



등록특허 10-2458265



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월25일
(11) 등록번호 10-2458265
(24) 등록일자 2022년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 17/00 (2006.01) *C07J 33/00* (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01) *C07J 43/00* (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01) *C07J 71/00* (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07J 17/00 (2013.01)
C07J 33/00 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7035834
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월18일
심사청구일자 2020년05월12일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월10일
- (65) 공개번호 10-2019-0009322
- (43) 공개일자 2019년01월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2017/051385
- (87) 국제공개번호 WO 2017/199033
국제공개일자 2017년11월23일
- (30) 우선권주장
1608777.7 2016년05월18일 영국(GB)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020080082980 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
엔제트파 유케이 리미티드
영국, 브리스톨 비에스2 0제트엑스, 클래스 와프,
원
- (72) 발명자
웨이머스-윌슨 알렉산더 찰스
영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내
콤스타 조피아
영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인한얼

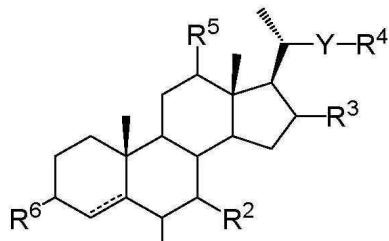
전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김지은

(54) 발명의 명칭 담즙산 유도체, 특히 오베티콜산의 합성을 위한 중간체

(57) 요약

본 발명은 일반식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, 및 Y는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

본 화합물들은 간 질환과 같은 병태의 치료에 유용한 합성 담즙산의 합성에서의 중간체이다.

(52) CPC특허분류

C07J 41/0055 (2013.01)

C07J 41/0061 (2013.01)

C07J 41/0088 (2013.01)

C07J 41/0094 (2013.01)

C07J 43/003 (2013.01)

C07J 51/00 (2013.01)

C07J 71/001 (2013.01)

C07J 9/00 (2013.01)

C07J 9/005 (2013.01)

(72) 발명자

월리스 로라

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내

에반스 티모시

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내

데이비스 이안

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내

오퍼 칼

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내

배첼러 리스

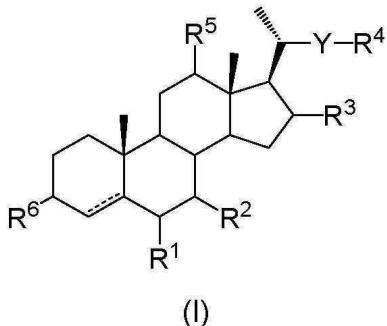
영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠
로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센
터, 텍스트라 래보라토리즈 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

일반식 (I)의 화합물 또는 그의 염 또는 동위원소 변이체:



상기 식에서,

는 탄소-탄소 단일 또는 이중 결합이고;

(i) R^1 은 할로, OR^{7a} , 및 $NR^{7a}R^{7b}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되는 C_{1-4} 알킬이며;

여기에서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

R^2 는 =O 또는 OH 또는 보호된 OH이거나; 또는

(ii) R^1 및 R^2 가 함께 에폭사이드 기를 형성하고;

R^3 은 H, 할로, 또는 OH 또는 보호된 OH이고;

가 탄소-탄소 이중 결합인 경우, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 20개이고 하나 이상의 기 R^{13} 에 의해 임의로 치환되는 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 링커 기이며;

가 탄소-탄소 단일 결합인 경우, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 20개이고 하나 이상의 기 R^{13} 에 의해 임의로 치환되는 알킬렌 링커 기이고;

각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, OR^8 , 또는 NR^8R^9 이고;

여기에서 각각의 R^8 및 R^9 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되며;

R^4 는 할로, CN, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, 아지드, 또는 테트라졸, $-SO_2-NHR^{30}$, $C(O)NH-SO_2R^{30}$, $NHC(O)NH-SO_2R^{30}$ 으로부터 선택되는 카르복실산 유사기(mimetic group)이며;

R^{30} 은 C_{1-4} 알킬, 할로, OH, O(C_{1-4} 알킬), $SO_2(C_{1-4}$ 알킬), SO_2 -페닐, 또는 SO_2 -톨릴에 의해 임의로 치환되는 H, C_{1-6} 알킬 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 아릴이고, 여기에서 테트라졸은 C_{1-4} 알킬, 할로, OH, O(C_{1-4} 알킬), $SO_2(C_{1-4}$ 알킬), SO_2 -페닐 또는 SO_2 -톨릴에 의해 임의로 치환되고;

여기에서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로,

a. 수소이거나;

b. C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 또는 C_{2-20} 알키닐이고, 이들 중 임의의 것은 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, 및 6-내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , 및 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

c. 6-내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , 및 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이거나;

e. R^4 가 $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, 또는 $CH(BR^{10}R^{11})_2$ 인 경우에 R^{10} 및 R^{11} 기는 그들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 결합하여 3 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있으며;

각각의 R^{19} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 6-내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기 중에서 선택되고, 이들 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 또는

Y 및 R^4 가 함께 $=CH_2$ 기를 형성하고;

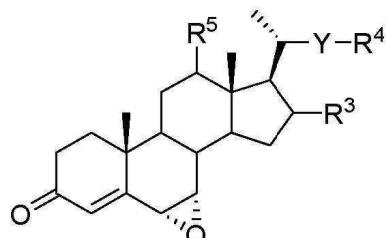
R^5 는 H 또는 OH 또는 보호된 OH 기이며;

R^6 은 =O이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

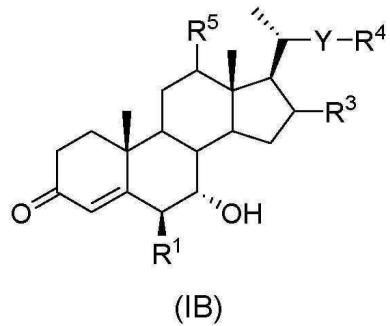
일반식 (IA)의 화합물:



(IA)

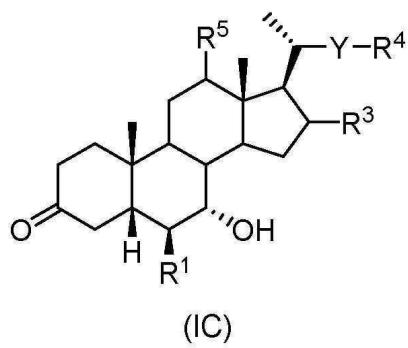
(상기 식에서, R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 제1항에서 정의된 바와 같음); 또는

일반식 (IB)의 화합물:



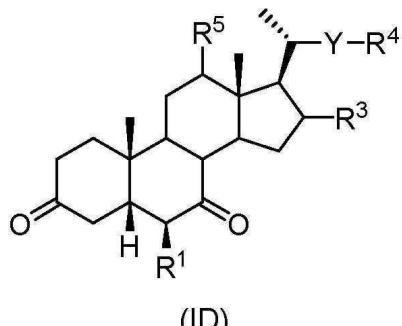
(상기 식에서, R¹, R³, Y, R⁴, 및 R⁵는 제1항에서 정의된 바와 같음); 또는

일반식 (IC)의 화합물:



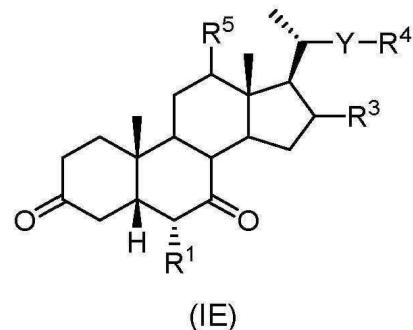
(상기 식에서, R¹, R³, Y, R⁴, 및 R⁵는 제1항에서 정의된 바와 같음); 또는

일반식 (ID)의 화합물:



(상기 식에서, R¹, R³, Y, R⁴, 및 R⁵는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같음); 또는

일반식 (IE)의 화합물:



(상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 제1항에서 정의된 바와 같음)인 화합물, 또는 이들 중 임의의 것의 염 또는 동위원소 변이체.

청구항 3

제1항에 있어서,

R^1 이 에틸인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서,

일반식 (IA) 또는 (IB)의 화합물이고, Y 가 결합, 비치환된 C_{1-3} 알킬렌 기, OH에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬렌 기, 또는 C_{1-3} 알케닐렌 기인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서,

일반식 (IC), (ID), 또는 (IE)의 화합물이고, Y 가 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 3개이고 1개 또는 2개의 OH기에 의해 임의로 치환되는 알킬렌 기인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^4 모이어티 내에 존재하는 경우, 각각의 R^{10} 및 R^{11} 이 독립적으로,

- a. 수소이거나
- b. C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이고, 이들 중 임의의 것은 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;
- c. 6- 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴 기이고, 이들 각각은 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;
- d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이거나;
- e. R^4 가 $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, 또는 $CH(BR^{10}R^{11})_2$ 인 경우에 R^{10} 및 R^{11} 기는 그들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 결합하여 3- 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있거나,

R^4 가 $NR^{10}R^{11}$ 인 경우, R^{10} 은 H 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있고 R^{11} 은 5-10 원 헤�테로아릴 기일 수 있는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R^2 , R^3 및 R^5 중 하나 이상이 보호된 OH 기인 경우, 보호된 OH기는

i. $OC(O)R^{14}$ (여기에서 R^{14} 는 R^{10} 기임); 또는

ii. $OSi(R^{16})_3$ 을 포함하며,

각각의 R^{10} 및 R^{16} 은 독립적으로

a. 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, 또는 6-내지 10-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴 기(이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환되는 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 기이고, 여기에서 R^{19} 는 제1항에 정의된 바와 같거나;

b. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 에 의해 임의로 치환되는 아릴 또는 헤테로아릴 기이며, 여기에서 R^{19} 는 제1항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

존재하는 경우, R^{19} 가 하나 이상의 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 또는 트리플루오로메틸기에 의해 임의로 치환되는 H, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 또는 페닐인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^4 가 할로, CN, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, 아지드, 제1항에 정의된 바와 같은 카르복실산 유사기, 또는 $CH(BR^{10}R^{11})_2$ 이거나, Y 및 R^4 가 함께 $=CH_2$ 기를 형성하며;

여기에서 R^{10} 및 R^{11} 은 제1항에 정의된 바와 같고;

여기에서 카르복실산 유사기는 테트라졸, $-C(O)NHSO_2R^{30}$ 및 $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$ 중에서 선택되며, 여기에서 R^{30} 은 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서,

R^4 가 할로, CN, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, 또는 아지드이며;

여기에서 R^{10} 은 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, 또는 6-내지 10-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기(이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 에 의해 임의로 치환됨)에 의해 임의로 치환되는 H 또는 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 또는 C_{2-10} 알키닐이고; 여기에서 R^{19} 는 제1항에 정의된 바와 같고; 또는

R^4 가 $CH(OR^{10})(OR^{11})$ 인 경우에, OR^{10} 및 OR^{11} 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈 기를 형성할 수 있거나;

R^4 가 $NR^{10}R^{11}$ 인 경우에, R^{10} 은 H 또는 C_{1-4} 알킬이며 R^{11} 은 5-10 원 헤테로아릴 기이거나;

R^4 가 테트라졸인 화합물.

청구항 11

제10항에 있어서,

R^4 가 Cl, Br, CN, $C(O)H$, $CH(OR^{10})_2$, 1,3-디옥산, 1,3-디옥솔란, $CH[C(O)OR^{10}]_2$ 또는 테트라졸이며; 여기에서 R^{10} 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소-부틸, 또는 t-부틸인 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서,

R^4 가 아지드인 화합물.

청구항 13

제9항에 있어서,

R^4 가 $-NH\text{-테트라졸}$, $-C(O)NHSO_2R^{30}$, 및 $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$ 이며; 여기에서 R^{30} 은 제9항에 정의된 바와 같은 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

(6 α , 7 α , 20S)-20-(1-브로모메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온;

(6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그느-4-엔-3-온;

(6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-아지도메틸-프레그나-4-엔-3-온;

(6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜렌-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;

(6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜렌-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;

(5 β , 6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;

(5 β , 6 β)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;

(5 β , 6 α)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;

(5 β , 6 α)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산;

(6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴;

(6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴;

(5 β , 6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜라노-24-니트릴;

(5 β , 6 β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜라노-24-니트릴;

(3 α , 5 β , 6 β)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜라노-24-니트릴;

(6 α , 7 α , 20R)-20-(1-시아노메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온;

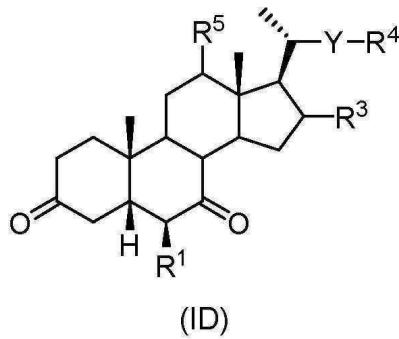
(6 β , 7 α , 20R)-20-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-4-프레그넨-3-온;

(5 β , 6 β , 7 α , 20R)-20-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온;

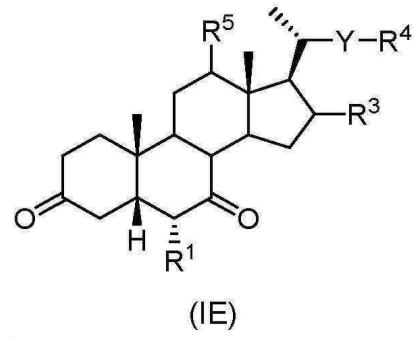
(5 β , 6 β , 20R)-20-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그나-3-온;
 (6 β , 7 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온;
 (5 β , 6 β , 7 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온;
 (5 β , 6 β , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온;
 (5 β , 6 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온;
 또는 그의 염인 화합물.

청구항 15

i. 일반식 (ID)의 화합물을 에피머화(epimerising)하여 일반식 (IE)의 화합물을 얻으며, 여기에서 에피머화 반응은 일반식 (ID)의 화합물을 염기로 처리하는 것을 포함하는 공정에 의해, 제1항의 화합물을 제1항의 또 다른 화합물로 변환하는 단계:

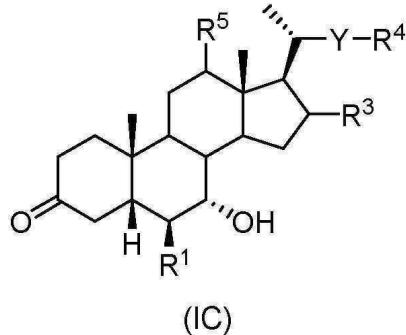


(상기 식에서, R¹, R³, Y, R⁴ 및 R⁵는 제1항에 정의된 바와 같음)



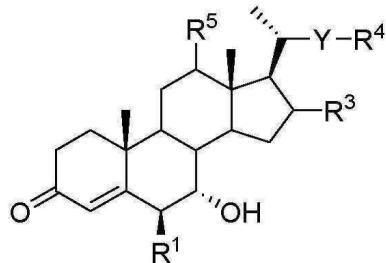
(상기 식에서, R¹, R³, Y, R⁴ 및 R⁵는 제1항에 정의된 바와 같음); 또는

ii. 일반식 (IC)의 화합물을 산화시켜 상기 정의된 바와 같은 일반식 (ID)의 화합물을 얻는 것을 포함하는 공정에 의해, 제1항의 화합물을 제1항의 또 다른 화합물로 변환하는 단계:



(상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 및 R^5 는 제1항에 정의된 바와 같음); 또는

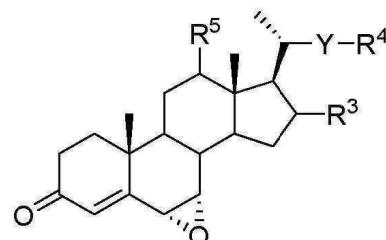
iii. 일반식 (IB)의 화합물을 촉매적 수소화에 의해 환원시켜 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IC)의 화합물을 얻는 것을 포함하는 공정에 의해, 제1항의 화합물을 제1항의 또 다른 화합물로 변환하는 단계:



(IB)

(상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 및 R^5 는 제1항에 정의된 바와 같음); 또는

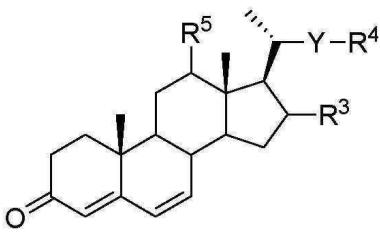
iv. 일반식 (IA)의 화합물을 알킬화하여 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IB)의 화합물을 얻으며, 여기에서 알킬화는 유기금속 시약에 의한 선택적 알킬화인 것을 포함하는 공정에 의해, 제1항의 화합물을 제1항의 또 다른 화합물로 변환하는 단계:



(IA)

(상기 식에서, R^3 , Y , R^4 및 R^5 는 제1항에 정의된 바와 같음); 또는

v. 일반식 (II)의 화합물을 에폭시화하여 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IA)의 화합물을 얻는 단계:



(II)

(상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 및 Y 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같음); 또는

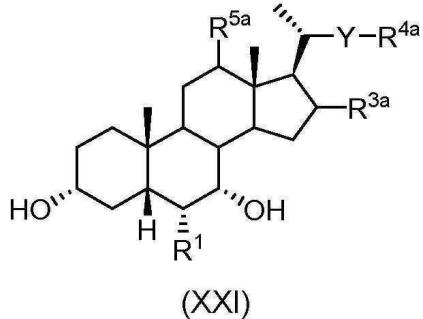
vi. 카르복실산, 에스테르, OH 또는 보호된 OH를 제1항에 정의된 바와 같은 R^4 기로 전환시킴으로써, R^4 가 카르복실산, 에스테르, OH 또는 보호된 OH 기로 대체된 제1항의 화합물의 유사체를 제1항의 화합물로 전환하는 단계를 포함하는,

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 공정.

청구항 16

제1항에 정의된 바와 같은 R^4 를 하기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 전환하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제1항

내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 일반식 (XXI)의 화합물로 전환하는 것을 포함하는 공정으로서,



(상기 식에서, R¹ 및 Y는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고;

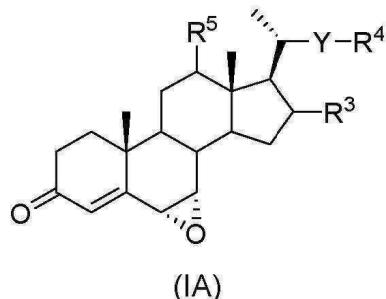
R^{3a}는 H, 할로, 또는 OH이며;

R^{4a}는 C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, 또는 OSO₂R¹⁰이고;

R^{5a}는 H 또는 OH임)

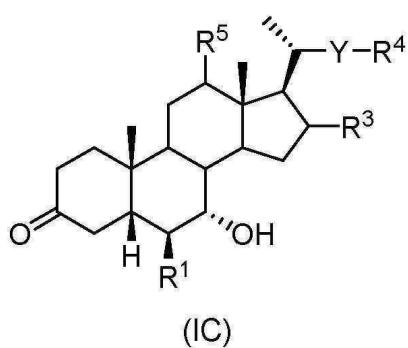
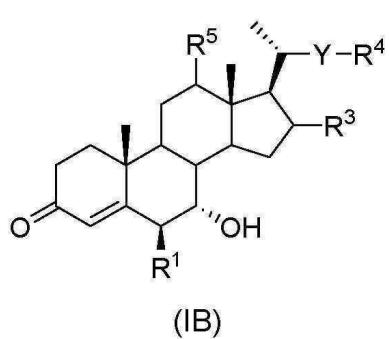
공정이 하기 단계 중의 하나를 포함하며, 일반식 (I)의 화합물의 R³ 및/또는 R⁵가 OH 보호기인 경우, 보호기를 제거하여 R^{3a} 및/또는 R^{5a}가 OH인 일반식 (XXI)의 화합물을 제공하는, 일반식 (XXI)의 화합물의 제조 공정:

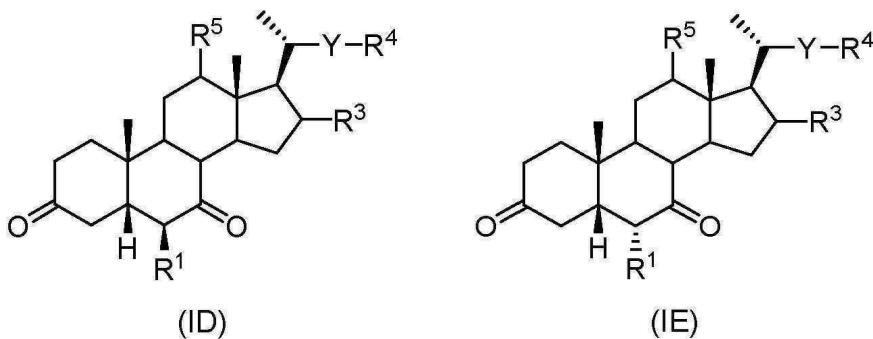
i. 일반식 (IA)의 화합물을 R⁴가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 대체된 일반식 (IA)의 화합물의 유사체로 전환하고;



(상기 식에서, R³, Y, R⁴ 및 R⁵는 제1항에 정의된 바와 같음)

제15항에 따른 공정에 의해 이 유사체를 일반식 (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물의 유사체로 차례대로 전환하고;





(상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , 및 R^5 는 제1항에 정의된 바와 같고, R^4 는 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 대체된다)

일반식 (IE)의 화합물의 유사체를 활성화시켜 일반식 (XXI)의 화합물을 얻는 단계; 또는

i.i. 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IB)의 화합물을, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 대체된 일반식 (IB)의 화합물의 유사체로 전환하고;

제15항에 따른 공정에 의해 이 유사체를, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기호 대체된 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물의 유사체로 차례대로 전환하고;

일반식 (IE)의 화합물의 유사체를 환원시켜 일반식 (XXI)의 화합물을 얻는 단계; 또는

iii. 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IC)의 화합물을, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 대체된 일반식 (IC)의 화합물의 유사체로 전환하고;

제15항에 따른 공정에 의해 이 유사체를, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기호 대체된 상기 정의된 바와 같은 일반식 (ID) 및 (IE)의 화합물의 유사체로 차례대로 전환하고;

일반식 (IE)의 화합물의 유사체를 환원시켜 일반식 (XXI)의 화합물을 얻는 단계; 또는

i.v. 상기 정의된 바와 같은 일반식 (ID)의 화합물을, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 대체된 일반식 (ID)의 화합물의 유사체로 전환하고;

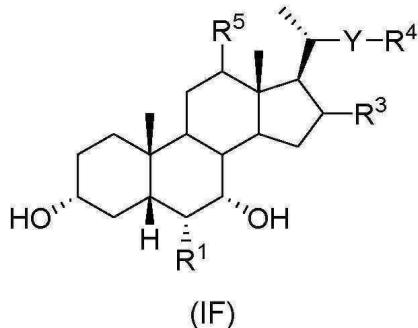
제15항에 따른 공정에 의해 이 유사체를, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기호로 대체된 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IE)의 화합물의 유사체로 전환하고;

일반식 (IE)의 화합물의 유사체를 환원시켜 일반식 (XXI)의 화합물을 얻는 단계; 또는

v. 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IE)의 화합물을, R^4 가 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 R^{4a} 기로 대체된 일반식 (IE)의 화합물의 유사체로 전환하고;

일반식 (IE)의 화합물을 유사체를 환원시켜 일반식 (XXI)의 화합물을 얻는 단계; 또는

vi. 제2항에 정의된 바와 같은 일반식 (IE)의 화합물을 일반식 (IF)의 화합물로 전환하고;



(상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 및 R^5 는 제1항에 정의된 바와 같음)

R^4 를 상기 정의된 바와 같은 치환체 R^{4a} 로 전환함으로써 화학식 (IF)의 화합물을 일반식 (XXI)의 화합물로 전환하는 단계.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

화합물

[0002]

본 발명은 약리학적 활성을 가진 담즙산 유도체의 합성에서의 중간체인 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 오베틀콜산 및 그의 유사체의 합성에서의 중간체에 관한 것이다. 부가적으로, 본 발명은 이를 중간체의 합성 방법, 및 본 발명의 화합물로부터 오베틀콜산 및 오베틀콜산 유사체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

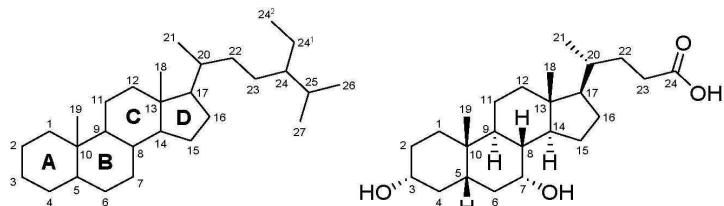
배경 기술

[0003]

담즙산은 포유류의 담즙에서 발견되는 스테로이드산이며, 콜산, 케노데옥시콜산, 리토콜산, 및 데옥시콜산과 같은 화합물을 포함하고, 이들 모두는 인간에서 발견된다. 다수의 담즙산은 인간을 포함하는 포유류의 간 및 장에서 발현되는 파르네소이드 X 수용체(FXR)의 천연 리간드이다.

[0004]

담즙산은 스테로이드의 유도체이며 동일한 방식으로 번호화된다. 하기 화학식은 스테로이드에 대한 일반적 번호화 시스템 및 케노데옥시콜산 내의 탄소 원자의 번호화를 나타낸다.



[0005]

일반적 스테로이드 번호화

CDCA 번호화

[0007]

FXR의 작용제는 원발성 담즙성 간경변증 및 비-알콜성 지방간염을 포함하는 담즙정체성 간 장애의 치료에 유용한 것으로 확인되었다(문헌[Jonker et al., Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2012, 130, 147-158]에 의한 리뷰 참조).

[0008]

원래 곰의 담낭으로부터 단리된 담즙산, 우르소데옥시콜산(UDCA)이 담즙정체성 간 장애의 치료에 현재 사용되지만, 그것은 FXR에서 비활성인 것으로 나타난다.

[0009]

FXR에서의 그들의 작용과 더불어, 담즙산 및 그들의 유도체는 또한 G 단백질-연결 수용체 TGR5의 조절제이다. 이는 G-단백질 연결 수용체의 로돕신-유사 수퍼페밀리의 구성원이며, 담즙산 신호전달 네트워크에서 중요한 역할을 담당하고, 이는 FXR의 역할을 보충한다.

[0010]

담즙정체성 간 장애의 치료에 있어서 FXR 및 TGR5 작용제의 중요성으로 인해, 이들 수용체에 작용제 활성을 나

타내는 새로운 화합물을 개발하기 위한 노력이 있어 왔다. 특히 활성인 일 화합물은 오베티콜산이며, 이는 FXR 및 TGR5 양자 모두의 강력한 작용제이다. 오베티콜산은 제W002/072598호 및 제EP1568706호에 기재되어 있으며, 이들은 양자 모두 콜산으로부터 유도되는 7-케토 리토콜산으로부터 오베티콜산을 제조하는 공정을 기재한다. 오베티콜산 및 그의 유도체의 제조를 위한 추가의 공정은 제W02006/122977호, 제US2009/0062256호, 및 제W02013/192097호에 기재되어 있으며, 이들 공정 또한 모두 7-케토 리토콜산으로부터 시작한다.

[0011] 오베티콜산의 제조 공정에 관한 다수의 특허 공보로부터, 이 화합물을 합성하는 것이 절대 단순하지 않음이 명확하며, 실제로 현재 사용되는 공정은 콜산으로부터 시작하고 12개의 단계 및 낮은 전체 수율을 가진다.

[0012] 이 공정의 비효율성 및 고비용에 부가하여, 시재료의 가격 및 입수가능성에 관한 문제 또한 존재한다. 오베티콜산의 제조를 위한 현재의 시재료인 콜산은 소 및 다른 동물의 도축으로부터 통상적으로 얻어지는 천연 담즙산이다. 이는 콜산 및 다른 담즙산의 입수가능성이 도축을 위해 입수가능한 소의 수에 의해 제한됨을 의미한다. 담즙정체성 간 질환의 발생률이 전세계적으로 증가하고 있으므로, 오베티콜산과 같은 합성 담즙산에 대한 수요 또한 증가할 가능성이 있으며, 천연적으로 유도된 담즙산의 공급이 수요를 충족시키기에 계속 충분할 것인지 여부는 불확실하다.

[0013] 추가로, 동물로부터 유래된 시재료의 사용은 바이러스 또는 프리온과 같은 감염체로 재료가 오염될 가능성이 있음을 의미하며, 이는 작업자에게 위험할 수 있을 뿐 아니라 이를 방지하기 위한 단계가 채택되지 않을 경우에 잠재적으로 최종 산물을 오염시킬 수 있을 것이다.

[0014] 담즙정체성 간 질환을 나타내는 일부 환자를 우르소데옥시콜산으로 치료할 수 있지만, 이 또한 천연 담즙산이며, 제한된 입수가능성 및 고비용의 동일한 문제에 직면한다.

[0015] 담즙산을 시재료로 사용하는 것과 연계된 문제를 해결하기 위한 시도로, 본 발명자들은 식물 스테롤을 시재료로 사용하는 오베티콜산과 같은 합성 담즙산 유도체의 합성을 위한 공정을 고안하였다.

[0016] 본 발명자들은 신규 중간체를 경유하여 진행하며 현재의 공정보다 유의적으로 더 높은 수율로 최종 산물을 제공하는 합성 담즙산의 제조 공정을 개발하였다. 본 공정은 유연하며 동물, 진균, 및 식물 스테롤을 포함하는 다양한 상이한 시재료를 사용할 수 있다.

[0017] 시재료로 사용할 수 있는 적합한 동물 스테롤은 데옥시콜산, 콜산을 포함하며, 한편 진균 스테롤은 에르고스테롤을 포함한다.

[0018] 식물 스테롤은 담즙산보다 유의적으로 더 낮은 가격으로 널리 입수가능하며, 실제로 종종 다른 공정의 폐기물이다. 시재료로 사용할 수 있는 적합한 식물 스테롤 및 식물 스테롤 유도체는 3-케토-비스-노르콜레놀(20-하이드록시메틸프레그느-4-엔-3-온이라고도 공지됨), 안드로스테네디온, 안드로스타디엔디온, 데하이드로에피안드로스테론, 스티그마스테롤, 브라시카스테롤, 캄페스테롤, 및 β -시토스테롤을 포함한다.

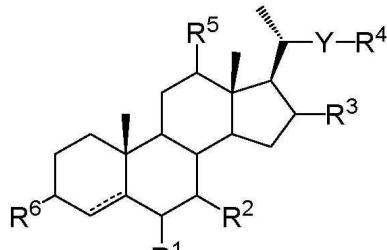
[0019] 본 발명자들의 특허 출원 제PCT/GB2015/053516호(제W02016/079517호), 제PCT/GB2015/053517호(제W02016/079518호), 제PCT/GB2015/053518호(제W02016/079519호), 및 제PCT/GB2015/053519호(제W02016/079520호)는 공정에서의 중간체와 더불어 중간체의 제조 공정 및 그들을 목적 산물로 전환하는 공정에 관한 것이다. 본 출원은 W02016/079517, W02016/079518, W02016/079519, 및 W02016/079520에 기재된 화합물의 유사체인 추가의 화합물에 관한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0020]

본 발명에는 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 염 또는 동위원소 변이체가 제공된다:



(I)

[0021]

[0022]

상기 식에서,



는 탄소-탄소 단일 또는 이중 결합이고;

[0024]

R^1 은 할로, OR^{7a} , 및 $NR^{7a}R^{7b}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이며;

[0025]

여기에서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되거나;

[0026]

R^1 및 R^2 가 함께 에폭사이드 기를 형성하고;

[0027]

R^2 는 =O 또는 OH 또는 보호된 OH이거나 R^2 및 R^1 이 함께 에폭사이드 기를 형성하며;

[0028]

R^3 은 H, 할로, 또는 OH 또는 보호된 OH이고;



가 탄소-탄소 이중 결합인 경우, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 20개이고 하나 이상의 기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 링커 기이며;



가 탄소-탄소 단일 결합인 경우, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 20개이고 하나 이상의 기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 알킬렌 링커 기이고;

[0031]

각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, OR^8 , 또는 NR^8R^9 이고;

[0032]

여기에서 각각의 R^8 및 R^9 는 독립적으로 H 및 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되며;

[0033]

R^4 는 할로, CN, $C(O)R^{10}$, $CH(OR^{10})(OR^{11})$, $CH(R^{10})(OR^{11})$, $CH(SR^{10})(SR^{11})$, $NR^{10}R^{11}$, $BR^{10}R^{11}$, $C(O)CH_2N_2$, $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $CH[C(O)OR^{10}]_2$, $CH(BR^{10}R^{11})_2$, 아지드, 또는 카르복실산 유사기(mimetic group)이며;

[0034]

여기에서 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로,

[0035]

a. 수소이거나

[0036]

b. C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 또는 C_{2-20} 알키닐이고, 이들 중 임의의 것은 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, 및 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴(이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $C(O)N(R^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , 및 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

[0037]

c. 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬,

할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , C(O)OR^{19} , $\text{C(O)N(R}^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , $\text{OSO}_3\text{R}^{19}$, 및 $\text{N(R}^{19})_2$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

[0038]

d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이거나;

[0039]

e. R^4 가 $\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{CH}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{11})$, $\text{CH}(\text{SR}^{10})(\text{SR}^{11})$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{BR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CH}[\text{C(O)OR}^{10}]_2$, 또는 $\text{CH}(\text{BR}^{10}\text{R}^{11})_2$ 인 경우에 R^{10} 및 R^{11} 기는 그들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 조합되어 3 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있으며;

[0040]

각각의 R^{19} 는 독립적으로 H , C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 및 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴 기 중에서 선택되고, 이를 각각은 할로, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 할로알킬 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

[0041]

Y 및 R^4 가 함께 $=\text{CH}_2$ 기를 형성하고;

[0042]

R^5 는 H 또는 OH 또는 보호된 OH 기이며;

[0043]

R^6 은 $=0$ 이다.

[0044]

일반식 (I)의 화합물은 오베틱콜산 및 그의 유도체와 같은 약제학적 활성 화합물의 합성에서의 중간체이다.

과제의 해결 수단

[0045]

본 명세서에서, 표현 언어 또는 필요한 암시로 인해 문맥이 달리 필요로 하는 경우를 제외하고는, 단어 "포함하다", 또는 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 포괄적 의미로, 즉, 본 발명의 다양한 실시 형태에서 추가의 특징부의 존재 또는 첨가를 배제하기 위해서가 아니라 언급된 특징부의 존재를 명시하기 위해 사용된다.

[0046]

본 명세서에 나열된 특허 및 특허 출원을 포함하나 이로 제한되지 않는 모든 간행물은 각각의 개별적인 간행물이 완전히 기술된 것처럼 원용에 의해 본 명세서에 포함된 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0047]

본 출원에서 용어 " C_{1-20} " 알킬은 탄소 원자가 1 내지 20개인 완전히 포화된 직선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 이 용어는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, s -부틸, 및 t -부틸을 포함한다. 다른 알킬 기, 예를 들어 C_{1-12} 알킬, C_{1-10} 알킬, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬은 상기 정의된 바와 같으나 상이한 수의 탄소 원자를 함유한다.

[0048]

용어 "헤테로사이클릭" 및 "헤테로사이클릴"은 3 내지 10개의 고리 원자, 및 N , O , S , 및 B 중에서 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 가지며, 하나 이상의 $=0$ 모이어티에 의해 임의로 치환된 비-방향족 사이클릭 기를 지칭한다. 헤�테로사이클릭 기의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 모폴린, 피페라진, 테트라하이드로푸란, 디옥솔란(예를 들어 1,3-디옥솔란), 디옥산(예를 들어 1,3-디옥산), 및 사이클릭 티오에테르를 포함한다. 이 용어는 또한 비사이클릭 및 가교기(bridged group), 예컨대 9-보라비사이클로(3.3.1)노난(9-BBN)을 포함한다.

[0049]

용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭하고, 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도 기를 지칭한다.

[0050]

용어 " C_{1-6} 할로알킬"은 탄소 원자가 1 내지 6개이고 하나 이상의 할로 원자에 의해 최대 퍼할로(perhalo) 치환까지 치환된 상기 정의된 바와 같은 직선형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다. 예는 트리플루오로메틸, 클로로에틸, 및 1,1-디플루오로에틸을 포함한다.

[0051]

용어 " C_{2-20} 알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가진 직선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 예는 에테닐, 프로프-1-에닐, 헥스-2-에닐 등을 포함한다. 다른 알케닐 기, 예를 들어 C_{2-12} 알케닐, C_{2-10} 알케닐, C_{2-8} 알케닐, C_{2-6} 알케닐, C_{2-5} 알케닐, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐은 상기 정의된 바와 같으나 상이한 수의 탄소 원자를 함유한다.

- [0052] 용어 "C₂₋₂₀ 알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 가진 직선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. 예는 에티닐, 프로프-1-이닐, 헥스-2-이닐 등을 포함한다. 다른 알키닐 기, 예를 들어 C₂₋₁₂ 알키닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₂₋₈ 알키닐, C₂₋₆ 알키닐, C₂₋₅ 알키닐, C₂₋₄ 알키닐, 또는 C₂₋₃ 알키닐은 상기 정의된 바와 같으나 상이한 수의 탄소 원자를 함유한다.
- [0053] 용어 "알킬렌"은 완전히 포화된 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 적합하게 알킬렌은 C₁₋₂₀ 알킬렌, C₁₋₁₂ 알킬렌, C₁₋₁₀ 알킬렌, C₁₋₈ 알킬렌, C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₅ 알킬렌, C₁₋₄ 알킬렌, C₁₋₃ 알킬렌, 또는 C₁₋₂ 알킬렌이다. 알킬렌 기의 예는 -CH₂- , -CH₂CH₂- , -CH(CH₃)-CH₂- , -CH₂CH(CH₃)- , -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH(CH₂CH₃)- , 및 -CH₂CH(CH₂CH₃)CH₂-를 포함한다.
- [0054] 용어 "알케닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 적합하게 알케닐렌은 C₂₋₂₀ 알케닐렌, C₂₋₁₂ 알케닐렌, C₂₋₁₀ 알케닐렌, C₂₋₈ 알케닐렌, C₂₋₆ 알케닐렌, C₂₋₅ 알케닐렌, C₂₋₄ 알케닐렌, 또는 C₂₋₃ 알케닐렌이다. 알케닐렌 기의 예는 -CH=CH- , -CH=C(CH₃)- , -CH₂CH=CH- , -CH=CHCH₂- , -CH₂CH₂CH=CH- , -CH₂CH=C(CH₃)- , 및 -CH₂CH=C(CH₂CH₃)-을 포함한다.
- [0055] 용어 "알키닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 지칭한다. 적합하게 알키닐렌은 C₂₋₂₀ 알키닐렌, C₂₋₁₂ 알키닐렌, C₂₋₁₀ 알키닐렌, C₂₋₈ 알키닐렌, C₂₋₆ 알키닐렌, C₂₋₅ 알키닐렌, C₂₋₄ 알키닐렌, 또는 C₂₋₃ 알키닐렌이다. 알키닐렌 기의 예는 -C≡C- , -CH₂C≡C- , -C≡C-CH₂- , -CH₂CH₂C≡C- , -CH₂C≡CCH₂- , 및 -CH₂C≡C-CH₂CH₂-를 포함한다.
- [0056] 용어 "아릴" 및 "방향족"은 고리 탄소 원자가 6 내지 14개이고(달리 명시되지 않는 한) 최대 3개의 고리를 함유하는 방향족 특징을 가진 사이클릭 기를 지칭한다. 아릴 기가 하나 초파의 고리를 함유하는 경우, 모든 고리가 방향족 특징이어야 하는 것은 아니다. 예는 폐닐, 나프틸, 및 안트라세닐과 더불어 부분적으로 포화된 시스템, 예컨대 테트라하이드로나프틸, 인다닐, 및 인데닐을 포함한다.
- [0057] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로방향족"은 고리 원자가 5 내지 14개이고(달리 명시되지 않는 한), 그 중의 적어도 하나는 N, O, 및 S 중에서 선택되는 헤테로원자이며, 최대 3개의 고리를 함유하는 방향족 특징을 가진 사이클릭 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기가 하나 초파의 고리를 함유하는 경우, 모든 고리가 방향족 특징이어야 하는 것은 아니다. 헤테로아릴 기의 예는 피리딘, 피리미딘, 인돌, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 및 인돌렌을 포함한다.
- [0058] 용어 "동위원소 변이체"는, 천연에서 가장 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 나타내는 원자에 의해 하나 이상의 원자가 대체되거나, 천연에서 덜 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수를 나타내는 원자의 비율이 증가된 사실만 아니라면(후자의 개념은 "동위원소 농축"이라고 지칭됨), 화학식 (I)에 나열된 것들과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 지칭한다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소, 요오드, 및 염소의 동위원소, 예컨대 ²H(중수소), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I, 또는 ¹²⁵I를 포함하며, 이는 천연 발생 또는 비-천연 발생 동위원소일 수 있다.
- [0059] 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 선형 형태로 일반식 H-[0-CH₂-CH₂]_n-OH를 나타내는 폴리에테르 화합물이다. 폴리에틸렌 글리콜 잔기는 말단 H가 그것을 분자의 나머지 부분에 연결하는 결합에 의해 대체된 PEG이다. 과분지형 및 수지상 버전을 포함하는 분지형 버전 또한 고려되며 당업계에 일반적으로 공지되어 있다. 전형적으로, 분지형 중합체는 중앙 분지 코어 모이어티, 및 중앙 분지 코어에 연결된 복수의 선형 중합체 사슬을 가진다. PEG는 통상적으로 분지형 형태로 사용되며, 이는 다양한 폴리올, 예컨대 글리세롤, 글리세롤 올리고머, 펜타에리트리톨, 및 소르비톨에 에틸렌 옥사이드를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 중앙 분지 모이어티는 또한 몇몇 아미노산, 예컨대 리신으로부터 유도될 수 있다. 분지형 폴리(에틸렌 글리콜)은 일반적 형태로 R(-PEG-OH)_m으로서 나타낼 수 있으며, 여기에서 R은 코어 모이어티, 예컨대 글리세롤, 글리세롤 올리고머, 또는 펜타에리트리톨로부터 유도되고, m은 아암(arm)의 수를 나타낸다. 다중-아암 PEG 분자, 예컨대 제US5,932,462호; 제US5,643,575호; 제US5,229,490호; 제US4,289,872호; 제US2003/0143596호; 제W096/21469호; 및 제W093/21259호에 기재된 것들 또한 사용될 수 있다.
- [0060] PEG 중합체는, 예를 들어, 600-2,000,000 Da, 60,000-2,000,000 Da, 40,000-2,000,000 Da, 400,000-1,600,000 Da, 800-1,200,000 Da, 600-40,000 Da, 600-20,000 Da, 4,000-16,000 Da, 또는 8,000-12,000 Da의 평균 분자

량을 나타낼 수 있다.

[0061] 용어 "보호된 OH"는 임의의 적합한 보호기에 의해 보호된 OH 기에 관련된다.

[0062] 적합한 보호기는, 예를 들어 R^2 및/또는 R^3 및/또는 R^5 가 보호된 OH 기인 경우, R^2 및/또는 R^3 및/또는 R^5 및/또는 R^6 이 독립적으로 기 $OC(O)R^{14}$ 일 수 있으며, 여기에서 R^{14} 는 상기 정의된 바와 같은 기 R^{10} 인 에스테르를 포함한다.

[0063] 실릴 에테르 또한 적합하며, 이 경우에는, R^2 및/또는 R^3 및/또는 R^5 가 독립적으로 기 $OSi(R^{16})_3$ 일 수 있고, 여기에서 각각의 R^{16} 은 독립적으로,

[0064] a. 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴 기(이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, 또는 C_{2-20} 알키닐; 또는

[0065] b. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴 기이며;

[0066] 각각의 R^{19} 는 독립적으로 H , C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬 중에서 선택된다.

