ltd.) 및 칭다오 오션 케미칼 팩토리(Qingdao Ocean Chemical Factory)로부터 구입되었다.
- [0167] 무수 THF, 다이옥산, 톨루엔 및 에터는 용매를 나트륨과 함께 환류시킴으로써 수득되었다. 무수 CH_2Cl_2 및 CHCl_3 은 용매를 CaH_2 와 함께 환류시킴으로써 수득되었다. EtOAc, PE, 헥산, DMAC 및 DMF는 사용 전에 무수 Na_2SO_4 로 처리되었다.
- [0168] 하기 제시된 반응은 일반적으로 질소 또는 아르곤의 양압 하에 또는 무수 용매 중에서 건조 튜브(달리 언급되지 않는 한)를 사용하여 수행되었고, 반응 플라스크는 전형적으로 주사기를 통한 기질 및 시약의 도입을 위한 고무

격벽이 장착되었다. 유리 제품은 오븐 건조되고/거나 열 건조되었다.

[0169] 컬럼 크로마토그래피는 실리카 겔 컬럼에 의해 수행되었다. 실리카 겔(300 내지 400 메쉬)은 칭다오 오션 케미칼 팩토리로부터 구입되었다. ^1H NMR 스펙트럼은 CDCl_3 , d_6 -DMSO, CD_3OD 또는 d_6 -아세톤을 용액으로서 사용하고 (ppm으로 보고됨), TMS(0 ppm) 또는 클로로포름(7.25 ppm)을 참조 표준으로서 사용하는 브루커(Bruker) 400 MHz 또는 600 MHz 분광계에 의해 보고되었다. 피크 다중도가 보고될 때, 하기 약어가 사용된다: s(단일선), d(이중선), t(삼중선), m(다중선), br(넓음), dd(이중선의 이중선), q(사중선), dt(삼중선의 이중선), tt(삼중선의 삼중선), dddd(이중선의 이중선의 이중선의 이중선), qd(이중선의 사중선), ddd(이중선의 이중선의 이중선), td(이중선의 삼중선), dq(사중선의 이중선), ddt(삼중선의 이중선의 이중선), tdd(이중선의 이중선의 삼중선), dtd(이중선의 삼중선의 이중선). 커플링 상수는, 제공되는 경우, 헤르츠(Hz)로 보고된다.

[0170] 저해상도 질량 스펙트럼(MS) 데이터는 G1312A 이원 펌프 및 G1316A TCC가 장착된 아길런트(Agilent) 6320 시리즈 LC-MS 분광계에 의해 측정되었다(컬럼은 30°C에서 작동되었음). G1329A 오토샘플러(autosampler) 및 G1315B DAD 검출기가 분석에 적용되었고, ESI 소스가 LC-MS 분광계에 사용되었다.

[0171] 저해상도 질량 스펙트럼(MS) 데이터는 G1311A 4원 펌프 및 G1316A TCC가 장착된 아길런트 6120 시리즈 LC-MS 분광계에 의해 측정되었다(컬럼은 30°C에서 작동되었음). G1329A 오토샘플러 및 G1315D DAD 검출기가 분석에 적용되었고, ESI 소스가 LC-MS 분광계에 사용되었다.

[0172] 두 LC-MS 분광계 모두 아길런트 조르박스(Zorbax) SB-C18, 2.1 x 30 mm, 5 μm 컬럼이 장착되었다. 주입 부피는 샘플 농도에 의해 결정되었다. 유량은 0.6 mL/분이었다. HPLC 피크는 210 nm 및 254 nm의 UV-Vis 파장에 의해 기록되었다. 이동상은 아세토니트릴 중 0.1% 포름산(상 A) 및 초고순도 물 중 0.1% 포름산(상 B)이었다. 저해상도 질량 스펙트럼 분석에서 이동상의 구배 조건은 표 1에 제시되었다:

[0173] [표 1]

시간 (분)	A (CH_3CN , 0.1% HCOOH)	B (H_2O , 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

[0174]

[0175] 화합물의 순도는 210 nm 및 254 nm에서 UV 검출을 사용하는 아길런트 1100 시리즈 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)[조르박스 SB-C18, 2.1 x 30 mm, 4 μm , 10분, 0.6 mL/분 유량, (H_2O 중 0.1% 포름산) 중 5 내지 95% (CH_3CN 중 0.1% 포름산)]에 의해 평가되었다. 컬럼은 40°C에서 작동되었다.

[0176] 하기 약어가 명세서 전반에 사용된다:

[0177] CDCl_3 : 클로로포름-*d*

[0178] CD_3OD : 메틸 알코올-*d*4

[0179] DMF: *N,N*-다이메틸포름아미드

[0180] DMSO: 다이메틸설폭사이드

[0181] $\text{DMSO-}d_6$: 다이메틸 설폭사이드-*d*6

[0182] DCM: 다이클로로메탄

[0183] EA, EtOAc: 에틸 아세테이트

[0184] g: 그램

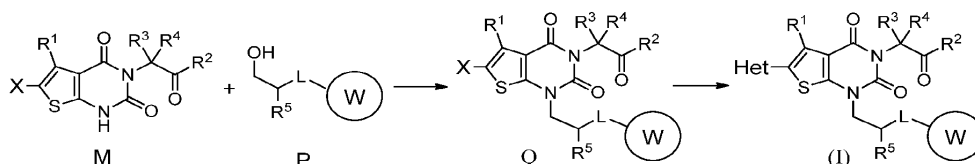
[0185] H_2O : 물

- [0186] HCl: 수소 클로라이드/염산
- [0187] PE: 석유 에터
- [0188] Pd/C, Pd-C: 활성화된 탄소 상 팔라듐
- [0189] mg: 밀리그램
- [0190] M: 몰/리터
- [0191] MeOH: 메탄올
- [0192] mol: 몰
- [0193] mmol: 밀리몰
- [0194] MPa: 메가파스칼
- [0195] mL: 밀리리터
- [0196] NaOH: 나트륨 하이드록사이드
- [0197] THF: 테트라하이드로퓨란
- [0198] TBDPS: *t*-부틸다이페닐실릴
- [0199] TBS: *t*-부틸다이메틸실릴
- [0200] μ L: 밀리리터

[0201] **반응식**

[0202] 개시된 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 전형적인 합성 과정은 하기 반응식에 제시된다. 달리 지시되지 않는 한, Het, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , L 및 W는 본원에 정의된 바와 같다.

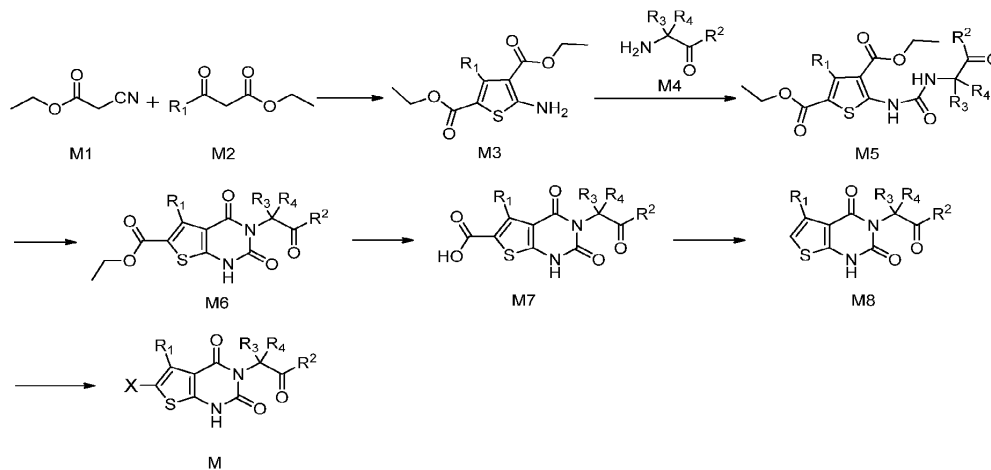
[0203] [반응식 1]



[0204]

[0205] X는 이탈기, 예컨대 비제한적으로 할로 원자, 메틸설포닐옥시, p-메틸페닐설포닐옥시 등이고; 화합물 Q는 화합물 M 및 화합물 P의 미츠노부(Mitsunobu) 반응에 의해 취득될 수 있다. 화합물 I는 화합물 Q의 커플링 반응에 의해 취득될 수 있다.

[0206] **중간체 M의 합성**



[0207]

[0208] 화합물 M3을 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 화합물 M1, 화합물 M2 및 승화황의 환화 반응에 의해 수득할 수 있다. 염기는 비제한적으로 모폴린을 포함하고; 용매는 비제한적으로 에탄올을 포함한다.

[0209] 화합물 M5를 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 화합물 M3, 화합물 M4 및 *N,N'*-카보닐다이이미다졸의 반응에 의해 수득할 수 있다. 염기는 비제한적으로 트라이에틸아민을 포함하고; 용매는 비제한적으로 DCM을 포함한다.

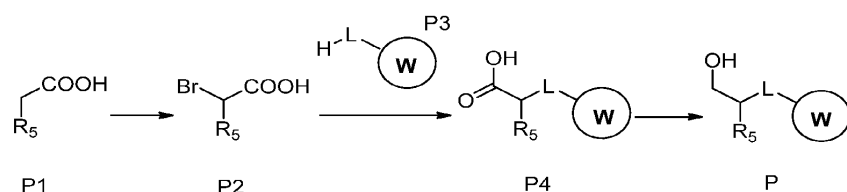
[0210] 화합물 M6을 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 화합물 M5의 축합 반응에 의해 수득할 수 있다. 염기는 비제한적으로 나트륨 에톡사이드를 포함하고; 용매는 비제한적으로 에탄올을 포함한다.

[0211] 화합물 M7을 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 화합물 M6의 가수분해에 의해 수득할 수 있다. 염기는 비제한적으로 나트륨 하이드록사이드를 포함하고; 용매는 비제한적으로 메탄올 및 물의 혼합물 용매를 포함한다.

[0212] 화합물 M8을 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 화합물 M7 및 은 아세테이트의 탈카복실화 반응에 의해 수득할 수 있다. 염기는 비제한적으로 칼륨 카보네이트를 포함하고; 용매는 비제한적으로 *N*-메틸모폴린을 포함한다.

[0213] 화합물 M을 적합한 용매 중에서 화합물 M8의 할로겐화 반응에 의해 수득할 수 있다. 용매는 비제한적으로 메탄올, 빙상 아세트산 등을 포함한다.

[0214] **중간체 P의 합성**



[0215]

[0216] 화합물 P2를 적합한 용매 중에서 촉매 하에 화합물 P1 및 *N*-브로모석신이미드의 유리 라디칼 반응에 의해 수득할 수 있다. 촉매는 비제한적으로 아조다이이소부티로니트릴을 포함하고; 용매는 비제한적으로 테트라클로로메탄을 포함한다.

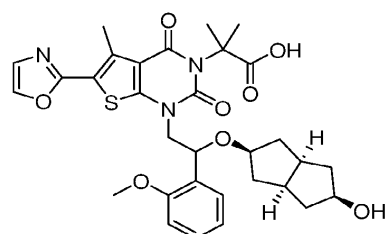
[0217] 화합물 P4를 적합한 용매 중에서 염기의 존재 하에 화합물 P2 및 화합물 P3의 치환 반응에 의해 수득할 수 있다. 염기는 비제한적으로 나트륨 하이드라이드를 포함하고, 용매는 비제한적으로 테트라하이드로퓨란을 포함한다.

[0218] 화합물 P를 적합한 용매 중에서 환원제의 존재 하에 화합물 P4의 환원 반응에 의해 수득할 수 있다. 환원제는 비제한적으로 리튬 알루미늄 하이드라이드를 포함하고, 용매는 비제한적으로 테트라하이드로퓨란을 포함한다.

[0219] **실시예**

[0220] **실시예 1**

[0221] 2-[1-[2-[[*(3aS,6aR)*-5-하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0222]

[0223] **단계 1) 다이에틸 5-아미노-3-메틸-티오펜-2,4-다이카복실레이트**

[0224] 에틸 시아노아세테이트(30.00 g, 260.0 mmol), 에틸 아세토아세테이트(33.83 g, 260.0 mmol) 및 승화황(8.36 g, 260.0 mmol)을 실온에서 무수 에탄올(60 mL)에 용해시켰다. 용액을 45℃로 가열하고, 이어서 모폴린(34.0 mL, 390 mmol)을 천천히 적가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 60℃로 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응을 물(360 mL)로 급랭시키고, 혼합물을 교반 하에 실온으로 냉각하였다. 다량의 고체를 침전시킨 후, 혼합물

을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 필터 케이크를 30% 에탄올 수용액(100 mL)으로 세척하고, 진공 중에 건조하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(54.10 g, 80.9%).

[0225] MS (ESI, 양이온) m/z : 258.2[M+H]⁺.

[0226] 단계 2) 다이에틸 5-[(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸)아미노포름아미도]-3-메틸-티오펜-2,4-다이카복실레이트

[0227] 다이에틸 5-아미노-3-메틸-티오펜-2,4-다이카복실레이트(20.00 g, 77.73 mmol)를 실온에서 DCM(160 mL)에 용해시키고, 이어서 트라이에틸아민(43.2 mL, 311 mmol) 및 *N,N'*-카보닐다이이미다졸(25.72 g, 155.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 *t*-부틸 2-아미노-2-메틸-프로피오네이트 하이드로클로라이드(16.30 g, 81.63 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 추가로 5시간 동안 교반하였다. 반응을 물(300 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 물(300 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 PE 및 에틸 아세테이트(V/V = 15/1)로 마쇄하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(29.10 g, 84.6%).

[0228] 단계 3) 에틸 3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸)-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-포름에이트

[0229] 다이에틸 5-[(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸)아미노포름아미도]-3-메틸-티오펜-2,4-다이카복실레이트(58.00 g, 131.1 mmol)를 무수 에탄올(550 mL)에 용해시키고, 이어서 나트륨 에톡사이드(36.41 g, 524.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 물(600 mL)을 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 5까지 조정하였다. 다량의 고체를 침전시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 필터 케이크를 물(100 mL)로 세척하고, 진공 중에 건조하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(51.97 g, 100%). 생성물을 임의의 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0230] MS (ESI, 음이온) m/z : 395.1[M-H]⁻.

