



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월01일

(11) 등록번호 10-2427491

(24) 등록일자 2022년07월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/23 (2006.01) *A61K 31/047* (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) *C07C 215/26* (2006.01)
C07C 215/38 (2006.01) *C07C 255/30* (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) *C07D 213/75* (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01) *C07D 215/227* (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 233/23 (2013.01)
A61K 31/047 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7030879(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년02월27일
 심사청구일자 2021년09월27일
- (85) 번역문제출일자 2021년09월27일
- (65) 공개번호 10-2021-0120137
- (43) 공개일자 2021년10월06일
- (62) 원출원 특허 10-2015-7028154
 원출원일자(국제) 2014년02월27일
 심사청구일자 2019년02월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/019126
- (87) 국제공개번호 WO 2014/158654
 국제공개일자 2014년10월02일
- (30) 우선권주장
 61/786,020 2013년03월14일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2004092100 A1
 WO2011069118 A1
 KR1020060017589 A
 British Journal of pharmacology, 2013,
 vol.168, no.6, pp.1506-1518
- (73) 특허권자
 에퀴녹스 파머수티칼스(캐나다) 인코포레이티드
 캐나다 브이5티 4티5 브리티시 콜롬비아 밴쿠버
 그레이트 노던 웨이 450-887
- (72) 발명자
 맥켄지, 로이드, 에프.
 캐나다 브이7엠 2씨4 브리티시 콜롬비아 노쓰 밴
 쿠버 트웬티포쓰 스트리트 웨스트 242
 맥러리, 토마스, 비.
 미국 98281 워싱턴주 포인트 로버츠 에드워즈 드
 라이브 1636
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 강영진

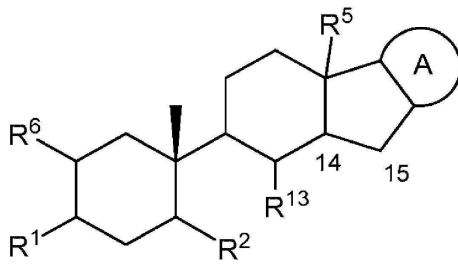
(54) 발명의 명칭 SHIP1 조절제 및 그와 관련된 방법

(57) 요약

하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 뿐만 아니라 다른 화합물이 본원에 기재되어 있다. 이러한 화합물은 SHIP1 조절제로서의 활성을 갖고, 따라서 SHIP1 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 다양한 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 또한 개시되어 있으며, 이러한 화합물을 SHIP1의 조절을 필요로 하는 동물에게 투여하는 것에 의한 SHIP1 조절 방법도 개시되어 있다.

(뒷면에 계속)

<화학식 II>



상기 식에서, A, R¹, R², R⁵ 및 R¹³은 본원에 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/44 (2013.01)

C07C 215/26 (2013.01)

C07C 215/38 (2013.01)

C07C 255/30 (2013.01)

C07D 213/30 (2013.01)

C07D 213/75 (2013.01)

C07D 213/82 (2013.01)

C07D 215/227 (2013.01)

C07D 221/18 (2013.01)

(72) 발명자

하워, 커티스

캐나다 브이5티 4에스4 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버
이스트 피프틴쓰 애비뉴 #403 515

보구키, 데이비드

캐나다 브이3에스 4에스6 브리티쉬 콜롬비아 서리
피프티나인쓰 애비뉴 14957

레이몬드, 제프리, 알.

캐나다 브이5에스 4피4 브리티쉬 콜롬비아 밴쿠버
모닝스타 크레센트 #19-2658

페티그루, 제레미, 디.

캐나다 브이5이 0에이7 브리티쉬 콜롬비아 버나비
아콜라 스트리트 #1407 7328

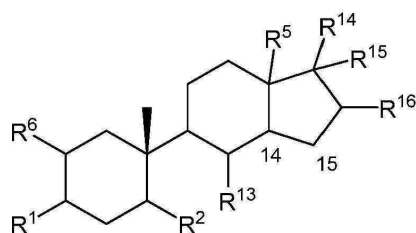
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:

<화학식 IV>



여기서 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고;

R^6 이 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

R^{14} 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 가 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이며, 단 R^{15} 는 R^{14} 가 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 경우에 알킬이 아니고;

R^{16} 이 수소, $-R^8-OR^9$, 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 체이고;

각각의 R^9 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^5 가 알킬이고;

R^6 이 수소이고;

R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

R^{14} 가 알킬 또는 알키닐이고;

R^{15} 가 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^{16} 이 수소이고;

각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고;

각각의 R^9 는 수소 또는 알킬인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 3

제2항에 있어서,

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올; 및

(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-에티닐-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올

로부터 선택된 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,

R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고;

R^6 이 수소이고;

R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

R^{14} 가 임의로 치환된 아릴이고;

R^{15} 가 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이고;

R^{16} 이 수소 또는 $-R^8-OR^9$ 이고;

각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고;

각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 5

제4항에 있어서,

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,2R,4R,5S)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올;

(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올; 및

(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올

로부터 선택된 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서,

R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고;

R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고;

R^6 이 수소이고;

R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

R^{14} 가 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

R^{15} 가 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이고;

R^{16} 이 수소, $-R^8-OR^9$, 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고;

각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인

화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 7

제6항에 있어서,

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3-(푸란-2-일)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;

(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산올;

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올; 및

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올

로부터 선택된 화합물.

청구항 8

유효량의 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는, 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위한 제약 조성물이며, 여기서 상기 질환, 장애 또는 상태는 자가면역 질환, 장애 또는 상태, 염증성 질환, 장애 또는 상태, 또는 신생물성 또는 세포 증식성 질환, 장애 또는 상태인 제약 조성물.

청구항 9

삭제

발명의 설명

기술 분야

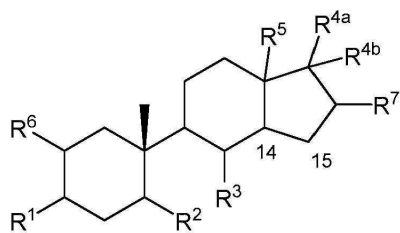
[0001] 본 발명은 일반적으로 SHIP1 조절제, 뿐만 아니라 조성물 및 그와 관련된 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세포외 신호에 대한 반응에서, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)가 활성화되고, 형질 막 내에 있는 포스파티딜 이노시톨-4,5-비스포스페이트 (PI-4,5-P₂)를 인산화시켜 포스파티딜이노시톨-3,4,5-트리스포스페이트 (PIP₃)를 생성한다. 이어서, PIP₃은 세포 유형 및 자극에 따라 세포 활성화, 기능, 증식 및/또는 생존을 조절하는, 플렉스트린 상동성 (PH) 도메인-함유 단백질, 예컨대 단백질 키나제 B (PKB, 또한 Akt로도 공지됨)와의 상호작용에 의해 하류 신호전달 경로의 캐스케이드를 개시한다 (Deane et al., Annu Rev Immunol 22, 563-598, 2004). PIP₃의 세포 수준은 보통 PI3K, 5' 이노시톨 포스파타제 SHIP1 (SH2 도메인-함유 이노시톨 포스파타제), SHIP2에 의해, 및 3' 이노시톨 포스파타제 PTEN에 의해 엄격하게 조절된다. SHIP1 및 SHIP2는 PIP₃을 포스파티딜이노시톨-3,4-비스포스페이트 (PI-3,4-P₂)로 탈인산화시키는 반면, PTEN은 PIP₃을 PI-4,5-P₂로 탈인산화시킨다 (Sly et al., Exp Hematol 31, 1170-1181, 2003; Vivanco et al., Nat Rev Cancer 2, 489-501, 2002). 이들 3가지 중에서, SHIP1은 그의 발현이 면역 및 조혈 세포에 주로 한정된다는 점에서 고유하다 (Sly et al., Exp Hematol 31, 1170-1181, 2003; Damen et al., Proc Natl Acad Sci U S A 93, 1689-1693, 1996).

- [0003] 면역 세포 항상성에 있어서 SHIP1의 역할은 SHIP1^{-/-} 마우스에서 관찰된 골수증식성 증후군, 뿐만 아니라 면역 자극에 대한 SHIP1^{-/-} 마우스 및 세포의 과민증 둘 다에 의해 제시된다 (Helgason et al., Genes Dev 12, 1610-1620, 1998; Sly et al., Immunity 21, 227-239, 2004). SHIP1은 억제 FcγRIIB 수용체로부터의 신호전달은 매개하는 것으로 제시된 바 있으며 (Coggeshall et al., Mol Immunol 39, 521-529, 2002), 면역/조혈 세포 수용체 시스템을 활성화시키는 것으로부터 신호 전달을 종결하는데 중요하다 (Kalesnikoff et al., Rev Physiol Biochem Pharmacol 149, 87-103, 2003).
- [0004] 감소된 SHIP1 활성 또는 발현은 인간 염증성 질환 (Vonakis et al., J Allergy Clin Immunol 108, 822-831, 2001) 및 조혈 악성종양 (Liang et al., Proteomics 6, 4554-4564, 2006; Fukuda et al., Proc Natl Acad Sci USA 102, 15213-15218, 2005; Luo et al., Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi 12, 420-426, 2004; Vanderwinden et al., Cell Signal 18, 661-669, 2006; Ong, C.J. et al., Blood (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949)에서 관찰되었다.
- [0005] PI3K 경로의 조절이상 활성화가 염증/면역 장애 및 암에 기여하기 때문에, PI3K 자체의 억제제, 뿐만 아니라 하류 단백질 키나제의 개발에 대단한 노력을 기울여왔다 (Workman et al., Nat Biotechnol 24, 794-796, 2006; Simon, Cell 125, 647-649, 2006; Hennessy et al., Nat Rev Drug Discov 4, 988-1004, 2005; Knight et al., Cell 125, 733-747, 2006; Ong, C.J. et al., Blood (2007), Vol. 110, No. 6, pp. 1942-1949). 키나제 억제제의 발견에 대한 선례 및 생물학적 효능은 잘 확립되어 있고, 다수의 유망한 신규 PI3K 이소형-특이적 억제제가 최근에 개발되었고, 염증성 질환 (Camps et al., Nat Med 11, 936-943, 2005; Barber et al., Nat Med 11, 933-935, 2005) 및 신경교종 (Fan et al., Cancer Cell 9, 341-349, 2006)의 마우스 모델에 최소 독성으로 사용되었다. 그러나, 생물학적 과정을 조절하는데 있어서 포스파타제와 키나제 사이의 동적 상호작용으로 인해, 이노시톨 포스파타제 활성화제는 세포 PIP₃ 수준을 감소시키는 상보적, 대안적 접근법을 제시한다. PIP₃을 분해하는 포스포이노시톨 포스파타제 중에서, SHIP1은 그의 조혈-제한적 발현 (Hazen AL, et al. 113, 2924-33, 2009; Rohrschneider LR, Fuller JF, Wolf I, Liu Y, Lucas DM. Structure, function, and biology of SHIP proteins. Genes Dev. 14:505-20, 2000)이 표적 세포에 대한 특이적 SHIP1 효능제의 효과를 제한할 것이기 때문에 면역 및 조혈 장애를 치료하기 위한 치료제의 개발에 있어서 특히 이상적인 표적이다.
- [0006] 지금까지, 세스퀴테르펜 화합물, 예컨대 페로를을 비롯한 다수의 소분자 SHIP1 조절제가 개시되어 왔다. 페로롤은 열대 해양 해면 닥틸로스폰지아 엘레간스(*Dactylospongia elegans*)로부터 단리된 천연 생성물이다 (Kwak et al., J Nat Prod 63, 1153-1156, 2000; Goclik et al., J Nat Prod 63, 1150-1152, 2000). 다른 보고된 SHIP1 조절제는 PCT 공개 특허 출원 번호 WO 2003/033517, WO 2004/035601, WO 2004/092100 (또는 미국 특허 번호 7,601,874), WO 2007/147251, WO 2007/147252 및 WO 2011/069118에 기재된 화합물을 포함한다.
- [0007] 이 분야에서 유의한 진보가 이루어져 왔지만, 효과적인 소분자 SHIP1 조절제에 대한 필요성이 남아있다. 이러한 화합물을 함유하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 SHIP1 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 장애 또는 상태를 치료하기 위한 그의 용도와 관련된 방법에 대한 필요성이 또한 남아있다. 본 발명은 이들 필요성을 충족시키고, 다른 관련된 장점들을 제공한다.
- 발명의 내용**
- [0008] 본 발명은 일반적으로 SHIP1 조절제인 화합물, 및 상기 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 SHIP1 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 본 발명의 화합물 및 제약 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, SHIP1 조절제는 SHIP1에 대한 효능제 또는 길항제 중 어느 하나로서 작용할 수 있다.
- [0009] 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물;

[0010] <화학식 I>



[0011]

[0012] (상기 식에서,

[0013] R^1 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 또는 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 이고;

[0014] R^2 는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로 시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고;

[0015] R^3 은 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 또는 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ 이고;

[0016] R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이거나;

[0017] 또는 R^{4a} 는 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나;

[0018] 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 는 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고;

[0019] R^5 는 알킬이거나, 또는 R^5 는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고;

[0020] R^6 은 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고;

[0021] R^7 은 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^7 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고;

[0022] 각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠이고;

[0023] 각각의 R^9 은 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고;

[0024] 각각의 R^{9a} 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬; 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이고;

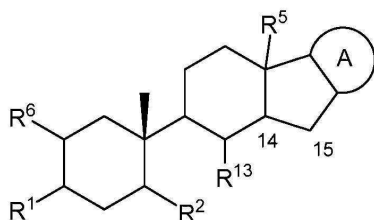
[0025] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠이고;

[0026] R^{11} 은 임의로 치환된 헤테로아릴이고;

[0027] R^{12} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴임)

[0028] 또는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물;

[0029] <화학식 II>



[0030]

[0031] (상기 식에서,



[0032] 은 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고;

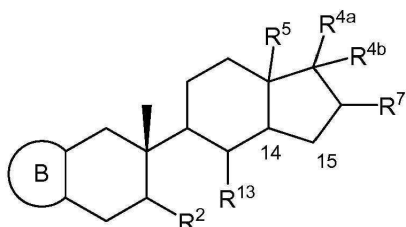
[0033] R^1 , R^2 , R^5 및 R^6 은 각각 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고;

[0034] R^{13} 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고;

[0035] 각각의 R^8 , R^9 및 R^{10} 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같음)

[0036] 또는 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 또는 그의 제약상 허용되는 염;

[0037] <화학식 III>



[0038]

[0039] (상기 식에서,



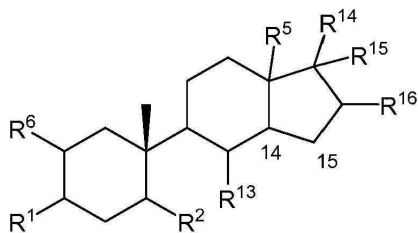
[0040] 은 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고;

[0041] R^2 , R^5 , R^{4a} , R^{4b} 및 R^7 은 각각 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고;

[0042] R^{13} 은 화학식 II의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같음)

[0043] 또는 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물;

[0044] <화학식 IV>



[0045]

[0046] (상기 식에서,

[0047] R^1 , R^2 , R^5 및 R^6 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고;

[0048] R^{13} 은 화학식 II의 화합물에 대해 기재된 바와 같고;

[0049] R^{14} 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이고;

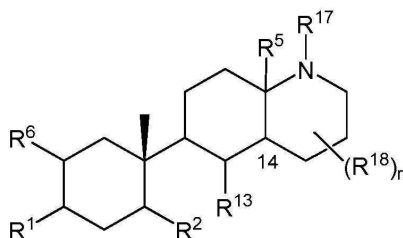
[0050] R^{15} 는 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이며, 단 R^{15} 는 R^{14} 가 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 경우에 알킬이 아니고;

[0051] R^{16} 은 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^{16} 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{15} 는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고;

[0052] 각각의 R^8 및 R^9 는 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같음)

[0053] 또는 하기 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물;

[0054] <화학식 V>



[0055]

[0056] (상기 식에서,

[0057] r 은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0058] R^1 , R^2 , R^5 및 R^6 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고;

[0059] R^{13} 은 화학식 II의 화합물에 대해 기재된 바와 같고;

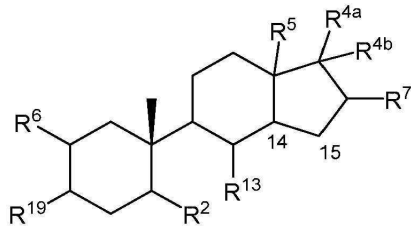
[0060] R^{17} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 임의로 치환된 아틸, 임의로 치환된 아르알킬 또는 $-C(O)OR^9$ 이고;

[0061] R^{18} 은 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 임의로 치환된 아틸, 임의로 치환된 아르알킬, 옥소 또는 $-OR^9$ 이고;

[0062] R^9 는 화학식 I의 화합물에 대해 기재된 바와 같음)

[0063] 또는 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물

[0064] <화학식 VI>



[0065]

[0066] (상기 식에서,

[0067] R^2 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 및 R^7 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고;

[0068] R^{13} 은 화학식 II의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고;

[0069] R^{19} 는 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 이고;

[0070] R^8 및 각각의 R^9 는 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같음)

[0071] 에 관한 것이다.

[0072] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 부형제, 담체 및/또는 희석제, 및 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0073] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물, 또는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 SHIP1 활성의 조절을 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 SHIP1 활성을 조절하는 방법에 관한 것이다.

[0074] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은, 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 자가면역 질환, 장애 또는 상태, 염증성 질환, 장애 또는 상태, 또는 신생물성 또는 세포 증식성 질환, 장애 또는 상태인 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0075] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변 이성질체, 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 전형적으로 조성물의 형태로 상기 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 상기 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 이를 필요로 하는 포유동물 (예컨대 인간)에게 투여하는 것을 포함한다.

[0076] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체 또는 그의 혼합물; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0077] 이들 측면 및 그의 실시양태는 하기에 보다 상세히 기재되어 있다. 이를 위해, 특정 배경기술 정보, 절차, 화합물 및/또는 조성물을 보다 상세히 기재한 다양한 참고문헌이 본원에 기재되어 있고, 이들 각각은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 정의

[0079] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 반대로 명시되지 않는 한, 하기 용어는 다음과 같이 나

타낸 의미를 갖는다:

- [0080] "옥소"는 =O를 지칭한다.
- [0081] "시아노"는 -CN을 지칭한다.
- [0082] "니트로"는 -NO₂를 지칭한다.
- [0083] "히드록시"는 -OH를 지칭한다.
- [0084] "알킬"은, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않고, 1 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭하며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필), n-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸에틸 (t-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실 등이다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알킬 기는 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (여기서 p는 1 내지 2임), -S(O)_pOR²² (여기서 p는 1 내지 2임), -S(O)_tR²² (여기서 t는 0 내지 2임) 및 -S(O)_pN(R²⁰)₂ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R²⁰은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R²²는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).
- [0085] "알케닐"은, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼 기를 지칭하며, 예를 들어 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐 등이다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알케닐 기는 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (여기서 p는 1 내지 2임), -S(O)_pOR²² (여기서 p는 1 내지 2임), -S(O)_tR²² (여기서 t는 0 내지 2임) 및 -S(O)_pN(R²⁰)₂ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R²⁰은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R²²는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).
- [0086] "알키닐"은, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하고, 2 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소쇄 라디칼을 지칭하며, 예를 들어, 프로프-2-이닐, 부트-2-이닐, 펜트-3-이닐 등이다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알키닐 기는 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, , -OR²⁰, -OC(O)-R²⁰, -N(R²⁰)₂, -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -C(O)N(R²⁰)₂, -N(R²⁰)C(O)OR²², -N(R²⁰)C(O)R²², -N(R²⁰)S(O)_pR²² (여기서 p는 1 내지 2임), -S(O)_pOR²² (여기서 p는 1 내지 2임), -S(O)_tR²² (여기서 t는 0 내지 2임) 및 -S(O)_pN(R²⁰)₂ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R²⁰은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R²²는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).
- [0087] "알콕시"는 R_a가 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼인 화학식 -OR_a의 라디

칼을 지칭한다. 알콕시 라디칼의 알킬 부분은 알킬 라디칼에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0088]

"알킬렌" 또는 "알킬렌 쇠"는, 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하고, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 불포화를 함유하지 않으며, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 지칭하며, 예를 들어 $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2$ 등이다. 알킬렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착되어 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알킬렌 쇠는 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 할로, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).

[0089]

"알케닐렌" 또는 "알케닐렌 쇠"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하고, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 적어도 1개의 이중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 직쇄형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 나타내며, 예를 들어 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌 등이 있다. 알케닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 알케닐렌 쇠가 분자의 나머지 부분에 및 라디칼 기에 부착되는 지점은 쇠 내부의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통한 것일 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알케닐렌 쇠는 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 할로, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).

[0090]

"알키닐렌" 또는 "알키닐렌 쇠"는 분자의 나머지 부분을 라디칼 기에 연결하고, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 적어도 1개의 삼중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 2가 탄화수소 쇠를 나타내며, 예를 들어 프로피닐렌, n-부티닐렌 등이 있다. 알키닐렌 쇠는 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 이중 결합 또는 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 알키닐렌 쇠가 분자의 나머지 부분에 및 라디칼 기에 부착되는 지점은 쇠 내부의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통한 것일 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알키닐렌 쇠는 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 알케닐, 할로, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).

[0091]

"알킬리덴"은, 탄소 및 수소만으로 이루어지고, 1개 이상의 이중 결합을 함유하고, 1 내지 7개의 탄소 원자를 가지며, 이중 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는, 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 라디칼 기를 지칭하며, 예를 들어, 메틸렌, 에틸리덴, 프로필리덴 등이다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알킬리덴

라디칼은 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임).

[0092]

"아릴"은 수소, 6 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 아릴 라디칼은 융합 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는, 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오란텐, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌으로부터 유도된 아릴 라디칼을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 아릴 기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{21} 은 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0093]

"아르알킬"은, R_b 가 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고, R_c 가 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 아릴 라디칼인 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 예를 들어 벤질, 디페닐메틸 등이다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 아르알킬 라디칼의 알킬렌 쇠 부분은 임의로 치환된 알킬렌 쇠에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 임의로 치환된 아릴 기에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0094]

"아르알케닐"은, R_b 가 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 쇠이고, R_c 가 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있는 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 아릴 라디칼인 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭한다.

[0095]

"시클로알킬"은, 탄소 및 수소 원자만으로 이루어지고, 융합 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있고, 3 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖고, 포화 또는 불포화이며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되어 있는, 안정한 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 모노시클릭 라디칼은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸을 포함한다. 폴리시클릭 라디칼은, 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐 등을 포함한다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 시클로알킬 기는 알킬, 할로, 할로알킬, 시아노, 니트로, 옥소, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

테로아틸 또는 헤테로아틸알킬이고; 각각의 R^{21} 은 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌쇄이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아틸, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로아틸알킬임)로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0096] "시클로알킬알킬"은, R_b 가 상기 정의된 바와 같은 알킬렌쇄이고, R_g 가 상기 정의된 바와 같은 시클로알킬 라디칼인 화학식 $-R_bR_g$ 의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알킬렌쇄 및/또는 시클로알킬 라디칼은 임의로 치환된 알킬렌쇄 및 임의로 치환된 시클로알킬에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0097] "할로"는 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다.

[0098] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼을 지칭하며, 예를 들어 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1-브로모메틸-2-브로모에틸 등이다. 할로알킬 라디칼의 알킬 부분은 알킬 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0099] "할로알킬리덴"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 라디칼에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬리덴 라디칼을 지칭한다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 알킬리덴 라디칼은 하기 기 중 1개에 의해 임의로 치환될 수 있다: 알킬, 할로알킬, 시아노, 니트로, 아틸, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아틸, 옥소, 트리메틸실라닐, $-OR^{20}$, $-OC(O)R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아틸, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로아틸알킬이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아틸, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로아틸알킬임).

[0100] "헤테로시클릴"은 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3- 내지 18-원 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 명세서에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로시클릴 라디칼은 융합 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는, 노노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고; 헤테로시클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤테로시클릴 라디칼은 부분 또는 완전 포화될 수 있다. 이러한 헤테로시클릴 라디칼의 예는 디옥솔라닐, 디옥시닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카히드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타히드로인돌릴, 옥타히드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴놀리디닐, 티아졸리디닐, 1,2,4-티아디아졸-5(4H)-일리덴, 테트라히드로푸릴, 트리옥사닐, 트리티아닐, 트리아지나닐, 테트라히드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로시클릴 기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 아틸, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아틸, 임의로 치환된 헤테로아틸알킬, $-R^{21}OR^{20}$, $-R^{21}OC(O)R^{20}$, $-R^{21}N(R^{20})_2$, $-R^{21}C(O)R^{20}$, $-R^{21}C(O)OR^{20}$, $-R^{21}C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-R^{21}N=C(O)R^{20}$, $-R^{21}S(O)_pOR^{22}$ (여기서 p는 1 내지 2임), $-R^{21}S(O)_tR^{22}$ (여기서 t는 0 내지 2임) 및 $-R^{21}S(O)_pN(R^{20})_2$ (여기서 p는 1 내지 2임) (여기서 각각의 R^{20} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아틸, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아틸 또는 헤테로아틸알킬이고; 각각의 R^{21} 은 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌쇄이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아틸, 아르알킬, 헤테로시클

릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 여기서 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬 치환기 상의 임의적 치환기는 알킬, 할로 또는 할로알킬로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0101] "N-헤테로시클릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼을 지칭한다. 분자의 나머지 부분에 대한 N-헤테로시클릴의 부착 지점은 N-헤테로시클릴 내의 질소 원자 또는 탄소 원자를 통할 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, N-헤테로시클릴 라디칼은 임의로 치환된 헤테로시클릴 라디칼에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0102] "헤테로시클릴알킬"은 R_b 가 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고, R_b 가 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 라디칼인 화학식 $-R_bR_b$ 의 라디칼을 지칭하며, 헤테로시클릴이 질소-함유 헤테로시클릴인 경우에, 헤테로시클릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 부착될 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로시클릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠는 임의로 치환된 알킬 쇠에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로시클릴알킬 라디칼의 헤테로시클릴 부분은 임의로 치환된 헤테로시클릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0103] "헤테로아릴"은 수소 원자, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리계 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합 또는 가교된 고리계를 포함할 수 있는, 모노시클릭, 비시클릭, 트리시클릭 또는 테트라시클릭 고리계일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조[d]이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조[d]이소사졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 벤조사졸리노닐, 벤즈이미다졸티오닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리미디닐, 이미다조[1,2-a]피라지닐, 이미다조[1,5-a]피라지닐, 이미다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이소사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 프테리디노닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리디노닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리미디노닐, 피리다지닐, 피리도[2,3-d]피리미디노닐, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴나졸리노닐, 퀴녹살리닐, 퀴녹살리노닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티에노[3,2-d]피리미딘-4-오닐, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-오닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 티오페닐 (즉, 티에닐)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로아릴 기는 알킬, 알케닐, 할로, 할로알킬, 시아노, 옥소, 티옥소, 니트로, 티옥소, 아릴, 아르알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{21} 은 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^{22} 는 알킬, 알케닐, 할로알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

[0104] "N-헤테로아릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다. 분자의 나머지 부분에 대한 N-헤테로아릴의 부착 지점은 N-헤테로아릴 내의 질소 원자 또는 탄소 원자를 통할 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, N-헤테로아릴 라디칼은 임의로 치환된 헤테로아릴 라디칼에 대해 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

- [0105] "헤테로아릴알킬"은, R_b 가 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고, R_i 가 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼인 화학식 $-R_bR_i$ 의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 임의로 치환된 헤테로아릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 쇠 부분은 임의로 치환된 알킬렌 쇠에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0106] "헤테로아릴알케닐"은, R_d 가 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 쇠이고, R_i 가 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼인 화학식 $-R_dR_i$ 의 라디칼을 지칭한다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 임의로 치환된 헤테로아릴 기에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 명세서에 구체적으로 언급되는 경우에, 헤테로아릴알킬 라디칼의 알케닐렌 쇠 부분은 임의로 치환된 알케닐렌 쇠에 대해 상기 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.
- [0107] "융합된"은 본 발명의 화합물에 존재하는 고리 구조에 융합된 본원에 기재된 임의의 고리 구조를 나타낸다. 융합된 고리가 헤테로시클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우에, 융합된 헤테로시클릴 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 부분이 되는 존재하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.
- [0108] "전구약물"은 생리학적 조건 하에 또는 가용매분해에 의해 본 발명의 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내도록 의도된다. 따라서, 용어 "전구약물"은 제약상 허용되는 본 발명의 화합물의 대사 전구체를 지칭한다. 전구약물은 그를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때는 불활성일 수 있으나, 생체내에서 본 발명의 활성 화합물로 전환된다. 전구약물은 전형적으로 신속하게 생체내, 예를 들어 혈액 중에서 가수분해에 의해 변형되어 본 발명의 모 화합물을 생성한다. 전구약물 화합물은 종종 포유동물 유기체에서의 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물에 대한 논의는 문헌 [Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있으며, 상기 두 문헌은 전체가 본원에 참조로 포함된다.
- [0109] 용어 "전구약물"은 또한 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 생체내에서 본 발명의 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하도록 의도된다. 본 발명의 화합물의 전구약물은, 본 발명의 화합물에 존재하는 관능기를 변형이 상용 조각으로 또는 생체내에서 본 발명의 모 화합물로 절단되도록 변형 시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은 히드록시, 아미노 또는 메르캅토 기가 임의의 기에 결합되어 있는 것인 본 발명의 화합물을 포함하며, 이는 본 발명의 화합물의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여되는 경우에 절단되어 각각 유리 히드록시, 유리 아미노 또는 유리 메르캅토 기를 형성한다. 전구약물의 예는 본 발명의 화합물 내의 알콜의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체, 또는 아민 관능기의 아마이드 유도체 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 카르복실산 ($-C(O)OH$)의 경우에, 에스테르, 예컨대 메틸 에스테르, 에틸 에스테르 등이 사용될 수 있다.
- [0110] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리를 견디고 효과적인 치료제로 제제화되기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.
- [0111] "포유동물"은 인간, 및 가축 동물, 예컨대 실험 동물 및 가정용 애완동물 (예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비-가축 동물, 예컨대 야생동물 등 모두를 포함한다.
- [0112] "임의적인" 또는 "임의로"는, 이후에 기재되는 상황의 사건이 일어날 수 있거나 또는 일어나지 않을 수 있으며, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 상기 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 또는 치환되지 않을 수 있으며 상기 기재가 치환된 아릴 라디칼 및 치환을 갖지 않는 ("비치환된") 아릴 라디칼을 둘 다 포함하는 것을 의미한다. 관능기가 "임의로 치환된" 것으로 기재되고, 다시 상기 관능기 상의 치환기가 또한 "임의로 치환된" 것 등의 경우에, 본 발명의 목적을 위해, 이러한 반복은 5회로 제한되며, 바람직하게는 이러한 반복은 2회로 제한된다.
- [0113] "제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 가축에서의 사용에 대해 허용가능한 것으로 승인된, 임의의 아주반트, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0114] "제약상 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다.
- [0115] "제약상 허용되는 산 부가염"은, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않으며, 무기 산, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 형성된, 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다.
- [0116] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않은, 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 테아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.
- [0117] 결정화는 종종 본 발명의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물의 하나 이상의 분자를 하나 이상의 용매 분자와 함께 포함하는 응집체를 지칭한다. 용매는 물일 수 있고, 이 경우에 상기 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 1수화물, 2수화물, 반수화물, 1.5수화물, 3수화물, 4수화물 등을 비롯한 수화물, 뿐만 아니라 상응하는 용매화 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진성 용매화물일 수 있는 반면, 다른 경우에 본 발명의 화합물은 단지 외래의 물을 보유할 수 있거나, 또는 물과 일부 외래 용매의 혼합물일 수 있다. 또한, 결정질 형태의 본 발명의 화합물 중 일부는 본 발명에 포함되는 다형체로서 존재할 수 있다.
- [0118] "제약 조성물"은 본 발명의 화합물, 및 포유동물, 예를 들어 인간에게 생물학적으로 활성인 화합물을 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질의 제제를 지칭한다. 이러한 매질은 모든 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0119] "치료 유효량"은, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되는 경우에 포유동물, 바람직하게는 인간에서 SHIP1의 조절에 의해 완화되는 질환 또는 상태의, 하기에 정의된 바와 같은 치료를 가져오기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. "치료 유효량"을 구성하는 본 발명의 화합물의 양은 화합물, 상태 및 그의 중증도, 투여 방식, 및 치료될 포유동물의 연령에 따라 달라질 것이나, 통상적으로 통상의 기술자의 지식 및 본 개시내용을 고려하여 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0120] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 관심있는 질환 또는 상태를 앓는 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 관심있는 질환 또는 상태의 치료를 포괄하며, 하기를 포함한다:
- [0121] (a) 특히, 포유동물이 상태의 소인이 있으나, 아직 이를 갖는 것으로 진단되지는 않은 경우에 이러한 포유동물에서 질환 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것;
- [0122] (b) 질환 또는 상태를 억제하는 것, 즉 그의 진행을 저지하는 것;
- [0123] (c) 질환 또는 상태를 완화시키는 (또는 개선하는) 것, 즉 질환 또는 상태의 퇴행을 일으키는 것; 또는
- [0124] (d) 질환 또는 상태로부터 생성된 증상을 완화시키는 (또는 개선하는) 것, 즉 앓고 있는 질환 또는 상태는 다루지 않으면서 염증을 완화시키는 것.

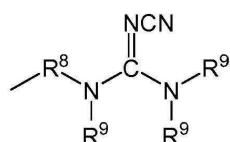
[0125] 본원에 사용된 용어 "질환" 및 "상태"는 상호교환적으로 사용될 수 있거나, 또는 특정한 병 또는 상태가 공지된 병원체를 갖지 않을 수 있고 (따라서, 병인이 아직 밝혀지지 않음), 따라서 아직 질환으로서가 아니라 단지 바람직하지 않은 상태 또는 증후군으로서 인지된다는 점에서 상이할 수 있으며, 여기서 보다 더 구체적 또는 보다 덜 구체적인 세트의 증상은 임상상에 의해 확인되었다.

[0126] 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 용매화물은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 측면에서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 회전장애이성질체를 생성할 수 있는 축방향 키랄성을 보유할 수 있다. 본 발명은 이러한 가능한 모든 이성질체, 뿐만 아니라 그의 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)- 이성질체는 키랄 합성단위체 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 또는 통상의 기술, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 사용하여 분해될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상의 기술은 광학적으로 순수한 적합한 전구체로부터의 키랄 합성, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 사용하는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분해를 포함한다. 본원에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되도록 의도된다.

[0127] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어져 있으나 상호교환될 수 없는 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 발명은 다양한 입체이성질체 및 그의 혼합물을 고려하고, 분자들이 서로 포개질 수 없는 거울 상인 2종의 입체이성질체를 지칭하는 거울상이성질체를 포함한다. 거울상이성질체 및 입체이성질체의 구조 및 특성의 상세설명을 위해, 예를 들어, 문헌 [Smith, M.B. and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th edition (Wiley, 2007)]을 참조한다.

[0128] "호변이성질체"는 양성자가 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로 이동한 것을 지칭한다. 본 발명은 임의의 상기 화합물의 호변이성질체를 포함한다.

[0129] 치환기 내의 괄호 및 대괄호의 사용은 공간을 보존하기 위해 본원에 사용된다. 따라서, 치환기 내의 괄호의 사용은 괄호 내에 둘러싸인 기가 괄호 앞에 있는 원자에 직접 부착되어 있는 것을 나타낸다. 예를 들어, 하기 치환기:



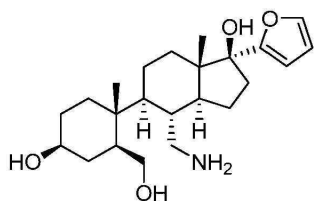
[0130]

[0131] 는 본원에서 $-\text{R}^8 - \text{N}(\text{R}^9) \text{C}(=\text{NCN}) \text{N}(\text{R}^{9a})_2$ 로서 나타낸다.

[0132] 본원에 사용된 화학 명명 프로토콜 및 구조 다이어그램은 켐바이오드로우(ChemBioDraw) 울트라 버전 12.0 소프트웨어 프로그램을 사용하는 I.U.P.A.C. 명명 시스템의 변형된 형태이며, 여기서 본 발명의 화합물은 본원에서 중심 코어 구조의 유도체로서 명명된다. 본원에 사용된 복잡한 화합물 명칭의 경우에, 치환기는 이들이 부착된 기의 앞에 명명된다. 예를 들어, 시클로프로필에틸은 시클로프로필 치환기를 갖는 에틸 백본을 포함한다. 화학 구조 다이어그램에서, 원자가를 채우기에 충분한 수소 원자에 결합된 것으로 추정되는 일부 탄소 원자를 제외한 모든 결합이 확인된다.

