



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0121712  
 (43) 공개일자 2015년10월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07J 63/00* (2006.01) *C07J 53/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07J 63/008* (2013.01)  
*A61K 31/568* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7026070
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월21일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년09월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/017688
- (87) 국제공개번호 WO 2014/130810  
 국제공개일자 2014년08월28일
- (30) 우선권주장  
 61/768,630 2013년02월25일 미국(US)

(71) 출원인  
 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니  
 미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드  
 프로비анс 라인 로드

(72) 발명자  
 스위도르스키, 제이컵  
 미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
 5 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니 내  
 천, 엔  
 미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
 5 브리스톨-마이어스 스클럽 컴퍼니 내  
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인  
 양영준, 심미성

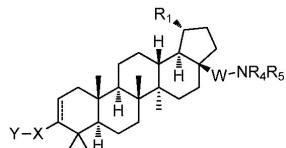
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 HIV의 치료에 유용한 C-3 알킬 및 알케닐 개질된 베타린산 유도체

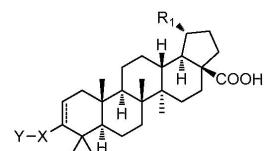
**(57) 요약**

약물 및 생체-영향 특성을 갖는 화합물, 그의 제약 조성물 및 사용 방법이 제시된다. 특히, 고유한 항바이러스 활성을 보유하는, 하기 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물에 의해 나타내어지는 알킬 및 알케닐 C-3 개질된 베타린산 유도체가 HIV 성숙 억제제로서 제공된다. 이들 화합물은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

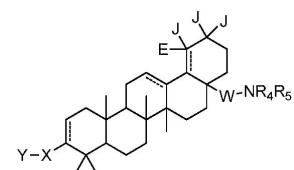
<화학식 I>



<화학식 II>

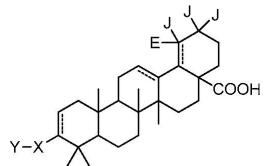


<화학식 III>



(뒷면에 계속)

<화학식 IV>



(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)

C07J 53/002 (2013.01)

(72) 발명자

싯, 성-유엔

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

민웰, 니컬러스 에이.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

레구에이로-웬, 알리샤

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

천, 제

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

류, 정

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

하츠, 리처드, 에이.

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

쉬, 리

미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이  
5 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

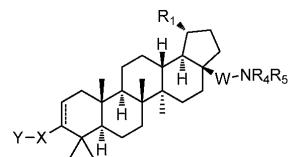
## 명세서

### 청구범위

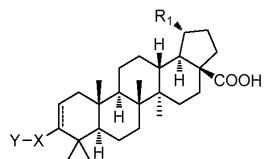
#### 청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 하기 화학식 II의 화합물, 하기 화학식 III의 화합물 및 하기 화학식 IV의 화합물의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물.

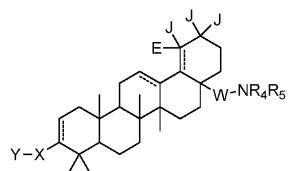
<화학식 I>



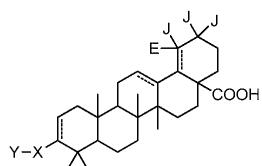
<화학식 II>



<화학식 III>



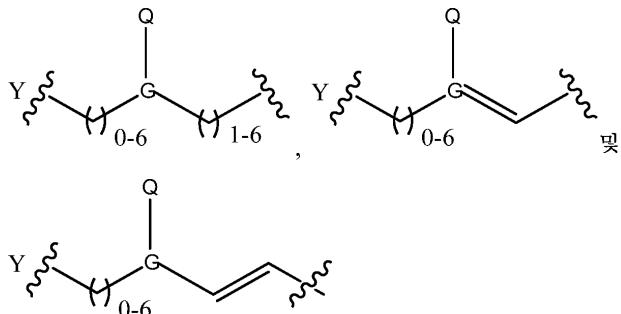
<화학식 IV>



상기 식에서 R<sub>1</sub>은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

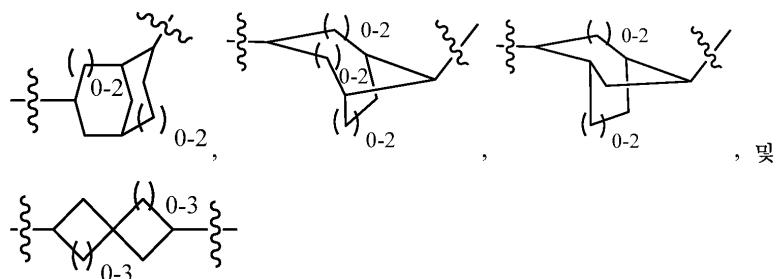
J 및 E는 독립적으로 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이고, 이중 결합이 존재하는 경우에 E는 부재하고;

X는  $-C_{0-10}$  알킬,  $-C_{2-10}$  알케닐,  $-C_{4-10}$  알카디에닐,



의 군으로부터 선택되고;

여기서 G는  $C_{3-9}$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 융합된 비사이클 및



의 군으로부터 선택되고;

여기서 X는 추가로 A로 치환될 수 있고, 여기서 A는 -할로,  $-OR_2$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-C_{3-9}$  시클로알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-Q<sub>0</sub>,  $-NR_2R_2$ ,  $-NHCOOR_3$ ,  $-COOR_2$  및  $-CONR_2R_2$ 의 군으로부터 선택된 적어도 1개의 구성원이고;

Q 및 Q<sub>0</sub>은 -할로,  $-OR_2$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-C_{3-9}$  시클로알킬,  $-NR_2R_2$ ,  $-NHCOOR_3$ ,  $-COOR_2$  및  $-CONR_2R_2$ 의 군으로부터 선택되고;

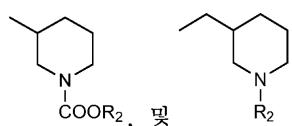
R<sub>2</sub>는 -H,  $-C_{1-6}$  알킬, -알킬치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는 -아릴치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;

Y는  $-COOR_2$ ,  $-C(O)NR_2SO_2R_3$ ,  $-C(O)NSO_2NR_2R_2$ ,  $-NR_2SO_2R_3$ ,  $-SO_2NR_2R_2$ ,  $-SO_2NR_2C(O)R_3$ , -테트라졸,  $-C(O)NHCN$  및  $-C(O)NHOR_2$ 의 군으로부터 선택되고,

W는 부재하거나, 또는  $-CH_2$  또는  $-CO\bullet$ 이고;

R<sub>3</sub>은  $-C_{1-6}$  알킬, -알킬치환된  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{3-6}$  시클로알킬 또는  $C_{1-6}$  알킬- $C_{3-6}$  시클로알킬이고;

R<sub>4</sub>는 -H,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-C(O)R<sub>3</sub><sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-Q<sub>1</sub>,  $-C_{1-6}$  알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>1</sub>, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴,  $-COR_6$ ,  $-COCOR_6$ ,  $-SO_2R_7$ ,  $-SO_2NR_2R_2$ ,



의 군으로부터 선택되며,

단 W가 CO인 경우에 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>는  $-COR_6$  또는  $-COCOR_6$ 일 수 없고;

여기서 Q<sub>1</sub>은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로겐, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>5</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -COR<sub>10</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되며;

단 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub> 중 단지 1개만이 -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택될 수 있거나;

또는 W가 부재하거나 또는 CH<sub>2</sub>인 경우에, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 인접한 N과 함께



를 형성할 수 있고;

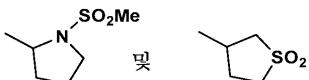
R<sub>6</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>3-6</sub> 치환된 시클로알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-치환된 알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>2</sub>, 아릴-Q<sub>2</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, 및 -OR<sub>15</sub>의 군으로부터 선택되고;

여기서 Q<sub>2</sub>는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 및 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>7</sub>은 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

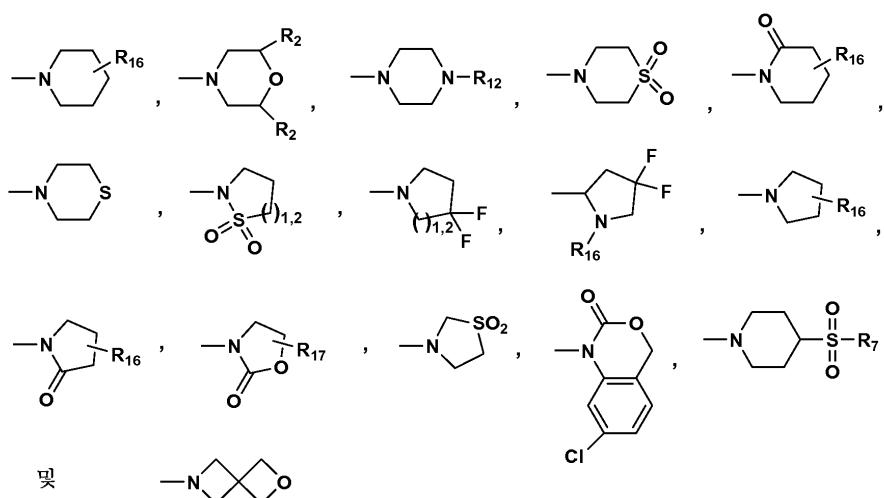
R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>2</sub>, 및 -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고,

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 또한 독립적으로



의 군으로부터 선택될 수 있거나,

또는 R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 인접한 N과 함께



의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하며,

단 R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 중 단지 1개만이 -COOR<sub>3</sub>일 수 있고;

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬 및 -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬의 군으로부터 선택되거나,

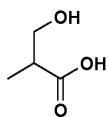
또는 R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 인접한 N과 함께 사이클, 예컨대



를 형성하고;

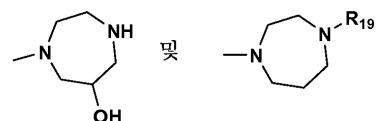
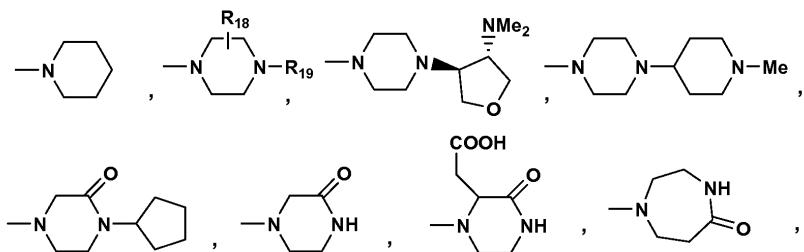
R<sub>12</sub>는 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-OH; -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -COR<sub>7</sub>, -COONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -SOR<sub>7</sub>, 및 -SONR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-Q<sub>3</sub> 및



의 군으로부터 선택되거나,

또는 R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 인접한 N과 함께



의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

Q<sub>3</sub>은 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, -NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>, -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -OR<sub>2</sub>, 및 -SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>15</sub>는 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>3</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-Q<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>16</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, 및 -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>17</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -COOR<sub>3</sub>, 및 아릴의 군으로부터 선택되고;

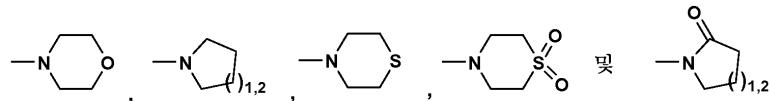
R<sub>18</sub>은 -COOR<sub>2</sub> 및 -C<sub>1-6</sub> 알킬-COOR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>19</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>4</sub>, -COR<sub>3</sub>, -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고,

여기서 Q<sub>4</sub>는 -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 및 -OR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-OR<sub>2</sub>, 및 -COR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되거나,

또는 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 인접한 N과 함께

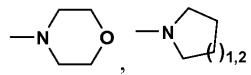


의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하며,

단 R<sub>20</sub> 또는 R<sub>21</sub> 중 단지 1개만이 -COR<sub>3</sub>일 수 있고;

R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, 및 -C<sub>1-6</sub> 시클로알킬의 군으로부터 선택되거나,

또는 R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 인접한 N과 함께



의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 독립적으로 H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>5</sub>, -C<sub>1-6</sub> 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

Q<sub>5</sub>는 할로겐 및 SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>의 군으로부터 선택된다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, Y가 -COOR<sub>2</sub>인 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서, Y가 -COOH인 화합물.

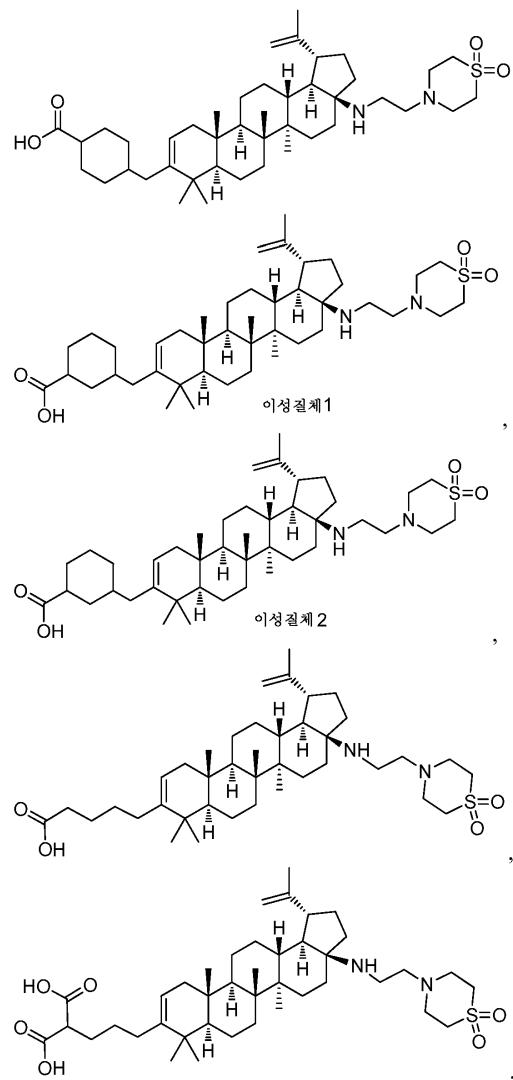
## 청구항 4

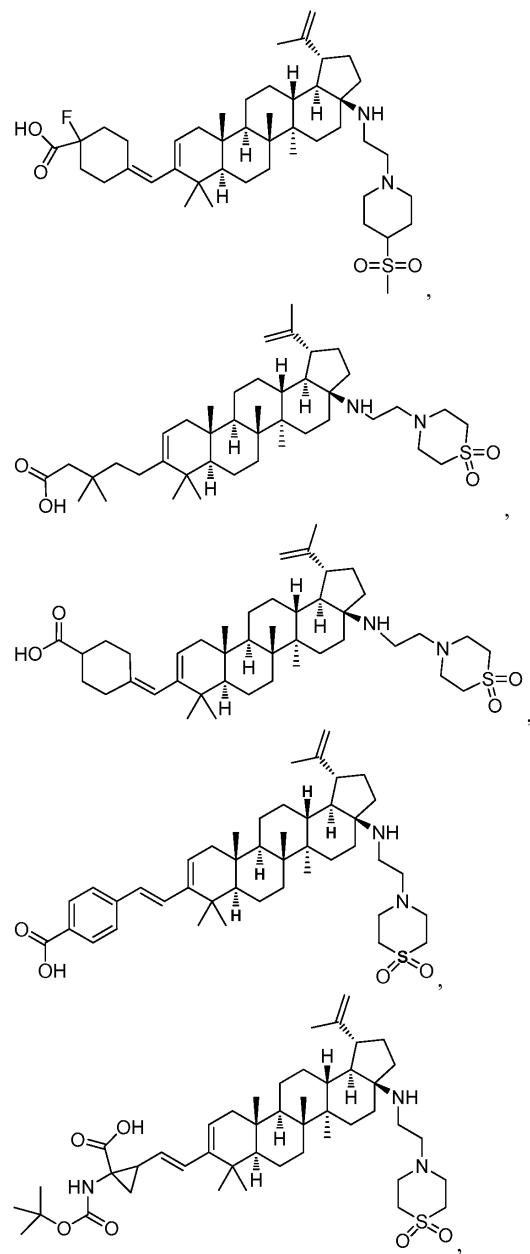
제1항에 있어서, R<sub>1</sub>이 이소프로페닐인 화합물.

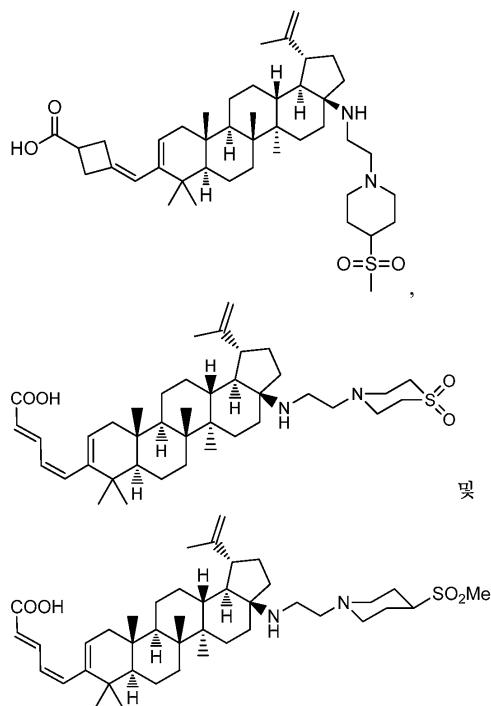
## 청구항 5

제4항에 있어서, W가 부재하는 것인 화합물.

## 청구항 6







의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물.

#### 청구항 7

항바이러스 유효량의 제1항에 청구된 바와 같은 화합물 중 1종 이상을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) 또 다른 HIV 진입 억제제의 군으로부터 선택된 AIDS 치료제를 추가로 포함하는, HIV에 의한 감염을 치료하는데 유용한 제약 조성물.

#### 청구항 9

HIV 바이러스에 감염된 포유동물에게 항바이러스 유효량의 제1항에 청구된 바와 같은 화합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법.

#### 청구항 10

항바이러스 유효량의 제6항에 청구된 바와 같은 화합물 중 1종 이상을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) 또 다른 HIV 진입 억제제의 군으로부터 선택된 AIDS 치료제를 추가로 포함하는, HIV에 의한 감염을 치료하는데 유용한 제약 조성물.

#### 청구항 12

HIV 바이러스에 감염된 포유동물에게 항바이러스 유효량의 제6항에 청구된 바와 같은 화합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법.

#### 청구항 13

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물인 화합물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2013년 2월 25일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/768,630을 우선권 주장하며, 이는 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 HIV에 대해 유용한 신규 화합물, 보다 특히 HIV 성숙 억제제로서 유용한, 베타루산으로부터 유도된 화합물 및 구조적으로 관련된 다른 화합물, 및 그를 함유하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그의 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0005] HIV-1 (인간 면역결핍 바이러스-1) 감염은 2010년 말에 전세계적으로 4500-5000만명으로 추정되는 사람들을 감염시킨 주요 의료 문제로 남아있다. HIV 및 AIDS (후천성 면역결핍 증후군) 사례의 수는 빠르게 증가하고 있다. 2005년에, 대략 500만건의 새로운 감염이 보고되었고, 310만명의 사람들이 AIDS로 인해 사망하였다. HIV의 치료를 위해 현재 이용 가능한 약물은 뉴클레오시드 역전사효소 (RT) 억제제 또는 승인된 단일 환자 조합: 지도부딘 (또는 AZT 또는 레트로비르(RETROVIR)®, 디다노신 (또는 비덱스(VIDEX)®, 스타부딘 (또는 제리트(ZERIT)®, 라미부딘 (또는 3TC 또는 에피비르(EPIVIR)®, 잘시타빈 (또는 DDC 또는 히비드(HIVID)®, 아바카비르 숙시네이트 (또는 지아겐(ZIAGEN)®, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 (또는 비리어드(VIREAD)®, 엠티리시타빈 (또는 FTC - 엠티리바(EMTRIVA)®, 콤비비르(COMBIVIR)® (-3TC 플러스 AZT 함유), 트리지비르(TRIZIVIR)® (아바카비르, 라미부딘 및 지도부딘 함유), 앱지콤(EPZICOM)® (아바카비르 및 라미부딘 함유), 트루바다(TRUVADA)® (비리어드® 및 엠티리바® 함유); 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 네비라핀 (또는 비라뮨(VIRAMUNE)®, 텔라비르딘 (또는 레스크립터(SCRIPTOR)®) 및 에파비렌즈 (또는 수스티바(SUSTIVA)®, 아트리플라(ATRIPLA)® (트루바다® + 수스티바®) 및 에트라비린, 및 웨티드모방체 프로테아제 억제제 또는 승인된 제제: 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 칼레트라(KALETRA)® (로피나비르 및 리토나비르), 다루나비르, 아타자나비르 (레이타즈(REYATAZ)®) 및 티프라나비르 (압티부스(APTIVUS)®) 및 코비시스타트, 및 인테그라제 억제제, 예컨대 랄테그라비르 (이센트레스(ISENTRESS)®, 및 진입 억제제, 예컨대 엔푸비르티드 (T-20) (푸제온(FUZEON)®) 및 마라비록 (셀젠티리(SELZENTRY)®)을 포함한다.

[0006] 이들 약물 각각은 단독으로 사용되는 경우에 바이러스 복제를 단지 일시적으로만 저지할 수 있다. 그러나, 조합하여 사용되는 경우에, 이들 약물은 바이러스혈증 및 질환 진행에 대해 엄청난 영향을 미친다. 실제로, AIDS 환자 중에서의 사망률의 유의한 감소가 조합 요법의 광범위한 적용의 결과로서 최근에 기록된 바 있다. 그러나, 이러한 인상적인 결과에도 불구하고, 환자 중 30 내지 50%는 궁극적으로 조합 약물 요법에 실패할 수 있다. 특정 세포 유형 내에서의 불충분한 약물 효력, 비-순응성, 제한된 조직 침투 및 약물-특이적 한계 (예를 들어, 대부분의 뉴클레오시드 유사체는 휴지기 세포에서 인산화될 수 없음)가 민감성 바이러스의 불완전 억제를 설명할 수 있다. 또한, 돌연변이의 빈번한 혼입과 함께 HIV-1의 높은 복제율 및 신속한 교체는 최적미만 약물 농도가 존재하는 경우에 약물-내성 변이체의 출현 및 치료 실패를 유발한다. 따라서, 특징적 내성 패턴 및 바람직한 약동학 뿐만 아니라 안전성 프로파일을 나타내는 신규 항-HIV 작용제가 보다 많은 치료 옵션을 제공하기 위해 필요하다. 개선된 HIV 융합 억제제 및 HIV 진입 보조수용체 길항제는 다수의 연구자에 의해 추가로 연구된 새로운 부류의 항-HIV 작용제의 2가지 예이다.

[0007] HIV 부착 억제제는 HIV 표면 당단백질 gp120에 결합하여 표면 단백질 gp120과 숙주 세포 수용체 CD4 사이의 상호작용을 방해하는 추가 하위부류의 항바이러스 화합물이다. 따라서, 이들은 HIV가 인간 CD4 T-세포에 부착되는 것을 방지하여, HIV 생활 주기의 제1 단계에서 HIV 복제를 차단한다. HIV 부착 억제제의 특성은 항바이러스 제로서 최대 유용성 및 효능을 갖는 화합물을 얻기 위한 노력으로 개선되어 왔다. 특히, US 7,354,924 및 US 7,745,625는 HIV 부착 억제제의 예시이다.

[0008] HIV의 치료를 위한 또 다른 신생 부류의 화합물은 HIV 성숙 억제제로 칭해진다. 성숙은 HIV 복제 또는 HIV 생

활 주기의 10개 이상만큼 많은 단계 중 마지막이고, 여기서 HIV는 궁극적으로 캡시드 (CA) 단백질의 방출을 야기하는 gag 단백질에서의 여러 HIV 프로테아제-매개 절단 사건의 결과로서 감염성이 된다. 성숙 억제제는 HIV 캡시드가 적절히 조립되고 성숙되는 것, 보호성 외부 코트를 형성하는 것 또는 인간 세포로부터 출현하는 것을 방지한다. 대신에, 비-감염성 바이러스가 생성되며, 이는 HIV 감염의 후속 주기를 방지한다.

[0009] 베틀린산의 특정 유도체는 이제 HIV 성숙 억제제로서 강력한 항-HIV 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, US 7,365,221은 모노아실화 베틀린 및 디히드로베틀린 유도체, 및 항-HIV 작용제로서의 그의 용도를 개시하고 있다. '221 참고문헌에서 논의된 바와 같이, 베틀린산 (1)을 특정 치환된 아실 기, 예컨대 3',3'-디메틸글루타릴 및 3',3'-디메틸숙시닐 기로 에스테르화시켜, 증진된 활성을 갖는 유도체를 제조하였다 (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). 또한, 강력한 항-HIV 작용제인 아실화 베틀린산 및 디히드로베틀린산 유도체가 미국 특히 번호 5,679,828에 기재되어 있다. 또한, 베틀린의 3 탄소에 있는 히드록실을 숙신산으로 에스테르화시켜, HIV-1 활성을 억제할 수 있는 화합물을 제조하였다 (Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001) (English abstract)).

[0010] HIV 감염을 베틀린산으로부터 유도된 화합물로 치료하는 용도에 대한 다른 참고문헌은 US 2005/0239748 및 US 2008/0207573, 뿐만 아니라 WO2006/053255, WO2009/100532 및 WO2011/007230을 포함한다.

[0011] 개발 중인 1종의 HIV 성숙 화합물은 화학식 C<sub>36</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub> 및 IUPAC 명칭 3β-(3-카르복시-3-메틸-부타노일옥시) 루프-20(29)-엔-28-산을 갖는 베비리마트 또는 PA-457로서 확인되었다.

[0012] 또한, 브리스톨-마이어스 스큅(Bristol-Myers Squibb)에 의해 2011년 6월 2일에 출원된 발명의 영문 명칭 "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS"의 USSN 13/151,706 (현재 US 2012-0142707) 및 2011년 6월 2일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS"의 USSN 13/151,722 (현재 US 2012-0142653) 출원을 본원에서 참조한다. 또한, 2012년 1월 27일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS"의 USSN 13/359,680 (현재 US 2013-0029954) 출원을 참조한다. 추가로, 2012년 1월 27일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY"의 USSN 13/359,727 (현재 US 2013-0035318) 출원, 및 2012년 5월 7일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-17 BICYCLIC AMINES OF TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY"의 USSN 61/643483 출원, 및 2013년 3월 13일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-19 MODIFIED TRIPERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY"의 USSN 13/799,479 (현재 US 2013-0296554) 출원을 참조한다.

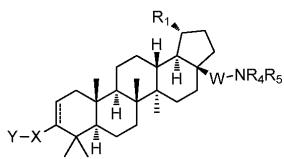
[0013] 현재 관련 기술분야에 필요한 것은 HIV 성숙 억제제로서 유용한 신규 화합물, 뿐만 아니라 이를 화합물을 함유하는 신규 제약 조성물이다.

### 발명의 내용

[0014] 본 발명은 하기 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함), 그의 제약 제제, 및 바이러스, 예컨대 HIV를 앓고 있거나 또는 이에 걸리기 쉬운 환자에서의 그의 용도를 제공한다. 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물은 특히 HIV의 억제제로서 효과적인 항바이러스제이다. 이들은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

[0015] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 하기 화학식 II의 화합물, 하기 화학식 III의 화합물 및 하기 화학식 IV의 화합물의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물에 관한 것이다.