[0067] 실릴 에테르는 R^2 위치에의 OH의 보호에 특히 적합하다(문헌[J. Med. Chem., 2014, 57, 937-954]). 이 경우에, 각각의 R^{16} 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬인 것이 특히 적합하다. 실릴 보호된 OH 기 R^2 의 예는 t-부틸디메틸실릴옥시이다.

[0068] OH에 대한 다른 적합한 보호기는 당업자에게 주지되어 있다(문헌[Wuts, PGM and Greene, TW (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA] 참조).

[0069] 염기성 조건에서 안정한 보호기에 대한 언급은 염기로 처리함으로써 보호기를 제거할 수 없음을 의미한다.

[0070] 일반식 (I)의 화합물의 적절한 염은, 문헌[Paulekuhn et al., J. Med. Chem. 2007, 50, 6665-6672]에 요약되고 /되거나 당업자에게 공지된 바와 같이, 염기 부가 염, 예컨대 소듐, 포타슘, 칼슘, 알루미늄, 아연, 마그네슘, 및 다른 금속 염과 더불어 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸 디아민, 메글루민, 및 다른 주지의 염기 부가 염을 포함한다.

[0071] 용어 "카르복실산 유사기"는 테트라졸, $-SO_2-NHR^{30}$, $C(O)NH-SO_2R^{30}$, $NHC(O)NH-SO_2R^{30}$ 을 포함하는 공지의 카르복실산 등가체에 관련되며;

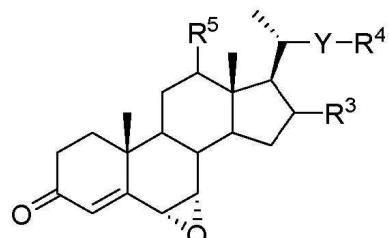
[0072] 여기에서 R^{30} 은, 예를 들어 C_{1-4} 알킬, 할로, OH, $O(C_{1-4}$ 알킬), $SO_2(C_{1-4}$ 알킬), SO_2 -페닐, 또는 SO_2 -톨릴에 의해 임의로 치환된 H, C_{1-6} 알킬 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 아릴(예를 들어 페닐)이다. 테트라졸 기는 테트라졸-5-일 및 테트라졸-1-일을 포함하며, 예를 들어 C_{1-4} 알킬, 할로, OH, $O(C_{1-4}$ 알킬), $SO_2(C_{1-4}$ 알킬), SO_2 -페닐, 또는 SO_2 -톨릴에 의해 임의로 치환된다.

[0073] 이러한 카르복실산 유사기는 당업계에 주지되어 있으며, 예를 들어 문헌["On Medicinal Chemistry"; M Stocks, L Alcaraz, E Griffen; Pub: Sci-ink Ltd (April 2007)]에 논의되어 있다.

[0074] 특히 적합한 카르복실산 유사기는 테트라졸, $C(O)NH-SO_2R^{30}$, 및 $NHC(O)NH-SO_2R^{30}$ 을 포함하며, 테트라졸이 특히 적합하다.

[0075]

일부 경우에, 일반식 (I)의 화합물은 일반식 (IA)의 화합물이다:



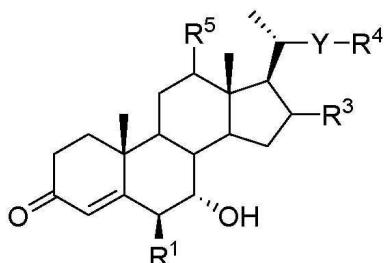
(IA)

[0076]

상기 식에서, R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0078]

다른 경우에, 일반식 (I)의 화합물은 일반식 (IB)의 화합물이다:



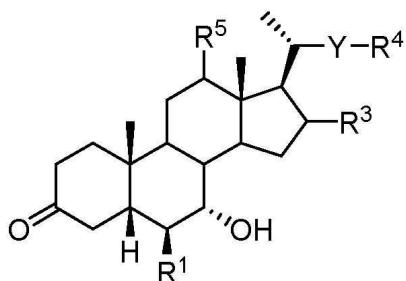
(IB)

[0079]

상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0081]

대안적으로, 일반식 (I)의 화합물은 일반식 (IC)의 화합물일 수 있다:



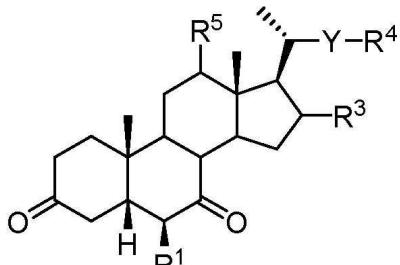
(IC)

[0082]

상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0084]

일반식 (I)의 화합물은 일반식 (ID)의 화합물일 수 있다:

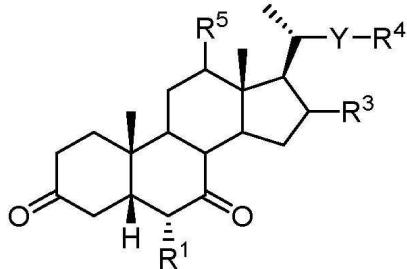


(ID)

[0085]

[0086] 상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0087] 일반식 (I)의 화합물은 또한 일반식 (IE)의 화합물일 수 있다:



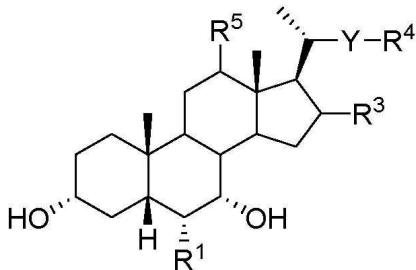
(IE)

[0088]

상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0089]

일반식 (I)의 화합물은 일반식 (IF)의 화합물로 전환될 수 있다:



(IF)

[0090]

상기 식에서, R^1 , R^3 , Y , R^4 , 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0091]

일반식 (IF)의 화합물은 측쇄가 상기 정의된 바와 같은 치환체 R^4 를 가진 오베티콜산의 유사체이다.

[0092] 일반식 (I), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 일부 적합한 화합물에서,

[0093] R^1 은 할로, OR^{7a} 또는 $NR^{7a}R^{7b}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이며;

[0094] 여기에서 각각의 R^{7a} 및 R^{7b} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택된다.

[0095] 일반식 (I), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 더욱 적합한 화합물에서, R^1 은 할로, OR^{7a} , 또는 $NR^{7a}R^{7b}$ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬일 수 있으며, 여기에서 R^{7a} 및 R^{7b} 는 각각 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸, 특히 H 또는 메틸이다.

[0096] 더욱 적합하게, R^1 은 비치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0097] 특히 적합한 화합물에서, R^1 은 에틸이다.

[0098] 일반식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), 또는 (IE)의 일부 화합물에서, Y 는 결합이다.

[0099] 일반식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), 또는 (IE)의 일부 화합물에서는, Y 및 R^4 가 함께 $=CH_2$ 기를 형성한다.

[0100] 일반식 (I)의 다른 화합물, 특히 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물에서, Y 는 탄소 원자가 1 내지 15개, 더욱 적합하게 탄소 원자가 1 내지 12개, 1 내지 10개, 또는 1 내지 8개이고 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 알킬렌 또는 알케닐렌 링커 기이다. 전형적으로, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, OR^8 , 또는

NR^8R^9 이며; 여기에서 각각의 R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸, 특히 H 또는 메틸 중에서 선택된다.

[0103] 일반식 (I)의 더욱 적합한 일부 화합물, 특히 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물에서, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 15개, 더욱 적합하게 탄소 원자가 1 내지 12개, 1 내지 10개, 또는 1 내지 8개인 비치환된 알킬렌 또는 알케닐렌 링커이다.

[0104] 일반식 (I)의 더욱 적합한 다른 화합물, 특히 화학식 (IA) 및 (IB)의 화합물에서, Y는 결합, 비치환된 C_{1-3} 알킬렌 기, OH에 의해 치환된 C_{1-3} 알킬렌 기, 또는 C_{1-3} 알케닐렌 기이다. 예를 들어, Y는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 또는 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, 특히 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, 또는 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 일 수 있다.

[0105] 일반식 (I)의 적합한 다른 화합물, 특히 일반식 (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물에서, Y는 탄소 원자가 1 내지 15개, 더욱 적합하게 탄소 원자가 1 내지 12개, 1 내지 10개, 또는 1 내지 8개이고 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 기 R^{13} 에 의해 임의로 치환된 알킬렌 링커 기이다. 전형적으로, 각각의 R^{13} 은 독립적으로 할로, OR^8 , 또는 NR^8R^9 이며; 여기에서 각각의 R^8 및 R^9 는 독립적으로 H, 메틸, 또는 에틸, 특히 H 또는 메틸 중에서 선택된다.

[0106] 일반식 (I)의 더욱 적합한 일부 화합물, 특히 일반식 (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물에서, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 15개, 더욱 적합하게 탄소 원자가 1 내지 12개, 1 내지 10개, 또는 1 내지 8개인 비치환된 알킬렌 링커이다.

[0107] 일반식 (I)의 더욱 적합한 다른 화합물, 특히 화학식 (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물에서, Y는 결합, 또는 탄소 원자가 1 내지 3개이고 1개 또는 2개의 R^{13} 기에 의해 임의로 치환된 알킬렌 기이며, 여기에서 R^{13} 은 적합하게 OH이고, 예를 들어 Y는 결합, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, 특히 $-\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 이다.

[0108] 일반식 (I)의 적합한 일부 화합물에서, Y는 탄소 원자가 1 내지 15개, 더욱 적합하게 탄소 원자가 1 내지 12개, 1 내지 10개, 또는 1 내지 8개이고 OH 기에 의해 치환된 알킬렌 링커이다. 이 경우에, 링커 Y가 기 $\text{Y}^4-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 이고, 여기에서 Y^4 는 Y에 대해 정의된 바와 같으나, 2개의 탄소 원자 만큼 더 짧도록, OH 기는 R^4 모이어터로부터 단일 CH_2 기에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, Y는 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ 일 수 있다.

[0109] 이 Y 링커는 R^4 가 CN이거나 R^4 가 $\text{CH}(\text{OR}^{10})(\text{OR}^{11})$ 이고, 여기에서 R^{10} 및 R^{11} 은 상기 정의된 바와 같으나, 특히 OR^{10} 및 OR^{11} 기가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈 기, 예를 들어 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란 고리를 형성하는 경우에 특히 적합하다.

[0110] 일반식 (I)의 적합한 일부 화합물에서, R^3 은 H이다.

[0111] 일반식 (I)의 적합한 다른 화합물에서, R^3 은 OH이다.

[0112] 일반식 (I)의 적합한 또 다른 화합물에서, R^3 은 보호된 OH 기이다. R^3 이 보호된 OH 기인 경우, 염기에 의한 처리가 보호된 OH 기를 OH로 전환하도록, 그것은 염기성 환경에서 안정하지 않은 기일 수 있다. 이러한 기의 예는 당업계에 주지되어 있으며, 상기 정의된 바와 같은 기 OC(O)R^{14} 를 포함하고, 여기에서 R^{14} 는 일반식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같은 기 R^{10} 이다.

[0113] 일반식 (I)의 화합물에서, R^3 이 수소가 아닌 경우, 그것은 적합하게 "상향(up)" 위치이며, 즉 베타 입체배치이다.

[0114] 특히 적합한 R^{14} 기는 R^{10} 에 대해 하기 정의된 바와 같다.

[0115] 대안적으로, R^3 은 염기성 환경에서 안정한 보호된 OH 기일 수 있다. 이러한 기의 예는 $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$ 을 포함하며, 여기에서 각각의 R^{16} 은 독립적으로,

[0116] a. 할로, NO_2 , CN, OR^{19} , SR^{19} , C(O)OR^{19} , $\text{C(O)N(R}^{19})_2$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $\text{N(R}^{19})_2$, 또는 6- 내지 14-원 아

릴 또는 5 내지 14-원 헤테로아릴 기(이들 각각은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로, NO₂, CN, OR¹⁹, SR¹⁹, C(O)OR¹⁹, C(O)N(R¹⁹)₂, SO₂R¹⁹, SO₃R¹⁹, 또는 N(R¹⁹)₂에 의해 임의로 치환됨) 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C₁₋₂₀ 알킬, C₂₋₂₀ 알케닐, 또는 C₂₋₂₀ 알키닐이거나;

[0117] b. 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 할로, NO₂, CN, OR¹⁹, SR¹⁹, C(O)OR¹⁹, C(O)N(R¹⁹)₂, SO₂R¹⁹, SO₃R¹⁹, 또는 N(R¹⁹)₂ 중에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되며;

[0118] 각각의 R¹⁹는 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 할로알킬 중에서 선택된다.

[0119] 적합하게 각각의 R¹⁶은 독립적으로,

[0120] a. 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, 또는 C₂₋₁₀ 알키닐; 또는

[0121] b. 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 6- 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤�테로아릴 기 중에서 선택된다.

[0122] 더욱 적합하게, 각각의 R¹⁶은 독립적으로,

[0123] a. 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, 또는 C₂₋₁₀ 알키닐; 또는

[0124] b. 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 6- 내지 10-원 아릴 기 중에서 선택된다.

[0125] 더욱 더 적합하게, 각각의 R¹⁶은 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬 또는 폐닐 중에서 선택되며, 이들 각각은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다. OSi(R¹⁶)₃의 예는 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리페닐실릴(TPS), 트리-이소프로필실릴(TIPS), 디메틸헥실실릴(TDS), tert-부틸디페닐실릴(TBDPS), tert-부틸디메틸실릴(TBDMS 또는 TBS), 디-tert-부틸메틸실릴(DTBMS), 디에틸이소프로필실릴(DEIPS), 및 디메틸이소프로필실릴(DMIPS), 특히 TMS, TES, TIPS, TBDMS, 및 TBDPS를 포함한다.

[0126] 일반식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물에서, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), CH(R¹⁰)(OR¹¹), CH(SR¹⁰)(SR¹¹), NR¹⁰R¹¹, BR¹⁰R¹¹, C(O)CH₂N₂, -CH=CH₂, -C≡CH, CH[C(O)OR¹⁰]₂, 또는 CH(BR¹⁰R¹¹)₂, 아지드, 또는 카르복실산 유사기, 예컨대 테트라졸이다.

[0127] R⁴ 모이어티 내에 존재하는 경우, 적합하게, 각각의 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로,

[0128] a. 수소이거나

[0129] b. C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, 또는 C₂₋₁₀ 알키닐이고, 이들 중 임의의 것은 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

[0130] c. 6- 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤�테로아릴 기이고, 이들 각각은 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되거나;

[0131] d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이거나;

[0132] e. R⁴가 CH(OR¹⁰)(OR¹¹), CH(R¹⁰)(OR¹¹), CH(SR¹⁰)(SR¹¹), NR¹⁰R¹¹, BR¹⁰R¹¹, CH[C(O)OR¹⁰]₂, 또는 CH(BR¹⁰R¹¹)₂인 경우에 R¹⁰ 및 R¹¹기는 그들이 부착된 원자 또는 원자들과 함께 조합되어 3- 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

- [0133] 더욱 적합하게, 각각의 R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로,
- [0134] a. 수소이거나
- [0135] b. 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, 또는 C_{2-10} 알키닐이거나
- [0136] c. 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환된 6- 내지 10-원 아릴 기이거나;
- [0137] e. R^4 가 $NR^{10}R^{11}$ 인 경우에 R^{10} 및 R^{11} 기는 그들이 부착된 질소와 함께 조합되어 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하거나, R^4 가 $CH(OR^{10})(OR^{11})$ 인 경우에 OR^{10} 및 OR^{11} 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 조합되어 사이클릭 아세탈, 특히 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란 고리를 형성하거나; R^4 가 $BR^{10}R^{11}$ 인 경우에 R^{10} 및 R^{11} 기는 그들이 부착된 봉소 원자와 함께 조합되어 가교 봉소-함유 고리, 예컨대 9-BBN을 형성한다.
- [0138] 부가적으로, R^4 가 $NR^{10}R^{11}$ 인 경우, R^{10} 은 H 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있고 R^{11} 은 5-10 원 헤테로아릴 기, 예컨대 테트라졸일 수 있다.
- [0139] 알킬, 알케닐, 및 알키닐 R^{10} 및 R^{11} 기 및 알킬, 알케닐, 및 알키닐 R^{16} 기에 대한 적합한 치환체는 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , $C(O)OR^{19}$, SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , OSO_3R^{19} , $N(R^{19})_2$, 및 6- 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기를 포함하며, 이들 각각은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SO_2R^{19} , SO_3R^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 에 의해 임의로 치환되고, 여기에서 R^{19} 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0140] 이들 R^{10} , R^{11} , 및 R^{16} 기에 대한 더욱 적합한 치환체는, 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된, 더욱 적합하게 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -0- C_{1-4} 알킬, -0- C_{1-4} 할로알킬, $C(O)OH$, SO_2OH , -NH(C_{1-4} 알킬), 또는 -N(C_{1-4} 알킬) $_2$; 예를 들어 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, $C(O)OH$, SO_2OH , 아미노, 메틸 아미노, 또는 디메틸아미노에 의해 임의로 치환된 6- 내지 10-원 아릴 기, 할로, OR^{19} , $C(O)OR^{19}$, $N(R^{19})_2$, SO_3R^{19} , 및 OSO_3R^{19} 를 포함한다.
- [0141] 아릴 및 헤테로아릴 R^{10} , R^{11} , 및 R^{16} 기에 대한 적합한 치환체는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2 , CN , OR^{19} , SR^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$ 를 포함한다.
- [0142] 이들 R^{10} , R^{11} , 및 R^{16} 기에 대한 더욱 적합한 치환체는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, OR^{19} , 또는 $N(R^{19})_2$; 특히, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -0- C_{1-4} 알킬, -0- C_{1-4} 할로알킬, -NH(C_{1-4} 알킬), 또는 -N(C_{1-4} 알킬) $_2$ 를 포함한다.
- [0143] 아릴 및 헤�테로아릴 R^{10} , R^{11} , 및 R^{16} 기에 대한 치환체의 특이적 예는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 메틸 아미노, 및 디메틸아미노를 포함한다.
- [0144] 상기 정리된 바와 같이, 각각의 R^{19} 는 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 6- 내지 14-원 아릴 또는 5 내지 14-원 헤�테로아릴 기 중에서 선택되며, 이들 각각은 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬, 또는 C_{1-6} 할로알킬 치환체에 의해 임의로 치환된다.
- [0145] 적합하게, R^{19} 는 하나 이상의 할로, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 할로알킬 치환체에 의해 임의로 치환된 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 6- 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤�테로아릴 기이다.
- [0146] 더욱 적합하게, R^{19} 는 하나 이상의 할로, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 할로알킬 치환체에 의해 임의로 치환된 H, C_{1-6} 알

킬, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 폐닐이다.

[0147] R¹⁹의 특이적 예는 하나 이상의 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 또는 트리플루오로메틸 기에 의해 임의로 치환된 H, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 또는 폐닐을 포함한다.

[0148] 적합하게, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), NR¹⁰R¹¹, BR¹⁰R¹¹, -CH=CH₂, -C≡CH, CH[C(O)OR¹⁰]₂, 아지드, 카르복실산 유사기, 또는 CH(BR¹⁰R¹¹)₂이거나, Y 및 R⁴가 함께 =CH₂ 기를 형성하며, 여기에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 기재된 바와 같다.

[0149] 다른 적합한 화합물에서, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), NR¹⁰R¹¹, BR¹⁰R¹¹-CH=CH₂, -C≡CH, CH[C(O)OR¹⁰]₂, 또는 CH(BR¹⁰R¹¹)₂이거나, Y 및 R⁴가 함께 =CH₂ 기를 형성하며, 여기에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 기재된 바와 같다.

[0150] 더욱 적합하게, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), CH=CH₂, -C≡CH, CH[C(O)OR¹⁰]₂, BR¹⁰R¹¹, 아지드, 또는 카르복실산 유사기이거나, Y 및 R⁴가 함께 =CH₂ 기를 형성하며; 여기에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 기재된 바와 같다.

[0151] R⁴가 카르복실산 유사기인 경우, 그것은 적합하게 테트라졸 기이다. 다른 적합한 카르복실산 유사기는 당업계에 공지되어 있고, C(O)NH-SO₂R³⁰ 및 NHC(O)NH-SO₂R³⁰을 포함하며, 여기에서 R³⁰은 상기 정의된 바와 같다.

[0152] 다른 더욱 적합한 화합물에서, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), CH=CH₂, -C≡CH, CH[C(O)OR¹⁰]₂, BR¹⁰R¹¹이거나, Y 및 R⁴가 함께 =CH₂ 기를 형성하며; 여기에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 기재된 바와 같다.

[0153] 특히 적합한 일부 화합물에서, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), NR¹⁰R¹¹, CH[C(O)OR¹⁰]₂, 또는 아지드이며; 여기에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 상기 기재된 바와 같으나, 적합하게 각각 독립적으로 H 또는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, 또는 C₂₋₁₀ 알키닐이거나, R⁴가 NR¹⁰R¹¹인 경우, R¹¹은 또한 적합하게 헤테로아릴 기, 예컨대 테트라졸일 수 있거나; R⁴가 CH(OR¹⁰)(OR¹¹)인 경우, OR¹⁰ 및 OR¹¹기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈 기, 특히 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란 기를 형성할 수 있다.

[0154] 특히 적합한 다른 화합물에서, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), 또는 CH[C(O)OR¹⁰]₂이며; 여기에서 R¹⁰은 H 또는 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된 C₁₋₁₀ 알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, 또는 C₂₋₁₀ 알키닐이거나, R⁴가 CH(OR¹⁰)(OR¹¹)인 경우, OR¹⁰ 및 OR¹¹기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 아세탈 기, 특히 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란 기를 형성할 수 있다.

[0155] 특히 적합한 또 다른 화합물에서, R⁴는 카르복실산 유사기, 적합하게 테트라졸이다.

[0156] 특히 적합한 일부 화합물에서, R⁴는 할로, CN, C(O)R¹⁰, CH(OR¹⁰)(OR¹¹), 또는 CH[C(O)OR¹⁰]₂이며; 여기에서 각각의 R¹⁰ 및 R¹¹은 독립적으로 H 또는 C₁₋₄ 알킬이거나, R¹⁰ 및 R¹¹은 그들이 부착된 탄소 및 산소 원자와 함께 5- 또는 6-원 사이클릭 기를 형성한다.

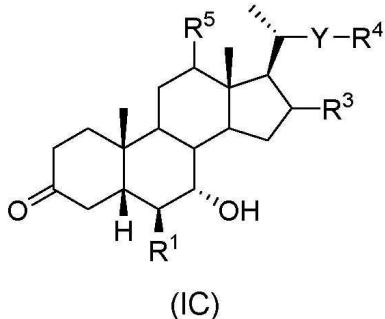
[0157] R⁴기의 예는 Cl, Br, CN, C(O)H, CH(OR¹⁰)₂, 1,3-디옥산, 1,3-디옥솔란, 및 CH[C(O)OR¹⁰]₂를 포함하며; 여기에서 R¹⁰은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸, 이소-부틸, 또는 t-부틸이다.

[0158] R⁴기의 다른 예는 아지드 및 테트라졸을 포함한다.

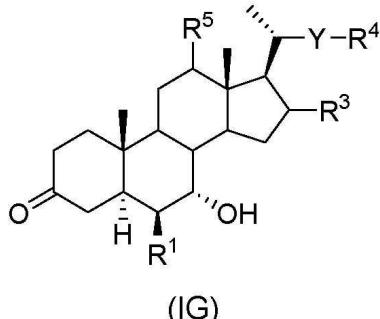
- [0159] R^4 기의 다른 추가의 예는 -NH-테트라졸, $-C(O)NHSO_2R^{30}$, 및 $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$ 을 포함하며; 여기에서 R^{30} 은 상기 정의된 바와 같고 테트라졸은 상기 정의된 바와 같이 치환된다.
- [0160] 일반식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 적합한 일부 화합물에서, R^5 는 H이다.
- [0161] 일반식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 적합한 다른 화합물에서, R^5 는 OH이다.
- [0162] 일반식 (I), (IA), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 적합한 또 다른 화합물에서, R^5 는 보호된 OH 기이다.
- [0163] R^5 가 보호된 OH 기인 경우, 염기에 의한 처리가 보호된 OH 기를 OH로 전환하도록, 그것은 염기성 환경에서 안정하지 않은 기일 수 있다. 이러한 기의 예는 당업계에 주지되어 있으며, 상기 정의된 바와 같은 기 $OC(O)R^{14}$ 를 포함하고, 여기에서 R^{14} 는 일반식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같은 기 R^{10} 이다. 특히 적합한 R^{14} 기는 상기 R^{10} 에 대해 정의된 바와 같다.
- [0164] 대안적으로, R^5 는 염기성 환경에서 안정한 보호된 OH 기일 수 있다. 이러한 기의 예는 $OSi(R^{16})_3$ 을 포함하며, 여기에서 각각의 R^{16} 은 상기 정의된 바와 같다.
- [0165] 특히 적합한 R^{16} 기는 상기 정의된 바와 같다.
- [0166] 일반식 (I)의 특이적 화합물은 하기를 포함한다:
- [0167] (6 α , 7 α , 20S)-20-(1-브로모메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온;
- [0168] (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그느-4-엔-3-온;
- [0169] (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-아지도메틸-프레그나-4-엔-3-온;
- [0170] (6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜렌-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;
- [0171] (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜렌-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;
- [0172] (5 β , 6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;
- [0173] (5 β , 6 β)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;
- [0174] (5 β , 6 α)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르;
- [0175] (5 β , 6 α)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산;
- [0176] (6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴;
- [0177] (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴;
- [0178] (5 β , 6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜라노-24-니트릴;
- [0179] (5 β , 6 β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜라노-24-니트릴;
- [0180] (3 α , 5 β , 6 β)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜라노-24-니트릴;
- [0181] (6 α , 7 α , 20R)-20-(1-시아노메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온;
- [0182] (6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-4-프레그넨-3-온;
- [0183] (5 β , 6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온;
- [0184] (5 β , 6 β , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그나-3-온;
- [0185] (6 β , 7 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온;
- [0186] (5 β , 6 β , 7 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온;
- [0187] (5 β , 6 β , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온;

- [0188] $(5\beta, 6\alpha, 20S)-20-(\text{에틸렌디옥시메틸})-6-\text{에틸}-\text{프레그나}-3,7-\text{디온};$
- [0189] 또는 그의 염.
- [0190] 하기 더욱 상세하게 논의된 바와 같이, 화학식 (IF)의 화합물은 오베티콜산 및 일반식 (XXI)의 유사한 화합물의 유사체이며, 이러한 화합물의 합성 전구체로 사용될 수 있다.
- [0191] 일반식 (IF)의 화합물은 적합한 환원제를 사용하는 일반식 (IE)의 화합물의 환원, 및 R^3 및/또는 R^5 가 보호된 OH 인 경우, 보호기(들)의 임의의 제거에 의해 일반식 (IE)의 화합물로부터 제조되어 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IF)의 화합물을 제공할 수 있으며, 여기에서 보호기의 제거는 환원 전 또는 후에 일어날 수 있다.
- [0192] 환원제는 전형적으로 소듐 보로하이드라이드와 같은 하이드라이드이며, 이는 테트라하이드로푸란 및 물의 혼합물과 같은 용매 중에 사용될 수 있다. 전형적으로, 이 반응은 염기성 조건 하에, 예를 들어 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드와 같은 강염기의 존재 하에, 그리고 약 0 내지 110 °C, 더욱 통상적으로 60 내지 100 °C의 온도에서 실행된다.
- [0193] 일반식 (IE)의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 일반식 (ID)의 화합물로부터 에피머화(epimerisation)에 의해 제조될 수 있다.
- [0194] 에피머화 반응은 일반식 (ID)의 화합물을 염기로 처리하는 단계를 적합하게 포함한다. 일반식 (ID)의 화합물은 임의로 물과 혼합된 알콜성 용매에 용해되고 염기, 예를 들어 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드 또는 소듐 또는 포타슘 알콕사이드, 전형적으로 에톡사이드와 접촉될 수 있다.
- [0195] 일반식 (ID)의 화합물에서 R^3 및/또는 R^5 가 보호된 OH, 예를 들어 기 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 이고, 여기에서 R^{14} 는 상기 정의된 바와 같으나 특히 C_{1-6} 알킬 또는 페닐인 경우, 이는 에피머화 반응 중에 제거되어 R^3 및/또는 R^5 가 OH인 일반식 (IE)의 화합물을 제공할 것이다. 염기성 조건에서 안정한 다른 보호된 OH 기(예를 들어, 기 $\text{OSi}(\text{R}^{16})_3$, 여기에서 각각의 R^{16} 은 독립적으로 상기 정의된 바와 같으나 특히 C_{1-6} 알킬 또는 페닐임)를 후속적으로 제거하여 R^3 및/또는 R^5 가 OH인 일반식 (IE)의 화합물을 제공할 수 있다.
- [0196] 일반식 (ID)의 화합물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IC)의 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0197] 적합한 일 방법은 데스-마르틴(Dess-Martin) 퍼요오디난($1,1,1-\text{트리아세톡시}-1,1-\text{디하이드로}-1,2-\text{벤즈요오독솔}-3-(1H)-온$) 산화이며, 이는 염소화 용매, 예컨대 클로로포름 또는 디클로로메탄 중에 약 -5 내지 40 °C, 적합하게 0 내지 30 °C. 예를 들어 15 내지 25 °C의 온도에서, 적합하게 실온에서 실행될 수 있다.
- [0198] 대안적인 산화 방법은, 예를 들어 아세트산에 의해 제공되는 산성 조건 하에 하이포클로라이트, 예를 들어 소듐 하이포클로라이트를 사용하는 산화이다. 반응은 수성 용매 중에 0 내지 15 °C, 더욱 통상적으로 약 0 내지 10 °C의 온도에서 실행될 수 있다.
- [0199] 다른 산화 방법은 소듐 디크로메이트 또는, 더욱 통상적으로, 붉은 황산 중의 크로뮴 트리옥사이드를 사용하는 존스(Jones) 반응을 포함한다. 이 공정은 담즙산 하이드록실 기의 상응하는 케토 유도체로의 완전한 전환을 위해 신뢰할 수 있는 것으로 공지되어 있다(문헌[Bortolini *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5802]). 대안적으로 산화는 TEMPO($(2,2,6,6-\text{테트라메틸-피페리딘-1-일})\text{옥시}$) 또는 그의 유도체를 사용하여 실행할 수 있다.
- [0200] 일반식 (IC)의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IB)의 화합물로부터 환원에 의해 제조될 수 있다.
- [0201] 환원은 수소화, 통상적으로 촉매적 수소화일 수 있다. 촉매적 수소화에 적합한 촉매는 팔라듐/탄소, 팔라듐/칼슘 카르보네이트, 팔라듐/알루미늄 옥사이드, 백금/팔라듐, 또는 라니 니켈 촉매를 포함한다. 알콜성 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올; 에틸 아세테이트; 피리딘; 아세트산; 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME), 아세토니트릴(MeCN), 또는 N,N -디메틸포름아미드(DMF)일 수 있는 유기 용매 중에 반응을 실행할 수 있다. 유기 용매는 아세톤 또는 물과 같은 공-용매와 임의로 혼합될 수 있고/있거나 트리에틸아민과 같은 염기 또한 첨가될 수 있다.

[0202] 촉매 및 용매의 선택은 일반식 (IC)의 필요로 하는 산물 대 일반식 (IG)의 그의 이성체의 비에 영향을 준다:



[0203]



[0204]

[0205] 그것은 또한 반응 중간체의 산물로의 전환 속도에 영향을 준다.

[0206]

더욱 적합하게, 팔라듐/탄소 또는 팔라듐/칼슘 카르보네이트 촉매가 사용된다. 전형적으로, 촉매 내에 팔라듐은 매트릭스의 중량에 대해 5-10 중량%의 양으로 존재한다(매트릭스가 탄소, 칼슘 카르보네이트 등인 경우).

[0207]

반응에 사용되는 특히 적합한 용매 및 촉매는 팔라듐/칼슘 카르보네이트 촉매를 가진 DMF 및 MeCN의 혼합물 및 팔라듐/탄소 촉매를 가진 DMF를 포함했다.

[0208]

화학식 (IB)의 화합물의 수소화는 또한, 존재하는 경우, 링커 Y 내의 임의의 알켄 결합을 환원시킬 것이다.

[0209]

일반식 (IB)의 화합물은 상기 정의된 바와 같은 일반식 (IA)의 화합물로부터 유기금속 시약에 의한 선택적 알킬화에 의해 제조될 수 있다.

[0210]

적합한 유기금속 시약은 화학식 (XXX)의 알킬 리튬 화합물과 구리(I) 염, 특히 구리(I) 할라이드, 예컨대 구리(I) 요오다이드의 반응에 의해 형성되는 길만(Gillman) 시약을 포함한다:

[0211]



[0212]

상기 식에서, R¹은 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0213]

반응은 유기 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란, 다른 에테르, 예컨대 디에틸에테르 또는 그의 혼합물 중에 수행될 수 있다.

[0214]

대안적으로, R¹이 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, X가 할라이드인 그리나드(Grignard) 시약 R¹MgX, 예를 들어 에틸마그네슘 브로마이드를 사용하여 첨가를 실행할 수 있으며, 반응은 적합하게 아연 (II) 염, 예컨대 아연 클로라이드 및 촉매량의 구리(I) 또는 구리(II) 염 또는 착물, 예를 들어 구리(I) 클로라이드, 구리(II) 클로라이드, 또는 구리(I) 또는 구리(II) 아세틸아세토네이트(acac) 착물의 존재 하에 수행된다.

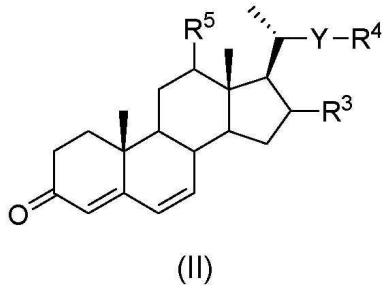
[0215]

반응은 유기 용매, 예를 들어 에테르, 예컨대 THF, 2-메틸 THF, 메틸 *tert*-부틸 에테르(tBME), 디에틸 에테르 중에 실행될 수 있다. 의외로, 반응 온도는 특히 중요하지 않으며, 일부 경우에는 반응이 저온에서, 예를 들어 약 -25 내지 0 °C에서 실행될 수 있는 반면에, 최대 약 55 °C의 더 높은 온도에서도 그것이 성공적으로 수행되었다.

[0216]

일반식 (IA)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물로부터, 예를 들어 메틸트리옥소레늄(MTO), 모노페옥시프탈레이트

(MMPP), 또는 3-클로로페옥시벤조산(*m*CPBA)을 사용하는 산화에 의해 제조될 수 있다:



[0217]

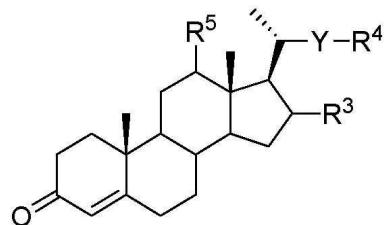
[0218] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 Y는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0219]

MMPP를 사용하는 반응은 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매 중에 실행될 수 있으며, *m*CPBA를 사용하는 경우, 반응은 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 또는 툴루엔과 같은 용매 중에 실행될 수 있다. 적합하게, 반응은 용매의 환류 온도 또는 그 직전에서 수행된다.

[0220]

일반식 (II)의 화합물은 일반식 (III)의 화합물로부터 클로라닐과 같은 산화제와의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0221]

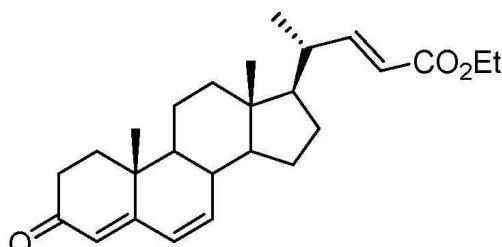
[0222] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 Y는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0223]

반응은 산성 조건하에, 예를 들어 아세트산의 존재 하에, 툴루엔과 같은 유기 용매 중에 실행될 수 있다.

[0224]

일반식 (IA), (II), 및 (III)의 화합물의 유사체가 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Uekawa *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2004, 68, 1332-1337]에는 스티그마스테롤로부터의 (22E)-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-오산 에틸 에스테르의 합성에 이어서 하기 화학식을 나타내는 (22E)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산 에틸 에스테르로의 그의 전환이 기재되어 있다:



[0225]

[0226] 이어서, 우에카와(Uekawa) 등은, R^3 및 R^5 가 H이고, Y가 $-CH=CH-$ 이며, R^4 위치의 기가 $C(O)OCH_2CH_3$ 인 일반식 (IA)의 화합물의 유사체, (6 α , 7 α , 22E)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-오산 에틸 에스테르로의 이 화합물의 전환을 계속해서 기재한다.

[0227]

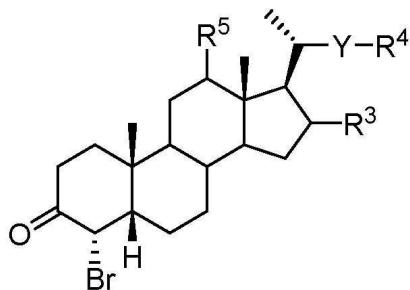
일반식 (IA), (II), 및 (III)의 다른 화합물은 스티그마스테롤과 유사한 피토스테롤로부터 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0228]

스티그마스테롤 및 다른 피토스테롤은 식물 스테롤이며 용이하게 입수 가능하거나 공지의 경로에 의해 제조될 수

있다.

- [0229] 일반식 (III)의 화합물은 또한 일반식 (IV)의 화합물로부터 리튬 브로마이드, 및 리튬 카르보네이트와 같은 염기와의 반응에 의해 제조될 수 있다:



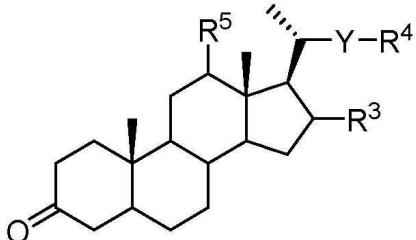
(IV)

[0230]

- [0231] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 Y 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다. 반응은 N,N -디메틸포름아미드(DMF)와 같은 용매 중에 약 120 내지 180 °C의 온도에서 실행될 수 있다.

[0232]

- 일반식 (IV)의 화합물은, 예를 들어 아세트산 중의 브롬을 사용하는 일반식 (V)의 화합물의 브롬화에 의해 얻어질 수 있다:



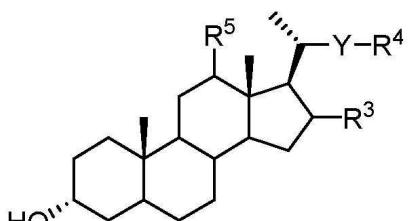
(V)

[0233]

- [0234] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 Y 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0235]

- 일반식 (V)의 화합물은 일반식 (VI)의 화합물로부터 전형적으로 크롬계 산화제를 이용하거나 소듐 하이포클로라이트를 이용하는 산화에 의해 제조될 수 있다:



(VI)

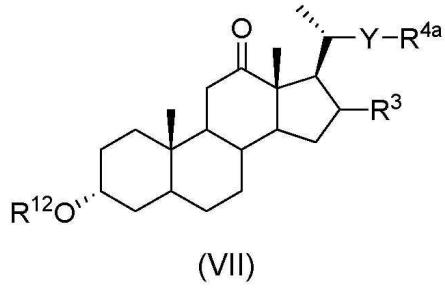
[0236]

- [0237] 상기 식에서, R^3 , R^4 , R^5 , 및 Y 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같다.

[0238]

- R^4 위치의 기가 $C(O)OR^{10b}$ 이고, 여기에서 R^{10b} 는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질인 일반식 (VI)의 화합물의 유사체는 R^4 위치의 기가 $C(O)OH$ 인 일반식 (VI)의 화합물의 유사체로부터 에스테르화에 의해, 전형적으로 산성 조건 하의 적절한 알콜과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 하기 기재된 방법 중 하나를 사용하여 기 $C(O)OR^{10b}$ 를 상기 정의된 바와 같은 기 R^4 로 전환함으로써 이 유사체를 일반식 (VI)의 화합물로 전환할 수 있다.

[0239] R^4 위치의 기가 $C(O)OH$ 이고 H^5 가 H 인 일반식 (VI)의 유사체는 일반식 (VII)의 화합물로부터 염기성 조건 하에 알콜성 또는 글리콜성 용매, 예를 들어 디에틸렌 글리콜 중에 환원제, 전형적으로 하이드라진과의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0240]

[0241] 상기 식에서, R^3 및 Y 는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고;

[0242] R^{4a} 는 $C(O)OR^{10b}$ 이며, 여기에서 R^{10b} 는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고;

[0243] R^{12} 는 보호기이다. 필요한 경우, 하기 더욱 상세하게 논의되는 바와 같이 측쇄를 상기 정의된 바와 같은 목적하는 R^4 기로 전환할 수 있다.

[0244] R^{12} 가 염기성 조건 하에 안정한 보호기인 경우, 반응 후에 보호기 R^{12} 를 제거하여 OH기가 남게 하는 반응이 이어질 수 있다.

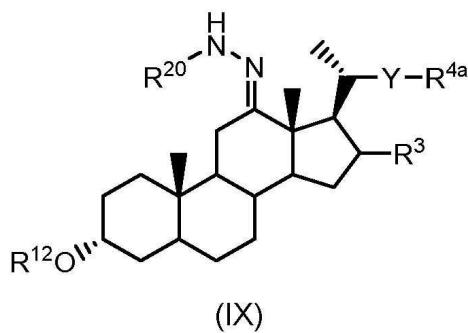
[0245] OH에 대한 보호기는 상기 논의되어 있으며, 예를 들어, R^{12} 는 기 $C(O)R^{14}$ 일 수 있고, 여기에서 R^{14} 는 상기 정의된 바와 같으며, 특히, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다. 실릴 에테르 또한 적합하며, 이 경우에, R^{12} 는 기 $Si(R^{16})_3$ 일 수 있고, 여기에서 R^{16} 은 상기 정의된 바와 같으나 특히 C_{1-6} 알킬 또는 페닐이다. OH에 대한 다른 적합한 보호기는 당업자에게 주지되어 있다(문헌[Wuts, PGM and Greene, TW (2006) "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA] 참조).

[0246] 특히 적합한 R^{12} 기는 염기의 존재 하에 안정하지 않은 기를 포함하며, 이는 이것이 보호기를 제거하는 부가적인 단계에 대한 필요성을 제거하기 때문이다. 염기성 조건에서 안정하지 않은 기 R^{12} 의 예는 기 $C(O)R^{14}$ 이며, 여기에서 R^{14} 는 상기 정의된 바와 같고, 특히 C_{1-6} 알킬 또는 페닐이다.

[0247] 대안적으로, 일반식 (VII)의 화합물을 일반식 (VIII)의 화합물과 반응시켜 일반식 (IX)의 화합물을 제공하고, 이어서 적합한 환원제로 환원시키는 2 단계로 반응이 실행될 수 있다:

[0248] $R^{20}-NH-NH_2$ (VIII)

[0249] (상기 식에서 R^{20} 은 틀루엔 설포닐 또는 메탄 설포닐과 같은 이탈기임);



[0250]

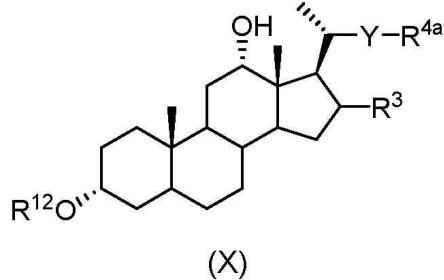
[0251] (상기 식에서, R^3 및 Y는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고;

[0252] R^{4a} 및 R^{12} 는 일반식 (VII)에 대해 정의된 바와 같으며;

[0253] R^{20} 은 일반식 (VIII)에 대해 정의된 바와 같음);

[0254] 이 반응에 사용될 수 있는 환원제의 예는 소듐 보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드, 리튬 알루미늄 하이드라이드 등과 같은 하이드라이드를 포함한다.