[0133] 특정 탄소는 본 발명의 화합물의 화학식 I, II, III, IV, V 및 VI 내의 숫자에 의해 확인된다. 본원에서의 목적을 위해, 화학식 I의 숫자 14의 탄소는 C14로 나타내고, 숫자 15의 탄소는 C15로 나타내는 등이다. 이들 숫자는 본원에 제시된 화합물 명칭에서의 위치표시자와 동일할 수 있거나 또는 동일하지 않을 수 있다.

[0134] 따라서, 예를 들어, R¹이 -OH이고, R²가 -CH₂-OH이고, R⁵가 메틸이고, R⁶이 수소이고, R¹³이 -CH₂-NH₂이고, R¹⁴가 푸라닐이고, R¹⁵가 -OH이고, R¹⁶이 수소인 화학식 IV의 화합물, 즉, 하기 화학식의 화합물



[0135]

[0136]

은 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올로서 명명된다.

[0137]

본 발명의 실시양태

[0138]

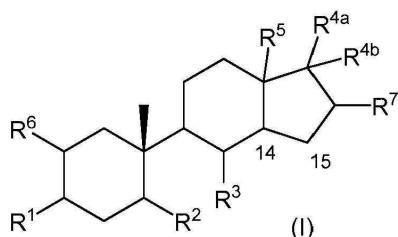
본 발명의 내용에 상기 기재된 본 발명의 다양한 측면 중에서, 특정 실시양태가 바람직하다.

[0139]

본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0140]

<화학식 I>



[0141]

[0142]

상기 식에서, R^1 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 또는 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 이고; R^2 는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^3 은 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 또는 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이거나; 또는 R^{4a} 는 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 는 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R^5 는 알킬이거나, 또는 R^5 는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 은 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^7 은 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^7 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; 각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠이고; 각각의 R^9 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{9a} 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬; 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠이고; R^{11} 은 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{12} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴이다.

[0143]

화학식 I의 화합물의 실시양태 중, 한 실시양태는 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^3 이 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$,

$-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 또는 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이거나; 또는 R^{4a} 는 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, R^{4b} 가 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 가 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^7 이 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^7 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 채이고; 각각의 R^9 가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{9a} 가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬; 임의로 치환된 시클로알킬, 임의로 치환된 시클로알킬 알킬, 임의로 치환된 헤테로시클릴, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알킬이고; R^{11} 이 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{12} 가 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0144] 화학식 I의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^3 이 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 또는 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 알킬이고; R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소이고; R^7 이 수소이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 채이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬이고; 각각의 R^{9a} 가 수소, 알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{11} 이 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{12} 가 임의로 치환된 헤테로시클릴인 화학식 I의 화합물이다.

[0145] 화학식 I의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-OH$ 이고; R^2 가 $-CH_2-OH$ 이고; R^3 이 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)-R^{12}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 또는 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 메틸이고; R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소이고; R^7 이 수소이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합 또는 $-CH_2-$ 이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬이고; 각각의 R^{9a} 가 수소, 알킬 또는 임의로 치환된 모노시클릭 N-헤테로아릴이고; R^{11} 이 임의로 치환된 피리디닐이고; R^{12} 가 임의로 치환된 피페리디닐인 화학식 I의 화합물이다.

[0146] 화학식 I의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 I의 화합물이다:

[0147] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)니코틴아미드;

[0148] (1S,3S,4R)-4-(((4R,5S)-1,1-디메틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일아미노)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;

[0149] (E)-2-시아노-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)-3-메틸구아니딘;

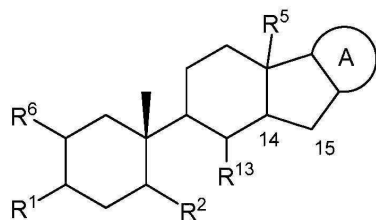
[0150] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)-3-(피리딘-3-일)우레아;

[0151] 1-에틸-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)우레아; 및

[0152] 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)-3-메틸티오우레아.


[0153] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0154] <화학식 II>




[0155]


[0156]

상기 식에서,  은 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고; R^1 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 또는 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 이고; R^2 는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^5 는 알킬이거나, 또는 R^5 는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 은 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{13} 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; 각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알키닐렌 쇠이고; 각각의 R^9 은 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알키닐렌 쇠이다.


[0157]

화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 한 실시양태는  이 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬인 화학식 II의 화합물이다.


[0158]

화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는  이 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 는 수소 또는 알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0159]

화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는  이 임의로 치환된 모노시클릭 N-헤테로아릴이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의

R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌쇄이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 II의 화합물이다.


[0160] 화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 이 임의로 치환된 피리디닐 또는 임의로 치환된 피라졸릴이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌쇄이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 II의 화합물이다.


[0161] 화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 II의 화합물이다:

[0162] (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-8a-메틸-2,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 디히드로클로라이드;

[0163] (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(아미노메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인덴노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을; 및

[0164] (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(히드록시메틸)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-6-일)-4-메틸시클로헥산을.

[0165] 화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 이 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌쇄이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 II의 화합물이다.

[0166] 화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 이 임의로 치환된 융합된 테트라히드로푸릴이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌쇄이고; 각각의 R^9 는 수소 또는 알킬인 화학식 II의 화합물이다.

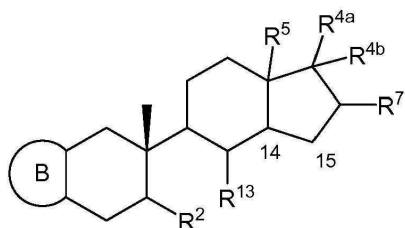
[0167] 화학식 II의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 II의 화합물이다:

[0168] (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아미노메틸)-3,3b,5'-트리메틸테트라데카히드로스피로[인덴노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을; 및

[0169] (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테트라데카히드로스피로[인덴노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥산을.


[0170] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 III의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0171] <화학식 III>




[0172]


[0173]

상기 식에서,  은 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R²는 -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (여기서 t는 1 또는 2임), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^{4a} 및 R^{4b}는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이거나; 또는 R^{4a}는 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, R^{4b}는 R⁷이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b}는 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R⁵는 알킬이거나, 또는 R⁵는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R⁷은 수소, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R⁷이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b}는 R⁷이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; R¹³은 -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, -R⁸-O-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-O-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)-R¹⁰-N(R⁹)₂, -R⁸-OC(O)R⁹, -R⁸-C(O)OR⁹, -R⁸-C(O)N(R⁹)₂, -N(R⁹)C(O)OR⁹, -R⁸-N(R⁹)S(O)_tR⁹ (여기서 t는 1 또는 2임), -R⁸-N(R⁹)C(=NR⁹)N(R⁹)₂, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; 각각의 R⁸은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알키닐렌 쇠이고; 각각의 R⁹은 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R¹⁰은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알키닐렌 쇠이다.


[0174]

화학식 III의 화합물의 실시양태 중, 한 실시양태는  이 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고; R²가 -R⁸-OR⁹이고; R^{4a} 및 R^{4b}가 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이거나; 또는 R^{4a}가 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고, R^{4b}가 R⁷이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b}가 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R⁵가 알킬이거나, 또는 R⁵가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R⁷이 수소, -R⁸-OR⁹, -R⁸-N(R⁹)₂, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R⁷이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b}는 R⁷이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; R¹³이 -R⁸-OR⁹이고; 각각의 R⁸이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R⁹가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬인 화학식 III의 화합물이다.

[0175]

화학식 III의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는  이 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 또는 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고; R²가 -R⁸-OR⁹이고; R^{4a} 및 R^{4b}가 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알키닐이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b}가 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R⁵가 알킬이거나, 또는 R⁵가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R⁷이 수소이고; R¹³이 -R⁸-OR⁹이고; 각각의 R⁸이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R⁹가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬인 화학식 III의 화합물이다.

[0176]

화학식 III의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는  이 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴이고; R²가 -R⁸-OR⁹이고; R^{4a} 및 R^{4b}가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b}가 함께 알킬리덴 또는 할로알

킬리텐을 형성하고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^7 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 III의 화합물이다.



화학식 III의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 B 이 임의로 치환된 융합된 옥사졸릴, 피라졸릴 또는 티아졸릴이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 가 함께 알킬리텐 또는 할로알킬리텐을 형성하고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^7 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 III의 화합물이다.

화학식 III의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 III의 화합물이다:

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올;

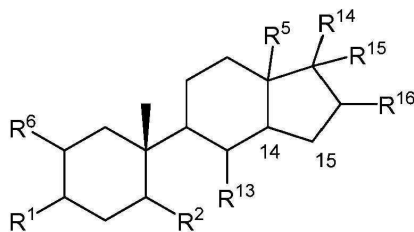
((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올;

((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(히드록시메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]이속사졸-6-일)메탄올; 및

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-6-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올.

본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 IV의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

<화학식 IV>



상기 식에서, R^1 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 또는 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 이고; R^2 는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^5 는 알킬이거나, 또는 R^5 는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 은 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{13} 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^{14} 는 알킬, 알케닐, 알

키널, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이고; R^{15} 는 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이며, 단 R^{15} 는 R^{14} 가 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 경우에 알킬이 아니고; R^{16} 은 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^{16} 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{15} 는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; 각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알키닐렌 쇠이고; 각각의 R^9 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아틸 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알키닐렌 쇠이다.

[0187] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 한 실시양태는 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{14} 가 알킬, 알케닐, 알키닐, 임의로 치환된 아틸 또는 임의로 치환된 헤테로아틸이고; R^{15} 가 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이며, 단 R^{15} 는 R^{14} 가 알킬, 알케닐 또는 알키닐인 경우에 알킬이 아니고; R^{16} 이 수소 또는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아틸 및 임의로 치환된 아르알킬인 화학식 IV의 화합물이다.

[0188] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{14} 가 알킬 또는 알키닐이고; R^{15} 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^{16} 이 수소이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 IV의 화합물이다.

[0189] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 IV의 화합물이다:

[0190] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올;

[0191] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올; 및

[0192] (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-에티닐-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올.

[0193] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{14} 가 임의로 치환된 아틸이고; R^{15} 가 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이고; R^{16} 이 수소 또는 $-R^8-OR^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 IV의 화합물이다.

[0194] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 IV의 화합물이다:

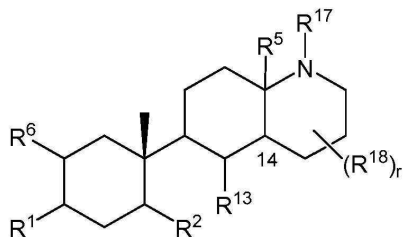
[0195] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;

[0196] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올;

[0197] (1S,2R,4R,5S)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올;

- [0198] (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산올;
- [0199] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올; 및
- [0200] (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올.
- [0201] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{14} 가 임의로 치환된 헤테로아릴이고; R^{15} 가 알킬, $-R^8-OR^9$, 또는 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이고; R^{16} 이 수소 또는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 체이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 IV의 화합물이다.
- [0202] 화학식 IV의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 하기로부터 선택된 화학식 IV의 화합물이다:
- [0203] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올;
- [0204] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3-(푸란-2-일)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;
- [0205] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;
- [0206] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;
- [0207] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;
- [0208] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;
- [0209] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올;
- [0210] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올;
- [0211] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올;
- [0212] (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산올;
- [0213] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올; 및
- [0214] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올.
- [0215] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 V의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0216] <화학식 V>



[0217]

[0218]

상기 식에서, r 은 0, 1, 2 또는 3이고; R^1 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$ 또는 $-N(R^9)C(O)OR^9$ 이고; R^2 는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^5 는 알킬이거나, 또는 R^5 는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 은 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{13} 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 아르알킬, 아르알케닐, 헤테로시클릴알킬, 헤테로아릴알킬 또는 헤테로아릴알케닐이고; R^{17} 은 수소, 알킬, 할로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 $-C(O)OR^9$ 이고; R^{18} 은 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 옥소 또는 $-OR^9$ 이고; 각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이다.

[0219]

화학식 V의 화합물의 실시양태 중, 한 실시양태는 r 이 0, 1, 2 또는 3이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{17} 이 수소, 알킬, 할로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬 또는 $-C(O)OR^9$ 이고; R^{18} 이 수소, 할로, 할로알킬, 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 옥소 또는 $-OR^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소, 알킬, 아릴 및 아르알킬인 화학식 V의 화합물이다.

[0220]

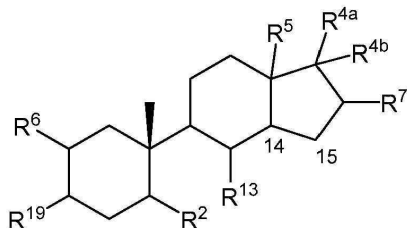
화학식 V의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 r 이 1이고; R^1 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^{17} 이 수소 또는 알킬이고; R^{18} 이 수소, 옥소 또는 $-OR^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 V의 화합물이다.

[0221]

화학식 V의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 (4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-6-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸옥타히드로퀴놀린-2(1H)-온인 화학식 V의 화합물이다.

[0222] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 호변이성질체, 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0223] <화학식 VI>



[0224]

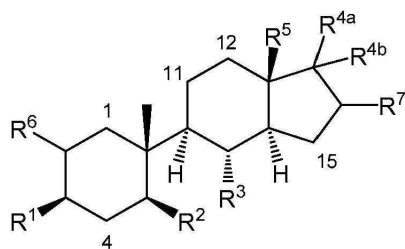
[0225] 상기 식에서, R^2 는 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^{4a} 및 R^{4b} 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이거나; 또는 R^{4a} 는 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 는 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R^5 는 알킬이거나, 또는 R^5 는 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 은 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^7 은 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^7 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; R^{13} 은 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$, 알킬, 알케닐, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 아르알케닐, 임의로 치환된 헤테로시클릴알킬, 임의로 치환된 헤테로아릴알킬 또는 임의로 치환된 헤테로아릴알케닐이고; R^{19} 는 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 이고; 각각의 R^8 은 독립적으로 직접 결합, 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠이고; 각각의 R^9 는 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠이다.

[0226]

화학식 VI의 화합물의 실시양태 중, 한 실시양태는 R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이거나; 또는 R^{4a} 가 수소, 알킬, 알케닐 또는 알킬닐이고, R^{4b} 가 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이거나; 또는 R^{4a} 및 R^{4b} 가 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소, $-R^8-OR^9$ 또는 $-R^8-N(R^9)_2$ 이고; R^7 이 수소, $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, 또는 C15에 대한 직접 결합이며, 단 R^7 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-R^8-O-R^{10}-OR^9$, $-R^8-O-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-OR^9$, $-R^8-N(R^9)-R^{10}-N(R^9)_2$, $-R^8-OC(O)R^9$, $-R^8-C(O)OR^9$, $-R^8-C(O)N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 또는 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 이고; R^{19} 가 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소, 알킬, 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 아르알킬이고; 각각의 R^{10} 이 독립적으로 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠, 직쇄형 또는 분지형 알케닐렌 쇠, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬닐렌 쇠인 화학식 VI의 화합물이다.

- [0227] 화학식 VI의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R^5 가 알킬이거나, 또는 R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고; R^6 이 수소이고; R^7 이 C15에 대한 수소 또는 직접 결합이며, 단 R^7 이 C15에 대한 직접 결합인 경우에, R^{4b} 는 R^7 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이 아니고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$, $-R^8-N(R^9)_2$, $-N(R^9)C(O)OR^9$, $-R^8-N(R^9)S(O)_tR^9$ (여기서 t는 1 또는 2임) 또는 $-R^8-N(R^9)C(=NR^9)N(R^9)_2$ 이고; R^{19} 가 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 VI의 화합물이다.
- [0228] 화학식 VI의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 R^2 가 $-R^8-OR^9$ 이고; R^{4a} 및 R^{4b} 가 함께 알킬리덴 또는 할로알킬리덴을 형성하고; R^5 가 알킬이고; R^6 이 수소이고; R^7 이 수소이고; R^{13} 이 $-R^8-OR^9$ 이고; R^{19} 가 $-R^8-N(R^9)C(O)R^9$ 이고; 각각의 R^8 이 독립적으로 직접 결합, 또는 직쇄형 또는 분지형 알킬렌 쇠이고; 각각의 R^9 가 수소 또는 알킬인 화학식 VI의 화합물이다.
- [0229] 화학식 VI의 화합물의 실시양태 중, 또 다른 실시양태는 N-((1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-4-메틸시클로헥실)아세트아미드인 화학식 VI의 화합물이다.
- [0230] 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 임의의 실시양태, 및 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물의 특정한 R 기에 대해 본원에 기재된 임의의 특정 치환기 세트가 본 발명의 화합물의 다른 실시양태 및/또는 치환기와 독립적으로 결합하여 상기에 구체적으로 기재되지 않은 본 발명의 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시양태 및/또는 특허청구범위에서 임의의 특정한 R 기에 대해 열거된 경우에는, 각각의 개별 치환기가 특정한 실시양태 및/또는 특허청구범위로부터 삭제될 수 있으며, 남아있는 치환기 목록이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려될 것으로 이해되어야 한다.
- [0231] 본 발명의 또 다른 실시양태는 자가면역 질환, 장애 또는 상태, 염증성 질환, 장애 또는 상태, 또는 신생물성 또는 세포 증식성 질환, 장애 또는 상태인 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 상기 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이다.
- [0232] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 특발성 폐 섬유증, 염증성 장 질환, 류마티스 관절염, 스틸병, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선 및 전신 경화증으로부터 선택된 자가면역 질환, 장애 또는 상태인 것이다.
- [0233] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 크론병 및 궤양성 결장염으로부터 선택된 염증성 장 질환인 것이다.
- [0234] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 급성 호흡 곤란 증후군, 알레르기성 비염, 알츠하이머병, 천식, 안구 염증성 질환, 아토피성 피부염, 방광 통증 증후군/ 간질성 방광염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 예컨대 기종성, 기관지염 및 알파 1 항-트립신 결핍 관련된 COPD; 피부 접촉성 과민증, 습진, 호산구성 위장 장애, 섬유근육통, 통풍, 간 섬유증, 과민성 장 증후군, 허혈성 재관류 질환, 신장 섬유증, 궤장염, 파킨슨병, 수술후 염증, 혈청음성 척추관절염 및 혈관염으로부터 선택된 염증성 질환, 장애 또는 상태인 것이다.
- [0235] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 알레르기성 결막염, 안구 건조, 및 포도막염으로부터 선택된 안구 염증성 질환인 것이다.
- [0236] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 라이터 증후군으로부터 선택된 혈청음성 척추관절염 증인 것이다.
- [0237] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 베게너 육아종증, 결절성 다발동맥염, 백혈구과괴성 혈관염, 처그-스트라우스 증후군, 한랭글로불린혈증성 혈관염, 및 거대 세포 동맥염으로부터 선택된 혈관염인 것이다.

- [0238] 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 그를 치료하는 방법의 또 다른 실시양태는 상기 질환, 장애 또는 상태가 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호염기구성 백혈병, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 과다호산구증가증 증후군, 비만세포증 및 혈소판혈증으로부터 선택된 신생물성 또는 세포 증식성 질환, 장애 또는 상태인 것이다.
- [0239] 본 발명의 또 다른 실시양태는 SHIP1 활성을 조절하는데 있어서의 시험 화합물의 효능을 결정하는 시험관내 또는 생체내 검정에서 표준물 또는 대조군으로서 본 발명의 화합물을 사용하는 방법이다.
- [0240] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 1개 이상의 원자를 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체함으로써 동위원소-표지된다. 이러한 동위원소-표지된 (즉, 방사성표지된) 본 발명의 화합물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 각각 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 를 포함한다. 이들 동위원소-표지된 화합물은, 예를 들어 SHIP1 조절을 위한 작용 부위 또는 작용 방식을 특성화하거나, 또는 SHIP1 조절을 위한 약리학상 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화도를 특성화함으로써 화합물의 효능을 결정 또는 측정하는 것을 돕는데 유용할 것이다. 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 가 혼입의 용이성 및 즉각적인 검출 수단의 측면에서 이 목적을 위해 특히 유용하다.
- [0241] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, ^2H 로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체내 반감기의 증가 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특성의 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다.
- [0242] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해, 또는 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0243] 다른 실시양태에서, 본 발명의 바람직한 입체화학은 화학식 I의 화합물을 예로서 사용하여 하기에 제시되어 있다.
- [0244] <화학식 I>



- [0245] 본 발명의 화합물의 구체적 실시양태는 본 발명의 화합물의 제조예에 보다 상세히 기재되어 있다.
- [0246] 본 발명의 화합물의 유용성 및 시험
- [0248] 상기 본 발명의 화합물은 SHIP1 조절제로서의 활성 및 광범위한 치료 용도에 걸친 유용성을 가지고, SHIP1 조절로부터 이익을 얻을 수 있는 임의의 다양한 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 질환, 장애 또는 상태는 자가면역 질환, 예컨대 특발성 폐 섬유증, 염증성 장 질환 (크론병 및 궤양성 결장염 포함), 류마티스 관절염, 스틸병, 쇼그렌 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 건선 및 전신 경화증; 염증성 질환, 예컨대 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 알레르기성 비염, 알츠하이머병, 천식, 안구 염증성 질환 (알레르기성 결막염, 안구 건조 및 포도막염 포함), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 예컨대 기종성, 기관지염성, 및 알파 1 항-트립신 결핍으로 인한 COPD, 아토피성 피부염, 피부 접촉성 과민증, 습진, 호산구성 위장 장애, 섬유근육통, 통풍, 간 섬유증, 과민성 장 증후군, 방광 통증 증후군/간질성 방광염, 수술후 염증, 허혈성 재관류 질환, 신장 섬유증, 췌장염, 파킨슨병, 혈청음성 척추관절병증 (강직성 척추염, 건선성 관절염, 및 라이

터 증후군 포함) 및 혈관염 (베게너 육아종증, 결절성 다발동맥염, 백혈구과괴성 혈관염, 처그-스트라우스 증후군, 한랭글로불린혈증성 혈관염 및 거대 세포 동맥염 포함); 및 신생물성 질환 또는 다른 세포 증식성 장애, 예컨대 급성 골수 백혈병, 만성 골수 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 호염기구성 백혈병, 피부 T-세포 림프종, 세자리 증후군, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 과다호산구증가증성 증후군, 비만세포증 및 혈소판혈증을 포함한다 (그러나 이에 제한되지는 않음).

[0249] SHIP1 조절제로서의 본 발명의 화합물의 유효성은 실시예 39-42에서 기재된 검정을 비롯한 임의의 다수의 공지된 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0250] 본 발명의 제약 조성물 및 투여

[0251] 투여의 목적을 위해, 본 발명의 화합물은 제약 조성물로서 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 본 발명의 1종 이상의 화합물을 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제와 조합하여 포함한다. 화합물은 조성물 중에 특정한 장애를 치료하는데 효과적인 양, 즉 SHIP1 조절 활성을 달성하는데 충분하고 바람직하게는 환자에게 허용되는 독성을 갖는 양으로 존재한다. 전형적으로, 본 발명의 제약 조성물은 투여 경로에 따라 화합물을 투여량 당 0.1 mg 내지 250 mg, 보다 전형적으로 1 mg 내지 60 mg의 양으로 포함할 수 있다. 적절한 농도 및 투여량은 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0252] 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제는 통상의 기술자에게 친숙하다. 액체 용액으로서 제제화된 조성물을 위해, 허용되는 담체 및/또는 희석제는 염수 및 멸균수를 포함하고, 임의로 항산화제, 완충제, 정박테리아제 및 다른 통상의 첨가제를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 본 발명의 화합물에 더하여 희석제, 분산제 및 표면 활성제, 결합제, 및 운환제를 함유하는, 환제, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화될 수 있다. 통상의 기술자는 상기 화합물을 적절한 방식으로, 및 허용되는 실시, 예컨대 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Pub. Co., N.J. current edition)]에 개시된 것들을 따라 추가로 제제화할 수 있다.

[0253] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 일반적으로 SHIP1을 조절하는 방법, 보다 구체적으로는 상기 논의된 바와 같은 질환, 장애 및 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 본 발명의 화합물을 포유동물, 바람직하게는 인간에게 상태를 치료하기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 이 문맥에서, "치료하다"는 예방적 투여를 포함한다. 이러한 방법은 본 발명의 화합물을 바람직하게는 상기 논의된 바와 같은 제약 조성물의 형태로 전신 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 전신 투여는 경구 및 비경구 투여 방법을 포함한다. 경구 투여를 위해, 적합한 제약 조성물은 분말, 과립, 환제, 정제, 및 캡슐 뿐만 아니라 액체, 시럽, 현탁액, 및 에멀전을 포함한다. 이들 조성물은 또한 향미제, 보존제, 현탁화제, 증점제 및 유화제, 및 다른 제약상 허용되는 첨가제를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위해, 본 발명의 화합물은 완충제, 항산화제, 정박테리아제, 및 이러한 용액 중에 통상적으로 사용되는 다른 첨가제를 함유할 수 있는 수성 주사 용액 중에 제조될 수 있다.

[0254] 본 발명의 화합물의 제조

[0255] 하기 반응식은 발명의 내용란에 상기 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 즉 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 예시한다.

[0256] 본 발명의 화합물은 실시예에 보다 상세히 기재된 방법을 포함하는 공지된 유기 합성 기술에 의해 제조할 수 있다. 일반적으로, 화학식 I의 화합물은, 달리 나타내지 않는 한 모든 치환기가 상기 정의된 바와 같은 것인 하기 반응식에 의해 제조할 수 있다. 하기 반응식에 일반적으로 도시되지 않을 지라도, 통상의 기술자는 적절한 보호기 전략이 화학식 I의 화합물을 제조하는데 유용할 것임을 이해할 것이다. 보호기 방법론은 통상의 기술자에게 익히 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (2006), 4th Ed. Wiley] 참조).

[0257] 또한, 통상의 기술자는 본 발명의 화합물을 유사한 방법에 의해, 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 또는 미국 특허 번호 6,635,629 및 7,601,874에 개시된 유사한 방법에 의해 제조할 수 있을 것으로 이해된다. 통상의 기술자는 또한 하기 구체적으로 예시되지 않은 본 발명의 다른 화합물을, 적절한 출발 성분을 사용하고 필요에 따라 합성 파라미터를 변형시킴으로써 하기 기재된 바와 유사한 방식으로 제조될 수 있을 것임을 이해한다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 랭커스터 신테시스, 인크.(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브리지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), TCI 및 플루오로켄 유에스에이(Fluorochem USA) 등과 같은 공급원으로부터 입수할 수 있거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 공급원에 따라 합성할 수 있거나 (예를 들어, 문헌 [Smith, M.B. and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th edition (Wiley, 2007)참조), 또는 본원에 기재된 바와 같이 제조

할 수 있다. 특정 출발 물질 또는 그의 염은 미국 특허 번호 6,635,629 및 7,601,874 (관련 개시내용은 또는 본원에 참고로 포함됨)에 개시된 방법에 따라 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0258] 또한, 하기 설명에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능한 것으로 이해된다.

[0259] 또한, 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의 보호된 유도체가 그 자체로서 약리 활성을 보유하지 않을 수 있지만, 이들이 포유동물에게 투여되고, 그 후에 신체 내에서 대사되어 약리적으로 활성인 본 발명의 화합물을 형성할 수 있음을 인지할 것이다. 따라서 이러한 유도체는 "전구약물"로서 기재될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 전구약물은 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0260] 입체화학 없이 도시될지라도, 통상의 기술자는 하기 일반적 반응식에 도시된 화합물이 또한 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용함으로써, 예컨대 입체선택적 시약, 키랄 출발 물질 및 상 전이 촉매의 사용에 의해 광학적으로 순수한 형태로 제조될 수 있다는 것을 인지할 것이다.

[0261] 약어

[0262] 하기 약어는 하기 일반적 반응식 및 실시예에서 사용될 수 있다:

[0263] Ac₂O 아세트산 무수물;

[0264] AcOH 아세트산;

[0265] AlMe₃ 트리메틸알루미늄;

[0266] Boc tert-부톡시카르보닐;

[0267] BH₃ · THF 보란 테트라히드로푸란 착물;

[0268] BnBr 벤질 브로마이드;

[0269] Bu₃SnH 트리부틸주석 히드라이드;

[0270] n-BuLi n-부틸 리튬;

[0271] t-BuOOH tert-부틸 히드رو퍼옥시드;

[0272] CDI 1,1'-카르보닐디이미다졸;

[0273] d 일;

[0274] DABCO 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄;

[0275] DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔;

[0276] DCC N,N'-디시클로헥실카르보디이미드;

[0277] DCE 디클로로에탄;

[0278] DIAD 디이소프로필 아조디카르복실레이트;

[0279] 디글림(Diglyme) 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르;

[0280] DIPEA/DIEA N,N-디이소프로필에틸아민;

[0281] DMAP 4-디메틸아미노피리딘;

[0282] DMF N,N-디메틸포름아미드;

[0283] DMSO 디메틸 술폭시드;

[0284] DPPA 디페닐포스포릴 아지드;

[0285] Et₂O 디에틸 에테르;

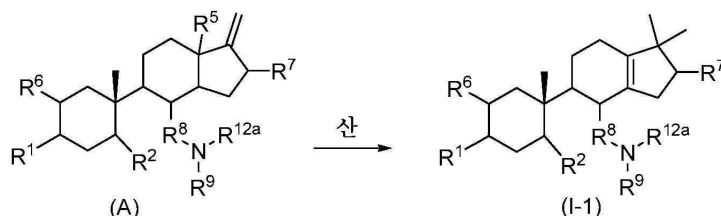
[0286] Et₃N 트리에틸아민;

- [0287] EtNCO 에틸 이소시아네이트;
- [0288] EtOAc 에틸 아세테이트;
- [0289] EtOH 에탄올;
- [0290] h 시간;
- [0291] H₂/Pd/C 목탄 상 팔라듐 상 수소;
- [0292] H₂NMe · HCl 메틸아민 히드로클로라이드;
- [0293] HBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트;
- [0294] IBX 2-아이오독시벤조산 산;
- [0295] Imid 이미다졸;
- [0296] i-PrOH 이소-프로판올;
- [0297] Imid. 이미다졸;
- [0298] KO^tBu 포타슘 tert-부톡시드;
- [0299] LiAlH₄/LAH 수소화알루미늄리튬;
- [0300] LiEt₃BH 리튬 트리에틸보로히드라이드 (슈퍼 히드라이드);
- [0301] m-CPBA/MCPBA 메타-클로로퍼옥시벤조산;
- [0302] m 분;
- [0303] MeCN 아세토니트릴;
- [0304] MeI 메틸 아이오다이드;
- [0305] MeNCS 메틸 이소시아네이트;
- [0306] 2-MePhCO₂H o-톨루산;
- [0307] 3-MePhCO₂H m-톨루산;
- [0308] 4-MePhCO₂H p-톨루산;
- [0309] Me₄Phen 3,4,7,8-테트라메틸-[1,10]-페난트롤린;
- [0310] MeOCH₂PPh₃Cl 메톡시메틸 트리페닐포스포늄 클로라이드;
- [0311] MeOH 메탄올;
- [0312] MePPh₃Br 메틸 트리페닐포스포늄 브로마이드;
- [0313] MeSO₃SiMe₃ 트리메틸실릴메탄술포네이트;
- [0314] MsCl 메실 클로라이드;
- [0315] MW 마이크로웨이브;
- [0316] NaOMe 아세트산나트륨;
- [0317] NaSEt 소듐 에탄티올레이트;
- [0318] NaBH(OAc)₃ 소듐 트리아세톡시보로히드라이드;
- [0319] n-BuLi n-부틸리튬;

- [0320] NMO N-메틸모르폴린 N-옥시드;
- [0321] NMP N-메틸-2-피롤리돈;
- [0322] NMR 핵 자기 공명;
- [0323] pTsNHNH₂ 파라-톨루엔술포닐 히드라지드;
- [0324] PCC 피리디늄 클로로크로메이트;
- [0325] Pd/C 목탄 상 팔라듐 금속;
- [0326] PhCO₂H 벤조산;
- [0327] PPh₃ 트리페닐포스핀;
- [0328] Ph₃PMeBr 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드;
- [0329] PhMe 톨루엔;
- [0330] PivCl 트리메틸아세틸 클로라이드;
- [0331] POCl₃ 포스포릴 클로라이드;
- [0332] PTSA/PTSA.H₂O 파라-톨루엔술포산/파라-톨루엔술포산 1수화물;
- [0333] PyBOP 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트;
- [0334] Pyr 피리딘;
- [0335] SEMCl 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드;
- [0336] SEM 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸;
- [0337] TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드;
- [0338] TBDPS tert-부틸디페닐실릴;
- [0339] TBDPS tert-부틸디페닐실릴;
- [0340] TBDPSCl tert-부틸디페닐실릴 클로라이드;
- [0341] TBS/TBDMS tert-부틸디메틸실릴;
- [0342] TBSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드;
- [0343] TBTU O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트;
- [0344] TEA 트리에틸아민;
- [0345] TFA 트리플루오로아세트산;
- [0346] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물;
- [0347] THF 테트라히드로푸란;
- [0348] TLC 박층 크로마토그래피;
- [0349] TMSOTf 트리메틸실릴 트리플레이트;
- [0350] TPAP 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트;
- [0351] TPSH 2,4,6-트라이소프로필벤젠술포닐 히드라지드; 및
- [0352] 바조(VAZO)® 1,1'-아조비스(시클로헥산카르보닐트릴).
- [0353] A. 화학식 I의 화합물의 제조

[0354] 화학식 I-1의 화합물은, R^{4a} 및 R^{4b} 가 각각 메틸이고, R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고, R^3 이 $-R^8-N(R^9)-R^{12}$ 이고, 여기서 R^8 및 R^9 가 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고, R^{12a} 가 임의로 치환된 헤테로시클릴인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물이고, 반응식 1A에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 화학식 I의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, R^{12a} 는 임의로 치환된 헤테로시클릴, 바람직하게는 피페리디닐, 피페라지닐 또는 모르폴리닐임).

[0355] <반응식 1A>



[0356]

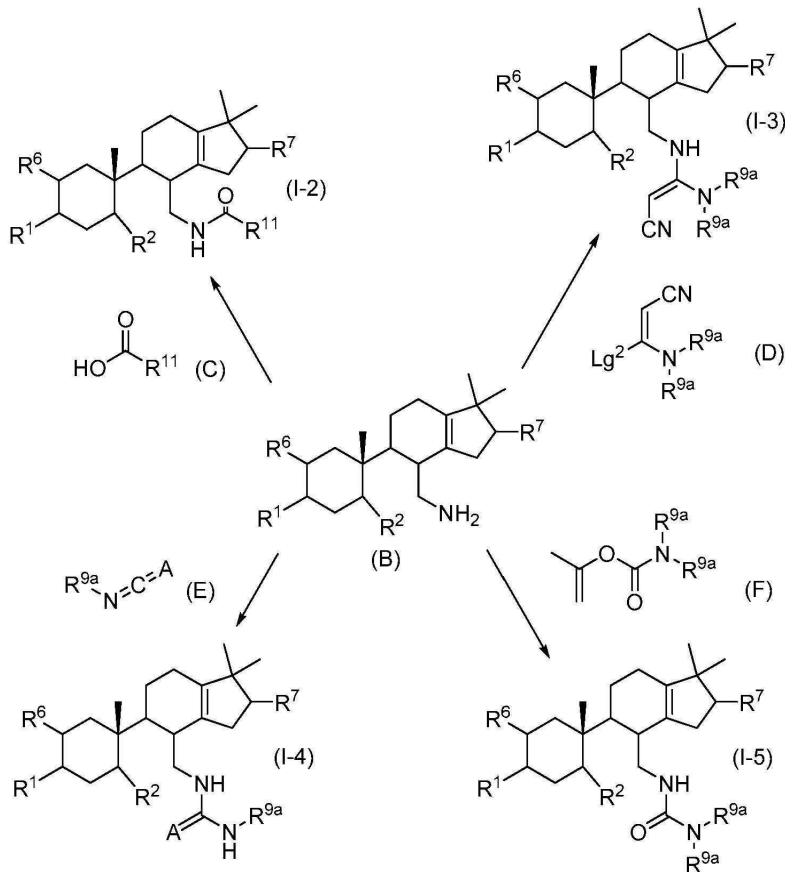
[0357] 화학식 A의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0358] 일반적으로, 화학식 I-1의 화합물은, 반응식 1A에 상기 기재된 바와 같이, 화학식 A의 화합물을 산, 바람직하게는 HCl로 처리하여 화학식 I-1의 화합물을 형성함으로써 제조된다.