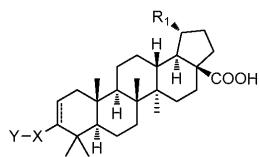
[0016] <화학식 I>



[0017]

[0018]

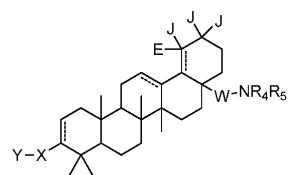
&lt;화학식 II&gt;



[0019]

[0020]

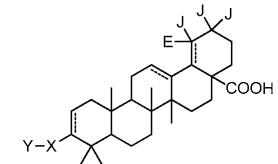
&lt;화학식 III&gt;



[0021]

[0022]

&lt;화학식 IV&gt;



[0023]

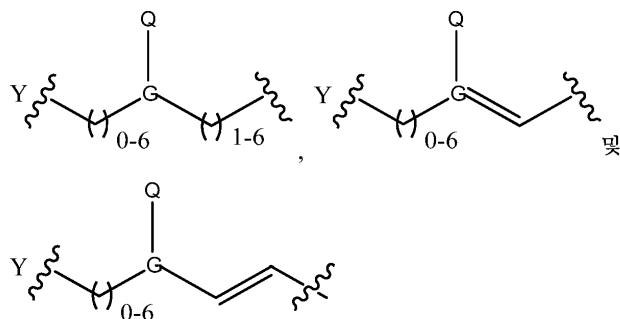
[0024]

상기 식에서 R<sub>1</sub>은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

[0025]

J 및 E는 독립적으로 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이고, 이중 결합이 존재하는 경우에 E는 부재하고;

[0026]

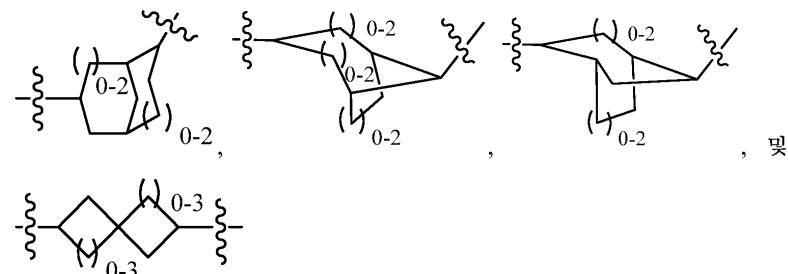
X는 -C<sub>0-10</sub> 알킬, -C<sub>2-10</sub> 알케닐, -C<sub>4-10</sub> 알카디에닐,

[0027]

[0028]

의 군으로부터 선택되고;

[0029]

여기서 G는 C<sub>3-9</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 융합된 비사이클 및

[0030]

의 군으로부터 선택되고;

[0032] 여기서 X는 추가로 A로 치환될 수 있고, 여기서 A는 -할로, -OR<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬치환된 알킬, -C<sub>3-9</sub>시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>0</sub>, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>3</sub>, -COOR<sub>2</sub> 및 -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택된 적어도 1개의 구성원이고;

[0033] Q 및 Q<sub>0</sub>은 -할로, -OR<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬치환된 알킬, -C<sub>3-9</sub>시클로알킬, -NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>3</sub>, -COOR<sub>2</sub> 및 -CONR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

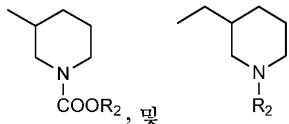
[0034] R<sub>2</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -아릴치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0035] Y는 -COOR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>3</sub>, -테트라졸, -C(O)NHCN 및 -C(O)NHOR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고,

[0036] W는 부재하거나, 또는 -CH<sub>2</sub> 또는 -COO<sup>o</sup>이고;

[0037] R<sub>3</sub>은 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이고;

[0038] R<sub>4</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C(OR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>1</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>1</sub>, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>,



[0039] 및

[0040] 의 군으로부터 선택되며,

[0041] 단 W가 CO인 경우에 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>는 -COR<sub>6</sub> 또는 -COCOR<sub>6</sub>일 수 없고;

[0042] 여기서 Q<sub>1</sub>은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로겐, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0043] R<sub>5</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -COR<sub>10</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되며;

[0044] 단 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub> 중 단지 1개만이 -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택될 수 있거나;

[0045] 또는 W가 부재하거나 또는 CH<sub>2</sub>인 경우에, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 인접한 N과 함께



[0046] 를 형성할 수 있고;

[0047] R<sub>6</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>3-6</sub> 치환된 시클로알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-치환된 알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>2</sub>, 아릴-Q<sub>2</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, 및 -OR<sub>15</sub>의 군으로부터 선택되고;

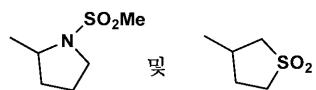
[0048] 여기서 Q<sub>2</sub>는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub> 및 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0049] R<sub>7</sub>은 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

[0050] R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>2</sub>, 및 -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고,

[0052]

$R_8$  및  $R_9$ 는 또한 독립적으로



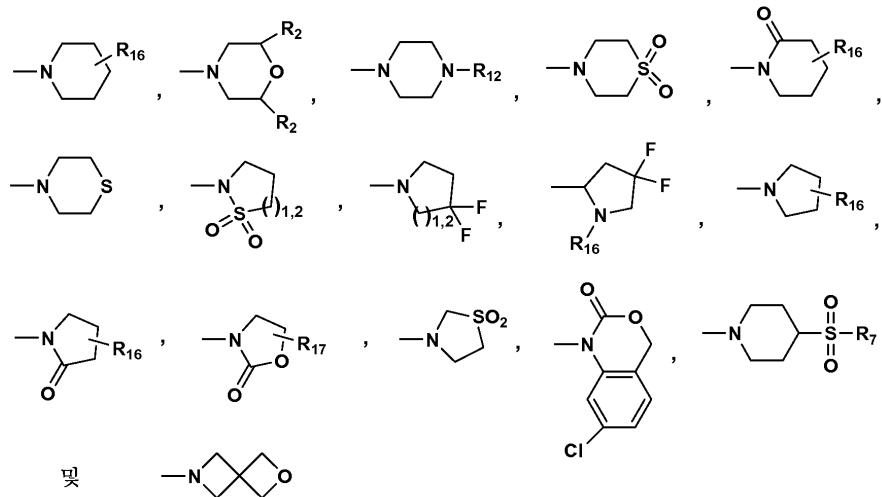
[0053]

[0054]

의 군으로부터 선택될 수 있거나,

[0055]

또는  $R_8$  및  $R_9$ 는 인접한 N과 함께



[0056]

[0057]

의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하며,

[0058]

단  $R_8$  또는  $R_9$  중 단지 1개만이  $-COOR_3$ 일 수 있고;

[0059]

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬 및  $-C_{3-6}$  시클로알킬의 군으로부터 선택되거나,

[0060]

또는  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 인접한 N과 함께 사이클, 예컨대



[0061]

[0062]

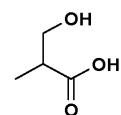
를 형성하고;

[0063]

$R_{12}$ 는  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-OH;  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-COR_7$ ,  $-COONR_{22}R_{23}$ ,  $-SOR_7$ , 및  $-SONR_{24}R_{25}$ 의 군으로부터 선택되고;

[0064]

$R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 독립적으로  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-Q<sub>3</sub>,  $-C_{1-6}$  알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>3</sub>,  $C_{1-6}$  치환된 알킬-Q<sub>3</sub> 및

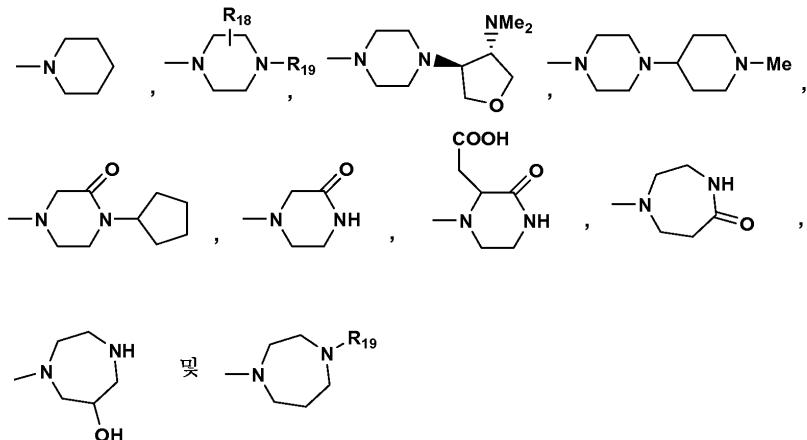


[0065]

[0066]

의 군으로부터 선택되거나,

[0067] 또는  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 인접한 N과 함께



[0068]

의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

[0069]  $Q_3$ 은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-NR_2R_{21}$ ,  $-CONR_2R_2$ ,  $-COOR_2$ ,  $-OR_2$ , 및  $-SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0070]  $R_{15}$ 는  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_3$ ,  $-C_{1-6}$  알킬- $C_{3-6}$  시클로알킬- $Q_3$  및  $-C_{1-6}$  치환된 알킬- $Q_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0071]  $R_{16}$ 은  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-NR_2R_2$ , 및  $-COOR_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0072]  $R_{17}$ 은  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-COOR_3$ , 및 아릴의 군으로부터 선택되고;

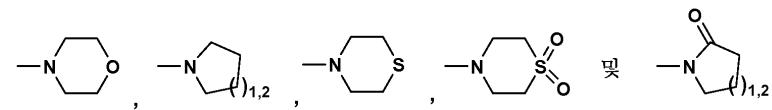
[0073]  $R_{18}$ 은  $-COOR_2$  및  $-C_{1-6}$  알킬-COOR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;

[0074]  $R_{19}$ 은  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_4$ ,  $-COR_3$ ,  $-COOR_3$ 의 군으로부터 선택되고,

[0075] 여기서  $Q_4$ 는  $-NR_2R_2$  및  $-OR_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0076]  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬- $OR_2$ , 및  $-COR_3$ 의 군으로부터 선택되거나,

[0077] 또는  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 인접한 N과 함께



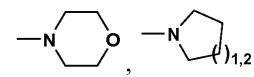
[0078]

의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하며,

[0079] 단  $R_{20}$  또는  $R_{21}$  중 단지 1개만이  $-COR_3$ 일 수 있고;

[0080]  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 독립적으로  $H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬, 및  $-C_{1-6}$  시클로알킬의 군으로부터 선택되거나,

[0081] 또는  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 인접한 N과 함께



[0082]

의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

[0083]  $R_{24}$  및  $R_{25}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_5$ ,  $-C_{1-6}$  시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴,

혜테로아릴, 및 치환된 혜테로아릴의 군으로부터 선택되고;

[0087] Q<sub>5</sub>는 할로겐 및 SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>의 군으로부터 선택된다.

[0088] 추가 실시양태에서, 바이러스 (특히 여기서 상기 바이러스는 HIV임)에 감염된 포유동물에게 항바이러스 유효량의 상기 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법이 제공된다. 임의로, 화학식 I, II, III 및/또는 IV의 화합물은 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) 다른 HIV 진입 억제제의 군으로부터 선택된 또 다른 AIDS 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0089] 본 발명의 또 다른 실시양태는 항바이러스 유효량의 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를, 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) 다른 HIV 진입 억제제의 군으로부터 선택된 또 다른 AIDS 치료제와 임의로 조합하여 포함하는 제약 조성물이다.

[0090] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원의 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물을 제조하는 하나 이상의 방법이 제공된다.

[0091] 본원의 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물을 제조하는데 있어서 유용한 중간체 화합물이 또한 본원에 제공된다.

[0092] 본 발명은 이들 뿐만 아니라 하기 기재된 다른 중요한 목적에 관한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 본 발명의 화합물이 비대칭 중심을 보유하여 이에 따라 부분입체이성질체 및 거울상이성질체의 혼합물로서 발생할 수 있기 때문에, 본 개시내용은 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물의 개별 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 형태, 뿐만 아니라 그의 혼합물을 포함한다.

[0094] 정의

[0095] 본원에서 다른 곳에 달리 구체적으로 제시되지 않는 한, 하기 용어 중 하나 이상이 본원에 사용될 수 있고, 하기 의미를 가질 것이다:

[0096] "H"는 수소 (그의 동위원소, 예컨대 중수소 포함)를 지칭한다.

[0097] 본원 및 특허청구범위에 사용된 용어 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 (달리 명시되지 않는 한) 칙쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 아밀, 헥실 등을 의미한다.

[0098] "C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> 플루오로알킬"은, 적어도 1개의 H 원자가 F 원자로 치환되고 각각의 H 원자가 독립적으로 F 원자에 의해 치환될 수 있는 것인, F-치환된 C<sub>1-C<sub>4</sub></sub> 알킬을 지칭한다.

[0099] "할로겐"은 염소, 브로민, 아이오딘 또는 플루오린을 지칭한다.

[0100] "아릴" 또는 "Ar" 기는 완전 공액 파이-전자계를 갖는 모든 탄소 모노시클릭 또는 융합-고리 폴리시클릭 (즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 지칭한다. 아릴 기의 예는 비제한적으로 페닐, 나프탈레닐 및 안트라세닐이다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 혜테로아릴, 혜테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 혜테로아릴옥시, 혜테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, 카르보닐, O-카르바릴, N-카르바릴, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 술피닐, 술포닐, 술폰아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노 및 -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> (여기서, R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 카르보닐, C-카르복시, 술포닐, 트리할로메틸 및 조합된 5- 또는 6-원 혜테로알리시클릭 고리의 군으로부터 선택됨)로부터 선택된 1개 이상이다.

[0101] 본원에 사용된 "혜테로아릴" 기는, 고리(들) 내에 질소, 산소 및 황의 군으로부터 선택된 1개 이상의 원자를 갖고 또한 완전 공액 파이-전자계를 갖는 모노시클릭 또는 융합된 고리 (즉, 인접한 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 혜테로아릴 기는 혜테로아릴 기 내의 탄소 또는 질소 원자에서 부착될 수 있다. N-옥시드가 관련 기술분야에 공지된 바와 같이 화학적으로 실현가능한 경우에 용어 혜테로아릴은 모혜테로아릴의 이러한 N-옥시드를 포함하는 것으로 의도됨에 주목해야 한다. 혜테로아릴 기의 예는 비제한적으

로 푸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피라닐, 테트라히드로피라닐, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피라지닐, 디아지닐, 피라진, 트리아지닐, 테트라지닐 및 테트라졸릴이다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤�테로알리시클로옥시, 티오알콕시, 티오히드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, 카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 술피닐, 술포닐, 술폰아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노 및  $-NR^xR^y$  (여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택된 1개 이상이다.

[0102] 본원에 사용된 "헤테로알리시클릭" 기는 고리(들) 내에 질소, 산소 및 황의 군으로부터 선택된 1개 이상의 원자를 갖는 모노시클릭 또는 융합된 고리 기를 지칭한다. 고리는 결합의 안정한 배열을 제공하는 것들로부터 선택되고, 존재하지 않을 시스템을 포괄하는 것으로 의도되지 않는다. 고리는 또한 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 그러나, 고리는 완전 공액 파이-전자계를 갖지 않는다. 헤테로알리시클릭 기의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐, 3-피롤리딘-1-일, 모르폴리닐, 티모르폴리닐 및 테트라히드로피라닐이다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤�테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 술피닐, 술포닐, 술폰아미도, 트리할로메탄술폰아미도, 트리할로메탄술포닐, 실릴, 구아닐, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및  $-NR^xR^y$  (여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택된 1개 이상이다.

[0103] "알킬" 기는 직쇄 및 분지쇄 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다. 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (수치 범위; 예를 들어, "1-20"이 본원에 언급되는 경우마다, 이는 기, 이 경우에 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 내지 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있음을 의미함)를 갖는다. 보다 바람직하게는, 이는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬이다. 가장 바람직하게는, 이는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 트리할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤�테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 술피닐, 술포닐, 술폰아미도, 트리할로메탄술포닐 및 조합된 5- 또는 6-원 헤테로알리시클릭 고리로부터 개별적으로 선택된 1개 이상이다.

[0104] "시클로알킬" 기는 모든-탄소 모노시클릭 또는 융합된 고리 (즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 지칭하며, 여기서 1개 이상의 고리는 완전 공액 파이-전자계를 갖지 않는다. 시클로알킬 기의 예는 비제한적으로 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로펜텐, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헵탄, 시클로헵텐 및 안다만탄이다. 시클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤�테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤�테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 술피닐, 술포닐, 술폰아미도, 트리할로메탄술폰아미도, 트리할로메탄술포닐, 실릴, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및  $-NR^xR^y$  (여기서,  $R^x$  및  $R^y$ 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 개별적으로 선택된 1개 이상이다.

[0105] "알케닐" 기는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0106] "알키닐" 기는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0107] "히드록시" 기는  $-OH$  기를 지칭한다.

- [0108] "알콕시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -0-알킬 및 -0-시클로알킬 기 둘 다를 지칭한다.
- [0109] "아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -0-아릴 및 -0-헤테로아릴 기 둘 다를 지칭한다.
- [0110] "헤테로아릴옥시" 기는 헤테로아릴-0- 기를 지칭하며, 여기서 헤�테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0111] "헤테로알리시클로옥시" 기는 헤테로알리시클릭-0- 기를 지칭하며, 여기서 헤�테로알리시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0112] "티오허드록시" 기는 -SH 기를 지칭한다.
- [0113] "티오알콕시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 S-알킬 및 -S-시클로알킬 기 둘 다를 지칭한다.
- [0114] "티오아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -S-아릴 및 -S-헤테로아릴 기 둘 다를 지칭한다.
- [0115] "티오헤테로아릴옥시" 기는 헤테로아릴-S- 기를 지칭하며, 여기서 헤�테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0116] "티오헤테로알리시클로옥시" 기는 헤�테로알리시클릭-S- 기를 지칭하며, 여기서 헤�테로알리시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0117] "카르보닐" 기는 -C(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리시클릭 (고리 탄소를 통해 결합됨)의 군으로부터 선택되며, 이를 각각은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0118] "알데히드" 기는 R"가 수소인 카르보닐 기를 지칭한다.
- [0119] "티오카르보닐" 기는 -C(=S)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0120] "케토" 기는 -CC(=O)C- 기를 지칭하며, 여기서 C=O의 어느 한쪽 또는 양쪽에 있는 탄소는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤�테로아릴 또는 헤�테로알리시클릭 기의 탄소일 수 있다.
- [0121] "트리할로메탄카르보닐" 기는 Z<sub>3</sub>CC(=O)- 기를 지칭하며, 여기서 상기 Z는 할로겐이다.
- [0122] "C-카르복시" 기는 -C(=O)O-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0123] "0-카르복시" 기는 R"C(-O)O- 기를 지칭하며, 여기서 R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0124] "카르복실산" 기는 R"가 수소인 C-카르복시 기를 지칭한다.
- [0125] "트리할로메틸" 기는 -CZ<sub>3</sub> 기를 지칭하며, 여기서 Z는 본원에 정의된 바와 같은 할로겐 기이다.
- [0126] "트리할로메탄솔포닐" 기는 Z<sub>3</sub>CS(=O)<sub>2</sub>- 기를 지칭하며, 여기서 Z는 상기 정의된 바와 같다.
- [0127] "트리할로메탄솔폰아미도" 기는 Z<sub>3</sub>CS(=O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>- 기를 지칭하며, 여기서 Z는 상기 정의된 바와 같고, R<sup>x</sup>는 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0128] "술피닐" 기는 -S(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0129] "술포닐" 기는 -S(=O)<sub>2</sub>R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0130] "S-술폰아미도" 기는 -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>를 지칭하며, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0131] "N-술폰아미도" 기는 R"S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>x</sub>- 기를 지칭하며, 여기서 R<sub>x</sub>는 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0132] "0-카르바밀" 기는 -OC(=O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> 기를 지칭하며, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0133] "N-카르바밀" 기는 R<sup>x</sup>OC(=O)NR<sup>y</sup> 기를 지칭하며, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.
- [0134] "0-티오카르바밀" 기는 -OC(=S)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> 기를 지칭하며, 여기서 R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 H 또는 (C<sub>1-6</sub>)알킬이다.

[0135] "N-티오카르바밀" 기는  $\text{R}^x\text{OC}(=\text{S})\text{NR}^y-$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0136] "아미노" 기는  $-\text{NH}_2$  기를 지칭한다.

[0137] "C-아미도" 기는  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0138] "C-티오아미도" 기는  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^x\text{R}^y$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0139] "N-아미도" 기는  $\text{R}^x\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y-$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0140] "우레이도" 기는  $-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^{y2}$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  및  $\text{R}^{y2}$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0141] "구아니디노" 기는  $-\text{R}^x\text{NC}(=\text{N})\text{NR}^y\text{R}^{y2}$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  및  $\text{R}^{y2}$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

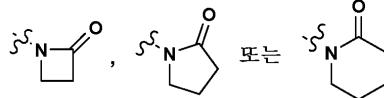
[0142] "아미디노" 기는  $\text{R}^x\text{R}^y\text{NC}(=\text{N})-$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$  및  $\text{R}^y$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0143] "시아노" 기는  $-\text{CN}$  기를 지칭한다.

[0144] "실릴" 기는  $-\text{Si}(\text{R}^n)_3$ 을 지칭하며, 여기서  $\text{R}^n$ 은 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬 또는 페닐이다.

[0145] "포스포닐" 기는  $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^x)_2$ 를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$ 는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.

[0146] "히드라지노" 기는  $-\text{NR}^x\text{NR}^y\text{R}^{y2}$  기를 지칭하며, 여기서  $\text{R}^x$ ,  $\text{R}^y$  및  $\text{R}^{y2}$ 는 독립적으로 H 또는 ( $\text{C}_{1-6}$ )알킬이다.



[0147] "4, 5 또는 6원 고리 시클릭 N-락탐" 기는

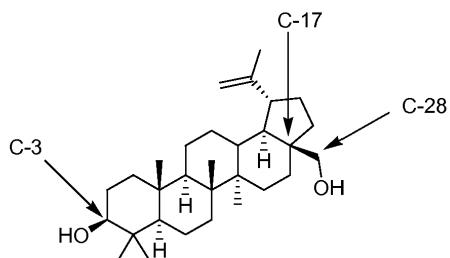
[0148] 임의의 2개의 인접한 R 기는 조합되어, 이러한 R 기를 처음에 보유한 고리에 융합된 추가의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0149] 헤테로아릴계 내 질소 원자는 "헤테로아릴 고리 이중 결합에 참여"할 수 있고, 이는 5-원 고리 헤테로아릴 기를 포함하는 2종의 호변이성질체 구조에서의 이중 결합 형태를 지칭하는 것으로 관련 기술분야에 공지되어 있다. 이는 관련 기술분야의 화학자에 의해 널리 이해되는 바와 같이 질소가 치환될 수 있는지를 지시한다. 본 개시 내용 및 본 개시내용의 특허청구범위는 화학 결합의 공지된 일반적 원리에 기초한다. 특허청구범위는 문현에 기초하여 불안정하거나 존재할 수 없는 것으로 공지된 구조를 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0150] 본원에 개시된 화합물의 제약상 허용되는 염 및 전구약물은 본 발명의 범주 내에 있다. 본원 및 특허청구범위에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 비독성 염기 부가염을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 염은 유기 및 무기 산, 예컨대 비제한적으로 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 술핀산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산 등으로부터 유도된 것들을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 또한 산성 기의 염, 예컨대 카르복실레이트, 암모늄과 같은 반대이온과의 염, 알칼리 금속 염, 특히 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘 또는 마그네슘 염, 및 적합한 유기 염기, 예컨대 저급 알킬아민 (메틸아민, 에틸아민, 시클로헥실아민 등) 또는 치환된 저급 알킬아민 (예를 들어, 히드록실-치환된 알킬아민, 예컨대 디에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄)과의 염, 또는 피페리딘 또는 모르폴린과 같은 염기와의 염을 포함하는 것으로 의도된다.

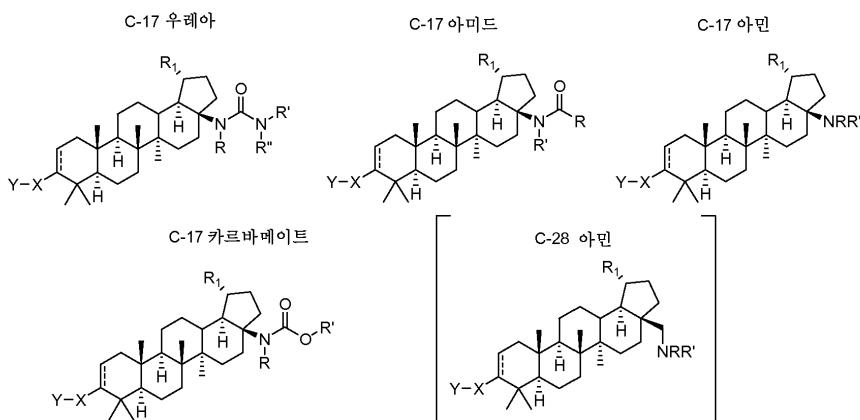
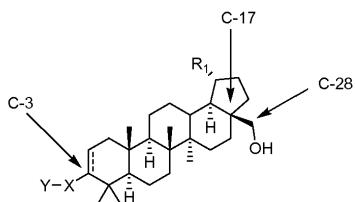
[0151] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 "전구약물"을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 용어 "전구약물 에스테르" 및 용어 "전구약물 에테르" 둘 다를 포함한다.

[0152] 용어 "C-3" 및 "C-28"은 IUPAC 규칙에 따라 넘버링된 트리테르펜 코어의 특정 위치 (예시적 트리테르펜: 베타린에 대해 하기 도시된 위치)를 지칭한다.



[0153]

동일한 넘버링이 반응식 및 방법의 일반적 설명에서 화합물 시리즈를 지칭하는 경우에 유지된다.

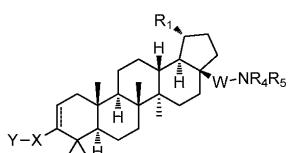


[0155]

상기 제시된 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 하기 화학식 II의 화합물, 하기 화학식 III의 화합물 및 하기 화학식 IV의 화합물의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물에 관한 것이다.