[0255] 일반식 (VII)의 화합물은 일반식 (X)의 화합물로부터 산화제, 예를 들어 소듐 하이포클로라이트와의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0256]

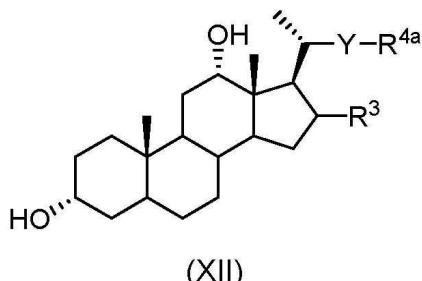
[0257] 상기 식에서, R^3 및 Y는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고;

[0258] R^{4a} 는 일반식 (VII)에 대해 상기 정의된 바와 같으며;

[0259] R^{12} 는 일반식 (VII)에 대해 상기 정의된 바와 같고, 적합하게 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬이다.

[0260] 반응은 산성 조건 하에, 예를 들어 아세트산의 존재 하에, 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매 중에 실행될 수 있다.

[0261] 일반식 (X)의 화합물은 보호기 R^{12} 를 도입하기에 적합한 약제와의 반응에 의해 일반식 (XII)의 화합물로부터 제조될 수 있다:

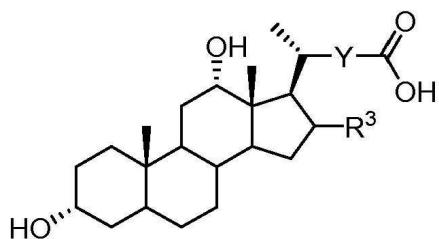


[0262]

[0263] 상기 식에서, R^3 및 Y는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같고;

[0264] R^{4a} 는 일반식 (VII)에 대해 상기 정의된 바와 같다. 예를 들어, R^{12} 가 $C(O)R^{14}$ 인 경우, 적합하게 4-디메틸아미노 피리딘(DMAP)으로 촉매하여, 피리딘과 같은 악염기의 존재 하에 일반식 (XII)의 화합물을 카르복실산 무수물 또는 산 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 반응은 에틸 아세테이트와 같은 용매 중에 수행될 수 있다.

[0265] 일반식 (XII)의 화합물은 일반식 (XIII)의 화합물의 에스테르화에 이어서 에스테르 기를 상기 정의된 바와 같은 기 R^4 로 전환함으로써 제조할 수 있다:



[0266]

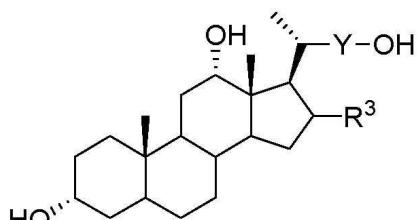
[0267] 상기 식에서, R^3 및 Y 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

[0268] 에스테르화 반응은 일반식 (XIII)의 산을 산성 조건 하에 적합한 알콜과 반응시킴으로써 실행할 수 있다.

[0269] 일반식 (XIII)의 화합물을 공지되어 있다. 예를 들어, Y 가 $-CH_2CH_2-$ 이고 R^3 이 H인 일반식 (XIII)의 화합물은 데옥시콜산이며, 이는 다수의 공급원으로부터 용이하게 입수 가능하다.

[0270] Y 및 R^3 에 대한 상이한 값을 가진 다른 화합물을 대안적인 시재료로 사용할 수 있다.

[0271] 측쇄 카르복실산, 에스테르, OH, 또는 보호된 OH 기를 상기 정의된 바와 같은 기 R^4 로 전환함으로써 상기 정의된 바와 같은 화합물 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII) 중 임의의 것을 얻을 수 있다. 이 전환은 공지의 방법에 의해 실행될 수 있다. 예를 들어, 일반식 (XII)의 화합물에서, 에스테르를 먼저 환원시켜 일반식 (XIV)의 알콜을 제공할 수 있다:



(XIV)

[0272]

[0273] 상기 식에서, Y 는 Y^2-CH_2- 이고, Y^2 는 그것이 적어도 하나의 탄소 원자 만큼 길이가 더 짧음을 제외하고는 Y 에 대해 정의된 바와 같으며;

[0274] R^3 은 일반식 (I)에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0275] 반응은 2개 이상의 단계로 실행될 수 있다. 제1 단계에서는, 일반식 (XII)의 화합물 내의 OH 기가 2,6-루티딘 또는 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 일반식 (XV)의 화합물과의 반응에 의해 보호될 수 있다:

[0276] $X^1-Si(R^{16})_3$ (XV)

[0277] 상기 식에서, R^{16} 은 상기 정의된 바와 같고 X^1 은 이탈기, 예를 들어 할라이드, 예컨대 클로라이드, 또는 설포네이트 이탈기, 예컨대 트리플루오로메탄설포네이트(트리플레이트), 메탄설포네이트(메실레이트), 또는 톨루엔 설포네이트(토실레이트)이다. 제2 단계에서는, 적합하게 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 리튬 보로하이드라이드와 같은 하이드라이드를 사용하여 이 반응의 산물을 환원시킨다. 이 반응은 적합하게 유기 용매, 예를 들어 메탄올 및 테트라하이드로푸란의 혼합물 중에 수행된다.

[0278] R^4 가 OH인 일반식 (III)의 화합물의 유사체 또한 식물 스테롤로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, 실시예 1의 반응식 3은 오페나우어(Oppenauer) 산화에 이어서 오존분해 및 소듐 보로하이드라이드에 의한 환원을 통한 스티그마스테롤로부터의 일반식 (III)의 화합물의 제조를 예시한다.

- [0279] 대안적으로, R^4 위치의 기가 -OH인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 유사체는, 반응식 3 및 실시예 1, 단계 C, 및 실시예 7, 반응식 8에 나타낸 바와 같이 R^4 가 $OC(O)R^{10}$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 유사체로부터 염기, 전형적으로 소듐 하이드록사이드와의 반응에 의해 제조될 수 있다.
- [0280] 측쇄 $Y-OH(Y^2-CH_2-OH)$ 를 가진 알콜은, 예를 들어 적합하게 디메틸 설포사이드, 및 트리메틸아민과 같은 염기의 존재 하에 옥살릴 클로라이드를 사용하는 산화에 의해 측쇄가 $-Y^2-C(O)H$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물로 전환될 수 있다. 대안적으로, 실시예 1 및 실시예 6의 반응식 3 및 반응식 8에 나타낸 바와 같이 테스-마르틴 퍼요오디난을 사용하거나 소듐 하이포클로라이트를 사용하여 산화를 실행할 수 있다.
- [0281] 측쇄가 $-Y^2-C(O)H$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물에서, 예를 들어 일반식 (XVI)의 화합물과의 올레핀화 반응을 사용하여 측쇄를 연장하여 측쇄가 $Y^2-CH=Y^3-C(O)OR^{27}$ 인 화합물을 제공할 수 있다:
- [0282] $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-Y^3-C(O)OR^{27}$ (XVI)
- [0283] 상기 식에서, Y^3 은 일반식 (I)의 링커 Y가 모이어티 $-Y^2-\text{CH}_2\text{CH}_2-Y^3-$ 일 수 있도록 그것이 더 짧은 탄소 사슬을 가질 수 있음을 제외하고는 일반식 (I)에서 Y에 대해 정의된 바와 같고, 여기에서 Y^2 및 Y^3 은 그들이 길이가 더 짧음을 제외하고는 Y에 대해 정의된 바와 같으며;
- [0284] R^{27} 은 적합하게 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다.
- [0285] 올레핀화 반응은 약 15 내지 25 °C, 적합하게 실온에서, 디클로로메탄과 같은 용매 중에 실행될 수 있다. 이 반응은 실시예 7의 반응식 8에 예시되어 있다.
- [0286] 이들 화합물은 다시, 1-에틸-3(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDCI)와 같은 커플링제의 존재 하에 하기 화합물과의 반응에 의해, R^4 가 카르복실산 유사기 $C(O)\text{NHSO}_2R^{30}$ 이고, 여기에서 R^{30} 은 상기 정의된 바와 같은 화합물로 전환될 수 있다:
- [0287] $\text{NH}_2\text{SO}_2R^{30}$
- [0288] 상기 식에서, R^{30} 은 상기 정의된 바와 같다.
- [0289] R^4 위치의 기가 OH인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 유사체는 실릴 보호기로 보호될 수 있다. 이는 전형적으로 유기 용매 중에, 염기, 예를 들어 이미다졸, 또는 트리에틸아민의 존재 하에 상기 기재된 바와 같은 일반식 (XV)의 화합물과의 반응에 의해 달성될 수 있다. 이 반응은 실시예 1D에 나타낸다.
- [0290] 실시예 1의 반응식 3에 나타낸 바와 같이, R^4 위치의 기가 OH인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 유사체는 또한, 4-디메틸아미노페리딘(DMAP)과 같은 측매의 존재 하에 메탄 설포닐 클로라이드와 같은 설포닐 할라이드와의 반응에 의해, R^4 위치의 기가 설포네이트, 예를 들어 메탄 설포네이트 또는 톨루엔 설포네이트인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 유사체로 전환될 수 있다. 대안적으로, 그들은 할로겐화제, 예를 들어 실시예 1J에 예시된 바와 같은 사브롬화탄소 또는 실시예 3A에 예시된 바와 같은 N-브로모석신이미드와 같은 브롬화제와의 반응에 의해, R^4 가 할로, 예를 들어 브로모인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물로 전환될 수 있다.
- [0291] 이어서, 이러한 설포네이트 또는 할라이드 화합물은, 시아나이드 염, 예를 들어 소듐 또는 포타슘 시아나이드와의 반응에 의해, R^4 가 시아노인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물로 전환될 수 있다(실시예 1I 및 실시예 5, 반응식 6 참조). 대안적으로, n-부틸 리튬과 같은 염기의 존재 하에 아세토니트릴과의 반응은 사슬 연장 반응을 유발하여, 예를 들어, 측쇄 $-CH_2-O-$ 메탄설포닐 또는 $-CH_2-\text{Br}$ 이 측쇄 $-CH_2\text{CH}_2-\text{CN}$ 으로 전환되게 한다(실시예 4, 반응식 5 참조).

- [0292] 설포네이트 또는 브로마이드 측쇄를 가진 화합물은 또한, 염기의 존재 하에 니트로메탄과의 반응에 의해 R^4 가 니트로인 화합물로 전환될 수 있다.
- [0293] 측쇄가 $Y^2-C(O)OH$ 또는 그의 에스테르인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은, 훈스디커 (Hunsdiecker) 반응[문헌[J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407] 및 문헌[V.C. Edelsztein et al. *Tetrahedron* 65 (2009), 3615-3623] 참조]과 유사한 공정을 사용하여 구리(II) 아세테이트의 존재 하에 $PhI(OAc)_2$ 와의 반응에 의해, 측쇄가 $Y^2-CH=CH_2$ 인 화합물로 전환될 수 있다.
- [0294] 측쇄 $-Y^2-CH=CH_2$ 를 가진 화합물을 다시, 예를 들어, 문헌[J. Org. Chem., 1986, 51, 404-407]에 기재된 바와 같이 사산화オス뮴을 사용하여 산화시켜 측쇄가 $-Y^2-CH(OH)-CH_2-OH$ 인 화합물을 제공할 수 있다. 이러한 화합물은 측쇄가 $Y^2-CH(OH)-C(O)H$ 인 화합물로 산화될 수 있으며, 이어서 이는 톨루엔 설폰산과 같은 산 촉매의 존재 하에 1,3-프로パン 디올 또는 1,2-에탄디올과의 반응에 의해 1,3-디옥산 또는 1,3-디옥솔란으로서 보호될 수 있다. 유사한 반응을 사용하여 등가의 사이클릭 티오에테르를 제조할 수 있다.
- [0295] 측쇄 $-Y-CH=CH_2$ 를 가진 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은 또한, 전형적으로 팔라듐 촉매, 적합하게 린들러(Lindlar) 촉매 상의 수소화에 의한, 측쇄 $-Y-C\equiv CH$ 를 가진 화합물의 환원에 의해 제조될 수 있다.
- [0296] 측쇄 $-Y-C\equiv CH$ 를 가진 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은, 유기금속 시약, 예를 들어 $Li-C\equiv CH$ 와의 반응에 의해, X 가 할로 기, 특히 브로모인 측쇄 $Y-X$ 를 가진 화합물로부터 제조될 수 있다.
- [0297] 상기 기재된 바와 같이, R^4 가 할로인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은 R^4 가 OH인 상응하는 화합물(예를 들어 일반식 (XIV)의 화합물)로부터 할로겐화 반응에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, R^4 가 브로모인 경우, R^4 가 OH인 화합물을 사브롬화탄소, N-브로모석신이미드 또는 삼브롬화인과 같은 브롬화제와 반응시킬 수 있다.
- [0298] 측쇄 $-Y-R^4$ 가 $-CH_2-OH$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은 또한, 측쇄가 $=CH_2$ 인 화합물로 전환될 수 있다. 이는 측쇄 $-Y-R^4$ 가 $-CH_2-OH$ 인 화합물을 인산, 황산, 또는 톨루엔 설폰산과 같은 산과 반응시키는 제거 반응에 의해 달성될 수 있다. 유사한 반응을 사용하여 측쇄 $-Y^2-CH_2-OH$ 를 가진 화합물을 측쇄 $-Y^2-C=CH_2$ 를 가진 화합물로 전환할 수 있다. 대안적으로, 측쇄가 $=CH_2$ 인 화합물은 $-Y^2-CH_2-OH$ 를 $Y^2-CH(O)$ 로 산화시킨 후에 올레핀화 반응을 사용하여 이를 알켄으로 전환함으로써 제조할 수 있다.
- [0299] 측쇄 $Y-C\equiv CH$, $=CH_2$, 또는 $-Y^2-C=CH_2$ 를 가진 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물을 화학식 $H-BR^{10}R^{11}$ 의 보란과 반응시켜 측쇄가 각각 $-Y-CH_2-C(BR^{10}R^{11})_2$, $-CH_2-BR^{10}R^{11}$, 또는 $-Y^2-CH_2-BR^{10}R^{11}$ 인 화합물을 제공할 수 있다.
- [0300] 측쇄가 $-CH_2-BR^{10}R^{11}$ 또는 $-Y^2-CH_2-BR^{10}R^{11}$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물을, 예를 들어 폐녹시아세트산과 반응시켜 측쇄가 $-CH_2-C(O)OH$ 또는 $-Y^2-CH_2-C(O)OH$ 인 상응하는 화합물을 제공할 수 있다.
- [0301] R^4 가 $-CH[C(O)OR^{10}]_2$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은, 소듐 하이드라이드와 같은 염기의 존재 하에 말로네이트 에스테르와의 반응에 의해, R^4 가 할로, 예를 들어 브로모인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다. 이 유형의 반응은 실시예 1의 반응식 3에 예시되어 있고 일반식 (II)의 화합물에 대한 실시예 1K에 기재되어 있다.
- [0302] R^4 가 말로네이트 에스테르 $-CH[C(O)OR^{10}]_2$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물을 염기성 또는

산성 조건 하에 가열하여 R⁴가 CH₂C(O)OH인 화합물 또는, 염기성 조건이 사용되는 경우, 그의 염을 제공할 수 있다. 이 반응은 실시예 3, 반응식 4, 및 단계 L에 나타낸다.

[0303] 측쇄가 -Y-C(O)OH인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은 또한, 산 클로라이드를 형성하기 위한 포스젠과의 반응에 이어서 디아조메탄과의 반응에 의해, 측쇄가 -Y-C(O)-CH₂-N₂인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0304] 디아조메탄은 관용적인 방법, 예를 들어 디에틸 에테르 중의 수성 소듐 또는 포타슘 하이드록사이드에 의한 N-니트로소-N-메틸우레아의 처리를 사용하여 원위치 형성될 수 있다. 적합하게 디아조메탄은 과량으로, 전형적으로 산 클로라이드와 비교하여 2 당량 초과의 양으로 사용된다. 반응은 전형적으로 디에틸 에테르, 틀루엔, 또는 그의 혼합물과 같은 유기 용매 중에 수행된다. 반응은 약 -5 내지 15 °C, 전형적으로 0-10 °C의 온도에서 실행된다.

[0305] 측쇄 -Y-C(O)-CH₂-N₂를 가진 화합물을 승온에서 하기 화학식의 알콜의 존재 하에 수성 은 화합물, 예를 들어 질산은으로 처리할 수 있다:



[0307] 상기 식에서, R^{10a}는 그것이 H가 아님을 제외하고는 일반식 (I)에서 R¹⁰에 대해 정의된 바와 같다. 가장 적합하게, R^{10a}는 C₁₋₆ 알킬 또는 벤질이다. 이를 조건 하에, 화합물은 볼프(Wolff) 재배열을 받아 측쇄가 -Y-CH₂-C(O)OH인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물을 제공하므로, 이 순서를 사용하여 측쇄를 연장할 수 있다.

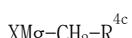
[0308] 측쇄가 Y-C(O)OH, 즉, Y²CH₂CH₂C(O)OH인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은, 산성 조건 하에, 예를 들어 트리플루오로아세트산 및 트리플루오로아세트산 무수물의 존재 하에 소듐 니트라이트와의 반응에 의해, 측쇄가 -Y²-CH₂-CN인 화합물로 전환될 수 있다(문헌[C. D. Schteingart and A. T. Hofmann, *Journal of Lipid Research*, (1988), 29, 1387-1395]; 문헌[Valentina Sepe *et al*, *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 5187-5194]).

[0309] 측쇄가 Y-C(O)H인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은, 측쇄가 -Y-CH(OR¹⁰)(OR¹¹) 또는 -Y-CH(SR¹⁰)(SR¹¹)이고, 여기에서 R¹⁰ 및 R¹¹은 그들이 부착된 원자와 함께 연결되어 사이클릭 기를 형성하는 화합물로 전환될 수 있다. 이는 측쇄가 Y-C(O)H인 화합물을 하기 화학식의 화합물 또는, 예를 들어 반응식 3, 실시예 1F, 및 실시예 6의 반응식 7의 제1 단계에 나타낸 바와 같이 OH 또는 SH 기가 트리메틸실릴로 보호된 이러한 화합물의 보호된 버전과 반응시킴으로써 달성될 수 있다:



[0311] 상기 식에서, X³은 O 또는 S이고, p는 2 내지 4이나 통상적으로 2 또는 3이다.

[0312] 측쇄가 Y²-C(O)H인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물은 또한, 적절한 유기금속 시약, 전형적으로 하기 화학식의 그리나드 시약과의 반응에 의해, 측쇄 -Y²-CH(OH)-CH₂-CH(OR¹⁰)(OR¹¹), -Y²-CH(OH)-CH₂-CH(R¹⁰)(OR¹¹), 또는 -Y²-CH(OH)-CH₂-CH(SR¹⁰)(SR¹¹)을 가진 화합물로 전환될 수 있다:



[0314] 상기 식에서, X는 할로, 전형적으로 브로모이고, R^{4c}는 -CH(OR¹⁰)(OR¹¹), -CH(R¹⁰)(OR¹¹), 또는 CH(SR¹⁰)(SR¹¹)이다.

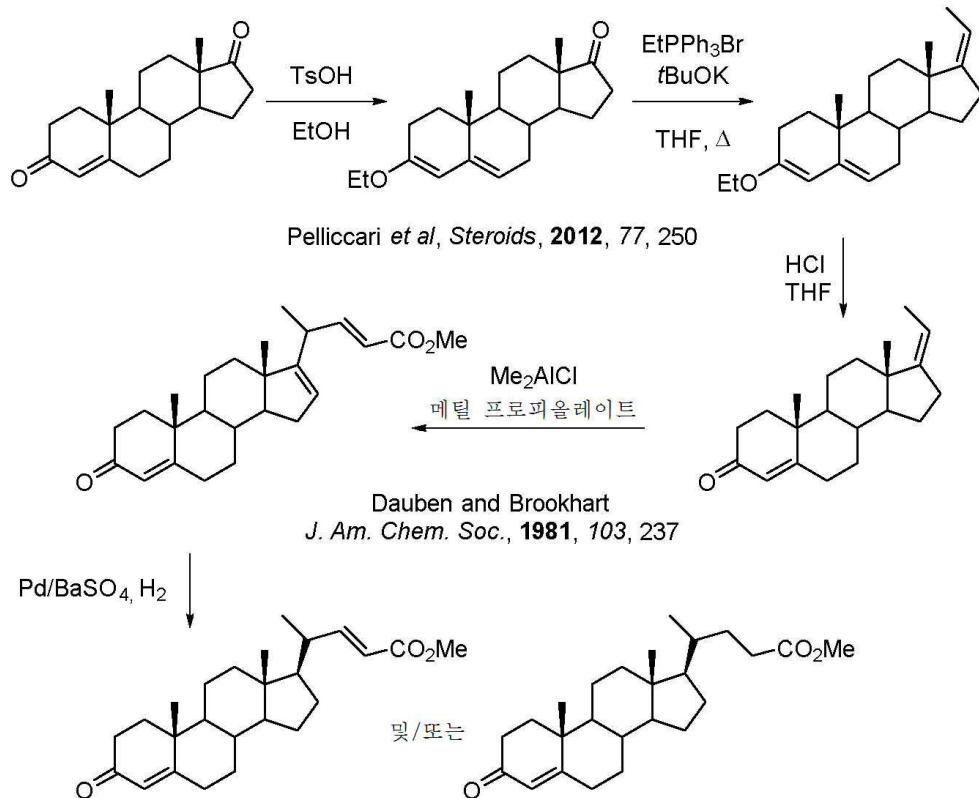
[0315] 이 반응의 예는 실시예 1의 반응식 3에 나타낸다.

- [0316] 측쇄가 $-Y^2-CH(OH)-CH_2-CH(R^{10})(OR^{11})$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은, 산과의 반응에 의해, 측쇄가 $-Y^2-CH=CH-C(O)H$ 인 화합물로 전환될 수 있다. 그 후에, 알데하이드를 산화시켜 카르복실산을 제공하고/하거나 알킬렌 결합을 수소화에 의해 환원시켜 Y가 $-Y^2-CH_2CH_2-$ 인 포화된 측쇄를 제공할 수 있다.
- [0317] R^4 가 $-N_3$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은, R^4 가 틀루엔 설포닐, 메탄 설포닐과 같은 이 탈기인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물 또는 R^4 가 할로(예를 들어 브로모)인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 유사체로부터, 소듐 아지드와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 이는 실시예 1G에 예시되어 있다.
- [0318] R^4 가 NH_2 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은, 실시예 1G에 예시된 바와 같이, R^4 가 아지드인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 환원에 의해 얻어질 수 있다.
- [0319] R^4 가 $-NHC(O)NHSO_2R^{30}$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은, N,N' -카르보닐디이미다졸(CDI) 또는 포스겐과 같은 시약의 존재 하에 하기 화학식의 화합물과의 커플링 반응을 사용하여, R^4 가 NH_2 인 화합물로 부터 제조할 수 있다:
- [0320] $NH_2SO_2R^{30}$
- [0321] 상기 식에서, R^{30} 은 상기 정의된 바와 같다.
- [0322] R^4 가 테트라졸-5-일인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은, 제US2016/0145295호에 기재된 바와 같이 아지도트리메틸실란/디부틸스타난논 또는 Bu_3SnN_3 과의 반응에 의해, R^4 가 CN인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물로부터 제조될 수 있다. 대안적으로, R^4 가 CN인 화합물을 산의 존재 하에 소듐 아지드와 반응시킬 수 있다. 예를 들어, 틀루엔/DMF 중의 NaN_3/NH_4Cl (문헌[*Organic and Biomolecular Chemistry*, 2008, 6, 4108]) 또는 DMF 중의 $NaN_3/NET_3 \cdot HCl$ (문헌[Brown *et al*; *Bioorg Med Chem Lett*, 2002, vol 12, pg 3171]). 대안적으로, R^4 가 아지드인 일반식 (I)의 화합물을 환원성 조건 하에 적합한 시아나이드 화합물, 예를 들어 틀루엔 설포닐 시아나이드와 반응시켜, R^4 가 테트라졸-1-일인 화합물을 제공할 수 있다.
- [0323] R^4 가 아미노 테트라졸인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은, 5-아미노 테트라졸과의 반응에 의해, R^4 위치의 기가 메탄 설포닐인 유사체로부터 제조될 수 있다.
- [0324] 측쇄가 $-Y^2-C(O)H$ 인 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물은 또한, 하이드라이드, 보로하이드라이드, 또는 시아노보로하이드라이드(예를 들어 소듐 보로하이드라이드, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, 또는 소듐 시아노보로하이드라이드)와 같은 환원제 및 하기 화학식의 아민을 사용하는 환원성 아민화에 의해, 화합물 $-Y^2-CH_2-NR^{10}R^{11}$ 로 전환될 수 있다:
- [0325] $H-NR^{10}R^{11}$
- [0326] 상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 상기 정의된 바와 같다.
- [0327] 스테로이드 유형 구조를 가진 화합물, 예컨대 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XII)의 화합물의 측쇄를 개질하는 다른 반응은 원용에 의해 포함된 문헌[Shingate & Hazra, *Chem. Rev.* 2014, 114, 6349–6382]에 논의되어 있다
- [0328] R^4 위치의 기가 에스테르인 일반식 (III)의 화합물의 유사체로의 대안적인 경로는, 안드로스테네디온이 일반식 (V)의 화합물로 전환되는 반응식 1에 나타낸 바와 같으며, 여기에서 R^3 및 R^5 는 H이고; R^4 는 $-C(O)OCH_3$ 이며, Y는

$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$]다.

[0329]

반응식 1

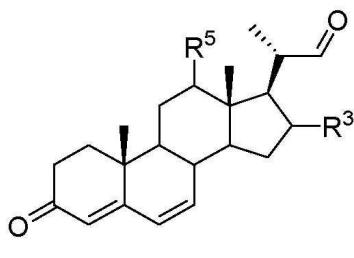


[0330]

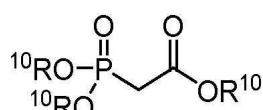
상기 기재된 방법을 사용하여 측쇄 상의 에스테르 기를 기 R^4 로 전환할 수 있다.

[0331]

Y가 알케닐렌 기인 일반식 (VI)의 화합물로의 대안적인 경로는, 일반식 (XVII)의 화합물을 사용하는, Y가 결합하고 R^4 가 C(O)H 이며 R^3 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같은 일반식 (II)의 화합물인 일반식 (IIA)의 화합물의 올레핀화 반응, 예를 들어 호너-워드워스-에몬스(HWE: Horner-Wadsworth-Emmons) 올레핀화의 사용에 의한 것이다:



[0332]



[0333]

상기 식에서, R^{10} 은 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같다.

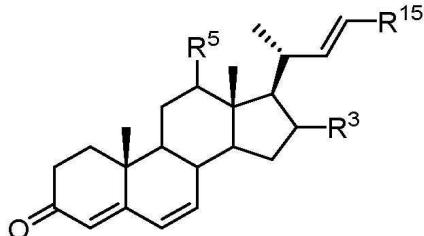
[0334]

반응은 표준 HWE 조건 하에, 예를 들어 소듐 하이드라이드와 같은 염기를 사용하여 실행될 수 있다.

[0337] 일반식 (XVII)의 화합물은 용이하게 입수 가능하거나 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0338] 다른 올레핀화 반응, 예컨대 테베(Tebbe) 올레핀화, 비티히(Wittig) 유형 올레핀화, 또는 줄리아-코시엔스키(Julia-Kocienski) 올레핀화 또한 Y가 알케닐렌 기인 일반식 (III)의 화합물을 생성시킬 것이다. 이들 올레핀화 반응은 당업자에게 익숙하다.

[0339] 일반식 (IIA)의 화합물은 일반식 (XVIII)의 화합물과 오존의 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0340]

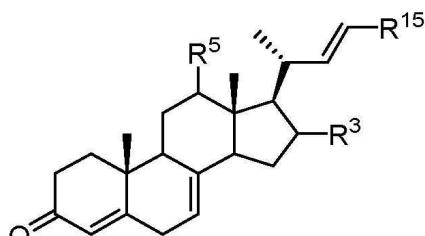
[0341] 상기 식에서, R^3 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, R^{15} 는 C_{1-6} 알킬이다.

[0342]

이 유형의 반응의 예는 제US2,624,748호에 제공된다.

[0343]

일반식 (XVIII)의 화합물은 메탄올과 같은 용매 중에 일반식 (XIX)의 화합물과 산의 반응에 의해 제조될 수 있다:



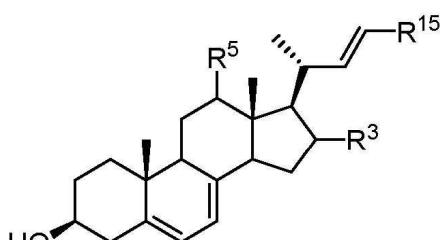
(XIX)

[0344]

[0345] 상기 식에서, R^3 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, R^{15} 는 C_{1-6} 알킬이다.

[0346]

일반식 (XIX)의 화합물은 오페나우어 산화를 사용하는 일반식 (XX)의 화합물의 산화에 의해 제조될 수 있다:



(XX)

[0347]

[0348] 상기 식에서, R^3 및 R^5 는 일반식 (I)에 대해 정의된 바와 같고, R^{15} 는 C_{1-6} 알킬이다.

[0349]

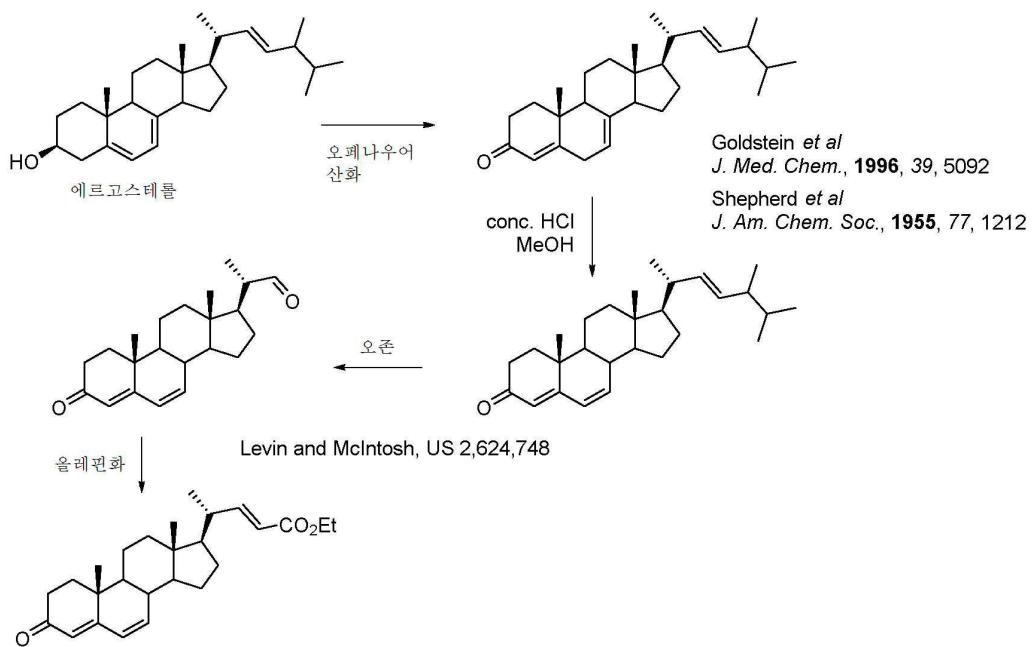
일반식 (XX)의 화합물의 일반식 (XVIII)의 화합물로의 전환의 예는 문헌[Shepherd et al, J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1212-1215] 및 문헌[Goldstein, J. Med. Chem. 1996, 39, 5092-5099]에 고시되어 있다.

[0350]

일반식 (XX)의 화합물의 일례는 진균 스테롤인 에르고스테롤이며, 하기 반응식 2는 R^3 및 R^5 양자 모두가 H이고, Y가 $CH=CH_2$ 이나 R^4 는 $C(O)OR^{10}$ 에 의해 대체되며, 여기에서 R^{10} 은 에틸인 일반식 (II)와 유사한 화합물로의 에르고

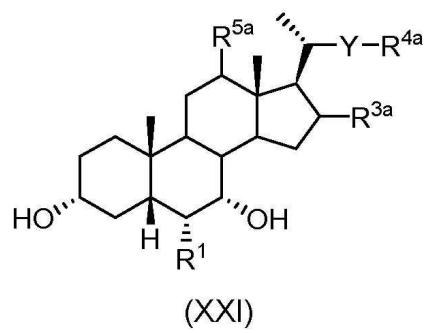
스테롤의 전환을 나타낸다.

[0351] 반응식 2



[0353] 예를 들어 상기 기재된 바와 같이, 측쇄를 개질함으로써 이 화합물을 일반식 (II)의 화합물로 전환할 수 있다.

[0354] 일반식 (I)의 화합물은 일반식 (XXI)의 화합물의 합성 전구체이다:



[0356] 상기 식에서, R¹ 및 Y는 일반식 (I)에 정의된 바와 같고;

[0357] R^{3a}는 H, 할로, 또는 OH이며;

[0358] R^{4a}는 C(O)OR¹⁰, C(O)NR¹⁰R¹¹, S(O)R¹⁰, SO₂R¹⁰, 또는 OSO₂R¹⁰이고;

[0359] R^{5a}는 H 또는 OH이다.

[0360] 일반식 (XXI)의 화합물은 FXR 및 TGR5의 강력한 작용제이며, 특히, R¹이 에틸인 화합물을 포함한다. 하기 또한 포함된다.

[0361] R⁴가 C(O)OH인 화합물, 예를 들어:

[0362] * R¹이 에틸이고, R^{3a} 및 R^{5a}가 양자 모두 H이며, Y가 -CH₂CH₂-이고, R^{4a}가 C(O)OH인 화학식 (XXI)의 화합물인 오베티콜산; 및

[0363] * R¹이 에틸이고, R^{3a} 및 R^{5a}가 양자 모두 H이며, Y가 -CH₂CH(CH₃)-이고, R^{4a}가 C(O)OH인 화학식 (XXI)의 화

합물; 및

[0364] * R^1 이 에틸이고, R^{3a} 가 H이며, R^{5a} 가 OH이고, Y가 $-CH_2CH(CH_3)-$ 이며, R^{4a} 가 C(O)OH인 화학식 (XXI)의 화합물.

[0365] R^{4a} 가 OSO₃H인 화합물 또는 그의 염, 예를 들어:

[0366] * R^1 이 에틸이고, R^{3a} 및 R^{5a} 가 양자 모두 H이며, Y가 $-CH_2CH_2-$ 이고, R^{4a} 가 OSO₃H인 화학식 (XXI)의 화합물 또는 그의 염; 및

[0367] * R^1 이 에틸이고, R^{3a} 가 H이며, R^{5a} 가 OH이며, Y가 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이고, R^{4a} 가 OSO₃H인 화학식 (XXI)의 화합물 또는 그의 염; 및

[0368] * R^1 이 에틸이고, R^{3a} 가 OH이며, R^{5a} 가 H이고, Y가 $-CH_2CH_2-$ 이며, R^{4a} 가 OSO₃H인 화학식 (XXI)의 화합물 또는 그의 염.

[0369] 그러므로, 본 발명의 추가의 태양에는, 일반식 (I)의 화합물의 측쇄 치환체 $-R^4$ 를 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 로 전환하는 단계를 포함하는 공정에 의해 일반식 (I)의 화합물을 일반식 (XXI)의 화합물로 전환하는 단계를 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 일반식 (XXI)의 화합물의 제조 공정이 제공된다.

[0370] 일반식 (I)의 화합물의 R^3 및/또는 R^5 가 OH 보호기인 경우, 이 보호기 또한 공정의 적절한 단계에서 제거되어 R^{3a} 및/또는 R^{5a} 가 OH인 일반식 (XXI)의 화합물을 제공할 것이다.

[0371] 일반식 (I)의 화합물의 측쇄 치환체 $-R^4$ 의 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 로의 전환은 공정의 임의의 단계에서 일어날 수 있다. 예를 들어, 일반식 (IA)의 화합물은 측쇄 치환체가 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 인 유사체로 전환될 수 있으며, 이 유사체는 다시 일반식 (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물의 유사체로 전환될 수 있고, 이어서, 일반식 (IE)의 화합물을 (IF)로 전환하여 일반식 (XXI)의 화합물을 얻기 위해 이를 상기 기재된 바와 같이 환원시킬 수 있다.

[0372] 대안적으로, 일반식 (IB)의 화합물은 측쇄 치환체가 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 인 유사체로 전환될 수 있으며, 이 유사체는 다시 일반식 (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물의 유사체로 전환될 수 있고, 이어서, 일반식 (IE)의 화합물을 (IF)로 전환하여 일반식 (XXI)의 화합물을 얻기 위해 이를 상기 기재된 바와 같이 환원시킬 수 있다.

[0373] 대안적으로, 일반식 (IC)의 화합물은 측쇄 치환체가 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 인 유사체로 전환될 수 있으며, 이 유사체는 다시 일반식 (ID) 및 (IE)의 화합물의 유사체로 전환될 수 있고, 이어서, 일반식 (IE)의 화합물을 (IF)로 전환하여 일반식 (XXI)의 화합물을 얻기 위해 이를 상기 기재된 바와 같이 환원시킬 수 있다.

[0374] 대안적으로, 일반식 (ID)의 화합물은 측쇄 치환체가 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 인 유사체로 전환될 수 있으며, 이 유사체는 일반식 (IE)의 화합물의 유사체로 전환될 수 있고, 이어서, 일반식 (IE)의 화합물을 (IF)로 전환하여 일반식 (XXI)의 화합물을 얻기 위해 이를 상기 기재된 바와 같이 환원시킬 수 있다.

[0375] 대안적으로, 일반식 (IE)의 화합물은 측쇄 치환체가 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 인 유사체로 전환될 수 있으며, 이어서, 일반식 (IE)의 화합물을 (IF)로 전환하여 일반식 (XXI)의 화합물을 얻기 위해 이를 상기 기재된 바와 같이 환원시킬 수 있다.

[0376] 대안적으로, 일반식 (IE)의 화합물은 상기 기재된 공정에 의해 일반식 (IF)의 화합물로 전환될 수 있으며, 측쇄 치환체 $-R^4$ 를 일반식 (XXI)에 대해 상기 정의된 바와 같은 기 R^{4a} 로 전환함으로써 일반식 (IF)의 화합물을 일반식 (XXI)의 화합물로 전환할 수 있다.

[0377] 예를 들어, 측쇄가 $-Y^2-C(OH)CH_2-CH(OR^{10})(OR^{11})$ 인 일반식 (IF)의 화합물, 특히 R^{10} 및 R^{11} 이 사이클릭 에테르 기

를 형성하는 이러한 화합물을 탈보호하여, 측쇄가 $-Y^2-C(OH)CH_2-C(O)H$ 인 화합물을 제공할 수 있다. 물의 제거는 측쇄 $-Y^2-CH=CH-C(O)H$ 를 가진 화합물을 제공하며, 이 화합물은 측쇄 $-Y^2-CH=CH-C(O)OH$ 를 가진 화합물로 산화시킬 수 있고, 이는 일반식 (XXI)의 화합물이다.

[0378] 이 화합물의 수소화는 측쇄 이중 결합의 포화를 유발하여 측쇄가 $-Y^2-CH_2CH_2-C(O)OH$ 인 일반식 (XXI)의 화합물을 제공한다.

[0379] 측쇄가 $-Y^2-CH_2-CN$ 인 일반식 (IF)의 화합물을 가수분해하여 측쇄가 $-Y^2-CH_2-C(O)OH$ 인 화합물을 제공할 수 있다.

[0380] 화학식 (XXI)의 화합물은 일반식 (XXI)의 다른 화합물로부터 제조될 수 있다. 예를 들어, R^{4a} 가 $C(O)OR^{10}$ 인 일반식 (XXI)의 화합물은 R^{4a} 가 $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10} , OSO_2R^{10} , SO_3R^{10} , 또는 OSO_3R^{10} 인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0381] R^{4a} 가 SO_3R^{10} 인 일반식 (XXI)의 화합물은, 제WO2008/002573호, 제WO2010/014836호 및 제WO2014/066819호에 교시된 방법에 의해, R^{4a} 가 $C(O)OH$ 인 일반식 (XXI)의 화합물로부터 합성될 수 있다.

[0382] 따라서 R^{4a} 가 $C(O)OH$ 인 화학식 (XXI)의 화합물을 C_{1-6} 알카노일 또는 벤조일 클로라이드, 또는 C_{1-6} 알카노산 무수물과 반응시켜 OH 기를 보호할 수 있다. 이어서, 카르복실산 기를 OH로 환원시키기 위해, 보호된 화합물을 하이드라이드, 적합하게 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 소듐 보로하이드라이드와 같은 환원제와 반응시킬 수 있다. 문헌[Classon *et al*, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 6126-6130]에 기재된 트리페닐 포스핀/이미다졸/할로겐 방법을 사용하여, 알콜 기를 할로겐, 예를 들어 브롬 또는 요오드로 대체할 수 있다. 이어서, 할로겐화 화합물을 알콜성 용매 중의 소듐 설파이트와 반응시켜 $SO_3^- Na^+$ 치환체를 가진 화합물을 제공할 수 있다.

[0383] R^{4a} 가 OSO_3R^{10} 인 일반식 (XXI)의 화합물은, 상기 기재된 바와 같이 보호된 카르복실산을 환원시키는 단계로부터 얻어진 알콜을 트리에틸아민과 같은 염기의 존재 하에 클로로설폰산과 반응시켜 보호된 트리에틸아민 염을 수득함으로써 얻을 수 있다. 상기 기재된 바와 같은 염기 가수분해를 사용하여 보호기를 제거할 수 있다. 카르복실산의 환원에 이어서 생성된 알콜과 설포닐 클로라이드 산의 반응으로부터 R^4 가 OSO_2R^{10} 인 일반식 (XXI)의 화합물이 수득된다.

[0384] R^{4a} 가 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 인 일반식 (XXI)의 화합물은, 적합한 용매 중에 가열을 동반하는 화학식 $H-NR^{10}R^{11}$ 의 아민과의 반응에 의해, 카르복실산으로부터 제조될 수 있다. R^{4a} 가 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 또는 OSO_3R^{10} 인 일반식 (XXI)의 화합물은 또한, 문헌[Festa *et al*, *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 8477-8495]에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0385] 측쇄를 개질하는 방법은 일반식 (I) 내지 (VII) 및 (IX) 내지 (XIII)의 화합물에도 적용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0386] 이제 본 발명을 하기 실시예를 참조하여 추가로 기재할 것이다.