[0359] B. 화학식 I-2, I-3, I-4 및 I-5의 화합물의 제조

[0360] 화학식 I-2, I-3, I-4 및 I-5의 화합물은, R^{4a} 및 R^{4b} 가 함께 메틸렌을 형성하고, R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고, R^3 이 $-R^8-N(R^9)C(O)R^{11}$, $-R^8-N(R^9)C(=NCN)N(R^{9a})_2$, $-R^8-N(R^9)C(O)N(R^{9a})_2$ 또는 $-R^8-N(R^9)C(S)N(R^{9a})_2$ 이고, 여기서 각각의 R^8 , 각각의 R^9 , 각각의 R^{9a} 및 R^{11} 이 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같은 것인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물이고, 반응식 1A에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{9a} 및 R^{11} 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 바와 같고, A는 산소 또는 황이고, Lg^2 는 이탈기, 예컨대 티오메틸임).

[0361] <반응식 1B>



[0362]

[0363] 화학식 B의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 C, D, E 및 F의 화합물은 상업적으로 입수가가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.


[0364] 일반적으로, 화학식 I-2의 화합물은, 반응식 1B에 상기 기재된 바와 같이, 화학식 B의 화합물을 적합한 조건 하에 화학식 C의 화합물로 처리하여, 예컨대 비양성자성 용매 중에서 커플링 시약으로 처리하여 화학식 I-2의 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다.

[0365] 화학식 I-3의 화합물은, 반응식 1B에 상기 기재된 바와 같이, 화학식 B의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 촉진제 또는 촉매와 함께 화학식 D의 화합물로 처리하여 화학식 I-3의 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다.

[0366] 화학식 I-4의 화합물은, 반응식 1B에 상기 기재된 바와 같이, 화학식 B의 화합물을 비양성자성 용매 중에서 A가 산소인 화학식 E의 화합물로 처리하여 A가 산소인 화학식 I-4의 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다. 대안적으로, 화학식 B의 화합물은 비양성자성 용매 중에서 A가 황인 화학식 E의 화합물로 처리하여 A가 황인 화학식 I-4의 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다.

[0367] 화학식 I-5의 화합물은, 반응식 1B에 상기 기재된 바와 같이, 화학식 B의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 화학식 F의 화합물로 처리하여 화학식 I-5의 화합물을 수득함으로써 제조될 수 있다.

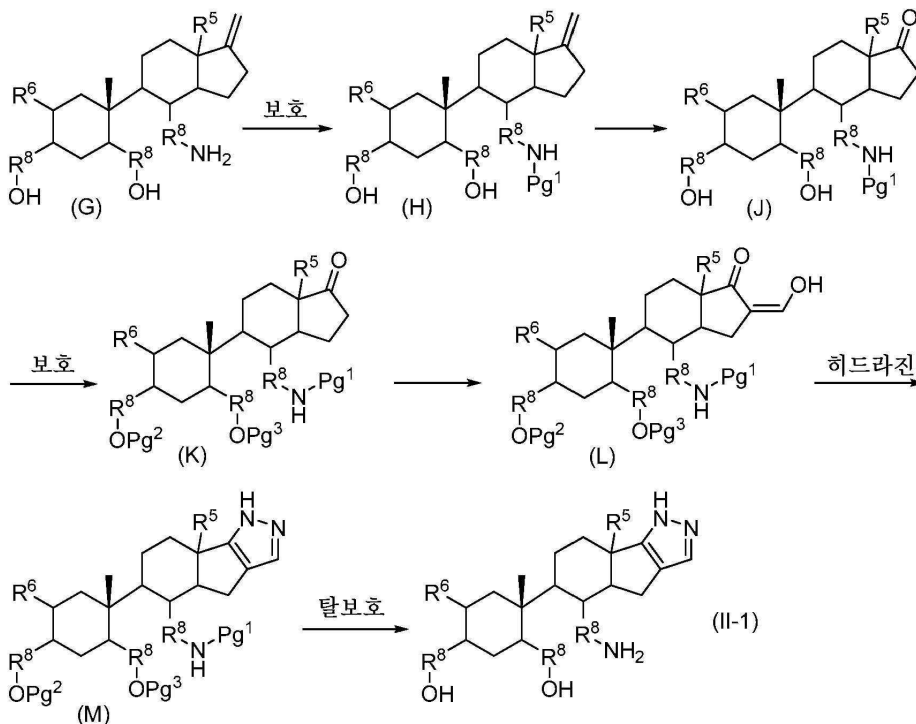
[0368] C. 화학식 II-1의 화합물의 제조

[0369] 화학식 II-1의 화합물은, R¹ 및 R²가 각각 -R⁸-OH이고, R¹³이 -R⁸-NH₂이고,  이 융합된 피라졸릴 고리인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물이고, 반응식 2A에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R⁵, R⁶ 및 각각의 R⁸은 화학식 II의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, Pg¹은 질소-보호기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐이고, Pg² 및 Pg³은 산소-보호기, 예컨대, 비제한적으로 tert-부틸디메틸실

릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 아세틸로부터 선택됨).

[0370]

<반응식 2A>



[0371]

[0372]

화학식 G의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다.


[0373]

일반적으로, 화학식 II-1의 화합물은, 반응식 2A에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 G의 화합물을 표준 질소-보호 조건 하에 처리하여, 예컨대 염기성 조건 하에 적절한 질소-보호기로 처리하여 화학식 H의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 가오존분해 조건 하에 산화시켜 화학식 J의 화합물을 수득함으로써 제조된다. 이어서, 화학식 J의 화합물을 표준 산소-보호 조건 하에 처리하여, 예컨대 화학식 J의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-보호기로 처리하여 화학식 K의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 K의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 포르산 에스테르, 예컨대 에틸 포르메이트로 처리하여 화학식 L의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 양성자성 용매 중에서 히드라진으로 처리하여 화학식 M의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 M의 화합물을 통상의 기술자에게 공지된 표준 조건 하에 탈보호시켜 화학식 II-1의 화합물을 수득한다.

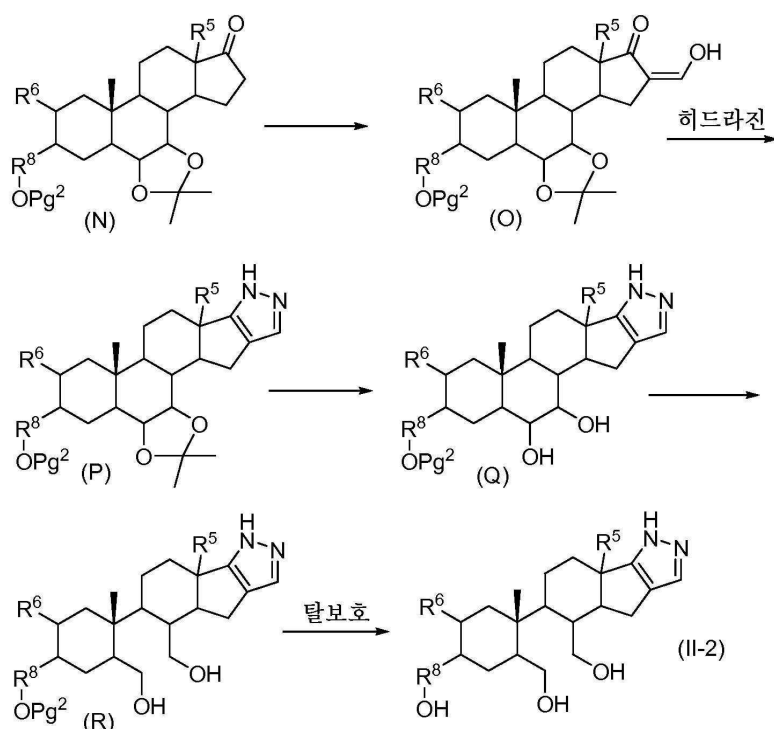
[0374]

D. 화학식 II-2의 화합물의 제조

[0375]

화학식 II-2의 화합물은, R¹이 -R⁸-OH이고, R² 및 R¹³이 각각 -CH₂-OH이고, 이 융합된 피라졸릴 고리인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물이고, 반응식 2B에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R⁵, R⁶ 및 R⁸은 화학식 II의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, Pg²는 산소-보호기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 아세틸임).

[0376] <반응식 2B>




[0377]

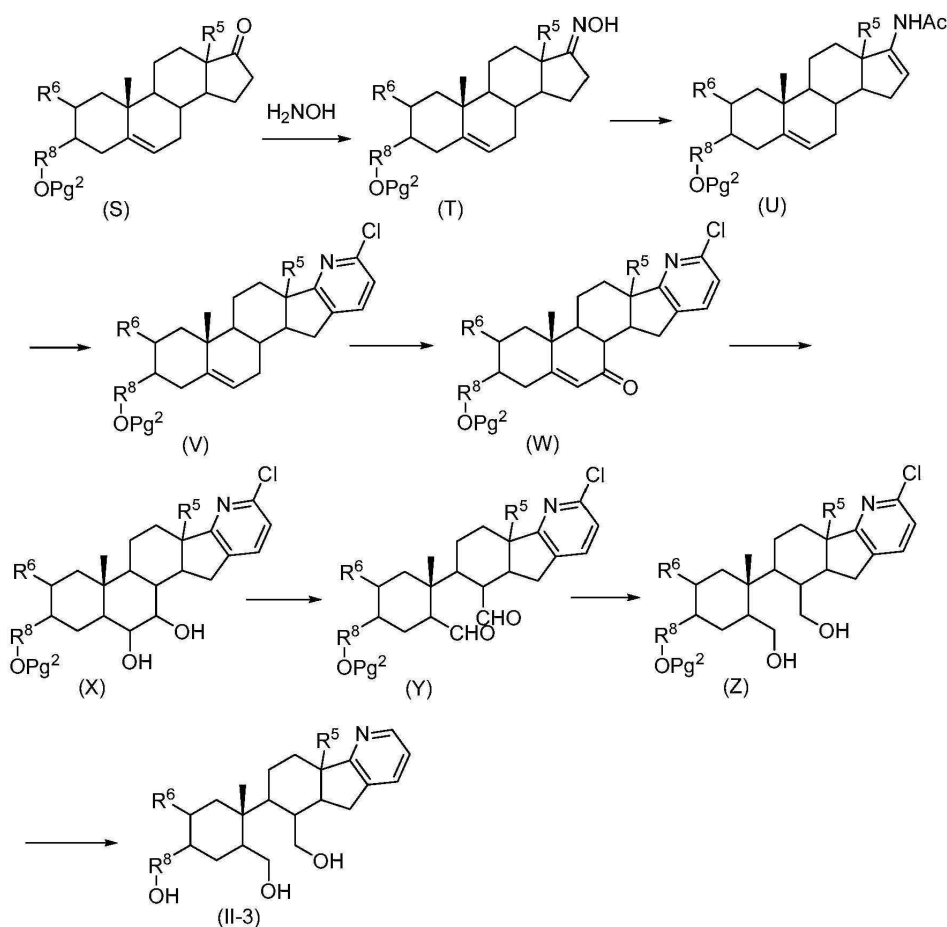
[0378] 화학식 N의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다.

[0379] 일반적으로, 화학식 II-2의 화합물은, 반응식 2B에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 N의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 포르산 에스테르, 예컨대 에틸 포르메이트로 처리하여 화학식 O의 화합물을 획득하고, 이어서 이를 양성자성 용매 중에서 히드라진으로 처리하여 화학식 P의 화합물을 획득함으로써 제조된다. 이어서, 화학식 P의 화합물을 통상의 기술자에게 공지된 표준 조건 하에 탈보호시켜 화학식 Q의 화합물을 획득한다. 화학식 Q의 화합물을 THF 중에서 과아이오딘산나트륨으로 처리하여 디올을 산화적으로 절단함으로써 디알데히드 중간체를 획득하고, 이어서 이를 THF 중에서 수소화붕소나트륨을 사용하여 환원시켜 화학식 R의 화합물을 획득하고, 이어서 이를 표준 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 탈보호하여 화학식 II-2의 화합물을 획득한다.

[0380] E. 화학식 II-3의 화합물의 제조

[0381] 화학식 II-3의 화합물은, R¹이 -R⁸-OH이고, R² 및 R¹³이 각각 -CH₂-OH이고, 이 융합된 피리디닐 고리인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 II의 화합물이고, 반응식 2C에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R⁵, R⁶ 및 R⁸은 화학식 II의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, Ac는 아세틸이고, Pg² 및 Pg³은 독립적으로 산소-보호기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 피발로일로부터 선택됨).

[0382] <반응식 2C>



[0383]

[0384] 화학식 S의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다.

[0385]

일반적으로, 화학식 II-3의 화합물은, 반응식 2C에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 S의 화합물을 양성자성 용매 중에서 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리하여 화학식 T의 화합물을 수득함으로써 제조된다. 화학식 T의 화합물을 환원성 아세틸화 조건 하에 처리하여, 예컨대 비양성자성 용매 중에서 포스포릴 클로라이드로 처리하여 화학식 U의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 산성 조건 하에 축합시켜 화학식 V의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 V의 화합물을 알릴계 산화 조건, 예컨대 촉매 및 퍼옥시드의 존재 하에 산화시켜 화학식 W의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 표준 조건 하에 히드로붕소화시켜 화학식 X의 화합물을 수득한다. 화학식 X의 화합물을 THF 중에서 과아이오딘산나트륨으로 처리하여 디올을 산화적으로 절단함으로써 디알데히드 중간체 (Y)를 수득하고, 이어서 이를 THF 중에서 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 화학식 Z의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 표준 촉매 수소화 조건에 대해 처리하여, 예컨대 수소 하의 목탄 상 팔라듐 금속을 사용하여 클로를 제거하고, 이어서 보호기를 표준 조건 하에 제거하여 화학식 II-3의 화합물을 수득한다.

[0386]

대안적으로, 화학식 Z의 화합물을 표준 산소-보호 조건 하에 처리하여 R^2 가 $-CH_2-OPg^1$ 이고, R^{13} 이 $-CH_2-OH$ 인 화학식 II의 화합물을 수득할 수 있고, 이어서 이를 표준 이탈기 형성 조건 하에 처리하여, 예컨대 화학식 G의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-활성화기로 처리하여 R^2 가 $-CH_2-OPg^1$ 이고, R^{13} 이 $-CH_2-OLg^1$ 이고, 여기서 Lg^1 이 이것이 부착되어 있는 산소와 함께 이탈기를 형성하는 관능기, 예컨대 메실 또는 토실인 화합물을 수득할 수 있다. 이어서, 이러한 화합물을 비양성자성 용매 중에서 적절한 친핵성 아지드로 처리하여 R^{13} 이 $-CH_2-N_3$ 인 화합물을 수득할 수 있다. 이러한 화합물을 추가로 환원시켜 R^1 이 $-R^8-OH$ 이고, R^2 가 $-CH_2OH$ 이고, R^{13} 이 $-CH_2NH_2$ 인 화합물을 형성할 수 있다.

A

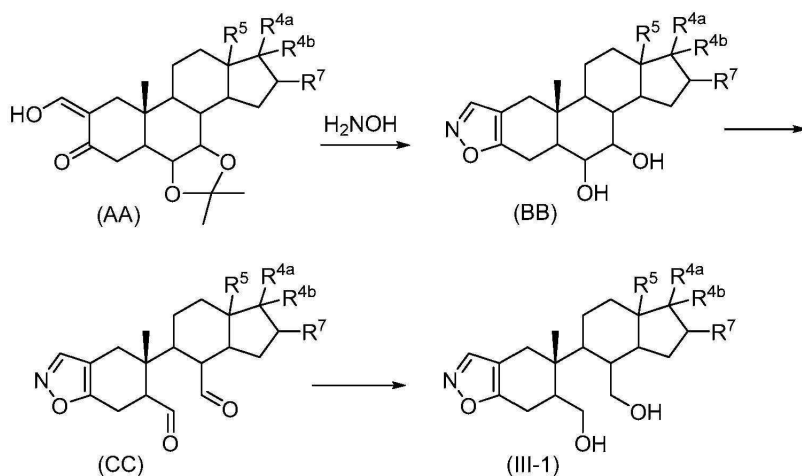
[0387] 이 다른 임의로 치환된 융합된 헤테로시클릴 고리 또는 다른 임의로 치환된 융합된 헤테로아릴 고리인 화학식 II의 화합물은 상기 기재된 바와 유사한 방식으로 제조될 수 있다.

[0388] F. 화학식 III-1의 화합물의 제조

B

[0389] 화학식 III-1의 화합물은, R^2 및 R^{13} 이 각각 $-CH_2-OH$ 이고, 이 융합된 이속사졸 고리인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 III의 화합물이고, 반응식 3A에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^{4a} 및 R^{4b} , R^5 및 R^7 은 화학식 III의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같음).

[0390] <반응식 3A>



[0391]

[0392] 화학식 AA의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 또는 화학식 0의 화합물의 제조를 위한 반응식 2B에 상기 개시된 바와 유사한 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다.

[0393] 일반적으로, 화학식 III-1의 화합물은, 반응식 3A에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 AA의 화합물을 축합 조건 하에 양성자성 용매 중에서 히드록실아민 히드로클로라이드로 처리하여 화학식 BB의 화합물을 수득하고, 이어서 THF 중에서 과아이오딘산나트륨으로 처리하여 디올을 산화적으로 절단함으로써 화학식 CC의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 통상의 기술자에게 공지된 표준 절차 하에 환원시켜 화학식 III-1의 화합물을 수득함으로써 제조된다.

[0394] 대안적으로, 화학식 AA의 화합물을 산성 조건 하에 양성자성 용매 중에서 히드라진으로 처리하여 이 융합된 피라졸릴 고리인 화합물을 형성하고, 이어서 이를 아세트산으로 처리하여 상기 화학식 BB의 화합물에 상응하는 융합된-피라졸릴 화합물을 형성할 수 있다. 상기 화학식 BB의 화합물과 유사한 방식으로 추가 처리하여 화학식 CC의 화합물에 상응하는 디알데히드 융합된-피라졸릴 화합물을 형성하고, 이어서 이를 표준 절차 하에 환

B

원시켜 이 융합된 피라졸릴 고리이고, R^2 및 R^{13} 이 둘 다 $-CH_2OH$ 인 화학식 III의 화합물을 수득할 수 있다.

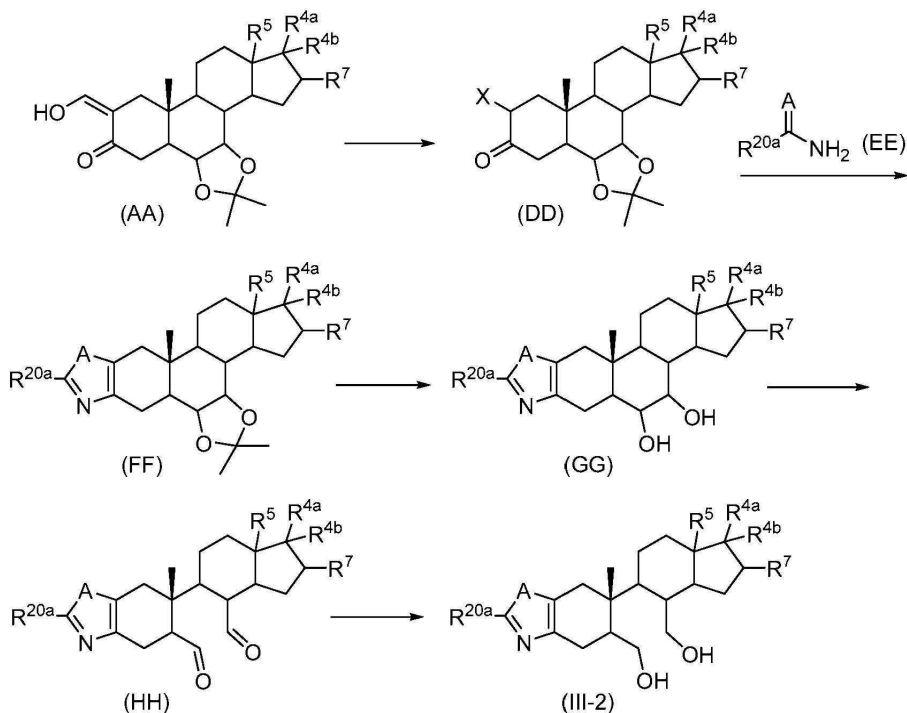
[0395] G. 화학식 III-2의 화합물의 제조

B

[0396] 화학식 III-2의 화합물은, R^2 및 R^{13} 이 각각 $-CH_2-OH$ 이고, 이 융합된 티아졸릴 또는 옥사졸릴 고리인, 발

명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 III의 화합물이고, 반응식 3B에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^{4a} 및 R^{4b} , R^5 및 R^7 은 화학식 III의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, R^{20a} 는 알킬이고, X는 할로, 바람직하게는 브로모 또는 클로로이고, A는 산소 또는 황임).

[0397] <반응식 3B>



[0398]

[0399] 화학식 AA의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 또는 화학식 0의 화합물의 제조에 대해 반응식 2B에 상기 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다.

[0400]

일반적으로, 화학식 III-2의 화합물은, 반응식 3B에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 AA의 화합물을 염기성 조건 하에 할로겐화제, 예컨대 N-브로모숙신이미드로로 처리하여 화학식 DD의 화합물을 수득함으로써 제조된다. 이어서, 화학식 DD의 화합물을 축합 조건 하에 화학식 EE의 화합물로 처리하여 화학식 FF의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 산성 조건 하에 양성자성 용매 중에서 처리하여 화학식 GG의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 THF 중에서 과아이오딘산나트륨으로 처리하여 디올을 산화적으로 절단함으로써 화학식 HH의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 통상의 기술자에게 공지된 표준 절차 하에 환원시켜 화학식 III-2의 화합물을 수득한다.

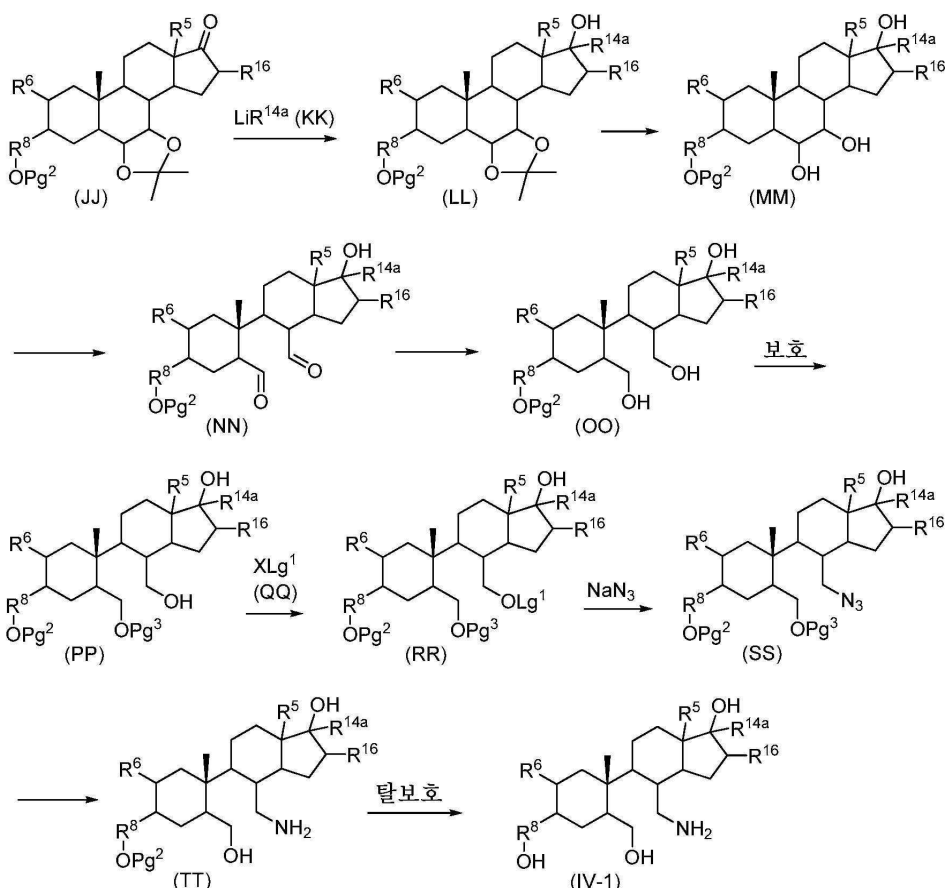
[0401]

H. 화학식 IV-1의 화합물의 제조

[0402]

화학식 IV-1의 화합물은, R^1 이 $-R^8-OH$ 이고, R^2 가 $-CH_2OH$ 이고, R^{13} 이 $-CH_2NH_2$ 이고, R^{14} 가 알킬닐, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, R^{15} 가 $-OH$ 인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 IV의 화합물이고, 반응식 4A에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^5 , R^8 및 R^{16} 은 화학식 IV의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, R^{14a} 는 알킬닐, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, Pg^2 및 Pg^3 은 각각 독립적으로 산소-보호기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 아세틸 또는 피발로일로부터 선택되고, Lg^1 는 이것이 부착되어 있는 탄소와 함께 이탈기를 형성하는 관능기, 예컨대 메실 또는 토실이고, X는 브로모 또는 클로로임).

[0403] <반응식 4A>



[0404]

[0405] 화학식 JJ의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다. 화학식 KK 및 QQ의 화합물은 상업적으로 입수가가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0406]

일반적으로, 화학식 IV-1의 화합물은, 반응식 4A에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 JJ의 화합물을 표준 친핵성 첨가 조건 하에 화학식 KK의 리튬 화합물로 처리하여, 예컨대 비양성자성 용매 중에서 적절한 리튬 종으로 처리하여 화학식 LL의 화합물을 수득함으로써 제조된다. 이어서, 화학식 LL의 화합물을 아세트산으로 처리하여 아세트나이드 기를 제거함으로써 화학식 MM의 화합물을 수득한다. 비양성자성 용매, 예컨대 THF 중에서 과아이오딘산나트륨과 반응시켜 디올을 산화적으로 절단함으로써 화학식 NN의 화합물을 수득한다. 알데히드 기를 수소화붕소나트륨 환원시켜 화학식 OO의 화합물을 수득한다. 표준 조건 하에 1급 히드록실 중 1개를 선택적으로 보호하여, 예컨대 화학식 OO의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-보호기로 처리하여 화학식 PP의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 PP의 화합물을 표준 이탈기 형성 조건 하에 화학식 QQ의 화합물로 처리하여, 예컨대 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-활성화기로 처리하여 화학식 RR의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 RR의 화합물을 비양성자성 용매, 예컨대 DMF 중에서 아지드화 나트륨과 환원 반응시켜 화학식 SS의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 표준 환원 조건 하에 환원시켜 화학식 TT의 화합물을 수득하고, 이를 추가로 탈보호시켜 화학식 IV-1의 화합물을 수득한다.

[0407]

대안적으로, Pg²가 tert-부틸디페닐실릴인 화학식 LL의 화합물을, 예를 들어 비양성자성 용매 중에서테트라부틸암모늄 플루오라이드로 처리하여 유리 히드록실 화합물을 수득하고, 이어서 이를 아세트산 무수물로 처리하여 Pg²가 아세틸인 화학식 LL의 화합물을 수득할 수 있고, 이를 추가로 반응식 4A에 상기 기재된 바와 유사한 방식으로 처리하여 화학식 IV-1의 화합물을 수득할 수 있다.

[0408]

대안적으로, 화학식 OO의 화합물로부터 Pg² 기를 표준 조건 하에 제거하여, 예컨대 화학식 OO의 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (예를 들어, Pg²가 tert-부틸디페닐실릴인 경우에) 또는 탄산칼륨 (예를 들어, Pg²가

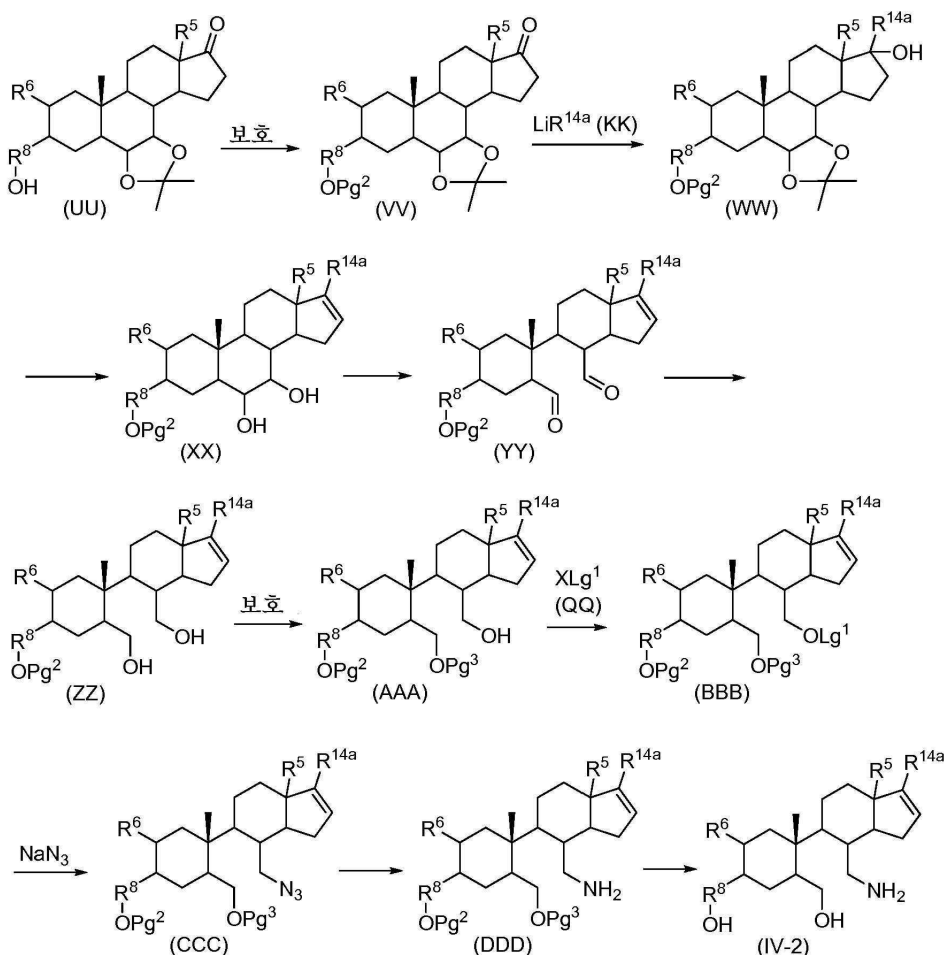
아세틸인 경우에)으로 처리하여 발명의 내용에 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물을 수득한다.

[0409] 화학식 IV-1의 화합물을 표준 조건 하에 파라-톨루엔술포산으로 추가로 처리하여 R^{14} 가 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, R^{15} 가 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합인 화학식 IV의 화합물을 형성할 수 있다.

[0410] I. 화학식 IV-2의 화합물의 제조

[0411] 화학식 IV-2의 화합물은, R^1 이 $-R^8-OH$ 이고, R^2 가 $-CH_2OH$ 이고, R^{13} 이 $-CH_2NH_2$ 이고, R^{14} 가 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, R^{15} 가 R^{16} 이 부착되어 있는 탄소에 대한 직접 결합이고, R^{16} 이 수소인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 IV의 화합물이고, 반응식 4A에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^5 및 R^8 은 화학식 IV의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, R^{14a} 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, Pg^2 및 Pg^3 은 각각 독립적으로 산소-보호기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 아세틸 또는 피발로일로로부터 선택되고, Lg^1 은 이것이 부착되어 있는 산소와 함께 이탈기를 형성하는 관능기, 예컨대 메실 또는 토실이고, X는 브로모 또는 클로로임).

[0412] <반응식 4B>



[0413]

[0414] 화학식 UU의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 7,601,874에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다. 화학식 KK 및 QQ의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 통상의 기술자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0415] 일반적으로, 화학식 IV-2의 화합물은, 반응식 4B에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 UU의 화합물을 표준 산소-보호 조건 하에 보호하여, 예컨대 화학식 UU의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-보호기로 처리하여 화학식 VV의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 표준 친핵성 첨가 조건 하에 화학식 KK의

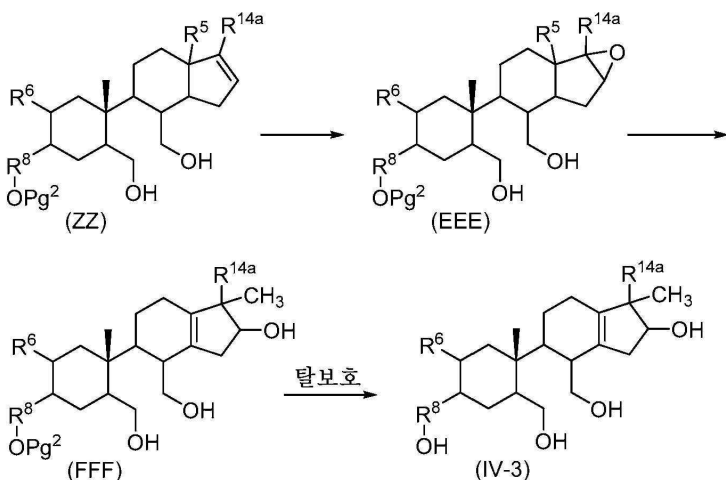
리튬 화합물로 처리하여, 예컨대 비양성자성 용매 중에서 적절한 리튬 종으로 처리하여 화학식 WW의 화합물을 수득하고, 이를 표준 절차 하에 탈보호시켜 화학식 XX의 화합물을 수득함으로써 제조된다. 이어서, 화학식 XX의 화합물을 과아이오딘산나트륨과 반응시켜 화학식 YY의 화합물을 수득한다. 알데히드 기를 수소화붕소나트륨 환원시켜 화학식 ZZ의 화합물을 수득한다. 1급 히드록실 기 중 1개를 표준 조건 하에 선택적으로 보호하여, 예컨대 화학식 ZZ의 화합물을 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-보호기로 처리하여 화학식 AAA의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 AAA의 화합물을 표준 이탈기 형성 조건 하에 화학식 QQ의 화합물로 처리하여, 예컨대 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 적절한 산소-활성화기로 처리하여 화학식 BBB의 화합물을 수득한다. 이어서, 화학식 BBB의 화합물을 비양성자성 용매, 예컨대 DMF 중에서 아지드화나트륨과 반응시켜 화학식 CCC의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 표준 환원 조건 하에 환원시켜 화학식 DDD의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 표준 조건 하에 탈보호시켜 화학식 IV-2의 화합물을 수득한다.

[0416] 대안적으로, 화학식 ZZ의 화합물로부터 Pg^2 기를 표준 조건 하에 제거하여, 예컨대 화학식 ZZ의 화합물을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (예를 들어, Pg^2 는 tert-부틸디페닐실릴임) 또는 탄산칼륨 (예를 들어, Pg^2 는 아세틸임)으로 처리하여 발명의 내용에 상기 정의된 바와 같은 화학식 IV의 화합물을 수득한다.

[0417] J. 화학식 IV-3의 화합물의 제조

[0418] 화학식 IV-3의 화합물은, R^1 이 $-R^8-OH$ 이고, R^2 가 $-CH_2OH$ 이고, R^5 가 C14의 탄소에 대한 직접 결합이고, R^{13} 이 $-CH_2NH_2$ 이고, R^{14} 가 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, R^{15} 가 메틸이고, R^{16} 이 수소인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 IV의 화합물이고, 반응식 4C에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^5 및 R^8 은 화학식 IV의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, R^{14a} 는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, R^{15a} 는 메틸이고, Pg^2 는 산소-보호기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴, 아세틸, 바람직하게는 아세틸로부터 선택됨).

[0419] <반응식 4C>



[0420] 화학식 ZZ의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 본원에 개시된 방법에 의해 제조된다.