[0231] 단계 4) 3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸)-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-포름산

[0232] 에틸 3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸)-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-포름에이트(51.97 g, 131.1 mmol)를 실온에서 메탄올(250 mL) 및 테트라하이드로퓨란(100 mL)에 용해시키고, 이어서 물(120 mL) 중 나트륨 하이드록사이드(21.40 g, 524.3 mmol)의 용액 및 테트라부틸암모늄 브로마이드(4.23 g, 13.1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C로 가열하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 물(600 mL)을 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 3으로 조정하였다. 다량의 고체를 침전시켰다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 필터 케이크를 물(100 mL)로 세척하고, 진공 중에 건조하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다(46.74 g, 96.8%).

[0233] MS (ESI, 음이온) m/z : 367.1[M-H]⁻.

[0234] 단계 5) *t*-부틸 2-메틸-2-(5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-6-프로피오네이트

[0235] 3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸)-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미딘-6-포름산(48.80 g, 132.5 mmol)을 실온에서 *N*-메틸피롤리돈(900 mL)에 용해시키고, 이어서 칼륨 카보네이트(22.00 g, 159.2 mmol) 및 은 아세테이트(27.07 g, 158.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 물(2 L)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(500 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 암모늄 클로라이드 용액(500 mL) 및 포화 수성 NaCl(200 mL)로 차례차례 세척하고, 이어서 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 PE 및 에틸 아세테이트(V/V = 10/1)로 마쇄하여 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다(20.54 g, 47.8%).

[0236] MS (ESI, 음이온) m/z : 323.1[M-H]⁻.

[0237] 단계 6) *t*-부틸 2-(6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-2-메틸-프로피오네이트

[0238] *t*-부틸 2-메틸-2-(5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)프로피오네이트(20.54 g, 63.32 mmol)

및 나트륨 아세테이트 삼수화물(18.96 g, 139.3 mmol)을 빙상 아세트산(300 mL)에 용해시키고, 이어서 브롬(3.57 mL, 69.7 mmol)을 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물(100 mL)로 급랭시켰다. 다량의 고체를 침전시켰다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(500 mL)에 용해시켰다. 용액을 포화 나트륨 티오설파이트 용액(100 mL) 및 포화 수성 NaCl(200 mL)로 차례차례 세척하고, 이어서 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 PE 및 에틸 아세테이트(V/V = 10/1)로 마쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(25.00 g, 92.2%).

[0239] MS (ESI, 양이온) m/z : 426.0[M+Na]⁺.

[0240] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.66 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.81 (s, 6H), 1.48 (s, 9H).

[0241] 단계 7) (3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌]-2'-올

[0242] 무수 메탄올(40 mL) 중 (3aR,6aS)-5',5'-다이메틸스피로[1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌일-5,2'-1,3-다이옥산]-2-온(24.50 g, 109.2 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(5.78 g, 150.0 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 얼음 욕에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(50 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(120 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(18.00 g, 72.8%).

[0243] 단계 8) 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0244] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌]-2'-올(3.09 g, 13.7 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.95 g, 48.8 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 얼음 욕 상에서 15분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(3.00 g, 12.2 mmol)의 용액을 혼합물에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 물 층을 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(2.20 g, 46.0%). 생성물을 임의의 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0245] 단계 9) 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0246] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)아세트산(2.20 g, 5.63 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.44 g, 11.0 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(0.44 mL)로 급랭시켰다. 이어서, 나트륨 하이드록사이드 용액(0.44 mL, 15%) 및 물(1.32 mL)을 혼합물에 차례차례 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(1.30 g, 61.3%).

[0247] MS (ESI, 양이온) m/z : 399.3[M+Na]⁺.

[0248] 단계 10) *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0249] *t*-부틸 2-(6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-2-메틸-프로피오네이트(1.45 g,

3.60 mmol), 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에탄올(1.30 g, 3.45 mmol), 트라이페닐포스핀(1.80 g, 6.79 mmol)을 실온에서 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해시켰다. 다이이소프로필아조다이크복실레이트(1.40 g, 6.79 mmol)를 N₂ 하에 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.70 g, 64.6%).

[0250] 단계 11) *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0251] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(1.70 g, 2.23 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일옥사줄(4.00 g, 11.2 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 톨루엔(20 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 테트라키스-(트라이페닐포스핀)(1.30 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.75 g, 45.0%).

[0252] 단계 12) 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-옥사-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

[0253] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.75 g, 1.0 mmol)를 실온에서 DCM(10 mL)에 용해시키고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(0.500 g, 82.0%).

[0254] MS (ESI, 양이온) m/z : 608.3[M+H]⁺.

[0255] 단계 13) 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

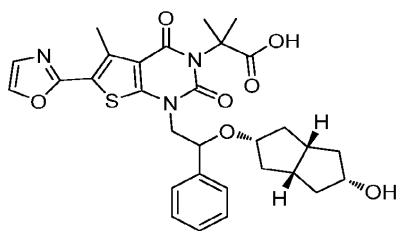
[0256] 무수 메탄올(10 mL) 중 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-옥사-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산(0.500 g, 0.82 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.10 g, 2.6 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(10 mL)로 급냉시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.43 g, 86.0%).

[0257] MS (ESI, 양이온) m/z : 632.2[M+Na]⁺.

[0258] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H).

[0259] 실시예 2

[0260] 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0261]

[0262]

2-[1-[2-[(3a*S*, 6a*R*)-5-하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산을 실시예 1에 기술된 방법에 따라 2-브로모-2-페닐아세트산(0.800 g, 3.72 mmol)으로부터 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.22 g, 95.0%).

[0263]

MS (ESI, 양이온) m/z : 580.3[M+H]⁺.

[0264]

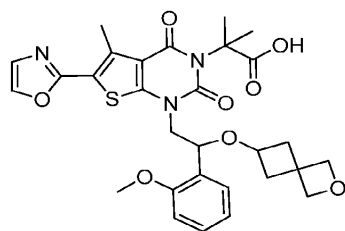
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.22 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 4.98-4.92 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.39-1.31 (m, 2H).

[0265]

실시예 3

[0266]

2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0267]

[0268]

단계 1) 2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)아세트산

[0269]

무수 테트라하이드로퓨란(22 mL) 중 6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-올(0.86 g, 7.5 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.10 g, 27.5 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 얼음 욕 상에서 30분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(1.68 g, 6.86 mmol)의 용액에 혼합물을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 물 층을 묶은 염산(1N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 이어서 이소프로필 에터(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.91 g, 100%). 생성물을 임의의 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0270]

단계 2) 2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에탄올

[0271]

무수 테트라하이드로퓨란(30 mL) 중 2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)아세트산(1.91 g, 6.86 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.39 g, 10 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상의 적가에 의해 물(10 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.700 g, 38.6%).

[0272]

단계 3) *t*-부틸 2-[6-브로모-1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에틸]-5-메틸-2,4-다이옥

소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0273] *t*-부틸 2-[6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(1.12 g, 2.78 mmol), 2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에탄올(0.610 g, 2.31 mmol) 및 트라이페닐포스핀(1.24 g, 4.63 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해시키고, 시스템 중 공기를 N₂로 대체하였다. 다이이소프로필아조다이크복실레이트(0.95 mL, 4.7 mmol)를 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 22.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.05 g, 70.0%).

[0274] 단계 4) *t*-부틸 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0275] *t*-부틸 2-[6-브로모-1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에틸]-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(1.05 g, 1.62 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일옥사졸(1.16 g, 3.24 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 테트라키스-(트라이페닐포스핀)(0.56 g, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 23.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.470 g, 46.0%).

[0276] MS (ESI, 양이온) m/z : 660.2[M+Na]⁺.

[0277] 단계 5) 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

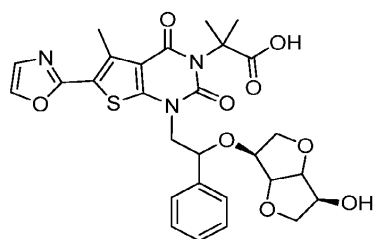
[0278] *t*-부틸 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-(6-옥사스피로[3.3]헵탄-2-옥시)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.270 g, 0.423 mmol)를 실온에서 DCM(12 mL)에 용해시키고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 3/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.050 g, 20.0%).

[0279] MS (ESI, 양이온) m/z : 582.3[M+H]⁺.

[0280] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 4H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.12-2.06 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

[0281] 실시예 4

[0282] 2-[1-[2-[(3*S*,6*S*)-3-하이드록시-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-6-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0283]

[0284] 단계 1) (3*S*,6*S*)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨란-3-올

[0285] DCM(20 mL) 중 (3*S*,6*S*)-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨란-3,6-다이올(4.00 g, 27.4 mmol)의 용액에 *t*-부틸다이메틸실릴클로라이드(4.60 g, 30.5 mmol)를 N₂ 하에 천천히 첨가하고, 이어서 이미다졸(2.90 g, 42.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(100 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(120 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척

하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(3.20 g, 47.8%).

[0286] 단계 2) 2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-아세트산

[0287] 무수 테트라하이드로퓨란(25 mL) 중 (3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨란-3-올(2.00 g, 7.68 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.30 g, 30.7 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-브로모-2-페닐아세트산(1.85 g, 8.45 mmol)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(20 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 세척하였다. 합한 물 층을 묶은 염산(2 N)으로 pH 약 5로 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.80 g, 59.4%). 생성물을 임의의 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0288] MS (ESI, 양이온) m/z : 417.2[M+Na]⁺.

[0289] 단계 3) 2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-에탄올

[0290] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-아세트산(2.48 g, 6.29 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.50 g, 13.0 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(0.50 mL)로 급랭시켰다. 이어서, 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.50 mL, 15%) 및 물(1.50 mL)을 혼합물에 차례차례 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.60 g, 25.0%).

[0291] MS (ESI, 양이온) m/z : 403.1[M+Na]⁺.

[0292] 단계 4) *t*-부틸 2-[6-브로모-1-[2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0293] *t*-부틸 2-(6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-2-메틸-프로피오네이트(0.58 g, 1.4 mmol), 2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-에탄올(0.53 g, 1.4 mmol) 및 트라이페닐포스핀(0.75 g, 2.8 mmol)을 실온에서 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해시켰다. 다이이소프로필아조다이카복실레이트(0.56 g, 2.7 mmol)를 N₂ 하에 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.71 g, 67.0%).

[0294] 단계 5) *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0295] *t*-부틸 2-[6-브로모-1-[2-[[[(3S,6S)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3a,5,6,6a-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]퓨르-3-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.17 g, 0.22 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일옥사졸(0.29 g, 0.67 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 테트라키스-(트라이페닐포스핀)(0.12 g, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.10 g, 60.0%).

[0296] MS (ESI, 양이온) m/z : 777.2[M+Na]⁺.

[0297] 단계 6)

2-[1-[2-[[[(3*S*,6*S*)-3-하이드록시-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]피란-6-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

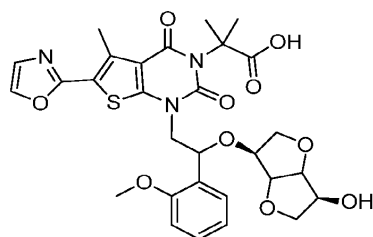
[0298] *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*S*,6*S*)-6-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]피르-3-일]옥시]-2-페닐-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.42 g, 0.56 mmol)를 실온에서 DCM(8 mL)에 용해시키고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 3/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(0.22 g, 68.0%).

[0299] MS (ESI, 양이온) m/z : 584.2[M+H]⁺.

[0300] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.50-7.35 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.47 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.04 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

[0301] 실시예 5

[0302] 2-[1-[2-[[[(3*S*,6*S*)-3-하이드록시-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]피란-6-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0303]

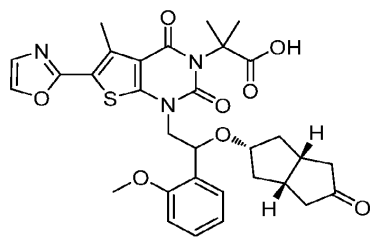
[0304] 2-[1-[2-[[[(3*S*,6*S*)-3-하이드록시-2,3,3*a*,5,6,6*a*-헥사하이드로퓨로[3,2-*b*]피란-6-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산을 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(1.35 g, 5.51 mmol)으로부터 실시예 4에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(0.45 g, 74.0%).

[0305] MS (ESI, 양이온) m/z : 636.1[M+Na]⁺.

[0306] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.55-5.46 (m, 1H), 4.45 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.22-4.06 (m, 3H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.24 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

[0307] 실시예 6

[0308] 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-옥시-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0309]

[0310]

단계 1) (3aR,6aS)-5',5'-다이메틸스피로[1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌일-5,2'-1,3-다이옥산]-2-온

[0311]

1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌일-2,5-다이온(20.00 g, 144.8 mmol) 및 2,2-다이메틸프로판-1,3-다이올(16.00 g, 153.6 mmol)을 톨루엔(100.00 mL)에 용해시키고, 이어서 p-톨루엔 설펡산(2.50 g, 14.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 115℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 반응을 중단시키고, 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 겔 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(13.60 g, 41.89%).

[0312]

단계 2) (3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-올

[0313]

무수 메탄올(40 mL) 중 (3aR,6aS)-5',5'-다이메틸스피로[1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌일-5,2'-1,3-다이옥산]-2-온(24.50 g, 109.2 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(5.78 g, 150.0 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(50 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(120 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설펡산 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(18.00 g, 72.8%).

[0314]

단계 3) 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0315]

무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-올(3.09 g, 13.7 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.95 g, 48.8 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(3.00 g, 12.2 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 물 층을 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설펡산 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(2.20 g, 46.0%).

[0316]

단계 4) 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0317]

무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)아세트산(2.20 g, 5.63 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.44 g, 11.0 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 물(0.44 mL), 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.44 mL, 10%) 및 물(1.32 mL)을 차례차례 얼음 욕 상에 적가함으로써 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설펡산을 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(1.30 g, 61.3%).

[0318]

MS (ESI, 양이온) *m/z*: 399.3[M+Na]⁺.

[0319]

단계 5) *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aR,6'aS)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-

메틸-프로피오네이트

[0320] *t*-부틸 2-(6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-2-메틸-프로피오네이트(1.45 g, 3.60 mmol)(실시예 1의 단계 6에 기술된 방법에 따라 제조됨), 2-[(3'*aR*,6'*aS*)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에탄올(1.30 g, 3.45 mmol), 트라이페닐포스핀(1.80 g, 6.79 mmol)을 실온에서 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해시켰다. 다이이소프로필아조다리카복실레이트(1.40 g, 6.79 mmol)를 N₂ 하에 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.70 g, 64.6%).