[0387]

실시예에 사용된 약어

AcOH	아세트산
Aq.	수성
nBuLi	<i>n</i> -부틸 리튬
DCM	디클로로메탄
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMAP	4-디메틸아미노파리딘
DMP	데스-마르틴 퍼요오디난
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
EtMgBr	에틸 마그네슘 브로마이드
h	시간
HPIP	1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올
HMPO	(20 <i>S</i>)-20-하이드록시 메틸-포레그나-4-엔-3-온, 20-하이드록시 메틸포레그느-4-엔-3-온 및 3-케토-비스-노르콜레놀이라고도 공지됨
IPA	이소프로판올
nCPBA	메티-클로로퍼옥시벤조산
MeCN	아세토니트릴
MeOH	메탄올
Mesyl	메탄 셀포닐
MsCl	메탄 셀포닐클로라이드
MTO	메틸트리옥소레늄(VI)
NaOMe	소듐 메톡사이드
PhMe	톨루엔
PTFE	폴리테트라플루오로에틸렌
Py	파리딘
TBDMSCl	<i>tert</i> -부틸디메틸실릴 클로라이드
TBME	<i>tert</i> -부틸 메틸 에테르
TEPA	트리에틸 포스포노아세테이트
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
TMSOTf	트리메틸 실릴 트리플루오로메탄셀포네이트
토실	톨루엔 셀포닐
pTSA · H ₂ O	파라 톨루엔 셀폰산 모노하이드레이트
UHP	우레아 수소 퍼옥사이드

[0388]

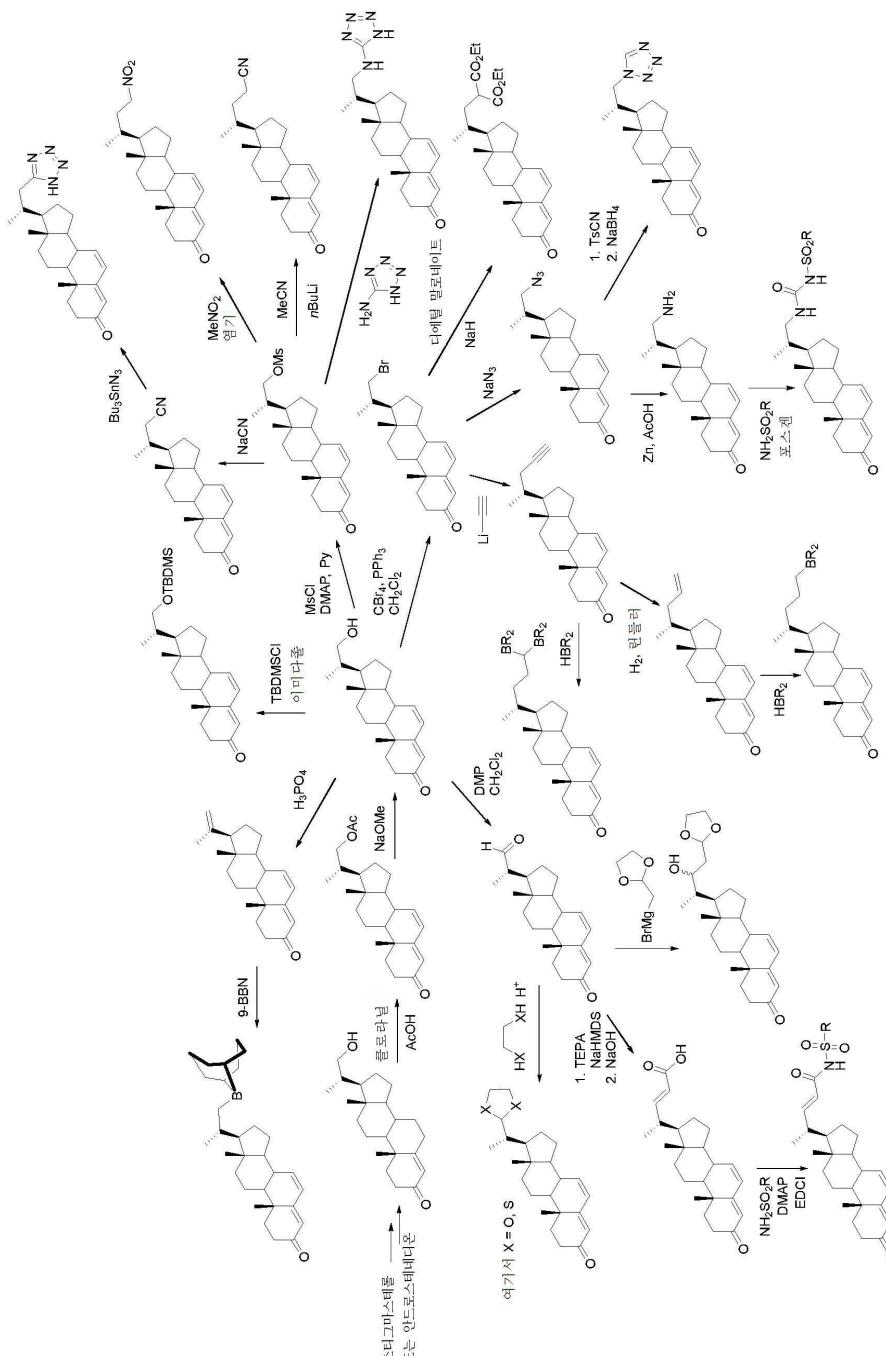
실시예 1 - 일반식 (II)의 화합물의 제조

[0389]

하기 반응식 3은, 측쇄가 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 일반식 (III)의 화합물의 유사체의, 측쇄가 $-\text{CH}_2\text{OC(O)CH}_3$ 및 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 인 일반식 (II)의 화합물의 유사체로의 전환, 및 상이한 측쇄를 가진 일반식 (II)의 다른 화합물로의 이 화합물의 후속 전환을 나타낸다.

[0391]

반응식 3



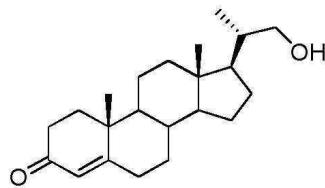
[0392]

반응식 3에 나타낸 바와 같이, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 축쇄를 가진 일반식 (II) 유사체는, $-\text{CH}_2-\text{9}-\text{보라비사이클로(3.3.1)}-\text{노닐}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{B(알킬)}_2]_2$, $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}[\text{C(O)OEt}]_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH=CH}_2$, $=\text{CH}_2$, $-\text{C(O)H}$,-CH₂NH₂, 또는 안드로스테나온 또는 스타터그리미스테나온을 포함하는 축쇄(여기에서 X는 O 또는 S이고; 알킬은 C₁₋₆ 알킬일 수 있으며 Et는 에틸임); 및 또한 $-\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{30}$ 및 $-\text{NHC(O)NH-SO}_2\text{R}^{30}$ 을 포함하는 카르복실산 유

사기를 가진 일반식 (II)의 화합물로 전환될 수 있다.

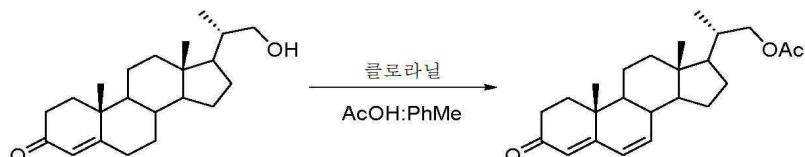
[0394]

반응식 3에 나타낸 일반식 (II)의 화합물의 합성은 하기 기재되어 있다.

[0395] A. (20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4-엔-3-온의 합성

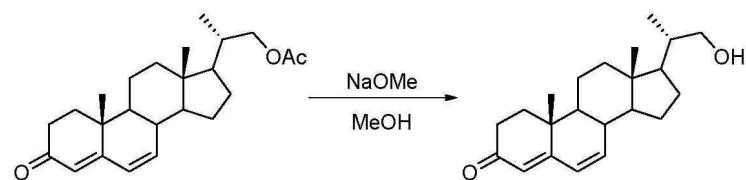
[0396]

(20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4-엔-3-온(HMPO)은 1차 알콜 중에 NaBH_4 에 의한 디노르콜렌알데하이드((20*S*)-20-포르밀-프레그나-4-엔-3-온)의 화학선택적 환원에 의해 제조될 수 있다(문헌[Barry M. Trost, Alvin C. Lavoie *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105 (15), 5075-5090]).

[0398] B. (20*S*)-20-아세톡시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성

[0399]

HMPO(300 g, 0.913 mol)를 반응 용기에 투입한 후, 교반하면서 AcOH (0.9 L) 및 톨루엔(0.3 L)을 투입하였다. 이어서, *p*-클로라닐(245 g, 1.00 mol)을 투입하고, 반응 혼합물을 110 °C로 가열하고, 이 온도에서 6 h 동안 유지하였다. 이어서, 혼합물을 5 °C로 냉각시키고 그 온도에서 2 h 동안 유지하였다. 생성되는 고체를 여과하고, 필터-케이크를 차가운 사전혼합된 3:1 AcOH :톨루엔(4×150 mL)으로 세척하고, 여액을 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 아세톤(900 mL)에 용해시킨 후, 온도를 30 °C 미만으로 유지하면서, 교반 중에 3.5% w/w 수성 NaOH (3.0 L)를 적가하였다. 생성되는 고체를 여과에 의해 수집하고 필터 케이크를 사전혼합된 1:1 아세톤:물(1.5 L)로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 20 °C에서 1:1 아세톤:물(600 mL) 중에 슬러리화하고, 여과하고 사전혼합된 1:1 아세톤:물(1.0 L)로 세척하였다. 고체를 65-70 °C에서 진공 하에 건조시켜 목적 산물(224 g, 67%)을 황갈색 고체로서 제공하였다. δ H (400 MHz, CDCl_3): 6.17-6.12 (1H, m, C6-CH), 6.10 (1H, dd, *J* 9.9, 2.0, C7-CH), 5.68 (1H, s, C4-CH), 4.10 (1H, dd, *J* 10.7, 3.5, C22- CH_2H_b), 3.79 (1H, dd, *J* 10.7, 7.4, C22- CH_2H_b), 2.58 (1H, ddd, *J* 17.9, 14.4, 5.4, C2- CH_2H_b), 2.49-2.39 (1H, m, C2- CH_2H_b), 2.20 (1H, brt, *J* 10.2, C8-CH), 2.10-1.97 (1H, m), 2.06 (3H, s, OC(O)CH₃), 1.96-1.66 (4H, m), 1.62-1.53 (1H, m), 1.52-1.16 (8H, m), 1.12 (3H, s, C19-CH₃), 1.04 (3H, d, *J* 6.6, C21-CH₃), 0.79 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, CDCl_3): 199.6, 171.3, 163.8, 141.2, 127.9, 123.6, 69.4, 53.2, 52.6, 50.7, 43.6, 39.4, 37.7, 36.1, 35.8, 33.9, 33.9, 27.6, 23.8, 21.0, 20.7, 17.1, 16.3, 11.9.

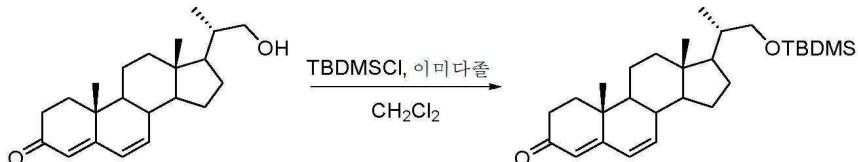
[0401] C. (20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성

[0402]

(20*S*)-20-아세톡시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(25 g, 67.5 mmol)을 MeOH (250 mL)에 혼탁시키고 pH 12가 달성될 때까지 소듐 메톡사이드(MeOH 중의 25% w/v 용액)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 4 h 동안 교반하였다. pH는 Finex CS08GH⁺ 수지의 첨가에 의해 pH 4로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 PhMe (2×250 mL)와 동시에-증발시키면서 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 30 °C에서 48 h 동안 진공 오븐 내에서 건조시켜 목적 산물(22.15 g, 99%)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였다. δ H (400 MHz, CDCl_3): 6.16-6.11 (1H, m, C7-CH), 6.09 (1H, dd, *J* 9.9, 2.3, C6-CH), 5.67 (1H, s, C4-CH), 3.65 (1H, dd, *J* 10.5, 3.3, C22- CH_2H_b), 3.59 (1H, dd, *J* 10.5, 6.7, C22- CH_2H_b), 2.57 (1H, ddd, *J* 18.0, 14.4, 5.5, C2- CH_2H_b), 2.45-2.38 (1H, m, C2- CH_2H_b),

2.19 (1H, brt, *J* 10.4, C8-CH), 2.11-1.76 (5H, m), 1.71 (1H, td, *J* 13.9, 5.3, C1-CH_aH_b), 1.65-1.16 (9H, m), 1.11 (3H, s, C19-CH₃), 1.06 (3H, d, *J* 6.6, C21-CH₃), 0.78 (3H, s, C18-CH₃); δC (100 MHz, CDCl₃); 199.7, 164.0, 141.4, 127.9, 123.5, 67.8, 53.2, 52.3, 50.7, 43.5, 39.4, 38.7, 37.8, 36.1, 33.9, 33.9, 27.6, 23.8, 20.7, 16.7, 16.3, 12.0;

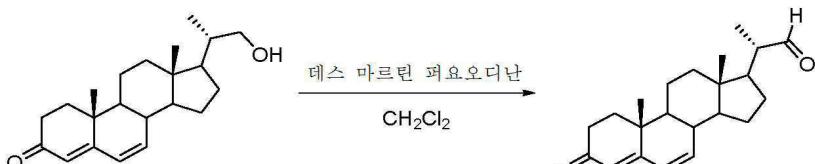
[0404] D. (20*S*)-20-*tert*-부틸디메틸실릴옥시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



[0405]

(20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(1.00 g, 3.04 mmol)을 무수 CH₂Cl₂(10 mL)에 용해시키고 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 이미다졸(414 mg, 6.09 mmol) 및 TBDMSCl(551 mg, 3.65 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 4 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 CH₂Cl₂(10 mL) 및 물(20 mL)을 첨가하였다. 층을 분리하고 유기상을 물(20 mL), 포화 수성 소듐 클로라이드(20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0-25% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(890 mg, 66%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz, CDCl₃); 6.14 (1H, dd, *J* 9.9, 1.3, C7-CH), 6.09 (1H, dd, *J* 9.8, 2.4, C6-CH), 5.66 (1H, s, C4-CH), 3.58 (1H, dd, *J* 9.7, 3.4, C22-CH_aH_b), 3.28 (1H, dd, *J* 9.7, 7.2, C22-CH_aH_b), 2.57 (1H, ddd, *J* 17.9, 14.4, 5.4, C2-CH_aH_b), 2.47-2.37 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2.19 (1H, brt, *J* 10.3, C8-CH), 2.07 (1H, dt, *J* 12.9, 3.3), 2.00 (1H, dd, *J* 8.5, 2.1), 1.94-1.63 (3H, m), 1.60-1.15 (9H, m), 1.11 (3H, s, C19-CH₃), 1.00 (3H, d, *J* 6.7, C21-CH₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.77 (3H, s, C18-CH₃), 0.03 (6H, s, Si(CH₃)₂); δC (100 MHz, CDCl₃); 199.6, 163.9, 141.5, 127.8, 123.5, 67.7, 53.2, 52.5, 50.7, 43.5, 39.4, 39.0, 37.8, 36.1, 34.0, 33.9, 27.6, 25.9, 25.9, 25.9, 23.9, 20.7, 18.4, 16.9, 16.3, 12.0, -5.3, -5.4; (IR) ν_{max}(cm⁻¹): 3027, 2956, 2930, 2891, 2857, 1677, 1077, 753; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: C₂₈H₄₆O₂Si에 대해 계산된 (M+H)⁺ 442.3267, 측정 443.3338.

[0407] E. (20*S*)-20-포르밀-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성

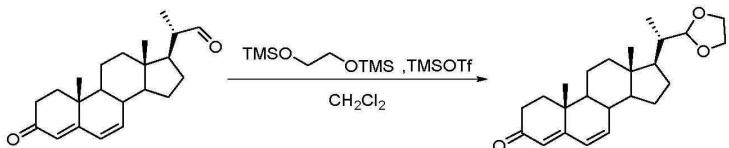


[0408]

(20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(3.01 g, 9.16 mmol)을 무수 CH₂Cl₂(60 mL)에 용해시키고 용액을 0 °C로 냉각시켰다. 디스-마르틴 페요오디난(5.83 g, 13.7 mmol)을 10 분에 걸쳐 분할분으로 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온되도록 하고, 22 h 동안 교반하였다. 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 10% 수성 Na₂S₂O₃ 및 2% 수성 NaHCO₃의 1:1 혼합물(75 mL)을 분할분으로 첨가하였다. CH₂Cl₂(50 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 수성상을 CH₂Cl₂(2×50 mL)로 추출하고, 유기층을 합하여 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0-25% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(1.23 g, 41%)을 연황색 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz, CDCl₃); 9.59 (1H, d, *J* 3.2, CHO), 6.12 (2H, s, C6-CH 및 C7-CH), 5.68 (1H, s, C4-CH), 2.58 (1H, ddd, *J* 17.9, 14.4, 5.4), 2.49-2.36 (2H, m), 2.22 (1H, t, *J* 10.6, C8-CH), 2.08-1.81 (4H, m), 1.73 (1H, td, *J* 13.8, 5.1, C1-CH_aH_b), 1.65-1.20 (8H, m), 1.15 (3H, d, *J* 6.9, C21-CH₃), 1.13 (3H, s, C19-CH₃), 0.82 (3H, d, C18-CH₃); δC (100 MHz, CDCl₃); 204.6, 199.5, 163.6, 140.8, 128.1, 123.7, 52.8, 50.8, 50.7, 49.4, 44.0, 39.2, 37.6, 36.0, 33.9, 33.9,

27.0, 24.1, 20.6, 16.3, 13.5, 12.3; (IR) $\nu_{\text{max}}(\text{cm}^{-1})$: 3030, 2934, 2706, 1717, 1655, 1615, 15811; HRMS (ESI-TOF) m/z : C₂₂H₃₀O₂에 대해 계산된 (M+H)⁺ 326.2246; 측정 327.2318.

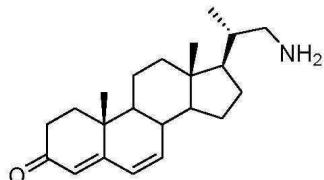
[0410] F. (20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



[0411]

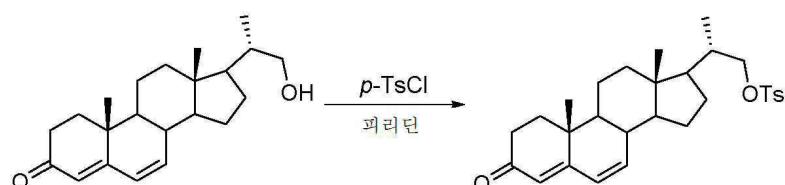
[0412] 아르곤 분위기 하에 CH₂Cl₂(5 vol, 20 mL) 중의 (20S)-20-포르밀-프레그나-4,6-디엔-3-온(3.89 g, 12 mmol)의 용액에 1,2-비스(트리메틸실릴옥시)에탄(2.94 mL, 12 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C로 냉각시키고 TMSOTf(108 μl , 0.6 mmol)를 첨가하였다. 2 h 후에 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(100 mL)로 희석하고 물(2×100 mL) 및 5% 수성 NaCl(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 산물(2.42 g, 55%)을 무색 결정질 고체로서 제공하였다. δ (700 MHz, CDCl₃): 6.12 (2H, m), 5.67 (1H, m), 4.86 (1H, d, *J* 2.0), 3.94 (2H, m), 3.86 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.43 (1H, m), 2.19 (1H, t, *J* 10.6), 2.05-1.95 (3H, m), 1.85 내지 1.20 (12H, m), 1.11 (3H, s), 0.95 (3H, d, *J* 6.7), 0.77 (3H, s). δ (176 MHz, CDCl₃): 199.7, 163.9, 141.4, 127.9, 123.6, 105.6, 65.3, 65.1, 52.9, 52.2, 50.6, 43.7, 39.3, 39.3, 37.8, 36.1, 34.0, 33.9, 27.3, 23.9, 20.67, 16.3, 11.7, 11.6.

[0413] G. (20S)-20-(1-아미노메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



[0414]

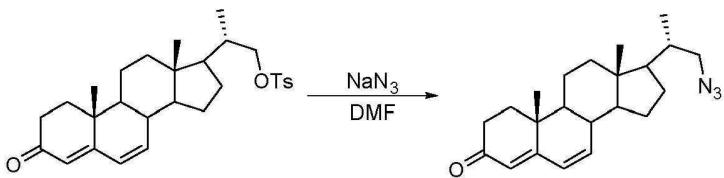
[0415] (i) (20S)-토실옥시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



[0416]

[0417] 0 °C에서 피리딘(50 mL) 중의 (20S)-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(1.50 g, 4.58 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설포닐 클로라이드(1.79 g, 9.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 h 동안, 및 주위 온도에서 17 h 동안 교반하였다. 1 M 수성 HCl(75 mL)로 반응을 켄칭(quenching)하고 에틸 아세테이트(150 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 물(50 mL), 5% 수성 소듐 비카르보네이트(75 mL), 5% 수성 NaCl(50 mL)로 세척하고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵坦-EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(1.59 g, 72%)을 황색 분말로서 제공하였다. R_f: 0.36 (3:2, 헵坦:에틸 아세테이트); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 7.78 (2H, d, *J* 8.2, Ar-H), 7.35 (2H, d, *J* 8.2, Ar-H), 6.10 (2H, br. s, C6H 및 C7H), 5.67 (1H, s, C4H), 3.97 (1H, dd, *J* 9.3, 3.2, C22H), 3.80 (1H, dd, *J* 9.3, 6.4, C22H), 2.56 (1H, ddd, *J* 17.6, 14.6, 5.6, C2H), 2.45-2.41 (4H, m, C2H 및 Ts-CH₃), 2.17 (1H, t, *J* 10.5), 2.01-1.96 (2H, m), 1.80-1.67 (4H, m), 1.54 (1H, dq, *J* 13.5, 3.1), 1.41 (1H, qd, *J* 13.1, 3.9), 1.30-1.23 (3H, m), 1.23-1.17 (3H, m), 1.10 (3H, s, C19H), 1.00 (3H, d, *J* 6.7, C21H), 0.73 (3H, s, C18H). ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 197.9, 162.0, 142.9, 139.2, 139.2, 131.3, 128.0, 126.2, 126.1, 121.9, 73.6, 51.3, 49.9, 48.8, 41.7, 37.4, 35.9, 34.4, 34.3, 32.2, 32.1, 25.6, 21.9, 20.0, 18.8, 15.1, 14.5, 10.1.

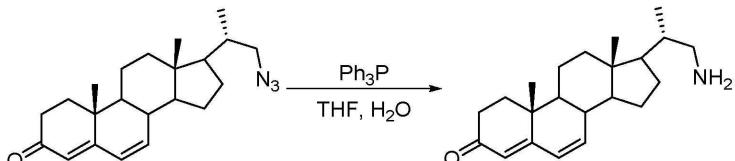
[0418] (ii) (20S)-아지도메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



[0419]

[0420] DMF(24 mL) 및 물(59 μ L) 중의 (20S)-토실옥시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(1.58 g, 3.27 mmol)의 혼탁액에 소듐 아지드(273 mg, 4.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C로 가열하고 1 h 동안 교반하였다. 40 °C에서 2% 소듐 비카르보네이트 수용액(50 mL)으로 반응을 켄칭하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 회석하였다. 충을 분리하고, 유기층을 2% 수성 소듐 비카르보네이트(50 mL), 5% 수성 NaCl(50 mL)로 세척하고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(1.01 g, 91% 수율)을 무색 결정질 고체로서 제공하였다. R_f : 0.54 (3:2, 헵탄:에틸 아세테이트); 1 H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.12 (1H, d, J 9.9, C6H), 6.10 (1H, dd, J 9.9, 2.1, C7H), 5.67 (1H, s, C4H), 3.38 (1H, dd, J 11.9, 3.3, C22H), 3.07 (1H, dd, J 11.9, 7.3, C22H), 2.57 (1H, ddd, J 17.8, 14.7, 5.4, C2H), 2.46-2.41 (1H, m, C2H), 2.17 (1H, t, J 10.6), 2.04 (1H, dt, J 12.8, 3.3), 2.00 (1H, ddd, J 13.2, 5.4, 2.1), 1.93-1.86 (1H, m), 1.86-1.81 (1H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 1.56 (1H, dq, J 13.4, 3.7), 1.44 (1H, qd, J 13.0, 4.0), 1.40-1.28 (6H, m), 1.11 (3H, s, C19H), 1.06 (3H, d, J 6.7, C21H), 0.77 (3H, s, C18H). 13 C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 199.9, 163.8, 141.1, 128.0, 123.6, 57.9, 53.2, 53.0, 50.6, 43.6, 39.3, 37.7, 36.9, 36.0, 34.0, 33.9, 27.8, 23.8, 20.6, 17.8, 16.3, 12.0.

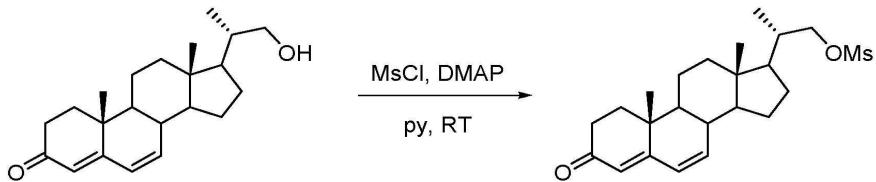
[0421] (iii) (20S)-아미노메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



[0422]

[0423] 아르곤 분위기 하에 THF(1.1 mL) 중의 (20S)-아지도메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(99 mg, 0.29 mmol) 및 트리페닐포스핀(106 mg, 0.40 mmol)의 용액에 아세톤(300 μ L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 °C에서 64 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL) 및 염산 수용액(10 mL, 2 M)으로 회석하였다. 수성상을 수성 소듐 하이드록사이드 용액(6.5 mL, 2M)으로 pH 11까지 염기성화하고, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 유기상을 분리하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (20S)-아미노메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온을 미색 분말(28 mg, 30% 수율)로서 제공하였다. R_f 0.23 (4:1, CH₂Cl₂:MeOH); 1 H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.12-6.07 (2H, m, C6H 및 C7H), 5.67 (1H, s, C4H), 3.05 (1H, dd, J 12.7, 3.1, C22H_aH_b), 2.74 (1H, dd, J 12.7, 8.3, C22H_aH_b), 2.58 (1H, ddd, J 17.9, 14.5, 5.4, C2H_aH_b), 2.46-2.41 (1H, m, C2H_aH_b), 2.18 (1H, t, J 10.5), 2.05-1.94 (3H, m), 1.90-1.81 (2H, m), 1.68 (1H, td, J 13.9, 5.6), 1.55 (1H, dq, J 13.4, 3.4), 1.45-1.17 (9H, m), 1.20 (3H, 불분명한 d, J 6.7, C21H), 1.11 (3H, s, C18H), 0.78 (3H, s, C19H). 13 C NMR (140 MHz, CDCl₃): δ = 199.5, 163.6, 140.8, 128.0, 123.7, 53.2, 52.8, 50.6, 45.3, 43.6, 39.3, 37.6, 36.0, 36.0, 35.1, 34.0, 33.9, 27.8, 23.7, 20.7, 17.3, 16.3.

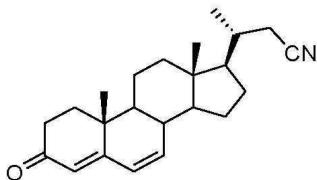
[0424]

[0425] H. (20*S*)-20-(1-메실옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성

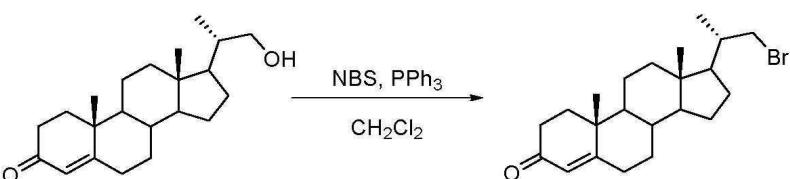
[0426]

[0427] 피리дин(10 mL) 중의 (20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(1.00 g, 3.05 mmol)의 용액에 DMAP(19 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. MsCl(1.18 mL, 15.2 mmol)을 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음조 내에서 냉각시키고 물(10 mL)을 적가하였다. EtOAc(20 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(3×20 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 2 M 수성 HCl(20 mL)로 세척하고, 소듐 설파이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(1.01 g, 82%)을 주황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.12 (2H, brs, C6-CH 및 C7-CH), 5.68 (1H, s, C4-CH), 4.21 (1H, dd, J 9.4, 3.2, C22- CH_2H_b), 4.01 (1H, dd, J 9.4, 6.6, C22- CH_2H_b), 3.01 (3H, s, OS(O₂)CH₃), 2.58 (1H, ddd, J 18.0, 14.4, 5.5, C2- CH_2H_b), 2.49-2.39 (1H, m, C2- CH_2H_b), 2.21 (1H, brt, J 10.5, C8-CH), 2.09-1.80 (5H, m), 1.73 (1H, td, J 13.8, 5.2, C1- CH_2H_b), 1.63-1.53 (1H, m), 1.52-1.18 (7H, m), 1.13 (3H, s, C19-CH₃), 1.12 (3H, d, J 6.1, C21-CH₃), 0.80 (3H, s, C18-CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 199.5, 163.6, 140.9, 128.0, 123.7, 74.8, 53.1, 51.8, 50.6, 43.6, 39.3, 37.7, 37.2, 36.3, 36.0, 33.9, 33.9, 27.5, 23.8, 20.6, 16.9, 16.3, 12.0.

[0428]

I. (20*R*)-20-(1-시아노메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성

[0429]

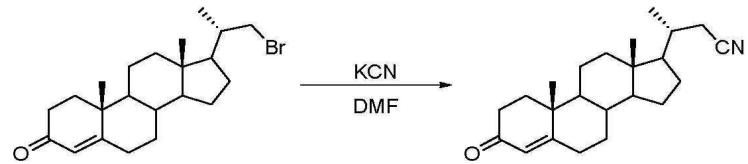
[0430] (i) (20*S*)-20-브로모메틸-4-프레그넨-3-온의 합성

[0431]

[0432] 0 °C에서 CH₂Cl₂(350 mL) 중의 (20*S*)-하이드록시메틸-4-프레그넨-3-온(50 g, 0.15 mol)의 용액에 트리페닐포스핀(43.6 g, 0.17 mol)을 첨가하였다. N-브로모모석신이미드(29.6 g, 0.17 mol)를 분할분으로 첨가하고 반응 혼합물을 18 °C에서 교반하였다. 18 h 후에 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고 트리페닐포스핀(19.8 g, 0.08 mol)에 이어서 N-브로모모석신이미드(13.5 g, 0.08 mol)를 분할분으로 첨가하였다. 혼합물을 18 °C로 가온하였다. 2 h 후에 반응 혼합물을 물(350 mL)로 세척하고 수성상을 CH₂Cl₂(350 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 소듐 비카르보네이트(350 mL)로 세척하고, 수성상을 CH₂Cl₂(100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 소듐 클로라이드(150 mL)로 세척하고, 소듐 설파이트 상에서 건조시키고, 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(47.1 g, 79%)을 황색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 5.72 (1H, s), 3.50 (1H, dd, J = 9.8, 2.7, C22- CH_2H_b), 3.35 (1H, dd, J = 9.8, 5.9, C22- CH_2H_b), 2.45-2.32 (3H, m), 2.27 (1H, ddd, J = 14.6, 4.1, 2.5), 2.04-1.98 (2H, m), 1.91-1.82 (2H, m), 1.72-1.64 (3H, m), 1.56-1.50 (2H, m), 1.43 (1H, qd, J = 13.1, 4.1), 1.33-1.27 (2H, m), 1.22 (1H, dd, J = 13.0, 4.2), 1.20-1.13 (1H, m), 1.18 (3H, s), 1.09 (3H, d, J = 6.4),

1.09–1.00 (2H, m), 0.94 (1H, ddd, $J = 12.3, 10.9, 4.1$), 0.74 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 197.5, 169.3, 121.8, 53.5, 51.6, 51.6, 41.4, 40.4, 37.3, 36.5, 35.7, 33.6, 33.6, 31.9, 30.8, 29.9, 25.5, 22.0, 18.9, 16.6, 15.3, 10.3.

[0433]

(ii) (20R)-시아노메틸-4-프레그넨-3-온의 합성

[0434]

[0435]

DMF(225 mL) 중의 (20S)-20-브로모메틸-4-프레그넨-3-온(15 g, 38.1 mmol)의 혼탁액에 포타슘 시아나이드(7.5 g, 114 mmol)를 첨가하였다. 혼탁액을 80 °C에서 41 h 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. EtOAc(250 mL) 및 물(500 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(2×250 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(250 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(9.7 g, 75%)을 백색 고체로서 제공하였다. δ H (700 MHz, CDCl_3): 5.73 (1H, s, C4-CH), 2.45–2.32 (4H, m), 2.27 (1H, ddd, $J = 14.6, 4.2, 2.7$), 2.24 (1H, dd, $J = 16.8, 7.1$), 2.04–1.99 (2H, m), 1.89–1.78 (3H, m), 1.72–1.65 (2H, m), 1.57–1.51 (2H, m), 1.43 (1H, qd, $J = 13.2, 4.0$), 1.31–1.16 (4H, m), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.7$), 1.11–1.01 (2H, m), 0.94 (1H, ddd, $J = 12.3, 10.7, 4.1$), 0.74 (3H, s); δ C (176 MHz, CDCl_3): 199.5, 171.2, 123.9, 118.9, 55.7, 54.7, 53.6, 42.5, 39.2, 38.5, 35.7, 35.6, 34.0, 33.6, 32.8, 31.9, 28.0, 24.8, 24.1, 20.9, 19.3, 17.4, 12.1.

[0436]

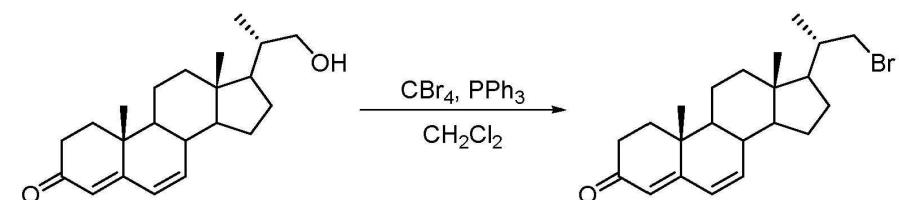
(iii) (20R)-시아노메틸-4,6-프레그나디엔-3-온

[0437]

[0438]

톨루엔(36 mL) 및 아세트산(0.15 mL) 중의 (20R)-시아노메틸-4-프레그嫩-3-온(9.1 g, 26.8 mmol)의 혼탁액에 *p*-클로라닐(7.2 g, 39.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 중에 90 분 동안 가열한 후에 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼탁액을 톨루엔(25 mL)으로 세척하면서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 실리카 젤 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc)에 의해 정제하였다. 이어서, 재료를 아세톤(35 mL) 및 메탄올(23 mL)에 용해시키고 0.5 M 수성 NaOH(200 mL)를 적가하였다. 물(100 mL)을 첨가하고, 생성되는 고체를 물(2×50 mL) 및 2:1 아세톤:물(2×20 mL)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 진공 중에 건조시켜 목적 산물(5.4 g, 60%)을 연갈색 고체로서 제공하였다. δ H (700 MHz, CDCl_3): 6.11 (2H, s), 5.67 (1H, s), 2.57 (1H, ddd, $J = 18.0, 14.4, 5.4$), 2.45–2.42 (1H, m), 2.37 (1H, dd, $J = 16.7, 3.7$), 2.25 (1H, dd, $J = 16.7, 7.2$), 2.01 (1H, t, $J = 10.4$), 2.03 (1H, dt, $J = 12.8, 3.3$), 2.00 (1H, ddd, $J = 13.2, 5.4, 2.1$), 1.96–1.91 (1H, m), 1.88–1.81 (1H, m), 1.74–1.70 (1H, m), 1.58 (1H, dq, $J = 13.4, 3.6$), 1.44 (1H, qd, $J = 4.4, 3.9$), 1.36–1.20 (7H, m), 1.18 (3H, d, $J = 6.7$), 1.11 (3H, s), 0.79 (3H, s); δ C (176 MHz, CDCl_3): 199.6, 163.67, 140.8, 128.1, 123.7, 118.8, 54.6, 53.2, 50.5, 43.5, 39.1, 37.6, 36.0, 33.9, 33.9, 33.5, 28.0, 24.8, 23.6, 20.6, 19.3, 16.3, 12.0.

[0439]

J. (20S)-20-(1-브로모메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성

[0440]

[0441] 무수 CH₂Cl₂(10 mL) 중의 (20*S*)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(1.00 g, 3.05 mmol)의 용액에 사브롬화탄소(1.52 g, 4.57 mmol)를 첨가하였다. 트리페닐포스핀(1.20 g, 4.57 mmol)을 첨가하고 혼합물을 환류 중에 2 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 물(20 mL)을 첨가하였다. 충을 분리하고, 유기층을 5% 수성 NaHCO₃(20 mL), 10% 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0-25% 아세톤)에 의해 정제하여 목적 산물(980 mg, 82%)을 밝은 황색 결정질 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz, CDCl₃): 6.09-6.00 (2H, m, C6-CH 및 C7-CH), 5.59 (1H, s, C4-CH), 3.43 (1H, dd, J 9.8, 2.7, C22-CH_aH_b), 3.29 (1H, dd, J 9.8, 5.8, C22-CH_aH_b), 2.50 (1H, ddd, J 17.9, 14.4, 5.4, C2-CH_aH_b), 2.40-2.30 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2.13 (1H, brt, J 9.8, C8-CH), 2.01-1.57 (5H, m), 1.55-1.45 (1H, m), 1.44-1.10 (8H, m), 1.05 (3H, s, C19-CH₃), 1.03 (3H, d, J 6.5, C21-CH₃), 0.72 (3H, s, C18-CH₃); δC (100 MHz, CDCl₃): 199.2, 163.6, 141.0, 127.9, 123.6, 53.5, 53.1, 50.6, 43.4, 43.3, 39.2, 37.7, 37.6, 36.0, 33.9, 33.9, 27.4, 23.6, 20.6, 18.6, 16.3, 12.3.

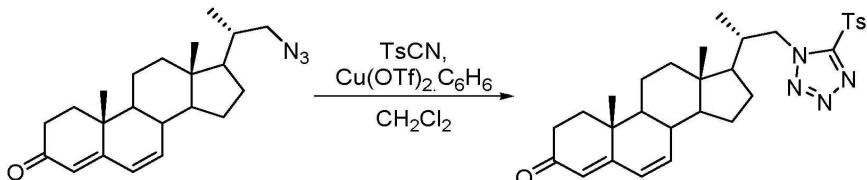
[0442] K. 23-에톡시포르밀-3-옥소-4,6-콜라디엔-24-오산 에틸 에스테르의 합성



[0443]

[0444] 소듐 하이드라이드(광유 중의 60% 분산액, 226 mg, 5.64 mmol)를 무수 THF(10 mL)에 혼탁시키고 혼합물을 0 °C로 냉각시켰다. 디에틸 말로네이트(1.17 mL, 7.68 mmol)를 적가하고 혼합물을 0 °C에서 15 분 동안 교반하였다. 무수 THF(10 mL) 중의 (20*S*)-20-(브로모메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온(1.00 g, 2.56 mmol)의 용액을 적가하고 반응 혼합물을 환류 중에 18 h 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 물(10 mL)을 첨가하였다. EtOAc(25 mL)를 첨가하고 충을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(3×50 mL)로 추출하고, 유기층을 합하여 10% 수성 NaCl(50 mL)로 세척하고, 소듐 셀레이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0-25% 아세톤)에 의해 정제하여 목적 산물(1.00 g, 83%)을 투명한 오일로서 제공하였다. δH (400 MHz, CDCl₃): 6.17-6.07 (2H, m, C6-CH 및 C7-CH), 5.67 (1H, s, C4-CH), 4.29-4.14 (4H, m, 2x C(O)OCH₂), 3.44 (1H, dd, J 10.9, 3.7, EtO₂CCH), 2.57 (1H, ddd, J 17.9, 14.4, 5.4, C2-CH_aH_b), 2.43 (1H, dddd, J 17.8, 5.1, 2.0, 0.8, C2-CH_aH_b), 2.24-2.12 (2H, m), 2.10-1.93 (3H, m), 1.87-1.77 (1H, m), 1.71 (1H, td, J 16.2, 5.2, C1-CH_aH_b), 1.59-1.35 (4H, m), 1.34-1.14 (12H, m), 1.11 (3H, s, C18-CH₃), 0.96 (3H, d, J 6.2, C21-CH₃), 0.75 (3H, s, C19-CH₃); δC (100 MHz, CDCl₃): 199.5, 170.0, 169.6, 163.8, 141.3, 127.9, 123.6, 61.4, 61.2, 56.2, 53.4, 50.6, 49.8, 43.5, 39.5, 37.7, 36.1, 35.0, 34.3, 34.0, 33.9, 28.0, 23.7, 20.7, 18.2, 16.3, 14.2, 14.1, 11.9.

[0445] L. (20*S*)-20-(5-토실테트라졸-1-일)메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



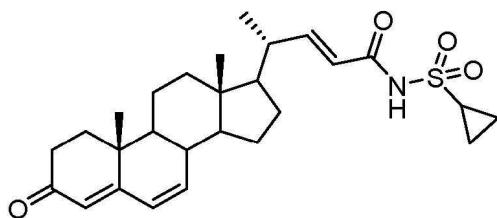
[0446]

[0447] CH₂Cl₂(5 mL) 중의 (20*S*)-아지도메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(500 mg, 1.41 mmol)의 용액에 *p*-톨루엔설포닐 시아나이드(282 mg, 1.55 mmol)를 첨가하였다. 구리(I) 트리플루오로메탄설포네이트 벤젠 착물(71 mg, 0.141 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18 h 동안 교반하였다. *p*-톨루엔설포닐 시아나이드(128 mg, 0.708 mmol) 및 구리(I) 트리플루오로메탄설포네이트 벤젠 착물(71 mg, 0.141 mmol)이 첨가된 톨루엔(5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 24 h 동안 60 °C로 가열하였다. 물(10 mL) 및 CH₂Cl₂(30 mL)를 첨가하고 충을 분리하였다. 유기층을 10%

수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2% 수성 NaHCO_3 ($2 \times 20 \text{ mL}$), 10% 수성 NaCl (20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵坦 중의 0~50% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(381 mg , 50%)을 밝은 황색 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz , CDCl_3): 8.03~7.97 (2H, m, ArH), 7.46 (2H, m, ArH), 6.14 (2H, brs, C6-CH 및 C7-CH), 5.69 (1H, s, C4-CH), 4.80 (1H, dd, J 13.4, 3.9, C22- CH_aH_b), 4.45 (1H, dd, J 13.4, 10.5, C22- CH_aH_b), 2.26~2.53 (1H, m), 2.51 (3H, s, ArCH_3), 2.49~2.28 (2H, m), 2.24 (1H, appt, J , 10.5), 2.13~1.97 (2H, m), 1.96~1.87 (1H, m), 1.79~1.63 (2H, m), 1.53~1.18 (8H, m), 1.13 (3H, s, C19- CH_3), 0.89 (3H, d, J 6.6, C21- CH_3), 0.86 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 MHz , CDCl_3): 199.5, 163.6, 147.5, 140.8, 134.3, 130.4, 129.3, 128.1, 123.7, 55.1, 53.9, 53.2, 50.7, 44.0, 39.4, 37.8, 37.6, 36.0, 33.9, 33.9, 31.9, 27.5, 23.8, 22.7, 21.9, 20.6, 16.5, 16.3, 12.0.