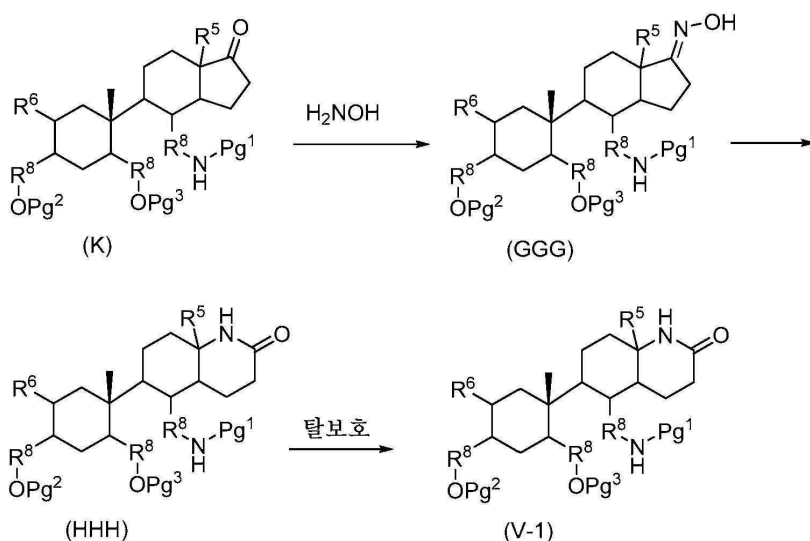
[0422] 일반적으로, 화학식 IV-3의 화합물은, 반응식 4C에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 ZZ의 화합물을 비양성자성 용매 중에서 산화제, 예컨대 메타-클로로퍼옥시벤조산으로 처리하여 화학식 EEE의 화합물을 수득하고, 이어서 이를 아세트산으로 처리하여 화학식 FFF의 화합물을 수득함으로써 제조된다. Pg^2 보호기를 통상의 기술자에게 공지된 표준 절차에 의해 제거하여, 예컨대 양성자성 용매 중에서 탄산칼륨으로 처리하여 화학식 IV-3의 화합물을 수득한다.

[0423] K. 화학식 V-1의 화합물의 제조

[0424] 화학식 V-1의 화합물은, r 이 1이고, R^1 및 R^2 가 각각 $-R^8-OH$ 이고, R^{13} 이 $-R^8-NH_2$ 이고, R^{17} 이 수소이고, R^{18} 이 옥소인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 V의 화합물이고, 반응식 5에 하기 기재된 바와 같이 제조된다

(여기서 R^5 , R^6 및 R^8 은 화학식 V의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, Pg^1 은 질소-보호기, 예컨대 tert-부톡시카르보닐이고, Pg^2 및 Pg^3 은 각각 독립적으로 산소-보호기, 예컨대 이에 제한되지는 않지만 tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디페닐실릴 또는 아세틸로부터 선택됨).

[0425] <반응식 5>



[0426]

[0427] 화학식 K의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 본원에 개시된 방법에 의해 제조된다.

[0428]

일반적으로, 화학식 V-1의 화합물은, 반응식 5에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 K의 화합물을 표준 조건 하에, 예컨대 염기성 조건 하에 비양성자성 용매 중에서 히드록실아민으로 처리하여 화학식 GGG의 화합물을 수득함으로써 제조된다. 이어서, 화학식 GGG의 화합물을 표준 베크만(Beckmann) 재배열 조건 하에, 예컨대 산성 조건 하에 양성자성 용매 중에서 처리하여 화학식 HHH의 화합물을 수득하고, 이를 표준 조건 하에 탈보호시켜 화학식 V-1의 화합물을 수득한다.

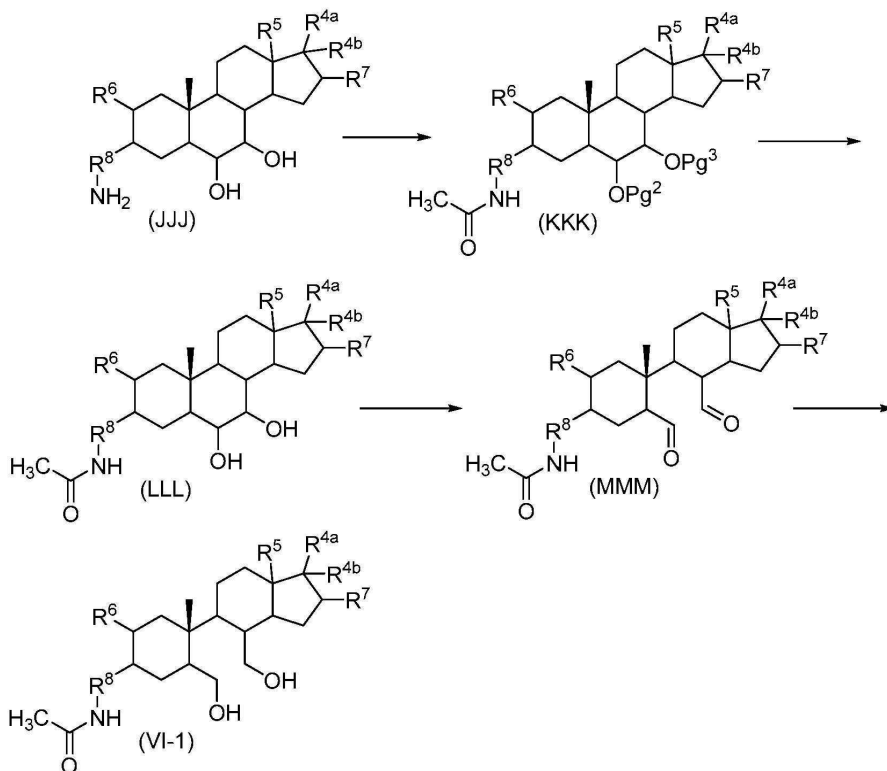
[0429]

L. 화학식 VI-1의 화합물의 제조

[0430]

화학식 VI-1의 화합물은, R^2 및 R^{13} 이 각각 $-CH_2OH$ 이고, R^{19} 가 $-R^8-N(H)C(O)R^9$ 이고, 여기서 R^9 가 화학식 VI의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 것인, 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같은 화학식 VI의 화합물이고, 반응식 6에 하기 기재된 바와 같이 제조된다 (여기서 R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 화학식 VI의 화합물에 대해 발명의 내용에 상기 기재된 바와 같고, Pg^2 및 Pg^3 은 각각 아세틸임).

[0431] <반응식 6>



[0432]

[0433] 화학식 JJJ의 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 미국 특허 번호 6,635,629에 개시된 방법과 유사한 방법에 의해 제조된다.

[0434] 일반적으로, 화학식 VI-1의 화합물은, 반응식 6에 상기 기재된 바와 같이, 먼저 화학식 JJJ의 화합물을 적절한 아세틸화제, 예컨대 아세트산 무수물로 처리하여 화학식 KKK의 화합물을 획득함으로써 제조된다. 화학식 KKK의 화합물 상의 1급 히드록실을 표준 조건 하에, 예컨대 염기성 조건 하에 양성자성 용매 중에서 탈보호시켜 화학식 LLL의 화합물을 획득한다. 이어서, 화학식 LLL의 화합물을 과아이오딘산나트륨과 반응시켜 화학식 MMM의 화합물을 획득한다. 알데히드 기를 수소화붕소나트륨 환원시켜 화학식 VI-1의 화합물을 획득한다.

[0435] 유리 염기 또는 산 형태로 존재할 수 있는, 제조된 바와 같은 본원에 기재된 모든 화합물은 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로의 처리에 의해 그의 제약상 허용되는 염으로 전환시킬 수 있다. 하기 제조된 화합물의 염을 표준 기술에 의해 그의 유리 염기 또는 산 형태로 전환시킬 수 있다. 또한, 산 또는 에스테르 기를 함유하는 본 발명의 모든 화합물은 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 또는 본원에 기재된 방법에 의해 각각 상응하는 에스테르 또는 산으로 전환시킬 수 있다.

[0436] 본원에 개시된 방법에 의해 제조된 본 발명의 대표적인 화합물 (그러나 이에 제한되지는 않음)은 하기 표 1에 열거된 화합물을 포함한다. 이 표에서의 화합물 (Cpd) 번호는 하기 실시예 39-42에서의 화합물 번호에 상응한다 (그러나 하기 실시예 1-38에서의 화합물 번호와는 상응하지 않음).

[0437] <표 1>

화합물 번호	화합물 명칭
화합물 번호 1	N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)니코틴아미드
화합물 번호 2	(1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-디메틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일아미노)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 3	(E)-2-시아노-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-메틸구아니딘
화합물 번호 4	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-(피리딘-3-일)우레아
화합물 번호 5	1-에틸-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)우레아
화합물 번호 6	1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-메틸티오우레아
화합물 번호 7	(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-8a-메틸-2,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 디히드로클로라이드
화합물 번호 8	(4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-6-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸옥타히드로퀴놀린-2(1H)-온
화합물 번호 9	(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(아미노메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인덴노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 10	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 디히드로클로라이드
화합물 번호 11	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인텐-1-올 아세테이트
화합물 번호 12	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올

[0438]

화합물 번호	화합물 명칭
화합물 번호 13	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3-(푸란-2-일)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 14	(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아미노메틸)-3,3b,5'-트리메틸테트라데카히드로스피로[인덴노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 아세테이트
화합물 번호 15	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올
화합물 번호 16	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 17	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올
화합물 번호 18	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올
화합물 번호 19	(1S,2R,4R,5S)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올
화합물 번호 20	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올
화합물 번호 21	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올
화합물 번호 22	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올
화합물 번호 23	((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(히드록시메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]이속사졸-6-일)메탄올
화합물 번호 24	((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-6-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올

[0439]

화합물 번호	화합물 명칭
화합물 번호 25	(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 26	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인텐-1-올
화합물 번호 27	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올
화합물 번호 28	(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-에티닐-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올
화합물 번호 29	(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테트라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 30	(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 31	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올
화합물 번호 32	N-((1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인텐-5-일)-4-메틸시클로헥실)아세트아미드
화합물 번호 33	(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(히드록시메틸)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인데노[1,2-c]피라졸-6-일)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 34	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인텐-1-올
화합물 번호 35	(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-4-메틸시클로헥산올
화합물 번호 36	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인텐-1-올

[0440]

화합물 번호	화합물 명칭
화합물 번호 37	(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-2-올
화합물 번호 38	(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인텐-1-올

[0441]

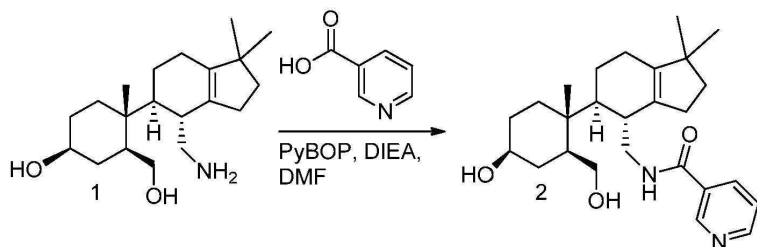
[0442]

하기 실시예는 제한 목적이 아닌 예시 목적으로 제공된다. 요약하면, 하기 실시예는 본 발명의 대표적인 화합

물 및 본 발명의 화합물의 제조에 사용되는 화합물의 합성 뿐만 아니라 그에 대한 대표적인 검정을 개시한다.

[0443] 실시예 1

[0444] N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)니코틴아미드 (화합물 번호 2)의 합성



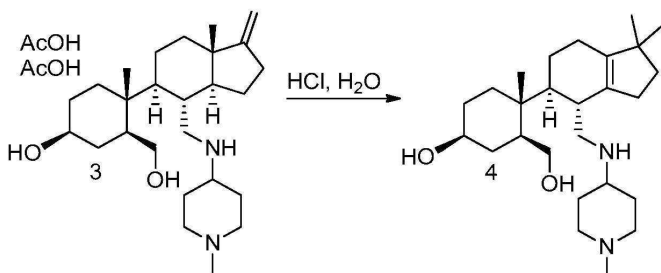
[0445] DMF (1.6 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(아미노메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 1, 53 mg, 0.16 mmol), PyBOP (104 mg, 0.200 mmol) 및 니코틴산 (25 mg, 0.20 mmol)의 용액에 DIEA (0.07 mL, 0.4 mmol)를 첨가하고, 용액을 아르곤 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (5 x 10 mL) 및 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 N-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)니코틴아미드 (화합물 번호 2, 37 mg, 53%)를 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 7.4, 5.3 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 13, 3.6 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.09-3.24 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.13-2.20 (m, 15H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 167.8, 152.6, 148.9, 144.8, 136.8, 135.0, 132.3, 125.2, 71.4, 63.3, 46.7, 44.2, 43.6, 41.6, 40.3, 38.6, 38.2, 35.7, 34.0, 33.0, 32.2, 27.2, 25.7, 20.9, 20.6, 19.9. ES-MS *m/z* 427 ([M+1]⁺).

[0447] 실시예 2

[0448] (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-디메틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일아미노)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 4)의 합성



[0450] 1 N HCl(수성) (6.9 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-메틸-4-((3aS,4R,5S,7aS)-7a-메틸-1-메틸렌-4-((1-메틸피페리딘-4-일)아미노)메틸)옥타히드로-1H-인텐-5-일)시클로헥산을 디아세테이트 (화합물 번호 3, 153 mg, 0.284 mmol)의 용액을 60℃에서 밤새 교반하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 10 N NaOH(수성)를 사용하여 pH 12로 조정하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-1,1-디메틸-4-((1-메틸피페리딘-4-일아미노)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 4, 80 mg, 67%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 3.82 (dd, $J = 11, 2.3$ Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.73 (dd, $J = 12, 2.9$ Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.20-2.20 (m, 22H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 144.3, 135.5, 71.4, 63.4, 55.4, 55.3 (2C), 50.9, 46.7, 46.1, 43.7, 42.4, 40.2, 38.8, 37.7, 35.7, 34.2, 33.1, 32.7, 32.2 (2C), 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 20.0. ES-MS m/z 419 ($[\text{M}+1]^+$).

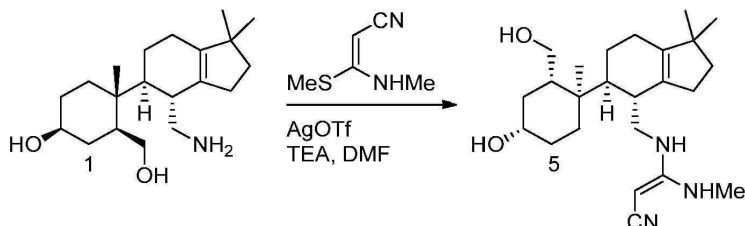
[0452]

[0453]

실시예 3

[0454]

(E)-2-시아노-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-메틸구아니딘 (화합물 번호 5)의 합성



[0455]

[0456]

DMF (2 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(아미노메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 1, 71 mg, 0.22 mmol), S-메틸-N-시아노-N'-메틸-카르바미도 티오에이트 (34 mg, 0.26 mmol), TEA (150 μL , 1.1 mmol) 및 AgOTf (95 mg, 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반한 다음, EtOAc (40 mL) 및 염수 (25 mL)로 희석하였다. 2시간 동안 교반한 후, 층을 분리하고, 수성부를 EtOAc (30 mL)로 추출한 다음, 합한 유기 층을 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (4% 이어서 10% 15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$)를 사용하여 정제하여 (E)-2-시아노-1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-메틸구아니딘 (화합물 번호 5, 57 mg, 64%)을 백색 고체로서 수득하였다.

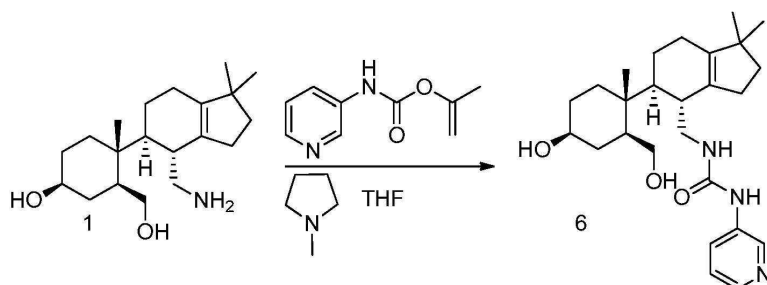
[0457]

[0458]

실시예 4

[0459]

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-(피리딘-3-일)우레아 (화합물 번호 6)의 합성



[0460]

[0461]

THF (1.5 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(아미노메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 1, 61 mg, 0.19 mmol) 및 피리딘-3-일-카르바미도 이소프로페닐 에스테르 (41 mg, 0.23 mmol, 문헌 [Gallou, I. et al., J. Org. Chem., 2005, 70 (17), pp 6960-6963]에 따라 제조됨)의 용액에 1-메틸피롤리딘 (0.02 mL, 0.2 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤 하에 55 $^{\circ}\text{C}$ 로 16시간 동안

가열하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)-3-(피리딘-3-일)우레아 (화합물 번호 6, 67 mg, 80%)를 황색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR

(CD₃OD): δ 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 1.4, 5.0 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 4.8, 8.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 3.1, 11 Hz, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 9.6, 14 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 1.15-2.25 (m, 16H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 157.8, 144.7, 143.3, 140.8, 138.7, 135.1, 127.7, 125.2, 71.4, 63.3, 46.7, 44.1, 43.6, 41.7, 40.3, 38.7, 38.5, 35.6, 33.9, 33.0, 32.2, 27.2, 25.7, 20.9, 20.7, 19.9. ES-MS *m/z* 442 ([M+1]⁺).

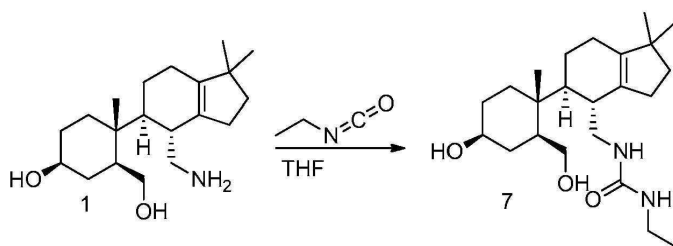
[0462]

[0463]

실시예 5

[0464]

1-에틸-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)우레아 (화합물 번호 7)의 합성



[0465]

[0466]

아르곤 하에 0°C에서 THF (1.6 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(아미노메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 1, 50 mg, 0.16 mmol)의 용액에 에틸 이소시아네이트 (0.03 mL, 0.4 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 1-에틸-3-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)우레아 (화합물 번호 7, 48 mg, 79%)를 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 5.93 (m, 1H), 3.80 (dd, *J* = 2.9, 10 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.18-2.22 (m, 17H), 1.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 161.1, 144.3, 135.4, 71.4, 63.3, 46.7, 44.1, 43.6, 41.4, 40.3, 38.8, 38.6, 35.8, 35.7, 34.0, 33.0, 32.2, 27.3, 25.7, 20.9, 20.7, 19.8, 15.9. ES-MS *m/z* 393 ([M+1]⁺).

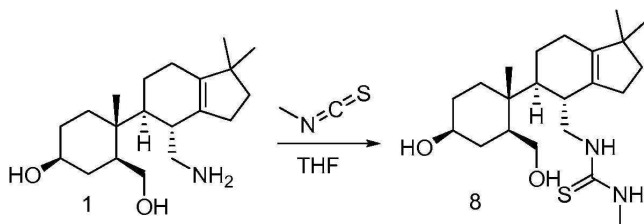
[0467]

[0468]

실시예 6

[0469]

1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-4-일)메틸)-3-메틸티오우레아 (화합물 번호 8)의 합성



[0470]

[0471]

아르곤 하에 THF (1.5 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((4R,5S)-4-(아미노메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-

1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 1, 49 mg, 0.15 mmol)의 용액에 메틸 이소티오시아네이트 (24 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 1-(((4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인텐-4-일)메틸)-3-메틸티오우레아 (화합물 번호 8, 51 mg, 85%)를 무색 발포체로서 수득하였다.

¹H

NMR (CD₃OD): δ 3.80 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 1.18-2.21 (m, 17H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 183.8, 144.6, 135.2, 71.4, 63.4, 46.7, 43.6, 41.3, 40.3, 38.6, 38.0, 35.7, 33.9, 32.9, 32.2, 30.7, 27.3, 25.7, 20.9, 20.8, 19.8. ES-MS *m/z* 395 ([M+1]⁺).

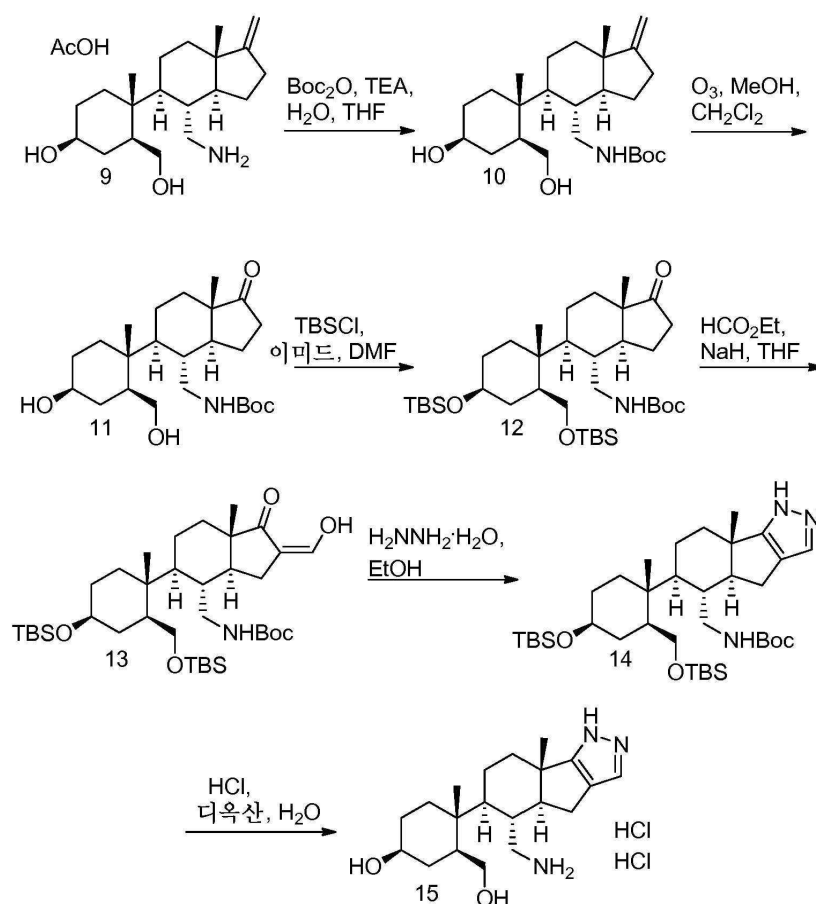
[0472]

[0473]

실시예 7

[0474]

(1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-8a-메틸-2,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 디히드로클로라이드 (화합물 번호 15)의 합성



[0475]

[0476]

A. 10% H₂O/THF (19 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인텐-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 아세테이트 (화합물 번호 9, 1.45 g, 3.80 mmol)의 용액에 TEA (1.17 mL, 8.39 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (912 mg, 4.18 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. EtOAc (25 mL)를 첨가하고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (5 x 15 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인텐-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 10, 1.78 g)를 수득하였다.

[0477]

B. 20% MeOH/CH₂Cl₂ (20 mL) 중 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-

1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 10, 1.78 g)의 현탁액을 -78℃로 냉각시키면서, O₂(g)를 혼합물에 통과시킨 다음, O₃(g)을 -78℃에서 2시간 동안 혼합물에 통과시켰다. 추가의 MeOH (19 mL) 및 CH₂Cl₂ (5 mL)를 첨가하고, O₃(g)을 혼합물을 통해 추가로 40분 동안 통과시킨 다음, O₂(g)의 스트림을 10분 동안 통과시켰다. 혼합물을 디메틸 술피드 (1.4 mL, 19 mmol)로 처리하고, 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 용액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 염수 (4 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:8 CH₂Cl₂/MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 11, 1.45 g, 90%, 2 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0478] C. DMF (6.8 mL) 중 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 11, 1.43 g, 3.38 mmol)의 용액에 이미다졸 (644 mg, 9.46 mmol) 및 TBSCl (1.27 g, 8.43 mmol)을 첨가하고, 용액을 아르곤 하에 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 1 N HCl(수성) (2 x 30 mL) 및 염수 (5 x 30 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 12, 1.56 g, 71%)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0479] D. THF (2.6 mL) 중 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 12, 0.85 g, 1.3 mmol)의 용액을 THF (2.6 mL) 중 수소화나트륨 (오일 중 60% 분산액, 209 mg, 5.23 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 5분 동안 교반한 후, 에틸 포르메이트 (0.63 mL, 7.8 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH₄Cl (25 mL)을 첨가하고, 이어서 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H₂O (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-2-(히드록시메틸렌)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 13, 0.89 g)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

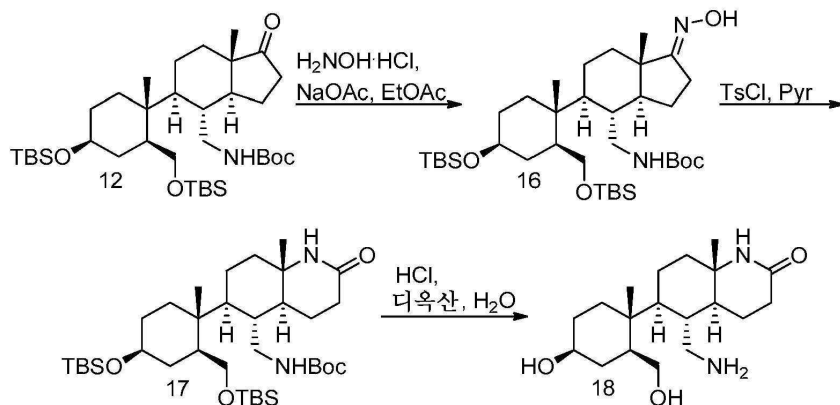
[0480] E. EtOH (6 mL) 중 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS,Z)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-2-(히드록시메틸렌)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 13, 203 mg, 0.298 mmol)의 용액에 히드라진 수화물 (0.022 mL, 0.45 mmol)을 첨가하고, 용액을 1시간 동안 환류로 가열한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 염수 (10 mL) 사이에 분배하고, 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 tert-부틸 (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-5-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 14, 124 mg, 61%, 2 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0481] F. 1:1 H₂O/1,4-디옥산 (2 mL) 중 tert-부틸 (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-5-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 14, 60 mg, 0.089 mmol)의 현탁액에 디옥산 중 4 N HCl (2 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 2.3시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 남아있는 H₂O의 공비 제거를 MeOH (5 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 MeOH (2 mL) 중에 용해시키고, 부피를 진공 하에 약 0.5 mL로 줄였다. Et₂O (30 mL)를 첨가하여 연한 침전물을 수득하고, 상청액을 가만히 따랐다. 추가의 Et₂O (30 mL)를 첨가하고, 상청액을 가만히 따랐다 (2x). 잔류물을 진공 하에 건조시켜 (1S,3S,4R)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-8a-메틸-2,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인덴노[1,2-c]피라졸-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 디히드로클로라이드 (화합물 번호 15, 31 mg, 84%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.80 (br s, 2H), 7.39 (s, 1H), 3.54 (d, J = 11 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 1.09-2.50 (m, 15H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). ES-MS m/z 348 ($[\text{M}+1]^+$).

실시예 8

(4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-6-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸옥타히드로퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 번호 18)의 합성



A. tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-옥소옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 12, 643 mg, 0.986 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (274 mg, 3.94 mmol) 및 NaOAc (324 mg, 3.95 mmol)의 혼합물을 EtOH (14 mL) 중에서 아르곤 하에 2시간 동안 환류로 가열한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (20 mL)와 포화 수성 NaHCO_3 (15 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-(히드록시이미노)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 16, 647 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

B. 피리딘 (8.0 mL) 중 tert-부틸 (((3aS,4R,5S,7aS,E)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-(히드록시이미노)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-4-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 16, 644 mg, 0.965 mmol)의 용액에 TsCl (202 mg, 1.06 mmol)을 2분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 추가의 TsCl (202 mg, 1.06 mmol)을 첨가하고, 추가로 6시간 동안 교반하였다. 혼합물에 H_2O (10 mL)를 첨가한 다음, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석한 다음, 염수 (15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸-2-옥소데카히드로퀴놀린-5-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 17, 186 mg, 28%, 2 단계에 걸침)를 얻은 고체로서 수득하였다.

C. 1:1 H_2O /1,4-디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 (((4aS,5R,6S,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸-2-옥소데카히드로퀴놀린-5-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 17, 186 mg, 0.279 mmol)의 현탁액에 디옥산 중 4 M HCl (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.25시간 동안 교반한 다음, CH_2Cl_2 (30 mL)로 희석하였다. 혼합물을 1 N NaOH(수성) (10 mL) 및 포화 수성 NaHCO_3 (20 mL)으로 세척하였다. 합한 수성 층을 농축시키고, 남아있는 H_2O 의 공비 제거를 PhMe (30 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 MeOH (30 mL) 중에서 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 20% MeOH/ CH_2Cl_2 (30 mL) 중에서 교반한 다음, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH)에 의해 정제하여 (4aS,5R,6S,8aS)-5-(아미노메틸)-6-((1R,2S,4S)-4-히드록

시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-8a-메틸옥타히드로퀴놀린-2(1H)-온 (화합물 번호 18, 38 mg, 40%)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 3.71 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.05-3.19 (m, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.26-2.00 (m, 15H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 174.5, 71.0, 62.8, 55.2, 45.0, 44.8, 43.8, 40.8, 40.6, 40.3, 38.0, 35.3, 32.0, 31.5, 31.1, 23.9, 21.8, 21.3, 21.1. ES-MS m/z 339 ($[\text{M}+1]^+$).

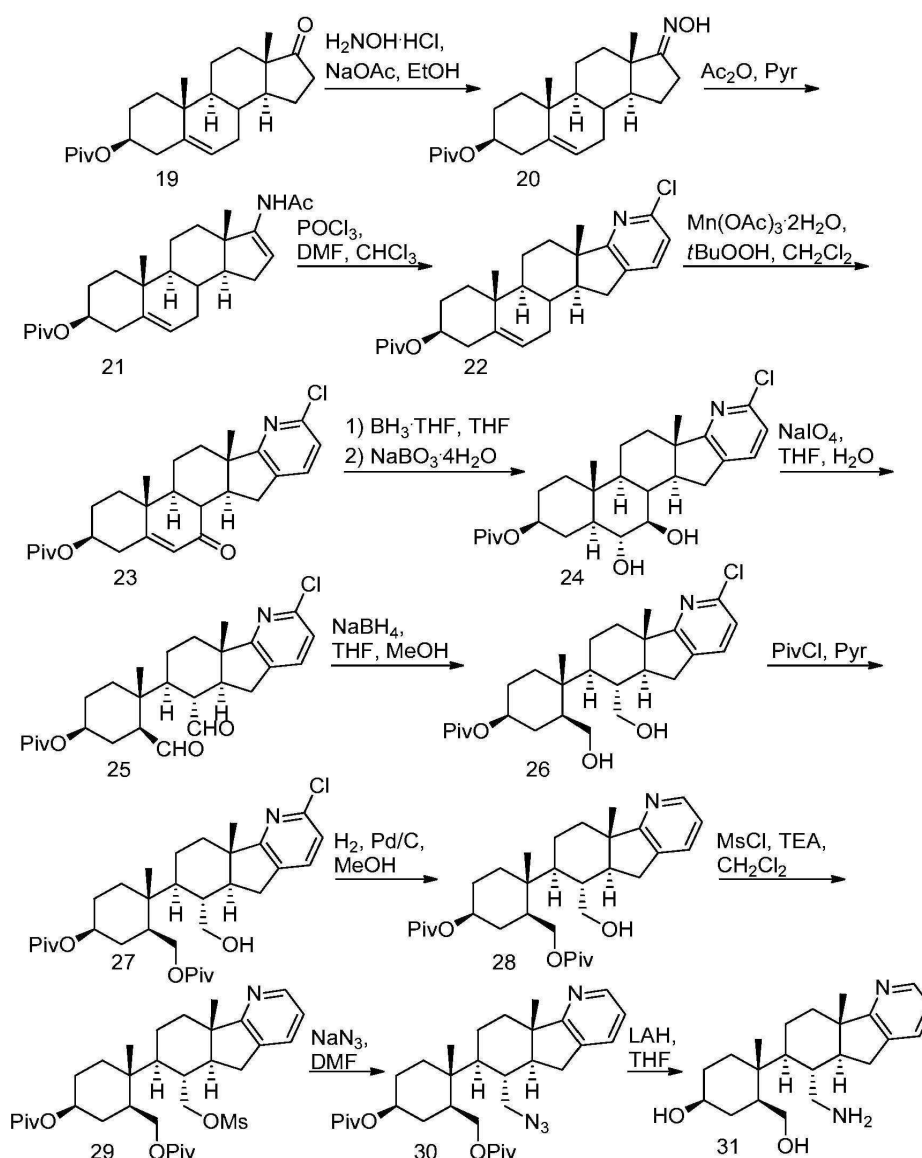
[0489]

[0490]

실시예 9

[0491]

(1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(아미노메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인테노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 (화합물 번호 31)의 합성



[0492]

[0493]

A. (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-옥소-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 피발레이트 (화합물 번호 19, 2.88 g, 7.73 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (2.15 g, 30.9 mmol) 및 NaOAc (2.54 g, 31.0 mmol)의 용액을 EtOH (52 mL) 중 아르곤 하에 2시간 동안 환류로 가열한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. 혼합물을 H_2O (200 mL)로 희석하고, 무색 고체를 여과에 의해 수집하고, H_2O (200 mL)로 세척하였다. 수집된 고체를 CH_2Cl_2 (40 mL)와 포화 수성 NaHCO_3 (30 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜

(3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(히드록시이미노)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 피발레이트 (화합물 번호 20, 2.98 g)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0494] B. 피리딘 (45 mL) 중 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-(히드록시이미노)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 피발레이트 (화합물 번호 20, 2.98 g, 7.69 mmol)의 용액에 Ac_2O (30 mL, 320 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 22시간 동안 환류로 가열한 다음, 농축시켰다. Et_2O (150 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1 M K_2CO_3 (수성) (45 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기 층을 H_2O (50 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 남아있는 피리딘 및 Ac_2O 의 공비 제거를 PhMe (3 x 50 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (30:70-40:60 EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-아세트아미도-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 피발레이트 (화합물 번호 21, 1.41 g, 44%, 2 단계에 걸침)를 얻은 고체로서 수득하였다.

[0495] C. 아르곤 하에 0℃에서 DMF에 옥시염화인 (5.7 mL, 61 mmol)을 첨가하고, 0℃에서 15분 동안 교반하였다. CHCl_3 (85 mL) 중 (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-아세트아미도-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 피발레이트 (화합물 번호 21, 1.41 g, 3.41 mmol)의 용액을 첨가하고, 0℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 65℃로 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, 얼음- H_2O 에 부었다. pH 8이 달성될 때까지 혼합물에 10 N NaOH (수성)를 붓고, 수성 상을 CHCl_3 (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 x 150 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-클로로-6a,8a-디메틸-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-도데카히드로-1H-나프토[2',1':4,5]인덴노[1,2-b]피리딘-4-일 피발레이트 (화합물 번호 22, 1.00 g, 66%)를 무색 결정으로서 수득하였다.

[0496] D. CH_2Cl_2 (16 mL) 중 (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-클로로-6a,8a-디메틸-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-도데카히드로-1H-나프토[2',1':4,5]인덴노[1,2-b]피리딘-4-일 피발레이트 (화합물 번호 22, 1.00 g, 2.26 mmol)의 용액에 3 Å 분자체 (1.1 g)에 이어서 $^t\text{BuOOH}$ (테칸 중 5.5 M 용액 2.06 mL, 11.3 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 아르곤 하에 25분 동안 교반한 후, 아세트산망가니즈 (III) 2수화물 (61 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 실온에서 40시간 동안 교반하였다. 셀라이트 (0.8 g)를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 포화 수성 Na_2SO_3 (30 mL)으로 세척하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-클로로-6a,8a-디메틸-1-옥소-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-도데카히드로-1H-나프토[2',1':4,5]인덴노[1,2-b]피리딘-4-일 피발레이트 (화합물 번호 23, 0.54 g, 52%)를 무색 결정으로서 수득하였다.