[0321] 단계 6) *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'*aR*,6'*aS*)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0322] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'*aR*,6'*aS*)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(1.70 g, 2.23 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일옥사졸(4.00 g, 11.2 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 톨루엔(20 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 테트라키스-(트라이페닐포스핀)(1.30 g, 1.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.75 g, 45.0%).

[0323] 단계 7) 2-[1-[2-[[3(*aR*,6*aS*)-5-옥시-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌일-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

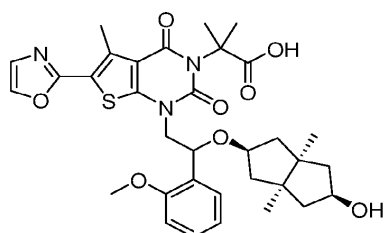
[0324] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'*aR*,6'*aS*)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.75 g, 1.0 mmol)를 실온에서 DCM(10 mL)에 용해시키고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(0.500 g, 82.0%).

[0325] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 608.3[M+H]⁺.

[0326] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.31 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 2H), 2.27-2.09 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.64-1.52 (m, 2H).

[0327] 실시예 7

[0328] 2-[1-[2-[[3(*aR*,6*aS*)-5-하이드록시-3*a*,6*a*-다이메틸-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로펜탈렌일-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0329]

[0330] 단계 1) (3*aR*,6*aS*)-3*a*,5',5',6*a*-테트라메틸스피로[1,3,4,6-테트라하이드로펜탈렌일-5,2'-1,3-다이옥산]-2-온

[0331] 3*a*,6*a*-다이메틸-1,3,4,6-테트라하이드로펜탈렌일-2,5-다이온(3.00 g, 18.0 mmol), 2,2-다이메틸프로판-1,3-다이

이올(1.90 g, 18.2 mmol) 및 p-톨루엔 설펜산(0.40 g, 2.3 mmol)을 N₂ 하에 톨루엔(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 115℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(3.00 g, 65.9%).

[0332] 단계 2) (3'aR,6'aS)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌]-2'-올

[0333] 무수 메탄올(15 mL) 중 (3aR,6aS)-3a,5',5',6a-테트라메틸스피로[1,3,4,6-테트라하이드로펜탈렌일-5,2'-1,3-다이옥산]-2-온(3.00 g, 11.9 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.60 g, 16.0 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(50 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(120 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설펜이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(2.26 g, 74.7%).

[0334] 단계 3) 2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0335] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (3'aR,6'aS)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌]-2'-올(2.30 g, 9.04 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.20 g, 30.0 mmol, 60%)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 얼음 욕 상에서 15분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(1.80 g, 7.34 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 물 층을 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설펜이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.60 g, 52.1%).

[0336] MS (ESI, 양이온) m/z : 419.3[M+H]⁺.

[0337] 단계 4) 2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0338] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)아세트산(1.90 g, 4.54 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.45 g, 12.0 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(0.45 mL)로 급랭시켰다. 이어서, 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.45 mL, 15%) 및 물(1.35 mL)을 혼합물에 차례차례 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설펜이트를 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.55 g, 30.1%).

[0339] MS (ESI, 양이온) m/z : 427.3[M+Na]⁺.

[0340] 단계 5) t-부틸 2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0341] t-부틸 2-(6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-d]피리미드-3-일)-2-메틸-프로피오네이트(0.60 g, 1.5 mmol), 2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1H-펜탈렌일]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에탄올(0.54 g, 1.3 mmol), 트라이페닐포스핀(0.75 g, 2.8 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해시켰다. 다이이소프로필아조다리카복실레이트(0.56 g, 2.7 mmol)를 N₂

하에 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(1.10 g, 99.0%).

[0342] 단계 6) *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1*H*-펜탈렌]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0343] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1*H*-펜탈렌]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(1.10 g, 1.39 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일옥사줄(1.50 g, 4.19 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 톨루엔(20 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 테트라키스-(트라이페닐포스핀)(0.80 g, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.61 g, 56.0%).

[0344] 단계 7) 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-3a,6a-다이메틸-5-옥사-2,3,4,6-테트라하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

[0345] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3'aS,6'aR)-3'a,5,5,6'a-테트라메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,4,6-테트라하이드로-1*H*-펜탈렌]-2'-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.61 g, 0.78 mmol)를 실온에서 DCM(15 mL)에 용해시키고, 이어서 2,2,2-트라이플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(0.36 g, 72.0%).

[0346] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 636.2[M+H]⁺.

[0347] 단계 8) 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-하이드록시-3a,6a-다이메틸-1,2,3,4,5,6-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

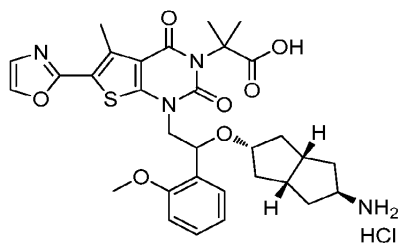
[0348] 무수 메탄올(10 mL) 중 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-3a,6a-다이메틸-5-옥사-2,3,4,6-테트라하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산(0.36 g, 0.57 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.08 g, 2.0 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(10 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.32 g, 89.0%).

[0349] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 638.3[M+H]⁺.

[0350] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.29-5.22 (m, 1H), 4.22-4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.53-1.51 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

[0351] 실시예 8

[0352] 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-아미노-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산 하이드로클로라이드



[0353]

[0354]

단계 1) *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-옥사-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0355]

t-부틸

2-[1-[2-[(3'*aR*,6'*aS*)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(300 mg, 0.40 mmol)(실시예 6에 따라 제조됨)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 용해시키고, 이어서 염산 수용액(6.0 mL, 2 N)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 혼합물에 에틸 아세테이트(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(260 mg, 97.9%).

[0356]

MS (ESI, 양이온) m/z : 664.2[M+H]⁺.

[0357]

단계 2) *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-하이드록시-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0358]

t-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-옥사-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(260 mg, 0.39 mmol)를 에틸 아세테이트(10.0 mL)에 용해시키고, 용액을 0℃로 냉각하였다. 이어서, 나트륨 보로하이드라이드(30 mg, 0.78 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 10분 동안, 및 이어서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드(0.5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물에 물(10 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(246 mg, 94.3%).

[0359]

단계 3) *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-메틸설포닐옥시-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0360]

t-부틸

2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-하이드록시-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(240 mg, 0.36 mmol)를 DCM(5.0 mL)에 용해시키고, 이어서 트라이에틸아민(0.1 mL, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각하였다. 이어서, 메틸설포닐 클로라이드(62 mg, 0.54 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5.0 mL)로 급랭시키고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 DCM(10.0 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 7/3)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(220 mg, 82.0%).

[0361]

MS (ESI, 양이온) m/z : 774.2[M+H]⁺.

[0362]

단계 4) *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-아지도-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0363]

t-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-메틸설포닐옥시-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(220 mg, 0.30 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아미드(3.0 mL)에 용해시키고, 이어서 나트륨 아자이드(23 mg, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 23시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시키고, 혼합물을 10분 동안

안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 7/3)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(200 mg, 97.9%).

[0364] 단계 5) *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-아미노-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0365] *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-아지도-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(200 mg, 0.29 mmol)를 메탄올(5.0 mL)에 용해시키고, 이어서 탄소 상 팔라듐(20 mg, 0.19 mmol, 10%)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 H₂ 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(20 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(165 mg, 85.7%).

[0366] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 665.3[M+H]⁺.

[0367] 단계 6) 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-아미노-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산 하이드로클로라이드

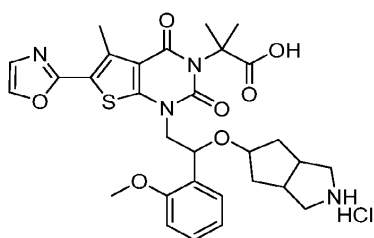
[0368] *t*-부틸 2-[1-[2-[[[(3*aR*,6*aS*)-5-아미노-1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(165 mg, 0.25 mmol)를 에틸 아세테이트 중 수소 클로라이드의 용액(5.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(7.0 mg, 4.4%).

[0369] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 609.2[M+H]⁺.

[0370] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 7.08-6.89 (m, 2H), 5.36-5.29 (m, 1H), 4.25-3.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.77-1.54 (m, 5H).

[0371] 실시예 9

[0372] 2-[1-[2-(1,2,3,3*a*,4,5,6,6*a*-옥타하이드로사이클로펜테노[*c*]피롤-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산 하이드로클로라이드



[0373]

[0374] 단계 1) *t*-부틸 5-하이드록시-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[*c*]피롤-2-카복실레이트

[0375] 무수 메탄올(15 mL) 중 *t*-부틸 5-옥소-1,3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로사이클로펜테노[*c*]피롤-2-카복실레이트(2.50 g, 11.1 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.56 g, 15.0 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(50 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(120 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(2.50 g, 99.1%).

[0376] 단계 2) 2-[(2-*t*-부틸옥시카보닐-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[*c*]피롤-5-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0377] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 *t*-부틸 5-하이드록시-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[*c*]피

롤-2-카복실레이트(2.50 g, 11.0mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.00 g, 25.0 mmol, 60%)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(2.00 g, 8.16 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 물 층을 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 5까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(2.80 g, 87.6%).

[0378] 단계 3) *t*-부틸 5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트

[0379] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 2-[(2-*t*-부틸옥시카보닐-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(1.00 g, 2.55 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.17 g, 4.3 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(0.17 mL)로 급랭시켰다. 이어서, 나트륨 하이드록사이드 용액(0.17 mL, 15%) 및 물(0.51 mL)을 혼합물에 차례차례 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.32 g, 33.1%).

[0380] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 400.3[M+Na]⁺.

[0381] 단계 4) *t*-부틸 5-[2-[3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-1-일]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트

[0382] *t*-부틸 2-(6-브로모-5-메틸-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-2-메틸-프로피오네이트(0.95 g, 2.4 mmol), *t*-부틸 5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트(0.80 g, 2.1 mmol), 트라이페닐포스핀(1.10 g, 4.15 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 무수 테트라하이드로퓨란(25 mL)에 용해시켰다. 다이이소프로필아조다이카복실레이트(0.90 g, 4.4 mmol)를 N₂ 하에 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.78 g, 48.0%).

[0383] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 785.2[M+Na]⁺.

[0384] 단계 5) *t*-부틸 5-[2-[3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-1-일]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트

[0385] *t*-부틸 5-[2-[3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-1-일]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트(0.78 g, 1.0 mmol) 및 2-트라이부틸스탄일옥사줄(1.10 g, 3.07 mmol)을 실온에서 N₂ 하에 톨루엔(20 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 테트라키스-(트라이페닐포스핀)(0.60 g, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.31 g, 40.0%).

[0386] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 773.3[M+Na]⁺.

[0387] 단계 6) 2-[1-[2-(1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜테노[c]피롤-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산 하이드로클로라이드

[0388] *t*-부틸 5-[2-[3-(2-*t*-부톡시-1,1-다이메틸-2-옥소-에틸)-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-1-일]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트(0.27 g, 1.0 mmol)를 실온에서 에틸 아세테이트(5 mL)에 용해시키고, 이어서 EtOAc 중 HCl의 용액(5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리

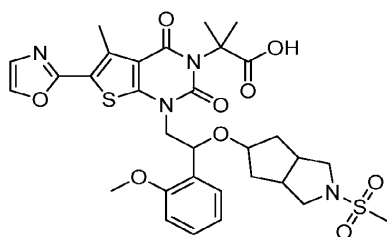
카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.21 g, 98.0%).

[0389] MS (ESI, 양이온) m/z : 595.8[M-HCl+H]⁺.

[0390] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.06-6.94 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.28 -1.22(m, 3H).

[0391] 실시예 10

[0392] 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설포닐-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0393]

[0394] 단계 1) *t*-부틸 5-벤질옥시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트

[0395] *t*-부틸 5-하이드록시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트(2.60 g, 11.4 mmol)를 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 용해시켰다. 용액을 0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(0.686 g, 17.15 mmol, 60%)를 분획으로 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 30분 동안 교반하고, 이어서 벤질 브로마이드(2.54 g, 14.9 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음 물에 부었다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(2.63 g, 72.4%).

[0396] MS (ESI, 양이온) m/z : 340.5[M+Na]⁺.

[0397] 단계 2) 5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜테노[c]피롤 하이드로클로라이드

[0398] *t*-부틸 5-벤질옥시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]피롤-2-카복실레이트를 EtOAc 중 HCl의 용액(15 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(3 mL x 3)로 세척하고, 진공 중에 건조하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다(1.20 g, 100%). 이러한 조질 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0399] MS (ESI, 양이온) m/z : 218.4[M+H]⁺.

[0400] 단계 3) 5-벤질옥시-2-메틸설포닐-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]피롤

[0401] 5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로사이클로펜테노[c]피롤 하이드로클로라이드(1.52 g, 6.99 mmol)를 DCM(30 mL)에 용해시키고, 이어서 트라이에틸아민(2.95 mL, 21.1 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각하였다. 이어서, 메틸설포닐 클로라이드(1.20 g, 10.49 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시키고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 3/1)로 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(1.76 g, 85.2%).

[0402] MS (ESI, 양이온) m/z : 296.3[M+H]⁺.

[0403] 단계 4) 2-메틸설포닐-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]피롤-5-올

- [0404] 5-벤질옥시-2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤(1.76 g, 5.96 mmol)을 메탄올(50 mL)에 용해시키고, 이어서 팔라듐 하이드록사이드(176 mg, 1.25 mmol) 및 빙상 아세트산(2.0 mL)을 첨가하였다. 시스템을 수소 기체로 3회 대체하고, 혼합물을 실온에서 4.0 MPa의 수소압 하에 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.16 g, 94.8%).
- [0405] MS (ESI, 양이온) m/z : 206.1[M+H]⁺.
- [0406] 단계 5) 2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]아세트산
- [0407] 2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-올(1.16 g, 5.65 mmol)을 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(678 mg, 16.95 mmol, 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 추가로 교반하고, 이어서 2-브로모-2-(2-플루오로페닐)아세트산(1.52 g, 6.22 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 물(50 g)에 부어 반응을 급랭시키고, 이어서 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 묽은 염산(1 N)으로 pH 약 2까지 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.96 g, 93.9%).
- [0408] MS (ESI, 양이온) m/z : 370.2[M+H]⁺.
- [0409] 단계 6) 2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]에탄올
- [0410] 2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]아세트산(1.96 g, 5.31 mmol)을 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 -5℃까지 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.519 g, 13.26 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물(0.3 mL), 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.3 mL, 10%) 및 물(1.0 mL)을 혼합물에 차례차례 천천히 적가하였다. 이어서, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(10 mL x 4)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(0.340 g, 18.0%).
- [0411] MS (ESI, 양이온) m/z : 378.2[M+Na]⁺.
- [0412] 단계 7) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트
- [0413] 2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]에탄올(130 mg, 0.36 mmol), 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(143 mg, 0.69 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(200 mg, 0.34 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 트라이페닐포스핀(184 mg, 0.69 mmol)을 N₂ 하에 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 13시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 15/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(300 mg, 94.4%).
- [0414] 단계 8) 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산
- [0415] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(2-메틸설폰일-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]피롤-5-일)옥시]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(300 mg, 0.33 mmol)를 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mol/L, 0.45 mL, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안

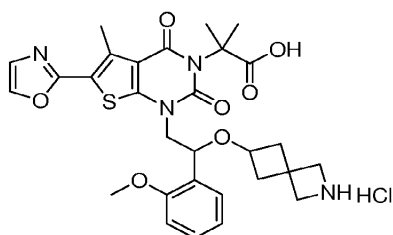
교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(51 mg, 23.0%).