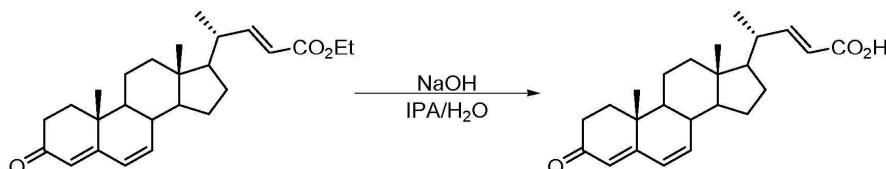
[0448]

M. N -(($22E$)-3,24-디옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-일)사이클로프로필 설품아미드의 합성



[0449]

[0450] (i) $(22E)$ -3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산의 합성

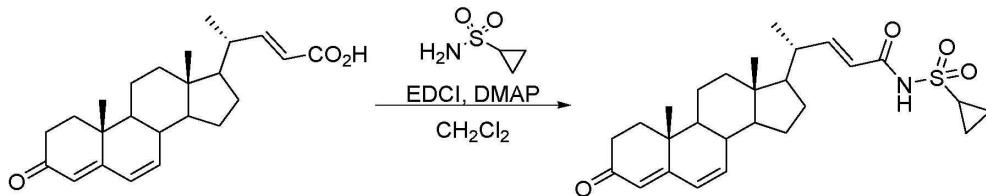


[0451]

$(22E)$ -3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산 에틸 에스테르(10 g , 25.2 mmol)를 IPA(100 mL)에 혼탁시키고 혼합물을 60°C 로 가열하였다. 0.5 M 수성 NaOH (60 mL , 30 mmol)를 첨가하고 혼합물을 60°C 에서 3 h 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고 EtOAc (250 mL)를 첨가하였다. 2 M 수성 HCl 을 사용하여 혼합물을 pH 1까지 산성화하고, 추가의 EtOAc (100 mL)를 첨가하였다. 층을 분리하고, 유기층을 물($3 \times 100 \text{ mL}$)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 가열하면서 EtOAc (200 mL)에 용해시킨 후에 18 h 동안 -20°C 로 냉각시켰다. 형성된 고체를 EtOAc (20 mL)로 세척하면서 여과하였다. 이어서, 고체를 감압 하에 건조시켜 목적 산물(4.55 g , 49%)을 황갈색 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz , CDCl_3): 6.94 (1H, dd, J 15.6, 9.0, C23-CH), 6.11 (2H, brs, C6-CH 및 C7-CH), 5.77 (1H, dd, J 15.6, 0.6, C22-CH), 5.68 (1H, s, C4-CH), 2.58 (1H, ddd, J 18.0, 14.4, 5.4, C2- CH_aH_b), 2.51~2.40 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2.40~2.28 (1H, m), 2.21 (1H, appt, J 10.1), 2.10~1.95 (2H, m), 1.89~1.65 (3H, m), 1.64~1.53 (1H, m), 1.53~1.39 (1H, m), 1.38~1.18 (7H, m), 1.12 (3H, s, C19- CH_3), 1.12 (3H, d, J 6.6, C21- CH_3), 0.81 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 MHz , CDCl_3): 199.7, 171.8, 163.9, 156.9, 141.1, 128.0, 123.6, 118.6, 54.7, 53.2, 50.7, 43.7, 39.7, 39.3, 37.7, 36.1, 33.9, 33.9, 27.8, 23.7, 20.6, 19.1, 16.3, 12.1.

[0453]

[0453] (ii) N -(($22E$)-3,24-디옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-일)사이클로프로필설품아미드의 합성

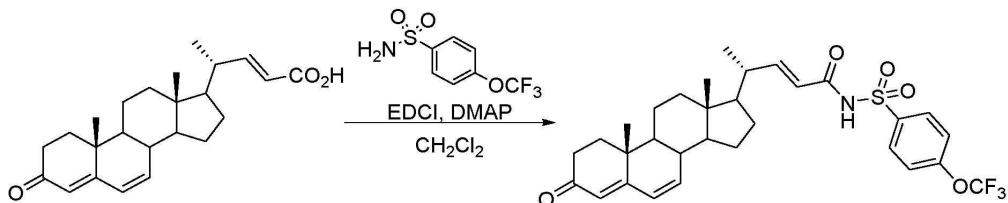


[0454]

CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 $(22E)$ -3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산(2.00 g , 5.43 mmol)의 용액에 EDCI(1.69 g , 10.9 mmol) 및 DMAP(1.33 g , 10.9 mmol)를 첨가하였다. 사이클로프로판 설품아미드(1.97 g , 16.3 mmol)를 첨가하고

반응 혼합물을 실온에서 22 h 동안 교반하였다. 물(25 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2×25 mL)로 추출하고, 유기층을 합하여 2 M 수성 HCl(20 mL), 10% 수성 NaCl(10 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(톨루엔 중의 0-10% 아세톤)에 의해 정제하여 목적 산물(1.68 g, 66%)을 미색 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz, CDCl_3): 8.90 (1H, s, NH), 6.95 (1H, dd, J 15.5, 9.0, C23-CH), 6.11 (2H, brs, C6-CH 및 C7-CH), 5.86 (1H, dd, J 15.5, 0.5, C22-CH), 5.68 (1H, s, C4-CH), 3.00 (1H, dddd, J 12.8, 9.5, 8.1, 4.8, SO_2CH), 2.64 (1H, ddd, J 18.1, 14.4, 5.4, C2- CH_aH_b), 2.51-2.41 (1H, m, C2- CH_aH_b), 2.40-2.28 (1H, m), 2.25-2.15 (1H, m), 2.09-1.96 (2H, m), 1.85-1.64 (3H, m), 1.63-1.52 (1H, m), 1.51-1.17 (9H, m), 1.17-1.07 (5H, m), 1.12 (3H, s, C19- CH_3), 0.80 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 MHz, CDCl_3): 200.0, 164.2, 164.1, 155.5, 141.3, 127.9, 123.6, 119.4, 54.7, 53.2, 50.6, 43.8, 39.8, 39.3, 37.8, 36.1, 33.9, 33.9, 31.5, 28.1, 23.7, 20.6, 19.1, 16.3, 12.2, 6.3, 6.3.

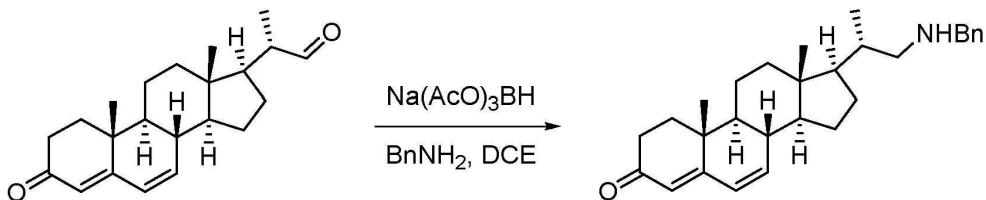
[0456] N. *N*-(*(22E*)-3,24-디옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드의 합성



[0457]

[0458] CH_2Cl_2 (40 mL) 중의 (*22E*)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산(2.00 g, 5.43 mmol)의 용액에 EDCI(1.69 g, 10.9 mmol) 및 DMAP(1.33 g, 10.9 mmol)를 첨가하였다. 4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드(3.93 g, 16.3 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 22 h 동안 교반하였다. 물(25 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 (2×25 mL)로 추출하고, 유기층을 합하여 2 M 수성 HCl(20 mL), 10% 수성 NaCl(10 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 일부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물을 미색 고체로서 제공하였다. δH (400 MHz, MeOD): 8.16-8.11 (2H, m, ArH), 7.52-7.46 (2H, m, ArH), 6.82 (1H, dd, J 15.4, 9.0, C23-CH), 6.20 (1H, brdd, J 9.8, 1.4, C6-CH), 6.15 (1H, dd, J 9.9, 1.4, C7-CH), 5.82 (1H, dd, J 15.4, 0.7, C22-CH), 5.64 (1H, s, C4-CH), 2.62 (1H, ddd, J 18.2, 14.5, 5.4, C2- CH_aH_b), 2.42-2.20 (3H, m), 2.12-1.98 (2H, m), 1.88-1.63 (3H, m), 1.63-1.55 (1H, m), 1.49 (1H, dd, J 12.6, 3.8), 1.40-1.18 (7H, m), 1.14 (3H, s, C19- CH_3), 1.08 (3H, d, J 6.6, C21- CH_3), 0.81 (3H, s, C18- CH_3); δC (100 MHz, MeOD): 202.3, 167.2, 165.9, 156.7, 154.0, 143.3, 139.7, 131.8, 128.8, 123.9, 123.0 (q, J 254), 121.9, 120.6, 56.0, 54.6, 52.2, 44.9, 40.9, 40.6, 39.1, 37.4, 35.0, 34.7, 30.2, 29.0, 24.7, 21.7, 19.5, 16.6, 12.5.

[0459] O. *(20S)*-(*N*-벤질)아미노메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 합성



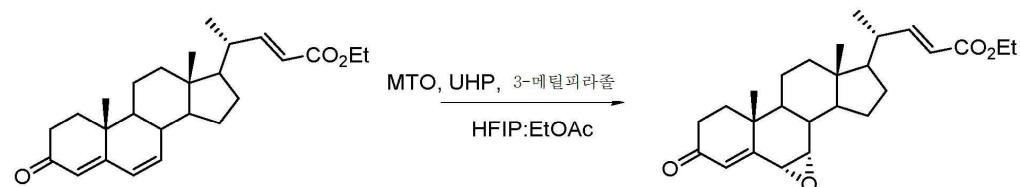
[0460]

[0461] 아르곤 분위기 하에 (*20S*)-포르밀-프레그나-4,6-디엔-3-온(98 mg, 0.30 mmol) 및 벤질아민($21 \mu\ell$, 0.30 mmol)을 1,2-디클로로에탄(1.0 mL)에 용해시켰다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(96 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20 °C에서 2 h 동안 교반한 후, 소듐 비카르보네이트 수용액(5%, 2 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(10 mL) 및 물(5 mL)로 희석하였다. 수성상을 분리하고 EtOAc(2 X 5 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 컬럼 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 (*20S*)-(N-벤질)아미노메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온을 베이지색 분말(51 mg, 41% 수율)로서 수득하였다. R_f 0.15 (EtOAc);

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (4H, d, J 4.5, Bn-CH), 7.29–7.23 (1H, m, Bn-CH), 6.15 (1H, d, J 10.2, C6), 6.11 (1H, dd, J 9.6, 2.0, C7H), 5.68 (1H, s, C4H), 3.84 (1H, d, J 13.1, Bn-CH_aH_b), 3.75 (1H, d, J 13.1, Bn-CH_aH_b), 2.69 (1H, dd, J 11.6, 3.0, C22H_aH_b), 2.58 (1H, ddd, J 17.2, 14.5, 5.3, C2H_aH_b), 2.44 (1H, dd, J 17.4, 4.4, C2H_aH_b), 2.35 (1H, dd, J 11.5, 8.3, C22H_aH_b), 2.20 (1H, t, J 10.7, H8), 2.07 (1H, dt, J 12.6, 3.0), 2.04–1.97 (1H, m, C1H_aH_b), 1.92–1.68 (3H, m), 1.68–1.60 (1H, m, C20H), 1.60–1.52 (1H, m), 1.44 (1H, qd, J 12.8, 3.9), 1.40–1.18 (7H, m), 1.13 (3H, s, C18H), 1.04 (3H, d, J 6.6, C21H), 0.78 (3H, s, C19H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ = 199.7, 164.0, 141.4, 140.5, 128.4, 128.1, 127.8, 126.9, 123.5, 54.9, 54.2, 54.0, 53.3, 50.7, 43.5, 39.5, 37.7, 36.5, 36.0, 34.0, 33.9, 27.9, 23.8, 20.7, 17.8, 16.3, 12.0.

[0462] 실시예 2 - 일반식 (IA)의 화합물의 제조

A. (6 α , 7 α , 22E)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-오산 에틸 에스테르를 형성하기 위한, 메틸트리옥소레늄을 사용하는 (22E)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산 에틸 에스테르의 에폭시화



[0464]

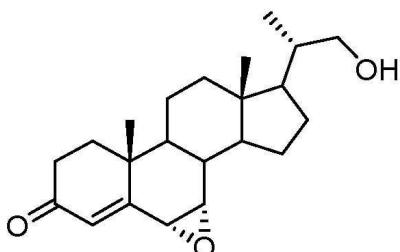
[0465] HFIP(20 mL, 4 부피) 및 EtOAc(10 mL, 2 부피) 중의 (22E)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-오산 에틸 에스테르 (5.00 g, 12.6 mmol)의 용액에 MTO(37 mg, 0.126 mmol) 및 3-메틸파라졸(122 μ L, 1.51 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 5 °C로 냉각시켰다. UHP(1.30 g, 13.9 mmol)를 분할분으로 첨가하고 혼합물을 5 °C에서 24 h 동안 교반하였다. 24 h 후에, MTO(37 mg, 0.126 mmol) 및 UHP(1.30 g, 13.9 mmol)의 제2 첨가를 수행하고 반응 혼합물을 5 °C에서 18 h 동안 교반하였다. 이어서, 온도를 < 25 °C로 유지하면서 12% 수성 NaHSO₃(15 mL)을 분할분으로 첨가함으로써 반응을 켄칭하였다. 모든 퍼옥사이드가 켄칭되었음을 보장하기 위해, 주위 온도로 가온하면서 혼합물을 0.5 h 동안 교반하였다. 물(12.5 mL) 및 EtOAc(5 mL)를 첨가하고 층을 분리하였다. 유기상을 5% 수성 NaHCO₃(20 mL), 물(20 mL)로 세척한 후, 감압 하에 농축하였다. 비정제 재료(5.72 g)를 EtOAc(15 mL)로부터 결정화하였다.

[0466] 화학식 (II)의 화합물의 추가의 에폭시화 반응

[0467] 일반 절차 A: MTO 촉매 에폭시화

[0468] EtOAc(2 vol) 및 HFIP(4 vol) 중의 일반식 (II)의 화합물(1 eq.) 및 MTO(1 mol%)의 용액에 3-메틸파라졸(0.12 eq.)을 첨가하고 혼합물을 5 °C로 냉각시켰다. UHP(1.1 eq)를 첨가하고, TLC 분석에 의해 완료된 것으로 간주될 때까지 혼합물을 18–50 h 동안 교반하였다. 이어서, 12% 수성 NaHSO₃(3 vol)의 첨가로 반응 혼합물을 켄칭한 후, 물(2.5 vol)과 EtOAc(1 vol) 사이에 분배하였다. 상을 분리하고 유기상을 5% 수성 NaHCO₃(4 vol) 및 물(4 vol)로 세척하였다. 감압 하의 농축 후에 비정제 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 헵탄:EtOAc 구배로 용출 시킴)에 의해 정제하였다.

[0469] B. (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-하이드록시메틸-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20S)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화



[0470]

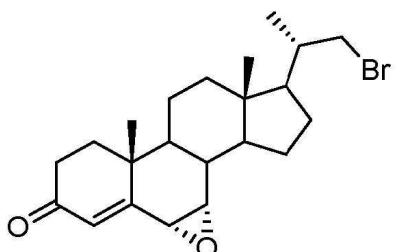
[0471] 일반 절차 A에 따라 MTO를 사용하여 (20S)-20-하이드록시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(500 mg, 1.52 mmol)을 에폭시화하여 표제 화합물(210 mg, 40%)을 얇은 황색 고체로서 수득하였다.

[0472]

δ H (400 MHz, CDCl₃) ; 6.11 (1H, s, C4-CH), 3.66 (1H, dd, J 10.4, 3.3, C22-CH_aH_b), 3.45 (1H, d, J 3.7, C6-CH), 3.42-3.32 (2H, m, C7-CH 및 C22-CH_aH_b), 2.56 (1H, ddd, J 18.2, 14.1, 5.5, C2-CH_aH_b), 2.45 (1H, dddd, J 18.0, 5.3, 2.0, 0.8, C2-CH_aH_b), 2.02 (1H, dt, J 12.8, 2.7, C12-CH_aH_b), 1.98-1.83 (4H, m), 1.71 (1H, td, J 13.6, 5.5, C1-CH_aH_b), 1.65-1.16 (10H, m), 1.10 (3H, s, C19-CH₃), 1.06 (3H, d, J 6.6, C21-CH₃), 0.77 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, CDCl₃) ; 198.3, 162.7, 131.1, 67.8, 54.6, 52.5, 52.5, 51.1, 43.2, 40.6, 39.2, 38.8, 35.6, 34.7, 34.1, 33.9, 27.8, 23.8, 19.9, 17.2, 16.7, 11.9.

[0473]

C. (6 α , 7 α , 20S)-20-(1-브로모메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20S)-20-(1-브로모메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화



[0474]

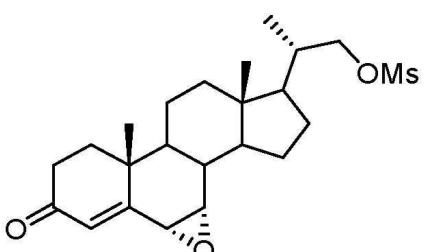
[0475] 일반 절차 A에 따라 MTO를 사용하여 (20S)-20-(1-브로모메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온(500 mg, 1.28 mmol)을 에폭시화하여 표제 화합물(290 mg, 56%)을 얇은 갈색 고체로서 수득하였다.

[0476]

δ H (400 MHz, CDCl₃) ; 6.12 (1H, s, C4-CH), 3.52 (1H, dd, J 9.8, 2.6, C22-CH_aH_b), 3.46 (1H, d, J 3.7, C6-CH), 3.39-3.17 (2H, m, C7-CH 및 C22-CH_aH_b), 2.56 (1H, ddd, J 18.1, 14.0, 5.4, C2-CH_aH_b), 2.47 (1H, dddd, J 18.0, 5.5, 2.2, 0.9, C2-CH_aH_b), 2.05-1.84 (5H, m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.58-1.46 (1H, m), 1.44-1.19 (7H, m), 1.11 (3H, d, J 6.3, C21-CH₃), 1.10 (3H, s, C19-CH₃), 0.78 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, CDCl₃) ; 198.2, 162.6, 131.2, 54.5, 53.5, 52.5, 51.2, 43.1, 43.0, 40.6, 39.0, 37.8, 35.6, 34.7, 34.1, 33.9, 27.6, 34.6, 19.9, 18.6, 17.2, 12.2.

[0477]

D. (6 α , 7 α , 20S)-20-(1-메실옥시메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20S)-20-(1-메실옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화

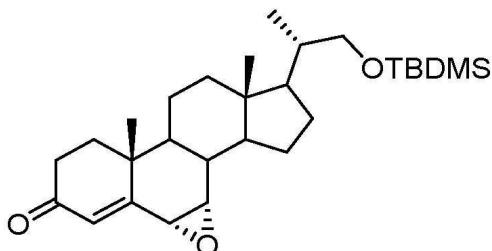


[0478]

[0479] 일반 절차 A에 따라 MTO를 사용하여 (20*S*)-20-(1-메실옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온(500 mg, 1.24 mmol)을 에폭시화하여 표제 화합물(460mg, 88%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0480] δ H (400 MHz, CDCl₃): 6.12 (1H, s, C4-CH), 4.22 (1H, dd, J 9.4, 3.2, C22-CH_aH_b), 3.99 (1H, dd, J 9.4, 6.9, C22-CH_aH_b), 3.46 (1H, brd, J 3.7, C6-CH), 3.34 (1H, brd, J 3.6, C7-CH), 3.01 (3H, s, OS(O₂)CH₃), 2.56 (1H, ddd, J 18.2, 14.1, 5.5, C2-CH_aH_b), 2.50-2.41 (1H, m), 2.05-1.80 (6H, m), 1.72 (1H, td, J 13.6, 5.6, C1-CH_aH_b), 1.65-1.17 (8H, m), 1.11 (3H, d, J 6.5, C21-CH₃), 1.10 (3H, s, C19-CH₃), 0.76 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, CDCl₃): 198.2, 162.5, 131.2, 74.7, 54.5, 52.5, 51.8, 51.1, 43.3, 40.6, 39.1, 37.3, 36.4, 35.6, 34.7, 34.1, 33.9, 27.7, 23.7, 19.9, 17.2, 16.8, 11.9.

[0481] E. (6 *a*, 7 *a*, 20*S*)-20-(1-*tert*-부틸디메틸실릴옥시메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20*S*)-20-(1-*tert*-부틸디메틸실릴옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화

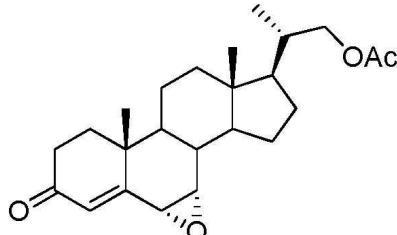


[0482]

[0483] 일반 절차 A에 따라 MTO를 사용하여 (20*S*)-20-(1-*tert*-부틸디메틸실릴옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온(500 mg, 1.13 mmol)을 에폭시화하여 표제 화합물(100mg, 19%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다.

[0484] δ H (400 MHz, CDCl₃): 6.11 (1H, s, C4-CH), 3.58 (1H, dd, J 9.6, 3.3, C22-CH_aH_b), 3.45 (1H, d, J 3.7, C6-CH), 3.42 (1H, brd, J 3.5, C7-CH), 3.28 (1H, dd, J 9.6, 7.2, C22-CH_aH_b), 2.55 (1H, ddd, J 18.2, 14.1, 5.5, C2-CH_aH_b), 2.49-2.40 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2.02 (1H, td, J 12.8, 3.0, C12-CH_aH_b), 1.98-1.82 (4H, m), 1.71 (1H, td, J 13.6, 5.5, C1-CH_aH_b), 1.61-1.14 (9H, m), 1.10 (3H, s, C19-CH₃), 1.00 (3H, d, J 6.6, C21-CH₃), 0.89 (9H, s, SiC(CH₃)₃), 0.75 (3H, s, C18-CH₃), 0.06 (6H, d, J 0.6, 2x SiCH₃); δ C (100 MHz, CDCl₃): 198.3, 162.8, 131.1, 67.7, 54.7, 52.6, 52.3, 51.1, 43.1, 40.7, 39.2, 39.0, 35.6, 34.7, 34.1, 33.9, 27.8, 26.0, 26.0, 26.0, 23.8, 19.9, 18.4, 17.2, 16.9, 11.9, -5.3, -5.4.

[0485] F. (6 *a*, 7 *a*, 20*S*)-20-아세톡시메틸-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20*S*)-20-아세톡시메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화



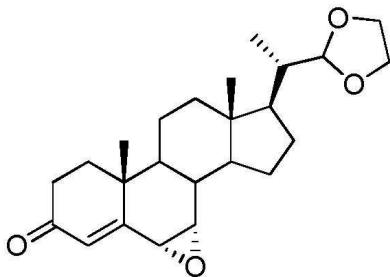
[0486]

[0487] MTO 촉매 에폭시화에 대한 일반 절차에 따라 200 g 규모로 산물을 제조하여, 50% 수율(105 g)로 황갈색 고체로서 단리하였다.

[0488] 1 H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (1H, s), 4.09 (1H, dd, J 10.7, 3.4), 3.79 (1H, dd, J 10.7, 7.4), 3.45 (1H, d, J 3.7), 3.34 (1H, d, J 3.5), 2.55 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.02-1.85 (5H, m), 1.78-1.68 (2H, m), 1.55-1.20 (8H, m), 1.10 (3H, s), 1.02 (3H, d, J 6.6), 0.76 (3H, s); 13 C NMR (175 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 171.3, 162.7, 131.1, 69.3, 54.6, 52.5, 52.4, 51.1, 43.2, 40.6, 39.1, 35.8,

35.6, 34.6, 34.1, 33.9, 27.7, 23.7, 21.0, 19.9, 17.2, 17.1, 11.8.

[0489] G. (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온(실시예 1F)의 에폭시화

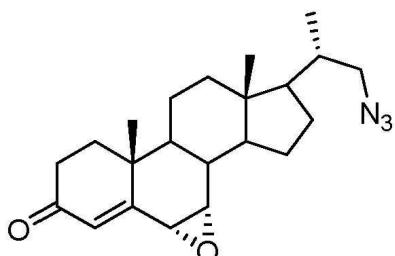


[0490]

아르곤 하에 (20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온(3.15 g, 8.5 mmol) 및 BHT(57 mg, 0.26 mmol)를 플라스크에 투입한 후, EtOAc(8 vol, 25 mL) 및 물(2.5 vol, 7.9 mL)을 투입하고, 혼합물을 80 °C로 가열하였다. EtOAc(5 vol, 16 mL) 중의 mCPBA 70%(3.69 g, 15 mmol)를 10 분에 걸쳐 적가한 후에 반응 혼합물을 70 °C에서 1 h 동안 교반하였다(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화 함). 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 1M 수성 NaOH(3×50 mL) 및 10% 수성 Na₂S₂O₃(3×50 mL)으로 세척하였다. 퍼옥사이드에 대한 음성 시험 후에 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-4-엔-3-온을 백색 결정질 고체(1.15 g)로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.31 (1H, s), 4.85 (1H, d, J 2.0), 4.0-3.8 (2H, m), 3.45 (1H, d, J 3.7), 3.35 (1H, d, J 3.6), 2.59-2.43 (2H, m), 2.05 - 1.68 (8H, m), 1.55 - 1.20 (10H, m), 1.10 (3H, s), 0.93 (3H, d, J 6.6), 0.75 (3H, s). ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 198.6, 163.0, 131.0, 105.9, 65.2, 65.0, 54.7, 52.5, 51.9, 50.8, 43.4, 40.6, 39.3, 39.0, 35.6, 34.6, 34.1, 33.8, 27.4, 23.8, 19.9, 17.2, 11.6, 11.6.

[0492]

H. (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-아지도메틸-프레그나-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20S)-아지도메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화



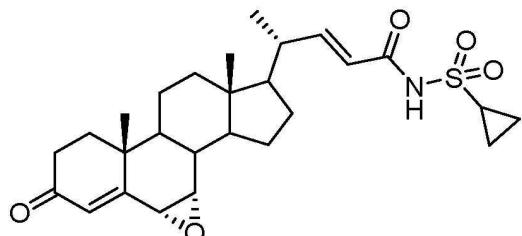
[0493]

아르곤 분위기 하에 10 °C에서 HFIP(0.8 mL) 중의 (20S)-아지도메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온(203 mg, 0.598 mmol) 및 3-메틸파라졸(3 μL, 0.04 mmol)의 용액에, MTO(3.2 mg, 0.013 mmol) 및 UHP(64 mg, 0.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10 °C에서 2 h 동안 교반하고, 5% 소듐 비설파이트 수용액(1.0 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(10 mL)로 희석하고 물(10 mL) 및 10% 소듐 비카르보네이트 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기상을 분리하고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄-EtOAc, 3:2 헵탄:EtOAc 중의 R_f = 0.42)에 의해 정제하여 목적 산물(99 mg, 47%)을 백색 분말로서 수득하였다.

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (1H, s, C4-CH), 3.46 (1H, d, J = 3.7, C6-CH), 3.39 (1H, dd, J = 11.9, 3.3, C22-CH_aH_b), 3.34 (1H, d, J = 3.7, C7-CH), 3.06 (1H, dd, J = 11.9, 7.5, C22-CH_aH_b), 2.55 (1H, ddd, J = 18.0, 14.3, 5.5, C2-CH_aH_b), 2.48-2.44 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2.00 (1H, dt, J = 11.9, 3.3), 1.97-1.90 (3H, m), 1.87 (1H, td, J = 10.8, 1.4, C8-CH), 1.74-1.63 (2H, m), 1.53 (1H, dq, J = 12.7, 3.5), 1.49-1.45 (1H, m), 1.41-1.23 (5H, m), 1.22 (1H, td, J = 12.7, 3.5), 1.10 (3H, s, C18-CH₃), 1.06 (3H,

d, $J = 6.6$, C21-CH₃), 0.78 (3H, s, C19-CH₃). ¹³C NMR (140 MHz, CDCl₃): $\delta = 198.3$, 162.6, 131.1, 57.9, 54.6, 52.9, 52.5, 51.2, 43.2, 40.6, 39.1, 36.9, 35.6, 34.6, 34.1, 33.9, 28.0, 23.7, 19.9, 17.7, 17.2, 11.9.

[0495] I. *N*-(6 α , 7 α , 22 E)-3,24-디옥소-6,7-에폭시-4,22-콜라디엔-24-일)사이클로프로필설폰아미드를 형성하기 위한 *N*-(22 E)-3,24-디옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-일)사이클로프로필설폰아미드의 에폭시화



[0496]

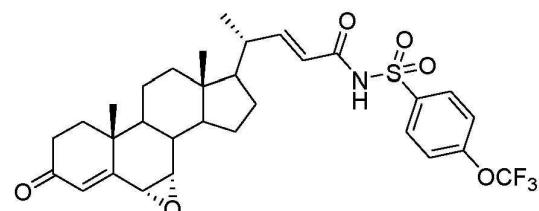
MTO 촉매 에폭시화에 대한 일반 절차에 따라 1 g 규모로 산물을 제조하여, 68% 수율(697 mg)로 미색 고체로서 단리하였다.

[0498]

δ H (400 MHz, CDCl₃): 8.69 (1H, brs, NH), 6.93 (1H, dd, J 15.4, 9.6, C23-CH), 6.12 (1H, s, C4-CH), 5.83 (1H, m, C22-CH), 3.47 (1H, d, J 14.7, C6-CH), 3.36-3.32 (1H, m, C7-CH), 3.00 (1H, dddd, J 12.8, 9.5, 8.1, 4.8, SO₂CH), 2.67-2.40 (2H, m), 2.39-2.27 (1H, m), 2.09-1.64 (7H, m), 1.62-1.18 (11H, m), 1.11 (3H, d, J 6.1, C21-CH₃), 1.10 (3H, s, C19-CH₃), 0.78 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, CDCl₃): 198.6, 164.0, 162.8, 156.6, 131.1, 119.3, 54.6, 54.5, 52.6, 51.2, 43.4, 40.6, 39.8, 39.1, 35.6, 34.6, 34.1, 33.9, 31.5, 28.2, 23.7, 19.9, 19.1, 17.2, 12.1, 6.3, 6.3.

[0499]

J. *N*-(6 α , 7 α , 22 E)-3,24-디옥소-6,7-에폭시-4,22-콜라디엔-24-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드를 형성하기 위한 *N*-(22 E)-3,24-디옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-일)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드의 에폭시화



[0500]

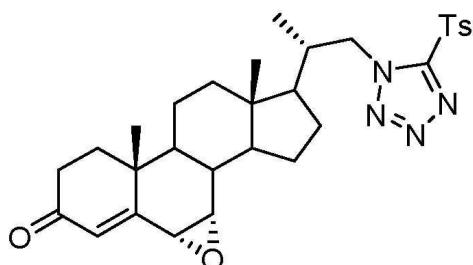
MTO 촉매 에폭시화에 대한 일반 절차에 따라 1 g 규모로 산물을 제조하여, 5% 수율(50 mg)로 무색 고체로서 단리하였다.

[0502]

δ H (400 MHz, MeOD): 8.17-8.09 (2H, m, ArH), 7.52-7.46 (2H, m, ArH), 6.82 (1H, dd, J 15.4, 8.9, 3.7, C23-CH), 6.07 (1H, s, C4-CH), 5.84 (1H, dd, J 15.4, 0.7, C22-CH), 3.49 (1H, d, J 3.8, C6-CH), 3.37-3.33 (1H, m, C7-CH), 2.62 (1H, ddd, J 18.2, 14.6, 5.6, C2-CH_aH_b), 2.44-2.27 (2H, m), 2.08-1.88 (3H, m), 1.85-1.60 (2H, m), 1.60-1.49 (1H, m), 1.48-1.17 (9H, m), 1.12 (3H, s, C19-CH₃), 1.07 (3H, d, J 6.6, C21-CH₃), 0.80 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, MeOD): 201.0, 166.2, 166.1, 156.5, 153.9, 139.8, 131.8, 131.4, 122.0, 121.7 (q, J 256), 120.8, 55.9, 55.7, 53.6, 52.8, 44.6, 42.3, 41.0, 40.5, 36.9, 35.9, 35.2, 35.0, 29.2, 24.6, 21.0, 19.5, 17.3, 12.4.

[0503]

K. (6 α , 7 α , 20S)-20-(5-토실태트라졸-1-일)메틸-6,7-에폭시-프레그나-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20S)-20-(5-토실태트라졸-1-일)메틸-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화



[0504]

[0505] MTO 촉매 에폭시화에 대한 일반 절차에 따라 300 mg 규모로 산물을 제조하여, 33% 수율(103 mg)로 무색 고체로서 단리하였다.

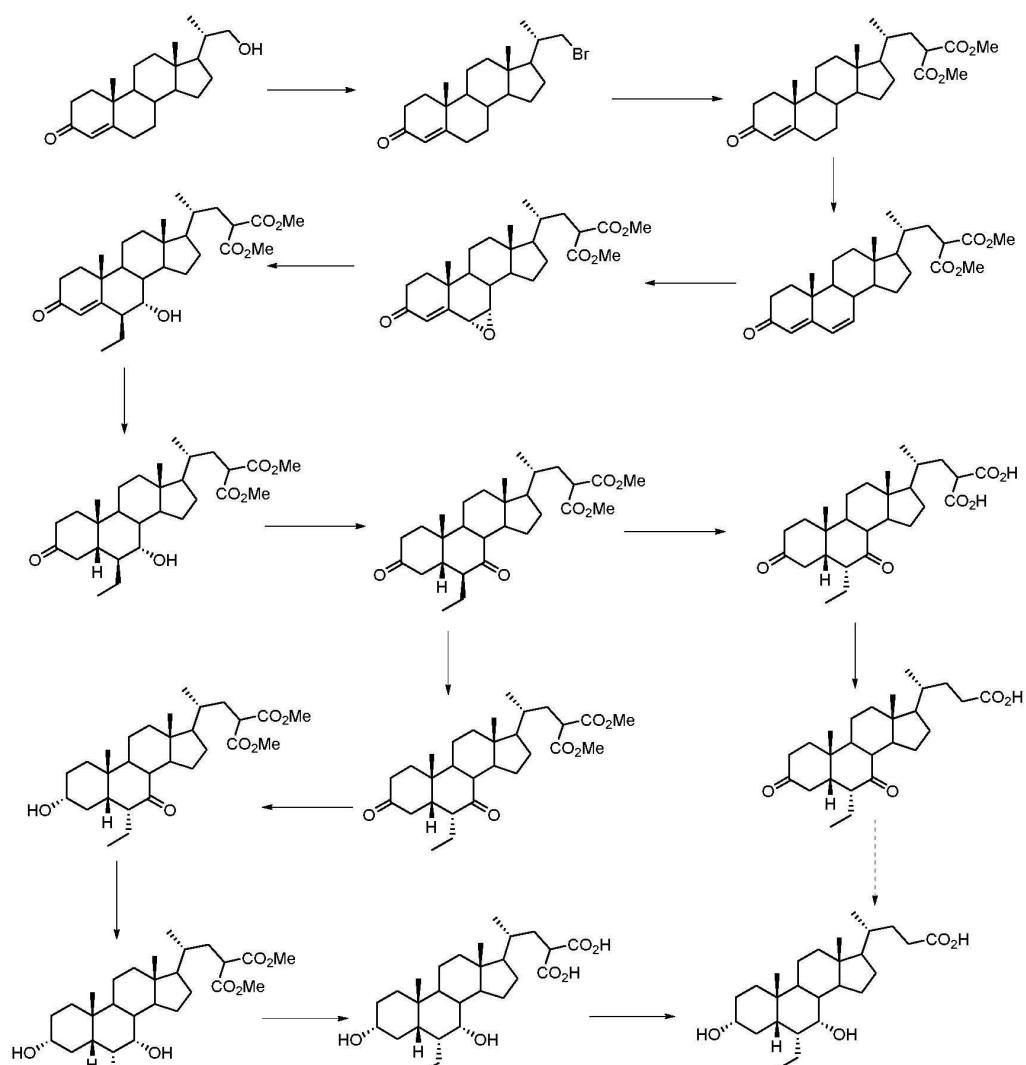
[0506] δ H (400 MHz, CDCl₃): 8.00–7.94 (2H, m, ArH), 7.47–7.41 (2H, m, ArH), 6.10 (1H, s, C4-CH), 4.77 (1H, dd, J 13.4, 3.9, C22-CH_aH_b), 4.42 (1H, dd, J 13.4, 3.9, C22-CH_aH_b), 3.46 (1H, d, J 3.7, C6-CH), 3.37–3.33 (1H, m, C7-CH), 2.61–2.37 (3H, m), 2.48 (3H, s, ArCH₃), 2.37–2.24 (1H, m), 2.11–1.80 (3H, m), 1.76–1.61 (2H, m), 1.58–1.17 (8H, m), 1.09 (3H, s, C19-CH₃), 0.85 (3H, d, J 7.0, C21-CH₃), 0.81 (3H, s, C18-CH₃); δ C (100 MHz, CDCl₃): 198.2, 162.5, 153.3, 147.5, 134.4, 131.1, 130.4, 129.3, 55.1, 54.5, 53.8, 52.5, 51.2, 43.6, 40.6, 39.1, 37.7, 35.5, 34.6, 34.1, 33.9, 27.6, 23.8, 21.9, 19.9, 17.2, 16.4, 11.9.

실시예 3 - 말로네이트 측쇄를 가진 일반식 (I)의 화합물을 경유하는 일반식 (XXI)의 화합물의 제조

[0508] 일반식 (II)의 화합물은 상기 기재된 바와 같이 일반식 (IA)의 화합물로 전환될 수 있고, 이어서 이들 화합물은 하기 기재된 방법에 의해 일반식 (IB), (IC), (ID), (IE), 및 (IF)의 화합물로 전환될 수 있다. 일반식 (IF)의 화합물은 일반식 (XXI)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0509] 하기는 $-YR^4$ 가 CH₂OH인 일반식 (II)의 화합물이 $-YR^4$ 가 $-CH_2CH[C(O)OMe]_2$ 인 화학식 (IA), (IB), (IC), (ID), 및 (IE)의 화합물을 경유하여 R^{4a}가 C(O)OH인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환되는 것을 예시하며, 이는 하기 반응식 4에 나타낸다.

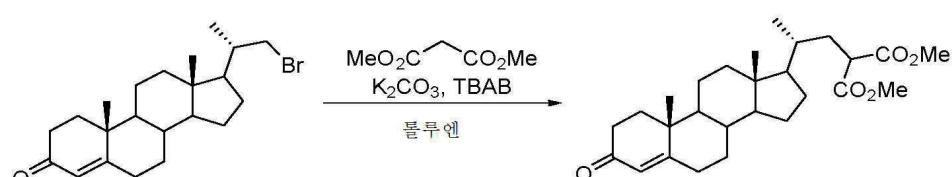
[0510]

반응식 4

[0511]

[0512]

A. 23-카르복시-3-옥소-4-콜렌-24-오산 디메틸 에스테르의 합성



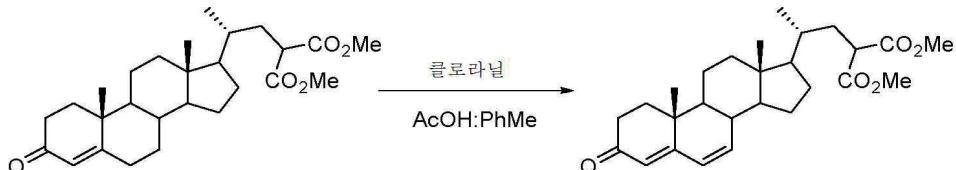
[0513]

[0514]

톨루엔(150 mL) 중의 (20*S*)-20-브로모메틸-4-프레그넨-3-온(15 g, 38.1 mmol), 테트라부틸암모늄 브로마이드(1.2 g, 3.8 mmol), 및 포타슘 카르보네이트(26.3 g, 191 mmol)의 혼탁액에 디메틸말로네이트(13.1 mL, 114 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 80 °C에서 91 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물(150 mL)에 부었다. 충을 분리하고 수성상을 $EtOAc$ (2×100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 소듐 클로라이드(100 mL)로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 상의 컬럼 크로마토그래피(헵坦- $EtOAc$)에 의해 정제하여 목적 산물(14.8 g, 87%)을 황색 고체로서 제공하였다. 1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.72 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 11.0, 4.0), 2.44–2.36 (2H, m), 2.33 (1H, dt, J = 17.0, 3.6), 2.27 (1H, ddd, J = 14.6, 4.1, 2.4), 2.18 (1H, ddd, J = 13.7, 11.1, 2.5), 2.03–2.00 (2H, m), 1.95–1.89 (1H, m), 1.85–1.82 (1H, m), 1.71–1.67 (1H, m), 1.64–1.60 (1H, m), 1.54–1.39 (4H, m), 1.37–1.30 (2H, m), 1.19–1.09 (3H, m), 1.18 (3H, s), 1.05–0.99 (2H, m), 0.94–0.90 (1H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.5), 0.70 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.6, 171.5, 170.4, 170.0, 123.8, 56.3,

55.8, 53.7, 52.6, 52.4, 49.4, 42.5, 39.6, 38.6, 35.7, 35.6, 35.1, 34.3, 34.0, 32.9, 32.0, 28.0, 24.1, 21.0, 18.1, 17.4, 11.9.

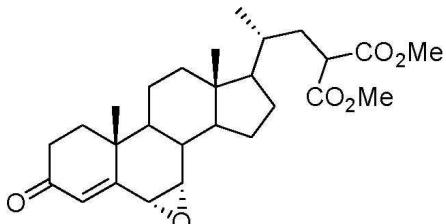
[0515] B. 23-카르복시-3-옥소-4,6-콜라디엔-24-오산 디메틸 에스테르의 합성



[0516]

[0517] 23-카르복시-3-옥소-4-콜렌-24-오산 디메틸 에스테르(14.5 g, 32.7 mmol)를 툴루엔(60 mL) 및 아세트산(0.19 mL, 3.3 mmol)에 혼탁시켰다. *p*-클로라닐(8.8 g, 35.9 mmol)을 첨가하고 혼합물을 환류 중에 65 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 필터 케이크를 툴루엔(45 mL)으로 세척하고 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔류물(21.6 g)을 추가의 정제 없이 사용하였다. 작은 일부를 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 산물을 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 6.12 (1H, d, J = 10.8), 6.08 (1H, dd, J = 9.8, 2.2), 5.65 (1H, s), 3.74 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 11.0, 3.9), 2.58 (1H, dd, J = 14.3, 5.3), 2.53 (1H, dd, J = 14.3, 5.3), 2.44-2.38 (1H, m), 2.21-2.15 (2H, m), 2.05-1.92 (3H, m), 1.83-1.77 (1H, m), 1.69 (1H, td, J = 13.9, 5.2), 1.55-1.34 (5H, m), 1.31-1.11 (5H, m), 1.10 (3H, s), 0.93 (3H, d, J = 6.3), 0.73 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 199.6, 170.4, 170.0, 163.9, 141.4, 127.8, 123.5, 56.1, 53.4, 52.6, 52.4, 50.6, 49.4, 43.5, 39.5, 37.7, 36.0, 35.1, 34.3, 33.9, 33.9, 28.0, 23.7, 20.6, 18.1, 16.3, 11.9.