[0497] E. THF (3.9 mL) 중 (4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-클로로-6a,8a-디메틸-1-옥소-3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-도데카히드로-1H-나프토[2',1':4,5]인덴노[1,2-b]피리딘-4-일 피발레이트 (화합물 번호 23, 0.54 g, 1.2 mmol)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시키고, 보란 (THF 중 1 M 용액 3.6 mL, 3.6 mmol)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 실온에서 26시간 동안 교반한 다음, 0℃로 냉각시키고, H_2O (4 mL)를 적가하고, 이어서 $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (547 mg, 3.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 19시간에 걸쳐 교반하면서 실온으로 가온되도록 하고, 이어서 H_2O (6 mL) 및 EtOAc (15 mL)로 희석하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (1:1 EtOAc /헥산)을 통해 여과하여 (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-클로로-1,2-디히드록시-6a,8a-디메틸-2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-테트라테카히드로-1H-나프토[2',1':4,5]인덴노[1,2-b]피리딘-4-일 피발레이트 (화합물 번호 24, 431 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0498] F. THF (9.1 mL) 중 (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,13aS,13bR)-10-클로로-1,2-디히드록시-6a,8a-디메틸-2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,13,13a,13b-테트라테카히드로-1H-나프토[2',1':4,5]인덴노[1,2-b]피리딘-4-일 피발레이트 (화합물 번호 24, 431 mg)의 용액에 H_2O (1.8 mL) 중 NaIO_4 (387 mg, 1.81 mmol)의 현탁액을 첨가하고,

혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (25 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-클로로-6-포르밀-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-포르밀-4-메틸시클로헥실 피발레이트 (화합물 번호 25, 424 mg)를 수득하였으며, 이를 수득한 그대로 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0499] G. 3:1 THF/MeOH (9 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-클로로-6-포르밀-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-포르밀-4-메틸시클로헥실 피발레이트 (화합물 번호 25, 424 mg)의 용액을 아르곤 하에 0°C로 냉각시키고, NaBH_4 (69 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 80% 아세트산(수성) (1 mL)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반한 다음, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 1 N NaOH(수성) (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-클로로-6-(히드록시메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 피발레이트 (화합물 번호 26, 262 mg, 46%, 3 단계에 걸침)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0500] H. 피리딘 (5.5 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-2-클로로-6-(히드록시메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 피발레이트 (화합물 번호 26, 262 mg, 0.548 mmol)의 용액에 피발로일 클로라이드 (0.074 mL, 0.60 mmol)를 적가한 다음, 아르곤 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 추가의 피발로일 클로라이드 (0.030 mL, 0.24 mmol)를 첨가하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 (15 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 남아있는 피리딘의 공비 제거를 헥산 (3 x 20 mL)을 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 EtOAc/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-클로로-6-(히드록시메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-2-메틸-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 27, 106 mg, 34%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0501] I. MeOH (8.0 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-2-클로로-6-(히드록시메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-2-메틸-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 27, 128 mg, 0.228 mmol)의 용액에 10% Pd/C (35 mg)를 첨가한 다음, H_2 (g)의 분위기 하에 30 psi에서 2시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한 다음, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(히드록시메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-2-메틸-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 28, 121 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0502] J. 0°C에서 CH_2Cl_2 (4.5 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(히드록시메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-2-메틸-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 28, 120 mg) 및 TEA (0.063 mL, 0.45 mmol)의 용액에 MsCl (0.026 mL, 0.34 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 아르곤 하에 1시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 (3 x 10 mL) 및 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-2-메틸-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-메틸-6-((메틸술폰)옥시)메틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 29, 143 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0503] K. 아지드화나트륨 (44 mg, 0.68 mmol)을 DMF (1.1 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-메틸-2-((5aS,6R,7S,9aS)-9a-메틸-6-((메틸술폰)옥시)메틸)-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 29, 143 mg)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60°C로 15시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (40 mL) 및 H_2O (10 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수 (5 x 10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(아지도메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-2-메틸-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트

(화합물 번호 30, 108 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0504]

L. THF (1.0 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(아지도메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-2-메틸-5-(피발로일옥시)시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 30, 108 mg)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시키고, LiAlH₄ (THF 중 2 M 용액 0.39 mL, 0.78 mmol)을 적가하였다. 실온에서 21시간 동안 교반한 후, 혼합물을 THF (2 mL)로 희석하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, H₂O (0.030 mL)를 첨가하고, 이어서 15% NaOH(수성) (0.030 mL) 및 H₂O (0.090 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((5aS,6R,7S,9aS)-6-(아미노메틸)-9a-메틸-5a,6,7,8,9,9a-헥사히드로-5H-인데노[1,2-b]피리딘-7-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 (화합물 번호 31, 32 mg, 39%, 4 단계에 걸침)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.33 (d, J = 4.2 Hz, 1H),

7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 11, 2.9 Hz, 1H),

3.38 (m, 1H), 3.06-3.20 (m, 2H), 2.67-2.87 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.17-

1.63 (m, 10H), 0.94 (s, 3H), 0.70-0.94 (m, 2H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 171.6, 148.8,

137.5, 134.3, 123.1, 71.3, 62.7, 50.3, 48.2, 47.7, 43.4, 43.0, 41.9, 38.6, 38.2, 37.9,

35.2, 32.8, 31.7, 31.1, 20.0, 18.1. ES-MS m/z 359 ([M+1]⁺).

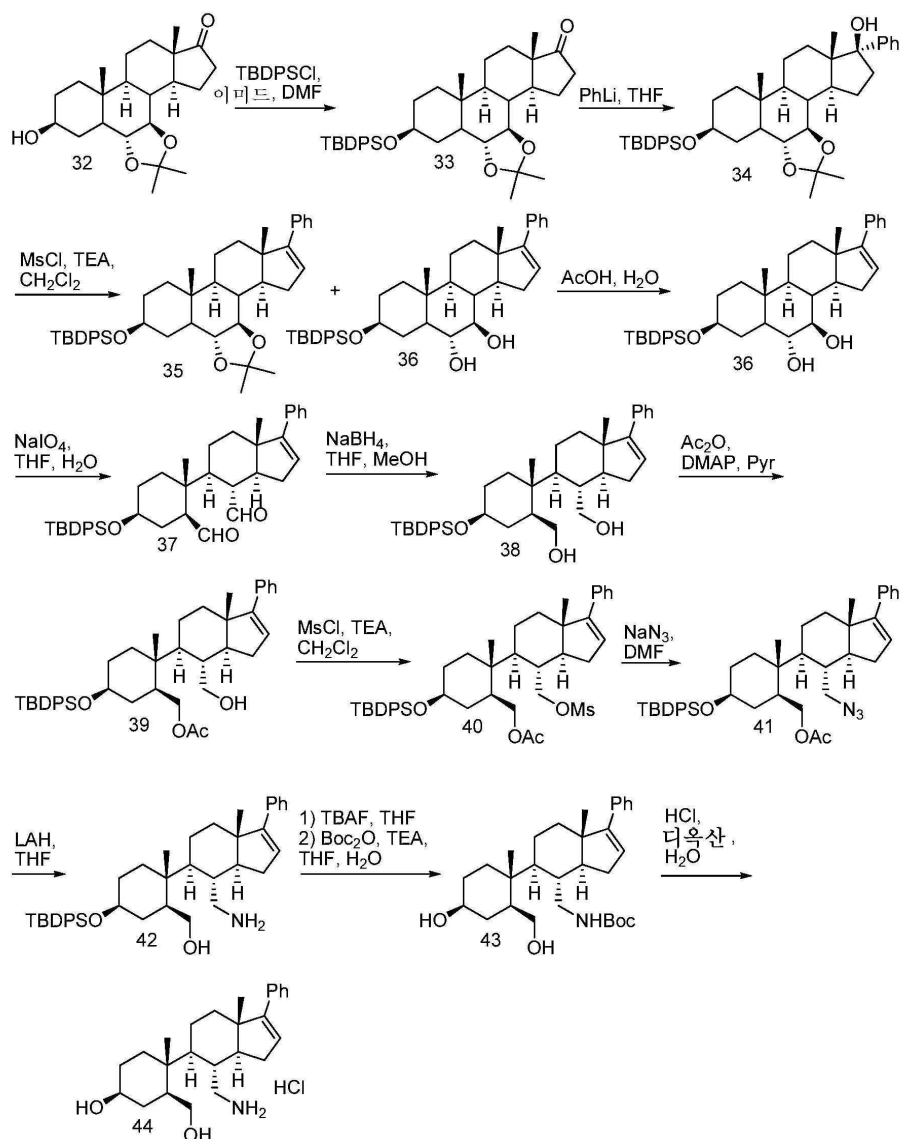
[0505]

실시예 10

[0506]

[0507]

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 히드로클로라이드 (화합물 번호 44)의 합성



[0508]

[0509]

A. DMF (5.8 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 32, 2.11 g, 5.82 mmol)의 용액에 이미다졸 (476 mg, 6.99 mmol) 및 TBDPSCl (1.64 mL, 6.41 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 1 N HCl(수정) (2 x 20 mL) 및 염수 (5 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 2.70 g, 77%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0510]

B. 페닐리튬 (0.99 M/THF, 7.0 mL, 6.9 mmol)을 0℃에서 아르곤 하에 THF (23 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.38 g, 2.30 mmol)의 용액에 5분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 포화 수성 NaHCO₃ (25 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 34, 1.40 g)을 수득하였다.

[0511]

C. 0℃에서 CH₂Cl₂ (41 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-

4a, 6a, 11, 11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 34, 1.40 g) 및 TEA (2.87 mL, 20.6 mmol)의 용액에 MsCl (0.80 mL, 10 mmol)을 적가하고, 용액을 0℃에서 아르곤 하에 40분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (3:97 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 tert-부틸디페닐(((2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐-2,3,4,4a,4b,5,6,6a,9,9a,9b,9c,12a,12b-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일)옥시)실란 (화합물 번호 35, 0.28 g)을 무색 검으로서 수득하였다. 25:75 EtOAc/헥산으로 추가 용리하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-페닐-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올 (화합물 번호 36, 677 mg)을 무색 결정으로서 수득하였다.

[0512] D. 80% 아세트산(수성) (5 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-페닐-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올 (화합물 번호 35, 0.28 g)의 현탁액을 40℃로 2시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (4 x 20 mL)를 사용하여 수행하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-페닐-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올 (화합물 번호 36, 289 mg)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0513] E. 상기로부터의 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-페닐-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올의 2개 배치 (화합물 번호 36, 677 mg 및 289 mg)를 합하고, THF (16 mL) 중에 용해시켰다. H₂O (1.6 mL) 중 NaIO₄ (665 mg, 3.11 mmol)의 현탁액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 (3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-포르밀-1-메틸시클로헥실)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-7-카르브알데히드 (화합물 번호 37, 914 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0514] F. 1:1 THF/MeOH (15 mL) 중 (3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-포르밀-1-메틸시클로헥실)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-7-카르브알데히드 (화합물 번호 37, 914 mg)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시키고, NaBH₄ (112 mg, 2.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 80% 아세트산(수성) (1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3분 동안 교반한 다음, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 1 N NaOH(수성) (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 남아있는 세척물이 염기성이 될 때까지 1 N NaOH(수성)로 세척하고, 이어서 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 38, 743 mg, 52%, 5 단계에 걸침)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0515] G. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (6.8 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 38, 634 mg, 1.02 mmol) 및 DMAP (12 mg, 0.098 mmol)의 용액에 Ac₂O (0.096 mL, 1.0 mmol)를 55분에 걸쳐 적가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (80 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 39, 450 mg, 66%)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0516] H. 0℃에서 CH₂Cl₂ (6.8 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 39, 450 mg, 0.677 mmol) 및 TEA (0.28 mL, 2.0 mmol)의 용액에 MsCl (0.079 mL, 1.0 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 아르곤 하에 45분 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성

NaHCO₃ (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ (3 x 15 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-메틸-7-((메틸술포닐)옥시)메틸)-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 40, 508 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0517]

I. 아지드화나트륨 (132 mg, 2.03 mmol)을 DMF (4.5 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-메틸-7-((메틸술포닐)옥시)메틸)-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 40, 508 mg)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, H₂O (20 mL) 및 염수 (5 x 15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아지도메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 41, 467 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0518]

J. THF (12 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아지도메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 41, 467 mg)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시키고, LiAlH₄ (THF 중 2 M 용액 1.7 mL, 3.4 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온되도록 한 다음, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (5 mL)로 희석하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, H₂O (0.076 mL)를 첨가하고, 이어서 15% NaOH(수성) (0.076 mL) 및 H₂O (0.23 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (6:94 MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 42, 195 mg)을 수득하였다.

[0519]

K. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.47 mL, 0.47 mmol)를 실온에서 THF (6.3 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 42, 195 mg)의 용액에 아르곤 하에 첨가한 다음, 18시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하였다. 10% H₂O/THF (4.1 mL) 중 잔류물 (79 mg), 디-tert-부틸 디카르보네이트 (58 mg, 0.27 mmol) 및 TEA (0.043 mL, 0.31 mmol)를 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시키고, 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL) 및 염수 (4 x 10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 tert-부틸 (((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-7-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 43, 81 mg, 25%, 5 단계에 걸침)를 무색 고체로서 수득하였다.

[0520]

L. 1:1 H₂O/1,4-디옥산 (3 mL) 중 tert-부틸 tert-부틸 (((3aS,6S,7R,7aS)-6-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-7-일)메틸)카르바메이트 (화합물 번호 43, 80 mg, 0.17 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (3 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 남아있는 H₂O의 공비 제거를 MeOH (5 x 20 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 MeOH (0.4 mL) 중에 용해시켰다. Et₂O (30 mL)를 첨가하여 황색 침전물을 수득하고, 상청액을 가만히 따랐다. 추가의 에테르 (30 mL)를 첨가하고, 상청액을 가만히 따랐다 (3x). 잔류물을 진공 하에 건조시켜 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 히드로클로라이드 (화합물 번호 44, 30 mg, 43%)를 황색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.21-7.37 (m, 5H), 5.93 (s, 1H),

3.71 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.25-2.17 (m, 15H), 1.09 (s,

6H); ¹³C NMR (CD₃OD): δ 156.0, 137.6, 129.1 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 126.7, 70.8,

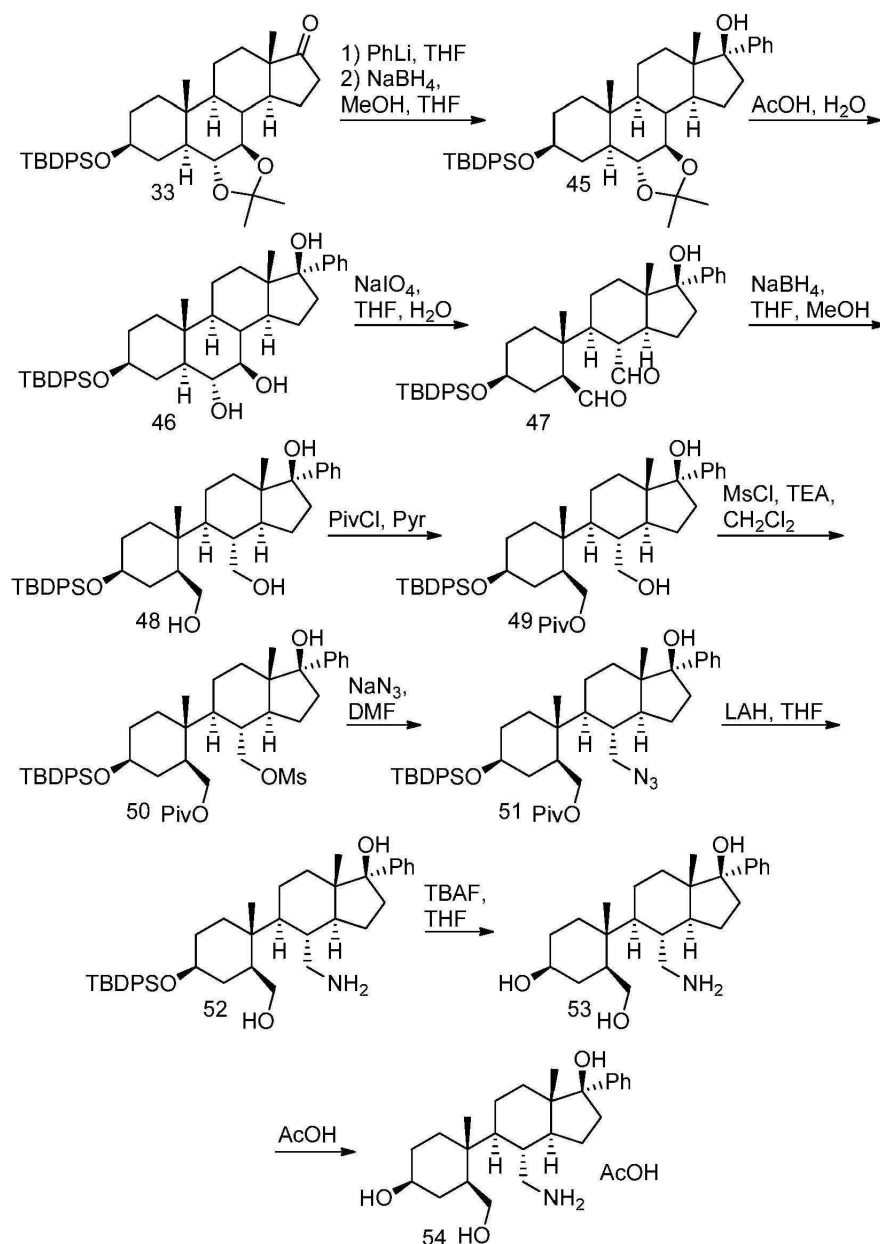
62.7, 54.4, 48.0, 45.5, 44.5, 44.1, 38.2, 36.5, 35.8, 34.8, 33.1, 32.6, 32.0, 23.9, 22.5,

17.3. ES-MS *m/z* 384 ([M+1]⁺).

[0521]

[0522] 실시예 11

[0523] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 아세테이트 (화합물 번호 54)의 합성



[0524]

[0525] A. 페닐리튬 (THF 중 0.99 M 용액 5.50 mL, 5.45 mmol)을 THF (18 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.09 g, 1.81 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 염수 (20 mL)를 첨가하고, 이어서 EtOAc (20 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (15 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 무색 발포체 (1.11 g)를 수득하였다. 정제를 용이하게 하기 위해, 발포체 (1.11 g)를 MeOH (10 mL) 및 THF (2 mL) 중에 용해시키고, NaBH₄ (62 mg, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 아세트 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수 (15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여

(2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 45, 851 mg, 69%, 2 단계에 걸침)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0526]

B. 80% 아세트산(수성) (12.5 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 45, 851 mg, 1.25 mmol)의 현탁액을 40℃로 2시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (2 x 30 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 46, 641 mg, 80%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0527]

C. H₂O (0.9 mL) 중 NaIO₄ (373 mg, 1.74 mmol)의 현탁액을 THF (8.7 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 46, 557 mg, 0.872 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-포르밀-1-메틸시클로헥실)-1-히드록시-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-4-카르브알데히드 (화합물 번호 47, 593 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0528]

D. 3:1 THF/MeOH (8 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-포르밀-1-메틸시클로헥실)-1-히드록시-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-4-카르브알데히드 (화합물 번호 47, 593 mg)의 용액을 아르곤 하에 0℃로 냉각시키고, NaBH₄ (66 mg, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수 (15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 수득된 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 48, 558 mg)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0529]

E. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (5.0 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 48, 478 mg)의 용액에 피발로일 클로라이드 (0.096 mL, 0.78 mmol)를 적가한 다음, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 추가의 피발로일 클로라이드 (0.030 mL, 0.24 mmol)를 실온에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (25 mL) 및 염수 (15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 남아있는 피리딘의 공비 제거를 헥산 (3 x 20 mL)을 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (25:75 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 49, 281 mg, 52%, 3 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0530]

F. 0℃에서 CH₂Cl₂ (5.0 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 49, 281 mg, 0.388 mmol) 및 TEA (0.15 mL, 1.1 mmol)의 용액에 CH₂Cl₂ (0.5 mL) 중 MsCl (80 mg, 0.70 mmol)의 용액을 첨가하고, 용액을 실온에서 아르곤 하에 2.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (5 x 10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 불순물의 공비 제거를 PhMe (2 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 수득된 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-7a-메틸-4-((메틸술포닐)옥시)메틸)-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 50, 392 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0531] G. NaN_3 (76 mg, 1.2 mmol)을 DMF (3.9 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-7a-메틸-4-((메틸술폰닐)옥시)메틸)-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 50, 392 mg)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60°C로 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (60 mL)로 희석하고, H_2O (20 mL) 및 염수 (5 x 20 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 51, 315 mg)을 얻은 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0532] H. THF (4 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 피발레이트 (화합물 번호 51, 315 mg)의 용액을 아르곤 하에 0°C로 냉각시키고, LiAlH_4 (THF 중 2 M 용액 0.78 mL, 1.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, THF (4 mL)로 희석하고, 추가로 68시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, H_2O (0.060 mL)를 첨가하고, 이어서 15% NaOH(수성) (0.060 mL) 및 H_2O (0.18 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:99-10:90 MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 52, 112 mg)을 얻은 오일로서 수득하였다.
- [0533] I. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.35 mL, 0.35 mmol)를 THF (3.5 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 52, 112 mg)의 용액에 아르곤 하에 실온에서 첨가한 다음, 25시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 EtOAc/MeOH/ NH_4OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 53, 39 mg)을 무색 고체로서 수득하였다.
- [0534] J. (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 53, 39 mg)의 용액을 AcOH (6 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 정치시켰다. 용액을 농축시키고, 이어서 AcOH를 1:5 MeOH/PhMe (12 mL)를 사용하여 공비 제거하였다. 잔류물을 MeOH (0.5 mL) 중에 용해시키고, Et_2O (30 mL)를 첨가하여 침전물을 수득하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 정치한 다음, 상청액을 경사분리에 의해 제거하였다. 남아있는 휘발성 물질을 Et_2O (3 x 10 mL)를 사용하여 공비 제거하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인덴-1-올 아세테이트 (화합물 번호 54, 37 mg, 21%, 5 단계에 걸침)를 무색 고체로서 수득하였다.

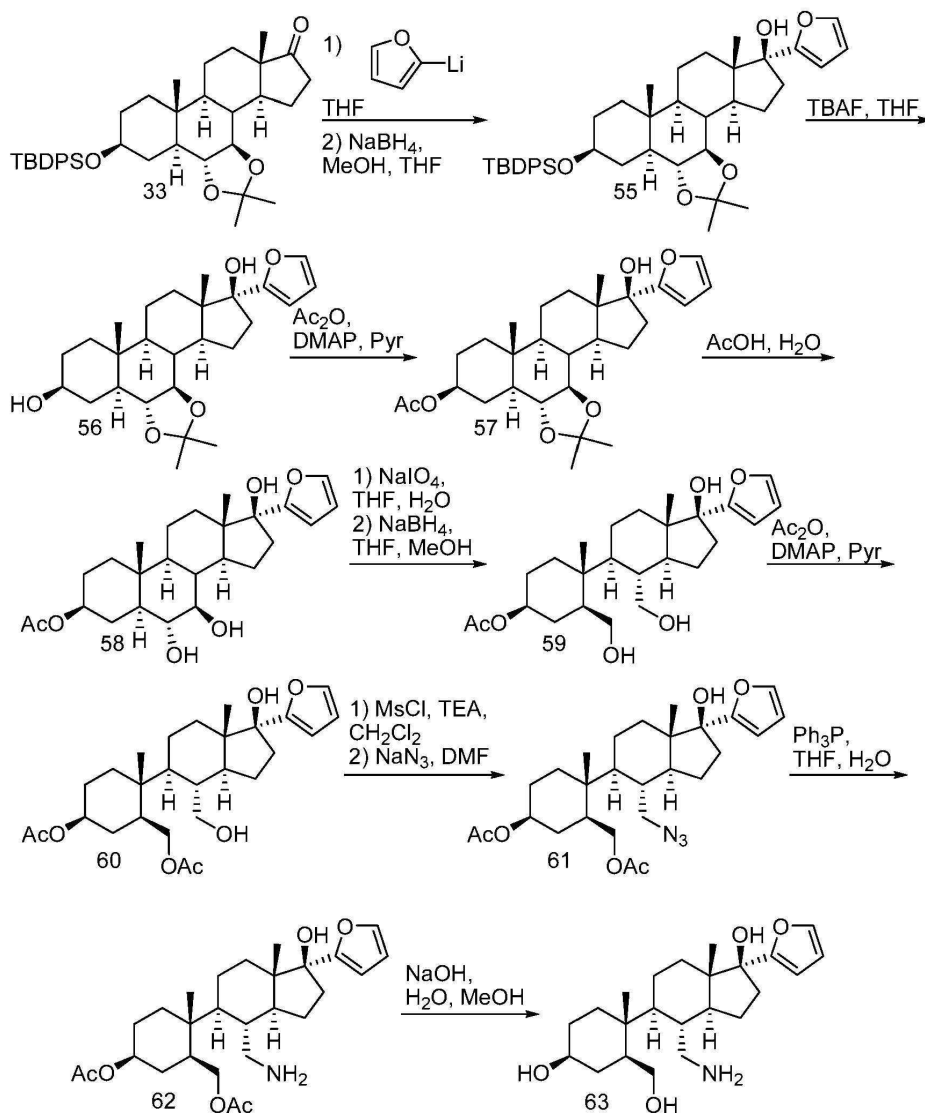
^1H NMR

(CD_3OD): δ 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.22 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.16-1.94 (m, 17H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.42 (m, 1H). ES-MS m/z 402 ($[\text{M}+1]^+$).

[0535]

[0536] 실시예 12

[0537] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 63)의 합성



[0538]

[0539]

A. n-부틸리튬 (헥산 중 1.7 M 용액 4.4 mL, 7.5 mmol)을 THF (14 mL) 중 푸란 (591 mg, 8.68 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, THF (11 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.49 g, 2.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반한 다음, H₂O (5 mL) 및 염수 (15 mL)를 첨가하고, 이어서 EtOAc (25 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 정제를 용이하게 하기 위해, 잔류물을 5:1 MeOH/THF (24 mL) 중에 용해시키고, NaBH₄ (94 mg, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 1.8시간 동안 교반한 다음, 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (60 mL) 중에 용해시키고, 염수 (15 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (15 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-(푸란-2-일)-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 55, 1.41 g, 85%)을 연한 발포체로서 수득하였다.

[0540]

B. TBAF (THF 중 1 M 용액 4.2 mL, 4.2 mmol)를 THF (21 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-(푸란-2-일)-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 55, 1.41 g, 2.11 mmol)의 용액에 실온에서 아르곤 하에 첨가한 다음, 39시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (60:40 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(푸란-2-일)-4a,6a,11,11-테트라메틸헥

사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 56, 878 mg, 97%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0541] C. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (10 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(푸란-2-일)-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 56, 878 mg, 2.04 mmol) 및 DMAP (25 mg, 0.20 mmol)의 용액에 피리딘 (10 mL) 중 Ac₂O (292 mg, 2.86 mmol)의 용액을 1.75시간에 걸쳐 첨가한 다음, 0℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 PhMe (10 mL)로 희석하고, 농축시켰다. 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 수득된 담녹색 발포체, (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(푸란-2-일)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 57)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0542] D. 80% 아세트산(수성) (20 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-(푸란-2-일)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 57)의 현탁액을 40℃로 1.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50:50-60:40 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(푸란-2-일)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 58, 641 mg, 73%, 2 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0543] E. NaIO₄ (634 mg, 2.96 mmol)를 10:1 THF/H₂O (16.5 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-(푸란-2-일)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 58, 641 mg, 1.48 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 무색 발포체 (657 mg)를 3:1 THF/MeOH (15 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0℃로 냉각시켰다. NaBH₄ (112 mg, 2.96 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 아세톤 (6 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 수득된 무색 발포체, (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 59, 638 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0544] F. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (7.5 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 59, 638 mg) 및 DMAP (18 mg, 0.15 mmol)의 용액에 피리딘 (7.5 mL) 중 Ac₂O (180 mg, 1.76 mmol)의 용액을 2시간에 걸쳐 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80-40:60 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 60, 509 mg, 72%, 3 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0545] G. 0℃에서 CH₂Cl₂ (11 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 60, 509 mg, 1.07 mmol) 및 TEA (0.19 mL, 1.4 mmol)의 용액에 MsCl (0.091 mL, 1.2 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 아르곤 하에 1시간 동안 교반하였다. 용액을 CH₂Cl₂ (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (15 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 불순물의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하고, 생성된 황색 오일 (798 mg)을 DMF (5.3 mL) 중에 용해시켰다. NaN₃ (208 mg, 3.20 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (80 mL), H₂O (10 mL) 및 염수 (10 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 이어서

건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 61, 485 mg, 90%, 2 단계에 걸침)를 무색 검으로서 수득하였다.

[0546]

H. 트리페닐포스핀 (292 mg, 1.11 mmol)을 10:1 THF/H₂O (6.2 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 17, 279 mg, 0.556 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 아르곤 하에 50℃로 17 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 H₂O의 공비 제거를 MeOH (2 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂에 이어서 100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 62, 244 mg, 92%)를 무색 검으로서 수득하였다.

[0547]

I. MeOH (4.5 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-1-히드록시-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 62, 212 mg, 0.446 mmol)의 현탁액에 10 N NaOH(수정) (0.45 mL, 4.5 mmol)를 첨가하고, 40℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL), H₂O (10 mL)와 염수 (10 mL) 사이에 분배하였다. 수층 층을 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 63, 145 mg, 83%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD):

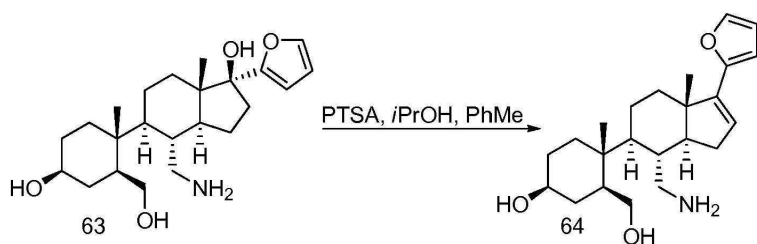
δ 7.42 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.17-1.83 (m, 14H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.52 (m, 1H). ES-MS *m/z* 392 ([M+1]⁺).

[0548]

실시예 13

[0549]

(1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3-(푸란-2-일)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 64)의 합성



[0551]

[0552]

15:85 iPrOH/PhMe (6 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 63, 93 mg, 0.24 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물 (55 mg, 0.29 mmol)을 첨가한 다음, 100℃로 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1 N NaOH(수정) (15 mL)로 세척하고, 수층 상을 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3-(푸란-2-일)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 64, 30 mg, 34%)을 황색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.40 (s, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.03 (br s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.22-2.23 (m, 15H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). ES-MS m/z 374 ($[\text{M}+1]^+$).

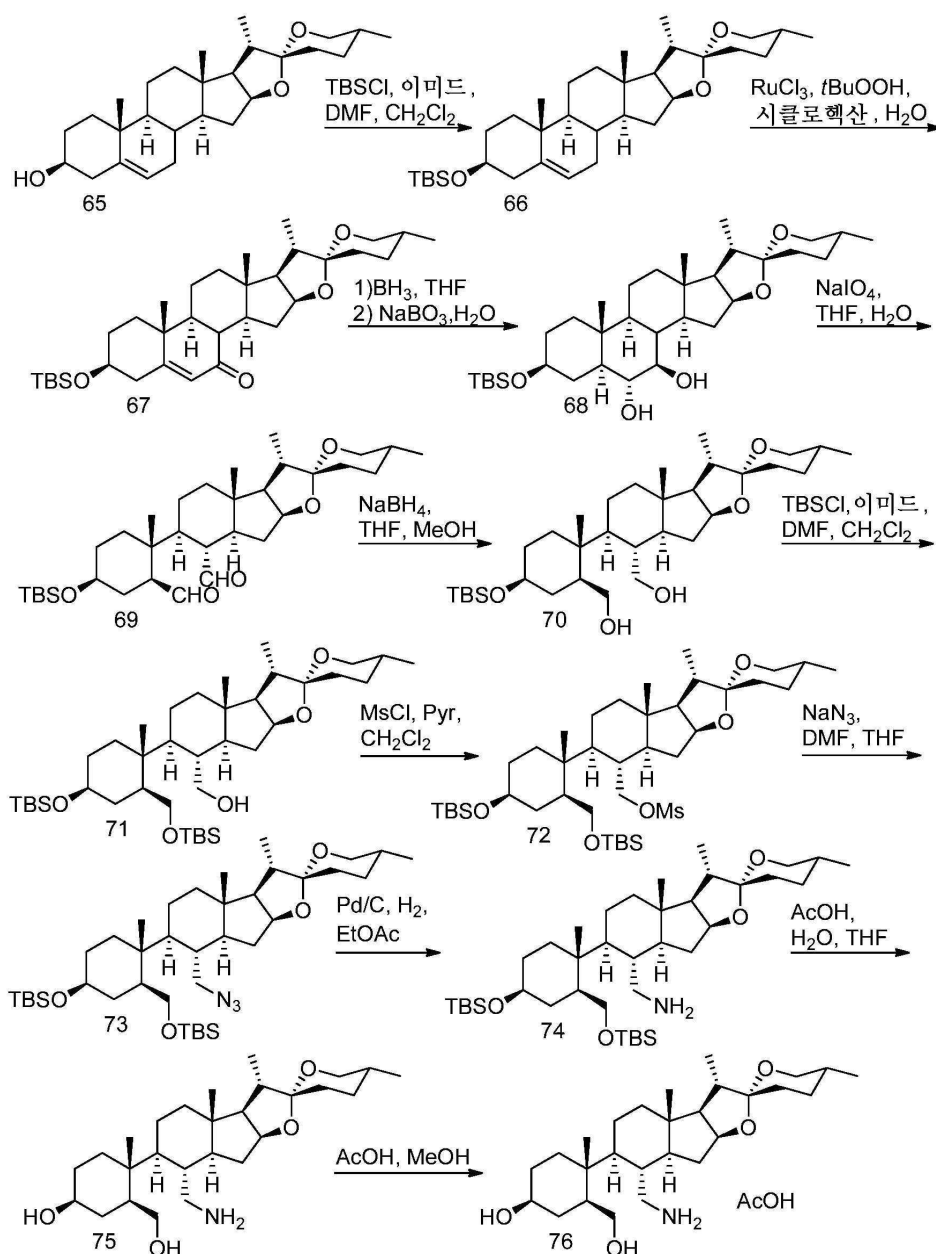
[0553]

[0554]

실시예 14

[0555]

(1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아미노메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라테카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산올 아세테이트 (화합물 번호 76)의 합성



[0556]

[0557]

A. DMF (20 mL) 및 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-올 (화합물 번호 65, 2.00 g, 4.82 mmol), TBSCl (1.09 g, 7.23 mmol) 및 이미다졸 (0.98 g, 14.5 mmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용액을 Et_2O (200 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (CH_2Cl_2)의 플러그를 통해 용리시켜 tert-부틸디메틸-(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-

1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일)옥시)실란 (화합물 번호 66, 2.52 g, 99%)을 백색 고체로서 수득하다.

[0558] B. 실온 H₂O 조에 함침시킨, H₂O (0.6 mL) 및 시클로헥산 (10 mL) 중 tert-부틸디메틸-(((2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일)옥시)실란 (화합물 번호 66, 1.00 g, 1.89 mmol) 및 RuCl₃·H₂O의 격렬히 교반된 용액에, ^tBuOOH (H₂O 중 70% 용액 2.6 mL, 18.9 mmol)를 대략 0.5 mL 부분으로 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 18시간 후에, 혼합물에 H₂O (20 mL) 중 Na₂SO₃ (2.4 g)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5% EtOAc/헥산, 1% CH₂Cl₂ 포함)를 사용하여 정제하여 2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5',6a,8a,9-테트라메틸-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-옥타데카히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-1(3H)-온 (화합물 번호 67, 448 mg, 43%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0559] C. 질소 하에 0℃에서 THF (8 mL) 중 2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5',6a,8a,9-테트라메틸-3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-옥타데카히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-1(3H)-온 (화합물 번호 67 1.47 g, 2.71 mmol)의 용액에 보란 (THF 중 1M 용액 5.4 mL, 5.4 mmol)을 1시간의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 6.5시간 후에, 반응물을 얼음에서 냉각시키고, H₂O (0.8 mL)로 켄칭하고, 이어서 NaBO₃·4H₂O (0.83 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20%에 이어서 30% EtOAc/헥산, 1% CH₂Cl₂ 포함)를 사용하여 정제하여 (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5',6a,8a,9-테트라메틸도코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-1,2-디올 (화합물 번호 68, 0.91 g, 60%)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[0560] D. THF (20 mL) 및 H₂O (3 mL) 중 (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-5',6a,8a,9-테트라메틸도코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-1,2-디올 (화합물 번호 110, 0.91 g, 1.62 mmol) 및 NaIO₄ (0.69 g, 3.2 mmol)의 용액을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 용액을 H₂O (30 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 (2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-포르밀-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-카르브알데히드 (화합물 번호 69, 0.91 g)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0561] E. MeOH (4 mL) 및 THF (16 mL) 중 (2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-포르밀-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-카르브알데히드 (화합물 번호 69, 0.92 g, 1.62 mmol) 및 NaBH₄ (123 mg, 3.2 mmol)의 용액을 냉각된 H₂O 조중에서 밤새 교반하였다. 반응물을 얼음에서 냉각시키고, 실온에서 10분 교반하면서 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (40%에 이어서 50% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 70, 0.62 g, 68%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0562] F. DMF (5 mL) 및 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 70, 0.31 g, 0.55 mmol) 및 TBSCl (91 mg, 0.60 mmol) 및 이미다졸 (82 mg, 1.2 mmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 Et₂O

(100 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-일)메탄올 (화합물 번호 71, 0.26 g, 70%)을 수득하였다.