[0416] MS (ESI, 양이온) m/z : 673.1 $[M+H]^+$.

[0417] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.47-7.28 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.38-3.29 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 3H), 2.90-2.61 (m, 3H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.24-1.98 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.69-1.52 (m, 2H).

[0418] 실시예 11

[0419] 2-[1-[2-(6-아자스피로[3.3]헵탄-2-옥시-2-(2-메톡시페닐)에틸)-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산 하이드로클로라이드



[0420]

[0421] 단계 1) *t*-부틸 2-하이드록시-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트

[0422] *t*-부틸 2-옥소-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트(2.00 g, 9.47 mmol)를 EtOAc(40 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 나트륨 보로하이드라이드(548 mg, 14.19 mmol)를 분획으로 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 0°C에서 교반하고, 이어서 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드(2.0 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물(20 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(1.80 g, 89.2%).

[0423] MS (ESI, 양이온) m/z : 236.1 $[M+H]^+$.

[0424] 단계 2) 2-[(6-*t*-부톡시카보닐-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0425] *t*-부틸 2-하이드록시-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트(1.80 g, 8.44 mmol)를 테트라하이드로퓨란(40 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0°C로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(1.01 g, 25.3 mmol, 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 추가로 교반하고, 이어서 2-브로모-2-(2-메톡시페닐)아세트산(1.86 g, 7.59 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 포화 수성 암모늄 클로라이드(0.5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물(10 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 묽은 염산(1 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 적색 오일로서 수득하였다(2.9 g, 90.9%).

[0426] MS (ESI, 양이온) m/z : 400.1 $[M+Na]^+$.

[0427] 단계 3) *t*-부틸 2-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트

[0428] 2-[(6-*t*-부톡시카보닐-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(1.00 g, 2.65 mmol)을 테트라하이드로퓨란(30 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0°C로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(207 mg, 5.29 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 물(0.3 mL), 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.3 mL, 10%) 및 물(1.0 mL)을 혼합물에 차례차례 천천히 첨가하여 반응을 급랭시켰다. 이어서, 혼

합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(10 mL x 4)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 7/3)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(416 mg, 43.1%).

[0429] MS (ESI, 양이온) m/z : 386.5[M+Na]⁺.

[0430] 단계 4) *t*-부틸 2-[2-[3-[2-*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-1-일]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트

[0431] *t*-부틸 2-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트(209 mg, 0.57 mmol), 트라이페닐포스핀(278 mg, 1.05 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1-*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)프로피오네이트(300 mg, 0.52 mmol)(국제 공개공보 제2013/071169 A1호에 기술된 화합물 95.4의 방법에 따라 제조됨)를 테트라하이드로퓨란(6 mL)에 첨가하고, 다이이소프로필 아조다이크아복실레이트(216 mg, 1.05 mmol)를 N₂ 하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 79/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(244 mg, 50.7%).

[0432] 단계 5) 2-[1-[2-(6-아자스피로[3.3]헵탄-2-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산 하이드로클로라이드

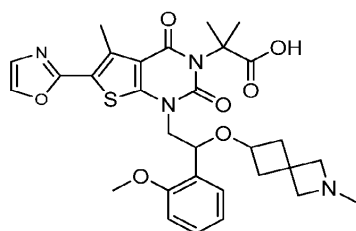
[0433] *t*-부틸 2-[2-[3-[2-*t*-부틸(다이페닐)실릴]옥시-1,1-다이메틸-2-옥사-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-1-일]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트(244 mg, 1.0 mmol)를 EtOAc 중 HCl의 용액(5.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(54 mg, 32.9%).

[0434] MS (ESI, 양이온) m/z : 581.1 [M+H]⁺.

[0435] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.21-5.15 (m, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H).

[0436] 실시예 12

[0437] 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(6-메틸-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0438]

[0439] 단계 1) 2-(2-메톡시페닐)-2-[(6-메틸-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]에탄올

[0440] 2-[(6-*t*-부톡시카보닐-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(800 mg, 2.12 mmol)(실시예 11의 단계 2에 따라 제조됨)을 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(248 mg, 6.34 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 물(0.3 mL), 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.3 mL, 10%) 및 물(1.0 mL)을 혼합물에 차례차례 천천히 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온에서 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(10 mL x 4)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH/DCM(V/V) = 1/9)로 정제하여 표제 화합

물을 연황색 오일로서 수득하였다(330 mg, 56.1%).

[0441] MS (ESI, 양이온) m/z : 278.1[M+H]⁺.

[0442] 단계 2) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(6-메틸-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0443] 2-(2-메톡시페닐)-2-[(6-메틸-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]에탄올(265 mg, 0.95 mmol), 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(260 mg, 1.74 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(500 mg, 0.87 mmol)(국제 공개공보 제2013/071169 A1호에 기술된 화합물 95.4의 제조 방법에 따라 제조됨)를 테트라하이드로퓨란(20.0 mL)에 용해시켰다. 테트라하이드로퓨란(3.0 mL) 중 트라이페닐포스핀(462 mg, 1.74 mmol)의 용액을 혼합물에 N₂ 하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 (메탄올/다이클로로메탄(V/V) = 1/9)로 용리하는 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(500 mg, 68.8%).

[0444] MS (ESI, 양이온) m/z : 595.1[M-TBDPS+H]⁺.

[0445] 단계 3) 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(6-메틸-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

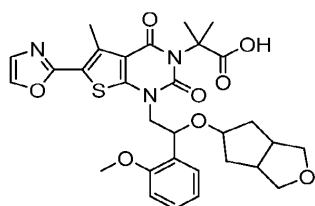
[0446] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(6-메틸-6-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(500 mg, 0.60 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해시켰다. 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mmol/L, 3.6 mL, 3.60 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(120 mg, 33.6%).

[0447] MS (ESI, 양이온) m/z : 595.1 [M+H]⁺.

[0448] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.44-7.34(m, 2H), 7.32-7.25(m, 1H), 7.30-6.96(m, 2H), 5.08-4.96(m, 1H), 4.12-4.03(m, 1H), 4.02-3.92(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.75-3.70(m, 1H), 3.69-3.66(m, 2H), 3.65-3.60(m, 2H), 2.74(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.35-2.29(m, 2H), 1.95-1.91(m, 1H), 1.83-1.78(m, 1H), 1.67(s, 3H), 1.64(s, 3H).

[0449] 실시예 13

[0450] 2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜텐노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0451]

[0452] 단계 1) 다이메틸 4-옥소사이클로펜탄-1,2-다이크복실레이트

[0453] 메탄올(150 mL) 중 4-옥소사이클로펜탄-1,2-다이크복실산(20.00 g, 58.09 mmol)의 용액에 티온일 클로라이드(25.3 mL, 349 mmol)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 66°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물(200 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(100 mL) 및 나트륨 클로라이드 용액(100 mL)으로 차례차례 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(23.26 g, 100%).

[0454] 단계 2) 다이메틸 4-하이드록시사이클로펜탄-1,2-다이크복실레이트

[0455] 메탄올(50 mL) 중 다이메틸 4-옥소사이클로펜탄-1,2-다이크복실레이트(10.00 g, 49.95 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(2.32 g, 60.1 mmol)를 -5°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼

합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액(10 mL)으로 급랭시켰다. 이어서, 무수 나트륨 설페이트(10 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(10 mL x 2)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(6.14 g, 60.77%).

[0456] 단계 3) 다이메틸 4-벤질옥시사이클로펜탄-1,2-다이카복실레이트

[0457] 무수 *N,N*-다이메틸포름아미드(60 mL) 중 다이메틸 4-하이드록시사이클로펜탄-1,2-다이카복실레이트(6.13 g, 30.3 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.82 g, 45.5 mmol, 60%)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 벤질 브로마이드(7.2 mL, 61 mmol)를 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(40 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(3.84 g, 43.3%).

[0458] MS (ESI, 양이온) m/z : 293.2[M+H]⁺.

[0459] 단계 4) [4-벤질옥시-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]메탄올

[0460] 무수 테트라하이드로퓨란(40 mL) 중 다이메틸 4-벤질옥시사이클로펜탄-1,2-다이카복실레이트(3.84 g, 13.1 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(2.00 g, 51 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 옮기고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(100 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 염산(4 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/2)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.60 g, 52%).

[0461] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.27 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 4.03-3.97 (m, 1H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.47 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.34 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.23-2.05 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.53-1.38 (m, 2H).

[0462] 단계 5) 5-벤질옥시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]퓨란

[0463] 무수 테트라하이드로퓨란(40 mL) 중 [4-벤질옥시-2-(하이드록시메틸)사이클로펜틸]메탄올(1.54 g, 6.52 mmol)의 용액에 *n*-부틸리튬(2.9 mL, 7.3 mmol, 2.5 mol/L)을 -20°C에서 N₂ 하에 천천히 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 *p*-톨루엔설포클로라이드(1.38 g, 7.17 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 옮기고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -20°C로 냉각하고, *n*-부틸리튬(2.9 mL, 7.3 mmol, 2.5 mol/L)을 천천히 적가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고, 70°C로 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(50 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(1.22 g, 85.8%).

[0464] MS (ESI, 양이온) m/z : 219.1[M+H]⁺.

[0465] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 4.55 (dd, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.90 (dt, *J* = 11.3, 6.9 Hz, 2H), 3.38 (dd, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 10.9, 7.1 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.29 (dt, *J* = 12.6, 6.5 Hz, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.55 (td, *J* = 12.7, 7.7 Hz, 1H), 1.44 (td, *J* = 12.3, 5.5 Hz, 1H).

[0466] 단계 6) 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]퓨란-5-올

[0467] 5-벤질옥시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-사이클로펜테노[c]퓨란(1.22 g, 5.59 mmol)을 무수 메탄올(10 mL)에 용해시키고, 빙상 아세트산(6 mL) 및 Pd/C(0.15 g, 10%)를 첨가하였다. 혼합물을 5 MPa의 수소압 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 중단시키고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였

다. 잔사를 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.60 g, 83.8%).

[0468] 단계 7) 2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐) 아세트산

[0469] 3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-올(0.60 g, 4.68 mmol)을 테트라하이드로퓨란(25 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(0.75 g, 19 mmol, 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 추가로 교반하고, 이어서 2-브로모-2-(2-플루오로페닐)아세트산(1.15 g, 4.69 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 물(50 g)에 부어 반응을 급랭시키고, 이어서 에틸 아세테이트(40 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 묶은 염산(4 N)으로 pH 약 2까지 조정하고, 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(1.29 g, 94.3%).

[0470] MS (ESI, 음이온) *m/z*: 291.3[M-H]⁻.

[0471] 단계 8) 2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0472] 2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)아세트산(1.29 g, 4.41 mmol)을 테트라하이드로퓨란(30 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 -5℃까지 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.34 g, 9.0 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 물(30 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 염산(4 N)으로 pH 약 2까지 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(0.566 g, 46.1%).

[0473] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 32.3, 6.7 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71-3.64 (m, 1H), 3.54 (dt, *J* = 11.4, 7.7 Hz, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 3.28-3.22 (m, 1H), 2.50-2.26 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 2H).

[0474] 단계 9) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0475] 2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에탄올(0.212 g, 0.762 mmol), 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(0.2 mL, 1.0 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(0.350 g, 0.61 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해시켰다. 트라이페닐포스핀(0.245 mg, 0.915 mmol)을 혼합물에 N₂ 하에 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.390 g, 76.6%).

[0476] 단계 10) 2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

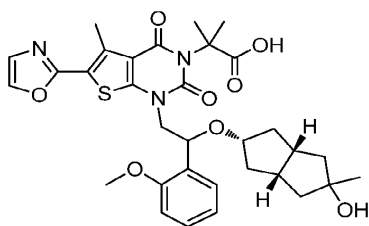
[0477] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-사이클로펜테노[c]퓨란-5-옥시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.190 g, 0.228 mmol)를 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)에 용해시켰다. 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mol/L, 0.35 mL, 0.35 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.071 g, 52%).

[0478] MS (ESI, 양이온) *m/z*: 596.3 [M+H]⁺.

[0479] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 13.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.24-4.04 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 10.9, 7.1$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.61 (dd, $J = 13.1, 6.2$ Hz, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 1H).

[0480] 실시예 14

[0481] 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-메틸-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0482]

[0483] 단계 1) (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-메틸-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올

[0484] (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(300 mg, 1.0 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(50 mL)에 N_2 하에 용해시켰다. 혼합물을 -10°C 로 냉각하고, 에틸 에터 중 메틸 마그네슘 브로마이드의 용액(3 mL, 9 mmol, 3 mol/L)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 암모늄 클로라이드(5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(30 mL) 및 EtOAc(40 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 셀레이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 1/1))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(180 mg, 57%).

[0485] 단계 2) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-메틸-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0486] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-메틸-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(180 mg, 0.59 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-d]피리미드-3-일)-프로피오네이트(280 mg, 0.49 mmol) 및 트라이페닐포스핀(310 mg, 1.18 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크아복셀레이트(0.24 mL, 1.2 mmol)를 0°C 에서 N_2 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(148 mg, 29%).

[0487] 단계 3) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-메틸-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

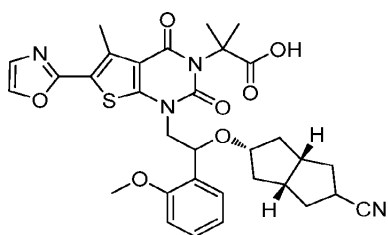
[0488] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-메틸-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(145 mg, 0.17 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(0.5 mL, 1 mol/L)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)를 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 셀레이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다(30 mg, 27.5%).