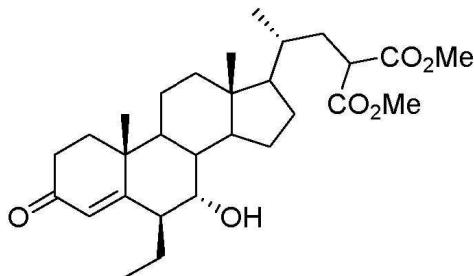
[0518] C. (6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜렌-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성



[0519]

[0520] 23-카르복시-3-옥소-4,6-콜라디엔-24-오산 디메틸 에스테르(8.94 g, 19.5 mmol)를 HFIP(35.8 mL) 및 EtOAc(17.9 mL)에 용해시키고, 용액을 10 °C로 냉각시켰다. MTO(51 mg, 0.195 mmol) 및 3-메틸파라졸(97 μl , 1.17 mmol)을 용액에 투입한 후에 UHP(2.08 g, 21.4 mmol)을 2 분할분으로 5 분에 걸쳐 투입하였다. 2 h 후에 추가의 MTO(51 mg, 0.195 mmol) 및 3-메틸파라졸(97 μl , 1.17 mmol)을 투입하고 용액을 16 h 동안 교반하였다. 추가의 MTO(51 mg, 0.195 mmol), 3-메틸파라졸(97 μl , 1.17 mmol), 및 UHP(0.38 g, 3.90 mmol)를 투입하고 용액을 2 h 동안 교반하였다. 5 분에 걸쳐 5% 수성 NaHSO₃(36 mL)을 첨가함으로써 반응을 켄칭하였다. 상을 분리하고 페옥사이드에 대한 음성 시험이 관찰될 때까지 5% 수성 NaHSO₃으로 유기상을 세척하였다. 유기상을 5% 수성 NaHCO₃(40 mL) 및 물(40 mL)로 세척한 후, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 산물(7.07 g, 76%)을 백색 결정질 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 6.10 (1H, s), 5.31 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 11.1, 4.0), 3.45 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.55 (1H, ddd, J = 18.1, 14.4, 5.6), 2.45 (1H, m), 2.19 (1H, ddd, J = 13.6, 11.1, 2.4), 2.05 - 1.85 (5H, m), 1.70 (1H, td, J = 13.9, 5.2), 1.53 - 1.25 (6H, m), 1.22 - 1.17 (2H, m), 1.09 (3H, s), 0.49 (3H, d, J = 6.5), 0.72 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 198.4, 170.3, 170.0, 162.8, 131.1, 56.0, 54.6, 53.4, 52.6, 52.5, 52.4, 51.3, 49.3, 43.1, 40.6, 39.2, 35.5, 35.1, 34.5, 34.3, 34.1, 33.8, 28.1, 23.6, 19.9, 18.1, 17.2, 11.8.

[0521]

D. (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜렌-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성

[0522]

[0523]

아르곤 하에 -15°C 에서 THF(24 mL, 4 vol) 중의 THF 중의 0.5 M ZnCl의 용액(15.7 mL, 0.6 eq)에 TBME 중의 1 M EtMgBr(23.6 mL, 1.8 eq)을 20 min에 걸쳐 적가하였다. CuCl(65 mg, 0.05 eq)을 단일 분할분으로 첨가하고, 혼탁액을 10 min 동안 교반하였다. THF(24 mL, 4 vol)에 용해된 (6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜라넨-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(6 g)를 30 min에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 90 min 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl(15 mL, 2.5 vol)을 적가하고, 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 여과에 의해 고체를 제거하고 필터 케이크를 EtOAc(2×25 mL)로 세척하였다. 여액을 포화 수성 NH₄Cl(2×100 mL) 및 물(2×100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜라넨-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르를 백색 결정질 고체(55%)로서 제공하였다.

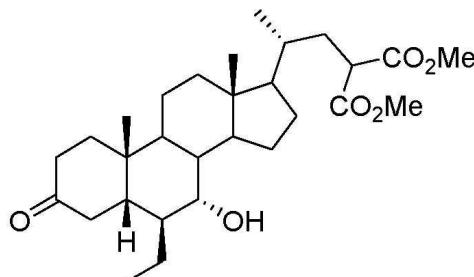
[0524]

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (1H, s), 3.75 (3H, s), 3.74 (1H, s), 3.73 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 11.1, 4.0), 2.47 (1H, ddd, J = 17.5, 15.0, 5.0), 2.37 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.19 (1H, m), 2.05–1.94 (4H, m), 1.81 – 1.41 (11H, m), 1.40 – 1.34 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.20 – 1.12 (2H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.4), 0.91 (3H, t, J = 7.3), 0.72 (3H, s).

[0525]

¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 199.1, 170.6, 170.4, 170.0, 128.6, 72.2, 56.3, 55.2, 52.6, 52.4, 50.1, 49.4, 44.2, 42.6, 39.1, 38.3, 37.5, 35.6, 35.1, 34.4, 34.1, 28.0, 26.3, 23.6, 20.9, 19.7, 18.1, 12.8, 11.8.

[0526]

E. (5 β , 6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성

[0527]

[0528]

DMF(10.5 mL, 3 vol) 및 MeCN(21 mL, 6 vol) 중의 (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜라넨-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(3.5 g)의 용액을 아르곤으로 3회 펴징하고 -15°C 로 냉각시켰다. 5% Pd/CaCO₃을 1 분할분으로 첨가한 후에 플라스크를 수소로 3회 펴징하고 18 h 동안 교반하였다. 플라스크를 아르곤으로 3회 펴징하고, Whatman® GF/B 등급 필터 패드(유리 섬유 기공 크기 1 μm)를 통해 혼탁액을 여과하고, 케이크를 EtOAc(2×50 mL)로 세척하였다. 여액을 물(2×50 mL) 및 5% 수성 NaCl(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5 β , 6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(1.77 g, 51%)를 제공하였다.

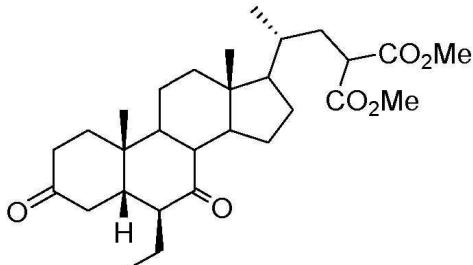
[0529]

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 3.75 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.70 (1H, s), 3.48 (1H, dd, J = 11.0, 4.0), 3.35 (1H, dd, J = 15.5, 13.6), 2.36 (1H, td, J = 14.2, 4.8), 2.19 (1H, m), 2.14–2.08 (2H, m), 2.02 –

1.90 (4H, m), 1.81 (1H, dd, $J = 13.3, 4.5$), 1.70 – 1.62 (2H, m), 1.54 – 1.34 (11H, m), 1.26 – 1.11 (2H, m), 1.04 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J = 6.4$), 0.94 (3H, d, $J = 7.0$), 0.70 (3H, s).

[0530] ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.7, 170.4, 170.1, 72.1, 56.4, 52.6, 52.4, 50.2, 49.8, 49.4, 47.0, 46.7, 42.8, 39.5, 37.7, 36.3, 36.0, 35.7, 35.2, 34.4, 34.1, 28.1, 27.7, 24.4, 23.8, 20.8, 18.2, 13.9, 11.8$.

F. $(5\beta, 6\beta)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성



[0532]

[0533] 아르곤 하에 DCM (45 mL, 25 vol) 중의 $(5\beta, 6\beta, 7\alpha)$ -6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(1.77 g)의 용액에 5 min 간격으로 DMP (1.83 g, 1.2 eq)를 4 분할분으로 첨가하였다. 30 min 후에 혼합물을 EtOAc (50 mL)와 10% 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2% 수성 NaHCO_3 사이에 분배하고 1 h 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc (50 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 1 M 수성 NaOH (50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $(5\beta, 6\beta)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(1.54 g, 87%)를 백색 결정질 고체로서 제공하였다.

[0534]

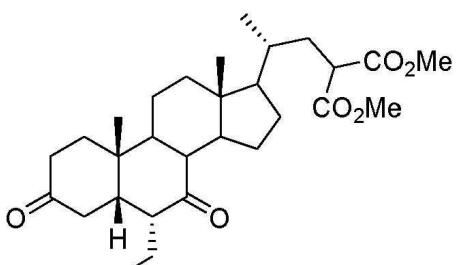
^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.75$ (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 10.9, 4.0$), 2.42 (1H, t, $J = 11.4$), 2.31 – 2.17 (5H, m), 2.05 (1H, m), 2.01 – 1.93 (2H, m), 1.89 – 1.78 (5H, m), 1.67 – 1.62 (1H, m), 1.58 – 1.46 (5H, m), 1.39 – 1.15 (5H, m), 1.14 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J = 6.4$), 0.85 (3H, t, $J = 7.4$), 0.71 (3H, s).

[0535]

^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 214.6, 211.6, 170.4, 170.0, 57.2, 55.5, 52.6, 52.4, 50.3, 49.4, 48.5, 47.3, 44.9, 43.6, 43.2, 39.2, 35.8, 35.3, 35.1, 34.9, 34.3, 28.1, 24.6, 23.8, 23.5, 21.7, 18.2, 12.6, 12.2$.

[0536]

G. $(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성



[0537]

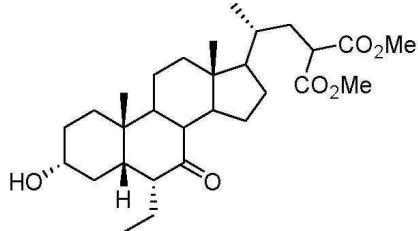
[0538] 아르곤 하에 MeOH (36 mL, 25 vol) 중의 $(5\beta, 6\beta)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(1.46 g)에 NaOMe (324 mg, 2 eq)를 첨가하고, 용액을 40 °C에서 16 시간 동안 교반하였다. AcOH (5 mL)를 적가하고 용액을 5 분 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc (100 mL)에 녹이고 5% 수성 NaCl (2×100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(0.45 g, 31%)을 제공하였다.

[0539]

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.75$ (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 11.0, 4.0$), 2.74 (1H, dd, J

= 11.0, 6.6), 2.47 (1H, t, J = 11.3), 2.29–2.16 (5H, m), 2.09–1.96 (3H, m), 1.89–1.80 (2H, m), 1.72–1.46 (6H, m), 1.39–1.34 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.32–1.23 (2H, m), 1.21–1.13 (2H, m), 1.10–1.07 (1H, m), 0.99–0.95 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.5), 0.81 (3H, t, J = 7.4), 0.68 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 212.1, 210.5, 170.3, 170.0, 55.3, 52.6, 52.4, 52.3, 52.2, 49.9, 49.34, 48.8, 43.7, 42.7, 38.8, 38.3, 36.6, 35.9, 35.4, 35.1, 34.2, 28.2, 24.5, 22.9, 22.2, 18.6, 18.2, 12.1, 11.8.

[0540]

H. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성

[0541]

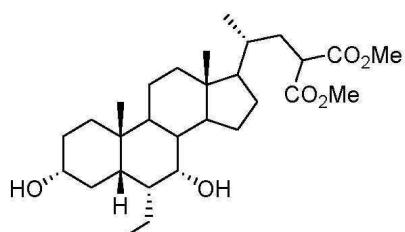
[0542]

IPA(2.3 mL) 중의 NaBH_4 (27 mg, 1 eq)의 혼탁액에 EtOAc (2.3 mL, 6.5 vol) 중의 (5 β , 6 α)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(350 mg)의 용액을 -20°C 에서 10 min에 걸쳐 첨가하였다. 30 min 후에 0.7 M H_2SO_4 (2.5 mL)를 10 min에 걸쳐 적가하고 용액을 18°C 로 가온되도록 하였다. 용액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고 유기상을 물(3×50 mL) 및 5% 수성 NaCl (50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(298 mg, 85%)를 제공하였다.

[0543]

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 3.74 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.52 (1H, m), 3.47 (1H, dd, J = 11.0, 4.0), 2.69 (1H, dd, J = 12.8, 5.9), 2.34 (1H, t, J = 11.3), 2.21–2.16 (2H, m), 1.99–1.94 (2H, m), 1.85–1.68 (7H, m), 1.50–1.43 (4H, m), 1.37–1.23 (5H, m), 1.21 (3H, s), 1.20–1.10 (4H, m), 0.92 (3H, d, J = 6.5), 0.80 (3H, t, J = 7.4), 0.64 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 212.8, 170.4, 170.0, 71.1, 55.3, 52.6, 52.4, 52.0, 50.7, 49.9, 49.4, 49.0, 43.7, 42.7, 39.0, 35.7, 35.1, 34.3, 34.2, 31.8, 29.8, 28.3, 24.6, 23.5, 21.8, 18.8, 18.2, 12.0, 12.0.

[0544]

I. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르의 합성

[0545]

[0546]

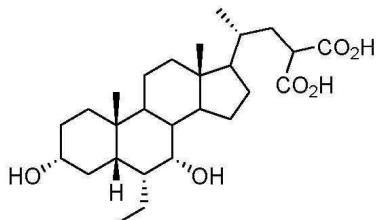
THF(20 mL, 100 vol) 및 물(5 mL, 25 vol) 중의 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(200 mg)의 용액에 0°C 에서 NaBH_4 (154 mg, 10 eq)를 3 분할분으로 첨가하였다. 용액을 1 h 동안 교반하고 18°C 로 가온되도록 하였다. MeOH /물(10 mL, 1:1)을 적가하고 유기 용매를 진공 중에 제거하였다. 수용액에 2 M 수성 HCl (20 mL)을 적가하였다. 수용액을 EtOAc (2×30 mL)로 추출하고 유기상을 합하여 5% 수성 NaHCO_3 (30 mL) 및 물(30 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(90 mg, 45%)를 제공하였다.

[0547]

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 3.75 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 11.0, 4.0), 3.69 (1H, bs), 3.40 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.97–1.93 (2H, m), 1.85–1.75 (4H, m), 1.73–1.57 (4H, m), 1.51–1.11 (18H, m), 1.00 (1H, td, J = 14.3, 3.4), 0.93 (3H, d, J = 6.5), 0.90 (3H, t, J = 7.3), 0.64 (3H, s); ^{13}C

NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 170.5, 170.1, 72.3, 70.9, 56.3, 52.6, 52.4, 50.5, 49.4, 45.2, 42.8, 41.2, 40.0, 39.6, 35.6, 35.5, 35.2, 34.4, 34.0, 33.2, 30.6, 28.2, 23.7, 23.2, 22.2, 20.7, 18.2, 11.8, 11.7.

[0548] J. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-23-카르복시-24-오산의 합성



[0549]

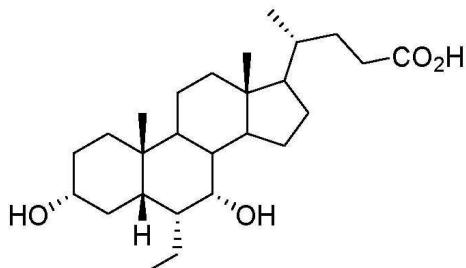
[0550] IPA(2 mL, 28 vol) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(70 mg)의 용액에 0.5 M 수성 NaOH(2 mL, 28 vol)를 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 2 h 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 중에 제거하고 2 M 수성 H₂SO₄로 수용액을 pH 1로 조정하였다. EtOAc(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc(10 mL)로 재추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(2×10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-23-카르복시-24-오산을 백색 고체(54 mg, 81%)로서 제공하였다.

[0551]

¹H NMR (700 MHz, d-6 아세톤): δ = 3.58 (1H, bs), 3.32 (1H, dd, J = 11.1, 3.6), 3.18 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.90 – 1.62 (6H, m), 1.57 (1H, m), 1.48 – 1.31 (8H, m), 1.28 – 1.13 (6H, m), 1.11 – 1.05 (3H, m), 0.98 (3H, m), 0.87 (3H, d, J = 6.1), 0.85 (1H, m), 0.79 (3H, s), 0.75 (3H, t, J = 7.3), 0.74 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, d-6 아세톤): δ = 171.7, 171.3, 72.5, 70.4, 57.5, 51.4, 46.7, 43.4, 42.6, 41.3, 40.7, 36.7, 36.3, 36.2, 35.3, 34.6, 34.0, 31.5, 30.6, 29.0, 24.3, 23.7, 23.2, 21.6, 18.7, 12.3, 12.1.

[0552]

K. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산의 합성



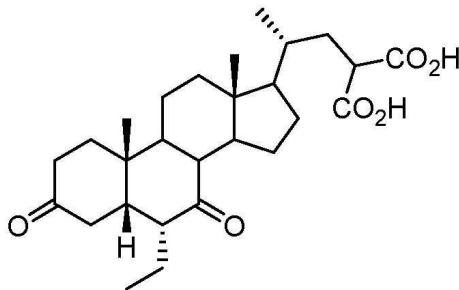
[0553]

[0554] (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-23-카르복시-24-오산(25 mg)을 자일렌(1.25 mL, 50 vol) 및 피리딘(250 μL, 10 vol)에 녹이고 용액을 90 min 동안 환류로 가열하였다. 냉각된 용액을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 1 M 수성 HCl(3×10 mL)로 세척하였다. 유기상을 물(3×10 mL), 5% 수성 NaCl(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산을 백색 고체(19 mg, 82%)로서 제공하였다.

[0555]

¹H 및 ¹³C NMR은 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산의 기준 샘플과 일치하였다.

[0556]

L. $(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산의 합성

[0557]

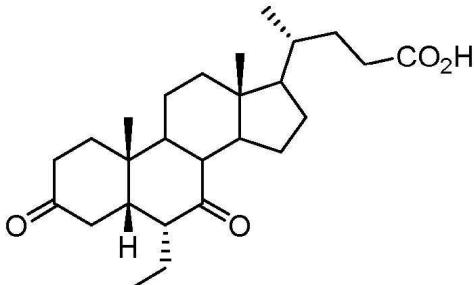
[0558]

IPA(1 mL, 10 vol) 중의 $(5\beta, 6\beta)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산 디메틸 에스테르(100 mg)의 용액에 0.5 M 수성 NaOH(1 mL, 10 vol)를 첨가하고, 혼합물을 60 °C에서 2 h 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 중에 제거하고, 2 M 수성 H₂SO₄로 수용액을 pH 1로 조정하였다. EtOAc(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5 min 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc(10 mL)로 재추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(2×10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 $(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산(100 mg, 정량적)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0559]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 3.51 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.49 (1H, t, J = 11.1), 2.34 – 1.80 (14H, m), 1.71 – 1.43 (7H, m), 1.33 (3H, s), 1.23 – 1.04 (3H, m), 0.98 (3H, d, J = 6.1), 0.94 (1H, m), 0.80 (3H, d, J = 7.3), 0.69 (3H, s).

[0560]

M. $(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-24-오산의 합성

[0561]

[0562]

$(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-23-카르복시-24-오산(80 mg)을 자일렌(4 mL, 50 vol) 및 피리딘(800 μl, 10 vol)에 녹이고, 용액을 90 min 동안 환류로 가열하였다. 냉각된 용액을 EtOAc(25 mL)로 희석하고 1 M 수성 HCl(3×10 mL)로 세척하였다. 유기상을 물(3×10 mL), 5% 수성 NaCl(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $(5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-3,7-디옥소-콜란-24-오산을 백색 고체(60 mg, 83%)로서 제공하였다.

[0563]

¹H 및 ¹³C NMR은 제W02016/079520호의 실시예 16에 기재된 바와 같이 제조된 표적 화합물의 기준 샘플과 일치하였다.

[0564]

일반식 (IF)의 화합물의 말로네이트 측쇄를 카르복실산 기로 전환함으로써 일반식 (IF)의 화합물로부터 일반식 (XXI)의 화합물을 제조하였지만, 말로네이트의 카르복실산으로의 전환이 상기 단계 M 및 단계 N에 기재된 바와 같이 합성의 초기 단계에서 일어날 수 있을 것이며, 필요한 경우에는 카르복실산 기가, 예를 들어 에스테르로서 보호될 수 있을 것임을 당업자는 인정할 것이다.

[0565]

실시예 4 - 니트릴 측쇄를 가진 일반식 (I)의 화합물을 경유하는 일반식 (XXI)의 화합물 및 일반식 (I)의 화합물의 유사체의 제조(측쇄 연장을 포함함)

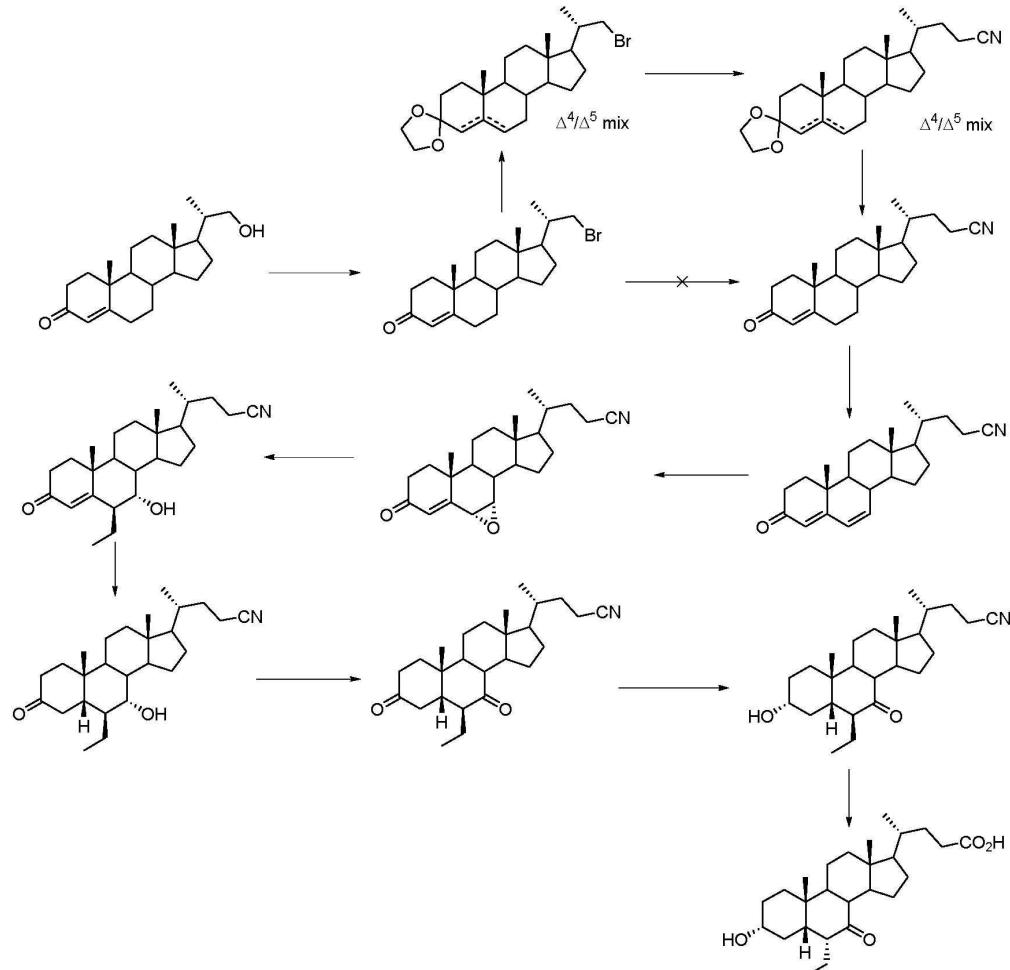
[0566]

반응식 5는 $-YR^4$ 가 CH₂OH인 일반식 (II)의 화합물이 $-YR^4$ 가 $-CH_2CH_2-CN$ 인 일반식 (II)의 화합물, 및 이어서 $-YR^{4a}$ 가 CH₂CH₂C(O)OH인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환되는 것을 나타낸다. 반응은 $-YR^4$ 가 $-CH_2CH_2-CN$ 인 일반식 (IA),

(IB), (IC), 및 (IE)의 화합물을 경유하여 진행한다. 이어서, 일반식 (IE)의 화합물을 3-OH 유사체로 전환한 후, 측쇄를 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 로 전환한다.

[0567]

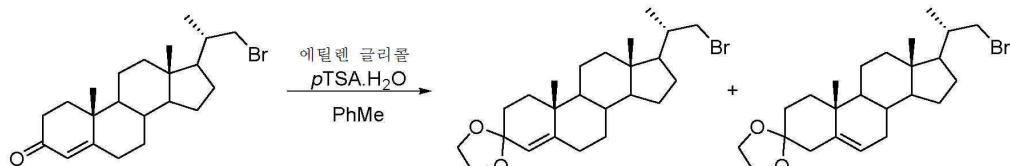
반응식 5



[0568]

[0569]

A. (20S)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-4-프레그넨 및 (20S)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-5-프레그넨의 합성



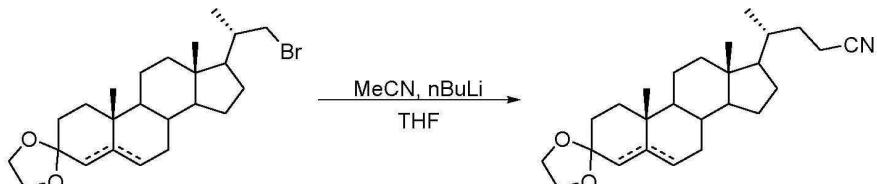
[0570]

[0571]

톨루엔(30 mL) 중의 (20*S*)-20-브로모메틸-4-프레그넨-3-온(1.00 g, 2.59 mmol) 및 에틸렌 글리콜(2.0 mL, 36.25 mmol)의 용액에 *p*TSA·H₂O(9.86 mg, 0.05 mmol)을 첨가하고, 딘 스타크 기구를 사용하여 5 h 동안 혼합물을 환류로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 후에 5% 수성 NaHCO₃(30 mL)에 부었다. 층을 분리하고 수성층을 CH₂Cl₂(2×30 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 샘플을 컬럼 크로마토그래피(헵坦/EtOAc)에 의해 정제하여 (20*S*)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-4-프레그넨 및 (20*S*)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-5-프레그넨의 혼합물을 68 % 수율로 제공하였다($\Delta^5:\Delta^4$ 의 비는 대략 3.6:1이었음). 8H (700 MHz, CDCl₃); 5.35 (0.8H, dt, *J* = 4.4, 2.2), 5.23 (0.2H, s), 4.02–3.96 (4H, m, CH₂O), 3.51 (0.8H, dd, *J* 9.7, 2.7), 3.51–3.49 (0.2H, m), 3.34 (0.8H, dd, *J* 9.7, 6.0), 3.33 (0.2H, dd, *J* 9.7, 6.1), 2.56 (0.8H, dq, *J* 14.1, 2.9), 2.20 (0.2H, td, *J* 13.9, 4.9, 1.8), 2.12 (0.8H, dd, *J* 14.2, 2.9), 2.05 (0.2H, ddd, *J* 14.0, 4.2,

2.4), 1.99-1.93 (2H, m), 1.91-1.83 (1H, m), 1.81-1.75 (2H, m), 1.74-1.62 (4H, m), 1.60 (0.8H, s), 1.561.51 (1H, m), 1.50-1.41 (2H, m), 1.37-1.25 (3H, m), 1.21 (1H, td, *J* 6.5, 4.2), 1.17-1.04 (3H, m), 1.09 (3H, d, *J* 6.4), 1.03 (3H, s), 1.01-0.84 (0.8H, m), 0.71 (2.4H, s), 0.70 (0.6H, s); δ C (176 MHz, CDCl₃): 151.6, 140.2, 122.1, 119.65, 109.5, 106.2, 64.6, 64.5, 64.2, 64.2, 56.4, 55.7, 53.8, 53.7, 53.7, 49.6, 43.6, 43.5, 42.5, 42.4, 41.8, 39.5, 39.5, 37.9, 37.8, 37.4, 36.6, 36.3, 35.8, 34.9, 32.4, 32.1, 31.9, 31.9, 31.7, 31.1, 30.0, 27.6, 27.6, 24.2, 24.1, 21.0, 18.9, 18.7, 18.6, 17.6, 12.3, 12.2.

[0572] B. 3,3-에틸렌디옥시-4-콜레노-24-니트릴 및 3,3-에틸렌디옥시-5-콜레노-24-니트릴의 합성



[0573]

절차 A

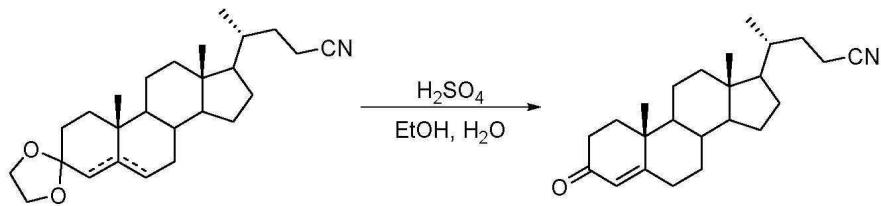
THF(1.85 mL) 중에 MeCN(26.0 mg, 0.63 mmol)을 함유하는 용액을 아르곤 하에 -78 °C로 냉각시키고 nBuLi(0.32 mL, 사이클로헥산 중의 2 M, 0.63 mmol)을 2 min에 걸쳐 적가하였다. THF(2.15 mL) 중에 (20S)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-4-프레그넨 및 (20S)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-5-프레그넨(185 mg, 0.423 mmol)을 함유하는 용액을 이 혼합물에 30 min에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 4 h에 걸쳐 0 °C로 가온되도록 하고, -78 °C로 냉각시키고, 10% 수성 NH₄Cl(3 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL) 및 10% 수성 NH₄Cl(20 mL)로 희석하고 유기상을 분리하였다. 수성상을 EtOAc(20 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 헵탄:EtOAc(5:1)를 용출액으로 사용하는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하였다. 3,3-에틸렌디옥시-4-콜레노-24-니트릴 및 3,3-에틸렌디옥시-5-콜레노-24-니트릴을 함유하는 분획이 49% 수율로 얻어졌다($\Delta^5:\Delta^4$ 의 비율은 대략 7:1이었음). δ H (700 MHz, CDCl₃): 5.35 (0.9H, dt, *J* 4.5, 2.2), 5.2 (0.1H, br s), 4.02-3.86 (4H, m), 2.56 (0.9H, dq, *J* 14.2, 2.9), 2.39-2.34 (0.1H, m), 2.34 (0.9H, ddd, *J* 16.9, 8.6, 5.1), 2.27 (0.9H, dt, *J* 16.8, 8.4), 2.27 (0.1H, dt, *J* 16.8, 8.4), 2.20 (0.1H, td, *J* 13.9, 5.0, 1.8), 2.12 (0.9H, dd, *J* 14.2, 3.0), 2.05 (0.1H, ddd, *J* 13.8, 4.4, 2.2), 2.01-1.95 (2H, m), 1.87-1.75 (4H, m), 1.73-1.70 (0.3H, m), 1.69-1.59 (3.4H, m), 1.58-1.52 (2H, m), 1.50-1.43 (2H, m), 1.39-1.25 (4.6H, m), 1.18 (1H, td, *J* 6.5, 4.2), 1.14-0.99 (4H, m), 1.03 (3H, s), 0.96 (2.7H, d, *J* 6.6), 0.94 (0.3H, d, *J* 6.7), 0.88 (0.9H, t, *J* 14.3), 0.70 (2.7H, s), 0.70 (0.3H, s); δ C (176 MHz, CDCl₃): 151.6, 140.1, 122.1, 120.2, 119.6, 109.5, 106.2, 64.6, 64.4, 64.2, 56.7, 56.0, 55.5, 55.5, 53.8, 49.6, 42.6, 42.5, 41.8, 39.8, 39.7, 37.4, 36.6, 36.3, 35.7, 35.2, 34.9, 32.4, 32.1, 31.9, 31.7, 31.6, 31.5, 31.1, 30.0, 29.7, 28.1, 28.1, 24.2, 24.1, 22.7, 21.0, 18.9, 17.9, 17.9, 17.6, 14.3, 14.2, 14.1, 12.0, 11.9.

절차 B

THF(34 mL) 중의 MeCN(2.06 mL, 39.43 mmol)의 용액을 아르곤 하에 -60 °C에서 1.2 h에 걸쳐 THF(69 mL) 중의 nBuLi(19.72 mL, 사이클로헥산 중의 2 M, 39.43 mmol)의 용액에 적가하였다. 생성되는 백색 혼탁액에, THF(69 mL) 중에 (20S)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-4-프레그넨 및 (20S)-20-브로모메틸-3,3-에틸렌디옥시-5-프레그넨(6.9 g, 15.77 mmol)을 함유하는 용액을 1.2 h에 걸쳐 적가하였다. 형성된 진한 혼탁액을 15 min에 걸쳐 0 °C로 가온하고 물(69 mL)을 적가하였다. 층을 분리하고 수성상을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(2 x 100 mL)로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 헵탄 중의 EtOAc의 구배를 용출액으로 사용하는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하였다. 3,3-에틸렌디옥시-4-콜레노-24-니트릴 및 3,3-에틸렌디옥시-5-콜레노-24-니트릴을 함유하는 분획이 얻어졌으며, 이는 또한 MeCN의 이중-알킬화로부터의 산물을 함유하였다(질량 3.88 g).

[0578]

C. 3-옥소-4-콜레노-24-니트릴의 합성



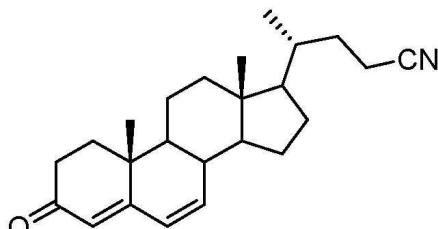
[0579]

[0580]

$EtOH$ (75 mL) 중의 3,3-에틸렌디옥시-4-콜레노-24-니트릴 및 3,3-에틸렌디옥시-5-콜레노-24-니트릴(3.75 g, 9.43 mmol)의 용액에 물(7.5 mL) 중의 H_2SO_4 (1 mL, conc, 18.86 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 중에 30 min 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. 여과에 의해 백색 고체를 제거하고 필터-케이크를 $EtOH$ (2 \times 20 mL)로 세척하였다. 세척액 및 여액을 합하여 피리딘(3 mL)을 첨가하고 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 $EtOAc$ (100 mL)에 용해시키고, 1 M 수성 H_2SO_4 (100 mL), 5% 수성 $NaHCO_3$ (100 mL), 5% 수성 $NaCl$ (2 x 100 mL)로 세척하고, 소듐 셀레이트 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 목적 산물을 (2.36 g)을 제공하였다. 1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.72 (1H, s, C4-CH), 2.45-2.25 (6H, m), 2.04-2.00 (2H, m), 1.89-1.82 (3H, m), 1.69 (1H, td, J 7.0, 4.6), 1.67-1.62 (1H, m), 1.59-1.51 (3H, m), 1.44 (1H, qd, J 13.1, 4.0), 1.39-1.25 (3H, m), 1.20-1.10 (3H, m), 1.18 (3H, s), 1.05-0.99 (2H, m), 0.96 (3H, d, J 6.6), 0.95-0.91 (1H, m), 0.73 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.6 (C=O), 171.4 (C=CH), 123.8 (C=CH), 120.2 (CN), 55.8, 55.5, 53.7, 42.6, 39.6, 38.6, 35.7, 35.6, 35.1, 34.0, 32.9, 32.0, 31.5, 28.1, 24.1, 21.0, 17.9, 17.4, 14.3, 12.0

[0581]

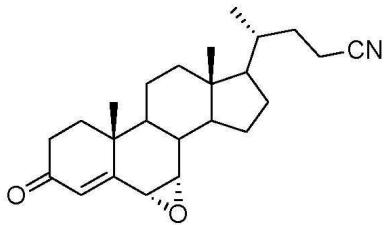
D. 3-옥소-4,6-콜라디에노-24-니트릴의 합성



[0582]

[0583]

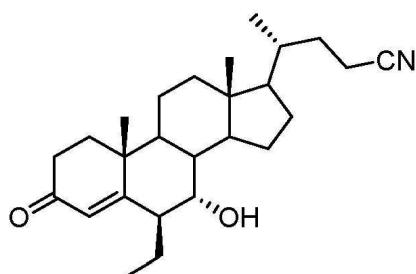
톨루엔(2.25 mL) 및 $AcOH$ (6.75 mL) 중의 3-옥소-4-콜레노-24-니트릴(2.25 g, 0.64 mmol)의 용액에 클로라닐(1.72 g, 0.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 45 min 동안 가열한 후에 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 $AcOH$:톨루엔(3:1, 20 mL)으로 세척하면서 여과하고, 여액을 합하여 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 톨루엔(3 \times 40 mL) 및 아세톤(3 \times 40 mL)으로부터 농축한 후에 아세톤(6.75 mL)에 용해시켰다. 용액을 $NaOH$ 의 수용액(22.5 mL, 3% w/v)에 투입하고, 형성된 점착성 고체를 여과에 의해 수집하고, 물:아세톤(2 \times 20 mL, 2:1)으로 세척하였다. 헵탄 중의 $EtOAc$ 의 구배를 용출액으로 사용하는 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 고체를 정제하여 목적 산물을 황색 고체로서 제공하였다(1.33 g, 59% 수율). 1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.13 (1H, d, J 11.0), 6.10 (1H, dd, J 9.8, 2.3), 5.67 (1H, s), 2.57 (1H, ddd, J 17.9, 14.5, 5.4), 2.45-2.41 (1H, m), 2.39 (1H, ddd, J 17.0, 8.3, 5.1), 2.29 (1H, dt, J 16.8, 8.4), 2.20 (1H, t, J 10.6), 2.05 (1H, dt, J 12.9, 3.4), 2.00 (1H, ddd, J 13.2, 5.3, 2.0), 1.95-1.89 (1H, m), 1.88-1.80 (2H, m), 1.71 (1H, td, J 9.7, 1.3), 1.62-1.54 (2H, m), 1.44 (1H, qd, J 9.7, 1.3), 1.41-1.34 (2H, m), 1.30 (1H, ddd, J 24.0, 11.7, 5.8), 1.25-1.19 (3H, m), 1.17 (1H, q, J 9.5), 1.11 (3H, s), 0.97 (3H, d, J 6.7), 0.78 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.6, 163.8, 141.1, 127.9, 123.6, 120.1, 55.4, 53.4, 50.6, 43.6, 39.5, 37.7, 36.0, 35.2, 34.0, 33.9, 31.4, 28.1, 23.7, 20.6, 17.9, 16.3, 14.4, 11.9

[0584] E. (6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴의 합성

[0585]

[0586] 아르곤 하에 EtOAc(2.5 mL) 및 HFIP(5 mL) 중의 3-옥소-4,6-콜라디에노-24-니트릴(1.25 g, 3.56 mmol)의 용액을 10 °C로 냉각시켰다. MTO(8.9 mg, 0.036 mmol), 3-메틸피라졸(0.017 mL, 0.213 mmol), 및 UHP(0.37 g, 3.91 mmol)를 투입하고, 혼합물을 2 h 동안 교반하였다. MTO(8.9 mg, 0.036 mmol), 3-메틸피라졸(0.017 mL, 0.213 mmol), 및 UHP(67 mg, 0.71 mmol)의 추가의 분할분을 투입하고, 혼합물을 10 °C에서 밤새 교반하였다. 5% 수성 NaHSO₃(15 mL)의 첨가에 의해 반응을 켄칭하고 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 수성상을 분리하고 EtOAc(20 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고 감압 하에 놓축하였다. 헵탄 중의 EtOAc의 구배를 용출액으로 사용하는 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 목적산물(0.92 g, 70 %)을 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (1H, s), 3.46 (1H, d, J 3.7), 3.34 (1H, d, J 3.6), 2.55 (1H, ddd, J 18.1, 14.3, 5.5), 2.47-2.44 (1H, m), 2.41-2.37 (1H, ddd, J 16.9, 8.3, 5.0), 2.30 (1H, dt, J 16.8, 8.4), 2.01 (1H, dt, J 12.9, 3.3), 1.98-1.83 (5H, m), 1.71 (1H, td, J 6.9, 5.2), 1.61-1.56 (1H, m), 1.52 (1H, dq, J 12.7, 3.6), 1.46 (1H, ddd, J 12.4, 11.4, 7.0), 1.41-1.26 (5H, m), 1.22-1.17 (2H, m), 1.10 (3H, s), 0.97 (3H, d, J 6.6), 0.76 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 162.6, 131.1, 120.1, 55.3, 54.6, 52.6, 51.3, 43.2, 50.6, 39.3, 35.6, 35.1, 34.6, 34.1, 33.9, 31.4, 28.2, 23.6, 19.9, 17.8, 17.2, 14.4, 11.8

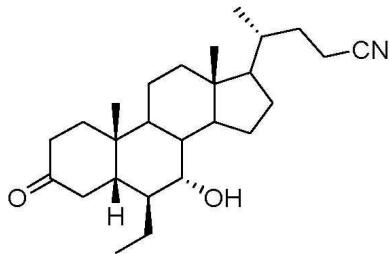
[0587]

F. (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴의 합성

[0588]

[0589] THF 중의 0.5 M ZnCl₂의 용액(4.65 mL, 2.33 mmol)을 -15 °C로 냉각시키고 TBME 중의 1 M EtMgBr의 용액(4.65 mL, 4.65 mmol)을 1 h에 걸쳐 적가하였다. 생성되는 혼합물에 THF(4.75 mL) 중의 (6 α , 7 α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴(0.95 g, 2.58 mmol)의 용액을 30 min에 걸쳐 투입하였다. TBME 중의 1 M EtMgBr의 추가의 분할분(4.65 mL, 4.65 mmol 및 2.33 mL, 2.33 mmol)을 각각 15 및 20 min 후에 투입하였다. 포화 수성 NH₄Cl(2 mL)의 첨가에 의해 반응 혼합물을 켄칭하고, 여과하고, 필터-케이크를 TBME(20 mL)로 세척하였다. 여액을 포화 수성 NH₄Cl(3 x 20 mL), 5% w/v 수성 NaCl(2 x 20 mL)로 세척하고 놓축하였다. 헵탄 중의 EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 (6 β , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴을 37 % 수율로 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 5.78 (1H, s), 3.73 (1H, s), 2.48 (1H, ddd, J = 17.5, 15.1, 4.9), 2.40-2.36 (2H, m), 2.32-2.26 (2H, m), 2.04-2.00 (2H, m), 1.94-1.89 (1H, m), 1.87-1.83 (1H, m), 1.81-1.73 (2H, m), 1.70 (1H, td, J = 11.3, 2.1), 1.64-1.42 (8H, m), 1.40-1.33 (2H, m), 1.27-1.13 (3H, m), 1.22 (3H, s), 0.97 (3H, d, J = 6.6), 0.92 (3H, t, J = 7.4), 0.76 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 199.1, 170.4, 128.7, 120.1, 72.2, 55.5, 55.3, 50.1, 44.3, 42.6, 39.2, 38.3, 37.5, 35.6, 35.2, 34.1, 31.5, 28.0, 26.3, 23.6, 20.9, 19.7, 17.8, 14.3, 12.8, 11.9

[0590]

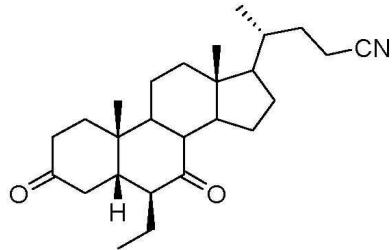
G. $(5\beta, 6\beta, 7\alpha)$ -6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜라노-24-니트릴의 합성

[0591]

[0592]

아르곤 하에 DMF(2.1 mL) 중의 $(6\beta, 7\alpha)$ -6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜레노-24-니트릴(350 mg, 0.88 mmol)의 용액에 Pd/C(83 mg, 10% Pd, H₂O 중의 45%)를 투입하였다. 반응 용기를 H₂로 페징하고 H₂ 하에 밤새 교반하였다. PTFE 주사기 필터를 통한 여과에 의해 Pd/C를 제거하고 필터를 TBME(6 x 2 mL)로 헹구었다. 여액을 5% w/v 수성 NaCl(2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성상을 TBME로 추출하고 유기상을 합하여 오일성 잔류물을 농축하였다. 헵탄 중의 EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 $(5\beta, 6\beta, 7\alpha)$ -6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜라노-24-니트릴을 74 % 수율로 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (1H, br, s), 3.34 (1H, dd, J = 15.5, 13.4), 2.41-2.33 (2H, m), 2.30 (1H, dt, J = 16.8, 8.4), 2.15-2.09 (2H, m), 2.02 (1H, dt, J = 12.8, 3.5), 1.98 (1H, dd, J = 11.9, 4.6), 1.94-1.89 (2H, m), 1.88-1.83 (1H, m), 1.82 (1H, dd, J = 13.4, 4.6), 1.71-1.67 (1H, m), 1.65 (1H, td, J = 5.6, 2.8), 1.60-1.14 (17H, m), 1.05 (3H, s), 0.98 (3H, d), 0.94 (3H, t, J = 7.2), 0.88 (1H, t, J = 7.1), 0.73 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 213.5, 120.2, 72.1, 55.6, 50.2, 49.9, 47.0, 46.7, 42.8, 39.5, 37.7, 36.3, 36.0, 35.7, 35.2, 34.2, 31.5, 28.1, 27.7, 24.4, 23.8, 20.8, 17.9, 14.3, 13.9, 11.8

[0593]

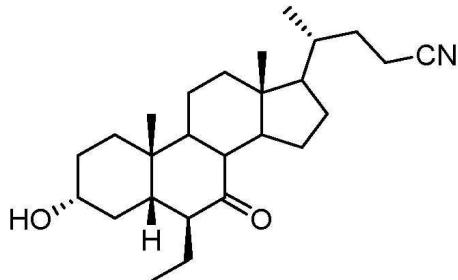
H. $(5\beta, 6\beta)$ -3,7-디옥소-6-에틸-콜라노-24-니트릴의 합성

[0594]

[0595]

아르곤 하에 DCM(6.13 mL) 중의 $(5\beta, 6\beta, 7\alpha)$ -6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜라노-24-니트릴(245 mg, 0.61 mmol)의 용액에 5 min 간격으로 DMP(312 mg, 0.74 mmol)를 2 분할분으로 첨가하였다. 생성되는 분홍색 혼탁액을 30 min 동안 교반하고 10% w/v 수성 Na₂S₂O₃:2% w/v 수성 NaHCO₃(5 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성상을 TBME(3 x 20 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% w/v 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고 농축하였다. 헵탄 중의 EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 $(5\beta, 6\beta)$ -3,7-디옥소-6-에틸-콜라노-24-니트릴을 88 % 수율로 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 2.45 (1H, t, J = 11.4), 2.38 (1H, ddd, J = 16.9, 8.2, 5.1), 2.31-2.20 (5H, m), 2.06 (1H, dt, J = 12.9, 3.4), 1.99 (1H, quintet, J = 4.7), 1.92-1.78 (7H, m), 1.65 (1H, ddd, J = 14.4, 9.9, 4.6), 1.60-1.53 (4H, m), 1.52-1.47 (1H, m), 1.40-1.29 (2H, m), 1.25-1.14 (3H, m), 1.16 (3H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.6), 0.84 (3H, t, J = 7.4), 0.74 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 214.5, 211.5, 120.1, 57.4, 54.8, 50.1, 48.6, 47.2, 44.8, 43.7, 43.2, 39.1, 35.8, 35.3, 35.1, 35.0, 31.4, 28.2, 24.6, 23.9, 23.6, 21.7, 18.0, 14.3, 12.7, 12.3

[0596]

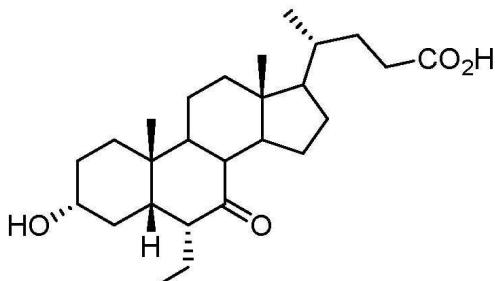
I. (3 α , 5 β , 6 β)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜라노-24-니트릴의 합성

[0597]

[0598]

-20 °C로 냉각된 IPA(0.8 mL) 중의 NaBH₄(19 mg, 0.50 mmol)의 혼탁액에 EtOAc(1.3 mL) 중의 (5 β , 6 β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜라노-24-니트릴(200 mg, 0.50 mmol)의 용액을 13 min에 걸쳐 적가하였다. 물(0.8 mL) 중의 0.5 M H₂SO₄(0.5 mL)의 용액을 천천히 투입하고, 반응 혼합물을 15 min에 걸쳐 교반하고, 물(10 mL)로 회석하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% w/v 수성 NaCl(3 x 10 mL)로 세척하고 농축하였다. 햅탄 중의 EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 (3 α , 5 β , 6 β)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜라노-24-니트릴을 73 % 수율로 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 3.59-3.55 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J, 11.9, 10.8), 2.38 (1H, ddd, J 16.9, 8.4, 5.0), 2.28 (1H, dt, J 16.8, 8.4), 2.20-2.16 (1H, m), 2.00-1.94 (2H, m), 1.93-1.83 (3H, m), 1.81-1.72 (3H, m), 1.70-1.64 (3H), 1.57-0.53 (1H, m), 1.52-1.43 (4H, m), 1.39-1.34 (1H, m), 1.32-1.25 (2H, m), 1.22 (3H, s), 1.19-1.11 (4H, m), 0.96 (3H, d, J 6.6), 0.95-0.90 (1H, m), 0.85 (3H, t, J 7.3), 0.69 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 215.3, 120.1, 70.6, 62.1, 54.6, 49.6, 48.7, 45.5, 42.9, 42.6, 39.8, 38.8, 35.6, 35.4, 35.0, 31.5, 29.6, 28.2, 26.6, 26.0, 24.9, 21.4, 18.0, 14.3, 13.1, 12.2

[0599]

J. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜란-24-오산의 합성

[0600]

[0601]

MeOH(6 mL), 물(6 mL), 및 KOH(1.8 g, 32.14 mmol) 중의 (3 α , 5 β , 6 β)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜라노-24-니트릴(130 mg, 0.33 mmol)의 혼합물을 환류 중에 7 h에 걸쳐 가열하고, 주위 온도에서 16 h 동안 교반한 후, 추가의 4 h 동안 환류 중에 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 6 M HCl로 pH 1까지 산성화하였다. 혼합물을 EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% w/v 수성 NaCl(20 mL)로 세척하고 농축하여 비정제 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜란-24-오산을 82 % 수율로 제공하였다. ¹H 및 ¹³C NMR은 기준 샘플의 것들과 일치하였다.