[0563]

G. 피리딘 (5 mL) 및 CH₂Cl₂ (5 mL) 중 ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-일)메탄올 (화합물 번호 71, 0.26 g, 0.38 mmol) 및 MsCl (0.16 mL, 2.1 mmol)의 용액을 질소 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 얼음에서 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (8 mL)으로 15분 동안 켄칭하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-일)메틸 메탄술포네이트 (화합물 번호 72, 0.28 g)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0564]

H. 60°C에서 DMF (5 mL) 및 THF (1 mL) 중 ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-일)메틸 메탄술포네이트 (화합물 번호 72, 0.28 g, 0.38 mmol) 및 NaN₃ (102 mg, 1.57 mmol)의 용액을 질소 하에 밤새 교반하였다. 용액을 Et₂O (100 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 (((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아지도메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-메틸시클로헥실)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 (화합물 번호 73, 0.26 g)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0565]

I. EtOAc (40 mL) 중 (((1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아지도메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-4-메틸시클로헥실)옥시)(tert-부틸)디메틸실란 (화합물 번호 73, 0.26 g, 0.37 mmol) 및 Pd (탄소 상 10% 용액의 촉매량)의 용액을 수소 (풍선) 하에 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 셀라이트 (EtOAc 및 MeOH)를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5% MeOH/CH₂Cl₂에 이어서 8% MeOH/CH₂Cl₂, 1% TEA 포함)를 사용하여 정제하여 ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-일)메탄아민 (화합물 번호 74, 185 mg, 74%)을 무색 필름으로서 수득하였다.

[0566]

J. AcOH (16 mL) 및 H₂O (4 mL) 중 ((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-6-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-1-메틸시클로헥실)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-7-일)메탄아민 (화합물 번호 74, 185 mg, 0.273 mmol)의 용액을 실온에서 13일 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10% MeOH/EtOAc, 이어서 5% NH₄OH 포함 10% MeOH/EtOAc에 이어서 5% NH₄OH 포함 20% MeOH/EtOAc)를 사용하여 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아미노메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 75, 75 mg, 61%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0567]

K. MeOH (1 mL) 및 AcOH (1 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아미노메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 75, 75 mg, 0.17 mmol)의 용액을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (0.5 mL) 및 MeCN (5 mL)에 2회 녹이고, 농축시켰다. 잔류물을 H₂O (5 mL)로부터 동결건조시켜 (1S,3S,4R)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(아미노메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카히드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 아세테이트 (화합물 번호 76, 81 mg, 96%)를 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H

NMR (CD₃OD): δ 4.43 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.45 (2H), 3.3 (2H), 3.13 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.10 (2H), 1.92 (s, 3H), 1.85-1.15 (21H), 1.08 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.80 (d, 3H).

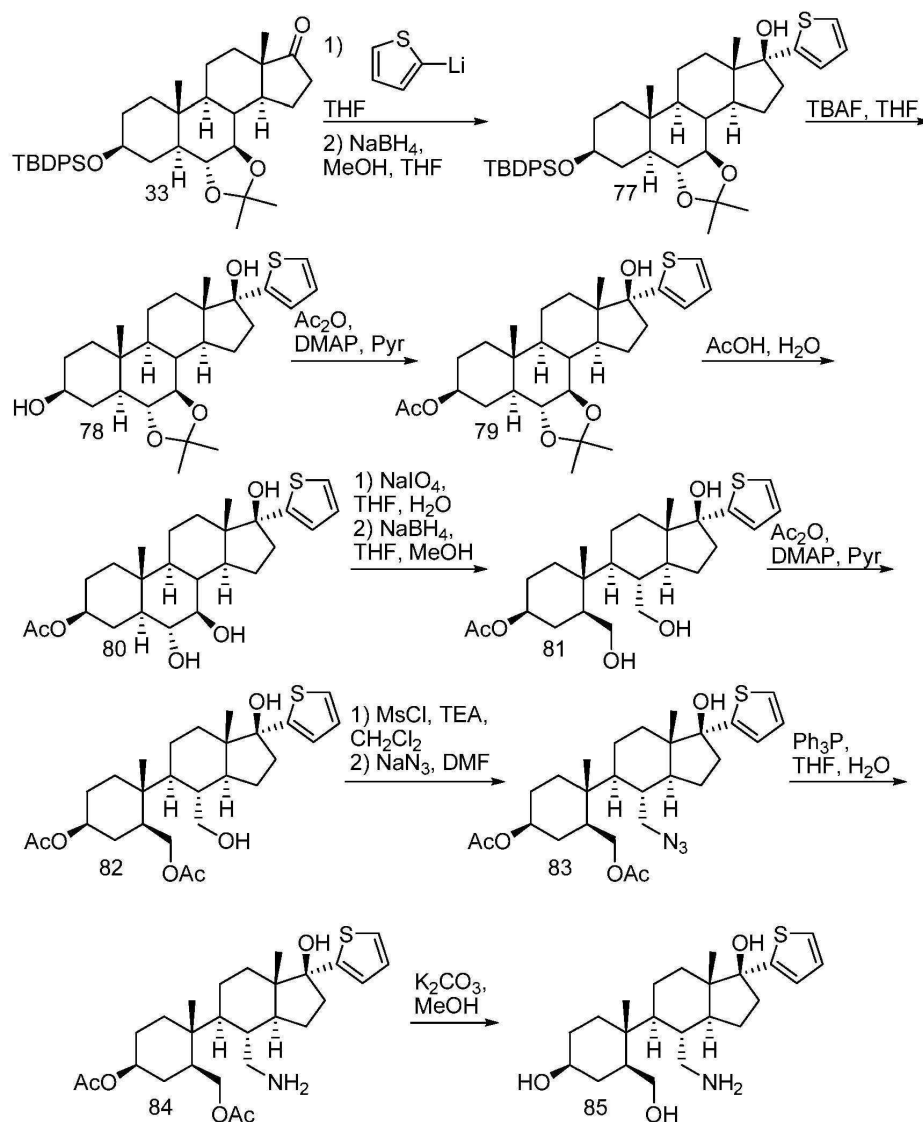
[0568]

[0569]

실시예 15

[0570]

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 85)의 합성



[0571]

[0572]

A. n-부틸리튬 (헥산 중 1.7 M 용액 4.4 mL, 7.5 mmol)을 THF (15 mL) 중 티오펜 (740 mg, 8.79 mmol)의 용액에 아르곤 하에 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, THF (10 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.51 g, 2.51 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음, H₂O (5 mL) 및 염수 (15 mL)를 첨가하고, 이어서 EtOAc (25 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 정제를 용이하게 하기 위해, 잔류물을 2:1 MeOH/THF (30 mL) 중에 용해시키고, NaBH₄ (48 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (60 mL) 중에 용해시키고, 염수 (20 mL)로 세척하였다.

수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 77, 1.36 g, 79%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0573]

B. TBAF (THF 중 1 M 용액 4.0 mL, 4.0 mmol)를 THF (20 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 77, 1.36 g, 1.99 mmol)의 용액에 첨가하고, 아르곤 하에 16시간 동안 40℃로 가열한 다음, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50:50-80:20 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 78, 828 mg, 93%)을 담황색 발포체로서 수득하였다.

[0574]

C. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (14 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 78, 828 mg, 1.85 mmol) 및 DMAP (23 mg, 0.19 mmol)의 용액에 피리딘 (5 mL) 중 Ac₂O (284 mg, 2.78 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 20분 동안 0℃에서 교반한 다음, 실온에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하였다. 수득된 황색 발포체, (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 79, 920 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0575]

D. 80% 아세트산(수성) (18 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 79, 920 mg)의 현탁액을 40℃로 1.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (3 x 25 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 80, 430 mg, 52%, 2 단계에 걸침)를 담황색 발포체로서 수득하였다.

[0576]

E. NaIO₄ (280 mg, 1.31 mmol)를 12:1 THF/H₂O (8.7 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-(티오펜-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 80, 294 mg, 0.655 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 담황색 오일 (358 mg)을 3:1 THF/MeOH (8 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0℃로 냉각시켰다. NaBH₄ (50 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 수득된 연한 발포체, (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 81, 319 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0577]

F. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (2.7 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 81, 263 mg) 및 DMAP (7 mg, 0.06 mmol)의 용액에 피리딘 (2.7 mL) 중 Ac₂O (66 mg, 0.65 mmol)의 용액을 1.75시간에 걸쳐 첨가한 다음, 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 82, 177

mg, 67%, 3 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0578] G. 0℃에서 CH₂Cl₂ (6 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 82, 177 mg, 0.359 mmol) 및 TEA (0.065 mL, 0.47 mmol)의 용액에 MsCl (0.031 mL, 0.40 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 아르곤 하에 1시간 동안 교반하였다. 용액을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 불순물의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하고, 생성된 연한 오일 (257 mg)을 DMF (1.8 mL) 중에 용해시켰다. NaN₃ (70 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60℃로 17시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, EtOAc (45 mL), H₂O (5 mL)와 염수 (5 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 83, 149 mg, 80%, 2 단계에 걸침)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[0579] H. 트리페닐포스핀 (151 mg, 0.576 mmol)을 10:1 THF/H₂O (3.2 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 83, 149 mg, 0.288 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 50℃로 22시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 H₂O의 공비 제거를 MeOH (2 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂에 이어서 100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 84, 139 mg, 98%)를 무색 고체로서 수득하였다.

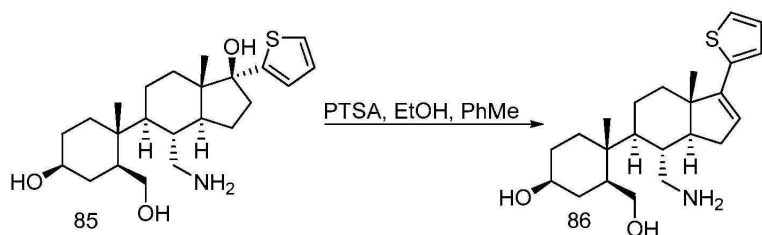
[0580] I. MeOH (7 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 84, 139 mg, 0.283 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (78 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고, 실온에서 15.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 85, 107 mg, 93%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.24 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.08-2.23 (m, 2H), 1.17-1.93 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.57 (m, 1H). ES-MS *m/z* 408 ([M+1]⁺).

[0581]

[0582] 실시예 16

[0583] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 86)의 합성



[0584]

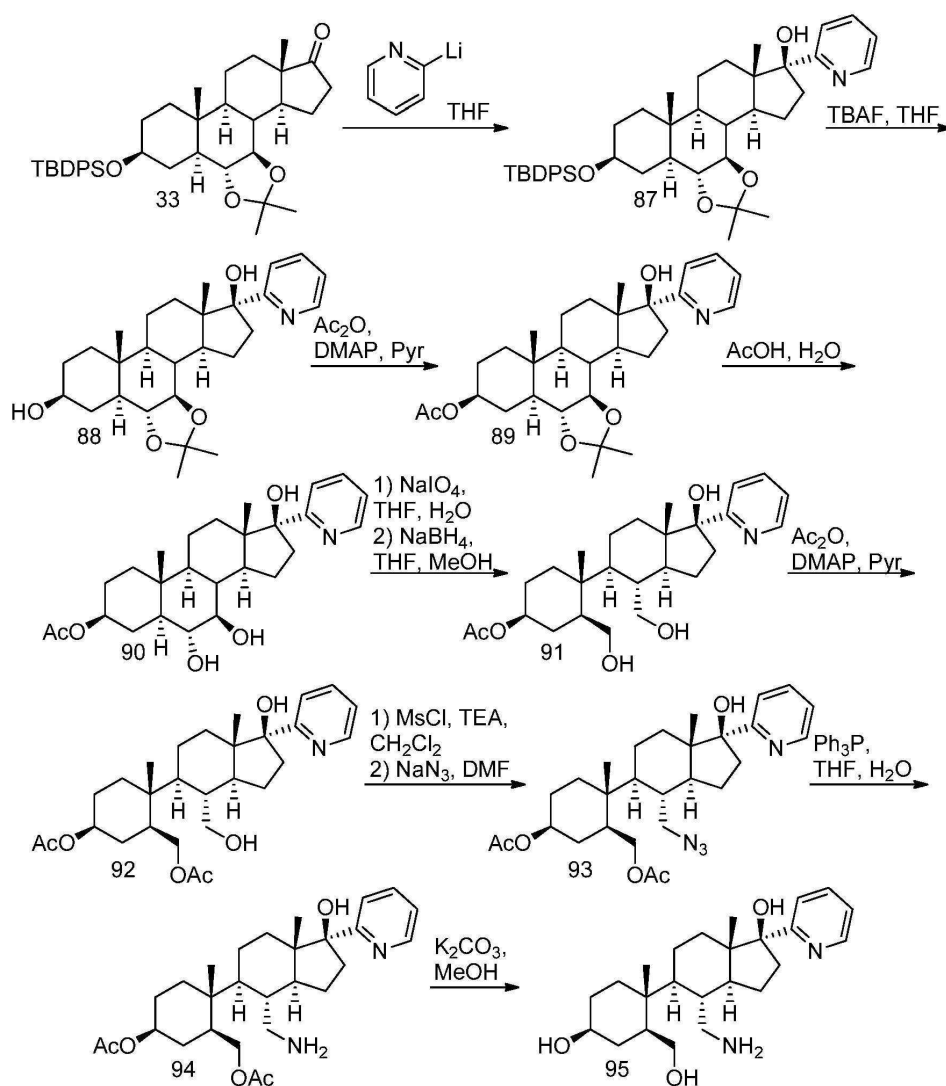
[0585] 16:84 EtOH/PhMe (6 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 85, 76 mg, 0.19 mmol)의

용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물 (43 mg, 0.23 mmol)을 첨가한 다음, 80℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 1 N NaOH(수성) (15 mL)로 세척하고, 수성 상을 1:9 MeOH/CH₂Cl₂ (5 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사하이드로-1H-인덴-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 86, 66 mg, 90%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 5.0, 3.5 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.22-2.36 (m, 16H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). ES-MS *m/z* 390 ([M+1]⁺).

실시예 17

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타하이드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 95)의 합성



A. n-부틸리튬 (헥산 중 1.6 M 용액 6.1 mL, 9.8 mmol)을 아르곤 하에 -78℃로 냉각시키고, THF (4 mL) 중 2-브로모피리딘 (1.79 g, 11.3 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반한 다음, THF (12 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.95 g, 3.25 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 H₂O (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실리카 겔 (1:1 EtOAc/헥산)을 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을

실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 87, 0.94 g, 43%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0591] B. TBAF (THF 중 1 M 용액 3.62 mL, 3.62 mmol)를 THF (9.0 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 87, 1.23 g, 1.81 mmol)의 용액에 첨가하고, 아르곤 하에 50℃로 20시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (80:20 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 28, 728 mg, 91%)을 황색 발포체로서 수득하였다.

[0592] C. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (12 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 88, 728 mg, 1.65 mmol) 및 DMAP (20 mg, 0.16 mmol)의 용액에 피리딘 (4 mL) 중 Ac₂O (252 mg, 2.47 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 25 mL)를 사용하여 수행하였다. 수득된 황색 발포체, (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 89, 817 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0593] D. 80% 아세트산(수성) (16.3 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 89, 817 mg)의 현탁액을 40℃로 1.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (3 x 25 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (EtOAc)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 90, 658 mg, 90%, 2 단계에 걸침)를 연한 발포체로서 수득하였다.

[0594] E. NaIO₄ (357 mg, 1.67 mmol)를 10:1 THF/H₂O (8.8 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-(피리딘-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 90, 370 mg, 0.834 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (15 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 무색 발포체 (413 mg)를 3:1 THF/MeOH (8 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0℃로 냉각시켰다. NaBH₄ (63 mg, 1.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (15 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 수득된 연한 발포체, (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 91, 399 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0595] F. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (3.9 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 91, 332 mg) 및 DMAP (8 mg, 0.07 mmol)의 용액에 피리딘 (3.0 mL) 중 Ac₂O (85 mg, 0.83 mmol)의 용액을 2 시간에 걸쳐 첨가한 다음, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (4:96 MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 92, 335 mg)를 무색 검으로서 수득하였다.

[0596] G. 0℃에서 CH₂Cl₂ (6.9 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-

7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 92, 335 mg) 및 TEA (0.12 mL, 0.86 mmol)의 용액에 MsCl (0.059 mL, 0.76 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 아르곤 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 CH₂Cl₂ (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 불순물의 공비 제거를 PhMe (3 x 10 mL)를 사용하여 수행하고, 생성된 담황색 발포체 (403 mg)를 DMF (2.3 mL) 중에 용해시켰다. NaN₃ (134 mg, 2.06 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60℃로 16.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시킨 다음, EtOAc (50 mL), H₂O (5 mL)와 염수 (5 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (2:98 MeOH/CH₂Cl₂)을 통해 여과하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 93, 272 mg)를 무색 발포체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0597] H. 트리페닐포스핀 (278 mg, 1.06 mmol)을 11:1 THF/H₂O (5.8 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 93, 272 mg)의 용액에 첨가한 다음, 50℃로 19시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 H₂O의 공비 제거를 MeOH (2 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂에 이어서 100:5:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 94, 206 mg, 61%, 6 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

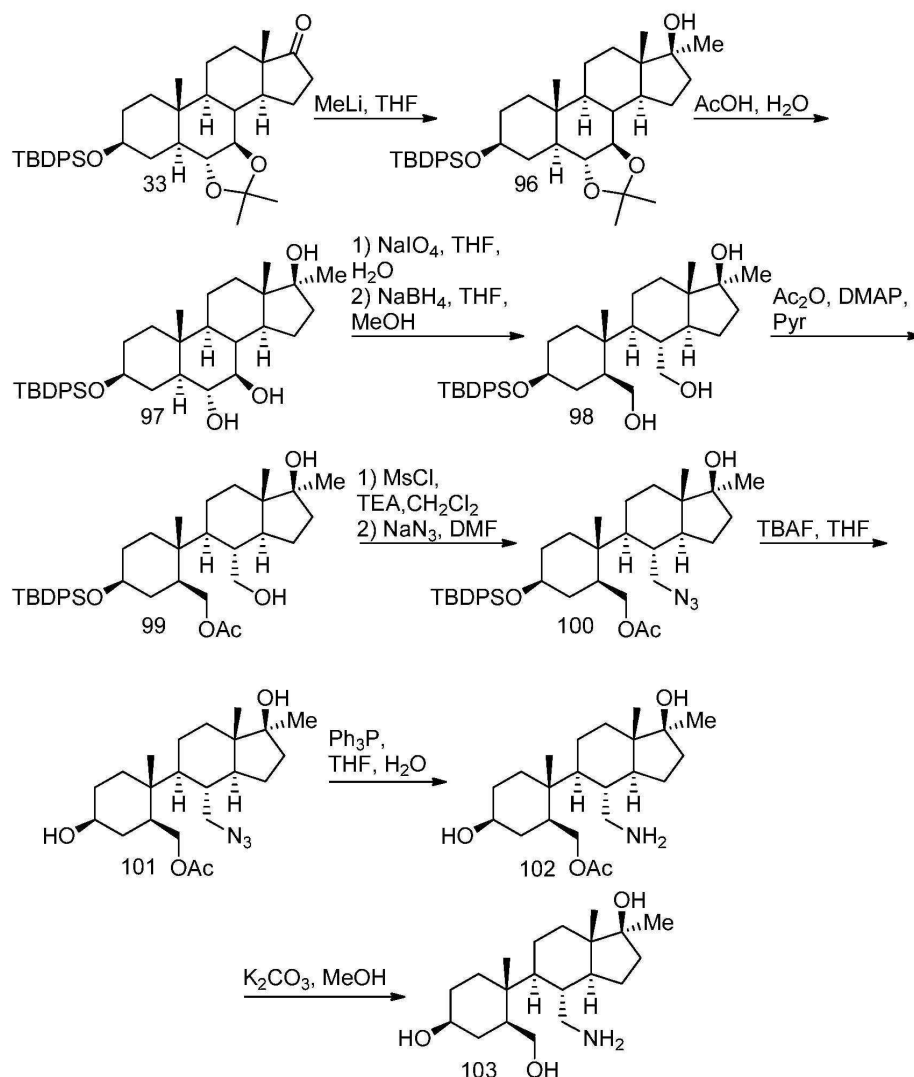
[0598] I. MeOH (5.6 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 94, 137 mg, 0.282 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (78 mg, 0.56 mmol)을 첨가하고, 40℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 95, 110 mg, 97%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 1.94-2.09 (m, 3H), 1.12-1.83 (m, 13H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.11 (m, 1H). ES-MS m/z 403 ([M+1]⁺).

[0599]

[0600] 실시예 18

[0601] (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 103)의 합성



[0602]

[0603]

A. 메틸리튬 (Et₂O 중 1.1 M 용액 5.3 mL, 5.8 mmol)을 THF (19 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.16 g, 1.96 mmol)의 용액에 아르곤 하에 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안, 0℃에서 40분 동안 교반한 다음, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 염수 (20 mL)를 조심스럽게 첨가하고, 이어서 EtOAc (20 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (25:75 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,7,11,11-펜타메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 96, 814 mg, 68%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0604]

B. 80% 아세트산(수정) (13 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,7,11,11-펜타메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 96, 814 mg, 1.32 mmol)의 현탁액을 40℃로 2.7시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (3 x 25 mL)를 사용하여 수행하고, 무색 발포체, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13,17-트리메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 97, 824 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0605]

C. H₂O (1.3 mL) 중 NaIO₄ (552 mg, 2.58 mmol)의 현탁액을 THF (13 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13,17-트리메틸헥사데카히드로-1H-

시클로펜타[*a*]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 97, 745 mg)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (20 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 생성된 무색 발포체 (768 mg)를 3:1 THF/MeOH (12 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0°C로 냉각시켰다. NaBH_4 (91 mg, 2.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)와 염수 (15 mL) 사이에 분배하고, 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 수득된 무색 발포체, ((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-5-((1*R*,2*S*,4*S*)-4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-1-올 (화합물 번호 98, 720 mg)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0606]

D. 아르곤 하에 0°C에서 2시간에 걸쳐 피리딘 (5 mL) 중 ((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-5-((1*R*,2*S*,4*S*)-4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-1-올 (화합물 번호 98, 633 mg) 및 DMAP (13 mg, 0.11 mmol)의 용액에 피리딘 (5 mL) 중 Ac_2O (108 mg, 1.06 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얼음- H_2O (15 mL)를 첨가하고, 이어서 EtOAc (50 mL)를 첨가하고, 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척한 다음, 농축시켰다. 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (40:60 EtOAc/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 ((1*S*,2*R*,5*S*)-5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 99, 402 mg, 62%, 4 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0607]

E. 아르곤 하에 -78°C에서 CH_2Cl_2 (9 mL) 중 ((1*S*,2*R*,5*S*)-5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 99, 402 mg, 0.647 mmol) 및 TEA (0.14 mL, 1.0 mmol)의 용액에 MsCl (0.055 mL, 0.71 mmol)를 첨가하고, 용액을 -78°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 MsCl (0.015 mL, 0.19 mmol)을 첨가하고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (40 mL)와 포화 수성 NaHCO_3 (15 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 포화 수성 NaHCO_3 (3 x 15 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 불순물의 공비 제거를 PhMe (3 x 15 mL)를 사용하여 수행하고, 생성된 연한 오일 (529 mg)을 DMF (3.2 mL) 중에 용해시켰다. NaN_3 (126 mg, 1.94 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60°C로 21시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (40 mL) 및 H_2O (10 mL)로 희석하고, 유기 층을 염수 (5 x 10 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (25:75 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1*S*,2*R*,5*S*)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 100, 259 mg, 62%, 2 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0608]

F. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.53 mL, 0.53 mmol)을 THF (5.3 mL) 중 ((1*S*,2*R*,5*S*)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-5-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 100, 172 mg, 0.266 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 41시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (80:20 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1*S*,2*R*,5*S*)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 101, 109 mg, 100%)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[0609]

G. 트리페닐포스핀 (140 mg, 0.534 mmol)을 9:1 THF/ H_2O (3.0 mL) 중 ((1*S*,2*R*,5*S*)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 101, 109 mg, 0.267 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 50°C로 22시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 H_2O 의 공비 제거를 MeOH (2 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 에 이어서 100:10:2 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH)에 의해 정제하여 ((1*S*,2*R*,5*S*)-2-((1*S*,3*aS*,4*R*,5*S*,7*aS*)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-1,7*a*-디메틸옥타히드로-1*H*-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 102, 99 mg, 97%)를 무색 필름으로서 수득하였다.

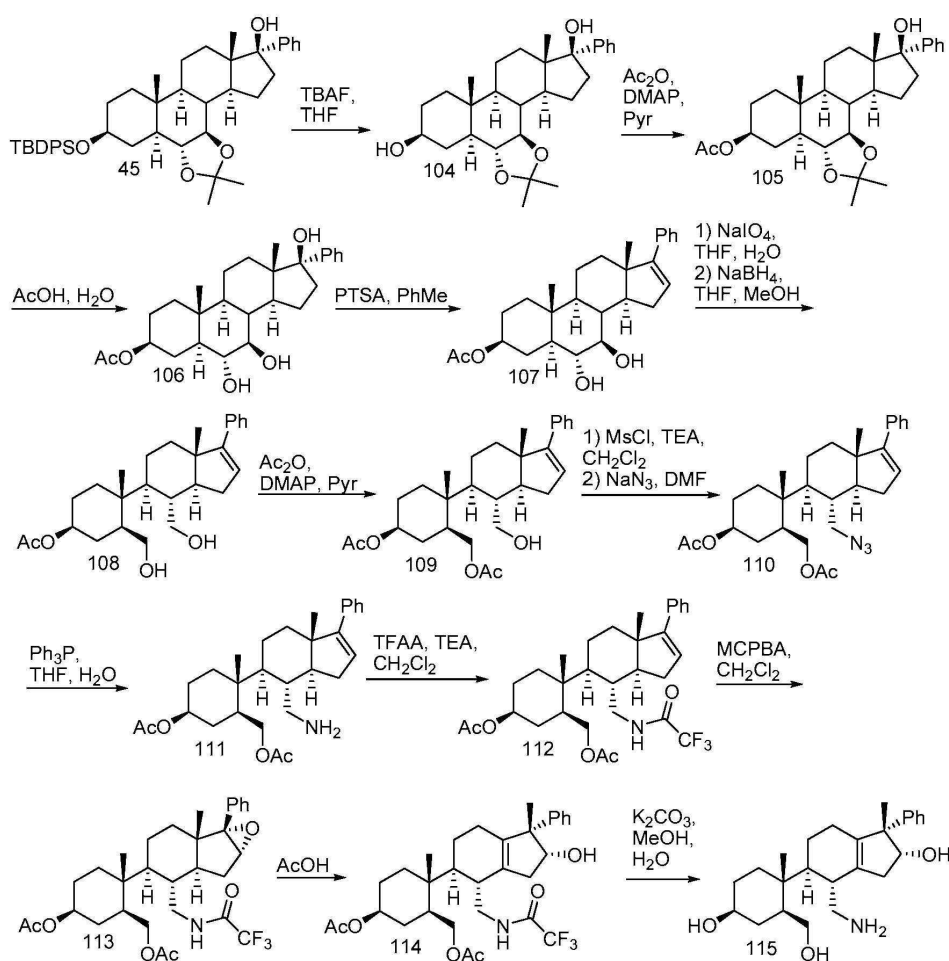
[0610] H. MeOH (5.2 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 102, 99 mg, 0.26 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (72 mg, 0.52 mmol)를 첨가하고, 40℃로 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 103, 48 mg, 55%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 3.72 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.22-1.89 (m, 20H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ES-MS *m/z* 340 ([M+1]⁺).

[0611]

[0612] 실시예 19

[0613] (1S,2R,4R,5S)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올 (화합물 번호 115)의 합성



[0614]

[0615] A. TBAF (THF 중 1 M 용액 3.0 mL, 3.0 mmol)을 THF (15 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 45, 1.01 g, 1.49 mmol)의 용액에 첨가하고, 50℃로 20시간 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50:50:60:40 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 104, 492 mg, 75%)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0616]

B. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (4.5 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2,7-디올 (화합물 번호 104, 487

mg, 1.11 mmol) 및 DMAP (14 mg, 0.11 mmol)의 용액에 피리딘 (1.0 mL) 중 Ac_2O (226 mg, 2.21 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (25:75 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사테카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 105, 516 mg, 97%)를 무색 검으로서 수득하였다.

[0617] C. 80% 아세트산(수성) (10 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-7-히드록시-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-페닐헥사테카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-일 아세테이트 (화합물 번호 105, 516 mg, 1.07 mmol)의 현탁액을 40°C로 1.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H_2O 의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하고, 무색 고체 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-페닐헥사테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 106)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0618] D. PhMe (11 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-페닐헥사테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 106)의 용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물 (61 mg, 0.32 mmol)을 첨가한 다음, 70°C로 3.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, CH_2Cl_2 (20 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (20 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (40:60 EtOAc/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-디히드록시-10,13-디메틸-17-페닐-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 107, 200 mg)를 연한 발포체로서 수득하였다.

[0619] E. NaIO_4 (202 mg, 0.944 mmol)를 10:1 THF/ H_2O (7.4 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-디히드록시-10,13-디메틸-17-페닐-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 107, 200 mg)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (15 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 생성된 무색 발포체를 3:1 THF/MeOH (6.7 mL) 중에 용해시키고, NaBH_4 (36 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 1:9 MeOH/ CH_2Cl_2 (10 mL) 중에 용해시키고, H_2O (10 mL)로 세척하였다. 수성 상을 1:9 MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 수득된 무색 필름, (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 108, 224 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0620] F. 아르곤 하에 0°C에서 2시간에 걸쳐 피리딘 (4 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 108, 320 mg) 및 DMAP (9 mg, 0.07 mmol)의 용액에 피리딘 (3 mL) 중 Ac_2O (86 mg, 0.84 mmol)의 용액을 첨가한 다음, 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (7:93-15:85 EtOAc/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 109, 173 mg, 29%, 5 단계에 걸침)를 무색 검으로서 수득하였다.

[0621] G. 아르곤 하에 0°C에서 CH_2Cl_2 (3.7 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 109, 173 mg, 0.369 mmol) 및 TEA (0.10 mL, 0.72 mmol)의 용액에 MsCl (0.043 mL, 0.55 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 용액을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 불순물의

공비 제거를 PhMe (3 x 15 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 DMF (1.5 mL) 중에 용해시켰다. NaN_3 (72 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60°C로 19시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (15 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아지도메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 110, 131 mg, 72%, 2 단계에 걸침)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[0622] H. 트리페닐포스핀 (139 mg, 0.530 mmol)을 11:1 THF/ H_2O (3.6 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아지도메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 110, 131 mg, 0.265 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 50°C로 19.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 H_2O 의 공비 제거를 MeOH (2 x 10 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/ CH_2Cl_2 에 이어서 100:5:1 CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 111, 175 mg)를 무색 검으로서 수득하였다.

[0623] I. CH_2Cl_2 (5.3 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(아미노메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 111, 175 mg) 및 TEA (0.074 mL, 0.53 mmol)의 용액에 트리플루오로 Ac_2O (0.055 mL, 0.40 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 트리플루오로 Ac_2O 의 공비 제거를 CH_2Cl_2 (10 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (15 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-메틸-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-메틸-3-페닐-7-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 112, 108 mg, 72%, 2 단계에 걸침)를 무색 필름으로서 수득하였다.

[0624] J. MCPBA (77%, 86 mg, 0.38 mmol)를 CH_2Cl_2 (3.8 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-메틸-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3a-메틸-3-페닐-7-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 112, 108 mg, 0.192 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na_2SO_3 (10 mL)에 이어서 포화 수성 NaHCO_3 (10 mL) 및 H_2O (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 무색 고체, ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-메틸-2-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-1b-메틸-1a-페닐-5-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)옥타히드로-1aH-인덴노[1,2-b]옥시렌-4-일)시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 113, 111 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0625] K. AcOH (4 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-메틸-2-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-1b-메틸-1a-페닐-5-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)옥타히드로-1aH-인덴노[1,2-b]옥시렌-4-일)시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 113, 111 mg)의 용액을 실온에서 17.5시간 동안 교반한 다음, 40°C로 가열하고, 7.5시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 공비 제거를 PhMe (3 x 10 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (35:65-50:50 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,2R,4R,5S)-2-히드록시-1-메틸-1-페닐-4-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 114, 68 mg, 61%, 2 단계에 걸침)를 무색 필름으로서 수득하였다.

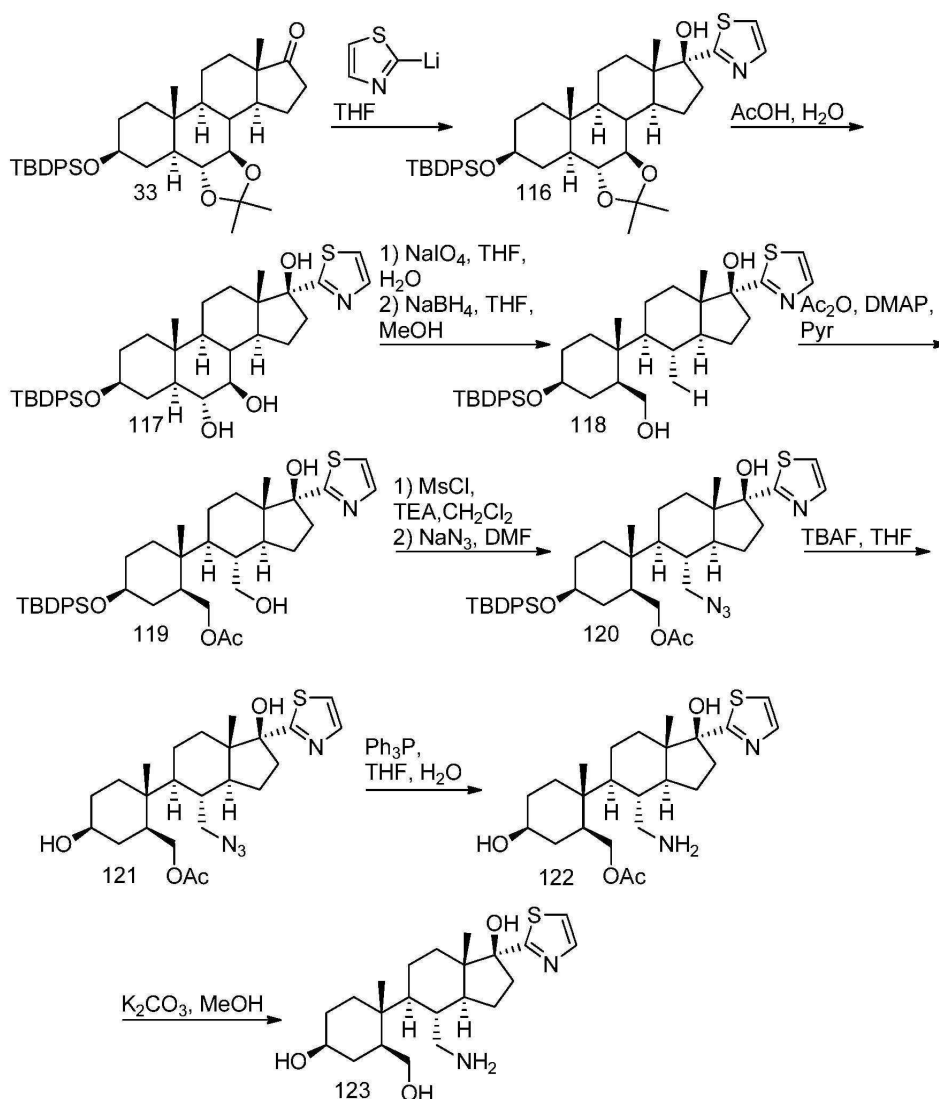
[0626] L. 10:1 MeOH/ H_2O (2.3 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-아세톡시-2-((1S,2R,4R,5S)-2-히드록시-1-메틸-1-페닐-4-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 114, 68 mg, 0.12 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (97 mg, 0.70 mmol)을 첨가하고, 50°C로 26시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 남아있는 H_2O 의 공비 제거를 MeOH (2 x 10 mL)를 사용하여

수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:1 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,2R,4R,5S)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올 (화합물 번호 115, 39 mg, 83%)을 얻은 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.15-7.31 (m, 5H), 4.06 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.19-2.45 (m, 4H), 1.25-2.02 (m, 14H), 0.95 (s, 3H). ES-MS *m/z* 400 ([M+1]⁺).