[0489] MS (ESI, 양이온) m/z : 646.2 $[M+Na]^+$.

[0490] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.28-2.37 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

[0491] 실시예 15

[0492] 2-[1-[2-[(5-시아노-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0493]

[0494] 단계 1) *t*-부틸 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-시아노-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0495] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-옥사-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일)옥시]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(실시예 8의 단계 1에 따라 제조됨)(0.47 g, 0.71 mmol), *p*-톨루엔설포닐메틸 이소시아나이드(0.32 g, 1.8 mmol) 및 에탄올(0.20 mL, 3.4 mmol)을 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터(10 mL)에 용해시켰다. 이어서, 칼륨 *t*-부톡사이드(0.25 g, 2.2 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 3/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로써 수득하였다(0.15 g, 31.2%).

[0496] 단계 2) 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-시아노-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

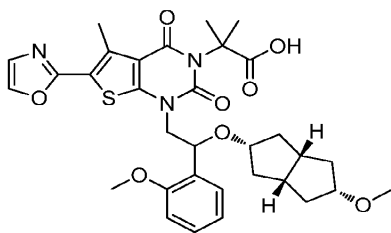
[0497] *t*-부틸 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-시아노-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일)옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.25 g, 0.37 mmol)를 실온에서 EtOAc(5 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트 중 수소 클로라이드의 용액(10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.21 g, 92.0%).

[0498] MS (ESI, 양이온) m/z : 619.1[M+H]⁺.

[0499] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.77-1.70 (m, 3H).

[0500] 실시예 16

[0501] 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸프로판산



[0502]

[0503]

단계 1) [2-[(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸다이메틸실란

[0504]

[2-[(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(1.00 g, 2.61 mmol)을 DCM(20 mL)에 용해시키고, 이어서 이미다졸(360 mg, 5.23 mmol)을 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각하였다. 이어서, *t*-부틸다이메틸실릴클로라이드(591 mg, 3.92 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 35 분 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc/PE(V/V) = 1/12)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(1.23 g, 94.7%).

[0505]

MS (ESI, 양이온) m/z : 519.2[M+Na]⁺.

[0506]

단계 2) (3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올

[0507]

[2-[(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸다이메틸실란(1.23 g, 2.48 mmol)을 메탄올(20.0 mL)에 용해시키고, 이어서 탄소 상 팔라듐(123 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 H₂ 하에 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 메탄올(20.0 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc/PE(V/V) = 1/12)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(0.88 g, 87.4%).

[0508]

MS (ESI, 양이온) m/z : 429.3[M+Na]⁺.

[0509]

단계 3) 2-[(3aR,6aS)-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸다이메틸실란

[0510]

(3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올(200 mg, 0.49 mmol)을 테트라하이드로퓨란(5.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(24 mg, 0.60 mmol, 60%)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물에 요오도메탄(77.2 mg, 0.54 mmol)을 천천히 적가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물에 물(10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 DCM(20 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 15/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(178 mg, 86.0%).

[0511]

MS (ESI, 양이온) m/z : 443.4 [M+Na]⁺.

[0512]

단계 4) 2-[(3aR,6aS)-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0513]

2-[(3aR,6aS)-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸다이메틸실란(178 mg, 0.42 mmol)을 테트라하이드로퓨란(2.0 mL)에 용해시키고, 이어서 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1.3 mL, 1.30 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(50 mL)로 급랭시키고, EtOAc(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 희백색 고체로서 수득하였다(125 mg, 96.4%).

[0514] MS (ESI, 양이온) m/z : 329.2 $[M+Na]^+$.

[0515] 단계 5) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[*(3aR,6aS)*-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0516] 2-[[*(3aR,6aS)*-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(337 mg, 1.10 mmol), 트라이페닐포스핀(555 mg, 2.09 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)프로피오네이트(600 mg, 1.05 mmol)를 테트라하이드로퓨란(20.0 mL)에 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 5분 동안 교반하고, 다이이소프로필 아조다йка복실레이트(432 mg, 2.09 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(450 mg, 49.9%).

[0517] 단계 6) 2-[1-[2-[[*(3aR,6aS)*-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸프로판산

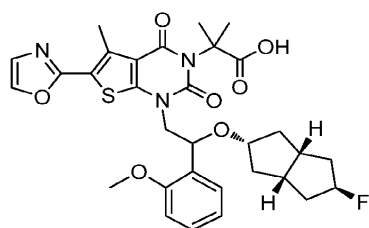
[0518] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[*(3aR,6aS)*-5-메톡시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(450 mg, 0.52 mmol)를 테트라하이드로퓨란(5.0 mL)에 용해시켰다. 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mol/L, 3.2 mL, 3.20 mmol)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(30 mg, 9.2%).

[0519] MS (ESI, 양이온) m/z : 624.1 $[M+H]^+$.

[0520] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 4.63-4.59 (m, 1H), 4.50-4.47 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.11-2.07 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.68 (m, 2H).

[0521] 실시예 17

[0522] 2-[1-[2-[[*(3aR,6aS)*-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0523]

[0524] 단계 1) (*3'aS,6'aR*)-2'-플루오로-5,5-다이메틸-스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌]

[0525] DCM(10 mL) 중 (*3a'R,6a'S*)-5,5-다이메틸스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌]-5'-올(2.0 g, 8.8 mmol)의 용액에 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(2.3 mL, 18 mmol)를 0°C에서 천천히 적가하였다. 혼합물을 실온으로 옮기고, 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 물(100 mL)에 부어 반응을 급랭시키고, 이어서 DCM(50 mL)으로 추출하고, 이어서 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 흑색 오일로서 수득하였다(2.0 g, 99%).

[0526] 단계 2) (*3aS,6aR*)-5-플루오로-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-온

[0527] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (*3'aS,6'aR*)-2'-플루오로-5,5-다이메틸-스피로[1,3-다이옥산-2,5'-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌](2.0 g, 8.8 mmol)의 용액에 실온에서 농축 염산(2 mL, 36%)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)를 잔

사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 대략 중성 pH로 조정하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다(0.77 g, 62%).

[0528] 단계 3) (3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올

[0529] 메탄올(5 mL) 중 (3aS,6aR)-5-플루오로-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-온(0.77 g, 5.4 mmol)의 용액에 나트륨 보로하이드라이드(0.31 g, 8.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응을 물(2 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하였다. 물(40 mL) 및 EtOAc(40 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 10/1))로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(530 mg, 68%).

[0530] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28-5.15 (m, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H).

[0531] 단계 4) 2-[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0532] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올(300 mg, 2.1 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(340 mg, 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 2-브로모-2-(2-메톡시페닐)아세트산(510 mg, 2.1 mmol)의 용액을 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 물(5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하고, 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)를 잔사에 첨가하고, 생성된 혼합물을 분할하였다. 합한 물 층을 염산(4 N)으로 pH 약 2까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수(100 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(350 mg, 54.56%).

[0533] LC-MS(ES/API, 양이온) m/z : 331.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0534] 단계 5) 2-[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0535] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(350 mg, 1.14 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(26 mg, 0.68 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 물(1 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 염산(100 mL, 4 N)을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 6/1))로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(210 mg, 62.83%).

[0536] MS(ES/API, 양이온) m/z : 317.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0537] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 15.7, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 53.0 Hz, 1H), 4.94 (dd, J = 7.9, 3.3 Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 1H), 2.68-2.47 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.52-1.40 (m, 2H).

[0538] 단계 6) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0539] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(130 mg, 0.44 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(250 mg, 0.43 mmol) 및 트라이페닐포스핀(230 mg, 0.88 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(0.18 mL, 0.91 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 천천히 적

가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(235 mg, 62.6%).

[0540] 단계 7) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

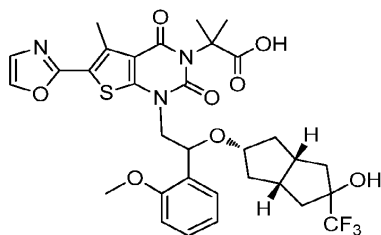
[0541] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-플루오로-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(235 mg, 0.28 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.3 mL, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)를 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(109 mg, 33.0%).

[0542] MS(ES/API, 양이온) m/z : 612.2 [M+H]⁺.

[0543] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.90 (d, *J* = 53.1 Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.79 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.61-2.46 (m, 2H), 2.16-1.95 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.51-1.37 (m, 4H).

[0544] 실시예 18

[0545] 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0546]

[0547] 단계 1) (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-(트라이플루오로메틸)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올

[0548] 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올(100 mg, 0.34 mmol)의 용액에 실온에서 N₂ 하에 트라이플루오로메틸트라이에틸실란(0.15 mL, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mL, 1 mol/L)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(30 mL) 및 EtOAc(30 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 3/1))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(88 mg, 71%).

[0549] MS(ES/API, 음이온) m/z : 405.1[M+HCOO]⁻.

[0550] 단계 2) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0551] 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-(트라이플루오로메틸)-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올(85 mg, 0.24 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(150 mg, 0.26 mmol) 및 트라이페닐포스핀(125 mg, 0.47 mmol)

1)의 용액에 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(0.1 mL, 0.5 mmol)를 0℃에서 N₂ 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(140 mg, 65%).

[0552] 단계 3) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

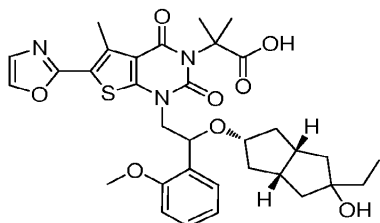
[0553] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-5-(트라이플루오로메틸)-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(140 mg, 0.15 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(0.5 mL, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)를 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(21 mg, 20%).

[0554] MS(ES/API, 음이온) m/z : 676.0[M-H]⁻.

[0555] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.28-5.32 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 3.98-4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.80 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.46-2.38 (m, 2H), 2.17-1.90 (m, 6H), 1.81 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.63-1.69 (m, 2H).

[0556] 실시예 19

[0557] 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-에틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0558]

[0559] 단계 1) (3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올

[0560] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(230 mg, 0.57 mmol)의 용액에 에틸 에터 중 에틸 마그네슘 브로마이드의 용액(3.4 mL, 3.4 mmol, 1 mol/L)을 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물(2 mL)로 급랭시켰다 얼음 욕 상에서. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(30 mL) 및 EtOAc(30 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 시럽으로서 수득하였다(240 mg, 97.12%).

[0561] MS(ES/API, 양이온) m/z : 457.1 [M+Na]⁺.

[0562] 단계 2) (3aR,6aS)-2-에틸-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올

[0563] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-에틸-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(240 mg, 0.55 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(1.2 mL, 3 mol/L) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1 mol/L)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간

동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(110 mg, 62%).

[0564] MS(ES/API, 양이온) m/z : 343.3 $[M+Na]^+$.

[0565] 단계 3) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-에틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0566] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-2-에틸-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(110 mg, 0.34 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-d]피리미드-3-일)-프로피오네이트(200 mg, 0.35 mmol) 및 트라이페닐포스핀(180 mg, 0.69 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(0.15 mL, 0.76 mmol)를 N_2 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 고체로서 수득하였다(240 mg, 80%).

[0567] 단계 4) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-에틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

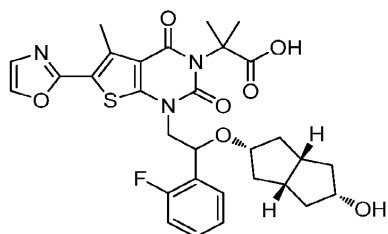
[0568] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-에틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(240 mg, 0.27 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(2.0 mL, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 포화 염수(40 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(59 mg, 27%).

[0569] MS(ES/API, 음이온) m/z : 636.2 $[M-H]^-$.

[0570] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.27-5.30 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.82-1.71 (m, 4H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 0.89(t, 3H).

[0571] 실시예 20

[0572] 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-플루오로페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0573]

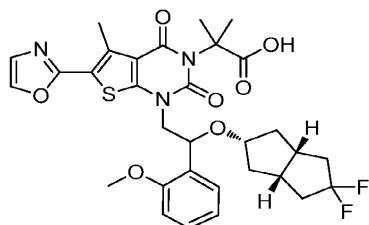
[0574] 표제 화합물을 2-브로모-2-(2-플루오로페닐)아세트산(165 mg, 0.84 mmol)으로부터 실시예 1에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(30 mg, 23.2%).

[0575] MS (ESI, 양이온) m/z : 598.3 $[M+H]^+$.

[0576] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.55 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 6.8 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.07 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.28 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.16-4.11 (m, 3H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.07-1.91 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H).

[0577] 실시예 21

[0578] 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0579]

[0580] 단계 1) (3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-5',5'-다이메틸-스피로[1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌-2,2'-1,3-다이옥산]

[0581] DCM(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5',5'-다이메틸스피로[1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌-5,2'-1,3-다이옥산]-2-온(2.0 g, 8.9 mmol)의 용액에 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(4.0 mL, 31 mmol)를 0°C에서 천천히 적가하였다. 혼합물을 실온으로 옮기고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 물(100 mL)에 붓고, 반응을 급랭시키고, 이어서 DCM(50 mL)으로 추출하고, 이어서 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 흑색 오일로서 수득하였다(2.1 g, 96%).

[0582] 단계 2) (3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-온

[0583] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-5',5'-다이메틸-스피로[1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌-2,2'-1,3-다이옥산](2.1 g, 8.5 mmol)의 용액에 농축 염산(2 mL, 36%)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(100 mL)를 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 대략 중성의 pH로 조정하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다(0.96 g, 70%).

[0584] 단계 3) (3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올

[0585] 메탄올(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-1,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-온(0.96 g, 6.0 mmol)의 용액에 나트륨 боро하이드라이드(0.35 g, 9.3 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응을 물(2 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(40 mL) 및 EtOAc(40 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 6/1))로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(360 mg, 37%).

[0586] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.34-4.26 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.59-1.51 (m, 2H).

[0587] 단계 4) 2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0588] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(350 mg, 2.16 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(340 mg, 8.5 mmol, 60%)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 2-브로모-2-(2-메톡시페닐)아세트산(530 mg, 2.16 mmol)의 용액을 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 물(5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)를 잔사에 첨가하고, 생성된 혼합물을 분할하였다. 합한 물 층을 염산(4 N)으로 pH 약 2까지

조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 염수(30 mL x 2)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(610 mg, 86.6%).