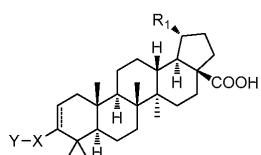
[0156]

&lt;화학식 I&gt;



[0158]

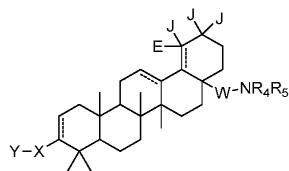
&lt;화학식 II&gt;



[0159]

[0161]

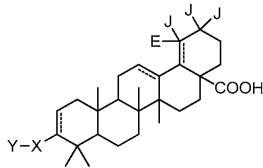
&lt;화학식 III&gt;



[0162]

[0163]

&lt;화학식 IV&gt;



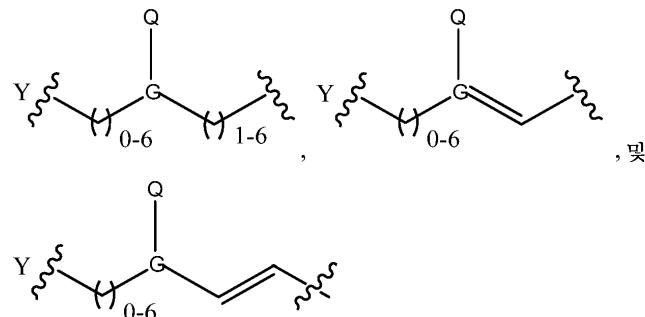
[0164]

상기 식에서  $R_1$ 은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

[0166]

J 및 E는 독립적으로  $-H$  또는  $-CH_3$ 이고, 이중 결합이 존재하는 경우에 E는 부재하고;

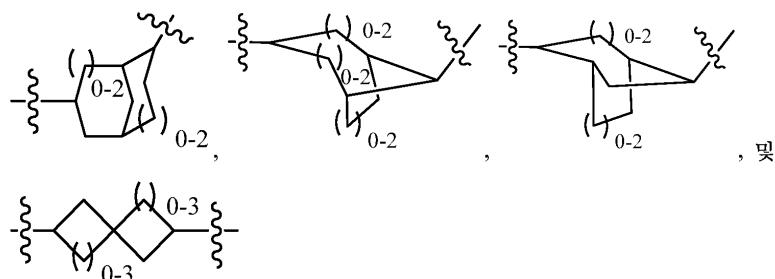
[0167]

X는  $-C_{0-10}$  알킬,  $-C_{2-10}$  알케닐,  $-C_{4-10}$  알카디에닐,

[0168]

의 군으로부터 선택되고;

[0169]

여기서 G는  $C_{3-9}$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 융합된 비사이클 및

[0171]

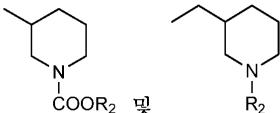
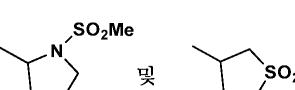
의 군으로부터 선택되고;

[0172]

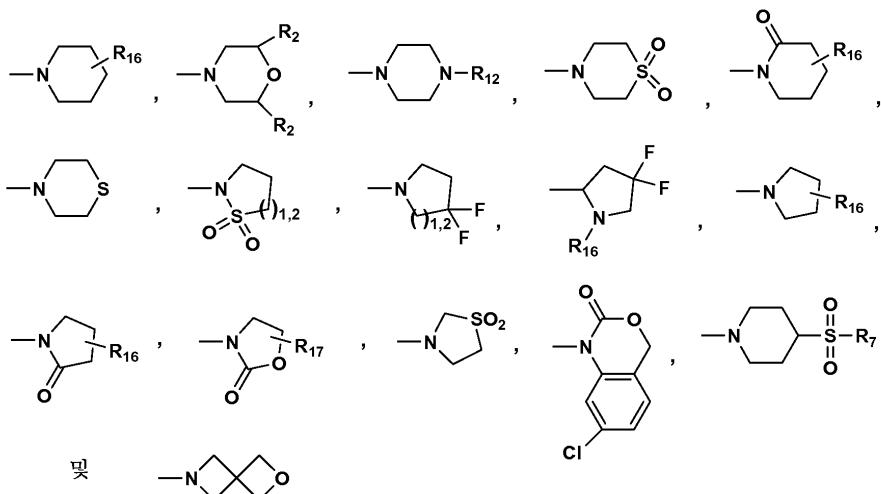
여기서 X는 추가로 A로 치환될 수 있고, 여기서 A는  $-Hal$ ,  $-OR_2$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-C_{3-9}$  시클로알킬,  $-C_{1-6}$  알킬-Q<sub>0</sub>,  $-NR_2R_2$ ,  $-NHCOOR_3$ ,  $-COOR_2$  및  $-CONR_2R_2$ 의 군으로부터 선택된 적어도 1개의 구성원이고;

[0174]

Q 및 Q<sub>0</sub>은  $-Hal$ ,  $-OR_2$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬치환된 알킬,  $-C_{3-9}$  시클로알킬,  $-NR_2R_2$ ,  $-NHCOOR_3$ ,  $-COOR_2$  및  $-CONR_2R_2$ 의 군으로부터 선택되고;

- [0175] R<sub>2</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 -아릴치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;
- [0176] Y는 -COOR<sub>2</sub>, -C(O)NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -C(O)NHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(O)R<sub>3</sub>, -테트라졸, -C(O)HCN 및 -C(O)NHOR<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고,
- [0177] W는 부재하거나, 또는 -CH<sub>2</sub> 또는 -COO]이고;
- [0178] R<sub>3</sub>은 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -알킬치환된 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬이고;
- [0179] R<sub>4</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C(OR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>1</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>1</sub>, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>,
- [0180] 
- [0181] 의 군으로부터 선택되며,
- [0182] 단 W가 CO인 경우에 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>는 -COR<sub>6</sub> 또는 -COCOR<sub>6</sub>일 수 없고;
- [0183] 여기서 Q<sub>1</sub>은 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 할로겐, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> 및 -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>의 군으로부터 선택되고;
- [0184] R<sub>5</sub>는 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, -COR<sub>10</sub>, -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되며;
- [0185] 단 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub> 중 단지 1개만이 -COR<sub>6</sub>, -COCOR<sub>6</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub> 및 -SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택될 수 있거나;
- [0186] 또는 W가 부재하거나 또는 CH<sub>2</sub>인 경우에, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 인접한 N과 함께
- [0187] 
- [0188] 를 형성할 수 있고;
- [0189] R<sub>6</sub>은 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>3-6</sub> 치환된 시클로알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-치환된 알킬-Q<sub>2</sub>, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>2</sub>, 아릴-Q<sub>2</sub>, -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, 및 -OR<sub>15</sub>의 군으로부터 선택되고;
- [0190] 여기서 Q<sub>2</sub>는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, -OR<sub>2</sub>, -COOR<sub>2</sub>, -NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -CONHSO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, 및 -CONHSO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>R<sub>2</sub>의 군으로부터 선택되고;
- [0191] R<sub>7</sub>은 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 아릴, 및 헤�테로아릴의 군으로부터 선택되고;
- [0192] R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>2</sub>, 및 -COOR<sub>3</sub>의 군으로부터 선택되고,
- [0193] R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 또한 독립적으로
- [0194] 
- [0195] 의 군으로부터 선택될 수 있거나,

[0196] 또는 R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 인접한 N과 함께



[0197]

[0198] 의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하며,

[0199] 단 R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 중 단지 1개만이 -COOR<sub>3</sub>일 수 있고;

[0200] R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬 및 -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬의 군으로부터 선택되거나,

[0201] 또는 R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 인접한 N과 함께 사이클, 예컨대

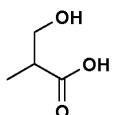


[0202]

[0203] 를 형성하고;

[0204] R<sub>12</sub>는 -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-OH; -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -COR<sub>7</sub>, -COONR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>, -SOR<sub>7</sub>, 및 -SONR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>의 군으로부터 선택되고;

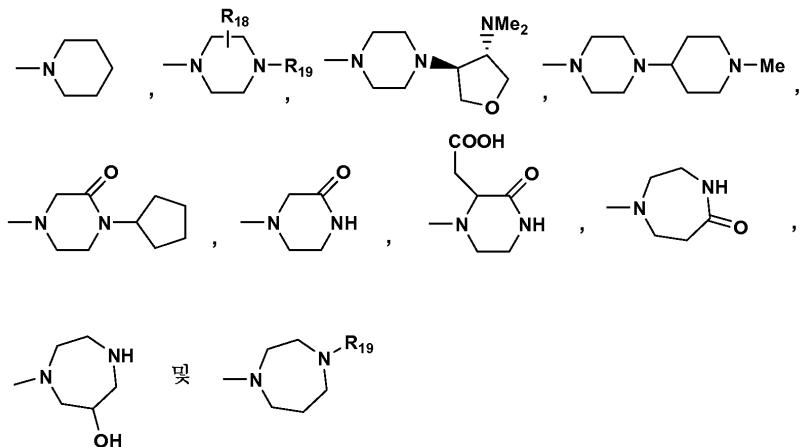
[0205] R<sub>13</sub> 및 R<sub>14</sub>는 독립적으로 -H, -C<sub>1-6</sub> 알킬, -C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, -C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1-6</sub> 알킬-Q<sub>3</sub>, -C<sub>1-6</sub> 알킬-C<sub>3-6</sub> 시클로알킬-Q<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> 치환된 알킬-Q<sub>3</sub> 및



[0206]

[0207] 의 군으로부터 선택되거나,

[0208] 또는  $R_{13}$  및  $R_{14}$ 는 인접한 N과 함께



[0209]

[0210] 의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

[0211]  $Q_3$ 은 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴,  $-NR_{20}R_{21}$ ,  $-CONR_2R_2$ ,  $-COOR_2$ ,  $-OR_2$ , 및  $-SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0212]

$R_{15}$ 는  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{3-6}$  시클로알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_3$ ,  $-C_{1-6}$  알킬- $C_{3-6}$  시클로알킬- $Q_3$  및  $-C_{1-6}$  치환된 알킬- $Q_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0213]

$R_{16}$ 은  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-NR_2R_2$ , 및  $-COOR_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0214]

$R_{17}$ 은  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-COOR_3$ , 및 아릴의 군으로부터 선택되고;

[0215]

$R_{18}$ 은  $-COOR_2$  및  $-C_{1-6}$  알킬- $COOR_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0216]

$R_{19}$ 는  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  알킬- $Q_4$ ,  $-COR_3$ ,  $-COOR_3$ 의 군으로부터 선택되고,

[0217]

여기서  $Q_4$ 는  $-NR_2R_2$  및  $-OR_2$ 의 군으로부터 선택되고;

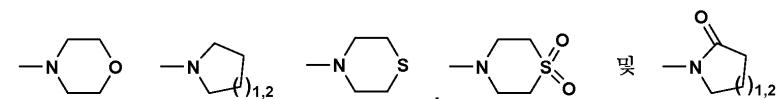
[0218]

$R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로  $-H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬- $OR_2$ , 및  $-COR_3$ 의 군으로부터 선택되거나,

[0219]

또는  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 인접한 N과 함께

[0220]



[0221]

의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하며,

[0222]

단  $R_{20}$  또는  $R_{21}$  중 단지 1개만이  $-COR_3$ 일 수 있고;

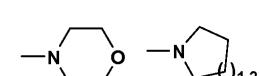
[0223]

$R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 독립적으로  $H$ ,  $-C_{1-6}$  알킬,  $-C_{1-6}$  치환된 알킬, 및  $-C_{1-6}$  시클로알킬의 군으로부터 선택되거나,

[0224]

또는  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 인접한 N과 함께

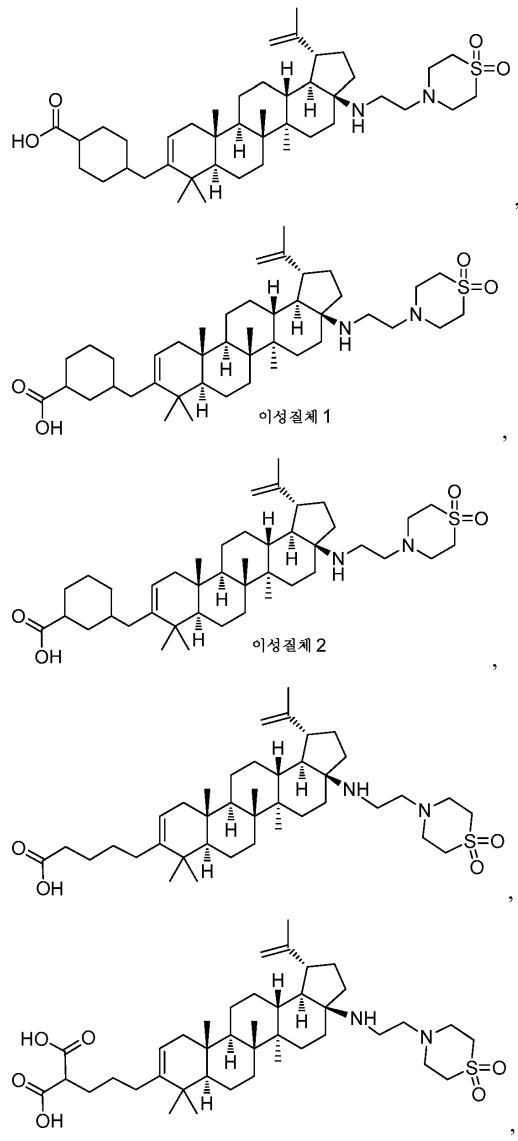
[0225]



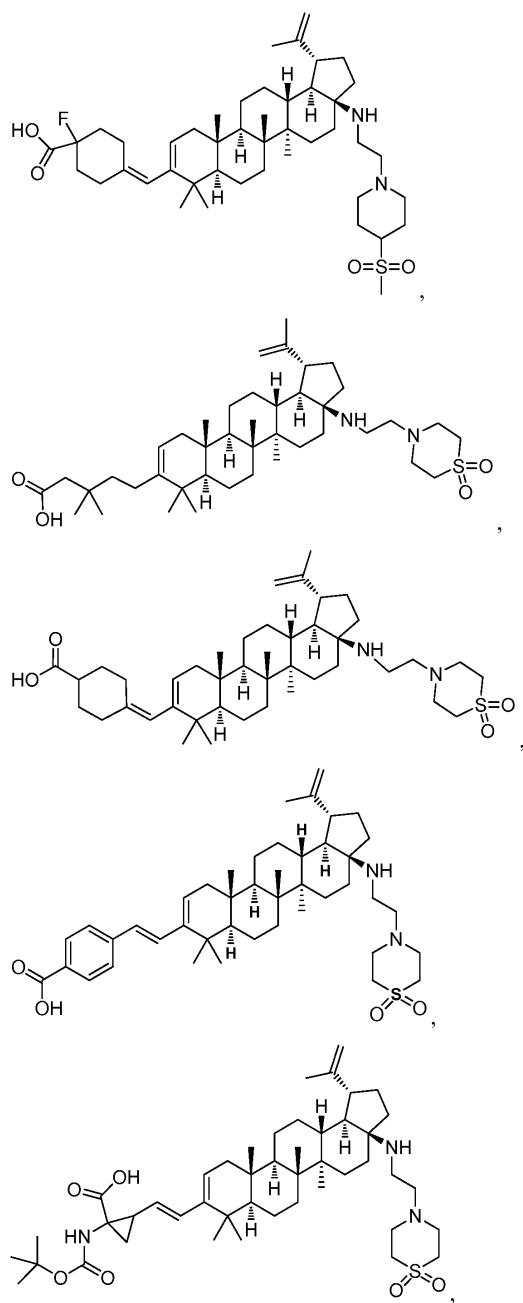
[0226]

의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

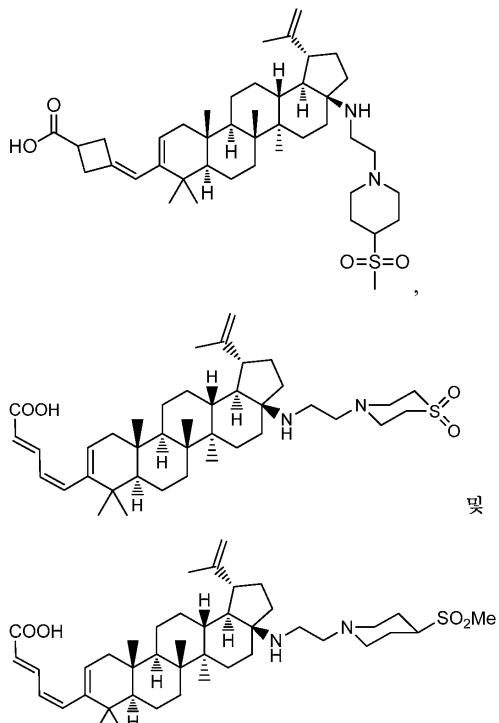
- [0227] R<sub>24</sub> 및 R<sub>25</sub>는 독립적으로 H, -C<sub>1~6</sub> 알킬, -C<sub>1~6</sub> 치환된 알킬, -C<sub>1~6</sub> 알킬-Q<sub>5</sub>, -C<sub>1~6</sub> 시클로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;
- [0228] Q<sub>5</sub>는 할로겐 및 SO<sub>2</sub>R<sub>3</sub>의 군으로부터 선택된다.
- [0229] 화학식 I의 화합물이 바람직하다.
- [0230] Y가 COOR<sub>2</sub>인 화합물이 추가로 바람직하다. R<sub>2</sub>가 -H인 것이 또한 바람직하다.
- [0231] R<sub>1</sub>이 이소프로페닐인 것이 또한 바람직하다.
- [0232] 대부분의 실시양태에서 W가 부재하는 것이 추가로 바람직하다.



[0233]



[0234]



[0235]

[0236] 의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물이 또한 바람직하다.

[0237] 상기 기재된 모든 다양한 실시양태에 따른 본 발명의 화합물은 경구로, 비경구로 (피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술 포함), 흡입 스프레이에 의해, 또는 직장으로, 및 다른 수단에 의해, 통상의 기술자에게 이용가능한 비-독성의 제약상 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 1종 이상의 아주반트가 또한 포함될 수 있다.

[0238] 따라서, 본 발명에 따라, 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염 및 AIDS를 치료하기 위한 치료 방법 및 제약 조성물이 추가로 제공된다. 치료는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 항바이러스 유효량의 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물 중 1종 이상을 1종 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "항바이러스 유효량"은, 의미 있는 환자 이익, 즉 HIV 감염의 억제를 특징으로 하는, 급성 상태의 억제, 개선 또는 치유를 나타내기에 충분한, 조성을 및 방법의 각각의 활성 성분의 총량을 의미한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우에, 상기 용어는 그 성분 단독의 양을 지칭한다. 조합에 적용되는 경우에, 상기 용어는, 조합하여 연속으로 또는 동시에 투여되는지에 관계없이, 치료 효과를 생성하는 활성 성분들의 합한 양을 지칭한다. 본원 및 특허청구범위에 사용된 용어 "치료하다, 치료하는, 치료"는 HIV 감염과 연관된 질환의 예방, 개선 또는 치유를 의미한다.

[0239] 본 발명의 제약 조성물은 경구로 투여가능한 혼탁액 또는 정제; 뿐만 아니라 비강 스프레이, 멸균 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 혼탁액 또는 좌제의 형태로 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제는 제약 조성물에 이용될 수 있고, 제약 제제 분야에서 이용되는 것들이다.

[0240] 혼탁액으로서 경구로 투여되는 경우에, 이들 조성물은 제약 제제 분야에 전형적으로 공지된 기술에 따라 제조되고, 별크를 부여하기 위한 미세결정질 셀룰로스, 혼탁화제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서의 메틸셀룰로스, 및 관련 기술분야에 공지된 감미제/향미제를 함유할 수 있다. 즉시 방출 정제로서, 이들 조성물은 관련 기술분야에 공지된 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 연장제, 봉해제, 희석제 및 윤활제를 함유할 수 있다.

[0241] 주사가능한 용액 또는 혼탁액은 공지된 기술에 따라, 적합한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액 또는 등장성 염화나트륨 용액, 또는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 혼탁화제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 멸균 무자극성 고정 오일, 및 올레산을 비롯한 지방산을 사용하여 제제화될 수 있다.

[0242]

본원에 제시된 화합물은, 통상적으로 연장된 기간, 예컨대 수일, 수주, 수개월 또는 심지어 수년에 걸쳐, 인간에게 약 1 내지 100 mg/kg 체중의 투여량 범위의 분할 용량으로 경구 투여될 수 있다. 한 바람직한 투여량 범위는 경구로 약 1 내지 10 mg/kg 체중의 분할 용량이다. 또 다른 바람직한 투여량 범위는 약 1 내지 20 mg/kg 체중의 분할 용량이다. 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정한 상태의 중증도, 및 요법을 받는 숙주를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으며 이에 의존적일 것임이 이해될 것이다.

[0243]

또한, 본원에 제시된 화합물과 AIDS의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 작용제와의 조합이 본원에서 고려된다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 노출전 및/또는 노출후의 기간에 관계없이 유효량의 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제 또는 백신, 예컨대 하기 비제한적 표에 있는 것들과 조합하여 효과적으로 투여될 수 있다:

## 항바이러스제

약물 명칭	제조업체	작용증
097	헥스트(Hoechst)/ 바이엘(Bayer)	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 (RT) 억제제)
암프레나비르 141 W94 GW 141	글락소 웰컴 (Glaxo Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
아바카비르 (1592U89) GW 1592	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
아세만난	캐링턴 랩스 (Carrington Labs) (텍사스주 어빙)	ARC
아시클로비르	버로우스 웰컴 (Burroughs Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-439	타녹스 바이오시스템즈 (Tanox Biosystems)	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-519	타녹스 바이오시스템즈	HIV 감염, AIDS, ARC
아데포비르 디피복실 AL-721	길리아드 사이언시스 에티겐(Gilead Sciences Ethigen) (캘리포니아주 로스엔젤레스)	HIV 감염 ARC, PGL HIV 양성, AIDS
알파 인터페론	글락소 웰컴	카포시 육종, HIV, 레이트로비르와의 조합

[0244]

안사마이신 LM 427	아드리아 래보리토리즈 (Adria Laboratories) (오하이오주 더블린) 에르바몬트(Erbamont) (코네티컷주 스템포드)	ARC
pH 불안정성 알파 이상 인터페론을 중화시키는 항체	어드밴스드 바이오테라피 컨셉츠(Advanced Biotherapy Concepts) (메릴랜드주 록빌)	AIDS, ARC
AR177	아로넥스 팜 (Aronex Pharm)	HIV 감염, AIDS, ARC
베타-플루오로-ddA	국립 암 연구소	AIDS-연관 질환
BMS-234475 (CGP-61755)	브리스톨-마이어스 스웨프/ 노파르티스(Novartis)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
CI-1012	워너-램버트 (Warner-Lambert)	HIV-1 감염
시도포비르	길리아드 사이언스	CMV 망막염, 헤르페스, 유두종바이러스
커들란 술페이트	AJI 파마(AJI Pharma) USA	HIV 감염
시토매갈로바이러스 면역 글로빈	메드이뮨(MedImmune)	CMV 망막염
시토벤	신텍스(Syntex)	시력 위협
간시클로비르		CMV 말초 CMV 망막염
다루나비르	티보텍(Tibotec)- J & J	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

[0245]

텔라비리딘	파마시아-업존 (Pharmacia-Upjohn)	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
넥스트란 술페이트 디 태옥시시티딘	우에노 파인 캠. 인드. 리미티드. (Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.) (일본 오사카)	AIDS, ARC, HIV 양성 무증상
ddC 디 태옥시시티딘	호프만-라 로슈 (Hoffman-La Roche)	HIV 감염, AIDS, ARC
ddI 디 태옥시시티딘	브리스톨-마이어스 스윕	HIV 감염, AIDS, ARC; AZT/d4T 와의 조합
DMP-450	AVID (뉴저지주 캠덴)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
에파비렌즈 (DMP 266, 수스터마®) (-)6-클로로-4-(S)- 시클로프로필에티닐- 4(S)-트리플루오로- 메틸-1,4-디히드로- 2H-3,1-벤족사진- 2-온, 스토크린	브리스톨 마이어스 스윕	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 RT 억제제)
EL10	엘란 코포레이션, 피엘씨 (Elan Corp, PLC) (조지아주 게인스빌)	HIV 감염
에트라비린	티보텍/J & J	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
팜시클로비르	스미스 클라인 (Smith Kline)	대상 포진, 단순 포진
GS 840	길리아드	HIV 감염, AIDS, ARC (역전사효소 억제제)

[0246]

HBY097	호이스트 마리온 루셀 (Hoechst Marion Roussel)	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
히페리신	VIMRx 펌. (VIMRx Pharm.)	HIV 감염, AIDS, ARC
제조합 인간 인터페론 베타	트리톤 바이오사이언시스 (Triton Biosciences) (캘리포니아주 알메다)	AIDS, 카포시 육종, ARC
인터페론 알파-n3	인터페론 사이언시스 (Interferon Sciences)	ARC, AIDS
인디나비르	머크(Merck)	HIV 감염, AIDS, ARC, 무증상 HIV 양성, 또한 AZT/ddI/ddC 와의 조합
ISIS 2922	ISIS 파마슈티칼스 (ISIS Pharmaceuticals)	CMV 망막염
KNI-272	국립 암 연구소	HIV-연관 질환
라미부딘, 3TC	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC (역전사효소 억제제); 또한 AZT 와 함께
로부카비르	브리스톨-마이어스 스傀	CMV 감염
넬피나비르	아구론 파마슈티칼스 (Agouron Pharmaceuticals)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

[0247]

네미라핀	베링거 잉겔하임 (Boehringer Ingelheim)	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
노바프렌	노바페론 랩스, 인크. (Novaferon Labs, Inc.) (오하이오주 아크론)	HIV 억제제
펩티드 T 옥타펩티드 서열	페닌슬라 랩스 (Peninsula Labs) (캘리포니아주 벨몬트)	AIDS
트리소듐 포스포노포르메이트	아스트라 팜. 프로덕츠, 인크.(Astra Pharm. Products, Inc.)	CMV 망막염, HIV 감염, 다른 CMV 감염
PNU-140690	파마시아 업존	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
프로부콜	비렉스(Vyrex)	HIV 감염, AIDS
RBC-CD4	셰필드 메드. 테크(Sheffield Med. Tech) (텍사스주 휴스頓)	HIV 감염, AIDS, ARC
리도나비르	애보트(Abbott)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
사퀴나비르	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
스타부딘; d4T 디데히드로데옥시- 티미딘	브리스톨-마이어스 스크립트	HIV 감염, AIDS, ARC
티프라나비르	베링거 잉겔하임	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

밸라시클로비르	글락소 웰컴	생식기 HSV & CMV 감염
비라졸 리바미린	비라테크(Viratek)/ICN (캘리포니아주 코스타 메사)	무증상 HIV 양성, LAS, ARC
VX-478	버텍스(Vertex)	HIV 감염, AIDS, ARC
잘시타빈	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC, AZT 와 함께
지도부딘; AZT	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC, 카포시 육종, 다른 요법과의 조합
테노포비르 디소프록실, 푸마레이트 염 (비리어드®)	길리아드	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
엠트리비® (엠트리시타빈) (FTC)	길리아드	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
콤비미르®	GSK	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
아바카비르 숙시네이트 (또는 지아겐®)	GSK	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
레야타즈® (또는 아타자나비르)	브리스톨-마이어스 스크립트	HIV 감염 AIDs, 프로테아제 억제제
푸제온® (엔푸비르티드 또는 T-20)	로슈 / 트리메리스(Trimeris)	HIV 감염 AIDs, 바이러스 프로테아제 억제제
렉시마® (또는 포삼프레나비르 칼슘)	GSK/버텍스	HIV 감염 AIDs, 바이러스 프로테아제 억제제

셀센트리 마라비록; (UK 427857)	화이자(Pfizer)	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
트리지미르®	GSK	HIV 감염 AIDs, (3종 약물 조합)
Sch-417690 (비크리비록)	쉐링-플라우 (Schering-Plough)	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
TAK-652	다케다(Takeda)	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
인테그라제 억제제 MK-0518 랄테그라비르	미크	HIV 감염 AIDs
트루바나®	길리아드	태노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 (비리어드®) 및 앰트리마® (엠트리시타빈)의 조합
인테그라제 억제제 GS917/JTK-303 엘비테그라비르	길리아드/제펜 토바코(Japan Tobacco)	HIV 감염 AIDs 개발 중
삼중 약물 조합 아트리플라®	길리아드/브리스톨- 마이어스 스웨프	태노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 (비리어드®, 앤트리마® (엠트리시타빈), 및 수스티바® (에파비렌즈)의 조합
페스티나비르® 4'-에티닐-d4T	온콜리스 바이오파마 (Oncolys BioPharma) BMS	HIV 감염 AIDs 개발 중

[0250]

