(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월22일
(11) 등록번호 10-2546748
(24) 등록일자 2023년06월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 9/00 (2006.01) *C07J 71/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07J 9/005 (2013.01)
C07J 71/001 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7016857
(22) 출원일자(국제) 2015년11월19일
심사청구일자 2020년11월17일
(85) 번역문제출일자 2017년06월19일
(65) 공개번호 10-2017-0104453
(43) 공개일자 2017년09월15일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2015/053518
(87) 국제공개번호 WO 2016/079519
국제공개일자 2016년05월26일
(30) 우선권주장
1420593.4 2014년11월19일 영국(GB)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
JP2008540612 A
WO2006122977 A2

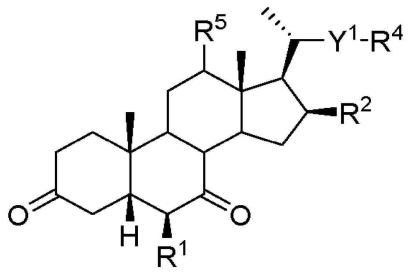
(73) 특허권자
엔제트피 유케이 리미티드
영국, 브리스톨 비에스2 0제트엑스, 글래스 와프, 원
(72) 발명자
웨이머스-윌슨, 알렉산더
영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내
콤스타, 조피아
영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 김지은

(54) 발명의 명칭 **스테로이드 FXR 조절인자를 제조하기 위한 중간체로서의 6α-알킬-3,7-다이온 스테로이드**

(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다:



(I)

상기 식에서, R^1, R^2, Y^1, R^4 및 R^5는 본원에서 정의된 바와 같다. 상기 화합물은 합성 담즙산의 합성에서 중간체이다.

(72) 발명자

보델, 제임스

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내

월리스, 로라

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내

배철러, 리스

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내

오터, 칼

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내

데이비스, 이안

영국, 레딩 버크셔 알지6 6비제트, 화이트나이츠 로드, 얼리 게이트, 사이언스 앤드 테크놀로지 센터, 덱스트라 래보라토리즈 리미티드 내

(30) 우선권주장

1420594.2 2014년11월19일 영국(GB)

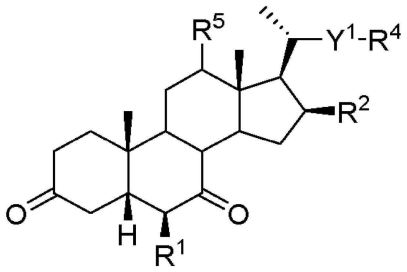
1505676.5 2015년04월01일 영국(GB)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 이의 동위원소 변이체:



(I)

상기 식에서,

R^1은 할로, OR^6 또는 NR^6R^7 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

여기서 R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

R^2는 H, 할로, OH 또는 보호된 OH이고;

Y^1는 결합, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이고;

R^3은 각각 독립적으로 할로, OR^8 또는 NR^8R^9이고;

여기서 R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

R^4는 $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10}, $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, SO_3R^{10} 또는 OSO_3R^{10}이고;

여기서 R^{10} 및 R^{11}는 각각 독립적으로

a. 수소 또는

b. C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, $-O-C_{1-20}$ 알킬, $-O-C_{2-20}$ 알케닐 또는 $-O-C_{2-20}$ 알키닐로서,

할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$; 또는

C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기

중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, $-O-C_{1-20}$ 알킬, $-O-C_{2-20}$ 알케닐 또는 $-O-C_{2-20}$ 알키닐; 또는

c. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기; 또는

d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이고;

R^{10} 및 R^{11}에서의 R^{19}는 각각 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; 또는 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬

로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기 중에서 선택되고;

R^{13}은 각각 독립적으로

a. C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 또는 C_{2-20} 알키닐로서,

할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$; 또는

C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기

중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 또는 C_{2-20} 알키닐; 또는

b. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기이고;

R^{13}에서의 R^{19}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬 중에서 선택되고;

R^5는 H 또는 OH 또는 보호된 OH이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1은 에틸인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, Y^1는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이고, R^3는 제1항에서 정의한 바와 같은 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 독립적으로 또는 임의 조합으로,

Y^1는 결합, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖고 1 또는 2개의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이고;

R^4는 $C(O)OR^{10}$, SO_3R^{10} 또는 OSO_3R^{10}이고, 여기서 R^{10}은 상기 정의한 바와 같거나 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고;

R^5는 H 또는 OH인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 독립적으로 또는 임의 조합으로,

R^1은 에틸이고/이거나;

R^2은 H이고/이거나;

Y^1는 결합, $-CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2-$이고/이거나;

R^4는 $C(O)OR^{10}$, 여기서 R^{10}은 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고/이거나;

R^5은 H인 화합물.

청구항 6

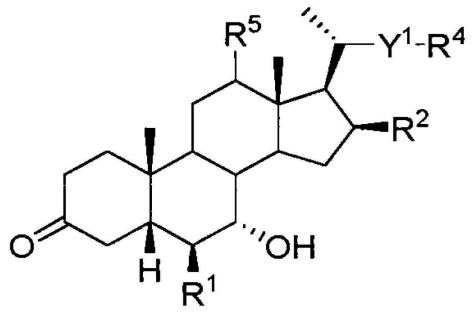
제1항에 있어서,

(6β,5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 또는 이의 C_{1-6} 알킬 에스테르 또는 이의 벤질 에스테르 또는 이의 메틸 에스테르 또는 이의 에틸 에스테르 또는 이의 염인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조 방법으로서, 하기의 단계를 포함하는 제조방법:

A. 화학식 (II)의 화합물을 산화시키는 단계: 또는



(II)

상기 식에서, Y^1, R^1, R^2, R^4 및 R^5는 제1항에서 정의한 바와 같음;

B. 단계 A에 의해 수득된, R^4가 $C(O)OR^{10}$ 인 화학식 (I)의 화합물을, R^4가 $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}인 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환시키는 단계로서, 여기서 R^{10} 및 R^{11}는 제1항에서 정의된 바와 같은, 단계.