[0589] 단계 5) 2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0590] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(610 mg, 1.87 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(280 mg, 7.38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(5 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 진공 중에 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 염산(50 mL, 4 N)을 잔사에 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하고, EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 6/1))로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(320 mg, 55%).

[0591] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24-2.29 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.97 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 2H), 2.16-2.09 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H).

[0592] 단계 6) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0593] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(320 mg, 1.0 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(580 mg, 1.0 mmol) 및 트라이페닐포스핀(540 mg, 2.06 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(0.40 mL, 2.0 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 시럽으로서 수득하였다(736 mg, 83%).

[0594] 단계 7) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

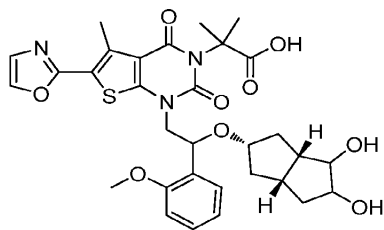
[0595] 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5,5-다이플루오로-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(736 mg, 0.85 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(2.5 mL, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 물(100 mL) 및 EtOAc(100 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(118 mg, 22%).

[0596] MS(ES/API, 양이온) m/z : 630.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0597] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.83-3.78(m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 6H), 1.87 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.55-1.46 (m, 2H).

[0598] 실시예 22

[0599] 2-[1-[2-[[[(2S,3aS,6aR)-4,5-다이하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0600]

[0601]

단계 1) [2-[[[(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸-다이메틸실란

[0602]

DCM(30 mL) 중 2-[[[(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(2.60 g, 6.80 mmol)의 용액에 이미다졸(1.17 g, 17.0 mmol) 및 *t*-부틸다이메틸실릴클로라이드(2.09 g, 13.6 mmol)를 차례차례 얼음 욕 상에서 첨가하였다. 시스템이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 중단시키고, 흡입 여과에 의해 여과하고, 필터 케이크를 DCM(10 mL)으로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(3.20 g, 94.8%).

[0603]

단계 2) (3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올

[0604]

[2-[[[(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸다이메틸실란(3.20 g, 6.44 mmol)을 메탄올(20 mL) 및 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 용해시키고, 이어서 탄소상 팔라듐(0.32 g, 10%)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 H₂ 하에 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(2.62 g, 100%).

[0605]

단계 3) [(3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일] 메실레이트

[0606]

아세톤(30 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올(2.62 g, 6.44 mmol) 및 트라이에틸아민(3 mL, 21.4 mmol)의 용액에 메틸설포닐 클로라이드(1 mL, 12.9 mmol)를 얼음 욕 상에서 천천히 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하고, 여액을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(1.884 g, 60.3%).

[0607]

MS (ESI, 양이온) m/z : 507.3[M+Na]⁺.

[0608]

단계 4) [2-[[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸-다이메틸실란

[0609]

톨루엔(20 mL) 중 [(3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일] 메실레이트(1.88 g, 3.88 mmol)의 용액에 1,8-다이아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센(1.2 mL, 12.9 mmol)을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 묽은 염산(2 N)으로 pH 약 5까지 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 차례차례 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.693 g, 46.0%).

[0610]

MS (ESI, 양이온) m/z : 411.1[M+Na]⁺.

[0611]

단계 5) 2-[[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0612]

[2-[[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에톡시]-*t*-부틸-다이메틸실란(0.693 g, 1.78 mmol)을 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 용해시키고, 이어서 테트라하이드로퓨란(2.7 mL, 2.7 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1 mmol/L)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피

(PE/EtOAc(V/V) = 10/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.334 g, 68.3%).

[0613] MS (ESI, 양이온) m/z : 297.1[M+Na]⁺.

[0614] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 4.92 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H).

[0615] 단계 6) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0616] 무수 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중 2-[[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(0.147 g, 0.536 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사졸-2-일)-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-프로피오네이트(0.338 g, 0.589 mmol) 및 트라이페닐포스핀(0.287 g, 1.07 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다리카복실레이트(0.22 mL, 1.10 mmol)를 N₂ 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 9/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.346 g, 77.8%).

[0617] 단계 7) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-(((1bS,3S,4aS)-옥타하이드로펜탈렌[1,2-*b*]에폭시빈-3-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-다이옥소-1,2-다이하이드로티에노[2,3-*d*]피리미드-3(4*H*)-일)-2-메틸프로피오네이트

[0618] DCM(6 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(2S,3aR,6aS)-1,2,3,3a,4,6a-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.346 g, 0.417 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(0.089 g, 0.44 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 나트륨 티오설페이트 용액(20 mL)으로 급랭시켰다. 유기 층을 포화 수성 나트륨 바이카본에이트 용액(20 mL) 및 포화 수성 나트륨 클로라이드(20 mL)로 차례차례 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 5/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.276 g, 78.3%).

[0619] 단계 8) 2-[1-[2-[[[(2S,3aS,6aR)-4,5-다이하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일]-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

[0620] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-(((1bS,3S,4aS)-옥타하이드로펜탈렌[1,2-*b*]에폭시빈-3-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-다이옥소-1,2-다이하이드로티에노[2,3-*d*]피리미드-3(4*H*)-일)-2-메틸프로피오네이트(0.276 g, 0.326 mmol)의 용액에 묽은 황산(1.2 mL, 3 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 물을 잔사에 첨가하였다. 고체를 침전시켰다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하고, 필터 케이크를 물(10 mL)로 세척하고, pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.035 g, 17%).

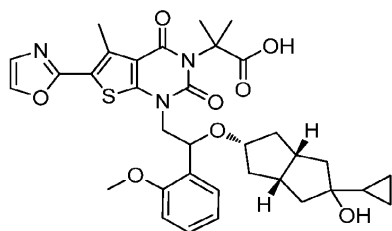
[0621] MS (ESI, 양이온) m/z : 626.3[M+H]⁺.

[0622] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 5.20-5.13 (m, 1H), 4.54-4.44 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.37-1.26 (m, 2H).

[0623] 실시예 23

[0624] 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-사이클로프로필-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-

(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0625]

[0626] 단계 1) (3*aR*,6*aS*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-사이클로프로필-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올

[0627] 무수 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 (3*aR*,6*aS*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-온(400 mg, 0.99 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 사이클로프로필 마그네슘 브로마이드의 용액(3.0 mL, 3.0 mmol, 1 mol/L)을 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(2 mL)로 얼음 욕 상에서 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(198 mg, 44.8%).

[0628] MS(ES/API, 양이온) *m/z*: 469.4 [M+Na]⁺.

[0629] 단계 2) (3*aR*,6*aS*)-2-사이클로프로필-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올

[0630] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3*aR*,6*aS*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-사이클로프로필-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올(198 mg, 0.44 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 (0.9 mL, 0.9 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1 mol/L)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(50 mL)을 잔사에 첨가하여 반응을 급랭시키고, 혼합물을 EtOAc(30 mL x 2)로 추출하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 3/1))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(125 mg, 84.8%).

[0631] MS(ES/API, 양이온) *m/z*: 355.3 [M+Na]⁺.

[0632] 단계 3) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3*aR*,6*aS*)-5-사이클로프로필-5-하이드록시-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0633] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3*aR*,6*aS*)-2-사이클로프로필-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3*a*,4,5,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올(121 mg, 0.36 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(200 mg, 0.35 mmol) 및 트라이페닐포스핀(184 mg, 0.69 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크아복실레이트(143 mg, 0.69 mmol)를 N₂ 하에 천 천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 21시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(245 mg, 97.1%).

[0634] 단계 4) 2-[1-[2-[(3*aR*,6*aS*)-5-사이클로프로필-5-하이드록시-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

[0635] 테트라하이드로퓨란(2.0 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3*aR*,6*aS*)-5-사이클로프로필-5-하이드록시-2,3,3*a*,4,6,6*a*-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(245 mg, 0.27 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(0.8 mL, 0.8mmol, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안

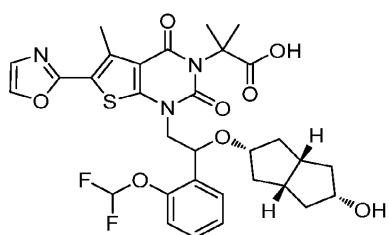
교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(52 mg, 29.0%).

[0636] MS(ES/API, 음이온) m/z : 648.3[M-H]⁻.

[0637] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.31-2.27 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.77-1.66 (m, 3H), 1.57-1.51 (m, 3H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.37-0.31 (m, 2H), 0.28-0.25 (m, 2H).

[0638] 실시예 24

[0639] 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-하이드록시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0640]

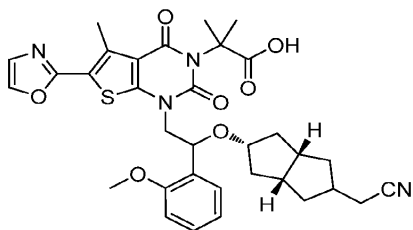
[0641] 표제 화합물을 2-[2-(다이플루오로메톡시)페닐]아세트산(3.00 g, 14.8 mmol)으로부터 실시예 1에 기술된 방법에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 회색 고체로서 수득하였다(0.80 g, 8.4%).

[0642] MS (ESI, 음이온) m/z : 644.3[M-H]⁻.

[0643] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 4.07 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.81-3.77 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.52-1.50 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 1H).

[0644] 실시예 25

[0645] 2-[1-[2-[(3aS,6aR)-5-(시아노메틸)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*c*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0646]

[0647] 단계 1) 2-[(3aR,6aS)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일리엔]아세트오나이트릴

[0648] 테트라하이드로퓨란(20.0 mL) 중 다이에틸 시아노메틸포스페이트(197 mg, 1.11 mmol)의 용액을 N₂ 하에 -20℃로 냉각하였다. *n*-헥산 중 *n*-부틸 리튬의 용액(0.9 mL, 2.0 mmol, 2.5 mol/L)을 상기 용액에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 상기 용액에 테트라하이드로퓨란(1.0 mL) 중 (3aS,6aR)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-온(300 mg, 0.74 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0

℃에서 물(10.0 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(310 mg, 97.8%).

[0649] MS(ES/API, 양이온) m/z : 314.3[M-TBS+H]⁺.

[0650] 단계 2) 2-[(3a*S*,6a*R*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]아세토니트릴

[0651] 2-[(3a*R*,6a*S*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일리덴]아세토니트릴(310 mg, 0.72 mmol)을 메탄올(10.0 mL)에 용해시키고, 이어서 탄소 상 팔라듐(31 mg, 0.29 mmol, 10%)을 첨가하였다. 시스템 기체를 H₂로 3회 대체하고, 혼합물을 실온에서 H₂ 하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 메탄올(10 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(310 mg, 99.5%).

[0652] MS(ES/API, 양이온) m/z : 452.4 [M+Na]⁺.

[0653] 단계 3) 2-[(3a*S*,6a*R*)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]아세토니트릴

[0654] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[(3a*S*,6a*R*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]아세토니트릴(310 mg, 0.72 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(2.1 mL, 2.0 mmol, 1.0 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(120 mg, 80.7%).

[0655] MS(ES/API, 양이온) m/z : 316.3 [M+H]⁺.

[0656] 단계 4) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5-(시아노메틸)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0657] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[(3a*S*,6a*R*)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]아세토니트릴(115 mg, 0.36 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(200 mg, 0.35 mmol) 및 트라이페닐포스핀(184 mg, 0.69 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다йка복실레이트(144 mg, 0.69 mmol)를 N₂ 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(200 mg, 65.8%).

[0658] 단계 5) 2-[1-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5-(시아노메틸)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

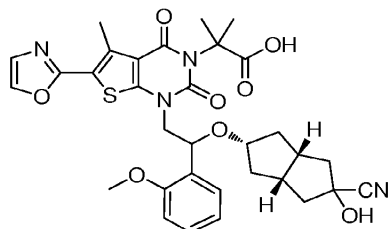
[0659] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5-(시아노메틸)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(200 mg, 0.23 mmol)를 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mol/L, 0.7 mL, 0.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(12 mg, 8.3%).

[0660] MS(ES/API, 양이온) m/z : 633.1[M+H]⁺.

[0661] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.01 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.93-1.86 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.17-1.04 (m, 3H).

[0662] 실시예 26

[0663] 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-시아노-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0664]

[0665] 단계 1) (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-온

[0666] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aS,6aR)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-온(1.00 g, 2.50 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(3.7 mL, 3.70 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1 mol/L)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 40분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(100 mL) 및 EtOAc(100 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc(V/V = 10/1))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.52 g, 70%).

[0667] MS(ES/API, 양이온) m/z : 313.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0668] 단계 2) (3aR,6aS)-2-하이드록시-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-카보니트릴

[0669] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-온(900 mg, 3.10 mmol)의 용액에 트라이메틸실릴 시아나이드(0.85 mL, 6.2 mmol) 및 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(6.0 mL, 6.0 mmol, 1 mol/L)을 차례차례 N_2 하에 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응을 묶은 염산(1 mL, 2 N)으로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 물(20 mL) 및 EtOAc(20 mL)를 잔사에 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 3/1))로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(190 mg, 19.32%).

[0670] MS(ES/API, 양이온) m/z : 318.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0671] ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.31-7.35 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 3.56-3.43 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 2H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.23-2.27 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.80-1.84 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 1H).

[0672] 단계 3) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-시아노-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0673] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-2-하이드록시-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-카보니트릴(91 mg, 0.29 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-d]피리미드-3-일)-프로피오네이트(150 mg, 0.26 mmol) 및

트라이페닐포스핀(105 mg, 0.39 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(0.08 mL, 0.40 mmol)를 N₂ 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(228 mg, 99.9%).

[0674] 단계 4) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-시아노-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

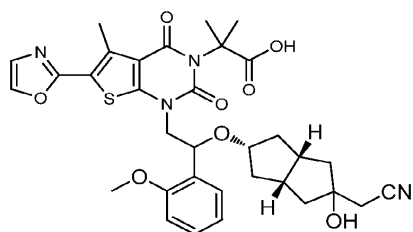
[0675] 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-시아노-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(228 mg, 0.26 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(0.4 mL, 0.4 mmol, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 (DCM/MeOH(V/V) = 8/1)로 용리하는 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(40 mg, 24%).

[0676] MS(ES/API, 양이온) m/z : 635.0[M+H]⁺.

[0677] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (s, 1H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.68-2.59 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.58-1.52 (m, 1H).