CMX-157 뉴클레오티드 테노포비르의 지질 합성체	키메릭스(Chimerix) HIV 감염 AIDs	
GSK1349572 인테그라제 억제제	GSK HIV 감염 AIDs	
면역조절제		
약물 망청	제조업체	작용중
AS-101	와이어쓰-에이어스트 (Wyeth-Ayerst)	AIDS
브로피리민	파마시아 업존	진행성 AIDS
아세만난	캐링턴 램스, 인크. (텍사스주 어빙)	AIDS, ARC
CL246,738	와이어쓰 레델래 램스(Lederle Labs)	AIDS, 카포시 육종
FP-21399	푸키 이뮤노팜 (Fuki ImmunoPharm)	CD4+ 세포와의 HIV 융합 차단
감마 인터페론	제넨테크(Genentech)	ARC, TNF (종양 피사 인자)와의 조합
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	제네티кс 인스티튜트 (Genetics Institute) 산도즈(Sandoz)	AIDS
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	웨스트-루셀 이뮤넥스(Immunex)	AIDS

[0251]

파립구 대식세포 콜로니 자극 인자	쉐링-플라우	AIDS, AZT 와의 조합
HIV 코어 입자 면역자극체	로러(Rorer)	혈청반응양성 HIV
IL-2 인터류킨-2	세투스(Cetus)	AIDS, AZT 와의 조합
IL-2 인터류킨-2	호프만-라로슈 이뮨넥스	AIDS, ARC, HIV, AZT 와의 조합
IL-2 인터류킨-2 (알데스류킨)	키론(Chiron)	AIDS, CD4 세포 수에서의 증가
면역 글로불린 정맥내 (인간)	커터 바이올로지칼 (Cutter Biological) (캘리포니아주 버클리)	소아 AIDS, AZT 와의 조합
IMREG-1	임레그(Imreg) (루이지애나주 뉴올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
IMREG-2	임레그 (루이지애나주 뉴올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
이뮤티울 디에털 디티오 카르바메이트	메리유 인스티튜트 (Merieux Institute)	AIDS, ARC
알파-2 인터페론	쉐링 플라우	카포시 육종 AZT 와 함께, AIDS
메티오닌- 엔케팔린	TNI 파마슈티칼 (TNI Pharmaceutical) (일리노이주 시카고)	AIDS, ARC

[0252]

MTP-PE 류라밀-트리펩티드	시바-가이기 코포레이션 (Ciba-Geigy Corp.)	카포시 육종
과립구 콜로니 자극 인자	암젠(Amgen)	AIDS, AZT 와의 조합
레문	이뮨 리스폰스 코포레이션(Immune Response Corp.)	면역요법제
rCD4 제조합 가용성 인간 CD4	제넨 테크	AIDS, ARC
rCD4-IgG 하이브리드		AIDS, ARC
제조합 가용성 인간 CD4	비오젠(Biogen)	AIDS, ARC
인터페론 알파 2a	호프만-라 로슈	카포시 육종 AIDS, ARC, AZT 와의 조합
SK&F106528 가용성 T4	스미스 클라인	HIV 감염
티모펜틴	이뮤노바이올로지 리서치 인스티튜트(Immunobiology Research Institute) (뉴저지주 애너데일)	HIV 감염
종양 피사 인자; TNF	제넨 테크	ARC, 감마 인터페론과의 조합

[0253]

## 항감염제

약물 명칭	제조업체	작용증
프리마원을 갖는 클린다마이신	파마시아 업존	PCP
플루코나졸	화이자	크립토코쿠스 수막염, 칸디다증
파스틸 니스타틴 파스틸	스퀘 코포레이션 (Squibb Corp.)	경구 칸디다증의 방지
오르나딜 애플로르니딘	머렐 다우(Merrell Dow)	PCP
펜타미딘 이세티오네이트 (IM & IV)	리포메드(LyphoMed) (일리노이주 로즈몬트)	PCP 치료
트리메토프림		항박테리아제
트리메토프림/술파		항박테리아제
피리트랙십	버로우스 웰컴	PCP 치료
흡입용 펜타미딘 이세티오네이트	피슨스 코포레이션 (Fisons Corporation)	PCP 예방
스파라마이신	통-프랑(Rhone-Poulenc)	크립토스포리디움 설사
인트라코나졸- R51211	얀센-팜.(Janssen-Pharm.)	히스토플라스마증: 크립토코쿠스 수막염
트리메트랙세이트	위너-램버트	PCP

[0254]

다우노루비신	넥스타(NeXstar), 세쿠스(Sequois)	카포시 육종
제조합 인간 에리트로포이에틴	오르토 팜. 코포레이션. (Ortho Pharm. Corp.)	AZT 요법과 연관된 증증 빈혈
제조합 인간 성장 호르몬	세로노(Serono)	AIDS-관련 소모, 악액질
메제스트롤 아세테이트	브리스톨-마이어스 스퀘	AIDS 와 연관된 식욕부진의 치료
테스토스테론	알자(Alza), 스미스 클라인	AIDS-관련 소모

완전 경장 영양	노리치 이튼 파마슈티칼스(Norwich Eaton Pharmaceuticals)	AIDS 관련 설사 및 흡수장애
----------	--	----------------------

[0255]

추가로, 본원에 제시된 개시내용의 화합물은 HIV 진입 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 HIV 진입 억제제의 예는 문헌 [DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29,

1999; and DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 및 Inhibitors of the entry of HIV into host cells, Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461]에 논의되어 있다. 구체적으로, 상기 화합물은 CCR5 또는 CXCR4 보조수용체를 표적으로 하는 부착 억제제, 융합 억제제 및 캐모카인 수용체 길항제와 조합하여 이용될 수 있다. HIV 부착 억제제는 또한 US 7,354,924 및 US 2005/0209246에 제시되어 있다.

[0257] 본 출원의 화합물과 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제, HIV 진입 억제제 또는 백신과의 조합의 범주는 상기 표에 있는 목록에 제한되지는 않고, 원칙적으로 AIDS의 치료에 유용한 임의의 제약 조성물과의 임의의 조합을 포함한다는 것이 이해될 것이다.

[0258] 바람직한 조합은 본 개시내용의 화합물 및 HIV 프로테아제의 억제제 및/또는 HIV 역전사효소의 비-뉴클레오시드 억제제를 사용한 동시 또는 교대 치료이다. 조합에서의 임의적인 제4 성분은 HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 억제제, 예컨대 AZT, 3TC, ddC 또는 ddI이다. 바람직한 HIV 프로테아제의 억제제는 레야타즈® (활성 성분 아타자나비르)이다. 전형적으로 300 내지 600mg의 용량이 1일에 1회 투여된다. 이는 저용량의 리토나비르 (50 내지 500mg)와 공-투여될 수 있다. 또 다른 바람직한 HIV 프로테아제의 억제제는 칼레트라®이다. 또 다른 유용한 HIV 프로테아제의 억제제는, N-(2(R)-히드록시-1-(S)-인디닐)-2(R)-페닐메틸-4-(S)-히드록시-5-(1-(4-(3-피리딜-메틸)-2(S)-N'-(t-부틸카르복스아미도)-피페라지닐))-펜탄아미드 에탄올레이트의 술페이트 염이고 U.S. 5,413,999에 따라 합성되는 인디나비르이다. 인디나비르는 일반적으로 800 mg의 투여량으로 1일에 3회 투여된다. 다른 바람직한 프로테아제 억제제는 넬피나비르 및 리토나비르이다. 또 다른 바람직한 HIV 프로테아제의 억제제는 600 또는 1200 mg tid 투여량으로 투여되는 사퀴나비르이다. 바람직한 HIV 역전사효소의 비-뉴클레오시드 억제제는 에파비렌즈를 포함한다. 이를 조합은 HIV 감염의 확산 및 정도를 제한하는 것에 대해 예상치 못한 효과를 가질 수 있다. 바람직한 조합은 하기 (1) 인디나비르와 에파비렌즈, 및 임의로 AZT 및/또는 3TC 및/또는 ddI 및/또는 ddC; (2) 인디나비르, 및 AZT 및/또는 ddI 및/또는 ddC 및/또는 3TC 중 임의의 것, 특히 인디나비르 및 AZT 및 3TC; (3) 스타부딘 및 3TC 및/또는 지도부딘; (4) 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 및 엠트리시타빈과의 조합을 포함한다.

[0259] 이러한 조합에서 본 발명의 화합물 및 다른 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분은 다른 작용제(들)의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

[0260] 약어:

[0261] TBDMS = tert-부틸디메틸실란

[0262] PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌

[0263] NMO = 4-메틸모르폴린-N-옥시드

[0264] THF = 테트라하이드로푸란

[0265] TLC = 박층 크로마토그래피

[0266] DCM = 디클로로메탄

[0267] DCE = 디클로로에탄

[0268] TFA = 트리플루오로아세트산

[0269] LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법

[0270] Prep = 정제용

[0271] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

[0272] DAST = (디에틸아미노)황 트리플루오라이드

[0273] TEA = 트리에틸아민

[0274] DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민

[0275] HATU = [0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트]

[0276] DMAP = 디메틸아미노피리딘

- [0277] TMS = 트리메틸실릴
- [0278] NMR = 핵 자기 공명
- [0279] DPPA = 디페닐 포스포릴 아지드
- [0280] AIBN = 아조비스이소부티로니트릴
- [0281] TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0282] DMF = 디메틸포름아미드
- [0283] TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0284] min = 분
- [0285] h = 시간
- [0286] sat. = 포화
- [0287] TEA = 트리에틸아민
- [0288] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0289] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0290] PCC = 피리디늄 클로로크로메이트
- [0291] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0292] Tf<sub>2</sub>NPh = (트리플루오로메틸술포닐)메탄술폰아미드
- [0293] 디옥산 = 1,4-디옥산
- [0294] PG = 보호기
- [0295] atm = 대기압
- [0296] mol = 몰
- [0297] mmol = 밀리몰
- [0298] mg = 밀리그램
- [0299] μg = 마이크로그램
- [0300] μl = 마이크로리터
- [0301] μm = 마이크로미터
- [0302] mm = 밀리미터
- [0303] 실시예
- [0304] 하기 실시예는 상기 일반적으로 기재된 바와 같은 화학식 I, II, III 및 IV의 화합물의 전형적인 합성을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로도 본 개시내용을 제한하도록 의도되지 않는다. 시약 및 출발 물질은 통상의 기술자에게 용이하게 입수가능하다.
- [0305] 화학
- [0306] 선택된 실시예의 전형적 절차 및 특성화:
- [0307] 달리 언급되지 않는 한, 용매 및 시약은 상업적 공급원으로부터 입수한 그대로 직접 사용하였고, 반응은 질소 분위기 하에 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 실리카 겔 60 (0.040–0.063 입자 크기; EM 사이언스(EM Science) 공급) 상에서 수행하였다. <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 500 MHz에서 브루커(Bruker) DRX-500f (또는 언급된 바와 같이 브루커 AV 400 MHz, 300 MHz에서 브루커 DPX-300B 또는 배리안 제미니(Varian Gemini) 300) 상에 기록하였다. 화학적 이동은 δ TMS = 0에 대한 δ 스케일에서 ppm으로 보고하였다. 하기 내부 참조를 하기 용매 중

잔류 양성자에 대해 사용하였다:  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.26),  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta_{\text{H}}$  3.30), 아세트산-d<sub>4</sub> (아세트산 d<sub>4</sub>) ( $\delta_{\text{H}}$  11.6, 2.07), DMSO 믹스 또는 DMSO-D6\_CDCl<sub>3</sub> ( $\delta_{\text{H}}$  2.50 및 8.25) (비 75%:25%), 및 DMSO-D6 ( $\delta_{\text{H}}$  2.50). 표준 두문자 어를 사용하여 다중도 패턴을 기재하였다: s (단일선), br.s (넓은 단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), m (다중선), b (넓음), app (명백함). 커플링 상수 (J)는 헤르츠 단위이다. 모든 액체 크로마토그래피 (LC) 데이터는 전기분무 방식의 LC를 위한 마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform)을 사용하여 결정된 질량 분광측정법 (MS) 데이터와 함께 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 시마즈(Shimadzu) LC-10AS 액체 크로마토그래프 상에 기록하였다.

[0308] 약어

하기 약어 (이들 중 대부분은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 통상적인 약어임) 중 하나 이상이 실시예의 기재 전반에 사용될 수 있다:

[0310] Bz<sub>2</sub>O = 벤조산 무수물

[0311] TBTU = 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

[0312] HATU = 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 혼사플루오로포스페이트 메탄아미늄

[0313] DCE = 디클로로에탄

[0314] DCM = 디클로로메탄

[0315] CDI = 카르보닐 디이미다졸

[0316] prep. HPLC = 정제용 고성능 액체 크로마토그래피

[0317] rt = 실온

[0318] LDA = 리튬 디이소프로필아민

[0319] DIPEA = 디이소프로필에틸아민

[0320] DMAP = 4-디메틸아미노파리딘

[0321] DMSO = 디메틸су勖시드

[0322] THF = 테트라하이드로푸란

[0323] KHMDS = 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드

[0324] min = 분

[0325] h = 시간

[0326] sat. = 포화

[0327] TEA = 트리에틸아민

[0328] EtOAc = 에틸 아세테이트

[0329] TFA = 트리플루오로아세트산

[0330] PCC = 피리디늄 클로로크로메이트

[0331] TLC = 박층 크로마토그래피

[0332] Tf<sub>2</sub>NPh = (트리플루오로메틸су勖포닐)메탄솔폰아미드

[0333] 디옥산 = 1,4-디옥산

[0334] PG = 보호기

[0335] atm = 대기압

[0336] mol = 몰

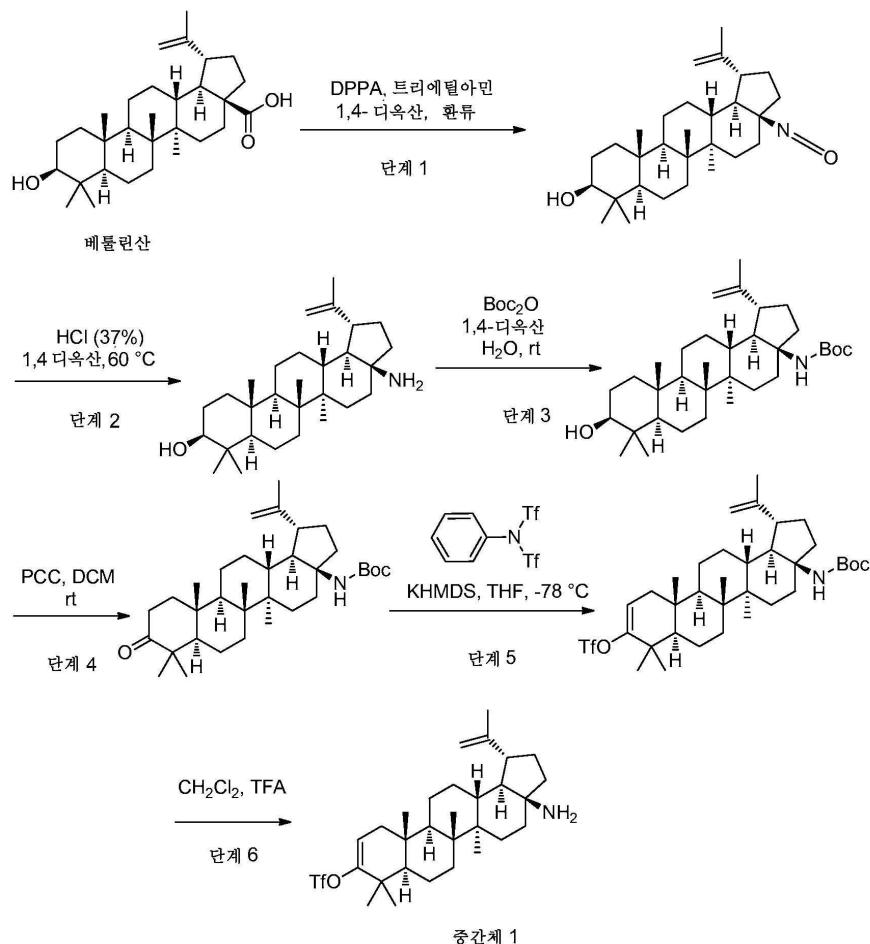
- [0337] mmol = 밀리몰
- [0338] mg = 밀리그램
- [0339]  $\mu\text{g}$  = 마이크로그램
- [0340]  $\mu\text{l}$  = 마이크로리터
- [0341]  $\mu\text{m}$  = 마이크로미터
- [0342] mm = 밀리미터
- [0343] HOAc = 아세트산
- [0344] MeOH = 메탄올
- [0345] TBDMSCl = tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0346] DMF = N,N-디메틸포름아미드
- [0347] TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0348] LC/MS 방법:
- [0349] 방법 1
- [0350] 출발%B = 0, 최종%B = 100, 2분 구배에 걸침, 100%B에서 유지
- [0351] 유량 = 1 mL / 분
- [0352] 파장 = 220 nm
- [0353] 용매 A = 90% 물, 10% 아세토니트릴, 0.1% TFA
- [0354] 용매 B = 10% 물, 90% 아세토니트릴, 0.1% TFA
- [0355] 칼럼 = 폐노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18, 3  $\mu\text{m}$ , 2.0 x 30 mm
- [0356] 방법 2
- [0357] 출발 %B = 0, 최종 % B = 100, 2분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0358] 유량 = 1 mL / 분
- [0359] 파장 = 220 nm
- [0360] 용매 A = 95% 물, 5% 메탄올/ 10 mM 아세트산암모늄
- [0361] 용매 B = 5% 물, 95% 메탄올/ 10 mM 아세트산암모늄
- [0362] 칼럼 = 폐노메넥스 루나 C18, 3  $\mu\text{m}$ , 2.0 x 30 mm
- [0363] 방법 3
- [0364] 출발 %B = 0; 최종 %B = 100, 2분 구배에 걸침, 100%B에서 유지
- [0365] 유량 = 1 mL / 분
- [0366] 검출기 파장 = 220 nm
- [0367] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0368] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0369] 칼럼 = 폐노메넥스 루나 C18, 3  $\mu\text{m}$ , 2.0 x 30 mm
- [0370] 방법 4
- [0371] 출발 %B = 20; 최종 %B = 100, 2분 구배에 걸침, 100%B에서 유지
- [0372] 유량 = 0.8 mL / 분

- [0373] 검출기 파장 = 220 nm
- [0374] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0375] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0376] 칼럼 = 엑스브리지 페닐(Xbridge Phenyl), 2.5 μm, 2.1 x 50 mm
- [0377] 방법 5:
- [0378] 출발 %B = 30, 최종 %B = 100, 2분 구배에 걸침
- [0379] 유량 = 0.8 mL/분
- [0380] 파장 = 220
- [0381] 용매 A = 10% MeOH - 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0382] 용매 B = 90% MeOH - 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0383] 칼럼 = 엑스브리지 페닐 2.1 x 50 mm 2.5 μm
- [0384] 방법 6
- [0385] 출발 %B = 0, 최종 %B = 100, 2분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0386] 유량 = 4 mL / 분
- [0387] 파장 = 220 nm
- [0388] 용매 A = 95% 물, 5% 아세토니트릴/ 10 mM 아세트산암모늄
- [0389] 용매 B = 5% 물, 95% 아세토니트릴/ 10 mM 아세트산암모늄
- [0390] 칼럼 = 폐노메넥스 루나, 3.0 x 50 mm, S10
- [0391] 정제용 HPLC
- [0392] 방법 1
- [0393] 출발 %B = 20 최종 %B = 100, 15분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0394] 유량 = 40 mL/분
- [0395] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0396] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0397] 칼럼 = 워터스 선파이어(Waters Sunfire) 30 x 100 mm 5 μm
- [0398] 방법 2
- [0399] 출발 %B = 15 최종 %B = 90, 15분 구배에 걸침, 100%에서 유지
- [0400] 유량 = 40 mL/분
- [0401] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0402] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0403] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 x 100 mm 5 μm
- [0404] 방법 3
- [0405] 출발 %B = 10 최종 %B = 85, 20분 구배에 걸침, 100%에서 유지
- [0406] 유량 = 40 mL/분

- [0407] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0408] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0409] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 x 100 mm 5 μm
- [0410] 방법 4
- [0411] 출발 %B = 10; 최종 %B = 100, 10분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0412] 유량 = 25 mL/분
- [0413] 용매 A = 5% 아세토니트릴, 95% H<sub>2</sub>O - 10mM 아세트산암모늄
- [0414] 용매 B = 95% 아세토니트릴, 5% H<sub>2</sub>O - 10mM 아세트산암모늄
- [0415] 칼럼 = 엑스-브리지 OBD 정제용 철드 RP18 19x100 mm 5 μm
- [0416] 방법 5
- [0417] 출발 %B = 15; 최종 %B = 95, 15분 구배에 걸침, 100%에서 유지
- [0418] 유량 = 40 mL/분
- [0419] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0420] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0421] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 x 100mm 5 μm
- [0422] 방법 6
- [0423] 출발 %B = 25; 최종 %B = 90, 15분 구배에 걸침, 100%에서 유지
- [0424] 유량 = 40 mL/분
- [0425] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0426] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0427] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 x 100mm 5 μm
- [0428] 방법 7
- [0429] 출발 %B = 20; 최종 %B = 85, 15분 구배에 걸침, 100%에서 유지
- [0430] 유량 = 40 mL/분
- [0431] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0432] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0433] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 x 100mm 5 μm
- [0434] 방법 8
- [0435] 출발 %B = 25; 최종 %B = 100, 20분 구배에 걸침, 100%에서 유지
- [0436] 유량 = 40 mL/분
- [0437] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0438] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O - 0.1% TFA
- [0439] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 x 100mm 5 μm

- [0440] 방법 9
- [0441] 출발 %B = 30 최종 %B = 100, 12분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0442] 유량 = 40 mL/분
- [0443] 용매 A = 10% 아세토니트릴, 90% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0444] 용매 B = 90% 아세토니트릴, 10% H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA
- [0445] 칼럼 = 워터스 선파이어 30 x 100 mm, 5 μm
- [0446] 방법 10
- [0447] 출발 %B = 50 최종 %B = 100, 20분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0448] 유량 = 20 mL/분
- [0449] 용매 A = 5% 아세토니트릴, 95% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0450] 용매 B = 95% 아세토니트릴, 5% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0451] 칼럼 = 엑스브리지 C18 19 x 200 mm, 5 μm
- [0452] 방법 11
- [0453] 출발 %B = 60 최종 %B = 100, 20분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0454] 유량 = 20 mL/분
- [0455] 용매 A = 5% 아세토니트릴, 95% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0456] 용매 B = 95% 아세토니트릴, 5% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0457] 칼럼 = 엑스브리지 C18 19 x 200 mm, 5 μm
- [0458] 방법 12
- [0459] 출발 %B = 50 최종 %B = 90, 20분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0460] 유량 = 20 mL/분
- [0461] 용매 A = 5% 아세토니트릴, 95% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0462] 용매 B = 95% 아세토니트릴, 5% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0463] 칼럼 = 엑스브리지 C18 19 x 200 mm, 5 μm
- [0464] 방법 13
- [0465] 출발 %B = 60 최종 %B = 100, 15분 구배에 걸침, 100% B에서 유지
- [0466] 유량 = 20 mL/분
- [0467] 용매 A = 5% 아세토니트릴, 95% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0468] 용매 B = 95% 아세토니트릴, 5% H<sub>2</sub>O, 10mM 아세트산암모늄
- [0469] 칼럼 = 엑스브리지 C18 19 x 200 mm, 5 μm
- [0470] 주요 중간체의 합성:
- [0471] 주요 중간체 1을 하기 방법에 의해 제조하였다:
- [0472] 방법 1: 중간체 1  
(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-օ-미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

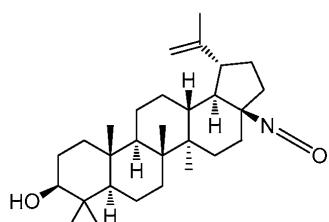
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0474]

[0475]

단계 1. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-[[소시아네이토-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올의 제조



[0476]

[0477]

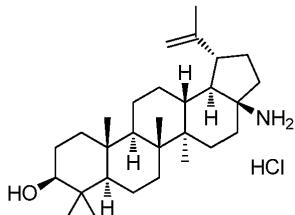
1,4-디옥산 (100 mL) 중 베톨린산 (10 g, 21.90 mmol)의 혼탁액에 트리에틸아민 (9.16 mL, 65.7 mmol) 및 디페닐 포스포르아지레이트 (7.08 mL, 32.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 가열하자, 모든 고체가 용해되었다. 혼합물을 26시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 100 mL로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-15% EtOAc 구배 및 톰슨 240 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 감압 하에 농축시켰다. 보다 덜 순수한 생성물의 제2 배치를 농축시키고, 톰슨 240 g 칼럼 및 동일한 구배를 사용하여 다시 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 제1 배치와 합하여 표제 화합물을 백색 고체 (7.76 g, 17.10 mmol, 78 % 수율)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 4.75 (s, 1H),  
4.67 - 4.62 (m, 1H), 3.20 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (td, J=10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.17 -  
2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H),  
0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.74 - 0.66 (m, 19H).

[0478]

[0479]

단계 2. (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-아미노-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl의 제조



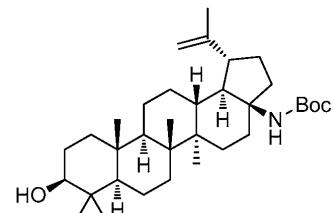
[0480]

[0481]

1,4-디옥산 (100 mL) 중 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-아미노-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올 (7.76 g, 17.10 mmol)의 용액에 HCl (37%) (21.07 mL, 257 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 15시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올 중에 용해시키고, 추가로 2회 농축시켜 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-아미노-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl (7.75 g, 16.7 mmol, 98 % 수율)을 회백색 밸포체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0482]

단계 3. tert-부틸 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-히드록시-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조



[0483]

[0484]

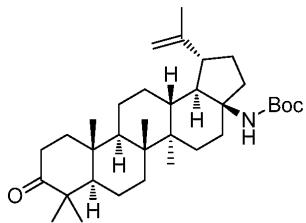
1,4-디옥산 (100 mL) 중 (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-아미노-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl (7.75 g, 16.7 mmol)의 용액에 물 (25 mL), 중탄산나트륨 (4.21 g, 50.2 mmol) 및 Boc 무수물 (5.82 mL, 25.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물 100 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-9-히드록시-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트를 회백색 밸포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.74 (d, J=1.6  
Hz, 1H), 4.64 - 4.62 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.63 - 2.35 (m, 3H),  
2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H),  
0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 1.77 - 0.68 (m, 22H).

[0485]

[0486]

단계 4. tert-부틸 ((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조



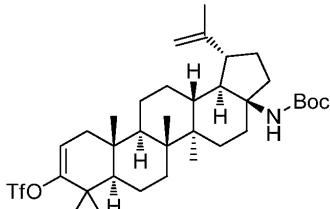
[0487]

[0488] 디클로로메탄 (100 mL) 중 생성된 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-하드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 용액에 피리디늄 클로로크로메이트 (4.69 g, 21.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 추가의 PCC 1.0 g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 젤 및 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 이를 헥산 중 25% 에틸 아세테이트의 용액으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트를 담황색 밤포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.74 (d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.63 (t, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 2.65 - 2.34 (m, 5H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.76 - 0.93 (m, 18H).

[0489]

[0490] 단계 5. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조

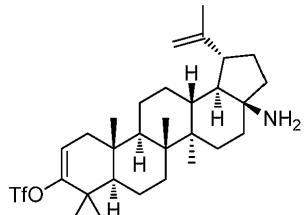


[0491]

[0492] THF (100 mL) 중 생성된 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 용액에 KHMDS (THF 중 0.91M) (40.4 mL, 36.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반한 다음, THF (100 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술폰아미드 (7.47 g, 20.90 mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 100 mL로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 소량의 DCM 및 메탄올에 녹이고, 형성된 황색 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 다시 농축시키고, 실리카 젤에 흡착시키고, 이어서 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트 구배 및 톰슨 240 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 탈보호된 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 생성물의 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물을 헥산 중 0-10% EtOAc 구배 및 240 g 톰슨 실리카 젤 칼럼을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 다시 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.31g, 1.99 mmol, 11.9%, 3 단계에 걸친)를 수득하였다.