[0602]

단계 J의 산물은, 예를 들어 소듐 보로하이드라이드를 사용하는 환원에 의해, R^{4'}가 C(O)OH인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0603]

당업자가 인정할 바와 같이, 반응식 5에 나타낸 합성 경로는, 초기 단계에서 니트릴 기를 카르복실산으로 전환한 후에, 필요한 경우, 예를 들어 에스테르로서 카르복실산 기를 보호하는 것으로 조정될 수 있다.

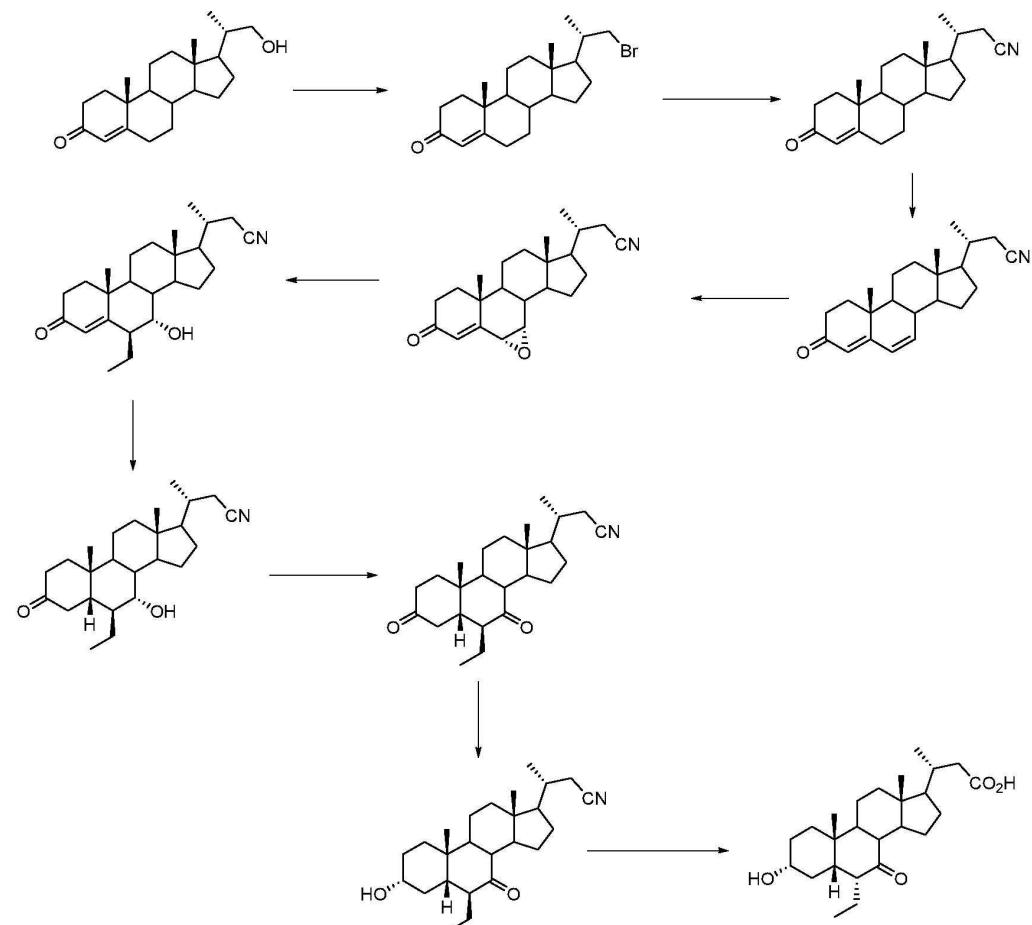
[0604]

실시예 5 - 니트릴 측쇄를 가진 일반식 (I)의 화합물을 경유하는 일반식 (XXI)의 화합물 및 일반식 (I)의 화합물의 유사체의 제조(측쇄 연장을 포함하지 않음)

[0605]

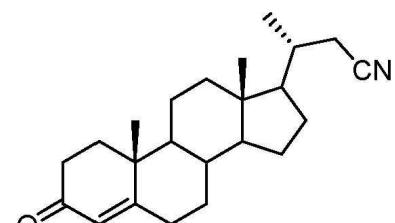
반응식 6은 측쇄가 연장되지 않는 대안적인 경로를 나타낸다.

[0606]

반응식 6

[0607]

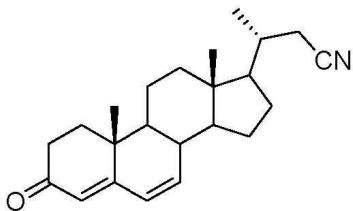
[0608]

A. (20*R*)-시아노메틸-4-프레그넨-3-온의 합성

[0609]

[0610]

DMF(225 mL) 중의 (20*S*)-20-브로모메틸-4-프레그넨-3-온(15 g, 38.1 mmol)의 혼탁액에 포타슘 시아나이드(7.5 g, 114 mmol)를 첨가하였다. 혼탁액을 80 °C에서 41 h 동안 교반한 후에 실온으로 냉각시켰다. EtOAc(250 mL) 및 물(500 mL)을 첨가하고 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc(2×250 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(250 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물 (9.7 g, 75%)을 백색 고체로서 제공하였다. δ H (700 MHz, CDCl₃): 5.73 (1H, s, C4-CH), 2.45–2.32 (4H, m), 2.27 (1H, ddd, J = 14.6, 4.2, 2.7), 2.24 (1H, dd, J = 16.8, 7.1), 2.04–1.99 (2H, m), 1.89–1.78 (3H, m), 1.72–1.65 (2H, m), 1.57–1.51 (2H, m), 1.43 (1H, qd, J = 13.2, 4.0), 1.31–1.16 (4H, m), 1.18 (3H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.7), 1.11–1.01 (2H, m), 0.94 (1H, ddd, J = 12.3, 10.7, 4.1), 0.74 (3H, s); δ C (176 MHz, CDCl₃): 199.5, 171.2, 123.9, 118.9, 55.7, 54.7, 53.6, 42.5, 39.2, 38.5, 35.7, 35.6, 34.0, 33.6, 32.8, 31.9, 28.0, 24.8, 24.1, 20.9, 19.3, 17.4, 12.1.

[0611] B. (20*R*)-시아노메틸-4,6-프레그나디엔-3-온의 합성

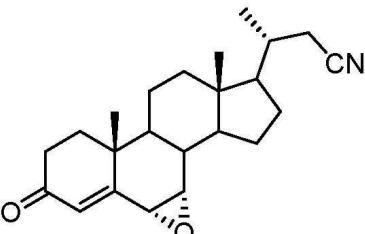
[0612]

[0613]

톨루엔(36 mL) 및 아세트산(0.15 mL) 중의 (20*R*)-시아노메틸-4-프레그넨-3-온(9.1 g, 26.8 mmol)의 혼탁액에 *p*-클로라닐(7.2 g, 39.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 중에 90 분 동안 가열한 후에 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼탁액을 톨루엔(25 mL)으로 세척하면서 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 실리카 젤상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄/EtOAc)에 의해 정제하였다. 이어서, 재료를 아세톤(35 mL) 및 메탄올(23 mL)에 용해시키고 0.5 M 수성 NaOH(200 mL)를 적가하였다. 물(100 mL)을 첨가하고, 생성되는 고체를 물(2×50 mL) 및 2:1 아세톤:물(2×20 mL)로 세척하면서 여과하였다. 고체를 진공 중에 건조시켜 목적 산물(5.4 g, 60%)을 연갈색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (2H, s), 5.67 (1H, s), 2.57 (1H, ddd, *J* = 18.0, 14.4, 5.4), 2.45–2.42 (1H, m), 2.37 (1H, dd, *J* = 16.7, 3.7), 2.25 (1H, dd, *J* = 16.7, 7.2), 2.01 (1H, t, *J* = 10.4), 2.03 (1H, dt, *J* = 12.8, 3.3), 2.00 (1H, ddd, *J* = 13.2, 5.4, 2.1), 1.96–1.91 (1H, m), 1.88–1.81 (1H, m), 1.74–1.70 (1H, m), 1.58 (1H, dq, *J* = 13.4, 3.6), 1.44 (1H, qd, *J* = 4.4, 3.9), 1.36–1.20 (7H, m), 1.18 (3H, d, *J* = 6.7), 1.11 (3H, s), 0.79 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): 199.6, 163.67, 140.8, 128.1, 123.7, 118.8, 54.6, 53.2, 50.5, 43.5, 39.1, 37.6, 36.0, 33.9, 33.9, 33.5, 28.0, 24.8, 23.6, 20.6, 19.3, 16.3, 12.0.

[0614]

C. (6 α , 7 α , 20*R*)-20-(1-시아노메틸)-6,7-에폭시-프레그느-4-엔-3-온을 형성하기 위한 (20*R*)-20-(1-시아노메틸)-프레그나-4,6-디엔-3-온의 에폭시화



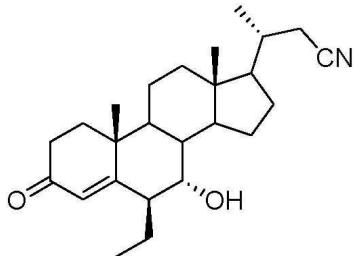
[0615]

[0616]

(20*R*)-시아노메틸-4,6-프레그나디엔-3-온(5.1 g, 15.1 mmol)을 HFIP(20 mL) 및 EtOAc(10 mL)에 용해시키고 10 °C로 냉각시켰다. MTO(38 mg, 1 mol%), 3-메틸파라졸(73 μl, 6 mol%), 및 UHP(1.6 g, 16.6 mmol)를 첨가하고 혼합물을 10 °C에서 교반하였다. 4 h 후에, MTO(38 mg, 1 mol%), 3-메틸파라졸(73 μl, 6 mol%), 및 UHP(0.28 g, 3.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 °C에서 교반하였다. 추가의 17 h 후에, MTO(38 mg, 1 mol%), 3-메틸파라졸(73 μl, 6 mol%), 및 UHP(0.28 g, 3.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 °C에서 교반하였다. 추가의 72 h 후에 혼합물을 5% 수성 소듐 비설파이트(20 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc(80 mL), 5% 수성 소듐 비설파이트(50 mL), 및 5% 수성 소듐 클로라이드(50 mL)로 회석하였다. 수성상을 EtOAc(80 mL)로 추출하고, 유기층을 합하여 5% 수성 소듐 클로라이드(50 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공 중에 농축하였다. 잔류물을 실리카 젤 상의 컬럼 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 목적 산물(3.9 g, 73%)을 미색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (1H, s, C4-CH), 3.46 (1H, d, *J* = 3.9, C6-CH), 3.33 (1H, d, *J* = 3.8, C7-CH), 2.55 (1H, ddd, *J* = 5.6, 14.2, 18.1, C2-CH_aH_b), 2.48–2.45 (1H, m, C2-CH_aH_b), 2.39 (1H, dd, *J* = 3.8, 16.7, C22-CH_aH_b), 2.23 (1H, dd, *J* = 7.6, 16.8, C22-CH_aH_b), 2.01–1.91 (4H, m, C1-CH_aH_b, C12-CH_aH_b, C15-CH_aH_b, C16-CH_aH_b), 1.88 (1H, td, *J* = 10.9, 1.3, C8-CH), 1.84–1.80 (1H, m, C20-CH), 1.72 (1H, td, *J* = 5.2, 13.9, C1-CH_aH_b), 1.56–1.49 (2H, m, C11-CH_aH_b, C14-CH), 1.38–1.21 (6H, m, C9-CH, C11-CH_aH_b, C12-CH_aH_b, C15-CH_aH_b, C16-CH_aH_b, C17-CH), 1.18 (3H, d, *J* = 6.8,

C₂₁-CH₃), 1.10 (3H, s, C₁₉-CH₃), 0.77 (3H, s, C₁₈-CH₃); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 162.5, 131.2, 118.9, 54.6, 54.5, 52.5, 51.2, 43.2, 40.5, 38.9, 35.5, 34.6, 34.1, 33.8, 33.7, 28.2, 24.8, 23.6, 19.8, 19.3, 17.2, 11.9.

[0617] D. (6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-4-프레그넨-3-온의 합성



[0618]

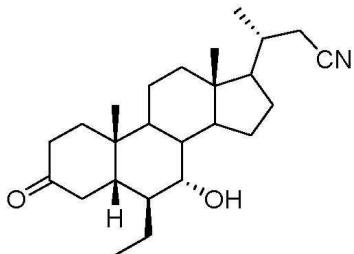
[0619] THF(17 mL)에 이어서 THF(16.8 mL) 중의 0.5 M 아연 클로라이드를 반응 용기에 투입하고, 혼합물을 -15 °C로 냉각시켰다. 온도를 <-7 °C로 유지하면서 TBME(16.8 mL) 중의 1 M 에틸마그네슘 브로마이드를 약 1 h에 걸쳐 적가하였다. 구리(I) 클로라이드(92 mg, 0.93 mmol)를 반응 혼합물에 투입하였다. (20R)-시아노메틸-6,7- α -에폭시-4-프레그넨-3-온(3.3 g, 9.3 mmol)을 THF(19 mL)에 용해시키고 온도를 <-7 °C로 유지하면서 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가 완료시에 혼합물을 -15 °C에서 교반하였다. 1 h 후에 TBME(17 mL) 중의 1 M 에틸마그네슘 브로마이드의 제2 분할분을 적가하였다. 혼합물을 -15 °C에서 교반하였다. 추가의 30 min 후에 포화 수성 암모늄 클로라이드(3 mL)로 혼합물을 켓칭하고 15 °C로 가온되도록 하였다. 여과에 의해 침전을 제거하고 TBME(50 mL)로 행구었다. 여액을 포화 수성 암모늄 클로라이드(3×50 mL) 및 5% 수성 소듐 클로라이드(25 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 중에 농축하여 (6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-4-프레그넨-3-온(3.2 g, 89%)을 미색 고체로서 제공하였으며, 이는 추가의 정제 없이 사용되었다.

[0620]

¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 5.78 (1H, s), 3.73 (1H, t, J = 1.6), 2.48 (1H, ddd, J = 17.5, 15.0, 4.9), 2.40-2.36 (2H, m), 2.31 (1H, ddd, J = 8.7, 6.9, 1.9), 2.23 (1H, dd, J = 16.7, 7.4), 2.03 (1H, ddd, J = 13.4, 5.1, 2.3), 1.99 (1H, dt, J = 12.7, 3.4), 1.95-1.90 (1H, m), 1.83-1.76 (3H, m), 1.70 (1H, td, J = 5.7, 2.1), 1.63-1.44 (6H, m), 1.37-1.16 (5H, m), 1.22 (3H, s), 1.18 (3H, d, J = 6.7), 0.92 (3H, t, J = 7.4), 0.76 (3H, s); ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 199.1, 170.3, 128.7, 118.9, 72.1, 55.3, 54.8, 50.0, 44.2, 42.6, 38.9, 38.3, 37.5, 35.6, 34.1, 33.6, 28.0, 26.3, 24.8, 23.6, 20.8, 19.7, 19.3, 12.8, 11.9.

[0621]

E. (5 β , 6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온의 합성

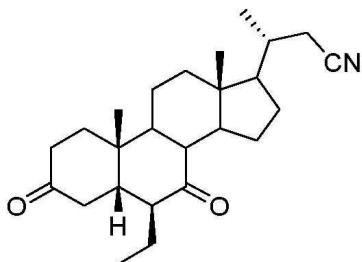


[0622]

[0623] (6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-4-프레그넨-3-온(3.1 g, 8.1 mmol)을 DMF(54.5 mL)에 용해시키고 10% Pd/C를 투입하였다(물 중의 45% 분산액 0.79 g). 혼합물을 탈기시키고 수소로 충전하였다. 18 h 30 min 후에 혼합물을 탈기시키고 아르곤으로 충전하고, 여과하고 TBME(3 × 60 mL)로 행구었다. 여액을 재여과하고 TBME(2×50 mL)로 행구었다. 여액을 5% 수성 소듐 클로라이드(100 mL)로 세척하고, 수성상을 TBME(100 mL)로 재추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 소듐 클로라이드(2×100 mL)로 세척하고 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 (5 β , 6 β , 7 α , 20R)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온(2.5 g, 80%)을 미색 고체로서 제공하였다.

[0624] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 3.69 (1H, s), 3.38 (1H, dd, J 15.5, 13.4), 2.39–2.34 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J = 16.7, 7.4), 2.14–2.08 (2H, m), 2.04–1.98 (2H, m), 1.94–1.90 (2H, m), 1.83–1.80 (2H, m), 1.76–1.74 (1H, m), 1.64 (1H, td, J = 11.2, 2.7), 1.60–1.54 (2H, m), 1.51–1.40 (4H, m), 1.38–1.25 (4H, m), 1.21–1.15 (1H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.7), 1.05 (3H, s), 0.94 (3H, t, J = 7.1), 0.74 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 213.7, 118.9, 71.7, 54.9, 50.0, 49.9, 47.0, 46.7, 42.7, 39.1, 37.7, 36.3, 35.9, 35.7, 34.0, 33.6, 28.1, 27.6, 24.8, 24.4, 23.7, 20.7, 19.3, 13.9, 11.9.

F. (5β , 6β , $20R$)-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그나-3-온의 합성



[0626]

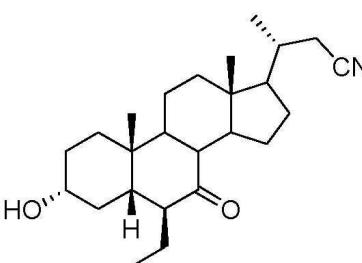
[0627] (5β , 6β , 7α , $20R$)-시아노메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온(2.4 g, 6.3 mmol)을 DCM(60.5 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 데스-마르틴 퍼요오디난(DMP, 4.8 g, 11.3 mmol)을 1 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 교반하였다. 1 h 후에 DMP의 제2 분할분(1.6 g, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 2 h 후에 DMP의 제3 분할분(1.6 g, 3.8 mmol)을 첨가하였다. 3 h 후에 DMP의 제4 분할분(0.5 g, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 3 h 45 min 후에 10% 수성 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /5% 수성 NaHCO_3 (120 mL) 및 TBME(90 mL)로 혼합물을 희석하고 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고 수성상을 TBME(60 mL)로 재추출하였다. 유기상을 합하여 농축하고 플래시 크로마토그래피(헵탄-EtOAc)에 의해 정제하여 (5β , 6β , $20R$)-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그나-3-온(1.8 g, 75%)을 미색 고체로서 제공하였다.

[0628]

^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 2.43 (1H, t, J = 11.4), 2.38 (1H, dd, J = 16.7, 3.6), 2.30–2.20 (5H, m), 2.04 (1H, dt, J = 12.7, 3.1), 2.01 (1H, dt, J = 9.4, 4.7), 1.94–1.76 (7H, m), 1.66 (1H, ddd, J = 14.3, 9.7, 4.3), 1.58–1.52 (4H, m), 1.33–1.21 (4H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.7), 1.15 (3H, s), 0.85 (3H, t, J = 7.4), 0.75 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 214.4, 211.5, 118.8, 57.1, 54.0, 50.1, 48.4, 47.2, 44.7, 43.6, 43.2, 38.8, 35.8, 35.2, 34.9, 33.5, 28.1, 24.8, 24.5, 23.7, 23.4, 21.6, 19.3, 12.6, 12.3.

[0629]

G. (3α , 5β , 6β , $20R$)-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그난의 합성



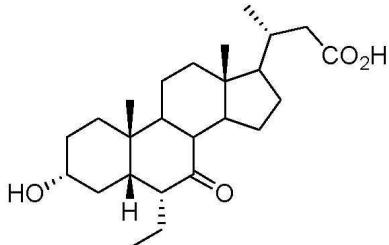
[0630]

[0631] 소듐 보로하이드라이드(20 mg, 0.52 mmol)를 이소프로판올(0.8 mL)에 혼탁시키고 -20 °C로 냉각시켰다. (5β , 6β , $20R$)-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그나-3-온(200 mg, 0.52 mmol)을 에틸 아세테이트(1.7 mL) 및 TBME(1.2 mL)에 용해시키고 차가운 보로하이드라이드 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 -20 °C에서 45 min 동안 교반한 후, 0.7 M 황산(1.4 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고 18 °C로 가온되도록 하였다. 혼합물을 물(10 mL) 및 TBME(10 mL)로 희석하고 상을 분리하였다. 수성상을 TBME(10 mL)로 재추출하고 유기 추출물을 합하여 5% 수성 소듐 클로라이드(10 mL)로 세척하였다. 유기상을 농축하고 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3α , 5β , 6β , $20R$)-시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그난(113 mg, 56%, 10% 3 β -OH를 함유함)을 연황색 시럽으

로서 제공하였다.

[0632] ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 4.00–3.99 (0.1H, m, H- 3_{β}-OH), 3.68–3.53 (0.9 H, m, H- 3_{α}-OH), 2.57 (1H, dd, J = 11.6, 11.1), 2.38 (1H, dd, J = 16.7, 3.7), 2.23–2.20 (2H, m), 1.99–1.87 (5H, m), 1.83–1.64 (6H, m), 1.55–1.45 (3H, m), 1.31–1.18 (7H, m), 1.22 (3H, s), 1.17 (3H, d, J = 6.7), 0.99–0.93 (1H, m), 0.84 (3H, t, J = 7.3), 0.70 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 215.3 (3 $\alpha\text{-C=O}$), 119.0 (CN), 70.5, 62.1, 54.0, 49.6, 48.7, 45.5, 42.8, 42.6, 39.8, 38.5, 35.6, 35.4, 33.6, 29.5, 28.2, 26.6, 26.0, 24.8, 24.8, 21.3, 19.4, 13.1, 12.2.

[0633] H. $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-7-옥소-24-노르-리토콜산의 합성



[0634]

[0635] $(3\alpha, 5\beta, 6\beta, 20R)$ -시아노메틸-6-에틸-7-옥소-프레그난(65 mg, 0.17 mmol)을 메탄올(3 mL) 및 30% w/v 포타슘 하이드록사이드 용액(3 mL)에 용해시키고 4 일 동안 환류로 가열하였다. 혼합물을 얼음조 내에서 냉각시키고 6 M 염산을 pH 8(2 mL)까지 첨가하였다. 에틸 아세테이트(10 mL)에 이어서 6 M HCl을 pH 1(0.5 mL)까지 첨가하였다. 혼합물을 18 °C로 가온되도록 하고 상을 분리하였다. 유기상을 5% 수성 소듐 클로라이드(20 mL)로 세척하고 농축하여 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha)$ -6-에틸-7-옥소-24-노르-리토콜산(69 mg, 정량적)을 연황색 시럽으로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 3.56–3.52 (1H, m), 2.69 (1H, q, J = 6.2), 2.48 (1H, dd, J = 15.0, 3.3), 2.36 (1H, t, J = 11.3), 2.22–2.17 (1H, m), 2.05–2.02 (1H, m), 1.99 (1H, dt, J = 12.8, 3.3), 1.94–1.87 (2H, m), 1.84–1.69 (6H, m), 1.51–1.44 (3H, m), 1.32–1.09 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.03 (3H, d, J = 6.5), 0.98–0.92 (1H, ddd, J = 24.4, 12.3, 6.3), 0.86 (1H, q, J = 12.6), 0.80 (3H, t, J = 7.4), 0.69 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 212.9, 178.8, 71.2, 54.8, 52.0, 50.7, 49.9, 49.0, 43.7, 72.7, 41.2, 38.9, 35.7, 34.2, 33.5, 31.7, 29.8, 28.4, 24.6, 23.5, 21.8, 19.6, 18.8, 12.1, 12.0.

[0636] 대안적으로, 단계 H의 산물은, 예를 들어 소듐 보로하이드라이드를 이용하는 환원에 의해, R^4 가 C(O)OH 인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환될 수 있다.

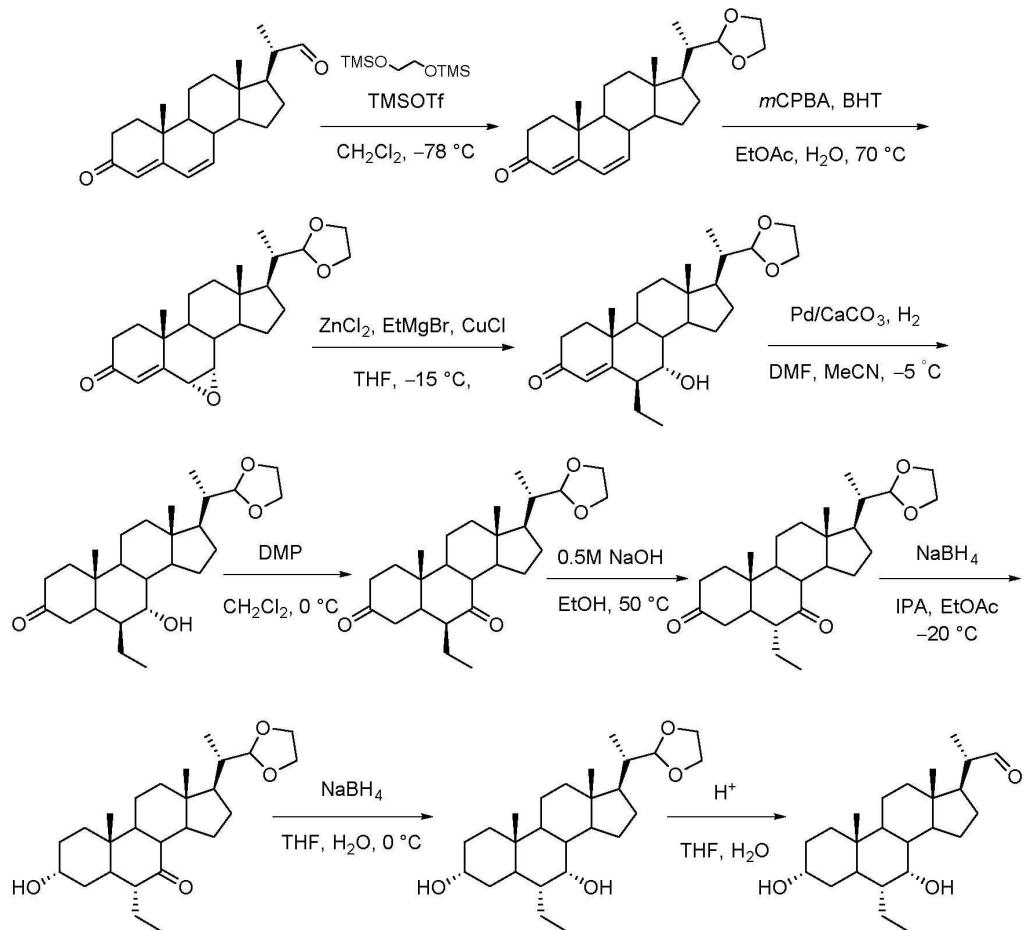
[0637] 당업자가 인정할 바와 같이, 반응식 5에 나타낸 합성 경로는, 초기 단계에서 니트릴 기를 카르복실산으로 전환한 후에, 필요한 경우, 예를 들어 에스테르로서 카르복실산 기를 보호하는 것으로 조정될 수 있다.

[0638] 실시예 6 - 알데하이드 측쇄를 가진 일반식 (IF)의 화합물의 제조

[0639] 반응식 7은 알데하이드 측쇄를 가진 일반식 (II)의 화합물을 알데하이드 측쇄를 가진 일반식 (IF)의 화합물로 전환하는 방법을 예시한다. 본 방법의 제1 단계는 알데하이드를 디옥솔란 기로서 보호하는 것이다. 이어서, 알데하이드가 여전히 보호된 상태로, 반응식 7에 나타낸 시약을 사용하여 일반식 (II)의 화합물을 일반식 (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), 및 (IF)의 화합물로 순차적으로 전환한다. 이어서, 산으로 처리함으로써 보호를 제거한다.

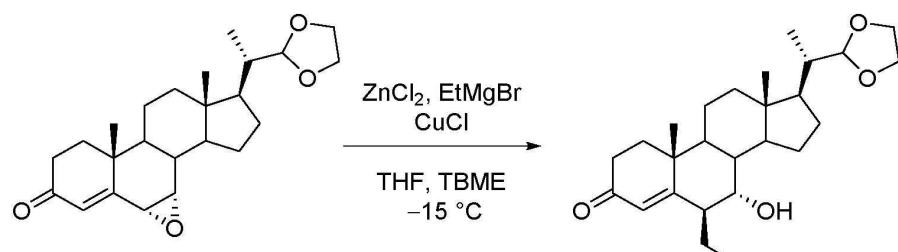
[0640]

반응식 7



[0641]

[0642]

A. (6 β , 7 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온의 합성

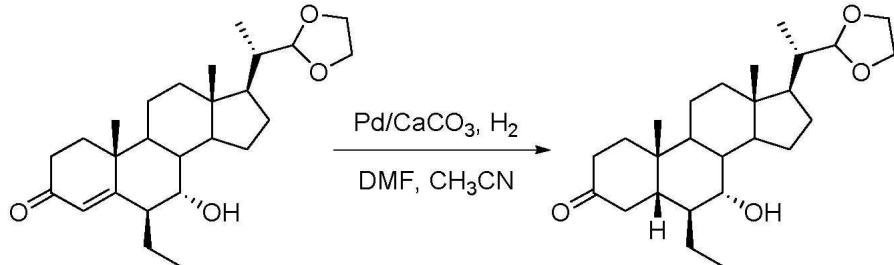
[0643]

[0644]

THF 중의 0.5 M $ZnCl_2$ 의 용액(3.1 mL) 및 THF(4 vol, 4 mL)를 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, 온도를 $-12\text{ }^\circ\text{C}$ 미만으로 유지하면서, TBME(4.7 mL) 중의 1 M $EtMgBr$ 의 용액을 10 min에 걸쳐 적가하였다. 이어서, $CuCl$ (13 mg, 0.13 mmol)을 1 분할분으로 투입한 후에, 온도를 $-12\text{ }^\circ\text{C}$ 미만으로 유지하면서, THF(8 vol, 8 mL) 중의 실시에 1F로부터의 (6 α , 7 α , 20S)-6,7-에폭시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-4-엔-3-온(1.0 g, 2.6 mmol)의 용액을 16 min에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 40 min 동안 교반하고(TLC, 용출액 1:1 $EtOAc$:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함), 주위 온도로 가온하고, 포화 수성 NH_4Cl (2.5 vol, 2.5 mL)의 적가에 의해 켄칭하였다. 이어서, 반응 혼합물을 $EtOAc$ (50 mL)로 희석하고 포화 수성 NH_4Cl (2×50 mL) 및 물(2×50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (6 β , 7 α , 20S)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온을 미색 결정질 고체(1.06 g)로서 제공하였다. 1H NMR (700 MHz , $CDCl_3$): $\delta = 5.78$ (1H, s), 4.85 (1H, d, $J = 2.0$), 3.94 (2H, m), 3.89 (2H, m), 3.74 (1H, m), 2.46 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.31 (1H, m), 2.06–1.93 (3H, m), 1.85–1.68 (4H, m), 1.59 (3H, s), 1.58–1.25 (6H, m), 1.25 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.18 (1H, m), 0.95

(3H, d, $J = 6.7$), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$), 0.75 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.1, 170.4, 128.7, 106.0, 72.3, 65.2, 65.1, 55.1, 52.3, 49.6, 44.4, 42.9, 39.3, 39.1, 38.3, 37.5, 35.7, 34.1, 27.3, 26.4, 23.9, 20.9, 19.7, 12.8, 11.7, 11.6.$

[0645]

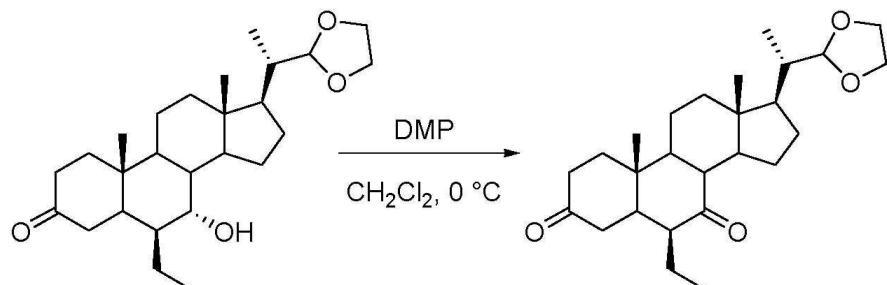
B. ($5\beta, 6\beta, 7\alpha, 20S$)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온의 합성

[0646]

[0647]

아르곤 하에 5% Pd/CaCO_3 (90 mg, 0.2 질량 해당량)을 플라스크에 투입한 후, DMF (3 vol, 2.25 mL) 및 MeCN (6 vol, 84.5 mL) 중의 ($5\beta, 6\alpha, 20S$)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온 (450 mg, 1.1 mmol)의 용액을 투입하였다. 플라스크를 아르곤으로 페징한 후, 주위 온도에서 교반하였다. 24 h 후에 (TLC, 용출액 1:1 EtOAc :헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 반응 혼합물을 아르곤으로 페징한 후, PTFE 0.45 μm 필터를 통해 여과하였다. 필터를 EtOAc (2×25 mL)로 세척하였다. 유기상을 물(3×25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 ($5\beta, 6\beta, 7\alpha, 20S$)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온을 미색 결정질 고체(167 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.85$ (1H, d, $J = 2.0$), 3.95 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.70 (1H, s), 3.37 (1H, dd, $J = 13.5, 15.5$), 2.37 (1H, m), 2.11 (2H, m), 2.04–1.91 (4H, m), 1.81 (2H, m), 1.62–1.65 (3H, m), 1.55–1.40 (8H, m), 1.31–1.25 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.05 (3H, s), 0.95 (6H, m), 0.72 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.8, 106.0, 72.0, 65.2, 65.0, 52.4, 49.7, 49.6, 47.0, 46.8, 43.0, 39.3, 37.7, 36.3, 36.1, 35.8, 34.1, 31.9, 27.7, 27.4, 24.4, 24.0, 22.7, 20.8, 13.9, 11.6.$

[0648]

C. ($5\beta, 6\beta, 20S$)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온의 합성

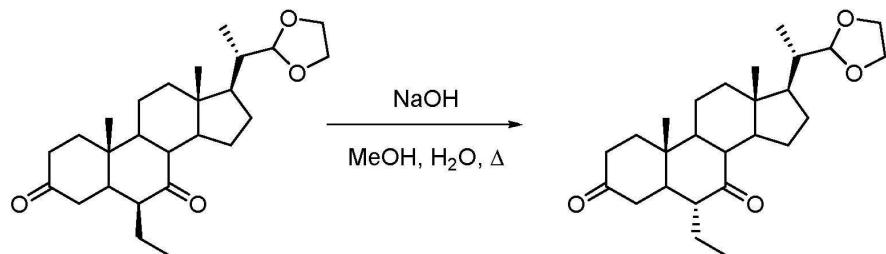
[0649]

[0650]

아르곤 하에 CH_2Cl_2 (25 vol, 2.75 mL) 중의 ($5\beta, 6\beta, 7\alpha, 20S$)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온 (110 mg, 0.25 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페요오디난 (127 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 30 분 후에 (TLC, 용출액 1:1 EtOAc :헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 반응 혼합물을 EtOAc 및 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /2% NaHCO_3 으로 희석하고 1 h 동안 교반하였다. 상을 분리하고 수성상을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 1 M 수성 NaOH (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 비정제 ($5\beta, 6\beta, 20S$)-20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온을 백색 고체 (104 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.85$ (1H, d, $J = 2.0$), 3.94 (2H, m), 3.84 (2H, m), 2.42 (1H, t, $J = 11.4$), 2.32–2.19 (4H, m), 2.06 (1H, m), 2.02–1.75 (8H, m), 1.65 (1H, m), 1.59–1.39 (6H, m), 1.29–1.17 (2H, m), 1.15 (3H, s), 0.94 (3H, d, $J = 6.7$), 0.84 (3H, t, $J = 7.3$), 0.73 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta = 214.6, 211.6, 105.9, 65.2, 65.0, 57.1, 51.5, 49.8, 48.4, 47.4, 44.9, 43.6, 43.4,$

39.2, 39.0, 35.8, 35.3, 34.9, 27.4, 24.8, 23.8, 23.4, 21.7, 12.6, 12.0, 11.7.

[0651]

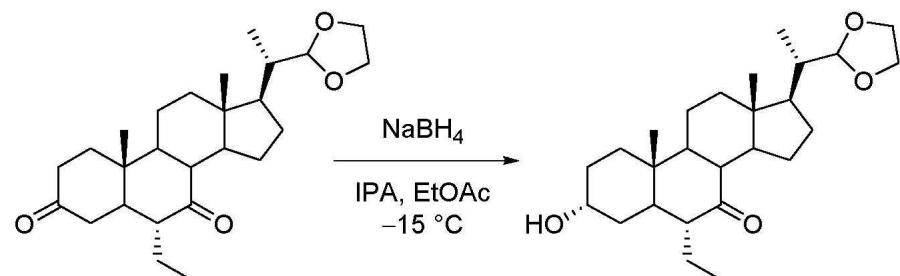
D. $(5\beta, 6\alpha, 20S)$ -20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온의 합성

[0652]

[0653]

MeOH(20 vol) 중의 $(5\beta, 6\beta, 20S)$ -20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온(100 mg, 0.3 mmol)의 용액을 50 °C로 가온하고 수성 0.5 M NaOH(0.65 mmol)를 첨가하였다. 16 h 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 물(2×10 mL)에 이어서 5% 수성 NaCl(1×10mL)로 세척하였다. 유기상을 합하여 1 M 수성 NaOH(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 $(5\beta, 6\alpha, 20S)$ -20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온을 투명한 오일(80 mg)로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 4.85 (1H, d, *J* = 2.0), 3.93 (2H, m), 3.84 (2H, m), 2.74 (1H, q, *J* = 4.6), 2.47 (1H, t, *J* = 11.3), 2.30-2.16 (4H, m), 2.10-2.02 (3H, m), 1.98 (1H, m), 1.91-1.79 (3H, m), 1.72 (5H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.23 (1H, m), 1.07 (1H, m), 0.98 (1H, m), 0.94 (3H, d, *J* = 6.7), 0.81 (3H, t, *J* = 7.4), 0.71 (3H, s). ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 212.0, 210.6, 105.9, 65.2, 65.0, 52.3, 52.2, 51.3, 50.0, 48.4, 43.7, 42.9, 39.1, 38.7, 38.3, 36.7, 35.9, 35.5, 27.5, 24.7, 22.9, 22.2, 18.6, 11.9, 11.8, 11.7.