[0678] 실시예 27

[0679] 2-[1-[2-[[[(3aS,6aR)-5-(시아노메틸)-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0680]

[0681] 단계 1) 2-[(3aS,6aR)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-하이드록시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]아세트니트릴

[0682] 아세트니트릴(5.0 mL)을 N₂ 하에 -78℃로 냉각하였다. 상기 시스템에 *n*-헥산 중 *n*-부틸 리튬의 용액(0.3 mL, 0.8 mmol, 2.5 mol/L)을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 상기 용액에 아세트니트릴(1.0 mL) 중 (3aS,6aR)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-온(100 mg, 0.25 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -10℃에서 물(10.0 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(35 mg, 31.8%).

[0683] MS(ES/API, 양이온) m/z : 468.4 [M+Na]⁺.

[0684] 단계 2) 2-[(3aS,6aR)-2-하이드록시-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]아세트니트릴

[0685] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[(3aS,6aR)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-하이드록시-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]아세트니트릴(200 mg, 0.45 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(1.4 mL, 1.4 mol/L) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1 mol/L)의 용액을 실온에서 첨가하였다.

첨가 후, 혼합물을 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(120 mg, 80.7%).

[0686] MS(ES/API, 양이온) m/z : 332.3 $[M+Na]^+$.

[0687] 단계 3) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5-(시아노메틸)-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0688] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[(3a*S*,6a*R*)-2-하이드록시-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]아세토니트릴(120 mg, 0.36 mmol), *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(200 mg, 0.35 mmol) 및 트라이페닐포스핀(184 mg, 0.69 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크아복실레이트(143 mg, 0.69 mmol)를 N_2 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(240 mg, 77.6%).

[0689] 단계 4) 2-[1-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5-(시아노메틸)-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

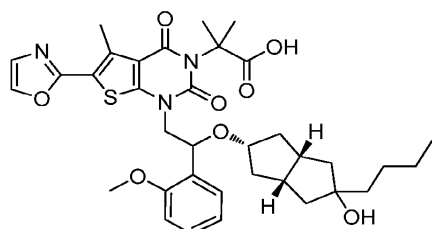
[0690] 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3a*S*,6a*R*)-5-(시아노메틸)-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(240 mg, 0.27 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(0.8 mL, 0.8 mmol, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)로 급랭시키고, EtOAc(20 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(59 mg, 27%).

[0691] MS(ES/API, 양이온) m/z : 649.3 $[M+H]^+$.

[0692] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83-3.76 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.78-1.57 (m, 3H).

[0693] 실시예 28

[0694] 2-[1-[2-[(3a*R*,6a*S*)-5-부틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0695]

[0696] 단계 1) (3a*R*,6a*S*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-에틸-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올

[0697] 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 (3a*S*,6a*R*)-5-[2-[*t*-부틸(다이메틸)실릴]옥시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1*H*-펜탈렌-2-올(650 mg, 1.607 mmol)의 용액에 *n*-헥산 중 *n*-부틸리튬의 용액(1.2

mL, 3.0 mmol, 2.5 mol/L)을 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 수성 암모늄 클로라이드(3 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 잔사에 물(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(410 mg, 55.16%).

[0698] 단계 2) (3aR,6aS)-2-부틸-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올

[0699] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5-[2-[t-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-2-에틸-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(410 mg, 0.886 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란(1.0 mL, 1.0 mmol) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드(1 mol/L)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하였다. 잔사에 물(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM/EtOAc(V/V = 10/1))로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(230 mg, 74.48%).

[0700] MS(ES/API, 양이온) m/z: 371.3 [M+Na]⁺.

[0701] 단계 3) t-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-부틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0702] 무수 테트라하이드로퓨란(6 mL) 중 (3aR,6aS)-2-부틸-5-[2-하이드록시-1-(2-메톡시페닐)에톡시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-올(107 mg, 0.307 mmol), t-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1H-티에노[2,3-d]피리미드-3-일)-프로피오네이트(160 mg, 0.279 mmol) 및 트라이페닐포스핀(150 mg, 0.56 mmol)의 용액에 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(0.12 mL, 0.56 mmol)를 N₂ 하에 천천히 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 19시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V = 3/1))로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(252 mg, 100%).

[0703] 단계 4) 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-부틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

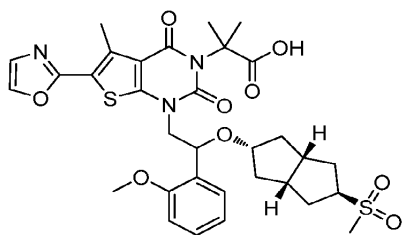
[0704] 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 t-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-부틸-5-하이드록시-2,3,3a,4,6,6a-헥사하이드로-1H-펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(252 mg, 0.279 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(0.42 mL, 0.42 mmol, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(35 mg, 19%).

[0705] MS (ESI, 양이온) m/z: 688.1[M+H]⁺.

[0706] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.30 (dd, J = 9.1, 3.5 Hz, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.34-2.30 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.53-1.41 (m, 3H), 0.91 (t, J = 6.5 Hz, 3H).

[0707] 실시예 29

[0708] 2-[1-[2-[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-d]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0709]

[0710]

단계 1) [(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일] 메실레이트

[0711]

아세톤(60 mL) 중 (3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올(4.00 g, 17.2 mmol) 및 트라이에틸아민(4.9 mL, 35 mmol)의 용액에 메틸설포닐 클로라이드(1.73 mL, 22.4 mmol)를 얼음 욕 상에서 천천히 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 생성물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(80 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 물(50 mL) 및 포화 염수(50 mL)로 차례차례 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연갈색 오일로서 수득하였다(5.34 g, 100%). 이러한 조질 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0712]

단계 2) (3aR,6aS)-2-벤질옥시-5-메틸티오-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌

[0713]

무수 N,N-다이메틸포름아미드(50 mL) 중 [(3aR,6aS)-5-벤질옥시-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일] 메실레이트(5.34 g, 17.2 mmol)의 용액에 무수 나트륨 메틸머캡타이드(1.52 g, 20.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 이어서 실온으로 냉각하고, 물(200 mmol)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 차례차례 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(2.00 g, 44.3%).

[0714]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 3H), 1.42-1.33 (m, 2H).

[0715]

단계 3) (3aR,6aS)-2-벤질옥시-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌

[0716]

DCM(20 mL) 중 (3aR,6aS)-2-벤질옥시-5-메틸티오-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌(1.70 g, 6.48 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(4.50 g, 25.8 mmol)을 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 적가에 의해 나트륨 바이설파이트 용액(20 mL)으로 급랭시키고, 이어서 포화 나트륨 바이카보네이트 용액(20 mL)을 추가로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(120 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 이어서 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 4/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(1.80 g, 94.4%).

[0717]

단계 4) (3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올

[0718]

무수 메탄올(15 mL) 중 (3aR,6aS)-2-벤질옥시-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌(0.80 g, 2.7 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐(0.10 g, 10%)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 H₂ 하에 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 흡입 여과에 의해 여과하고, 여액을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.40 g, 72.0%).

[0719]

단계 5) 2-[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0720]

무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 (3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-올(0.40 g, 2.0 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(0.30 g, 7.5 mmol, 60%)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(0.50 g, 2.0 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 8시간 동안

교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 세척하였다. 합한 물 층을 묶은 염산(2 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조 하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다 (0.70 g, 97.0%). 이러한 조질 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0721] MS (ESI, 음이온) m/z : 345.1[M-H]⁻.

[0722] 단계 6) 2-[[[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄 올

[0723] 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL) 중 2-[[[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2- 일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(2.20 g, 5.63 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.15 g, 4.0 mmol)를 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 혼합물이 안정된 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 4시간 동안 교 반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(0.15 mL)로 급랭시켰다. 이어서, 혼합물에 나트륨 하이드 록사이드 용액(0.15 mL, 15%) 및 물(0.45 mL)을 차례차례 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여 과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.30 g, 45.0%).

[0724] MS (ESI, 양이온) m/z : 355.0[M+H]⁺.

[0725] 단계 7) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0726] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사졸일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)프로피오네이 트(0.25 g, 0.44 mmol), 2-[[[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2- 메톡시페닐)에탄올(0.16 g, 0.45 mmol), 트라이페닐포스핀(0.25 g, 0.95 mmol)을 실온에서 무수 테트라하이드로 퓨란(10 mL)에 용해시켰다. 다이이소프로필아조다이카복실레이트(0.21 g, 0.20 mmol)를 N₂ 하에 혼합물에 첨가 하고, 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그 래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다(0.15 g, 37.0%).

[0727] 단계 8) 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페 니)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

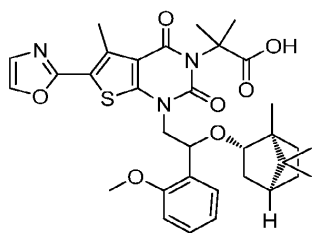
[0728] 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(3aR,6aS)-5-메틸설포닐-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥 타하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미 드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.11 g, 0.12 mmol)의 용액에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오 라이드의 용액(4 mL, 1 mol/L)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 연적색 고체로서 수득하였다(0.060 g, 74.0%).

[0729] MS (ESI, 양이온) m/z : 672.2[M+H]⁺.

[0730] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.35(t, *J* = 7.0 Hz 1H), 7.24 (d, *J* = 6.2 Hz 1H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 1H), 4.08-4.06 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 4H).

[0731] 실시예 30

[0732] 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2-[(1*S*,2*S*,4*S*)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0733]

[0734]

[0735]

단계 1) 2-(2-메톡시페닐)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-아세트산

무수 테트라하이드로퓨란(40 mL) 중 2-노르네올(3.90 g, 12.2 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(1.96 g, 49.0 mmol)를 N₂ 하에 얼음 욕 상에서 분획으로 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 무수 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중 2-브로모-2-(메톡시페닐)아세트산(3.00 g, 12.2 mmol)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 실온으로 옮기고, 추가로 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에 적가함으로써 물(40 mL)로 급랭시키고, 생성된 혼합물을 농축하여 대부분의 용매를 제거하고, 수 상을 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 세척하였다. 합한 물 층을 묽은 염산(4 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 이어서 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(3.90 g, 100%). 이러한 조질 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0736]

MS (ESI, 음이온) m/z : 317.3[M-H]⁻.

[0737]

단계 2) 2-(2-메톡시페닐)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-에탄올

[0738]

2-(2-메톡시페닐)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-아세트산(3.90 g, 12.2 mmol)을 테트라하이드로퓨란(40 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N₂ 하에 0°C로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.93 g, 25.0 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음 욕 상에서 적가함으로써 물(30 mL)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 염산(4 N)으로 pH 약 2까지 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 6/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.100 g, 2.68%).

[0739]

MS (ESI, 양이온) m/z : 327.1[M+Na]⁺.

[0740]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.39 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.84 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 3H), 1.00 (s, 1H), 0.94-0.90 (m, 1H), 0.89-0.87 (m, 2H), 0.86 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 19.0 Hz, 3H).

[0741]

단계 3) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2[(1S,2S,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0742]

2-(2-메톡시페닐)-2-[(1S,2R,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-에탄올(0.14 g, 0.46 mmol), 트라이페닐포스핀(0.25 mg, 0.92 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)프로피오네이트(0.29 g, 0.51 mmol)를 테트라하이드로퓨란(5 mL)에 첨가하였다. 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(0.19 mL, 0.95 mmol)를 혼합물에 N₂ 하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 8/1)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(0.38 g, 96.3%).

[0743]

단계 4) 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2[(1S,2S,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

[0744]

t-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(2-메톡시페닐)-2[(1S,2S,4S)-1,7,7-트라이메틸노르보른-2-일]옥시-에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(0.38 g, 0.44 mmol)를 테트라하이드로퓨란(6 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용

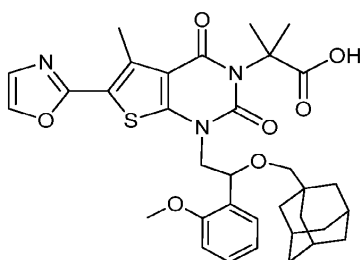
액(1.0 mol/L, 0.70 mL, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(0.90 mg, 31.5%).

[0745] MS (ESI, 양이온) m/z : 622.4 $[M+H]^+$.

[0746] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.23-3.90 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.04 -1.95 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83-1.74 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 1H), 0.92-0.84 (m, 2H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 0.65 (s, 3H), 0.64-0.58 (m, 1H).

[0747] 실시예 31

[0748] 2-[1-[2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0749]

[0750] 단계 1) 2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0751] 1-아다만탄 메탄올(1.00 g, 6.01 mmol)을 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(722 mg, 18.05 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 추가로 교반하고, 이어서 2-브로모-2-(2-메톡시페닐)아세트산(1.40 g, 5.70 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 물(50 mL)로 급랭시켰다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 묽은 염산(1 N)으로 pH 약 3까지 조정하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 적색 오일로서 수득하였다(1.30 g, 65.3%).

[0752] MS (ESI, 음이온) m/z : 329.1 $[M-H]^-$.

[0753] 단계 2) 2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0754] 2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)아세트산(500 mg, 1.51 mmol)을 테트라하이드로퓨란(20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0℃로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(118 mg, 3.02 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 9시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(0.1 mL), 나트륨 하이드록사이드 수용액(0.1 mL, 10%) 및 물(0.3 mL)을 차례차례 천천히 적가하여 반응을 급랭시켰다. 이어서, 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 무수 나트륨 설페이트를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc(10 mL x 4)로 세척하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 7/3)로 정제하여 표제 화합물을 연황색 오일로서 수득하였다(60 mg, 12.5%).

[0755] MS (ESI, 양이온) m/z : 339.1 $[M+Na]^+$.

[0756] 단계 3) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0757] 2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)에탄올(169 mg, 0.53 mmol), 다이이소프로필 아조다이크복실레이트(202 mg, 0.98 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사줄-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리

미드-3-일)프로피오네이트(280 mg, 0.49 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 첨가하였다. 테트라하이드로퓨란(1.0 mL) 중 트라이페닐포스핀(295 mg, 0.98 mmol)의 용액을 혼합물에 N₂ 하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 22시간 동안 교반하고, 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 15/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(292 mg, 68.6%).

[0758] 단계 4) 2-[1-[2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

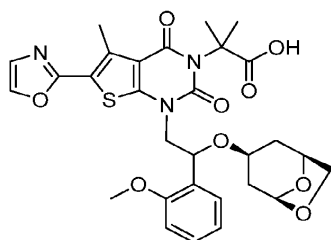
[0759] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-(1-아다만틸메톡시)-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(280 mg, 0.32 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mmol/L, 2.0 mL, 2.00 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(78 mg, 38.3%).