[0493]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 쿨로로포름-d)  $\delta$  = 5.57 (dd,  $J=6.7, 1.8$  Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (dd,  $J=17.0, 6.8$  Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.86 (m, 18H).

[0494] 단계 6. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조

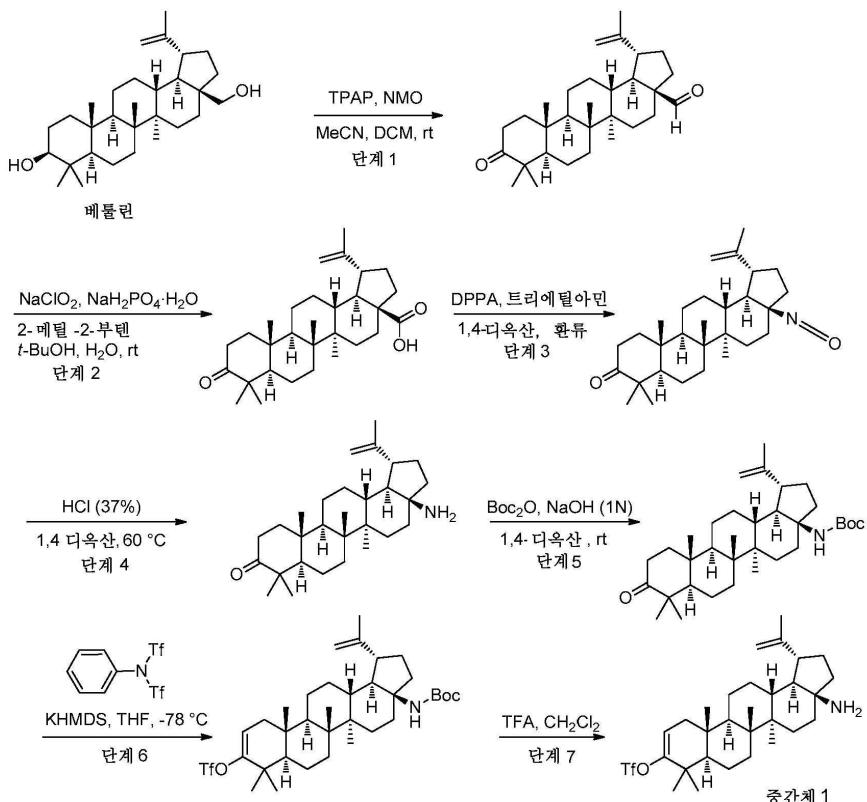


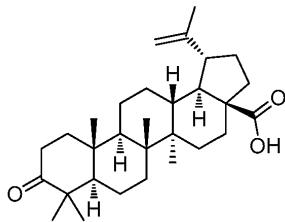
[0495] [0496] 디클로로메탄 (2 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로아세트산 (0.5 mL, 6.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL)으로 회석하고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시키고 실리카겔에 흡착시키고 혁산 중 12-100% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 톰슨 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.109 g, 0.195 mmol, 64.3 % 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0497]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 쿨로로포름-d)  $\delta$  = 5.57 (dd,  $J=6.8, 1.9$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 2.54 (td,  $J=10.9, 5.3$  Hz, 1H), 2.17 (dd,  $J=17.1, 6.9$  Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.91 (m, 20H).

[0498] 방법 2: 중간체 1

[0499] (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조





[0506]

[0507]

t-BuOH (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르브알데히드 (17.6 g, 36.1 mmol)의 용액에 2-메틸-2-부텐 (40 mL, 476 mmol)을 첨가하였다. 물 (200 mL) 중 아염소산나트륨 (15 g, 133 mmol) 및 일염기성 인산나트륨 1수화물 (25 g, 181 mmol)의 용액을 1.25시간에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (100 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 125 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 300g 톰슨 실리카겔 칼럼 및 헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산을 백색 밀포체 (16.4g, 36.1 mmol, 100%)로서 수득하였다. LCMS: m/e 453.2 ( $M-H^-$ ), 2.61분 (방법 3).

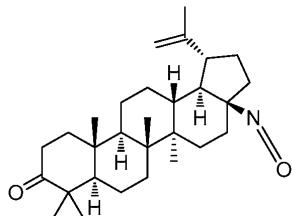
<sup>1</sup>H

NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 10.02 (br. s., 1H), 4.75 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 3.02 (td,  $J=10.8, 4.8$  Hz, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.90 (m, 15H).

[0508]

[0509]

단계 3. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이토-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온의 제조



[0510]

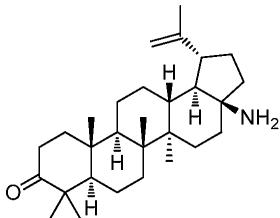
[0511]

1,4-디옥산 (200 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (16.41 g, 36.1 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (15.09 mL, 108 mmol) 및 디페닐 포스포르아지테이트 (11.67 mL, 54.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 18.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 2 부분으로 분할하고, 헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트 구배 및 톰슨 240g 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제함으로써 각각의 부분을 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이토-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (10.3 g, 22.80 mmol, 63.2 % 수율)을 회백색 밀포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 4.75 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 2.60 - 2.36 (m, 4H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 2.01 - 0.71 (m, 20H).

[0512]

[0513] 단계 4. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온, HCl의 제조



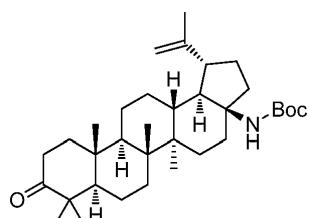
[0514]

[0515] 1,4-디옥산 (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (10.3 g, 22.80 mmol)의 용액에 HCl (37%) (28.1 mL, 342 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 15.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 갑암 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 (150 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 갑암 하에 농축시켰다. 잔류물을 혼합물에 첨가된 0.1% 트리에틸 아민을 함유하는 헥산 중 20~60% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 갑암 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온, HCl (5.4 g, 11.68 mmol, 51.2 % 수율)을 황색 밤포체로서 수득하였다. LCMS: m/e 426.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.59분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 4.73 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=2.4, 1.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.69 (d, *J*=0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.79 - 0.91 (m, 20H).

[0516]

[0517] 단계 5. tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하يد로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조



[0518]

[0519] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (5.25 g, 12.33 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1N) (24.67 mL, 24.67 mmol)에 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.15 mL, 13.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 메탄을 30 mL, 디클로로메탄 50 mL 및 물 20 mL를 첨가하여 혼합물이 가용화되도록 도왔다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응이 완결되지 않았기 때문에, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.3 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 다시 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.3 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 미량의 출발 물질이 여전히 존재하였기 때문에, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1 g)를 혼합물에 첨가하고, 교반을 6시간 동안 계속하였으며, 그 시점에 TLC에서 남아 있는 출발 물질이 없는 것으로 나타났다. 혼합물을 물 (75 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 갑암 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0~10% 에틸 아세테이트 구배 및 240 g 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 갑암 하에 농축시켜 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하يد로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (5.85 g, 11.13 mmol, 90 % 수율)를 백색 밤포체로서 수득하였

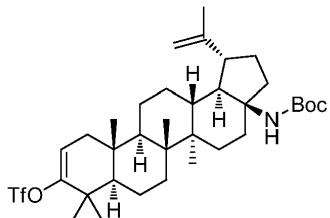
다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

클로로포름-d) δ = 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 2.64 - 2.32 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.74 - 0.86 (m, 18H).

[0520]

단계 6. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0522]

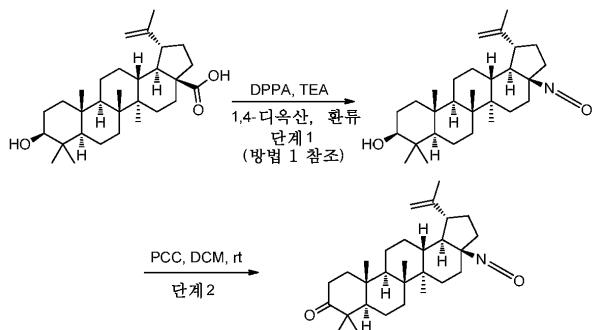
THF (20 mL) 중 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (1.2 g, 2.282 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술폰아미드 (1.019 g, 2.85 mmol)의 용액을 함유하는 플라스크를 -78°C로 냉각시켰다. 용액에 KHMDS (THF 중 0.91 M) (5.52 mL, 5.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (30 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중 0-12% 에틸 아세테이트 구배 및 톰슨 80 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.9 g, 1.368 mmol, 59.9 % 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 5.57 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J=17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.86 (m, 18H).

[0524]

단계 7. 상기 방법 1의 단계 6에 대해 기재된 동일한 실험 절차.

대안적으로, 중간체 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아이소시아네이토-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온을 하기 제시된 반응식에 따라 베톨린산으로부터 제조할 수 있었다:



[0527]

[0528] 단계 1: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이토-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올의 제조.

[0529]

표제 화합물을 출발 물질로서 베타린산을 사용하여 단계 1, 방법 1에 상기 기재된 동일한 조건을 사용하여 제조하였다.

[0530]

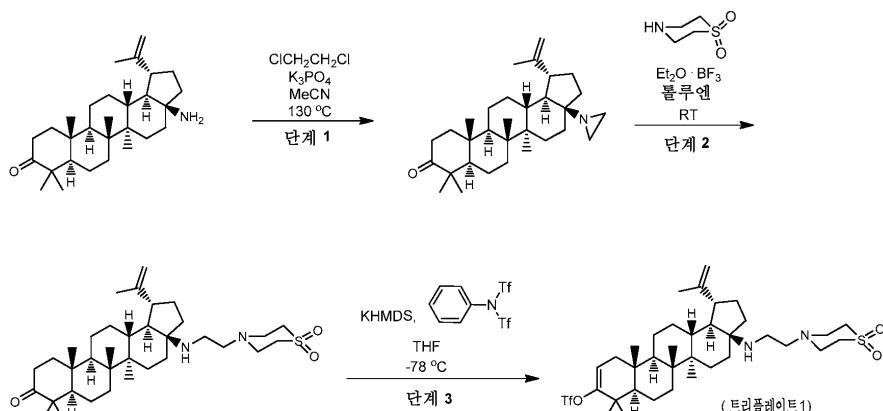
단계 2: 디클로로메탄 (200 mL) 중 조 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이토-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올 24g의 용액에 PCC (11.80 g, 54.8 mmol)를 45분에 걸쳐 3번으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 추가의 PCC 1g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 및 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 플러그를 에틸 아세테이트:헥산의 1:1 용액으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.76 - 4.74 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 1.95 - 0.91 (m, 21H).

[0531]

[0532] 주요 중간체 트리플레이트 1

[0533] (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트의 제조:



[0534]

[0535] 단계 1: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-(5bH)-온의 제조

[0536]

압력 용기에서, 1,2-디클로로에탄 (300 mL) 및 아세토니트릴 (30 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-(5bH)-온 (4.0 g, 9.4 mmol) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9.97 g, 47.0 mmol)의 혼탁액을 질소로 풀어싱하고, 밀봉하고, 130°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 실리카 겔의 층을 통

해 여과하고, EtOAc로 헹구었다. 여과물을 전공 하에 농축시켜 조 야지리딘 (4.0 g, 94%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: m/e 452.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.63분 (방법 4).

[0537] 단계 2: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온의 제조

[0538] 톨루엔 (30 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (4.0 g, 8.85 mmol) 및 티오모르폴린 1,1-디옥시드 (4.79 g, 35.4mmol)의 용액에 황색 혼탁액을 형성하면서 삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트 (톨루엔 100 mL 중 1 mL, 10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 2분 동안 초음파처리한 다음, 실온에서 5일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, NaHCO<sub>3</sub> (200 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 (160 gm)에 의해 EtOAc/헥산의 20-50%로 용리시키면서 정제하여 목적 케톤 (2.95 g, 57%)을 고체로서 수득하였다. MS: m/e 587.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.39분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.74 - 4.70 (m, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 7H), 2.72 - 2.36 (m, H), 1.98 - 0.82 (m, 23H), 1.69 (s, 3H), 1.08 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[0539]

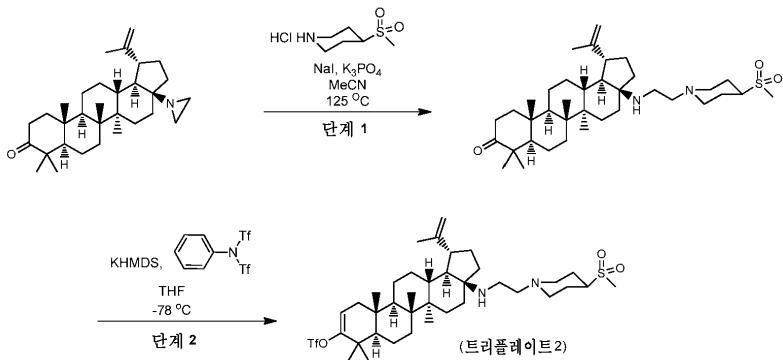
[0540] 단계 3: -78°C에서 THF (50 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (2.95 g, 5.03 mmol)의 용액에 KHMDS (THF 중 1 M, 7.54 mL, 7.54 mmol)를 첨가하였다. 황색 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드 (1.89 g, 5.28 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 적색빛 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 (20 h) 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 켄칭하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 (160 gm)에 의해 EtOAc/헥산의 20-80%로 용리시키면서 정제하여 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트 1) (2.78 g, 77%)를 고체로서 수득하였다. MS: m/e 719.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.60분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.57 (dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 7H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.17 (dd, *J*=17.1, 6.8 Hz, 1H), 2.00 - 0.86 (m, 22H), 1.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -74.84 (s, 3F).

[0541]

[0542] 주요 중간체: 트리플레이트 2

[0543] (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조:



[0544]

[0545]

단계 1: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온의 제조

[0546]

압력 용기에서, 툴루엔 (50 mL) 및 CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (5.0 g, 11.07 mmol), 4-(메틸술포닐)페페리딘 히드로클로라이드 (4.42 g, 22.14 mmol), NaI (1.659 g, 11.07 mmol) 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (4.70 g, 22.14 mmol)의 혼탁액을 질소로 풀려싱하고, 밀봉하고, 125°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (100 mL)와 H<sub>2</sub>O (100 mL) 사이에 분배하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 (240 gm)에 의해 40-80% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 목적 캐톤 (4.26 g, 63%)을 고체로서 수득하였다. MS: m/e 615.6 (M+H)<sup>+</sup>, 2.40분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.67 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.54 (dd, J=2.3, 1.5 Hz, 1H), 3.07 (dd, J=16.7, 11.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.61 - 2.30 (m, 7H), 2.14 - 2.02 (m, 3H), 1.98 - 1.70 (m, 9H), 1.69 - 0.94 (m, 16H), 1.65 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0547]

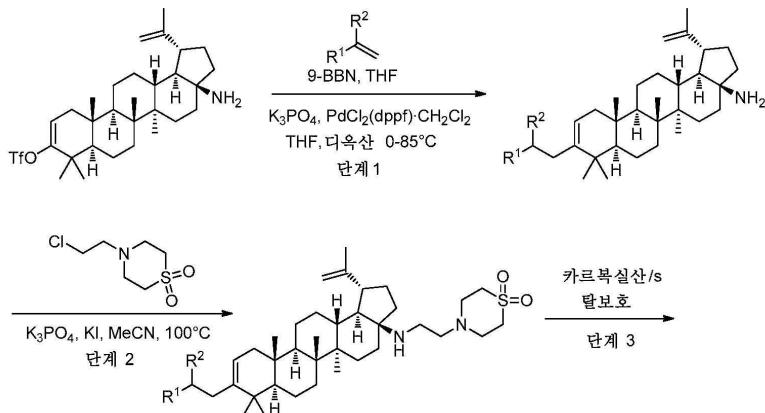
[0548]

단계 2: -78°C에서 THF (80 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (4.26 g, 6.93 mmol)의 용액에 KHMDS (THF 중 1 M) (10.39 mL, 10.39 mmol)를 첨가하였다. 생성된 오렌지색 슬러리를 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술폰아미드 (2.72 g, 7.62 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 오렌지색 반응 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)로 켄칭하였다. 분리된 수성 층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 (240 gm)에 의해 40-100% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (트리플레이트 2) (3.5 g, 68%)를 고체로서 수득하였다. MS: m/e 747.4 (M+H)<sup>+</sup>, 2.82분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.56 (dd, J=6.7, 1.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=2.1, 1.4 Hz, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.52 - 2.42 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 4H), 2.03 - 0.88 (m, 24H), 1.69 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -74.85 (s, 3F).

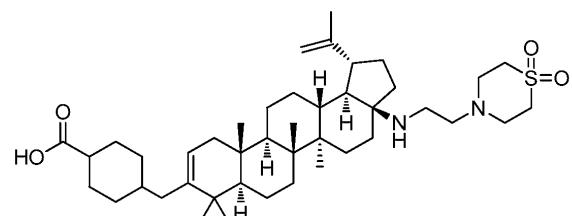
[0549]

[0550] 실시예 1-6의 제조에 대한 반응식 #1



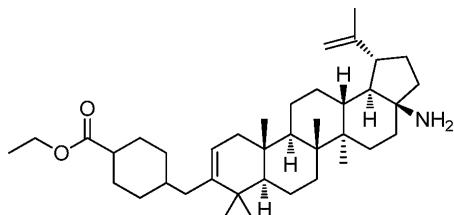
[0551] 실시예 1

[0553] 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실산, TFA의 제조



[0554]

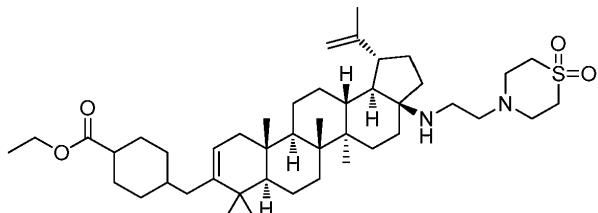
[0555] 단계 1. 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0556]

[0557] THF (1.5 mL) 중 에틸 4-메틸펜시클로헥산카르복실레이트 (0.045 g, 0.269 mmol) (문현 [Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 5719-5725]에 기재된 바와 같이 제조함)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5 M) (0.574 mL, 0.287 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.448 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (7.38 mg, 8.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 18.5시간 동안 가열한 다음, 이 것을 실온으로 냉각시키고, 물 (7 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-60% 에틸 아세테이트 구배 및 24 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (78.5 mg, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e 578.3 (M+H)<sup>+</sup>, 2.74분 (방법 2).

[0558] 단계 2. 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0559]

[0560]

에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (0.078 g, 0.135 mmol)가 들은 밀봉가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.143 g, 0.675 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.067 g, 0.405 mmol), 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.095 g, 0.405 mmol) (WO2002045652에 기재된 바와 같이 제조함)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (1.25 mL)로 희석하고, 질소로 풀러싱하고, 밀봉하고, 100°C로 18.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 간접 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-55% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하여 표지 화합물 (77 mg, 77% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. LCMS: m/e 739.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.17분 (방법 1).

[0561]

단계 3. 1,4-디옥산 (2mL) 중 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (0.077 g, 0.104 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.521 mL, 0.521 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 가열하였다. 3시간 가열 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 및 디옥산으로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 1, 체류 시간: 10.3분)에 의해 정제하여 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실산, TFA (0.026 g, 30% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e 711.6 (M+H)<sup>+</sup>, 1.89분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, 아세트산 d<sub>4</sub>) δ = 5.28 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.46 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.31 - 3.01 (m, 11H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 6H), 2.35 - 0.85 (m, 34H).

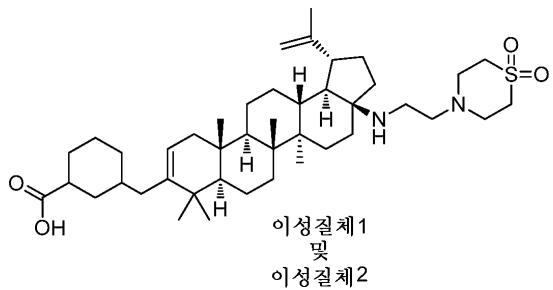
[0562]

[0563]

실시예 2 및 실시예 3

[0564]

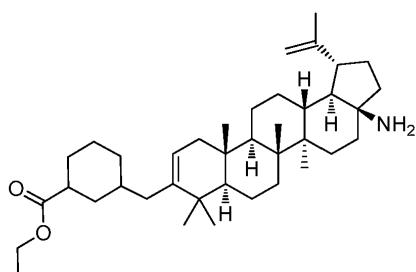
3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실산, TFA의 제조



[0565]

[0566]

단계 1. 에틸 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0567]

[0568]

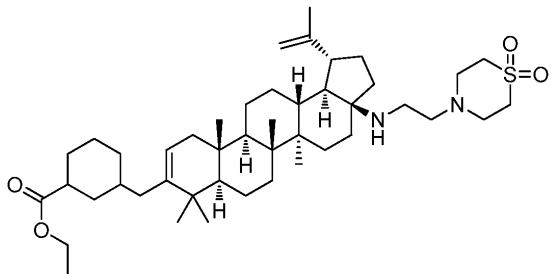
THF (1.5 mL) 중 에틸 3-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 (0.045 g, 0.269 mmol) (문헌 [J. Org. Chem. 1995, 60, 3518-3522]에 기재된 바와 같이 제조함)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5 M) (0.574 mL, 0.287 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.448 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (7.38 mg, 8.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 19시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-50% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.089 g, 86% 수율)을 회백색 밀포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 5.23 (d, *J*=5.5 Hz, 1H),  
4.73 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J*=2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 2.55 (td,  
*J*=10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.86 (s, 3H),  
0.84 (s, 3H), 2.37 - 0.73 (m, 39H).

[0569]

[0570]

단계 2. 에틸 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0571]

[0572]

에틸 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (0.078 g, 0.135 mmol)가 들은 밀봉가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.143 g, 0.675 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.067 g, 0.405 mmol), 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.095 g, 0.405 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (1.25 mL)로 희석하고, 질소로 풀러싱하고, 밀봉하고, 100°C로 가열하였다. 혼합물을 16시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (5 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.078 g, 0.106 mmol, 78% 수율)을 백색 밸포체로서 수득하였다. LCMS: m/e 739.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.25분 (방법 1).

[0573]

단계 3. 1,4-디옥산 (3 mL) 중 에틸 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (0.078 g, 0.106 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.528 mL, 0.528 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 8시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC (방법 2)에 의해 정제하여 2종의 이성질체를 수득하였다: 이성질체 1 체류 시간 = 11.4분 및 이성질체 2 = 12.5분. 이성질체 2를 정제용 HPLC (방법 3, 체류 시간 = 16.9분)로 다시 정제하였다. (이성질체 1, 백색 고체, 16.4 mg, 19% 수율; 이성질체 2, 백색 고체, 17.6 mg, 20% 수율).

[0574]

실시 예 2: 에틸 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (이성질체 1): LCMS: m/e: 711.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.87분 (법률 1).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산 d<sub>4</sub>) δ = 5.31 (d,

$J=5.7$  Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.48 (d,  $J=12.1$  Hz, 1H), 3.34 - 3.01 (m, 11H),

2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s,

3H), 0.93 (s, 6H), 2.30 - 0.77 (m, 33H).

[0575]

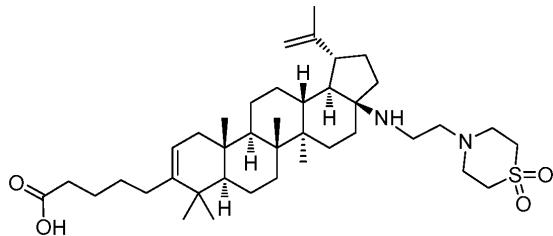
[0576]

실시예 3: 에틸 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)시클로헥산카르복실레이트 (이성질체 2): LCMS: m/e: 711.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.96분 (방법 1). <sup>1</sup>H NMR은 이성질체 1과 매우 유사하였으며, 이성질체 2만이 2.32-2.41 ppm에서의 다중선을 각각 2.31-2.40 및 2.70-2.76 ppm (~ 0.7:0.3 비)에서의 2개의 피크로 분할하는 것으로 나타났다.

[0577]

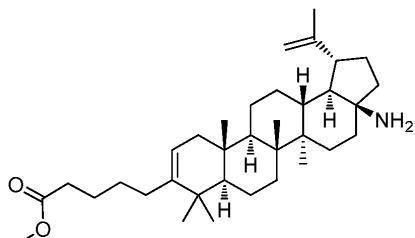
[0578]

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜탄산, TFA의 제조



[0579]

단계 1. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타노에이트의 제조



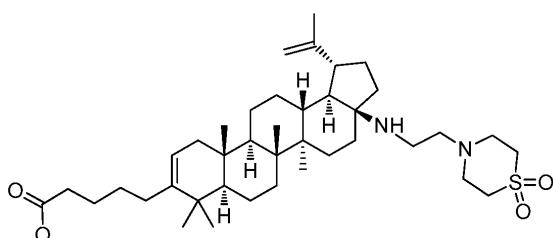
[0581]

THF (1.5 mL) 중 메틸 4-펜테노에이트 (0.031 g, 0.269 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5M) (0.574 mL, 0.287 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.448 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (7.38 mg, 8.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 16시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 회석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 혁산 중 5-50% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.072 g, 77% 수율)을 회백색 발포체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 524.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.04분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 5.23 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.62 - 4.59 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.55 (td, *J*=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.33 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.78 - 0.80 (m, 26H).

[0583]

단계 2. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타노에이트의 제조



[0585]

메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타노에이트 (0.07 g, 0.134 mmol)가 들은 밀봉 가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.142 g, 0.668 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.067 g, 0.401 mmol) 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.094 g, 0.401 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (1.25 mL)로 희석하고, 질소로 풀려싱하고, 밀봉하고, 100°C로 가열하였다. 혼합물을 24시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (7 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 7 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0~50% EtOAc 구배 및 12g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.072 g, 0.105 mmol, 79% 수율)을 백색 밤포체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 685.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.98분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz,

클로로포름-d) δ = 5.22 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 9H), 2.73 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.33 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.89 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 2.01 - 0.79 (m, 28H).

[0587]

단계 3. 1,4-디옥산 (2 mL) 중 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타노에이트 (0.072 g, 0.105 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.526 mL, 0.526 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 2, 체류 시간 = 10.4분)에 의해 정제하여 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜탄산, TFA (0.055 g, 66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 671.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.69분 (방법 1).

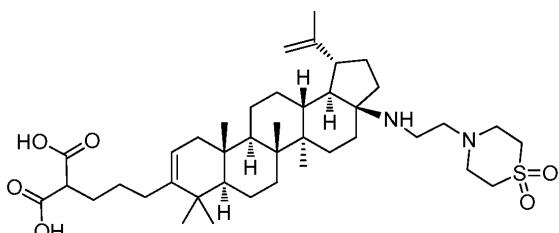
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 아세트산 d<sub>4</sub>) δ =

5.30 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.34 - 3.01 (m, 11H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.39 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.28 - 0.88 (m, 28H).