[0654]

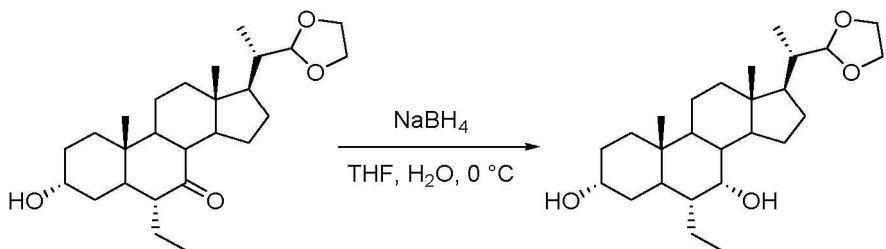
E. $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 20S)$ -6-에틸-3-하이드록시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-7-온의 합성

[0655]

[0656]

IPA(1.6 mL) 중의 NaBH₄(80 mg, 0.2 mmol)를 -15 °C로 냉각시켰다. EtOAc(1.6 mL) 중의 $(5\beta, 6\alpha, 20S)$ -20-(에틸렌디옥시메틸)-6-에틸-프레그나-3,7-디온(80 mg, 0.2 mmol)을 10 min에 걸쳐 적가하였다. 30 min 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 5 min에 걸쳐 0.7 M 수성 H₂SO₄(7 vol)를 적가함으로써 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 유기상을 물(3×5 mL) 및 5% 수성 NaCl(1×5 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 20S)$ -6-에틸-3-하이드록시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-7-온을 투명한 오일(60 mg)로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 4.85 (1H, d, *J* = 1.9), 3.93 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.52 (1H, m), 2.69 (1H, dd, *J* = 5.7, 12.9), 2.21 (1H, m), 2.0-1.92 (2H, m), 1.86-1.67 (8H, m), 1.51-1.34 (6H, m), 1.25 (2H, m), 1.21 (3H, s), 1.20-1.10 (3H, m), 0.93 (3H, d, *J* = 6.7), 0.88 (1H, m), 0.80 (3H, t, *J* = 7.4), 1.66 (3H, s). ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 212.7, 106.0, 71.2, 65.3, 65.0, 52.0, 51.3, 50.7, 50.0, 48.5, 43.7, 43.0, 39.2, 38.8, 35.7, 34.3, 31.8, 29.9, 27.6, 24.9, 23.5, 21.9, 18.8, 12.0, 11.9, 11.7.

[0657]

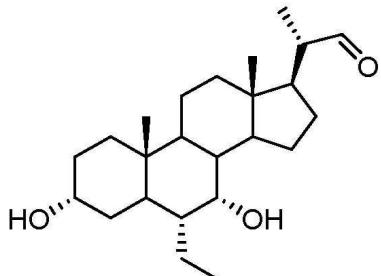
F. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그난의 합성

[0658]

[0659]

THF(5 mL) 및 물(1.25 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3-하이드록시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그나-7-온(60 mg, 0.14 mmol)의 용액에 0 °C에서 NaBH4(53 mg, 1.4 mmol)를 1 분할분으로 첨가하였다. 2 h 후에 (TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 반응 혼합물을 주위 온도로 가온 되도록 하고, 1:1 MeOH: H2O(2 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 후, 2 M 수성 H2SO4(1 mL)를 5 min에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(20 mL)로 희석하고 물(3×20 mL)로 세척하였다. 수성상을 EtOAc(20 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(1×5 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그난을 투명한 오일(58 mg)로서 제공하였다. 1 H NMR (700 MHz, CDCl3): δ = 4.85 (1H, d, J = 2.0), 3.94 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.40 (1H, m), 2.00–1.91 (2H, m), 1.80–1.75 (5H, m), 1.70–1.63 (2H, m), 1.61–1.56 (1H, m), 1.53–1.12 (15H, m), 1.01 (1H, m), 0.94 (3H, d, J = 6.7), 0.90 (5H, m), 0.67 (3H, s). 13 C NMR (176 MHz, CDCl3): δ = 104.9, 71.2, 69.7, 64.1, 63.9, 51.1, 48.8, 44.1, 41.9, 40.0, 39.0, 38.3, 38.2, 34.4, 34.3, 32.8, 32.1, 29.5, 26.3, 22.8, 22.0, 21.1, 19.6, 10.5, 10.4, 10.4.

[0660]

G. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-알의 합성

[0661]

[0662]

MeCN(1 mL, 17 vol), H2O(0.29 mL, 5 vol), 및 TFA(0.29 mL, 5 vol) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-20-(에틸렌디옥시메틸)-프레그난(58 mg, 0.14 mmol)을 환류로 가열하였다. 2 h 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 아니스알데하이드 염색으로 가시화함) 반응 혼합물을 5% 수성 NaHCO3(30 mL)에 붓고 CH2Cl2(10 mL)로 희석하였다. 15 분 동안 교반한 후에 상을 분리하고, 수성상을 CH2Cl2(2×100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 C20 에피머의 혼합물로서 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-알을 투명한 오일(51 mg)로서 제공하였다. NMR 데이터는 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-알의 기준 샘플과 일치한다.

[0663]

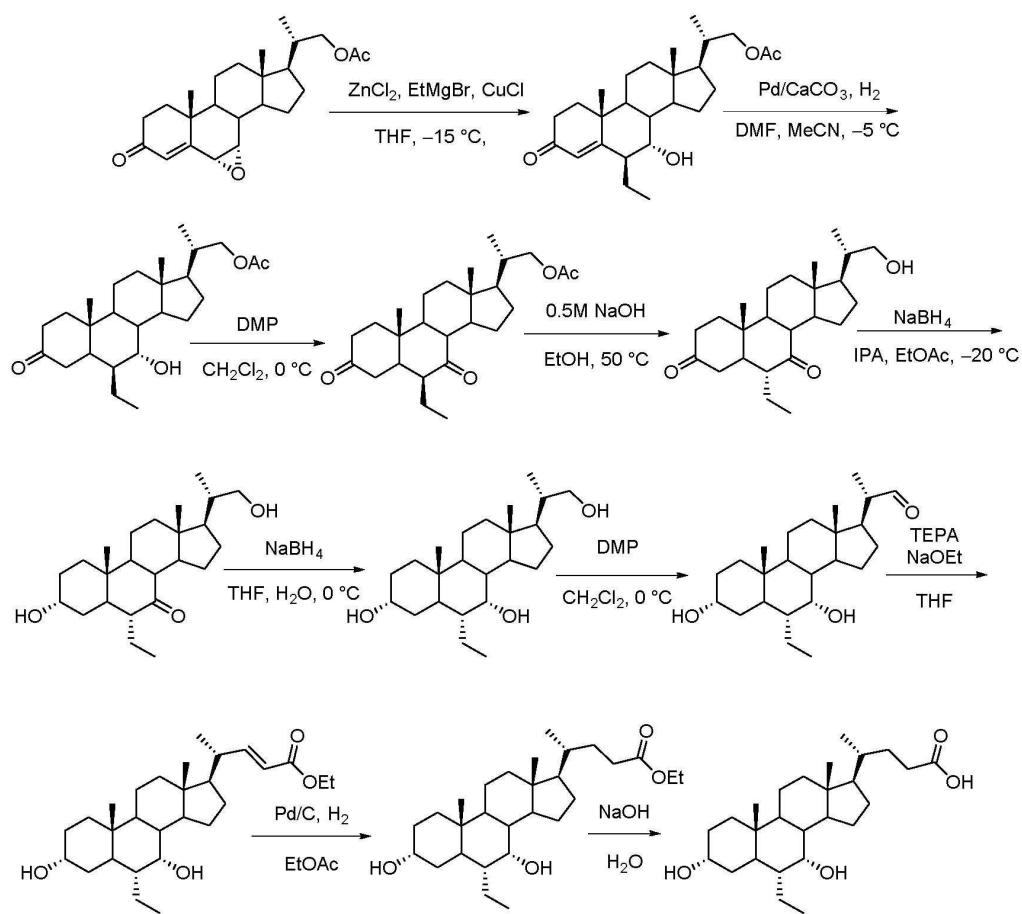
이어서, 알데하이드 측쇄를 가진 일반식 (IF)의 화합물은, 임의의 적절한 방법을 사용하는 산화에 의해, $-YR^{4a}$ 가 C(O)OH인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환될 수 있다. 이러한 일 방법에서는, 존스 반응 또는 KMnO4를 사용하여 알데하이드를 산으로 직접 산화시킬 수 있을 것이다. 대안적으로, 사슬 연장이 필요한 경우, 올레핀화 반응에 이어서 비누화에 의해, R^{4a} 가 C(O)OH이나 Y가 실시예 7에 나타낸 바와 같이 연장된 화합물이 제공될 것이다.

[0664]

실시예 7 - OH 및 알데하이드 측쇄를 가진 일반식 (I)의 화합물을 경유하는 일반식 (XXI)의 화합물의 제조

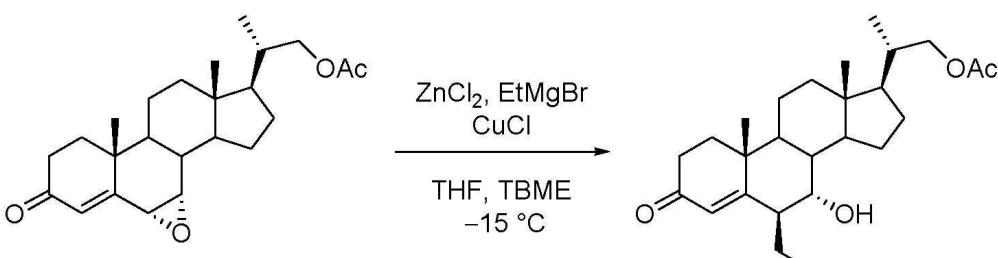
[0665] 하기 반응식 8은, $-YR^4$ 가 $-CH_2OH$ 인 일반식 (II)의 화합물을 $-YR^4$ 가 $CH_2CH_2C(O)OH$ 인 일반식 (XXI)의 화합물로 전환하는 방법을 나타낸다.

[0666] 반응식 8



[0667]

[0668] A. $(6\beta, 7\alpha, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온의 합성

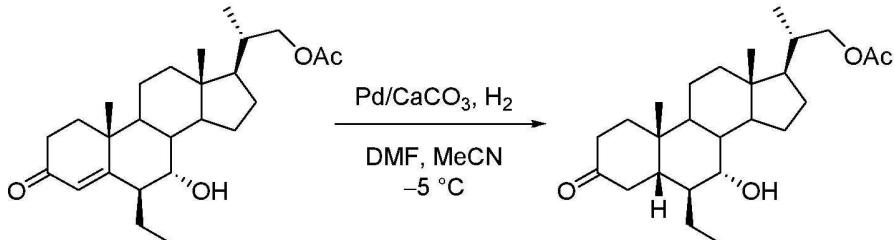


[0669]

[0670] 아르곤 하에 THF(20.2 mL) 중의 0.5 M $ZnCl_2$ 의 용액을 반응 용기에 투입한 후에 THF(4 vol, 26 mL)를 투입하고 $-15^\circ C$ 로 냉각시켰다. 온도를 $-12^\circ C$ 미만으로 유지하면서 TBME(27 mL) 중의 1 M $EtMgBr$ 의 용액을 10 min에 걸쳐 투입하였다. 이어서, $CuCl$ (84 mg, 0.84 mmol)을 1 분할분으로 투입하였다. 온도를 $-12^\circ C$ 미만으로 유지하면서 THF(8 vol, 16 mL) 중의 $(6\alpha, 7\alpha, 20S)$ -6,7-에폭시-20-아세톡시메틸-프레그나-4-엔-3-온(6.5 g, 16.8 mmol)을 16 min에 걸쳐 반응 용기에 투입하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 90 min 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl (2.5 vol, 17 mL)의 적가에 의해 반응 혼합물을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 포화 수성 NH_4Cl (2×50 mL) 및 5% 수성 $NaCl$ (2×50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 $40^\circ C$ 에서 진공 중에 농축하였다. 비정제 $(6\beta, 7\alpha, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온(6.7 g)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 1H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 5.77$ (1H, s), 4.07 (1H, dd, $J = 10.6, 3.1$), 3.79 (1H, dd, $J = 10.6, 7.4$), 3.74 (1H, s), 2.47 (1H, m), 2.37 (1H, m),

2.32 (1H, t, *J* = 8.1), 2.05 (3H, s), 2.04-1.98 (3H, m), 1.90-1.65 (5H, m), 1.60-1.35 (7H, m), 1.30-1.15 (6H, m), 1.02 (3H, d, *J* = 6.6), 0.91 (3H, t, *J* = 7.3), 0.76 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 199.2, 171.4, 170.9, 128.5, 72.1, 69.4, 55.3, 52.6, 49.9, 44.2, 42.6, 39.0, 38.3, 37.4, 35.8, 35.6, 34.1, 27.6, 26.3, 23.7, 21.0, 20.8, 19.7, 17.1, 12.8, 11.9.

[0671]

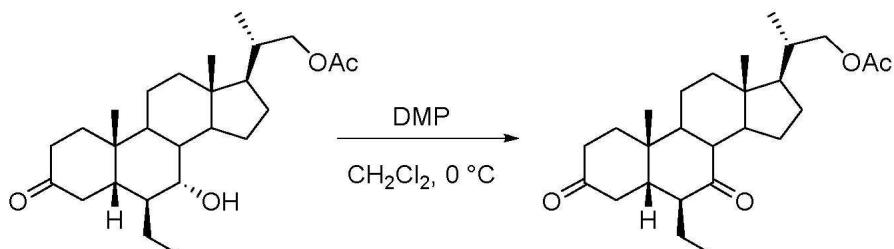
B. $(5\beta, 6\beta, 7\alpha, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온의 합성

[0672]

[0673]

아르곤 하에 5% Pd/CaCO₃(274 mg, 0.2 질량 해당량)을 플라스크에 투입하였다. DMF(3 vol, 4.1 mL) 중의 $(5\beta, 7\alpha, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-4-엔-3-온(1.37 g, 3.3 mmol)에 이어서 MeCN(6 vol, 8.2 mL)을 투입하였다. 플라스크를 아르곤으로 페징하고, 수소로 페징하고, RT에서 교반하였다. 24 h 후에, 반응 혼합물을 아르곤으로 페징하고 Whatman® GF/B 등급 필터 패드(유리 섬유 기공 크기 1 μm) 필터 패드를 통해 여과하였다. 고체를 EtOAc(2×25 mL)로 세척하였다. 이어서, 여액을 H_2O (3×30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $(5\beta, 6\beta, 7\alpha, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온을 미색 결정질 고체(0.96 g, 69%)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 4.08 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.4), 3.79 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.3), 3.71 (1H, s), 3.36 (1H, dd, *J* = 15.5, 13.5), 2.36 (1H, td, *J* = 14.1, 4.6), 2.11 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.03-1.10 (21H, m), 1.05 (3H, s), 1.03 (3H, d, *J* = 6.6), 0.94 (3H, t, *J* = 7.1), 0.73 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 213.7, 171.4, 72.0, 69.5, 52.7, 49.9, 49.8, 47.0, 46.7, 42.8, 39.3, 37.7, 36.3, 36.0, 35.8, 35.7, 34.2, 27.7, 27.6, 24.4, 23.9, 21.0, 20.8, 17.2, 13.9, 11.8.

[0674]

C. $(5\beta, 6\beta, 20S)$ -6-에틸-3,7-디옥소-23,24-디노르-콜란-22-올 아세테이트[또는 $(5\beta, 6\beta, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-프레그나-3,7-디온]의 합성

[0675]

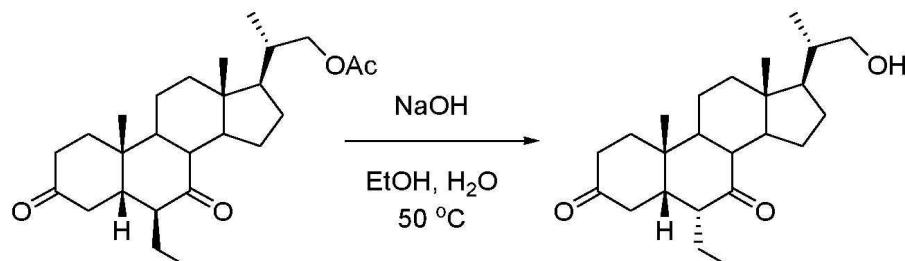
[0676]

아르곤 하에 $(5\beta, 6\beta, 7\alpha, 20S)$ -20-아세톡시메틸-6-에틸-7-하이드록시-프레그나-3-온(3.31 g, 7.9 mmol)을 CH_2Cl_2 (25 vol, 83 mL)에 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 테스 마르틴 퍼요오단(4.0 g, 9.5 mmol)을 5 min에 걸쳐 분할분으로 투입하였다. 20 min 후에 10% 수성 Na_2SO_4 /2% 수성 NaHCO_3 (20 mL)의 첨가에 의해 반응을 켄칭하고, 혼합물을 20 min 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc(100 mL) 및 H_2O (100 mL)로 희석하였다. 수성층을 분리하고 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 1 M 수성 NaOH(50 mL)에 이어서 5% 수성 NaCl(50 mL)로 세척하고, 생성되는 혼탁한 용액을 실리카 플러그에 통과시키고 EtOAc(2×100 mL)로 세척하였다. 40 °C에서 진공 중에 농축한 후에 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $(5\beta, 6\beta, 20S)$ -6-에틸-3,7-디옥소-23,24-디노르-콜란-22-올 아세테이트를 백색 결정질 고체(2.39 g, 73%)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 4.08 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.4), 3.79 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.4), 2.44 (1H, t, *J* = 11.4), 2.31-2.19 (4H, m), 2.05 (3H, s), 2.00 (1H, m), 1.92-1.71 (6H, m), 1.65 (1H, m), 1.59-1.47 (3H, m), 1.39-1.17 (7H, m), 1.16

(3H, s), 1.03 (3H, d, $J = 6.7$), 0.85 (3H, t, $J = 7.4$), 0.75 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 214.6, 211.6, 171.3, 69.4, 57.3, 52.0, 50.0, 48.5, 47.3, 44.9, 43.6, 43.2, 39.0, 35.8, 35.7, 35.3, 35.0, 27.7, 24.7, 23.8, 23.5, 21.7, 21.0, 17.2, 12.6, 12.2.

[0677]

D. (5β , 6α , $20S$)-6-에틸-3,7-디옥소-23,24-디노르-콜란-22-올[또는 (5β , 6α , $20S$)-6-에틸-20-하이드록시메틸-프레그나-3,7-디온]의 합성



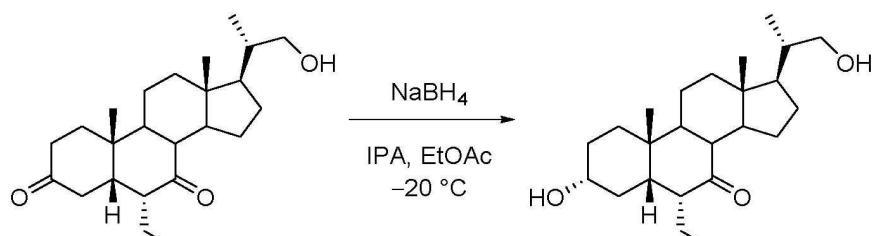
[0678]

[0679]

EtOH(12 vol, 21.5 mL) 중의 (5β , 6β , $20S$)-6-에틸-3,7-디옥소-23,24-디노르-콜란-22-올 아세테이트(1.77 g, 4.2 mmol)의 혼탁액에 50 °C에서 0.5 M 수성 NaOH(18.9 mL, 9.45 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 16 h 동안 가열한 후에 주위 온도로 냉각시키고, H_2O (50 mL)로 희석하고 EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 상을 분리하고 수성상을 EtOAc(2×50 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(2×50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (5β , 6α , $20S$)-6-에틸-3,7-디옥소-23,24-디노르-콜란-22-올을 백색 결정질 고체(1.35 g, 86%)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 3.64 (1H, dd, $J = 10.4$, 2.9), 3.37 (1H, dd, $J = 10.3$, 7.1), 2.69 (1H, m), 2.47 (1H, t, $J = 11.3$), 2.30-2.16 (5H, m), 2.10-2.03 (2H, m), 1.94-1.80 (3H, m), 1.72-1.49 (6H, m), 1.43 (1H, br.s), 1.33 (3H, s), 1.32-1.17 (3H, m), 1.06 (3H, d, $J = 6.7$), 0.98 (1H, m), 0.81 (3H, t, $J = 7.4$), 0.71 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 212.1, 210.6, 67.8, 52.4, 52.2, 51.5, 50.0, 48.7, 43.7, 42.7, 38.8, 38.6, 38.3, 36.7, 35.9, 35.5, 27.9, 24.7, 22.9, 22.3, 18.6, 16.8, 12.2, 11.8.

[0680]

E. (3α , 5β , 6α , $20S$)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-올[또는 (3α , 5β , 6α , $20S$)-6-에틸-3-하이드록시-20-하이드록시메틸-프레그나-7-온]의 합성



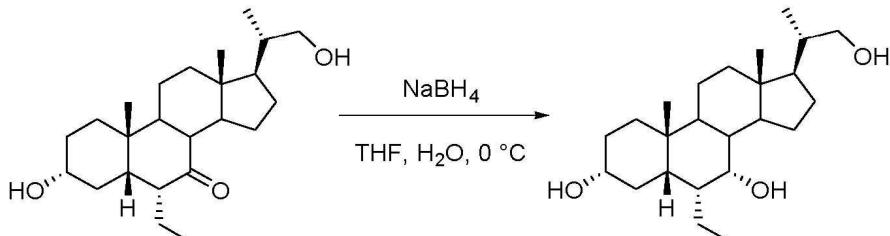
[0681]

[0682]

IPA(6.5 vol, 9 mL) 중의 NaBH_4 (136 mg, 3.6 mmol)를 -15 °C로 냉각시킨 후, EtOAc(6.5 vol, 9 mL) 중의 (5β , 6α , $20S$)-6-에틸-3,7-디옥소-23,24-디노르-콜란-22-올(1.35 g, 0.36 mmol)의 용액을 10 min에 걸쳐 적가하였다. 20 min 후에 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고, 10 min에 걸쳐 0.7 M 수성 H_2SO_4 (7 vol, 9.45 mL)를 적가함으로써 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 유기상을 H_2O (3×50 mL) 및 5% 수성 NaCl(50 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 (3α , 5β , 6α , $20S$)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-올을 백색 결정질 고체(0.83 g, 61%)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): $\delta =$ 3.64 (1H, dd, $J = 10.5$, 3.2), 3.53 (1H, m), 3.35 (1H, dd, $J = 10.4$, 7.1), 2.69 (1H, m), 2.35 (1H, t, $J = 11.2$), 2.20 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.92-1.67 (8H, m), 1.57-1.43 (3H, m), 1.34-1.23 (2H, m), 1.23 (3H, s), 1.21-1.10 (4H, m), 1.04 (3H, d, $J = 6.6$), 0.98-0.83 (2H, m), 0.80 (3H, t, $J = 7.4$), 0.67 (3H,

s); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 212.9, 71.2, 67.9, 52.0, 51.6, 50.7, 50.0, 48.8, 43.7, 42.8, 38.9, 38.7, 35.7, 34.3, 31.8, 29.6, 27.9, 24.8, 23.5, 21.9, 18.8, 16.8, 12.1, 12.0.

[0683] F. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-올(또는 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-20-하이드록시메틸-프레그난)의 합성

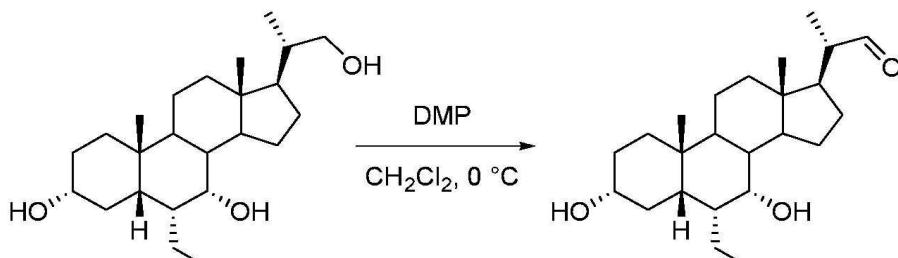


[0684]

[0685] THF(30 mL) 및 물(7.5 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 20S)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-올(0.83 g, 2.2 mmol)을 0 °C로 냉각시키고, NaBH_4 (830 mg, 22 mmol)를 15 min에 걸쳐 4 분할분으로 첨가하였다. 2 h 후에 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1:1 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (15 mL)의 첨가에 이어서 2 M 수성 H_2SO_4 (11 mL)를 10 min에 걸쳐 적가함으로써 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고 H_2O (100 mL)로 세척하였다. 수성상을 EtOAc (3×100 mL)로 추출하고, 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl (3×100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-올을 백색 고체(0.53 g, 64%)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, MeOD): δ = 3.64 (1H, s), 3.57 (1H, dd, J = 10.6, 3.1), 3.30 (1H, m), 3.23 (1H, dd, J = 10.5, 7.4), 2.00 (1H, m), 1.90-1.70 (6H, m), 1.59 (1H, m), 1.57-1.44 (6H, m), 1.42-1.27 (5H, m), 1.21 (2H, m), 1.13 (1H, m), 1.04 (3H, d, J = 6.6), 1.00 (1H, m), 0.91 (3H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.7), 0.71 (3H, s); ^{13}C NMR (176 MHz, MeOD): δ = 71.7, 69.7, 66.5, 52.5, 50.0, 45.5, 42.3, 41.7, 40.1, 39.5, 38.8, 35.3, 35.1, 33.1, 32.9, 29.8, 27.5, 23.2, 22.3, 22.0, 20.5, 15.9, 10.9, 10.6.

[0686]

G. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-알의 합성

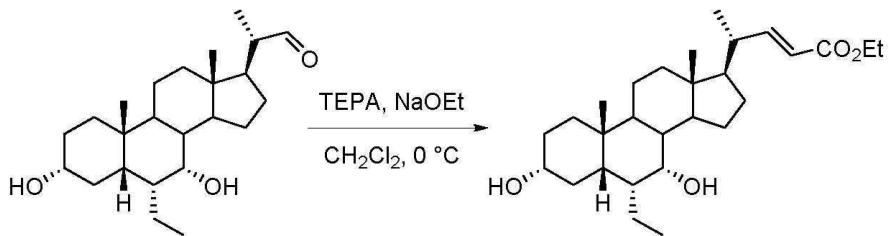


[0687]

[0688] DMF(50 vol, 20 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α , 20S)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-올(421 mg, 1.11 mmol)을 0 °C로 냉각시켰다. 데스 마르틴 퍼요오디난(473 mg, 1.12 mmol)을 분할분으로 투입하였다. 2.5 h 후에(TLC, 용출액 7:3 EtOAc :헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함), 10% 수성 NaHSO_3 /2% 수성 NaHCO_3 (5 mL)의 첨가에 의해 반응을 켄칭하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL) 및 5% NaCl (5 mL)로 희석하였다. 수성층을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 2 M 수성 NaOH (50 mL) 및 5% 수성 NaCl (4 X 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래프에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-알을 (5β , 6 α , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-알(백색 포말, 230 mg)과의 3:1 혼합물로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 9.56 (1H, d, J = 3.4), 3.71 (1H, br. s), 3.44 - 3.36 (1H, m), 2.38 - 2.33 (1H, m), 1.94 - 1.86 (2H, m), 1.83 - 1.81 (2H, m), 1.80 - 1.78 (2H, m), 1.74 - 1.36 (10H, m), 1.34 - 1.18 (8H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.8), 0.91 (3H, s), 0.88 (3H, t, J = 7.07),

0.71 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 205.1, 72.3, 70.9, 51.0, 49.9, 49.5, 45.1, 43.3, 41.2, 40.0, 39.3, 35.6, 35.5, 34.0, 33.4, 30.6, 27.1, 24.1, 23.1, 22.2, 20.7, 13.5, 12.2, 11.6.

[0689] H. $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르의 합성

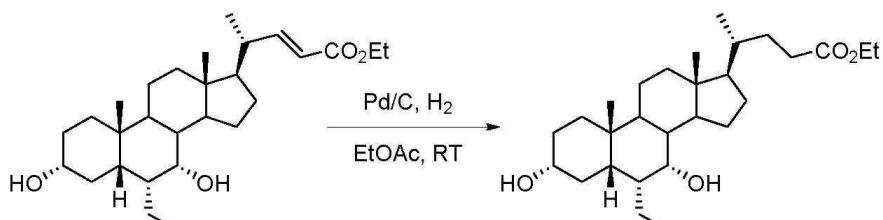


[0690]

[0691] 0 °C에서 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 NaOEt(91 mg, 1.3 mmol)에 TEPA(262 μl , 1.32 mmol)를 적가함으로써 HWE 시약을 제조하였다. 0 °C에서 10 분에 걸쳐 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-23,24-디노르-콜란-22-알(199 mg, 0.528 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다(TLC, 용출액 1:1 EtOAc: 헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함). 혼합물을 H_2O (20 mL) 및 CH_2Cl_2 (15 mL)로 회석하였다. 수성층을 분리하고 CH_2Cl_2 (3×20 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르를 백색 포말(158 mg)로서 제공하였다. 단리된 산물은 목적하는 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르 및 $(5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-7-디하이드록시-3-옥소-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르의 4:1 혼합물이다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 6.83 (1H, dd, J = 9.0, 15.6), 5.73 (1H, d, J = 15.3), 4.17 (2H, q, J = 7.1), 3.69 (1H, m), 3.40 (1H, m), 2.30 – 2.25 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.85 – 1.76 (2H, m), 1.76 – 1.62 (5H, m), 1.59 (1H, m), 1.54 – 1.34 (7H, m), 1.29 (3H, t, J = 7.1), 1.33 – 1.23 (6H, m), 1.09 (3H, d, J = 6.6), 0.90 (3H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.4), 0.68 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 167.1, 154.7, 119.0, 72.3, 70.8, 60.1, 54.9, 50.4, 45.2, 43.0, 41.0, 40.1, 39.8, 39.5, 35.6, 35.5, 34.0, 33.3, 30.6, 28.2, 23.7, 23.1, 22.2, 20.7, 19.3, 14.3, 12.1, 11.7.

[0692]

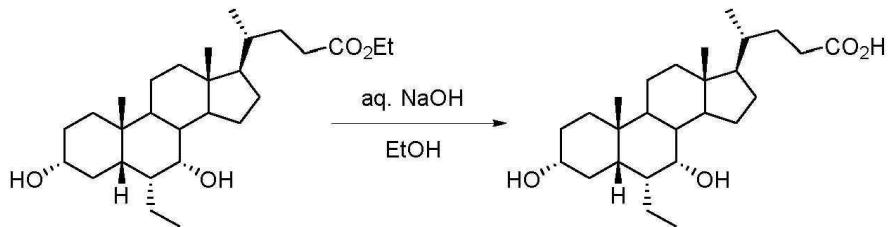
I. $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산 에틸 에스테르의 합성



[0693]

[0694] 아르곤 하에 10% 팔라듐/탄소(79 mg)를 플라스크에 투입하였다. EtOAc(51 vol, 7.0 mL) 중의 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르(135 mg, 0.312 mmol)의 용액을 투입하고 H_2 로 펴징하였다. 70 h 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc: 헵탄; 아니스알데하이드 염색으로 가시화함) 0.45 μm PTFE 필터를 통해 반응 혼합물을 여과하고 필터를 EtOAc(10 mL)로 세척하였다. 40 °C에서 진공 중에 농축하여 $(3\alpha, 5\beta, 6\alpha, 7\alpha)$ -6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산 에틸 에스테르(134 mg)를 ($5\beta, 6\alpha, 7\alpha$)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-오산 에틸 에스테르와의 4:1 혼합물로서 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 4.13 (2H, q, J = 7.2), 3.46 – 3.37 (1H, m), 2.41 – 2.32 (1H, m), 2.28 – 2.19 (1H, m), 1.89 – 1.76 (6H, m), 1.76 – 1.57 (5H, m), 1.54 – 1.34 (12H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.1), 1.25 – 1.12 (4H, m), 0.98 – 0.88 (9H, m), 0.68 (3H, s). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ = 167.1, 154.7, 119.0, 72.3, 70.8, 60.1, 54.9, 50.4, 45.2, 43.0, 41.0, 40.1, 39.8, 39.5, 35.6, 35.5, 34.0, 33.3, 30.6, 28.2, 23.7, 23.1, 22.2, 20.7,

19.3, 14.3, 12.1, 11.7.

[0695] J. (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산 (오베티콜산)의 합성

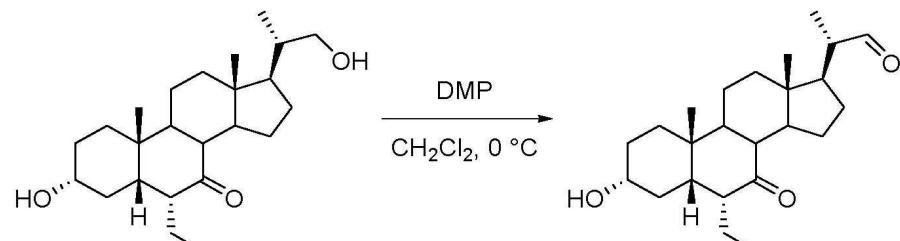
[0696]

50 °C에서 EtOH(34 vol, 4 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산 에틸 에스테르(118 mg, 0.272 mmol)에 0.5 M 수성 NaOH(1.2 mL, 0.61 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 2.5 h 동안 교반한 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc: 헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 0.5 M 수성 NaOH(1 mL, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 1 h 후에, 3 M 수성 HCl(2 mL)로 반응을 켄칭하였다. 수성상을 분리하고 EtOAc(3×15 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-오산(108 mg, 백색 포말)을 (5 β , 6 α , 7 α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-오산과의 4:1 혼합물로서 제공하였다. NMR 데이터는 OCA의 기준 샘플과 일치하였다.

[0698]

대안적으로, 단계 E의 산물은 측쇄 상에 알데하이드 치환체를 가진 7-옥소 중간체를 경유하여 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록스-7-옥소-콜란-24-오산으로 전환될 수 있다.

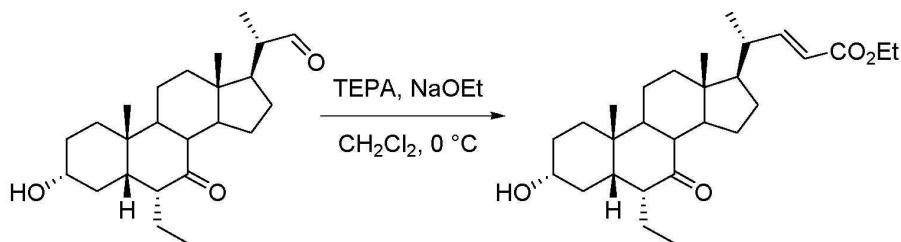
[0699]

K. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-알의 합성

[0700]

아르곤 하에 0 °C에서 CH₂Cl₂(100 vol, 50 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α , 20S)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-올(0.5g, 1.33 mmol)의 용액에 데스 마르틴 페요오단(564 mg, 1.33 mmol)을 20 min에 걸쳐 분할분으로 투입하였다. 2.5 h 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc: 헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) 10% 수성 Na₂SO₄/2% NaHCO₃(10 mL)의 첨가에 의해 반응을 켄칭하고, 혼합물을 10 min 동안 교반하였다. 용액을 EtOAc(100 mL) 및 H₂O(100 mL)로 희석하였다. 수성층을 분리하고 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 1 M 수성 NaOH(50 mL), 5% 수성 NaCl(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 회수된 시재료(144 mg)와 함께 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-알을 불투명한 오일(229 mg)로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 9.57 (1H, d, *J* = 3.4), 3.54 (1H, m), 2.69 (1H, dd, *J* = 5.7, 13.0), 2.35 (2H, m), 2.26 (2H, m), 1.97–1.90 (2H, m), 1.85–1.68 (7H, m), 1.55–1.46 (4H, m), 1.41–1.34 (1H, m), 1.23 (3H, s), 1.22–1.15 (3H, m), 1.12 (3H, d, *J* = 6.9), 1.01 (1H, m), 0.87 (1H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.4), 0.70 (3H, s). ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 212.4, 205.0, 71.1, 52.0, 50.6, 50.3, 49.8, 49.2, 48.4, 43.7, 43.2, 38.7, 35.7, 34.3, 31.8, 29.8, 27.1, 25.0, 23.5, 21.8, 18.8, 13.6, 12.5, 12.0.

[0702]

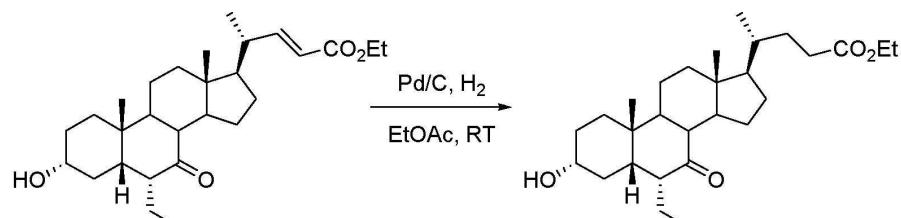
L. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르의 합성

[0703]

[0704]

CH_2Cl_2 (0.8 mL) 중의 NaOEt(43 mg, 0.63 mmol)의 혼탁액에 0 °C에서 TEPA를 적가하고, 용액을 주위 온도로 가온하였다. 이어서, CH_2Cl_2 (4 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-23,24-디노르-콜란-22-알(195 mg, 0.52 mmol)의 용액에 0 °C에서 10 min에 걸쳐 TEPA/NaOEt 혼합물을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 h 동안 교반한 후에 주위 온도에서 1 h 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0 °C로 재냉각시키고, TEPA/NaOEt 혼합물의 추가의 분취량을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C에서 교반하고, 0.5 h 후에(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함) H_2O (3 vol, 0.6 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 용액을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하고 H_2O (10 mL)로 세척하였다. 수성층을 분리하고 CH_2Cl_2 (10 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 5% 수성 NaCl(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르를 불투명한 오일(130 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 6.82 (1H, dd, J = 9.0, 15.5), 5.72 (1H, d, J = 15.5), 4.17 (2H, q, J = 7.1), 3.53 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 5.8, 13.0), 2.36 (1H, t, J = 11.3), 2.26 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.85–1.68 (9H, m), 1.47 (3H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.3), 1.27–1.23 (3H, m), 1.22 (3H, s), 1.20–1.10 (3H, m), 1.08 (3H, d, J = 6.7), 0.97–0.83 (2H, m), 0.80 (3H, t, J = 7.4), 0.68 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 212.6, 167.1, 154.5, 119.1, 71.1, 60.2, 54.0, 52.0, 50.6, 49.9, 48.9, 43.7, 42.9, 39.5, 38.8, 35.7, 34.3, 31.8, 29.9, 28.2, 24.7, 23.5, 21.8, 19.4, 18.8, 14.3, 12.4, 12.0.

[0705]

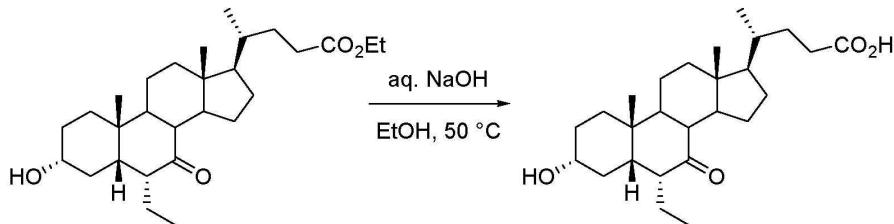
M. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-콜란-24-오산 에틸 에스테르의 합성

[0706]

[0707]

아르곤 하에 10% 팔라듐/탄소(53 mg)를 플라스크에 투입하였다. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록시-7-옥소-22-콜렌-24-오산 에틸 에스테르(107 mg, 0.24 mmol)를 EtOAc(5.4 mL)에 용해시켜 투입하고, 반응 혼합물을 아르곤에 이어서 H_2 로 펴징하였다. 16 h 후에 주위 온도에서(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 아니스알데하이드 염색으로 가시화함) 0.45 μm PTFE 필터를 통해 반응 혼합물을 여과하고 필터를 EtOAc(10 mL)로 세척하였다. 40 °C에서 진공 중에 농축하여 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록스-7-옥소-콜란-24-오산 에틸 에스테르를 투명한 오일(86 mg)로서 제공하였다. ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3): δ = 4.12 (2H, ddd, J = 1.5, 7.1, 14.2), 3.53 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 5.7, 13.0), 2.35 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.00 – 1.90 (2H, m), 1.85 – 1.66 (9H, m), 1.50 – 1.39 (4H, m), 1.36 – 1.29 (2H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.1), 1.21 (3H, s), 1.20 – 1.08 (4H, m), 0.92 (3H, d, J = 6.6), 0.90–0.82 (2H, m), 0.80 (3H, t, J = 7.4), 0.65 (3H, s). ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3): δ = 212.8, 174.3, 71.2, 60.2, 54.8, 52.0, 50.7, 49.9, 49.0, 43.7, 42.7, 39.0, 35.7, 35.2, 34.3, 31.8, 31.3, 31.0, 29.9, 28.3, 24.6, 23.5, 21.9, 18.8, 18.4, 14.3, 12.1, 12.0.

[0708]

N. (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록스-7-옥소-콜란-24-오산의 합성

[0709]

[0710]

EtOH(1 mL) 중의 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록스-7-옥소이-콜란-24-오산 에틸 에스테르(73 mg, 0.16 mmol)의 용액에 50 °C에서 0.5 M 수성 NaOH(0.72 mL, 0.36 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 1 h 동안 가열하고(TLC, 용출액 1:1 EtOAc:헵탄; 세륨 암모늄 몰리브데이트 염색으로 가시화함), 2 M 수성 HCl(1 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 후, H₂O(10 mL) 및 EtOAc(10 mL)로 희석하였다. 상을 분리하고 수성상을 EtOAc(2×10mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 5% 수성 NaCl(2×10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 40 °C에서 진공 중에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 (3 α , 5 β , 6 α)-6-에틸-3-하이드록스-7-옥소-콜란-24-오산을 오일(54 mg)로서 제공하였다. ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃): δ = 3.53 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 6.1, 12.9), 2.37 (2H, m), 2.25 (1H, m), 2.18 (1H, m), 2.0 – 1.89 (2H, m), 1.85 – 1.68 (7H, m), 1.50 – 1.40 (4H, m), 1.38 – 1.23 (5H, m), 1.22 (3H, s), 1.20 – 1.09 (4H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.6), 0.91 – 0.83 (2H, m), 0.80 (3H, t, J = 7.4), 0.65 (3H, s) ¹³C NMR (176 MHz, CDCl₃): δ = 213.0, 179.6, 71.2, 54.8, 52.0, 50.7, 49.9, 49.0, 43.7, 42.7, 39.0, 35.7, 35.2, 34.3, 31.7, 31.0, 30.8, 29.8, 28.3, 24.6, 23.5, 21.9, 18.8, 18.4, 12.1, 12.0.

[0711]

실시예 1 내지 실시예 7은 일반식 (I)의 화합물의 다양한 측쇄 YR⁴를 상호전환할 수 있는 방법, 및 일반식 (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), 및 (IF)의 화합물을 일반식 (XXI)의 필요한 화합물로 전환할 수 있는 방법을 예시한다.