[0760] MS (ESI, 양이온) m/z : 634.2 [M+H]⁺.

[0761] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.03-6.99(m, 1H), 6.90-6.85 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.20-1.16 (m, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.90-1.87(m, 3H), 1.86-1.80 (m, 6H), 1.63-1.56 (m, 4H), 1.52-1.47 (m, 2H), 1.43-1.38 (m, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H).

[0762] 실시예 32

[0763] 2-[1-[2-[(1*S*,3*S*,5*R*)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0764]

[0765] 단계 1) [(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-하이드록시-4-(*p*-톨릴설포닐)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-2-일]-4-메틸벤젠설포산

[0766] 피리딘(18 mL) 중 (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-2,3,4-트라이올(3.00 g, 18.5 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(7.84 g, 40.7 mmol)를 -10℃에서 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)로 급랭시키고, 20분 동안 교반하고, 농축하여 물을 제거하였다. 잔사를 EtOAc(150 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액(100 mL) 및 포화 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 2/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(7.31 g, 84.0%).

[0767] MS (ESI, 양이온) m/z : 471.2[M+H]⁺.

[0768] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, *J* = 8.2, 4.8 Hz, 4H), 7.49 (dd, *J* = 8.2, 3.0 Hz, 5H), 6.05 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 2.46 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 6H).

[0769] 단계 2) (1*S*,3*S*,5*R*)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올

[0770] 무수 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중 [(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3-하이드록시-4-(*p*-톨릴설포닐)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-2-일]-4-메틸벤젠설포산(6.74 g, 14.32 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(5.60 g, 143 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 시스템이 안정화된 후, 혼합물을 70℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 -10

℃에서 물(2 mL)로 급랭시키고, EtOAc(50 mL) 및 무수 나트륨 설페이트(10 g)를 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(0.364 g, 19.5%).

[0771] GC-MS: 130.00.

[0772] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.42 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 3.40 (s, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H).

[0773] 단계 3) 2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산

[0774] (1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올(0.364 g, 2.80 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0℃로 냉각하고, 나트륨 하이드라이드(0.29 g, 7.3 mmol, 60%)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 실온에서 1시간 동안 추가로 교반하고, 이어서 무수 테트라하이드로퓨란(4 mL) 중 2-브로모-2-(2-플루오로페닐)아세트산(0.600 g, 2.45 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음 물(50 g)에 부어 반응을 급랭시키고, 이어서 에틸 아세테이트(10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 분할한 후, 수 상을 묽은 염산(1 N)으로 pH 약 2까지 조정하고, 에틸 아세테이트(30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl(30 mL)로 세척하고, 무수 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하여 표제 화합물을 연황색 갈색 오일로서 수득하였다(0.721 g, 100%).

[0775] 단계 4) 2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올

[0776] 2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)아세트산(0.721 g, 2.45 mmol)을 무수 테트라하이드로퓨란(15 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 N_2 하에 0℃로 냉각하고, 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.19 g, 5.0 mmol)를 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃에서 물(2 mL)로 급랭시켰다. 이어서, EtOAc(50 mL) 및 무수 나트륨 설페이트(5 g)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 1/1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다(0.435 g, 63.3%).

[0777] MS (ESI, 양이온) m/z : 303.2[M+Na] $^+$.

[0778] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.93 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.43 (dd, J = 10.9, 9.6 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.01 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H).

[0779] 단계 5) *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트

[0780] 2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에탄올(81 mg, 0.29 mmol), 다이이소프로필 아조다이카복실레이트(0.08 mL, 0.40 mmol) 및 *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-메틸-2-(5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-1*H*-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일)-프로피오네이트(150 mg, 0.261 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 트라이페닐포스핀(105 mg, 0.392 mmol)을 N_2 하에 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(PE/EtOAc(V/V) = 3/1)로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다(219 mg, 100%).

[0781] 단계 6) 2-[1-[2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산

[0782] *t*-부틸(다이페닐)실릴 2-[1-[2-[[[(1S,3S,5R)-6,8-다이옥사바이사이클로[3.2.1]옥트-3-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(219 mg, 0.262 mmol)를 테트라하이드로퓨란(4 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라

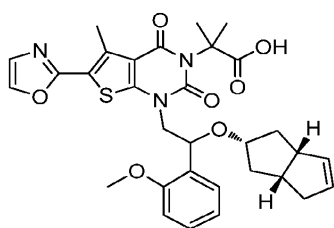
이드의 용액(1.0 mol/L, 0.52 mL, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 (DCM/MeOH(V/V) = 8/1)로 용리하는 실리카 겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(81 mg, 52%).

[0783] MS (ESI, 양이온) m/z : 598.3 $[M+H]^+$.

[0784] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H).

[0785] 실시예 33

[0786] 2-[1-[2-[[[(2*S*,3*aR*,6*aS*)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로판산



[0787]

[0788] *t*-부틸 (다이페닐)실릴

2-[1-[2-[[[(2*S*,3*aR*,6*aS*)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-헥사하이드로펜탈렌-2-일]옥시]-2-(2-메톡시페닐)에틸]-5-메틸-6-옥사졸-2-일-2,4-다이옥소-티에노[2,3-*d*]피리미드-3-일]-2-메틸-프로피오네이트(230 mg, 0.27 mmol)를 테트라하이드로퓨란(10.0 mL)에 용해시켰다. 혼합물에 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(1.0 mol/L, 2.3 mL, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(10 mL) 및 에틸 아세테이트(20 mL x 2)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 분할하였다. 유기 층을 포화 염수로 세척하고, 무수 나트륨 실레이트 상에서 건조하고, 흡입 여과에 의해 여과하였다. 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔사를 pre-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다(49 mg, 29.0%).

[0789] MS(ES/API, 양이온) m/z : 592.2 $[M+H]^+$.

[0790] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.58-5.33 (m, 2H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73-3.66 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.35-1.26 (m, 2H).

[0791] 생물학적 검정

[0792] 1. 시험관내 아세틸-CoA 카복실라제 억제 활성 검정:

[0793] 1) 시험 방법

[0794] ACC1 또는 ACC2에 대한 화합물의 억제 작용을 프로메가(Promega)로부터의 ADP-Glo(상표) 키나제 검정 키트를 사용하여 측정하였다. ADP-Glo(상표) 키나제 검정은 효소 반응 중에 생성된 ADP의 양을 정량화시킴으로써 효소적 활성을 측정하는 발광 ADP 검출 검정이다. 상기 검정은 2개의 단계로 수행된다: 첫 번째로, 효소 반응 후, 동등한 부피의 ADP-Glo(상표) 시약을 첨가하여 반응을 종결시키고, 잔류하는 ATP를 소모시킨다. 두 번째로, 키나제 검출 시약을 첨가하여 ADP를 ATP로 동시에 전환시키고, 루시페라제/루시페린 반응을 새로이 합성된 ATP가 측정되도록 한다. 발광은 ATP-투(to)-ADP 전환 곡선을 사용하여 ADP 농도와 연관될 수 있다.

[0795] 상세한 과정은 다음과 같다.

[0796] a. 4.5 μ L/웰의 ACC1/ACC2 작업 용액(2.22 nM)을 384-웰 반응 플레이트[퍼킨엘머(PerkinElmer), 6007290]에

첨가하였다.

- [0797] b. 화합물(10 mM)을 100% DMSO로 20 μ M까지 500배 희석하고, 화합물 용액을 20, 6.67, 2.22, 0.74, 0.25, 0.082, 0.027, 0.009, 0.003, 0.001, 0 μ M의 구배 농도까지 384-웰 희석 플레이트[3657, 코닝(corning)]에서 연속으로 1:3 희석하였다.
- [0798] c. 0.5 μ L/웰의 화합물 용액(단계 b에서 제조됨)을 384-웰 반응 플레이트(단계 a에서 제조됨)에 첨가하고, 상기 플레이트를 1,000 rpm으로 원심분리시키고, 25℃에서 15분 동안 항온처리하였다.
- [0799] d. 0.5 μ L/웰의 기제 혼합물[ATP(10 mM), 아세틸-CoA(2 mM), NaHCO_3 (1,000 mM)]을 384-웰 반응 플레이트 내로 옮기고, 상기 플레이트를 1,000 rpm으로 원심분리시키고, 25℃에서 30분 동안 항온처리하였다. 반응 시스템에서 화합물 최종 구배 농도는 1,000, 333.3, 111.1, 37.04, 12.35, 4.12, 1.37, 0.46, 0.15, 0.05, 0 nM였다. DMSO의 최종 농도는 5%였고; ACC1/ACC2의 최종 농도는 1 nM였다.
- [0800] e. 10 μ L/웰의 ADP-Glo 용액을 384-웰 반응 플레이트 내로 옮기고, 상기 플레이트를 1,000 rpm으로 원심분리시키고, 25℃에서 40분 동안 항온처리하였다.
- [0801] f. 20 μ L/웰의 키나제 검출 시약을 384-웰 반응 플레이트 내로 옮기고, 상기 플레이트를 1,000 rpm으로 원심분리시키고, 25℃에서 40분 동안 항온처리하였다.
- [0802] g. 상대적 광 단위(Relative Light Unit: RLU)를 엔비전(Envision) 다기능 플레이트 판독기 상에서 판독하였다. 신호 강도는 ACC1/ACC2 키나제 활성의 수준을 나타낸다.
- [0803] 상기 검정에 사용된 ACC1/ACC2 작업 용액, 기제 혼합물, ADP-Glo 용액 및 키나제 검출 시약은 모두 1x 키나제 반응 완충액[하이드록시에틸피페라진에탄설포산(HEPES, 50 mM), MgCl_2 (2 mM), 로틸 폴리글리콜 에터(BRIJ-35, 0.01%), 칼륨 시트레이트(2 mM), 소 혈청 알부민(BSA, 50 μ g/mL), 다이티오프레이톨(DTT, 2 mM)]을 사용함으로써 제조된다.
- [0804] 양성 및 음성 대조군뿐만 아니라 각각의 농도에 대한 데이터를 평균하였고, 표준 편차를 계산하였다. % 억제율 하기 방정식으로 계산하였다: $100 \times (\text{평균 음성 대조군} - \text{화합물}) / (\text{평균 음성 대조군} - \text{평균 양성 대조군})$. 각각의 화합물에 대한 IC_{50} 은 상기 데이터를 하기 비선형 회귀 방정식으로 정합시킴으로써 계산되었다: $Y = \text{저부} + (\text{상부} - \text{저부}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) \times \text{힐슬로프}(\text{HillSlope})))}$, 이때, X는 화합물 농도의 로그이고, Y는 % 억제이다. 0.1 μ M ND-630이 상기 검정에서 양성 대조군였다.
- [0805] 2) 결과
- [0806] 본 발명의 화합물의 시험관내 ACC1 및 ACC2 억제 검정의 결과가 표 2에 제시된다.
- [0807] [표 2]

[0808] 시험관 내에서 ACC1 및 ACC2에 대한 화합물의 억제 활성

화합물	ACC1	ACC2
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
실시예 1	0.93	ND
실시예 10	0.81	1.76
실시예 13	1.76	4.24
실시예 14	1.43	ND
실시예 15	1.64	6.53
실시예 17	2.24	ND
실시예 18	0.89	ND
실시예 19	0.88	5.45
실시예 21	1.43	4.07
실시예 22	1.55	8.44
실시예 23	0.67	1.13
실시예 26	1.43	5.40
실시예 27	1.56	4.80
실시예 29	0.47	2.19
실시예 32	1.21	2.74

[0809]

[0810] "ND"는 "검정되지 않음"을 나타낸다.

[0811] 상기 검정의 결과는 본 발명의 화합물이 ACC1 및/또는 ACC2에 대한 양호한 억제 활성 효과를 가짐을 나타낸다.

[0812] 2. 약물동력학 시험:

[0813] 1) 시험 방법

[0814] 실험 동물: 6 마리의 건강한 수컷 성숙 SD 래트[휴먼 에스제이에이 래보러토리 애니몰 캄파니 리미티드(Hunan SJA Laboratory Animal Co.; Ltd)에서 구입함]를 각각의 군에 3 마리씩 2개의 군으로 무작위화하였고, 각각의 군에 각각 정맥내 주사 또는 위관영양법을 투여하였다.

[0815] 약물의 제조: 화합물의 양을 등급화시켰고, 화합물의 표적 농축물을 5% DMSO, 10% 콜리포르(Kolliphor) HS15 및 85% 염수(0.9%)의 첨가에 의해 제조하였다.

[0816] 투여 및 샘플 수집: 동물을 투여 전에 12시간 금식시켰고, 투여 후 3시간에 다시 제공하였다. SD 래트는 뒷다리 대뇌각 정맥으로부터의 정맥내 주사(1 mg/kg) 및 위관영양법(PO, 5 mg/kg)에 의해 투여되었다. 200 내지 400 μ L의 혈액을 상이한 시점 0, 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24시간에 래트 꼬리 정맥으로부터 수집하였다. 각각의 시점에 수집된 혈액을 K₂EDTA 항응고 튜브에 위치시키고, 아이스백이 장착된 쿠베즈(cuveuse)에 저장하였다. 15분 내의 모든 샘플을 4℃에서 5분 동안 4,600 rpm으로 원심분리시키고, 혈장 샘플을 수득하고, 혈장 샘플 내의 화합물의 농축물을 LC/MS/MS에 의해 측정하고, 약물동력학 변수를 약물 농도-시간 곡선을 기준으로 계산하였다.

[0817] 본 발명의 화합물의 약물동력학적 특성을 상기 실시예에 의해 시험하였다.

[0818] 2) 시험 결과

[0819] 래트의 본 발명의 화합물의 혈장 농도 및 노출 수준은 본 발명의 화합물의 경구 투여 후에 높았고, 클리어 레이트(clear rate)는 낮았고, 생체이용률은 양호하였다.

[0820] 마지막으로, 본 발명을 실시하는 다른 방식이 존재함에 유의하여야 한다. 따라서, 본 발명의 양태가 예로서 기

술되었지만, 본 발명은 기술된 내용으로 제한되지 않고, 추가 변형이 본 발명 또는 청구범위에 추가된 등가물의 범주 내에서 수행될 수 있다. 본원에 인용된 모든 공개문헌 또는 특허는 본원에 참조로 혼입된다.