[0589]

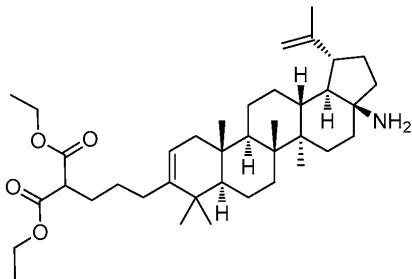
실시예 5

2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)프로필)말론산, TFA의 제조



[0592]

단계 1. 디에틸 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)프로필)말로네이트의 제조



[0594]

[0595]

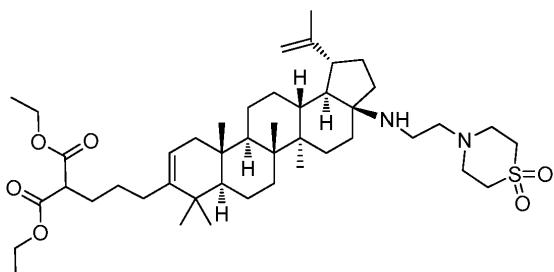
THF (1.5 mL) 중 디에틸 알릴말로네이트 (0.053 mL, 0.269 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5M) (0.574 mL, 0.287 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.448 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (7.38 mg, 8.96  $\mu$ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-50% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.077 g, 70.4% 수율)을 회백색 밸포체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 610.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.09분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 5.22 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 4H), 3.34 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 2.54 (td, *J*=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.10 - 1.88 (m, 6H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (t, *J*=7.2 Hz, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 0.88 (s, 3H), 1.79 - 0.80 (m, 24H), 0.82 (s, 3H).

[0596]

[0597]

단계 2. 디에틸 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)프로필)말로네이트의 제조



[0598]

[0599]

디에틸 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)프로필)말로네이트 (0.075g, 0.123 mmol)가 들은 밀봉가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.131 g, 0.615 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.061 g, 0.369 mmol) 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.086 g, 0.369 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (1.25 mL)로 희석하고, 질소로 풀려싱하고, 밀봉하고, 100°C로 가열하였다. 혼합물을 24시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (7 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 7 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.025 g, 0.032 mmol, 26.4% 수율)을 회백색 밸포체로서 수득하였다.

율)을 회백색 발포체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 771.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.03분 (방법 1).

[0600] 단계 3. 1,4-디옥산 (2 mL) 중 디에틸 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)프로필(0.025 g, 0.032 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.162 mL, 0.162 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75 °C로 15시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 2, 체류 시간 = 8.96분)에 의해 정제하여 2-(3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)프로필말론산, TFA (8.8 mg, 33% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 715.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.64분 (방법 1).

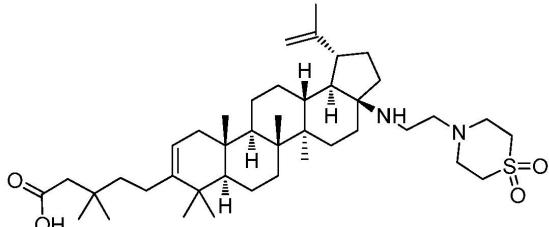
#### <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 아세트산)

d<sub>4</sub>) δ = 5.29 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 2H), 3.34 - 3.00 (m, 11H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.27 - 0.86 (m, 28H).

[0601]

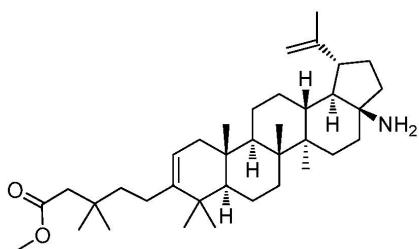
실시예 6

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄산, TFA의 제조



[0604]

[0605] 단계 1. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트의 제조



[0606]

[0607] THF (1.5 mL) 중 4-펜텐산, 3,3-디메틸-, 메틸 에스테르 (0.042 mL, 0.269 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5M) (0.574 mL, 0.287 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.448 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리풀루오로메탄술포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (7.38 mg, 8.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 16시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척

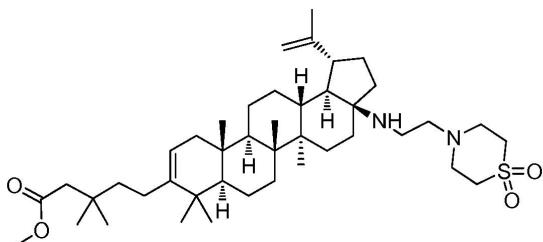
하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-50% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.072 g, 0.130 mmol, 72.8% 수율)을 회백색 밤포체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 552 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.13분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-

d)  $\delta$  = 5.24 (d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.63 - 4.58 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.55 (td,  $J=10.9, 5.3$  Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.10 - 1.88 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 1.81 - 0.80 (m, 24H).

[0608]

[0609] 단계 2. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트의 제조



[0610]

[0611] 단계 2. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트 (0.07 g, 0.127 mmol)가 들은 밀봉가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.135 g, 0.634 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.063 g, 0.381 mmol), 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.089 g, 0.381 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (1.25 mL)로 희석하고, 질소로 풀려싱하고, 밀봉하고, 100°C로 가열하였다. 15시간 가열 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (7 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 7 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (52.4 mg, 58% 수율)을 담황색 필름으로서 수득하였다. LCMS: m/e: 713.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.10분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

클로로포름-d)  $\delta$  = 5.24 (d,  $J=5.3$  Hz, 1H), 4.71 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 8H), 2.73 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 2.01 - 0.80 (m, 27H).

[0612]

[0613] 단계 3. 1,4-디옥산 (2 mL) 중 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트 (0.052 g, 0.073 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1N) (0.365 mL, 0.365 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 21시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응이 완결되지 않았기 때문에, 추가의 1N NaOH 0.2 mL를 첨가하고, 혼합물을 다시 75°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 2, 체류 시간 = 11.6분)에 의해 정제하여 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트, TFA (0.0346 g, 0.0425 mmol, 58% 수율)를 백색 고

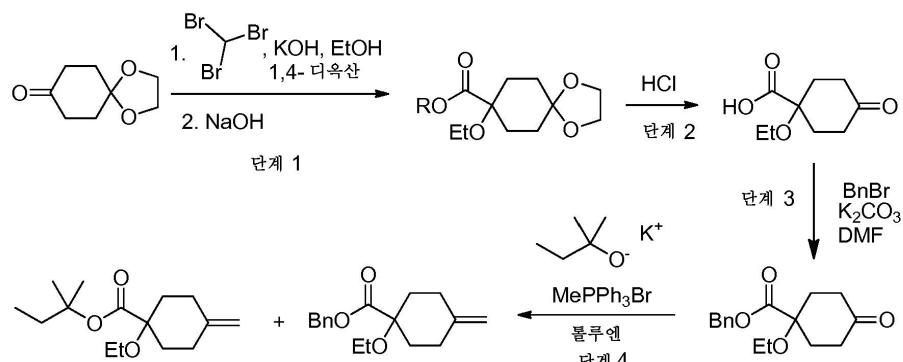
체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 699.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.84분 (방법 1).

#### <sup>1</sup>H NMR

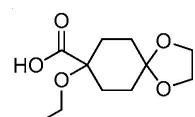
(400MHz, 아세트산 d<sub>4</sub>) δ = 5.29 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.34 - 3.01 (m, 11H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.29 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.26 - 0.88 (m, 26H).

[0614]

[0615] 벤질 1-에톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 및 tert-펜틸 1-에톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트의 제조



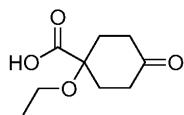
[0616] 단계 1. 8-에톡시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실산의 제조



[0617]

[0619] 브로모포름 (6.15 mL, 64.0 mmol) 중 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온 (1.0 g, 6.40 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 용액에 에탄올 (20 mL) 중 수산화칼륨 (2.87 g, 51.2 mmol)의 용액을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 추가로 22시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 6N HCl을 천천히 첨가함으로써 산성으로 만들었다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산 (30 mL) 중에 용해시키고, NaOH (20 wt%) (12.80 g, 64.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 혼합물을 물 30 mL로 희석하고, 디클로로메탄 (20 mL)으로 세척하였다. 분리된 수성 층을 1N HCl을 첨가함으로써 산성으로 만든 다음, 에틸 아세테이트 (4 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/e: 229.2 ( $M-H$ )<sup>+</sup>, 0.94분 (방법 2).

[0620] 단계 2. 1-에톡시-4-옥소시클로헥산카르복실산의 제조

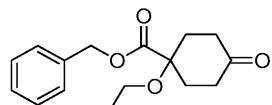


[0621]

[0622] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 8-에톡시-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실산의 용액에 HCl (6N) (7.53 mL, 45.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-에톡시-4-옥소시클로헥산카르복실산 (0.777 g, 4.17 mmol, 65% 수율, 2 단계에 걸침)을 적색 오일로서 수득하였다.

[0623]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 3.59 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 4H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.31 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

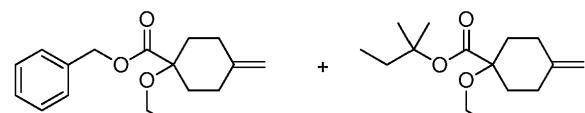
[0624] 단계 3. 벤질 1-에톡시-4-옥소시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0625] [0626] DMF (15 mL) 중 1-에톡시-4-옥소시클로헥산카르복실산 (0.777 g, 4.17 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (1.153 g, 8.35 mmol)에 이어서 벤질 브로마이드 (0.546 mL, 4.59 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (3 x 30 mL)에 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-25% 에틸 아세테이트 구배 및 24g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 벤질 1-에톡시-4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (0.9 g, 3.26 mmol, 78% 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 7.40 - 7.32 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 3.48 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 4H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H).

[0627] [0628] 단계 4. 벤질 1-에톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 및 tert-펜틸 1-에톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트의 제조

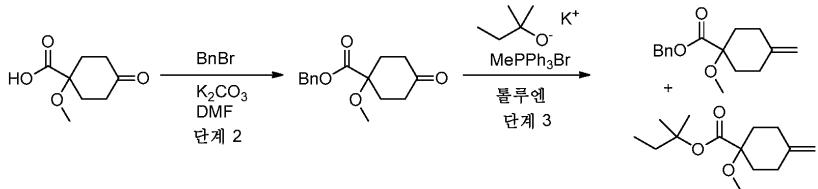
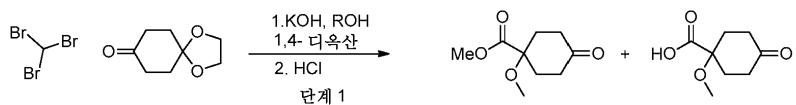


[0629] [0630] 툴루엔 (2 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (0.517 g, 1.448 mmol)의 혼탁액에 포타슘 2-메틸부탄-2-올레이트 (0.882 mL, 1.520 mmol) (문헌 [J. Org. Chem. 1982, 47, 1845-1855] 참조)를 첨가하였다. 황색 혼탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 툴루엔 (2 mL) 중 벤질 1-에톡시-4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (0.2 g, 0.724 mmol)의 용액을 첨가하였다. 황색 혼탁액을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트 구배 및 24g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 2종의 표제 화합물의 혼합물 84 mg을 투명한 오일 (벤질 에스테르:tert-펜틸 에스테르의 0.4:0.6 비)로서 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (벤질 에스테르) (500MHz, 클로로포름-d)  
 $\delta$  = 7.39 - 7.30 (m, 5H), 5.18 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.41 (q,  $J=7.1$  Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.20 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

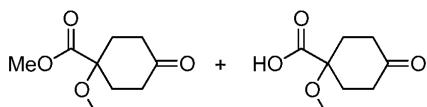
$^1\text{H}$  NMR (tert-펜틸 에스테르) (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 4.65 (s, 2H), 3.45 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 0.90 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H).

[0631] [0632] 벤질 1-메톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 및 tert-펜틸 1-메톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0633]

[0634] 단계 1. 메틸 1-메톡시-4-옥소시클로헥산카르복실레이트 및 1-메톡시-4-옥소시클로헥산카르복실산의 용액의 제조



[0635]

[0636] 브로모포름 (6.15 mL, 64.0 mmol) 중 1,4-디옥사스파로[4.5]데칸-8-온 (1.0 g, 6.40 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시켰다. 용액에 메탄올 (15 mL) 중 수산화칼륨 (2.87 g, 51.2 mmol)의 용액을 2.5시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 23시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조황색 오일 1.2 g을 수득하였으며, 이는 정차 시 부분적으로 응고되었다. 1,4-디옥산 (25 mL) 중 조생성물의 용액에 HCl (6M) (9.25 mL, 55.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 23시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 (25 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 25-75% 에틸 아세테이트 구배 및 40g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 2종의 단리물을 수득하였다. 단리물 1 ( $R_f = 0.54$ , 0.5% 아세트산을 함유한 1:1 에틸 아세테이트:헥산을 첨가함, 하네시안 염색으로 염색함)은 메틸 에스테르 생성물과 일치하는 담적색 오일 (0.463g, 2.49 mmol, 39%, 2 단계에 걸침)이었다. 단리물 2 ( $R_f = 0.13$ , 0.5% 아세트산을 함유한 1:1 에틸 아세테이트:헥산을 첨가함, 하네시안 염색으로 염색함)은 카르복실산과 일치하는 담적색 오일 (0.253g, 1.47 mmol, 23%, 2 단계에 걸침)이었으며, 실온에서 정차 시 응고되었다.

$^1\text{H}$  NMR (단리물 1) (500MHz, 클로로포름-d)

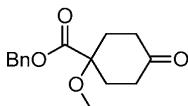
$\delta = 3.80$  (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 4H), 2.18 - 2.09 (m,

2H).  $^1\text{H}$  NMR (단리물 2) (500MHz, 클로로포름-d)  $\delta = 11.00$  (br. s., 1H), 3.41 (s,

3H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 4H), 2.21 - 2.13 (m, 2H).

[0637]

[0638] 단계 2. 벤질 1-메톡시-4-옥소시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0639]

[0640] 1-메톡시-4-옥소시클로헥산카르복실산 (0.253 g, 1.469 mmol)이 들은 플라스크에 탄산칼륨 (0.406 g, 2.94 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 DMF (5 mL)로 희석하고, 벤질 브로마이드 (0.192 mL, 1.616 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 15.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물로 3회 세척한 다음, 포화 수성 NaCl로 세척하고, 최종적으로 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-50% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 생성물

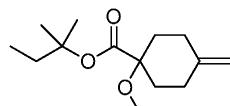
(0.294g, 1.12 mmol, 76% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H

NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 7.41 - 7.31 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.35 (s, 3H),  
2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 4H), 2.19 - 2.10 (m, 2H).

[0641]

[0642] 단계 3. tert-펜틸 1-메톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0643]

톨루엔 (2 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (0.425 g, 1.189 mmol)의 혼탁액에 포타슘 2-메틸부탄-2-올레이트 (0.725 mL, 1.249 mmol) (문헌 [J. Org. Chem. 1982, 47, 1845-1855]을 참조함)를 첨가하였다. 황색 혼탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 톨루엔 (2 mL) 중 벤질 1-메톡시-4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (0.156 g, 0.595 mmol)의 용액을 첨가하였다. 황색 혼탁액을 50°C에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-20% EtOAc 구배 및 24g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 생성물 (0.085g, 0.354 mmol, 60% 수율)을 수득하였다.

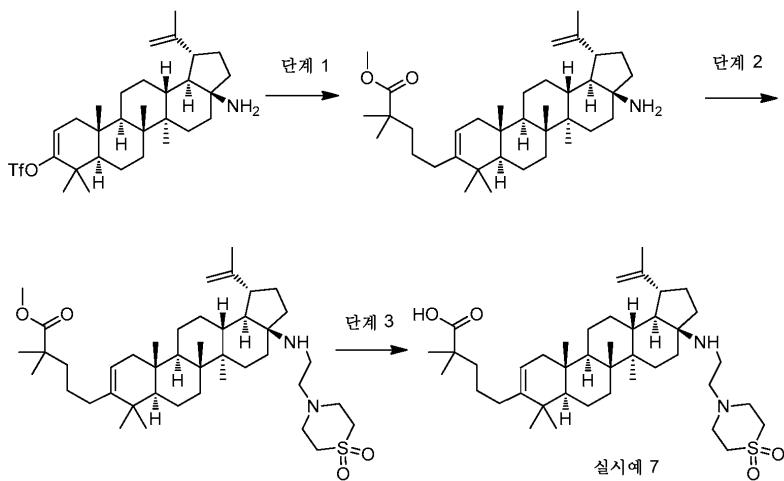
<sup>1</sup>H NMR

(500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.67 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 4H), 1.47 (s, 6H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[0645]

[0646] 실시예 7

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜탄산, TFA의 제조



[0648]

[0649] 단계 1. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜타노에이트의 제조

[0650] THF (1.5 mL) 중 메틸 2,2-디메틸펜트-4-에노에이트 (0.036 g, 0.251 mmol)의 용액에 9-BBN (0.574 mL, 0.287

mmol)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.448 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (1.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (7.38 mg, 8.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 17시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-50% 에틸 아세테이트 구배 및 12g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (99 mg, 0.179 mmol, 100% 수율)을 투명한 무색 필름으로서 수득하였다. LCMS: m/e: 552.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.14분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz,

클로로포름-d) δ = 5.20 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J*=2.1, 1.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.54 (td, *J*=10.9, 5.3 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.17 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 2.11 - 0.78 (m, 30H).

[0651]

[0652]

단계 2. 메틸  
5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜타노에이트의 제조

[0653]

메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜타노에이트 (99 mg, 0.179 mmol)가 들은 밀봉가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (190 mg, 0.897 mmol), 아이오딘화칼륨 (89 mg, 0.538 mmol), 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (126 mg, 0.538 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (2 mL)로 희석하고, 질소로 풀러싱하고, 밀봉하고, 100°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜타노에이트 (0.093 g, 0.130 mmol, 72.7% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 713.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.08분 (방법 1).

[0654]

단계 3. 1,4-디옥산 (3 mL) 중 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜타노에이트 (0.093 g, 0.130 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.652 mL, 0.652 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 75°C로 가열하였다. 혼합물을 42시간 동안 가열한 후, 추가의 NaOH 0.5 mL를 혼합물에 첨가하고, 이것을 다시 75°C로 가열하였다. 추가로 23시간 가열 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC (방법 6, 체류 시간 = 8.6분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.032 g, 0.039 mmol, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 699.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.86분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산

-d<sub>4</sub>) δ = 5.28 (d, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.49 (dt, *J*=12.7, 3.3 Hz, 1H), 3.33 - 3.00 (m, 11H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 2.27 - 0.87 (m, 28H).

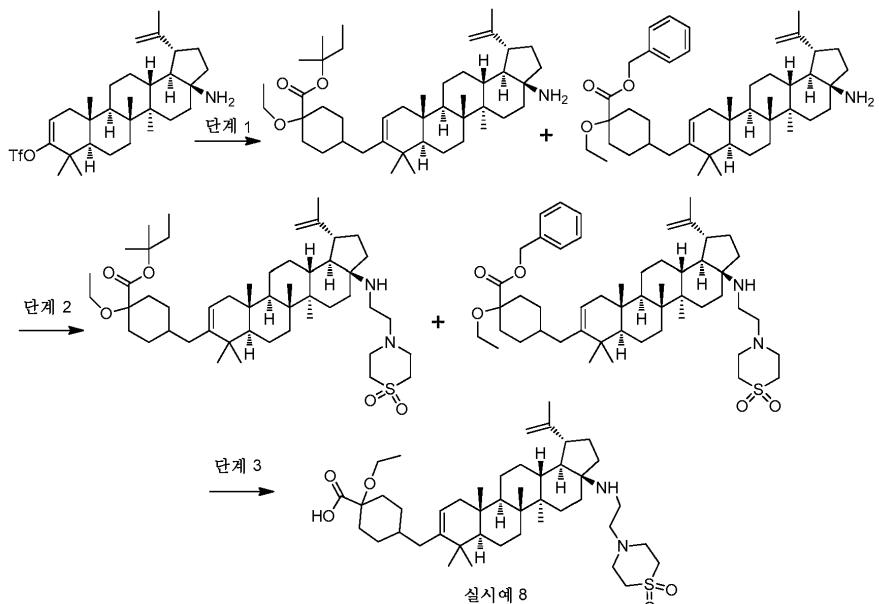
[0655]

실시예 8

[0656]

4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데

카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-에톡시시클로헥산카르복실산의 제조.



[0658]

[0659]

단계 1. tert-펜틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-에톡시시클로헥산카르복실레이트 및 벤질 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-에톡시시클로헥산카르복실레이트의 제조

[0660]

THF (2mL) 중 벤질 1-에톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 및 tert-펜틸 1-에톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 (84 mg) (벤질 에스테르:tert-펜틸 에스테르의 0.4:0.6 비)의 혼합물을 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5M) (0.67 mL, 0.335 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.224 mL, 0.448 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (2mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.1 g, 0.179 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 톨루엔 (11 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 18시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 혼합 중 0~60% EtOAc 구배 및 24g 실리카겔 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 83mg을 수득하였으며, 이를 반응의 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: m/e: 664.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.52분; 684.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.43분 (방법 1).

[0661]

단계 2. tert-펜틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-에톡시시클로헥산카르복실레이트 및 벤질 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-에톡시시클로헥산카르복실레이트의 제조

[0662]

단계 1에서 형성된 에스테르의 혼합물 83 mg이 들은 밀봉 가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.133 g, 0.625 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.033 g, 0.200 mmol), 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.088 g, 0.375 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (2 mL)로 희석하고, 질소로 풀러싱하고, 밀봉하고, 100°C로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x

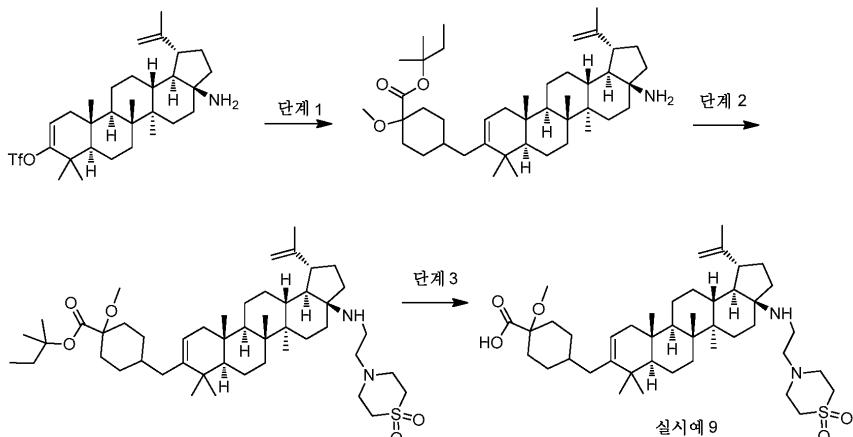
20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 혁산 중 0~50% 에틸 아세테이트 구배 및 24g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물의 혼합물 93mg을 수득하였다. LCMS: m/e: 845.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.31분; 825.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.41분 (방법 1).

[0663] 단계 3. 1,4-디옥산 (3 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 단계 2로부터의 생성물의 혼합물 (93 mg)의 용액에 수산화나트륨 (1N) (0.563 mL, 0.563 mmol)을 추가의 고체 수산화나트륨 (0.045 g, 1.127 mmol)과 함께 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 5일 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하고, 1N HCl을 사용하여 산성화시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 디옥산 및 메탄올 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물의 TFA 염 (12 mg, 0.014 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 755.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.95분 (방법 1).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산-d<sub>4</sub>) δ = 5.33 - 5.28 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 3H), 3.33 - 3.11 (m, 9H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.87 (td, J=10.6, 5.0 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.35 - 0.87 (m, 45H).

[0664] [0665] 실시예 9

[0666] 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-메톡시시클로헥산카르복실산의 제조.



[0667]

[0668] 단계 1. tert-펜틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-메톡시시클로헥산카르복실레이트의 제조

[0669] THF (2mL) 중 tert-펜틸 1-메톡시-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 (0.075 g, 0.312 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5M) (0.672 mL, 0.336 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (0.336 mL, 0.672 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (2mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.15 g, 0.269 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 틀루엔 (0.011 g, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 4시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 혁산 중 0~50% 에틸 아세테이트 구배 및 24g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (117 mg, 0.18 mmol, 67%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 650.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.35분 (방법 1).

[0670] 단계 2. tert-펜틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-메톡시시클로헥산카르복실레이트의 제조

[0671] tert-펜틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-메톡시시클로헥산카르복실레이트 (0.117 g, 0.180 mmol)가 들은 밀봉가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.191 g, 0.900 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.05 g, 0.301 mmol), 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드, HCl (0.126 g, 0.540 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (2 mL)로 희석하고, 질소로 풀려싱하고, 밀봉하고, 100°C로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0~50% 에틸 아세테이트 구배 및 24g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 물질 174mg을 수득하였다. LCMS: m/e: 811.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.31분 (방법 1).

[0672] 단계 3. 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-펜틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸)-1-메톡시시클로헥산카르복실레이트 (0.138 g, 0.170 mmol)의 용액에 TFA (1.5 mL, 19.47 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 6, 체류 시간 = 10.2분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 물질을 재차 정제용 HPLC (방법 7, 체류 시간 11.2분)에 의해 정제하여 표제 생성물의 TFA 염 (0.016g, 0.017 mmol, 11%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 741.8 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.83분 (방법 1).

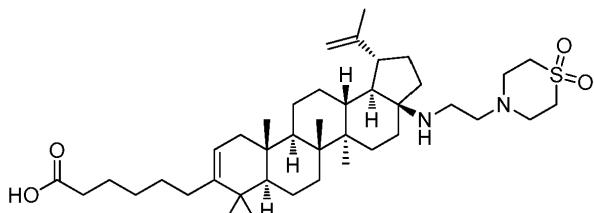
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산) δ = 5.34 - 5.28

(m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.32 - 3.02 (m, 11H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 2.35 - 0.86 (m, 42H).

[0673]

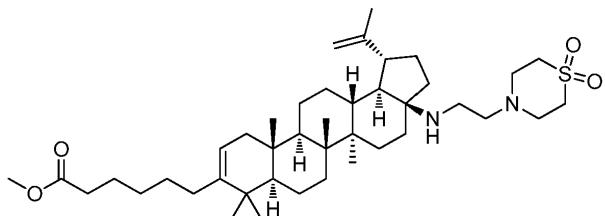
실시예 10

[0675] 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)헥산산의 제조



[0676]

[0677] 단계 1. 메틸 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)헥사노에이트의 제조



[0678]

[0679]

아르곤 하에 THF (3 mL) 중 메틸 헥스-5-에노에이트 (21.4 mg, 0.167 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5 M) (0.356 mL, 0.178 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 삼염기성 인산칼륨 (1M) (0.278 mL, 0.278 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 디옥산 (3.00 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.111 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, PdCl<sub>2</sub>(dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 부가물 (4.5 mg, 5.6 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 총을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)헥사노에이트 (48.2 mg, 62% 수율)를 수득하였다. LC/MS: m/e 699.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.45분 (방법 3).

[0680]

단계 2. 1,4-디옥산 (2 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 메틸 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)헥사노에이트 (48.2 mg, 0.069 mmol)의 용액에 NaOH (5 N) (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 및 디옥산에 녹이고, 정제용 HPLC (방법 9, t<sub>R</sub> = 7.32분)에 의해 정제하여 6-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)헥산산의 TFA 염 (20.2 mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS m/e 685.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.33분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

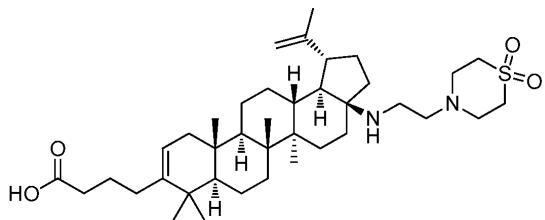
클로로포름-d) δ 5.22 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.42 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.11 (m, 7H), 3.07 (br. s., 2H), 2.94 - 2.85 (m, J=10.3 Hz, 3H), 2.37 (td, J=7.6, 3.1 Hz, 2H), 2.27 - 0.83 (m, 30H), 1.71 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 (s, 3H).