실시예 20

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 123)의 합성



A. n-부틸리튬 (헥산 중 2.3 M 용액 2.6 mL, 6.0 mmol)을 아르곤 하에 THF (5 mL) 중 2-브로모티아졸 (1.12 g, 6.83 mmol)의 용액에 -78°C에서 적가하고, 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반하였다. THF (15 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.21 g, 2.01 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 염수 (25 mL)를 첨가하고, 이어서 EtOAc (40 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티아

줄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 116, 422 mg, 31%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0632] B. 80% 아세트산(수성) (10 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-(티아줄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 116, 422 mg, 0.615 mmol)의 현탁액을 40℃로 1.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하고, 수득된 황색 발포체, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-(티아줄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 117, 369 mg)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0633] C. NaIO₄ (205 mg, 0.958 mmol)를 10:1 THF/H₂O (5.5 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-10,13-디메틸-17-(티아줄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 117, 309 mg)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 황색 오일 (382 mg)을 3:1 THF/MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, NaBH₄ (36 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 아세톤 (4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 황색 발포체, 1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아줄-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 118, 303 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0634] D. 아르곤 하에 0℃에서 피리딘 (3.0 mL) 중 1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아줄-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 118, 303 mg) 및 DMAP (6 mg, 0.05 mmol)의 용액에 피리딘 (2.8 mL) 중 Ac₂O (57 mg, 0.56 mmol)의 용액을 1.8시간에 걸쳐 첨가한 다음, 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 남아있는 피리딘의 공비 제거를 PhMe (3 x 10 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:99-3:97 MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아줄-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 119, 192 mg, 54%, 4 단계에 걸침)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0635] E. 아르곤 하에 0℃에서 CH₂Cl₂ (2.8 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아줄-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 119, 192 mg, 0.278 mmol) 및 TEA (0.050 mL, 0.36 mmol)의 용액에 MsCl (0.024 mL, 0.31 mmol)를 첨가하고, 용액을 실온에서 1.3시간 동안 교반하였다. 용액을 CH₂Cl₂ (15 mL)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)으로 세척하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 불순물의 공비 제거를 PhMe (3 x 10 mL)를 사용하여 수행하고, 생성된 연한 고체 (283 mg)를 DMF (1.4 mL) 중에 용해시켰다. NaN₃ (54 mg, 0.83 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에 60℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 염수 (5 mL)를 첨가하고, 수성 상을 EtOAc (15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 담황색 발포체, ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티아줄-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 120, 216 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0636] F. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.56 mL, 0.56 mmol)을 THF (5.6 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티아줄-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 120, 216 mg)의 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (60:40 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여

((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 58, 81 mg, 61%, 3 단계에 걸침)를 무색 필름으로서 수득하였다 (화합물 번호 121, 81 mg, 61%, 3 단계에 걸침).

[0637]

G. 트리페닐포스핀 (89 mg, 0.34 mmol)을 10:1 THF/H₂O (1.9 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아지도메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 121, 81 mg, 0.17 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 50℃로 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂에 이어서 100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 122, 52 mg, 68%)를 무색 고체로서 수득하였다.

[0638]

H. MeOH (2.3 mL) 중 ((1S,2R,5S)-2-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-1-히드록시-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-히드록시-2-메틸시클로헥실)메틸 아세테이트 (화합물 번호 122, 52 mg, 0.12 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (32 mg, 0.23 mmol)을 첨가하고, 40℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:10:2 CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-4-(아미노메틸)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 123, 42 mg, 89%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 1.89-2.12 (m, 4H), 1.17-1.76 (m, 12H), 1.03 (s, 6H), 0.28 (m, 1H). ES-MS *m/z* 409 ([M+1]⁺).

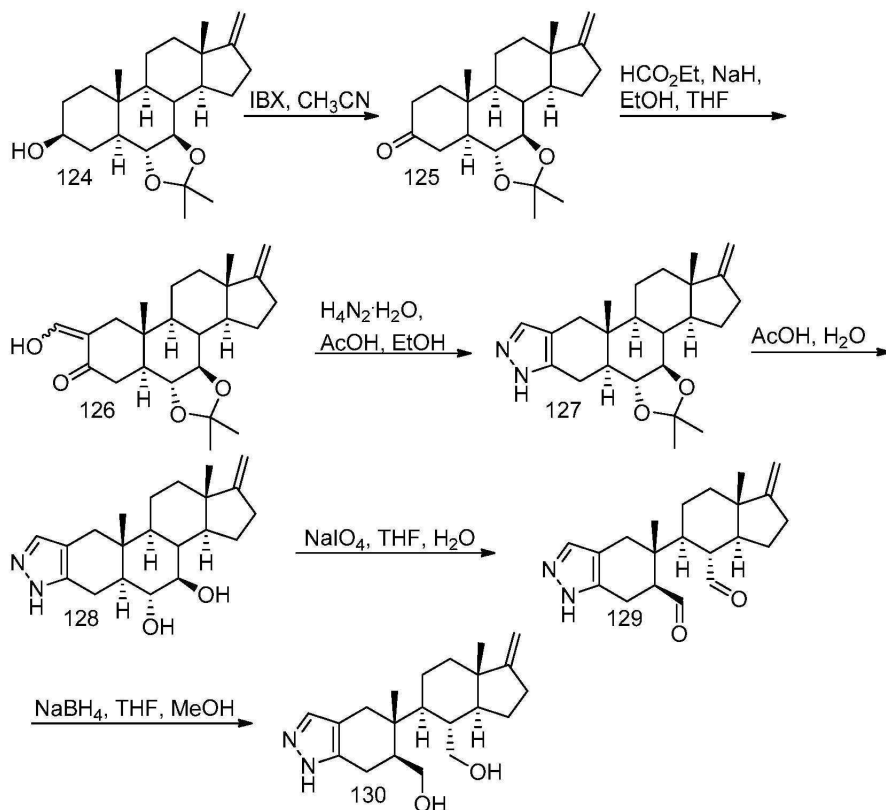
[0639]

[0640]

실시예 21

[0641]

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올 (화합물 번호 130)의 합성



[0642]

[0643]

A. 아르곤 하에 MeCN (80 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2-올 (화합물 번호 124, 2.05 g, 5.55 mmol) 및

IBX (3.88 g, 13.9 mmol)의 혼합물을 65℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켜 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 125, 1.99 g, 98%)을 회백색 발포체로서 수득하였다.

[0644]

B. 아르곤 하에 THF (10 mL) 중 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 125, 250 mg, 0.7 mmol), 에틸 포르메이트 (113 μ L, 1.4 mmol), NaH (60% 용액, 56 mg, 1.4 mmol) 및 EtOH (2 방울)의 혼합물을 환류 하에 100분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL)으로 희석하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (9:1 헥산:EtOAc)를 사용하여 정제하여 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 126, 128 mg, 47%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0645]

C. 아르곤 하에 EtOH (15 mL) 중 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 126, 127 mg, 0.33 mmol), 히드라진 수화물 (24 μ L, 0.5 mmol) 및 AcOH (38 μ L, 0.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 농축시키고, EtOAc (50 mL) 중에 재구성하고, H₂O (2 x 25 mL) 및 염수 (25 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1에서 1:0 EtOAc:헥산)를 사용하여 정제하여 (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-테트라메틸-1-메틸렌-1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카히드로시클로펜타[5,6][1,3]디옥솔로[4',5':3,4]나프토[1,2-f]인다졸 (화합물 번호 127, 130 mg)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0646]

D. H₂O (0.4 mL) 및 AcOH (1.6 mL) 중 (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,11a,13a-테트라메틸-1-메틸렌-1,2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,8,11,11a,11b,12,13,13a-헥사데카히드로시클로펜타[5,6][1,3]디옥솔로[4',5':3,4]나프토[1,2-f]인다졸 (화합물 번호 127, 130 mg)의 혼합물을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 MeOH (25 mL) 및 1 M NaOH 용액 (25 mL) 중에 재구성하였다. 이 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (9:1 EtOAc:MeOH)를 사용하여 정제하여 (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-디메틸-1-메틸렌-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-헥사데카히드로시클로펜타[5,6]나프토[1,2-f]인다졸-4,5-디올 (화합물 번호 128, 99 mg, 85%, 2 단계에 걸침)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0647]

E. THF (2 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-디메틸-1-메틸렌-1,2,3,3a,3b,4,5,5a,6,7,10,10a,10b,11,12,12a-헥사데카히드로시클로펜타[5,6]나프토[1,2-f]인다졸-4,5-디올 (화합물 번호 128, 77 mg, 0.23 mmol) 및 NaIO₄ (97 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 실온에서 4.25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (25 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하고, 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-6-카르브알데히드 (화합물 번호 129, 80 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0648]

F. 아르곤 하에 THF (3 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-6-카르브알데히드 (화합물 번호 129, 80 mg) 및 NaBH₄ (22 mg, 0.57 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 80% AcOH (0.4 mL)를 첨가하였다. 실온에서 10분 후, 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 15 mL) 및 염수 (10 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (9:1 EtOAc:MeOH)를 사용하여 정제하여 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로-1H-인다졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올 (화합물 번호 130, 72 mg, 92%, 2 단계에 걸침)을 백색 고체로서 수득하였다.

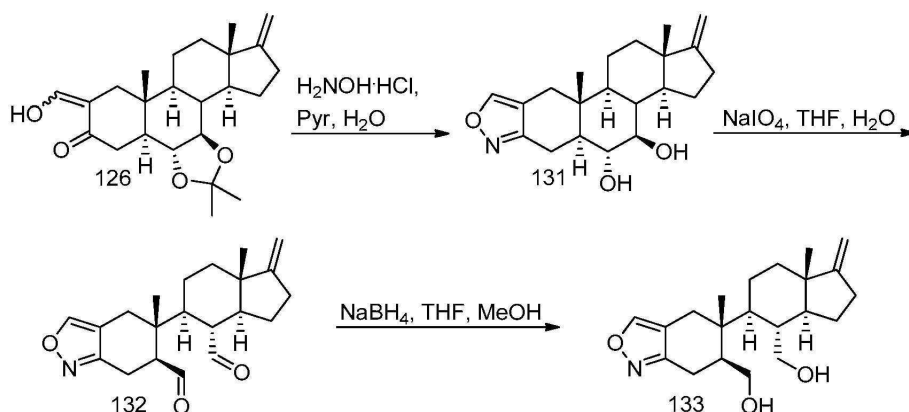
¹H

NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.25 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.35 – 3.20 (m, 3H), 3.15 (dd, *J* = 5.6 Hz, 16.9, 1H), 2.69 – 2.45 (m, 2H), 2.28 – 2.24 (m, 2H), 1.79 – 1.16 (m, 8H), 1.08 (s, 3H), 0.82 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 162.9, 101.5, 63.7, 62.8, 51.4, 44.7, 44.4, 41.4, 38.97, 37.1, 30.1, 25.6, 24.4, 23.7, 20.8, 18.8; MS *m/z*: 345.2 [M+H]⁺.

[0649]

[0650] 실시예 22

[0651] ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올 (화합물 번호 133)의 합성



[0652]

[0653] A. 피리딘 (3 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테트라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 126, 149 mg, 0.39 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (80 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 환류 하에 3.75시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (15 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) 및 EtOAc (15 mL)로 연속적으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시키고, PhMe (2 x 10 mL)로부터 공비혼합하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (2:1 EtOAc:헥산)를 사용하여 정제하여 (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-디메틸-1-메틸렌-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[7,8]페난트로[2,3-c]이속사졸-4,5-디올 (화합물 번호 131, 130 mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0654]

B. THF (3 mL) 및 H₂O (1.5 mL) 중 (3aS,3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS,12aS)-10a,12a-디메틸-1-메틸렌-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[7,8]페난트로[2,3-c]이속사졸-4,5-디올 (화합물 번호 131, 103 mg, 0.30 mmol) 및 NaIO₄ (160 mg, 0.75 mmol)의 혼합물을 실온에서 4.25시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (25 mL) 및 H₂O (15 mL)로 희석하고, 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸-6-카르보알데히드 (화합물 번호 132)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0655]

C. 아르곤 하에 THF (3 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 (5R,6S)-5-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸-6-카르보알데히드 (화합물 번호 132) 및 NaBH₄ (34 mg, 0.90 mmol)의 혼합물을 실온에서 1.25시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl 용액 (0.5 mL)으로 퀀칭하고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 15 mL) 및 염수 (10 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (2:1 EtOAc:헥산)를 사용하여 정제하여 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5R,6S)-6-(히드록시메틸)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[c]이속사졸-5-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올 (화합물 번호 133, 88 mg, 85%, 2 단계에 걸침)을 백색 고체로서 수득하였다.

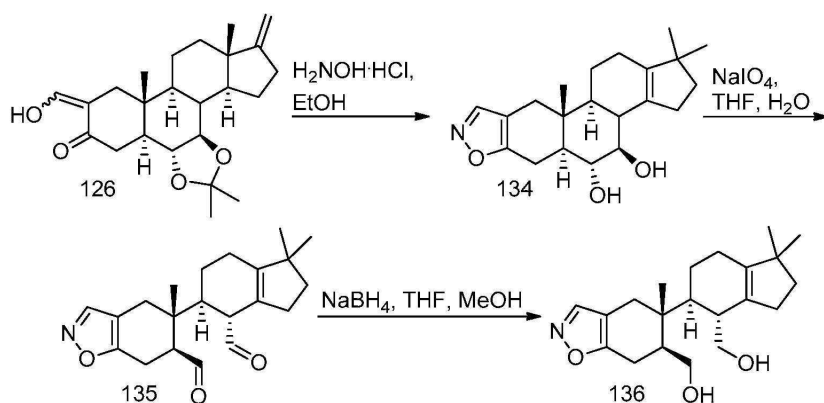
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 4.60 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.36 (dd, J = 18.0, 5.7 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 17.7, 5.8 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.54 – 2.19 (m, 5H), 1.82 – 1.14 (m, 8H), 1.10 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 161.3, 159.5, 153.4, 114.1, 101.2, 62.5, 62.3, 49.9, 43.7, 43.6, 42.8, 40.2, 37.6, 35.8, 31.6, 29.2, 27.3, 24.7, 23.4, 22.7, 21.3, 20.5, 18.3, 14.2; MS m/z : 346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0656]

[0657] 실시예 23

[0658]

((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(히드록시메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]이속사졸-6-일)메탄올 (화합물 번호 136)의 합성



[0659]

[0660]

A. EtOH (3 mL) 중 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테트라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트르[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 126, 111 mg, 0.29 mmol) 및 히드록실아민 히드로클로라이드 (60 mg, 0.86 mmol)의 혼합물을 환류 하에 3.25시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc (10 mL) 및 CH_2Cl_2 (15 mL) 중에 재구성하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO_3 용액 (2 x 10 mL)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc:헥산)를 사용하여 정제하여 (3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10a-트리메틸-2,3,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12-도데카히드로-1H-시클로펜타[7,8]페난트르[3,2-d]이속사졸-4,5-디올 (화합물 번호 134, 84 mg, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0661]

B. THF (3 mL) 및 H_2O (1.5 mL) 중 (3bR,4R,5R,5aS,10aR,10bS)-1,1,10a-트리메틸-2,3,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12-도데카히드로-1H-시클로펜타[7,8]페난트르[3,2-d]이속사졸-4,5-디올 (화합물 번호 134, 99 mg, 0.29 mmol) 및 NaIO_4 (154 mg, 0.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (25 mL) 및 H_2O (15 mL)로 희석하고, 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켜 (5R,6S)-5-((4R,5S)-4-포르밀-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]이속사졸-6-카르브알데히드 (화합물 번호 135)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0662]

C. 아르곤 하에 THF (3 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 (5R,6S)-5-((4R,5S)-4-포르밀-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]이속사졸-6-카르브알데히드 (화합물 번호 135) 및 NaBH_4 (27 mg, 0.72 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH_4Cl 용액 (0.5 mL)으로 킨칭하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO_3 용액 (2 x 15 mL) 및 염수 (15 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (2:1 EtOAc:헥산)를 사용하여 정제하여 ((5R,6S)-5-((4R,5S)-4-(히드록시메틸)-1,1-디메틸-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-5-메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]이속사졸-6-일)메탄올 (화합물 번호 136, 78 mg, 78%, 2 단계에 걸침)을 백색 고체로서 수득하였다.

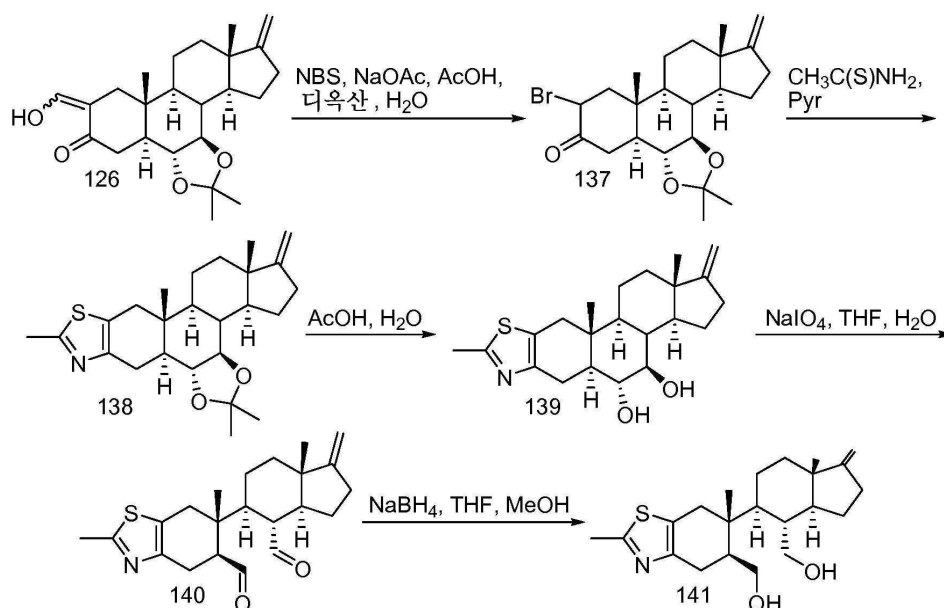
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.72 - 3.69 (m 1H), 3.50 - 3.45 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 18.1, 5.6 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17.7, 7.9 Hz, 1H), 2.48 - 1.26 (m, 14H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 149.7, 144.7, 132.3, 111.1, 64.7, 62.5, 45.87, 42.1, 39.7, 39.1, 38.5, 37.2, 37.2, 37.2, 32.3, 28.2, 27.0, 25.5, 23.2, 20.2, 20.1, 19.6; MS m/z : 346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0663]

[0664] 실시예 24

[0665]

((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-6-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올 (화합물 번호 141)의 합성



[0666]

[0667]

A. 디옥산 (22 mL) 및 H₂O (2.2 mL) 중 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 126, 0.81 g, 2.1 mmol), NBS (392 mg, 2.2 mmol), NaOAc (173 mg, 2.1 mmol) 및 AcOH (120 μ L, 2.1 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc (150 mL)와 H₂O (150 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (75 mL)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (9:1 헥산:EtOAc)를 사용하여 정제하여 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-브로모-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 137, 0.59 g, 64%)을 농후한 무색 오일로서 수득하였다.

[0668]

B. 아르곤 하에 피리딘 (6 mL) 중 (4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-3-브로모-4a,6a,11,11-테트라메틸-7-메틸렌테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-2(3H)-온 (화합물 번호 137, 120 mg, 0.27 mmol) 및 티오아세트아미드 (82 mg, 1.1 mmol)의 혼합물을 65°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 포화 NaHCO_3 용액 (20 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시키고, PhMe로부터 공비혼합하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (2:1 헥산:EtOAc)를 사용하여 정제하여 (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11a,13a-펜타메틸-1-메틸렌-2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,11,11a,11b,12,13,13a-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[7,8][1,3]디옥솔로[4',5':9,10]페난트로[2,3-d]티아졸 (화합물 번호 138, 77 mg, 68%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0669]

C. H₂O (1 mL) 및 AcOH (5 mL) 중 (3aS,3bR,3cR,6aR,6bS,11aR,11bS,13aS)-5,5,9,11a,13a-펜타메틸-1-메틸렌-2,3,3a,3b,3c,6a,6b,7,11,11a,11b,12,13,13a-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[7,8][1,3]디옥솔로[4',5':9,10]

페난트로[2,3-d]티아졸 (화합물 번호 138, 77 mg, 0.19 mmol)의 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc (30 mL)와 1 M NaOH 용액 (20 mL) 사이에 분배하였다. 이 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (19:1 EtOAc:MeOH)를 사용하여 정제하여 (3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10a,12a-트리메틸-1-메틸렌-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[7,8]페난트로[2,3-d]티아졸-4,5-디올 (화합물 번호 139, 69 mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0670]

D. THF (3 mL) 및 H₂O (1.5 mL) 중 (3aS,3bR,4R,5R,5aR,10aR,10bS,12aS)-8,10a,12a-트리메틸-1-메틸렌-2,3,3a,3b,4,5,5a,6,10,10a,10b,11,12,12a-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[7,8]페난트로[2,3-d]티아졸-4,5-디올 (화합물 번호 139, 64 mg, 0.17 mmol) 및 NaIO₄ (73 mg, 0.34 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (25 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하고, 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 (5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-5-카르브알데히드 (화합물 번호 140)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0671]

E. 아르곤 하에 THF (3 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 (5S,6R)-6-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-2,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-5-카르브알데히드 (화합물 번호 140) 및 NaBH₄ (20 mg, 0.51 mmol)의 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응물을 NH₄Cl 용액 (0.5 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (25 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 15 mL) 및 염수 (15 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (19:1 EtOAc:MeOH)를 사용하여 정제하여 ((3aS,4R,5S,7aS)-5-((5S,6R)-5-(히드록시메틸)-2,6-디메틸-4,5,6,7-테트라히드로벤조[d]티아졸-6-일)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-4-일)메탄올 (화합물 번호 141, 35 mg, 55%, 2 단계에 걸침)을 백색 고체로서 수득하였다.

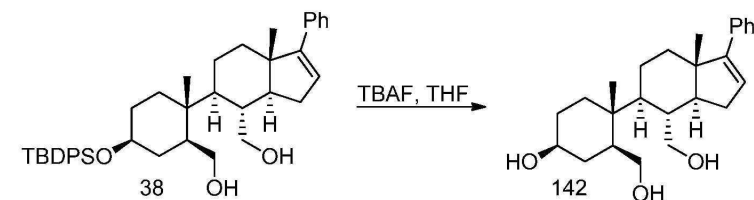
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.61 (m, 2H), 4.06 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.25 (dd, J = 16.9, 4.8 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54 – 2.28 (m, 3H), 1.86 – 1.19 (m, 11H), 1.11 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 161.3, 148.4, 126.9, 101.3, 63.4, 62.7, 50.1, 43.8, 43.0, 42.9, 40.3, 38.6, 35.9, 32.2, 31.7, 29.3, 28.0, 24.9, 23.6, 22.8, 20.8, 19.2, 18.5, 14.2; MS m/z: 376.2 [M+H]⁺.

[0672]

실시예 25

[0673]

(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산올 (화합물 번호 142)의 합성



[0675]

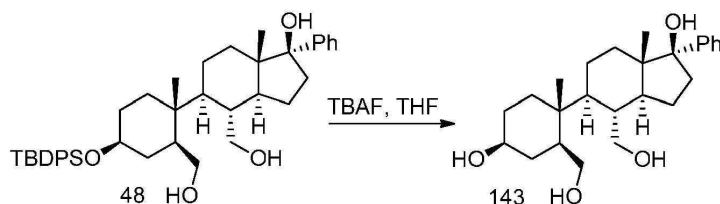
[0676]

TBAF (THF 중 1 M 용액 0.20 mL, 0.20 mmol)를 실온에서 THF (2.5 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 38, 80 mg, 0.13 mmol)의 용액에 아르곤 하에 첨가한 다음, 26시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산올 (화합물 번호 142, 43 mg, 88%)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.36 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 3H), 5.91 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 4H), 1.22-1.81 (m, 11H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 156.3, 138.6, 129.1 (2C), 127.7 (3C), 127.6, 71.2, 63.3, 62.9, 55.0, 48.0, 45.5, 44.5, 39.6, 38.1, 37.2, 35.2, 33.0, 32.1, 24.3, 21.6, 16.8. ES-MS m/z 385 ($[\text{M}+1]^+$).

실시예 26

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인텐-1-올 (화합물 번호 143)의 합성

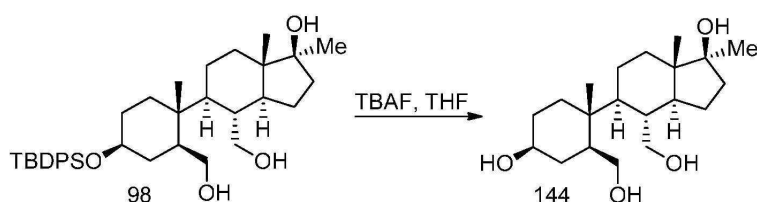


TBAF (THF 중 1 M 용액 0.25 mL, 0.25 mmol)을 THF (2.5 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인텐-1-올 (화합물 번호 48, 80 mg, 0.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-페닐옥타히드로-1H-인텐-1-올 (화합물 번호 143, 47 mg, 94%)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.41-3.63 (m, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.94-2.17 (m, 3H), 1.15-1.75 (m, 13H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.36 (m, 1H). ES-MS m/z 425 ($[\text{M}+23]^+$).

실시예 27

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올 (화합물 번호 144)의 합성



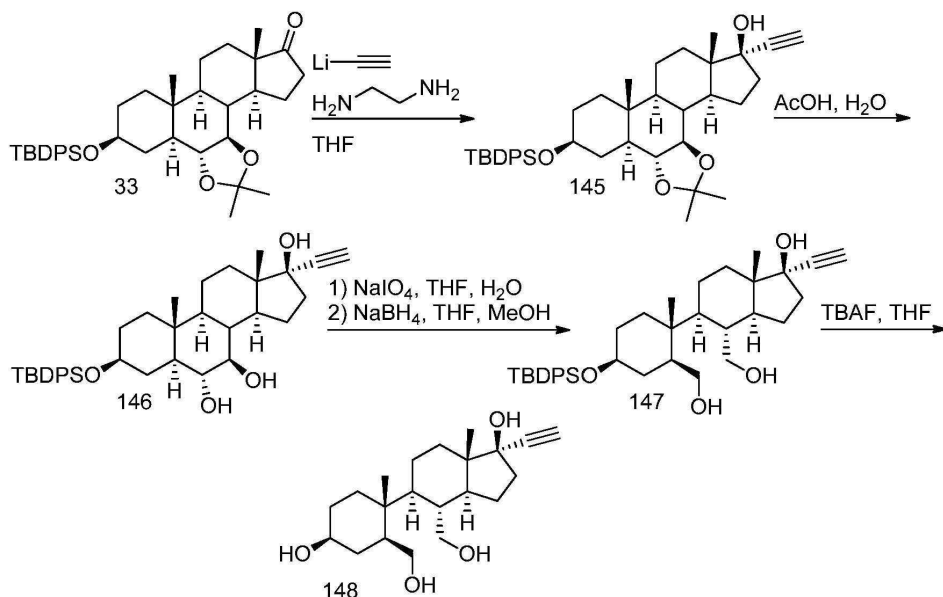
TBAF (THF 중 1 M 용액 0.30 mL, 0.30 mmol)을 THF (3.0 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올 (화합물 번호 98, 87 mg)의 용액에 첨가하고, 실온에서 22시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (7:93 MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1,7a-디메틸옥타히드로-1H-인텐-1-올 (화합물 번호 144, 45 mg, 92%)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.25-1.88 (m, 17H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). ES-MS m/z 341 ($[\text{M}+1]^+$).

실시예 28

[0689]

(1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-에티닐-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 148)의 합성



[0690]

[0691]

A. 리튬 아세틸리드 에틸렌디아민 착물 (1.17 g, 11.4 mmol)을 THF (9.6 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 1.15 g, 1.91 mmol)의 용액에 첨가하고, 아르곤 하에 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 염수 (12 mL) 및 H_2O (5 mL)를 첨가하고, 이어서 EtOAc (10 mL)를 첨가하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20:80 EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 (2S,4aR,4bS,6aS,7R,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-에티닐-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 145, 0.59 g, 49%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0692]

B. 80% 아세트산(수성) (15 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7R,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-에티닐-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 145, 0.59 g, 0.94 mmol)의 현탁액을 40°C 로 2.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H_2O 의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하고, 수득된 연한 발포체, (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-17-에티닐-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 146, 0.50 g)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0693]

C. H_2O (0.7 mL) 중 NaIO_4 (313 mg, 1.46 mmol)의 현탁액을 THF (7.3 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-17-에티닐-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 146, 0.43 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (20 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 생성된 무색 발포체 (420 mg)를 3:1 THF/MeOH (7.2 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0°C 로 냉각시켰다. NaBH_4 (55 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시키고, 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc /헥산)에 의해 정제하여 (1R,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-에티닐-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 147, 338 mg, 70%, 3 단계에 걸침)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[0694]

D. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.23 mL, 0.23 mmol)을 THF (2.3 mL) 중 (1R,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-에티닐-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 147, 69 mg, 0.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (7:93 MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 (1R,3aS,4R,5S,7aS)-1-에티닐-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 148, 41 mg, 100%)을 무색 고체로서 수득하였다.

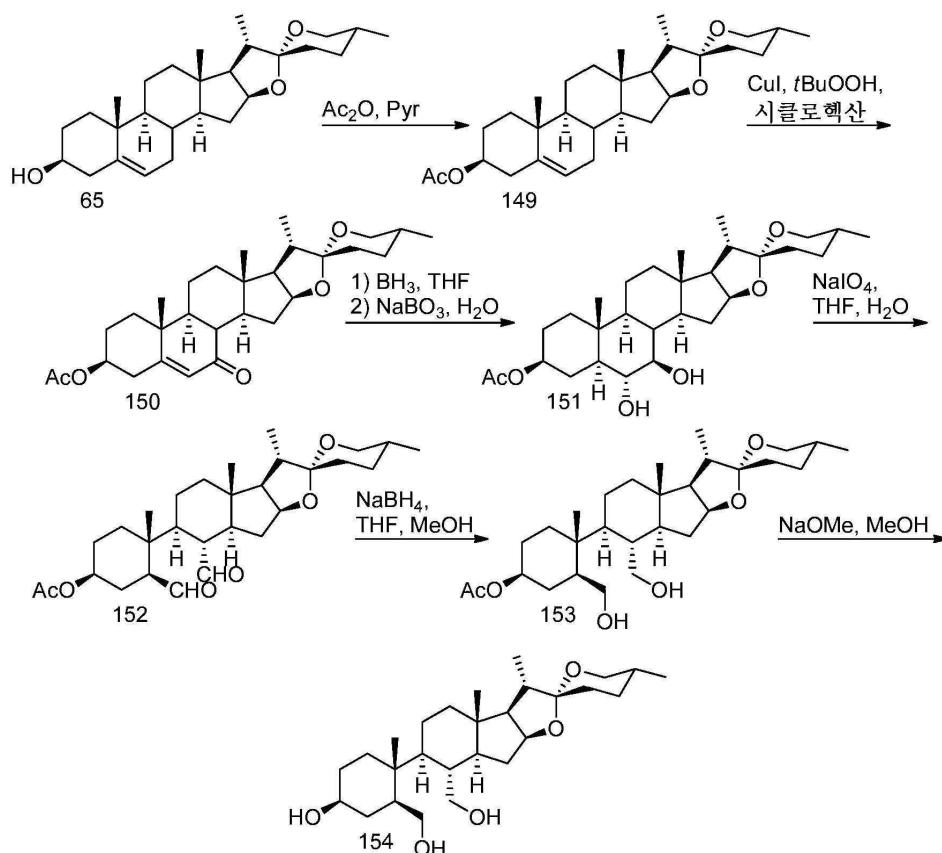
$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 3.89 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 1.22-2.26 (m, 18H), 1.10 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ES-MS m/z 351 ($[\text{M}+1]^+$).

[0695]

실시예 29

[0697]

(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테트라데카히드로스피로[인덴노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥산올 (화합물 번호 154)의 합성



[0698]

[0699]

A. 0°C에서 처음에 피리딘 (10 mL) 중 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인덴노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-올 (화합물 번호 65, 1.00 g, 2.41 mmol) 및 Ac_2O (0.46 mL, 4.82 mmol)의 용액을 질소 하에 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음에서 냉각시킨 다음, 포화 NaHCO_3 용액 (5 mL)으로 켄칭하면서, 30분 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인덴노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일 아세테이트 (화합물 번호 149, 0.98 g)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0700]

B. 질소 하에 시클로헥산 (13 mL) 중 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사히드로스피로[나프토[2',1':4,5]인덴노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일 아세테이트 (화합물 번호 149, 0.98 g, 2.15 mmol) 및 CuI (4 mg, 0.02 mmol)의 용액

에 ^tBuOOH (데칸 중 5M 용액 3.0 mL, 15 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 70℃ 오일 조에서 밤새 가열하였다. 과량의 산화제를 10분 동안 H₂O (20 mL) 중 Na₂S₂O₅ (1.89 g)의 용액으로 킨칭하고, 이어서 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (15 mL) 및 염수 (3 x 15 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (20% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1-옥소-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사하이드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일 아세테이트 (화합물 번호 150, 0.37 g, 37%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0701]

C. 질소 하에 0℃에서 THF (5 mL) 중 (2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bS)-5',6a,8a,9-테트라메틸-1-옥소-1,3,3',4,4',5,5',6,6a,6b,6',7,8,8a,8b,9,11a,12,12a,12b-이코사하이드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일 아세테이트 (화합물 번호 150, 0.37 g, 0.79 mmol)의 용액에 보란 (THF 중 1M 용액 1.6 mL, 1.6 mmol)을 첨가하였다. 밤샘 후, 반응물을 얼음에서 냉각시키고, H₂O (0.5 mL)로 킨칭하고, NaBO₃·4H₂O (0.25 g)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (3 x 15 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-디히드록시-5',6a,8a,9-테트라메틸도코사하이드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일 아세테이트 (화합물 번호 151, 0.19 g, 49%)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[0702]

D. THF (6 mL) 및 H₂O (1 mL) 중 (1R,2R,2aS,2'R,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,11aS,12aS,12bR)-1,2-디히드록시-5',6a,8a,9-테트라메틸도코사하이드로스피로[나프토[2',1':4,5]인데노[2,1-b]푸란-10,2'-피란]-4-일 아세테이트 (화합물 번호 151, 0.19 g, 0.39 mmol) 및 NaIO₄ (0.17 g, 0.77 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 H₂O (20 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (2 x 50 mL)로 추출하고, 염수 (10 mL)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (30% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 (1S,3S,4R)-3-포르밀-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-포르밀-3,3b,5'-트리메틸테타라데카하이드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 152, 147 mg)를 백색 발포체로서 수득하였다.

[0703]

E. MeOH (1 mL) 및 THF (4 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-포르밀-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-포르밀-3,3b,5'-트리메틸테타라데카하이드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 152, 147 mg, 0.302 mmol) 및 NaBH₄ (23 mg, 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 얼음에서 냉각시키고, AcOH (0.5 mL)로 킨칭하면서 15분 동안 실온에서 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 녹이고, 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 5 mL) 및 염수 (3 x 15 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (50%에 이어서 75% EtOAc/헥산)를 사용하여 정제하여 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카하이드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 153, 0.13 g, 88%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0704]

F. MeOH (10 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카하이드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 153, 0.13 g, .26 mmol) 및 NaOH (23 mg, 0.53 mmol)의 용액을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, AcOH (1.5 mL)로 산성화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1%에 이어서 5% MeOH/EtOAc)를 사용하여 정제하여 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((2R,3S,3aR,3bS,5'R,6S,7R,7aS,8aS)-7-(히드록시메틸)-3,3b,5'-트리메틸테타라데카하이드로스피로[인데노[2,1-b]푸란-2,2'-피란]-6-일)-4-메틸시클로헥산올 (화합물 번호 154, 97 mg, 82%)을 백색 고체로서 수득하였다.