[0681]

실시예 11

[0682]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)부탄산



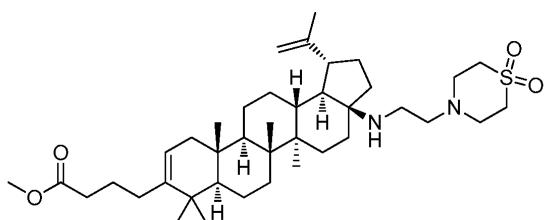
[0684]

단계

1.

메틸

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)부타노에이트의 제조



[0686]

아르곤 하에 THF (3 mL) 중 메틸 부트-3-에노에이트 (16.7 mg, 0.167 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5 M) (0.356 mL, 0.178 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 삼염기성 인산칼륨 (1M) (59.0 mg, 0.278 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 디옥산 (3.00 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.111 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서,  $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$  부가물 (4.5 mg, 5.6  $\mu$ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 젤상에서 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 0% → 50% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)부타노에이트 (53 mg, 0.079 mmol, 71% 수율)를 수득하였다. LC/MS: m/e 671.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.36분 (방법 3).

[0688]

단계 2. 1,4-디옥산 (2 mL) 및 에탄올 (1 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)부타노에이트 (53 mg, 0.079 mmol)의 용액에 NaOH (1 N) (0.395 mL, 0.395 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 및 디옥산에 녹이고, 정제용 HPLC (방법 9,  $t_R = 6.14$ )에 의해 정제하여 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)부탄산의 TFA 염 (18.7 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC/MS m/e 657.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.22분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

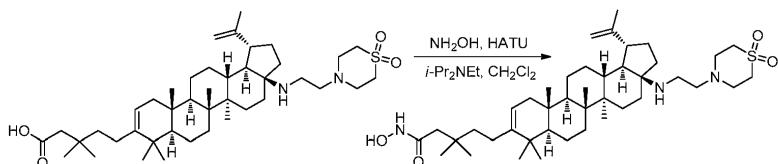
<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

클로로포름-d) δ 5.24 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.47 - 3.39 (m, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 9H), 2.95 - 2.84 (m, 3H), 2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.28 - 0.81 (m, 26H), 1.71 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

[0689]

실시예 12

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-N-하드록시-3,3-디메틸펜탄아미드



[0692]

DCM (2 mL) 중 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄산 (35 mg, 0.050 mmol)의 용액을 HATU (28.6 mg, 0.075 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.150 mmol), 및 히드록실아민 (1.8 mg, 0.055 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 10)에 의해 정제하여 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-N-하드록시-3,3-디메틸펜탄아미드 (1.9 mg, 5% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/e 714.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.23분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

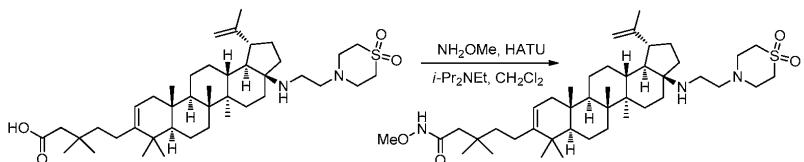
<sup>1</sup>H NMR

(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.29 (2, 1H), 5.20 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.14 - 3.01 (m, 4H), 2.98 - 2.84 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.50 - 2.44 (m, *J*=5.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.31 (m, *J*=5.1 Hz, 1H), 1.97- 0.76 (m, 28H), 1.65 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H).

[0694]

실시예 13

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-N-메톡시-3,3-디메틸펜탄아미드



[0697]

DCM (2 mL) 중 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄산 (30 mg, 0.043 mmol)의 용액을 HATU (24.5 mg, 0.064 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.022 mL, 0.129 mmol), 및 O-메틸히드록실아민, HCl (3.9 mg, 0.047

mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 11)에 의해 정제하여 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-N-메톡시-3,3-디메틸펜탄아미드 (5.4 mg, 17% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/e 728.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.26분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

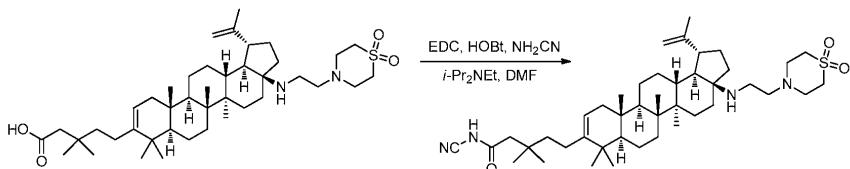
<sup>1</sup>H NMR

(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.89 (s, 1H), 5.20 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.12 - 3.02 (m, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 3H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 1H), 1.96 - 0.76 (m, 28H), 1.65 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

[0699]

실시예 14

[0700] N-시아노-5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄아미드



[0702]

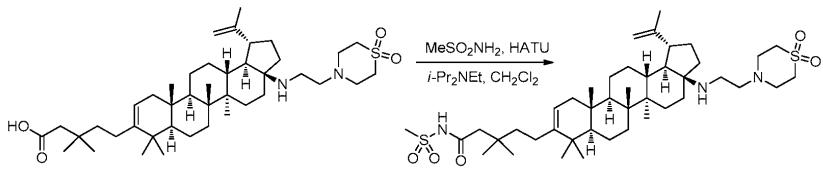
[0703] DMF (1 mL) 중 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄산 (30 mg, 0.043 mmol)의 용액을 EDC (11.7 mg, 0.061 mmol) 및 HOBT (8.2 mg, 0.053 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.013 mL, 0.073 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 교반 10분 후, 시안아미드 (1.0 mg, 0.024 mmol)를 이어서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 12)에 의해 정제하여 N-시아노-5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄아미드 (4.9 mg, 28% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/e 723.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.29분 (방법 3).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.19 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.49 (t, J=4.8 Hz, 1H), 3.42 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 4H), 3.01 - 2.92 (m, 4H), 2.72 - 2.58 (m, 3H), 1.96 - 0.76 (m, 28H), 1.66 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (s, 3H)

[0704]

실시예 15

[0705] 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸-N-(메틸술포닐)펜탄아미드



[0707]

[0708]

DCM (2 mL) 중 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜탄산 (30 mg, 0.043 mmol)의 용액을 HATU (28.6 mg, 0.075 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.026 mL, 0.150 mmol), 및 메탄술폰아미드 (5.3 mg, 0.055 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 13)에 의해 정제하여 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸-N-(메틸술포닐)펜탄아미드 (9.1 mg, 23% 수율)를 수득하였다. LC/MS m/e 776.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.34분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.55 (br. s., 1H), 3.08 (br. s., 1H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.81 (d, J=2.6 Hz, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 1.95 - 0.76 (m, 29H), 1.91 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

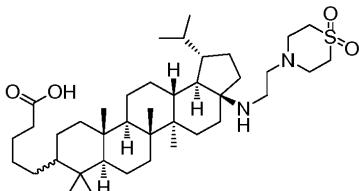
[0709]

[0710]

실시 예 16

[0711]

5-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜탄산의 제조



[0712]

[0713]

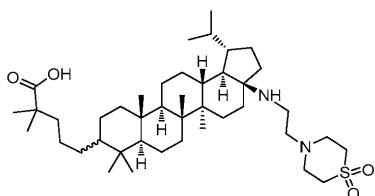
에탄올 (3 mL) 및 1,4-디옥산 (2 mL) 중 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜탄산 (0.031 g, 0.046 mmol)의 용액을 50 bar의 수소 및 50°C로 설정된 H-큐브(Cube) 시스템을 사용하여 수소화시켰다. 반응물을 연속식 루프로서 설정하고, LC/MS에 의해 모니터링하였다. 7시간 후, 샘플을 제거하고, 감압 하에 농축시켰다. 이를 다시 에탄올 및 1,4-디옥산으로 회석하고, 50 bar 및 50°C에서의 H-큐브 상에서 추가로 4시간 동안 연속식 루프를 실행하였다. 혼합물을 제거하고, 감압 하에 농축시킨 다음, 1,4-디옥산 및 에탄올 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 8, 체류 시간 = 10.6분)에 의해 정제하여 표제 생성물의 TFA 염 (11.8 mg, 0.0149 mmol, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 675.4 (M+H)<sup>+</sup>, 1.81분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산 ) δ = 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.32 - 3.01 (m, 11H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 2.19 - 0.73 (m, 45H), 0.70 (s, 3H).

[0714]

[0715] 실시예 17

[0716] 5-((1S,3aS,5aR,5bR,7aS,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸이코사하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜탄산의 제조



[0717]

[0718] 에탄올 (3 mL) 및 1,4-디옥산 (2 mL) 중 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-2,2-디메틸펜탄산 (0.021 g, 0.030 mmol)의 용액을 50 bar의 수소 및 50°C로 설정된 H-큐브 시스템을 사용하여 수소화 시켰다. 반응물을 연속식 루프로서 설정하고, LC/MS에 의해 모니터링하였다. 7시간 후, 샘플을 제거하였다. LC/MS에서 반응이 완결되지 않은 것으로 나타났기 때문에 혼합물을 연속식 루프, 50 bar의 수소 및 50°C를 사용한 H-큐브 시스템 상에서 다시 실행하였다. 6시간 후, 혼합물을 H-큐브로부터 제거하고, 감압 하에 농축시킨 다음, 1,4-디옥산 및 메탄올 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 8, 체류 시간 = 12.4분)에 의해 정제하여 표제 생성물의 TFA 염 (0.008g, 0.0097 mmol, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 703.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.95분 (이온화 피크, UV 없음) (방법 3).

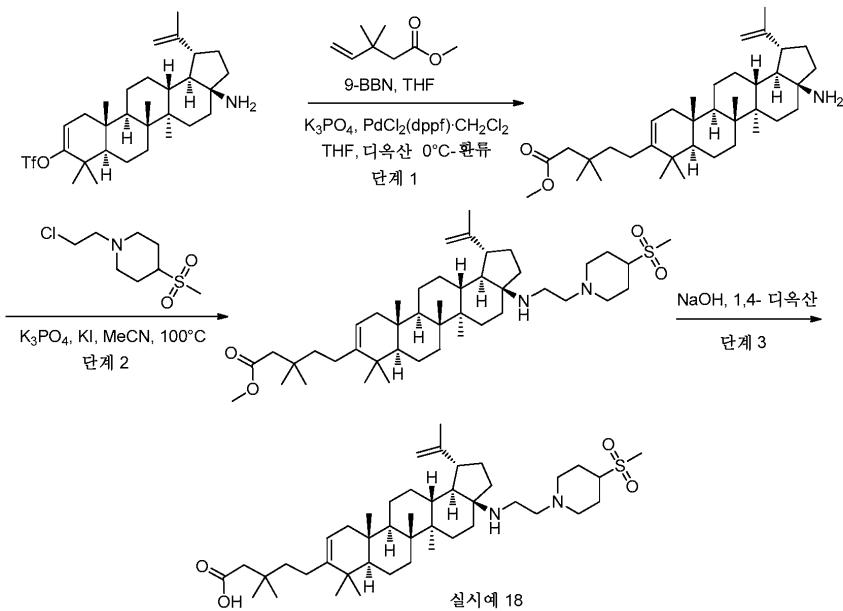
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산-

$d_4$  δ = 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.04 (m, 11H), 1.07 (s, 3H), 2.20 - 0.72 (m, 54H), 0.69 (s, 3H).

[0719]

실시예 18

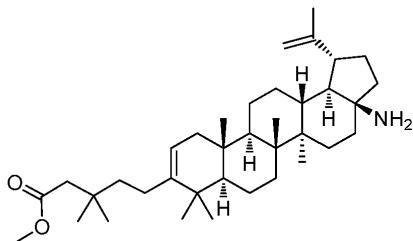
[0720] 3,3-디메틸-5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸슬포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜탄산의 제조.



[0722]

[0723] 단계 1. 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-

1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트의 제조



[0724]

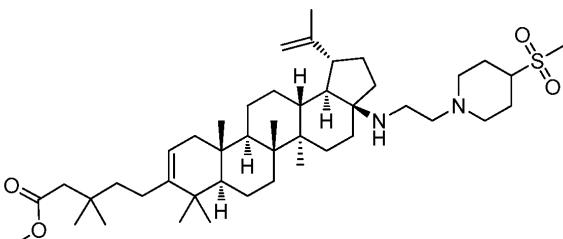
[0725] THF (20 mL) 중 4-펜텐산, 3,3-디메틸-, 메틸 에스테르 (1.275 mL, 8.07 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 9-BBN (THF 중 0.5M) (17.21 mL, 8.61 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 빙조로부터 제거하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 인산, 칼륨 염 (1M) (6.72 mL, 13.45 mmol)의 용액에 이어서 1,4-디옥산 (20 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (3 g, 5.38 mmol)의 용액, 및 최종적으로 1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드, 틀루엔 (0.221 g, 0.269 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 15시간 동안 가열한 다음, 실온에서 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 여과물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-65% 에틸 아세테이트 구배 및 120g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (2.33 g, 4.22 mmol, 78% 수율)을 황색 밤포체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

클로로포름-d) δ = 5.24 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.55 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 2.12 - 0.79 (m, 28H).

[0726]

[0727] 단계 2. 메틸 3,3-디메틸-5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸솔포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타노에이트의 제조



[0728]

[0729] 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)-3,3-디메틸펜타노에이트 (0.06 g, 0.109 mmol)가 들은 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.115 g, 0.544 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.020 g, 0.120 mmol), 및 1-(2-클로로에틸)-4-(메틸솔포닐)페페리딘, HCl (WO2012106190에 기재된 바와 같이 제조함) (0.057 g, 0.217 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (3 mL)로 희석하고, 질소로 풀려싱하고, 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 5-85% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 생성물 (0.043 g, 0.058 mmol, 53.4% 수율)을 담황색 밤포체로서 수득

하였다. LCMS: m/e: 741.6 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.04분 (방법 3).

[0730] 단계 3. 1,4-디옥산 (1 mL) 중 메틸 3,3-디메틸-5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타노에이트 (0.04 g, 0.054 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (20 wt%) (0.216 g, 1.079 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85°C로 63시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 생성물의 TFA 염 (19.4 mg, 0.023 mmol, 43% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/e: 727.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 1.85분 (방법 1).

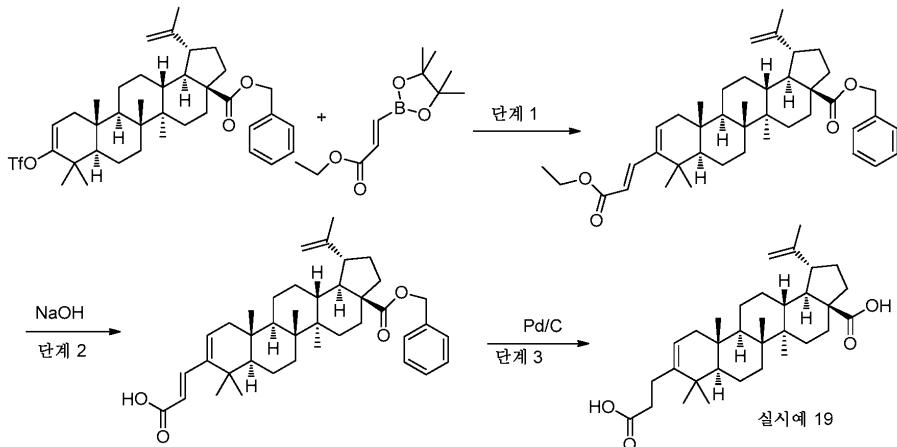
<sup>1</sup>H NMR (500MHz, 아세트산

-d<sub>4</sub>) δ = 5.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.89 - 3.66 (m, 6H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.06 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 2.24 - 0.84 (m, 28H).

[0731]

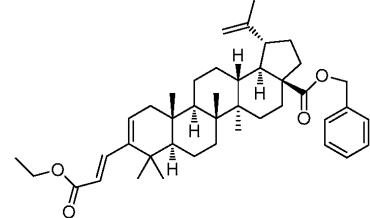
실시 예 19

[0733] (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-9-(2-카르복시에틸)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조



[0734]

[0735] 단계 1. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-벤질 9-((E)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-에닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조

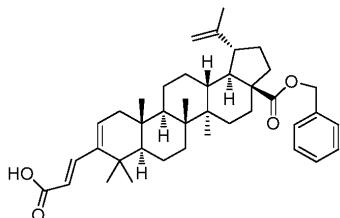


[0736]

[0737] DME (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 WO2011153315에 기재된 바와 같이 제조한 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,13aR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-9-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (50 mg, 0.074 mmol), (E)-에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)아크릴레이트 (66.8 mg,

0.295 mmol), 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐 (8.54 mg, 0.0074 mmol) 및 탄산나트륨 (39 mg, 0.369 mmol)의 혼합물을 100°C로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조간류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 80~100% 에틸 아세테이트/헥산 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (20 mg, 43%)을 수득하였다. LCMS: m/e 627.55 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 3.60분 (방법 6).

[0738] 단계 2. (E)-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(벤질옥시카르보닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)아크릴산의 제조



[0739] [0740] 디옥산 (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-벤질 9-((E)-3-에톡시-3-옥소프로프-1-에닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

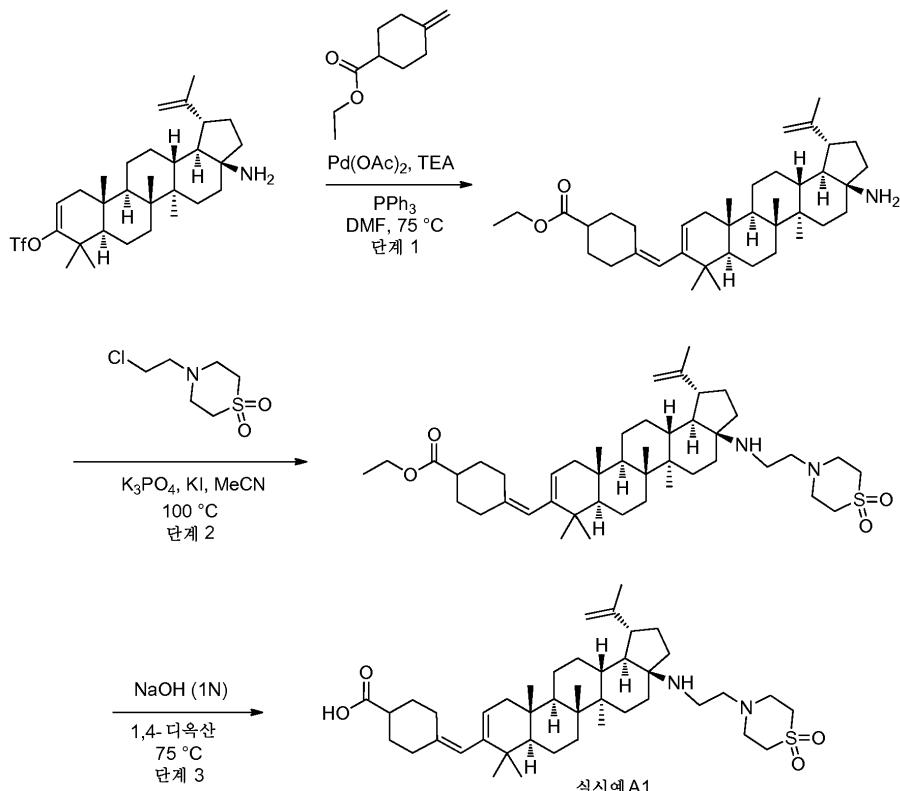
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (20 mg, 0.032 mmol) 및 10 N 수산화나트륨 (0.032 mL, 0.319 mmol)의 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 1N HCl을 사용하여 pH=6으로 중화시키고, 에틸 아세테이트 (3 x 4 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (20 mg, 105%)을 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/e 597.68 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.50분 (방법 6).

[0741] 단계 3. MeOH (0.5 mL) 및 에틸 아세테이트 (1 mL) 중 (E)-3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,13aR,13bR)-3a-(벤질옥시카르보닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)아크릴산 (20 mg, 0.033 mmol) 및 10% Pd/C (25 mg, 0.023 mmol)의 혼합물을 수소 풍선에 연결하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 Pd/C를 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 (1.59 mg, 9%)을 수득하였다. LCMS: m/e 509.6 ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 2.36분 (방법 6).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, <DMSOmix>) δ 5.21 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.05 - 0.98 (m, 27H), 1.67 (s., 3H), 0.96 (s., 6H), 0.93 (s., 3H), 0.89 (s., 3H), 0.79 (s., 3H).

[0742] [0743] 실시예 A1

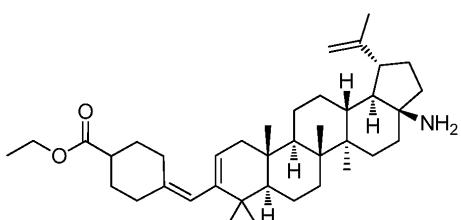
[0744] 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산, TFA의 제조



[0745]

[0746]

단계 1: 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실레이트의 제조



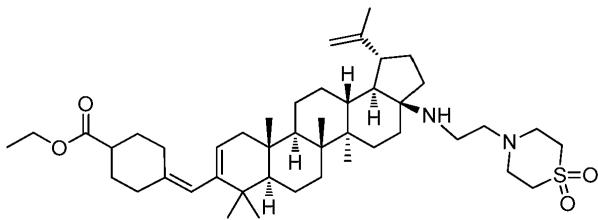
[0747]

[0748]

에틸 4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 (0.030 g, 0.179 mmol)가 들은 바이알에 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄솔포네이트 (0.05 g, 0.090 mmol), 트리페닐포스핀 (2.351 mg, 8.96 μmol), 및 아세트산팔라듐 (II) (1.006 mg, 4.48 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 DMF (1 mL)로 희석하고, TEA (0.037 mL, 0.269 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 질소로 풀러싱한 다음, 밀봉하고, 75°C로 21시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (3 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (4 x 3 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-75% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.015 g, 0.026 mmol, 29.1% 수율)을 투명한 필름으로서 수득하였다. LCMS: m/e: 576 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, 2.26분 (방법 1).

[0749]

단계 2: 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0750]

[0751]

에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실레이트 (0.015 g, 0.026 mmol)가 들은 밀봉 가능한 플라스크에 인산, 칼륨 염 (0.028 g, 0.130 mmol), 아이오딘화칼륨 (0.013 g, 0.078 mmol) 및 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥시드 (0.015 g, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (1 mL)로 희석하고, 질소로 풀러싱하고, 밀봉하고, 100 °C로 가열하였다. 혼합물을 22시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (5 mL)로 희석하고, 디로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 후속 단계에 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/e: 737.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.22분 (방법 1).

[0752]

단계 3: 1,4-디옥산 (2 mL) 중 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르풀리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실레이트 (19.2 mg, 0.026 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.130 mL, 0.130 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 15시간 동안 가온한 다음, 실온으로 냉각시켰다. LC/MS에서 반응이 진행하는 것으로 나타났지만 일부 출발 물질이 여전히 남아있었다. 추가의 1N NaOH 0.05 mL를 첨가하고, 혼합물을 75°C로 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 메탄올 및 디옥산으로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 5)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.0 mg, 0.0012 mmol, 4.6% 수율)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 아세트산-d<sub>4</sub>) δ = 5.85 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.38 - 3.05 (m, 11H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 2.39 - 0.85 (m, 29H).

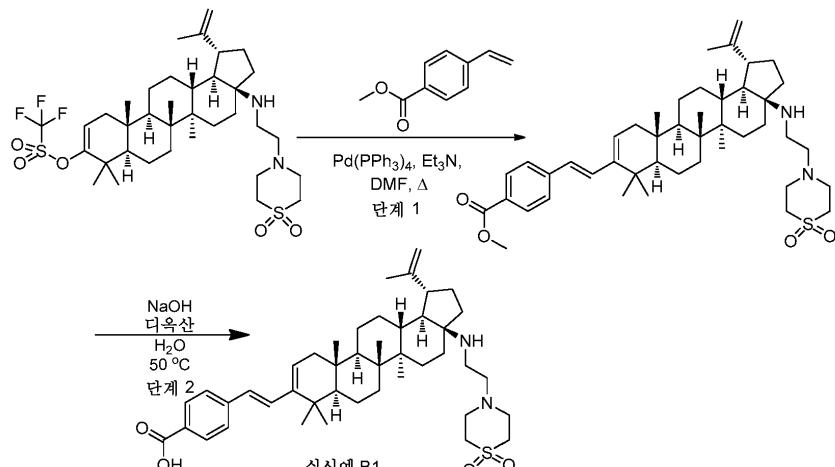
[0753]

[0754]

실시예 B1

[0755]

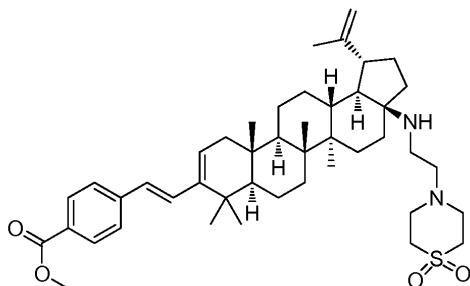
4-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르풀리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)벤조산의 제조



[0756]

[0757]

단계 1. 메틸 4-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)벤조에이트의 제조



[0758]

0759] DMF (0.5 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (60 mg, 0.083 mmol), 메틸 4-비닐벤조에이트 (27.1 mg, 0.167 mmol) 및 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.929 mg, 1.669 μmol)의 혼탁액에 트리에틸아민 (0.035 mL, 0.250 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, 배기/퍼징 주기를 3회 수행하고, 이어서 N<sub>2</sub> 퍼징을 수행하였다. 플라스크를 75°C에서의 오일 조에 담궜다. 가열하자, 반응 혼합물은 흑색으로 변화하였다. 혼합물을 2시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 회석하고, 물 (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 갈색 오일 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0 - 45% EtOAc 구배 및 12 g 실리카 젤 칼럼을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (35 mg, 57.4% 수율)로서 수득하였다. LCMS: m/e 731.6 (M+H)<sup>+</sup>, 3.057분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-

d) δ 7.98 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 6.93 (d, J=15.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=15.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.93 - 3.90 (m, 3H), 3.15 - 3.02 (m, 8H), 2.84 - 2.50 (m, 5H), 2.15 (dd, J=17.7, 6.7 Hz, 1H), 2.02 - 1.73 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.21 (m, 16H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (br. s., 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.90 - 0.87 (m, 3H).