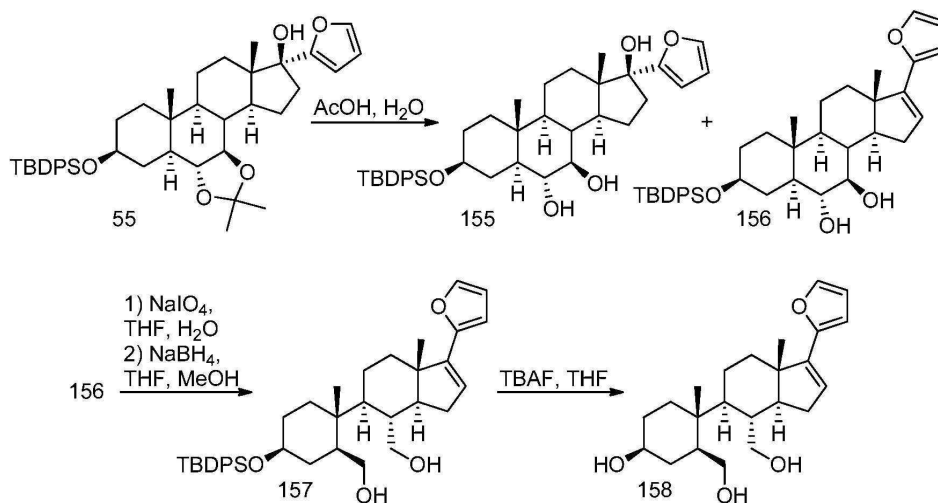
¹H NMR (CD₃OD): δ 4.42 (m, 1H),

3.91 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.44 (2H), 3.32 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.15 (2H), 1.92 (m, 1H), 1.85-1.15 (20H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (d, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (d, 3H). ES-MS *m/z* 451 ([M+1]⁺).

[0705]

[0706] 실시예 30

[0707] (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 158)의 합성



[0708]

[0709] A. 80% 아세트산(수성) (16 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-7-(푸란-2-일)-4a,6a,11,11-테트라메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트르[9,10-d][1,3]디옥솔-7-올 (화합물 번호 55, 1.15 g, 1.72 mmol)의 현탁액을 40℃로 2.5시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (3 x 30 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (30:70-50:50 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-17-(푸란-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 155, 333 mg, 31%)을 자주색 발포체로서, 그리고 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-17-(푸란-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올 (화합물 번호 156, 615 mg, 59%)을 분홍색 발포체로서 수득하였다.

[0710]

B. H₂O (0.9 mL) 중 NaIO₄ (373 mg, 1.74 mmol)의 현탁액을 THF (8.7 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-17-(푸란-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올 (화합물 번호 156, 533 mg, 0.872 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (15 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 분홍색 발포체 (559 mg)를 3:1 THF/MeOH (8.7 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0℃로 냉각시켰다. NaBH₄ (66 mg, 1.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시키고, 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 157, 515 mg)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

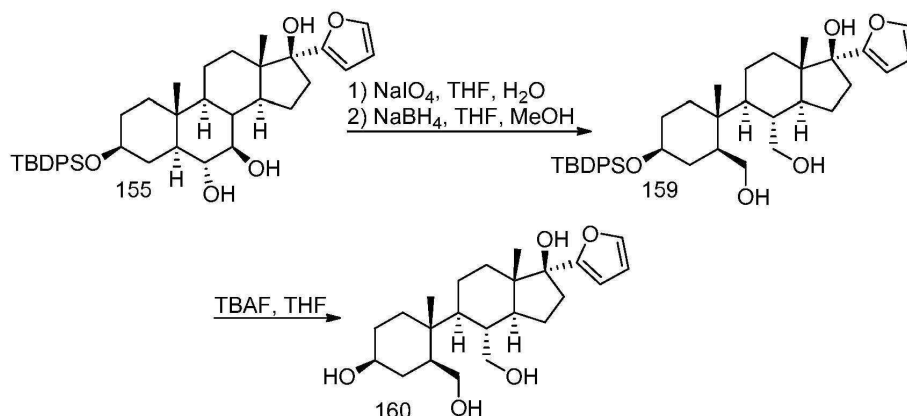
[0711]

C. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.28 mL, 0.28 mmol)을 THF (2.8 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 157, 87 mg)의 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (7:93 MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-3-(푸란-2-일)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인텐-6-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 158, 49 mg, 89%, 3 단계에 걸침)을 무색 결정으로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.22-2.22 (m, 15H), 1.13 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). ES-MS m/z 357 ($[\text{M}-17]^+$).

실시예 31

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 160)의 합성



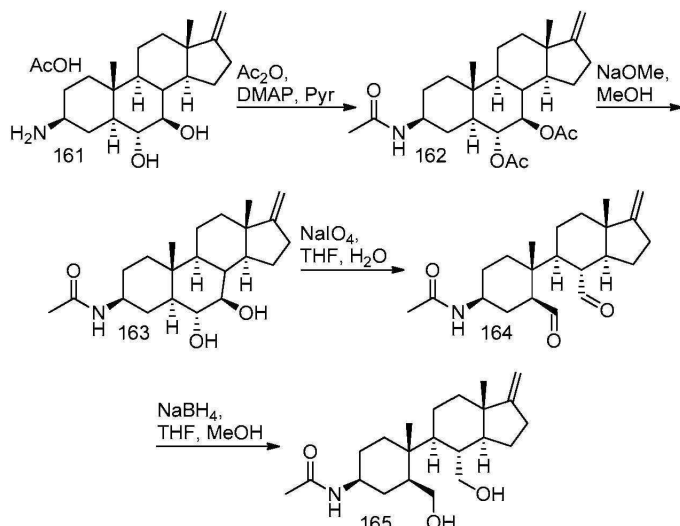
A. H_2O (0.4 mL) 중 NaIO_4 (162 mg, 0.757 mmol)의 현탁액을 THF (4 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-3-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-17-(푸란-2-일)-10,13-디메틸헥사테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7,17-트리올 (화합물 번호 155, 238 mg, 0.378 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2 (20 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 생성된 자주색 발포체 (247 mg)를 3:1 THF/MeOH (4 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0°C 로 냉각시켰다. NaBH_4 (29 mg, 0.77 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C 에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (40 mL) 중에 용해시키고, 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, 이어서 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (1:1 EtOAc/헥산)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-(푸란-2-일)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 159, 219 mg, 92%, 2 단계에 걸침)을 얻은 고체로서 수득하였다.

B. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.24 mL, 0.24 mmol)을 THF (2.4 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-1-(푸란-2-일)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 159, 75 mg, 0.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (7:93 MeOH/EtOAc)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-(푸란-2-일)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 160, 47 mg, 100%)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.42 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.17-2.13 (m, 16H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.52 (m, 1H). ES-MS m/z 391 ($[\text{M}-1]^+$).

실시예 32

N-((1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-4-메틸시클로헥실)아세트아미드 (화합물 번호 165)의 합성



[0721]

[0722]

A. 아르곤 하에 피리딘 (40 mL) 중 (3S,6R,7R,9S,10R,13S,14S)-3-아미노-10,13-디메틸-17-메틸렌헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디올 아세테이트 (화합물 번호 161, 1.05 g, 2.74 mmol), Ac₂O (1.3 mL, 13.7 mmol) 및 DMAP (33 mg, 0.27 mmol)의 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (50 mL)와 EtOAc (200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시키고, PhMe (2 x 50 mL)로부터 공비혼합하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-아세트아미도-10,13-디메틸-17-메틸렌헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디일 디아세테이트 (화합물 번호 162)를 발포체로서 수득하였다.

[0723]

B. 아르곤 하에 MeOH (40 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-3-아세트아미도-10,13-디메틸-17-메틸렌헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-6,7-디일 디아세테이트 (화합물 번호 162) 및 NaOMe (MeOH 중 5.4 M, 3 mL, 16.4 mmol)의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. H₂O (50 mL)를 첨가하고, 유기부를 증류에 의해 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액 (3 x 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 디올 N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-디히드록시-10,13-디메틸-17-메틸렌헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)아세트아미드 (화합물 번호 163, 0.89 g, 90%, 2 단계에 걸침)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[0724]

C. THF (20 mL) 및 H₂O (5 mL) 중 N-((3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-디히드록시-10,13-디메틸-17-메틸렌헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일)아세트아미드 (화합물 번호 163, 0.75 g, 2.08 mmol) 및 NaIO₄ (888 mg, 4.15 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H₂O (50 mL)로 희석하고, CH₂Cl₂ (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켜 N-((1S,3S,4R)-3-포르밀-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-4-메틸시클로헥실)아세트아미드 (화합물 번호 164)를 백색 발포체 (0.83 g)로서 수득하였다.

[0725]

D. 아르곤 하에 THF (25 mL) 및 MeOH (8 mL) 중 N-((1S,3S,4R)-3-포르밀-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-포르밀-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-4-메틸시클로헥실)아세트아미드 (화합물 번호 164, 0.83 g) 및 NaBH₄ (157 mg, 4.16 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 80% AcOH (2 mL)로 키펅하였다. 실온에서 10분 후, 혼합물을 농축시키고, EtOAc (100 mL) 중에 재구성하였다. 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액 (2 x 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 연속적으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (9:1 EtOAc:MeOH)를 사용하여 정제하여 N-((1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,4R,5S,7aS)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-메틸렌옥타히드로-1H-인덴-5-일)-4-메틸시클로헥실)아세트아미드 (화합물 번호 165, 0.54 g, 72%, 2 단계에 걸침)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 4.62 (s, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 1H), 3.75 - 3.55 (m, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.54 - 2.45 (m, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.85 - 1.18 (m, 15H), 1.11 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 172.2, 162.8, 101.5, 62.5, 51.3, 45.8, 45.4, 45.4, 44.6, 40.9, 37.85, 37.1, 32.2, 32.1, 30.1, 29.4, 29.3, 25.7, 24.1, 24.1, 24.1, 22.7, 21.3, 18.7, 18.6; MS m/z : 364.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

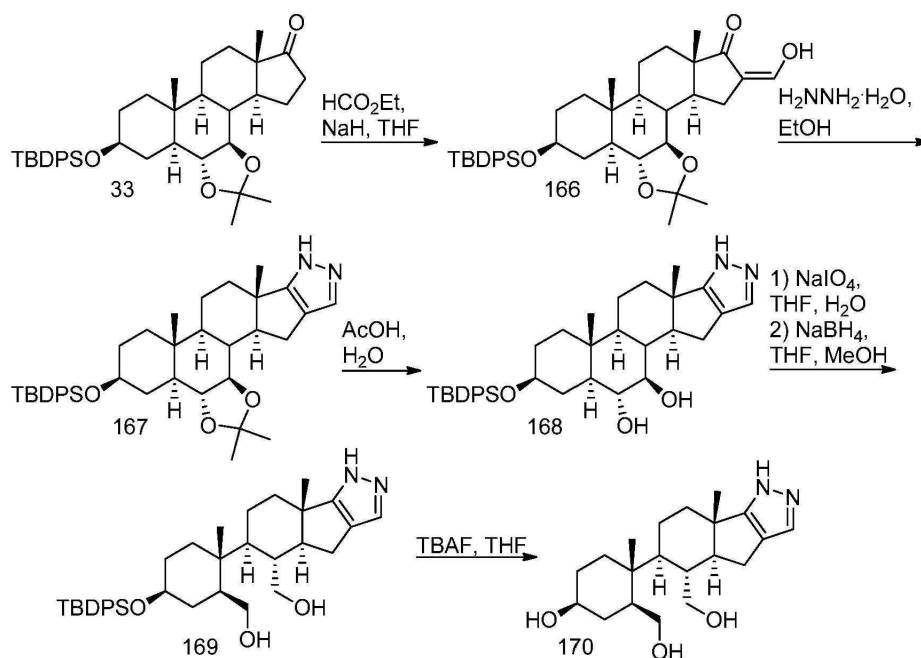
[0726]

[0727]

[0728]

실시예 33

(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(히드록시메틸)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인테노[1,2-c]피라졸-6-일)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 170)의 합성



[0729]

[0730]

A. THF (3.0 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 33, 907 mg, 1.51 mmol)의 용액을 THF (3.0 mL) 중 NaH (60% 용액 242 mg, 6.05 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 15분 동안 교반한 다음, 에틸 포르메이트 (0.73 mL, 9.1 mmol)를 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O (20 mL) 및 EtOAc (40 mL)로 희석하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS,Z)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-8-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 166, 1.12 g)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0731]

B. EtOH (30 mL) 중 (2S,4aR,4bS,6aS,9aS,9bR,9cR,12aR,12bS,Z)-2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-8-(히드록시메틸렌)-4a,6a,11,11-테트라메틸테타라데카히드로-1H-시클로펜타[1,2]페난트로[9,10-d][1,3]디옥솔-7(8H)-온 (화합물 번호 166, 1.12 g)의 현탁액에 히드라진 1수화물 (0.11 mL, 2.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 아르곤 하에 1시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (40 mL) 중에 용해시키고, H_2O (15 mL)로 세척하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 (10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 수득된 황색 발포체, (3aR,3bS,5S,7aR,7bS,9aS,13aS,13bR,13cR)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2,7a,9a-테트라메틸-3a,3b,4,5,6,7,7a,7b,8,9,9a,10,13,13a,13b,13c-헥사데카히드로-[1,3]디옥솔로[4",5":3',4']나프토[2',1':4,5]인테노[1,2-c]피라졸 (화합물 번호 167, 1.05 g)을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0732]

C. 80% 아세트산(수성) (20 mL) 중 (3aR,3bS,5S,7aR,7bS,9aS,13aS,13bR,13cR)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-

2,2,7a,9a-테트라메틸-3a,3b,4,5,6,7,7a,7b,8,9,9a,10,13,13a,13b,13c-헥사테카히드로-[1,3]디옥솔로[4",5":3',4']나프토[2',1':4,5]인데노[1,2-c]피라졸 (화합물 번호 167, 1.05 g)의 현탁액을 40℃로 2시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH 및 H₂O의 공비 제거를 PhMe (2 x 40 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 EtOAc (25 mL)와 1 N NaOH(수성) (20 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (5:95 MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,12aS,12bR)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-6a,8a-디메틸-1,2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b-헥사테카히드로나프토[2',1':4,5]인데노[1,2-c]피라졸-1,2-디올 (화합물 번호 168, 341 mg, 39%, 3 단계에 걸침)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0733]

D. H₂O (0.4 mL) 중 NaIO₄ (178 mg, 0.832 mmol)의 현탁액을 THF (4.2 mL) 중 (1R,2R,2aS,4S,6aR,6bS,8aS,12aS,12bR)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-6a,8a-디메틸-1,2,2a,3,4,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b-헥사테카히드로나프토[2',1':4,5]인데노[1,2-c]피라졸-1,2-디올 (화합물 번호 168, 243 mg, 0.415 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 황색 고체 (314 mg)를 3:1 THF/MeOH (4 mL) 중에 용해시키고, 아르곤 하에 0℃로 냉각시켰다. NaBH₄ (31 mg, 0.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH₂Cl₂ (20 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(히드록시메틸)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인데노[1,2-c]피라졸-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 169, 252 mg)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0734]

E. TBAF (THF 중 1 M 용액 0.83 mL, 0.83 mmol)을 THF (8.3 mL) 중 ((1S,2R,5S)-5-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(히드록시메틸)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인데노[1,2-c]피라졸-6-일)-2-메틸시클로헥실)메탄올 (화합물 번호 169, 252 mg)의 용액에 첨가하고, 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 부분적으로 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (200:5:1 아세톤/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 무색 고체 (87 mg)를 수득하였다. 고체 (87 mg)를 MeOH (1.4 mL) 중에 용해시키고, 디옥산 중 4 N HCl (0.3 mL)을 첨가한 다음, 농축시켰다. 용매를 MeOH (10 mL)를 사용하여 공비 제거하여 잔류물을 수득하고, 이를 MeOH (0.4 mL) 중에 용해시켰다. Et₂O (40 mL)를 침전물에 첨가하고, 상청액을 가만히 따랐다. 추가의 Et₂O를 첨가하고, 상청액을 가만히 따랐다 (3 x 20 mL). 잔류물을 H₂O (7 mL) 중에 용해시키고, CH₂Cl₂ (3 x 8 mL)로 추출하였다. 수성 상을 농축시키고, 남아있는 H₂O의 공비 제거를 PhMe을 사용하여 수행하여 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((4aS,5R,6S,8aS)-5-(히드록시메틸)-8a-메틸-1,4,4a,5,6,7,8,8a-옥타히드로인데노[1,2-c]피라졸-6-일)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 170, 80 mg, 55%, 3 단계에 걸침)을 담황색 고체로서 수득하였다.

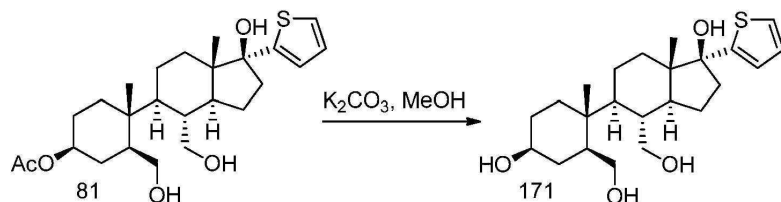
¹H NMR (CD₃OD): δ 7.87 (br s, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.46 (br s, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.52 (br s, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.13-1.93 (m, 17H). ES-MS m/z 349 ([M+1]⁺).

[0735]

[0736] 실시예 34

[0737]

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 171)의 합성



[0738]

[0739]

MeOH (2.5 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 81, 56 mg)의 용액에 탄산칼륨 (34 mg, 0.25 mmol)을 첨가하고, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 MeOH/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티오펜-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 171, 44 mg, 94%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.23 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 1.17-2.35 (m, 17H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.57 (m, 1H). ES-MS *m/z* 467 ([M-1+60]).

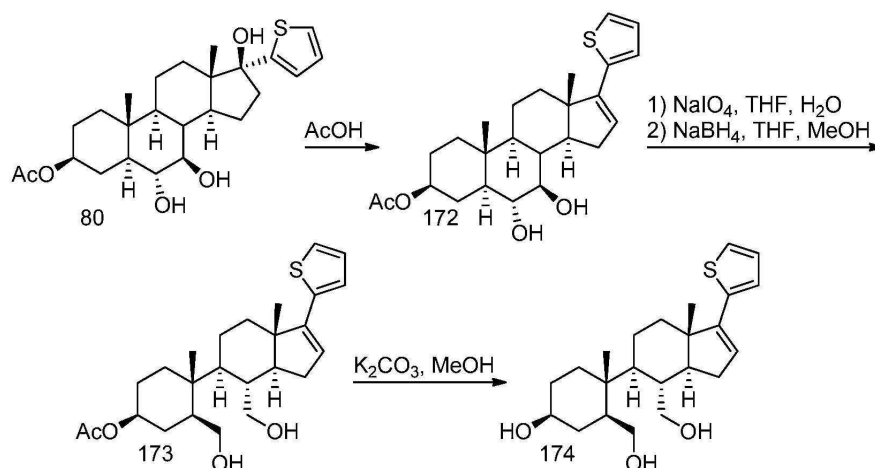
[0740]

[0741]

실시예 35

[0742]

(1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 174)의 합성



[0743]

[0744]

A. AcOH (8 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-6,7,17-트리히드록시-10,13-디메틸-17-(티오펜-2-일)헥사테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 80, 353 mg, 0.787 mmol)의 용액을 50℃로 20시간 동안 가열한 다음, 75℃로 5일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 남아있는 AcOH의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하였다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (15:85-50:50 EtOAc/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-디히드록시-10,13-디메틸-17-(티오펜-2-일)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 172, 79 mg, 23%)를 얻은 필름으로서 수득하였다.

[0745]

B. NaIO₄ (78 mg, 0.36 mmol)를 9:1 THF/H₂O (5.1 mL) 중 (3S,5S,6R,7R,8R,9S,10R,13S,14S)-6,7-디히드록시-10,13-디메틸-17-(티오펜-2-일)-2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-테트라테카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-일 아세테이트 (화합물 번호 172, 79 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 CH₂Cl₂ (15 mL)와 H₂O (10 mL) 사이에 분배하였다. 수성 상을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 생성된 황색 필름 (88 mg)를 3:1 THF/MeOH (4.6 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하면서, NaBH₄ (14 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 혼합

물을 2.25시간 동안 교반한 다음, 아세톤 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (15 mL)와 H_2O (10 mL) 사이에 분배하고, 수성 상을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 수득된 무색 고체, (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 173, 80 mg)를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0746]

C. MeOH (4.5 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 173, 80 mg)의 용액에 탄산칼륨 (50 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-(티오펜-2-일)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥산을 (화합물 번호 174, 44 mg, 61%, 3 단계에 걸침)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.05

(d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.22-2.23 (m, 15H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). ES-MS m/z 449 ($[\text{M}-1+60]^+$).

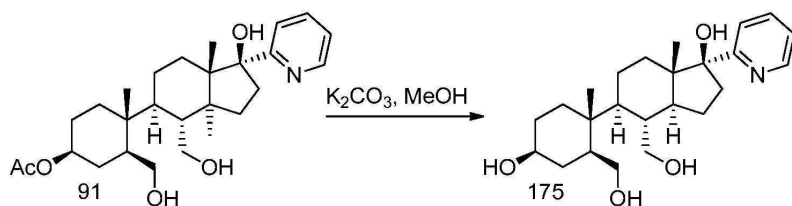
[0747]

[0748]

실시예 36

[0749]

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 175)의 합성



[0750]

[0751]

MeOH (2.8 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((1S,3aS,4R,5S,7aS)-1-히드록시-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 91, 67 mg)의 용액에 탄산칼륨 (39 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 40°C로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(피리딘-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 175, 53 mg, 93%)을 무색 고체로서 수득하였다.

^1H

NMR (CD_3OD): δ 8.50 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.15-2.11 (m, 16H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.07 (m, 1H). ES-MS m/z 404 ($[\text{M}+1]^+$).

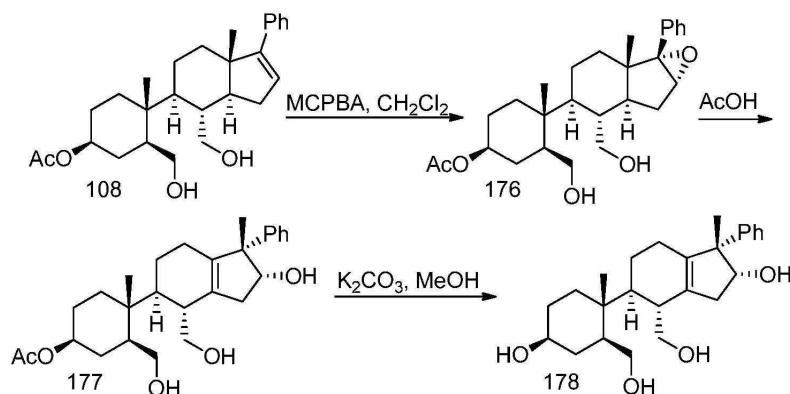
[0752]

[0753]

실시예 37

[0754]

(1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올 (화합물 번호 178)의 합성



[0755]

[0756]

A. MCPBA (77%, 131 mg, 0.585 mmol)을 CH_2Cl_2 (4.2 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((3aS,6S,7R,7aS)-7-(히드록시메틸)-3a-메틸-3-페닐-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-인덴-6-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 108, 125 mg, 0.293 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석하고, 포화 수성 Na_2SO_3 (15 mL)에 이어서 포화 수성 NaHCO_3 (15 mL) 및 H_2O (10 mL)로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켜 무색 필름, (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(히드록시메틸)-1b-메틸-1a-페닐옥타히드로-1aH-인덴노[1,2-b]옥시렌-4-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 176, 141 mg)를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0757]

B. AcOH (4 mL) 중 (1S,3S,4R)-3-(히드록시메틸)-4-((1aR,1bS,4S,5R,5aS,6aR)-5-(히드록시메틸)-1b-메틸-1a-페닐옥타히드로-1aH-인덴노[1,2-b]옥시렌-4-일)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 176, 141 mg)의 용액을 실온에서 17시간 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 남아있는 AcOH의 공비 제거를 PhMe (3 x 20 mL)를 사용하여 수행하고, 잔류물을 실리카 겔 (EtOAc) 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-히드록시-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 177, 82 mg, 63%, 2 단계에 걸침)를 무색 발포체로서 수득하였다.

[0758]

C. MeOH (3.7 mL) 중 (1S,3S,4R)-4-((1S,2R,4R,5S)-2-히드록시-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-5-일)-3-(히드록시메틸)-4-메틸시클로헥실 아세테이트 (화합물 번호 177, 82 mg, 0.19 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (51 mg, 0.37 mmol)를 첨가하고, 40°C로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (10:90 MeOH/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 (1S,2R,4R,5S)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-1-메틸-1-페닐-2,3,4,5,6,7-헥사히드로-1H-인덴-2-올 (화합물 번호 178, 69 mg, 93%)을 무색 고체로서 수득하였다.

[0759]

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.15-7.31 (m, 5H), 4.05 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.20-2.44 (m, 4H), 1.59-2.03 (m, 7H), 1.21-1.39 (m, 7H), 0.93 (s, 3H). ES-MS m/z 459 ($[\text{M}+60]^+$).

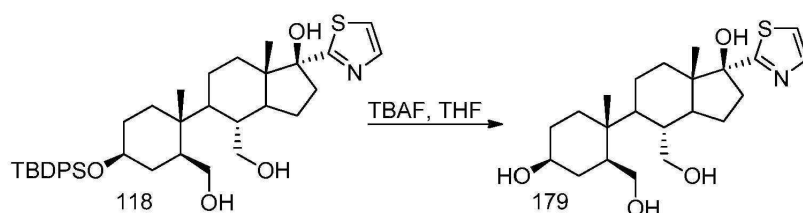
[0760]

실시예 38

[0761]

(1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 179)의 합성

[0762]



[0763] TBAF (THF 중 1 M 용액 0.16 mL, 0.16 mmol)를 THF (3.9 mL) 중 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 118, 51 mg, 0.079 mmol)의 용액에 첨가하고, 50℃로 3일 동안 가열하였다. 용액을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (100:7:2 EtOAc/MeOH/NH₄OH)에 의해 정제하여 (1S,3aS,4R,5S,7aS)-5-((1R,2S,4S)-4-히드록시-2-(히드록시메틸)-1-메틸시클로헥실)-4-(히드록시메틸)-7a-메틸-1-(티아졸-2-일)옥타히드로-1H-인덴-1-올 (화합물 번호 179, 24 mg, 39%)을 무색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (CD₃OD): δ 7.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.94-2.26 (m, 5H), 1.17-1.76 (m, 12H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.30 (m, 1H). ES-MS m/z 410 ([M+1]⁺).

[0764]

[0765] 실시예 39

[0765]

[0766] 대표적인 화합물의 His-hSHIP1 활성

[0766]

[0767] 시험 화합물을 95% 에탄올 중에 용해시켜 원액을 형성한다. 스크리닝 전에, 원액을 포스파타제 검정 완충제 (20 mM 트리스-HCL, 10 mM MgCl₂ pH 7.5, 0.02% 트윈(Tween) 20)로 희석하여 10% 에탄올을 함유하는 작업 검정 용액을 형성한다. 검정을 96-웰 마이크로타이터 플레이트 상에서 문헌 [Ong et al., Blood 110, 1942-1949, 2007 및 Yang et al., Org Lett 7, 1073-1076, 2005]에 보고된 변형된 절차를 사용하여 수행하며, 상기 참고문헌 둘 다가 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0767]

[0768] His-hSHIP1 효소 (0.4-1.6 ng/μL 최종) 50 μL, 기질인 IP4 (25 또는 250 μM 최종) 25 μL, 및 3.3% 에탄올 중 시험 화합물 (100 μL 최종) 50 μL를 함유하는 마스터 믹스를 제조한다. 대조 블랭크를 또한 His-hSHIP1 효소, IP4, 또는 시험 화합물을 포스파타제 검정 완충제로 대체함으로써 제조한다. SHIP1을 활성화시키는 것으로 제시된 참조 화합물을 또한 포함시킨다. 각각의 반응 성분을 37℃에서 30분 동안 예비인큐베이션한 후, 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 첨가한다. 이어서, 마스터 믹스를 37℃에서 인큐베이션한다. 시점 0, 20, 25 및 30분에서, 마스터 믹스 25 μL를 제거하고, 새로운 96-웰 마이크로타이터 플레이트로 옮기고, 여기에 바이오몰 그린(Biomol Green) 시약 100 μL를 첨가하여 반응을 중지시킨다. 색 발현을 위해 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션한 후, 흡광도를 스펙트라맥스 플러스 96-웰 플레이트 판독기로 650 nm의 파장에서 판독한다. 방출된 포스페이트를 시간에 대해 플로팅하여 각각의 IP4 농도에서의 초기 속도 (즉, 그래프의 기울기)를 계산한다. 초기 속도를 기준선 보정하고, 초기 속도 비 (IP₄₂₅/IP₄₂₅₀)를 계산하고 시험 화합물을 평가하는데 사용한다.

[0768]

[0769] 상기 검정에 따르면, 하기 표 2에 열거된 대표적인 화합물이 농도 ≤ 300 μM에서 His-hSHIP1 효소를 조절하는 것으로 밝혀졌다. 표 2에서의 화합물 번호는 상기 표 1에서의 화합물 번호에 상응한다. 화합물의 점수화는 하기와 같이 표현된다.

[0769]

점수화	초기 속도 비
+++	참조 또는 참조 - 15% 초과
++	참조 - 16% 내지 참조 - 30%
+	참조 - 31% 또는 그 미만
-	억제제

[0770]

[0771] <표 2>

화합물 번호	점수화
1	+
2	+
3	++
4	+
5	++
6	++
7	+
8	+
9	++
10	++
11	-
12	+++
13	+
14	++
15	++
16	+
17	-
19	++
20	++
21	+
22	++
23	+++
24	++
25	++

[0772]

화합물 번호	점수화
26	-
28	++
29	++
30	+
31	+
32	++
33	+
34	+
36	++
37	+

[0773]

[0774] 실시예 40

[0775] 림프구에서의 Akt 인산화에 대한 대표적인 화합물의 활성

[0776] AKT의 인산화는 SHIP1에 의해 조절되는 것으로 제시된 바 있다 (Helgason et al., J Exp Med 191, 781-794, 2000). Jurkat (PTEN-/SHIP1-) 또는 Molt-4 (PTEN-/SHIP1+) 세포는 무혈청 RPMI 중에서 밤새 고갈시킨다. 15

mL 원추형 튜브에서, 2-3백만개의 혈청 고갈 세포 (mL당 1백만개의 세포)를 다양한 농도의 시험 화합물 (0.1% DMSO 중 0.1, 1 또는 10 μ M 최종)로 37°C에서 30분 동안 처리한 다음, IGF-1 100 ng/mL로 37°C에서 1시간 동안 자극한다. 자극 후, 세포를 빙냉 DPBS로 1회 세척하고, 얼음 상에서 용해 완충제 (20 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 140 mM NaCl, 1% NP-40, 완전 미니 프로테아제 억제제 콕테일, 10 mM NaF, 1 mM Na_3VO_4 , 1 mM β -글리세롤 포스페이트)로 10분마다 볼텍싱하면서 30분 동안 용해시킨다. 이어서, 샘플을 13,000 rpm에서 20분 동안 원심 분리하고, 상청액을 총 세포 용해물 샘플로서 수집한다. 단백질 농도를 비스코닌산 검정을 사용하여 결정하고, 각 샘플로부터의 총 단백질 약 15 μ g을 로딩하고, 4-12% 트리스-글리신 겔 상에서 분리한다. SDS-PAGE 후, 단백질을 겔로부터 니트로셀룰로스 막으로 이동시킨다. 막을 0.1% 트윈-20을 함유하는 PBS (PBS-T) 중 5% BSA 중 에서 실온에서 1시간 동안 차단한 후, 1차 항체로 4°C에서 밤새 프로빙한다. 하기 항체가 사용된다: 마우스 항-SHIP1 (1:500 희석물; 산타 크루즈(Santa Cruz), 미국 캘리포니아주), 토끼 항-포스포-Akt(Ser473) (1:1000 희석물; 셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), 미국 매사추세츠주), 토끼 항-Akt (1:1000; 셀 시그널링 테크놀로지스, 미국 매사추세츠주) 및 토끼 항-액틴 (1:2000; 셀 시그널링 테크놀로지스, 미국 매사추세츠주). 이어서, 상기 막을 염소 항-토끼 또는 항-마우스 2차 항체 (1:3000)와 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 막 상의 표적 단백질을 ECL 용액으로 검출하고, 필름 상에 노출시킨다.

[0777] 실시예 41

[0778] 마우스에서의 수동 피부 아나필락시스에 대한 대표적인 화합물의 활성

[0779] 마우스에서의 수동 피부 아나필락시스에 대한 대표적인 화합물의 활성은 문헌 [Ovary, J Immunol 81, 355-357, 1958 및 Halpern et al., Br J Pharmacol Chemother 20, 389-398, 1963]에 개시된 절차에 따라 평가할 수 있으며, 상기 문헌 둘 다 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0780] 수동 피부 아나필락시스를 유도하기 위해, 마우스를 항-DNP-IgE 20 μ L 중 25 ng을 사용하여 그의 우측 귀 상의 피내 귀 접종을 수행한다. 좌측 귀는 미처리하고, 음성 대조군으로서 사용한다. 접종 24시간 후, 모든 마우스에 경구 위관영양 (PO)에 의해 시험 화합물을 투여한다. 경구 투여 60분 후, 마우스에 2% 에반스 블루(Evan's Blue) (0.2 μ m 여과됨, 200 μ L 염수 중)의 꼬리 정맥 주사에 이어서, 100 μ g DNP-HSA (200 μ L 중)의 제2 꼬리 IV 주사를 제공한다. DNP-HAS 주사 60분 후, 마우스를 CO_2 흡입을 사용하여 안락사시킨다. 후속적으로, 귀 생검을 양쪽 귀로부터의 4 밀리미터 펀치를 취하여 수행한 다음, 96웰 플레이트에서의 포름아미드 인큐베이션을 사용하여 에반스 블루 추출을 수행할 것이다. 용리액 80 μ L를 편평 바닥 96-웰 플레이트로 옮기고, 스펙트라맥스(SpectraMax) M5 분광광도계 (분자칼라 디바이시스(Molecular Devices), 미국 캘리포니아주 서니베일)를 사용하여 620 nm에서 흡광도를 판독한다. 모든 샘플로부터의 배경 판독을 740 nm에서 취하고, 620 nm 판독으로부터 차감한다. 데이터를 OD로서 보고한다.

[0781] 실시예 42

[0782] 마우스에서의 카라기난 발 부종에 대한 대표적인 화합물의 활성

[0783] 마우스에서의 카라기난 발 부종에 대한 대표적인 화합물의 활성은 문헌 [Winter et al., Proc Soc Exp Biol Med 111, 544-547, 1962]에 의해 개시된 절차에 따라 평가할 수 있으며, 이는 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다. 발에서의 부종을 유도하기 위해, 시험 화합물을 경구 투여하고, 1시간 후에 우측 뒷발에 카라기난 (1% 현탁액 50 μ L)을 족저내 주사하였다. 염증의 척도로서, 뒷발 부종을 λ -카라기난 투여 4시간 후에 체적변동측정기 (유고 바실(Ugo Basile), 이탈리아)를 사용하여 기록하였다.

[0784] * * * * *

[0785] 본 명세서에 언급된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 출원 (2013년 3월 14일에 출원된 미국 특허 가출원 61/786,020 포함)은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0786] 상기 본 발명이 이해를 돕기 위해 일부 상세히 기재되어 있을 지라도, 첨부된 청구범위의 범위 내에서 특정 변화 및 변형이 실시될 수 있음이 명백할 것이다. 따라서, 기재된 실시양태는 제한적이 아닌 예시적인 것으로 고려되어야 하며, 본 발명은 본원에 제시된 상세한 설명에 제한되는 것이 아니라, 첨부된 청구범위의 범위 및 그의 등가물 내에서 변형될 수 있다.