[0760]

단계 2. 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 메틸 4-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)벤조에이트 (35 mg, 0.048 mmol)의 용액에 1N NaOH (1 mL, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 4)에 의해 정제하여 4-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)벤조산을 백색 고체 (12 mg, 35.0%)로서 수득하였다. MS: m/e 717.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.798분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 -

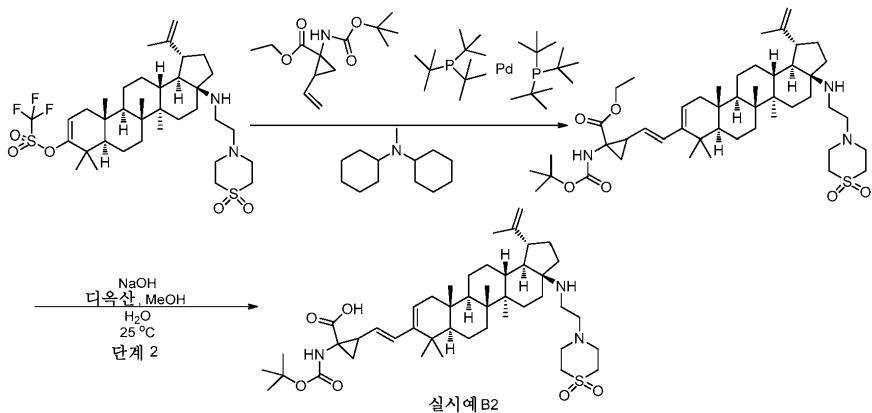
7.95 (m, 2H), 7.47 (br. s., 2H), 6.98 - 6.83 (m, 1H), 6.77 - 6.64 (m, 1H), 5.87 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 3.27 - 3.06 (m, 8H), 2.95 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 2.86 - 2.62 (m, 3H), 2.23 - 2.00 (m, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 4H), 1.73 (br. s., 3H), 1.66 - 1.50 (m, 5H), 1.48 - 1.18 (m, 10H), 1.11 (s, 3H), 1.09 - 1.05 (m, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 6H), 0.76 (s, 3H).

[0762]

실시 예 B2

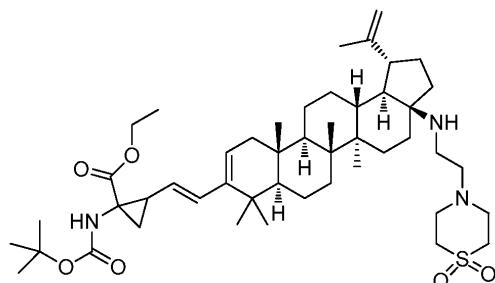
[0763]

1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)시클로프로판카르복실산의 제조



[0764]

단계 1. 에틸 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)시클로프로판카르복실레이트의 제조



[0765]

단계 2. 디옥산, H<sub>2</sub>O, 25°C, 단계 1. 에틸 1-((tert-부ток시카르보닐)아미노)-2-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)시클로프로판카르복실레이트의 제조

디옥산 (1 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg, 0.070 mmol), 에틸 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-비닐시클로프로판카르복실레이트 (17.76 mg, 0.070 mmol) 및 N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민 (0.018 mL, 0.083 mmol)의 혼합물을 밀봉가능한 압력 투브에 넣고, N<sub>2</sub>를 용액을 통해 10분 동안 베블링하였다. 비스 (트리-tert부틸포스핀) 팔라듐(0) (0.355 mg, 0.695 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 투브를 밀봉하고, 110°C로 4시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 조 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 실리카 젤 칼럼 (4 g; 0에서 45%의 헥산 중 에틸 아세테이트로 용리시킴)을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 황색 필름 (13 mg, 22.7%)으로서 수득하였다. MS:

m/e 824.55 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.625분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ

7.23 - 5.36 (m, 2H), 5.27 - 5.12 (m, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.61 (br. s., 1H), 4.26 (m, 2H)  
3.24 - 2.92 (m, 8H), 2.72 - 2.45 (m, 5H), 2.32 - 1.76 (m, 11H), 1.68 (br. s., 3H), 1.53 -  
0.74 (m, 42H).

[0769]

단계 2. 디옥산 (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 에틸 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)시클로프로판카르복실레이트 (12mg, 0.015 mmol)의 용액에 1N NaOH (1 mL, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 4)에 의해 정제하여 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)시클로프로판카르복실산을 백색 고체 (1 mg, 8.63%)로서 수득하였다. MS: m/e 796.55 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.57분 (방법 2).

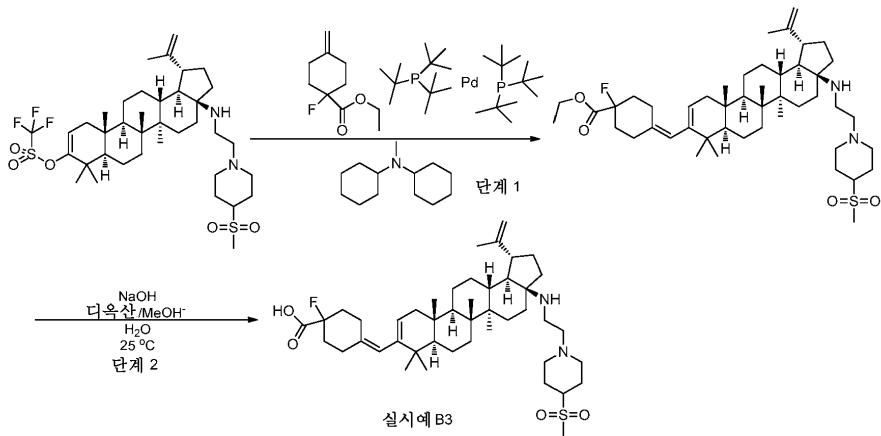
<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

페탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.37 - 5.41 (m, 2H), 5.36 - 5.10 (m, 1H), 4.73 (br. s., 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.19 - 2.97 (m, 8H), 2.80 - 2.62 (m, 4H), 2.58 - 2.41 (m, 1H), 2.36 - 1.78 (m, 7H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.21 (m, 25H), 1.16 (m, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 6H), 0.98 - 0.82 (m, 6H).

[0771]

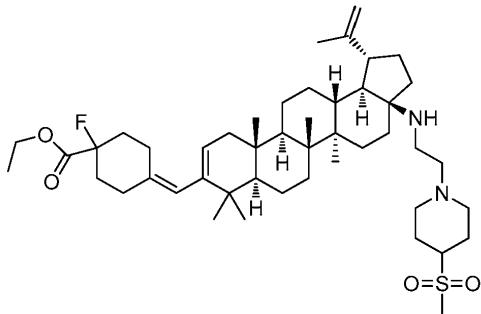
실시예 B3

[0772] 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸솔포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산의 제조



[0774]

[0775] 단계 1. 에틸 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸솔포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0776]

디옥산 (1 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리풀루오로메탄술포네이트 (106 mg, 0.142 mmol), 에틸 1-플루오로-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 (26.4 mg, 0.142 mmol) (하기 기재된 바와 같이 제조함) 및 N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민 (0.036 mL, 0.170 mmol)의 혼합물을 밀봉가능한 압력튜브에 넣고, N<sub>2</sub>를 용액을 통해 10분 동안 버블링하였다. 비스(트리-tert부틸포스핀) 팔라듐(0) (0.725 mg, 1.419 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 튜브를 120°C로 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카겔 플래쉬 칼럼 (12 g; 0에서 50%의 헥산 중 에틸 아세테이트 구배로 용리시킴) 상에서 분배하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. (93 mg, 84.0%). MS: m/e 783.6 (M+H)<sup>+</sup>, 3.088분 (방법 2).

<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, 클로로포름-d) δ 5.70 - 5.34 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.21 - 3.03 (m, 1H), 2.86 - 2.81 (m, 3H), 2.77 - 2.39 (m, 9H), 2.20 - 1.73 (m, 17H), 1.69 (s, 3H), 1.64 - 1.16 (m, 20H), 1.10 - 1.04 (m, 6H), 1.01 - 0.93 (m, 6H), 0.91 - 0.81 (m, 3H). <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -162.60 -- 166.81 (m, 1F).

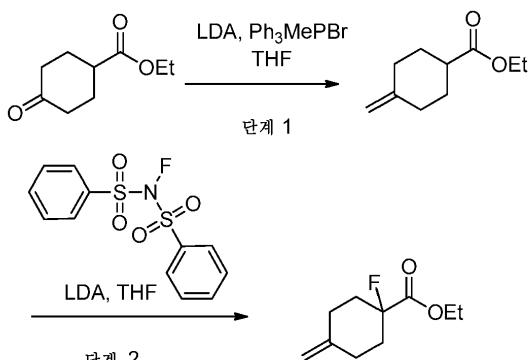
[0778]

단계 2. 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산을 단계 2에서의 반응물로서 에틸 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실레이트를 사용하여 1-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-((E)-2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비닐)시클로프로판카르복실산의 제조에 대해 상기 기재된 방법에 따라 제조하였다. 반응 조밀성을 정제용 HPLC (방법 4)에 의해 정제하여 표제 화합물을 이성질체의 혼합물로서 20.7%의 수율로 수득하였다. MS: m/e 755.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.610분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 5.95 - 5.35 (m, 1H), 5.32 - 5.12 (m, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (s, 1H), 3.25 - 3.04 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.90 - 1.81 (m, 24H), 1.76 (s, 3H), 1.73 - 1.27 (m, 15H), 1.22 (br. s., 3H), 1.13 - 1.08 (m, 3H), 1.07 - 0.91 (m, 6H), 0.90 - 0.83 (m, 3H); <sup>19</sup>F NMR (376MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ -154.27 - -167.89 (m, 1F).

[0780]

[0781] 에틸 1-플루오로-4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트의 제조



[0782]

[0783] 단계 1. 에틸 4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트의 제조.

[0784] N-부틸리튬 (21 mL, 52.5 mmol)을 THF (40 mL) 중 디이소프로필아민 (7.54 mL, 52.9 mmol)의 용액에 -78°C에서 10분의 시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 냉조에서 20분 동안 교반하였다.

[0785] 상기 LDA 용액을 냉조에서 THF (100 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (19 g, 53.2 mmol)의 혼탁액에 캐뉼라삽입하고, 생성된 혼합물을 냉조에서 40분 동안 교반하였다. THF (20 mL) 중 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (7.5 g, 44.1 mmol)의 용액을 이 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 교반하고, 헥산으로 희석하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켜 액체를 수득하였다. 이 조 생성물을 실리카 젤 패드 (~2", EtOAc/헥산: 0에서 10%)를 통해 플러깅하여 표제 화합물을 투명한 액체 (5.0 g, 68.8% 수율)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)

δ 4.76 - 4.60 (m, 2H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 2.45 (tt, *J*=11.1, 3.6 Hz, 1H), 2.35 (dt, *J*=13.5, 3.5 Hz, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 4H), 1.67 - 1.52 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 3H)

[0786]

[0787] 단계 2. N-부틸리튬 (8.2 mL, 13.12 mmol)을 THF (10 mL) 중 디이소프로필아민 (2.1 mL, 14.73 mmol)의 용액에 -78°C에서 10분의 시간에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 냉조에서 20분 동안 교반하였다. 생성된 LDA 용액을 -78°C로 냉각시켰다.

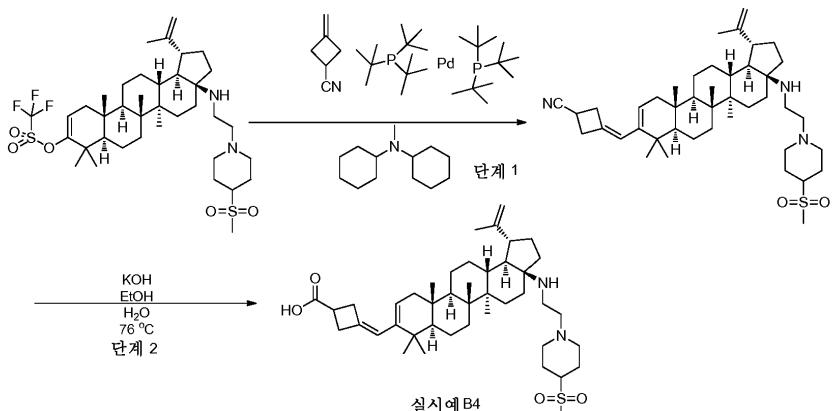
[0788] THF (5 mL) 중 에틸 4-메틸렌시클로헥산카르복실레이트 (2 g, 11.89 mmol)의 용액을 -78°C에서 냉각시킨 다음, 5분의 기간에 걸쳐 LDA 용액에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -78°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (25 mL) 중 N-플루오로벤젠술폰아미드 (4.2 g, 13.32 mmol)의 용액을 5분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 냉각 조에서 교반하고, 천천히 실온으로 도달되도록 하였다. 18시간 후, 이것을 EtOAc로 희석하고, NH<sub>4</sub>Cl의 포화 수용액 (2 x), 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시키고, 25 g 실리카 젤 카트리지 상에서 정제하여 생성물을 액체 (1.97 g, 81% 수율)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.74 (t, *J*=1.6 Hz, 2H),

4.25 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.80 (m, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 3H).

[0789] 실시예 B4

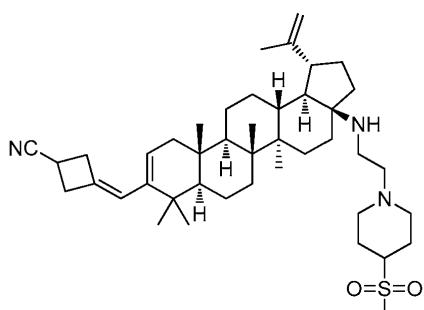
[0790] [0791] 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로부탄카르복실산의 제조



[0792]

[0793]

단계 1. 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로부탄카르보니트릴의 제조



[0794]

[0795]

디옥산 (1 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (60 mg, 0.080 mmol), 3-메틸렌시클로부탄카르보니트릴 (7.48 mg, 0.080 mmol) 및 N-시클로헥실-N-메틸시클로헥산아민 (0.021 mL, 0.096 mmol)의 혼합물을 밀봉가능한 투브에 넣고, N<sub>2</sub>를 용액을 통해 10분 동안 베블링하였다. 비스(트리-tert부틸포스핀) 팔라듐(0) (1.231 mg, 2.410 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 투브를 120°C로 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 디에틸 에테르로 회석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔 플래쉬 칼럼 (12 g; 0에서 50%의 헥산 중 에틸 아세테이트 구배로 용리시킴)을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. (30 mg, 54.1%). MS: m/e 690.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.618분 (방법 4).

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.81 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J=0.8 Hz, 1H), 3.28 - 2.98 (m, 5H), 2.91 - 2.76 (m, 4H), 2.72 - 2.52 (m, 4H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.32 - 1.74 (m, 13H), 1.70 (s, 3H), 1.68 - 1.12 (m, 16H), 1.09 (s, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 3H), 0.96 (m, 3H), 0.92 - 0.79 (m, 6H).

[0796]

[0797]

단계 2. 에탄올 (2 mL) 중 3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로부탄카르보니트릴 (30 mg, 0.043 mmol)의 용액에 수산화칼륨 (1 mL, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 백색 침전물이 형성되었다. 혼합물은 76°C로 가온한 후 투명해졌다. 반응 용액을 76°C에서 7시간 동안 교반하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (방법 4)에 의한 추가의 후처리 없이 정제하여 3-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로부탄카르복실산을 백색 고체 (9 mg, 29.2%)로서 수득하였다. MS: m/e 709.55 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.54분 (방법 4).

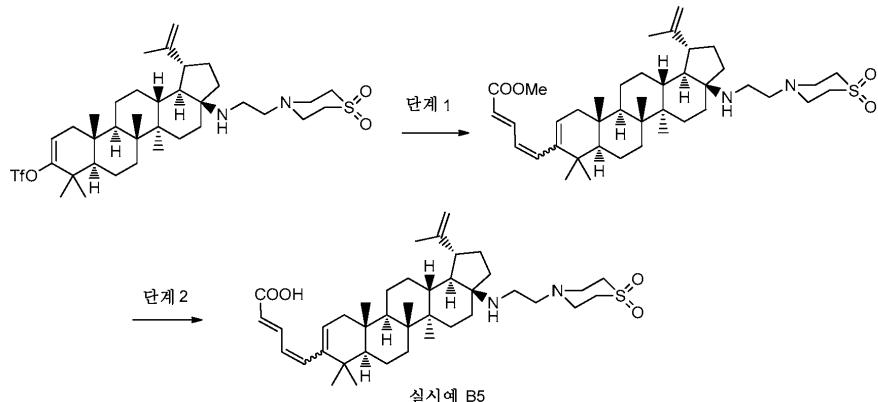
<sup>1</sup>H NMR (400MHz,

메탄올-d<sub>4</sub>) δ 5.72 (br. s., 1H), 5.38 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.28 - 2.75 (m, 14H), 2.96 (s, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 1H), 2.42 - 2.27 (m, 1H), 2.23 - 1.80 (m, 11H), 1.75 (s, 3H), 1.69 - 1.27 (m, 14H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (br. s., 3H), 1.01 (br. s., 3H), 0.96 - 0.93 (m, 3H), 0.90 - 0.87 (m, 3H).

[0798]

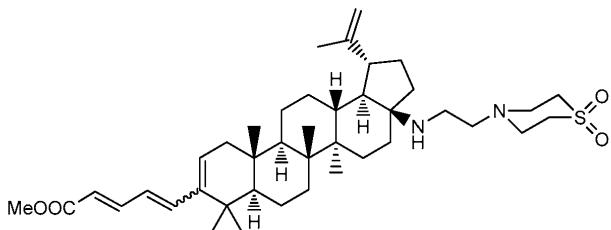
실시예 B5

5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타-2,4-디엔산의 제조



[0801]

단계 1: 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타-2,4-디에노에이트의 제조



[0803]

표제 화합물을 반응물로서 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 및 (E)-메틸 펜타-2,4-디에노에이트를 사용하여 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산의 제조의 단계 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. MS: m/e 681.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.52분 (방법 5).

[0805]

단계 2: 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타-2,4-디엔산을 반응물로서 단계 1로부터의 상응하는 조 생성물을 사용하여 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산의 제조의 단계 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 2E,4E- 및 2E,4Z-2,4-디엔산 이성질체 (고체, 11%)의 혼합물로서 수득하였다. MS: m/e 667.5 (M+H)<sup>+</sup>, 2.41분 (방법 5).

2E,4E 이성질체에 대하여, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-

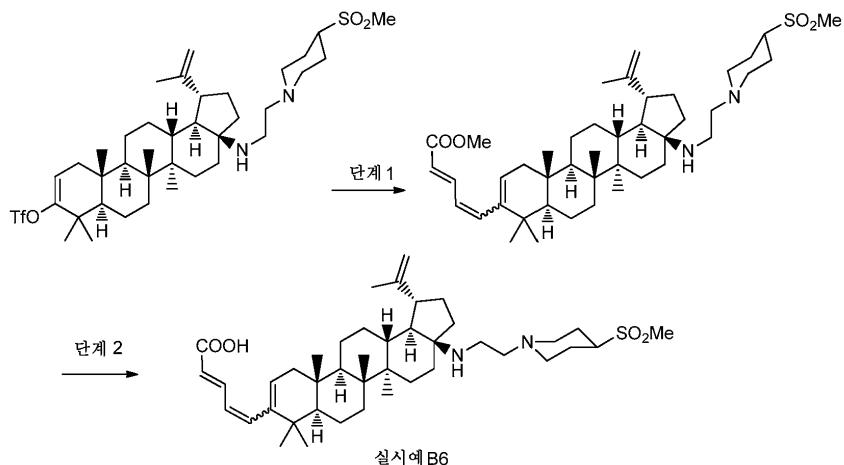
d) δ 7.40 - 7.26 (m, 1H), 6.54 (d, J=15.1 Hz, 1H), 6.18 (dd, J=15.3, 11.0 Hz, 1H), 5.88 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.22 - 2.63 (m, 12H), 2.21 - 0.81 (m, 23H), 1.71 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.71 (s, 3H).

[0806]

실시 예 B6

[0807]

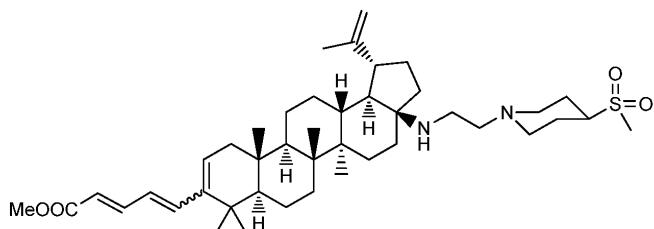
5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타-2,4-디엔산의 제조



[0809]

[0810]

단계 1: 메틸 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타-2,4-디에노에이트의 제조



[0811]

표제 화합물을 반응물로서 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸술포닐)페페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 및 (E)-메틸 펜타-2,4-디에노에이트를 사용하여 1-플루오로-4-

2,4-디엔산 이성질체 (고체, 11%)의 혼합물로서 수득하였다.

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸솔포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산의 제조의 단계 1에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 조 물질을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. MS: m/e 709.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.55분 (방법 5).

[0813] 단계 2: 5-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸솔포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)펜타-2,4-디엔산을 반응물로서 단계 1로부터의 상응하는 조 생성물을 사용하여 1-플루오로-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸솔포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)메틸렌)시클로헥산카르복실산의 제조의 단계 2에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 2E,4E- 및 2E,4Z-2,4-디엔산 이성질체 (고체, 39%)의 혼합물로서 수득하였다. MS: m/e 695.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 2.38분 (방법 5).

2E,4E 이성질체에 대하여, <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)

d) δ 7.35 - 7.24 (m, 1H), 6.50 (d, J=15.3 Hz, 1H), 6.16 (dd, J=15.2, 11.2 Hz, 1H), 5.89 (d, J=15.1 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.38 - 2.52 (m, 12H), 2.87 (s, 3H), 2.33 - 0.83 (m, 24H), 1.71 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

[0814]

실시예에 대한 생물학 테이터

[0816] • "μM"은 마이크로몰을 의미하고;

[0817] • "mL"는 밀리리터를 의미하고;

[0818] • "μl"는 마이크로리터를 의미하고;

[0819] • "mg"은 밀리그램을 의미하고;

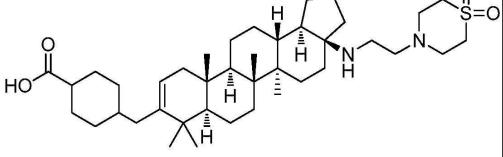
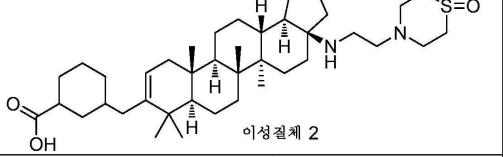
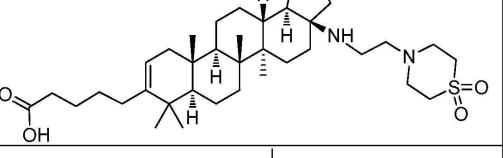
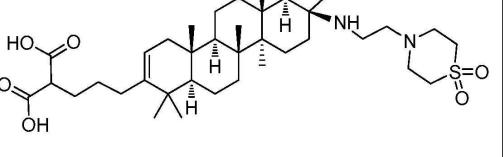
[0820] • "μg"은 마이크로그램을 의미한다.

[0821] 표 1에 보고된 결과를 얻기 위해 사용된 물질 및 실험 절차는 하기에 기재된다.

[0822] HIV 세포 배양 검정 - MT-2 세포 및 293T 세포를 NIH AIDS 연구 및 참조 시약 프로그램(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)으로부터 입수하였다. MT-2 세포를 10% 엘 불활성화 태아 소 혈청, 100 g/ml 폐니실린 G 및 100 유닛/ml 이하의 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지에서 번식시켰다. 293T 세포를 10% 엘 불활성화 태아 소 혈청 (FBS), 100 유닛/ml 폐니실린 G 및 100 μg/ml 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM 배지에서 번식시켰다. NL<sub>4-3</sub>의 프로바이러스 DNA 클론을 NIH AIDS 연구 및 참조 시약 프로그램으로부터 입수하였다. NL<sub>4-3</sub>으로부터의 nef 유전자 부분을 레닐라(Renilla) 루시페라제 유전자로 대체한 재조합 NL<sub>4-3</sub> 바이러스를 참조 바이러스로서 사용하였다. 또한, 잔기 Gag P373을 P373S로 전환시켰다. 간략하게, 재조합 바이러스를 NL<sub>4-3</sub>의 변경된 프로바이러스 클론의 형질감염에 의해 제조하였다. 형질감염은 인비트로젠(Invitrogen) (캘리포니아주 칼스베드)으로부터의 리포펙チン 플러스(LipofectAMINE PLUS)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 293T 세포에서 수행하였다. 루시페라제 효소 활성을 마커로서 사용하여 MT-2 세포에서 바이러스를 적정하였다. 프로메가(Promega) (위스콘신주 매디슨)로부터의 이중 루시페라제 키트를 제조업체의 프로토콜을 변형시켜 사용함으로써 루시페라제를 정량화하였다. 희석된 수동성 용해 용액을 재현탁된 루시페라제 검정 시약 및 재현탁된 스톱 & 글로(Stop & Glo) 기질과 예비-혼합하였다 (2:1:1 비). 혼합물 50 μL를 검정 플레이트 상의 각각의 흡인 웰에 첨가하고, 왈락 트리룩스(Wallac TriLux) (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)) 상에서 루시페라제 활성을 즉시 측정하였다. 억제제의 연속 희석물의 존재 하에 NR1luc 재조합체로 4-5일 동안 감염시킨 세포에서 루시페라제 활성을 측정함으로써, 재조합 바이러스에 대한 억제제의 항바이러스 활성을 정량화하였다. 화합물에 대한 EC<sub>50</sub> 데이터를 하기 표 1에 나타내었다.

[0823]

&lt;표 1&gt;

실시예 #	구조	$EC_{50} \mu M$
1		2.96E-03
2		2.00E-03
3		1.72E-03
4		2.27E-03
5		0.31

[0824]

설시 예 #	구조	EC <sub>50</sub> μM
6		1.38E-03
7		5.3E-03
8		4.2E-03
9		3.7E-03
10		3.1E-03

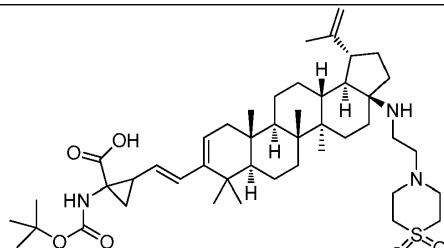
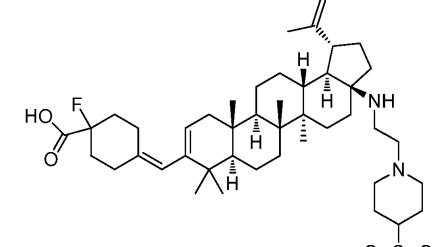
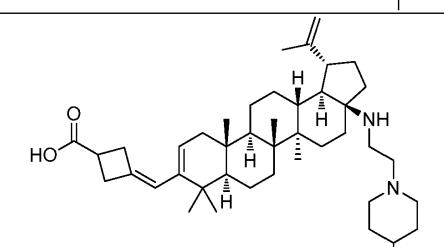
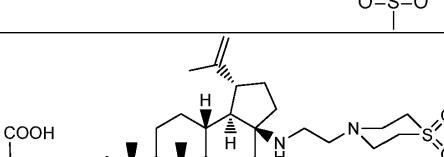
[0825]

실시예 #	구조	EC <sub>50</sub> μM
11		0.01
12		2.0E-03
13		0.03
14		4.7E-03
15		1.6E-03
16		1.0E-03

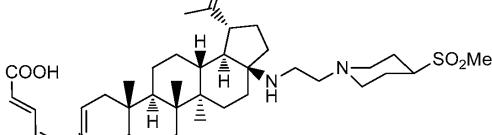
[0826]

실시예 #	구조	EC <sub>50</sub> μM
17		7.3E-03
18		1.1E-03
19		0.47
A1		3.55E-03
B1		0.01

[0827]

실시예 #	구조	EC <sub>50</sub> μM
B2		0.04
B3		4.49E-03
B4		6.00E-04
B5		

[0828]

실시예 #	구조	EC <sub>50</sub> μM
B6		

[0829]

[0830]

상기 기재는 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주 또는 근본 원리를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 실제로, 본원에 나타내고 기재한 것 이외의 본 발명의 다양한 변형이 실시예 및 상기 기재로부터 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.