청구항 8

제7항에 있어서, 산화는 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독솔) 산화; 산성 조건 하 차아염소산염, 또는 차아염소산나트륨; 또는

중크롬산나트륨 또는 묽은 황산 중 삼산화크롬을 사용하는 존스(Jones) 반응을 사용하여 수행되는 것인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, R^4가 $C(O)OR^{10}$인 화학식 (II)의 화합물로부터 R^4가 $C(O)OR^{10}$인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 방법이며,

여기서 R^{10}은

a. 수소 또는

b. C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, $-O-C_{1-20}$ 알킬, $-O-C_{2-20}$ 알케닐 또는 $-O-C_{2-20}$ 알키닐로서,

할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$; 또는

C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기

중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, $-O-C_{1-20}$ 알킬, $-O-C_{2-20}$ 알케닐 또는 $-O-C_{2-20}$ 알키닐; 또는

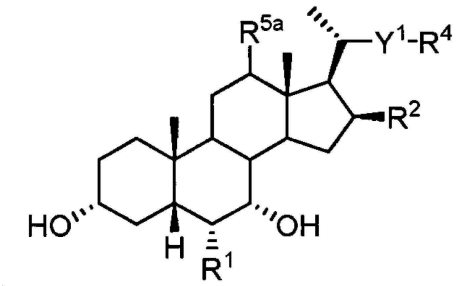
c. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기; 또는

d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이고;

R^{19}는 각각 독립적으로 수소; C_{1-6} 알킬; C_{1-6} 할로알킬; 또는 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기 중에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 10

하기 화학식 (XX)의 화합물의 제조 방법으로서,



(XX)

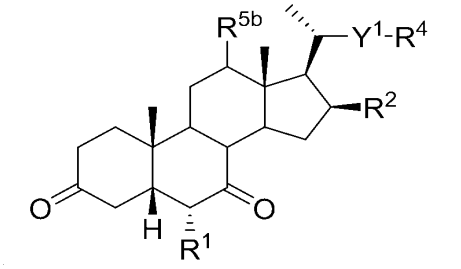
상기 식에서, R^1, R^4 및 Y^1은 제1항의 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고;

R^2는 H, 할로 또는 OH이고;

R^{5a}는 H 또는 OH이고;

하기의 단계를 포함하는 제조 방법:

(i) 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 에피머화하여 화학식 (XXI)의 화합물을 수득하는 단계로서,



(XXI)

상기 식에서, R^1, R^4 및 Y^1은 제1항의 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고;

R^2는 H, 할로, OH 또는 염기성 조건 하에 안정한 보호된 OH기이고;

R^{5b}는 H 또는 OH 또는 염기성 조건 하에 안정한 보호된 OH기인, 단계; 및

(ii) 화학식 (XXI)의 화합물을 환원제를 사용하여 환원시키고, R^2 및/또는 R^{5b}가 보호된 OH인 경우, 보호기를 제거하여 상기 정의된 바와 같은 화학식 (XX)의 화합물을 수득하는 단계로, 상기 보호기의 제거가 환원 전 또는 후에 일어날 수 있는 단계; 및 임의적으로

(iii) 화학식 (XX)의 화합물을 화학식 (XX)의 다른 화합물로 전환시키는 단계.

청구항 11

제10항에 있어서, 단계 (i)의 에피머화 반응에서, 화학식 (I)의 화합물을 알코올성 용매에 용해시키고, 임의로 물과 혼합하고 염기와 접촉시키는 것인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 염기는 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 나트륨 알콕사이드 또는 칼륨 알콕사이드, 또는 나트륨 에톡사이드 또는 칼륨 에톡사이드인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, R^4가 C(O)OR^{10}이고, 여기서 R^{10}는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고, 염기가 수산화나트륨 또는 수산화칼륨이고, 에피머화 반응이 가수분해를 수반하여 R^4가 C(O)OH인 화학식 (XXI)의 화합물을 생성하는 것인 방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및/또는 R^5는 OC(O)OR^{14}기이고, 여기서 R^{14}는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고; 상기 에피머화 단계는 R^2 및/또는 R^{5b}가 OH인 화학식 (XXI)의 화합물을 생성하는 것인 방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및/또는 R^5는 염기성 조건 하에 안정한 보호된 OH이고, 상기 방법은 단계 (ii) 전 또는 후에 보호기를 제거하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 16

제10항에 있어서, 단계 (ii)에서, 환원제가 수소화물 또는 수소화붕소나트륨인 방법.

청구항 17

제10항에 있어서, R^1이 에틸이고, R^2 및 R^{5a}가 모두 H이고, Y^1이 $-CH_2CH_2-$이고, R^4가 C(O)OH인 화학식 (XX)의 화합물을 제조하기 위한 방법.

발명의 설명

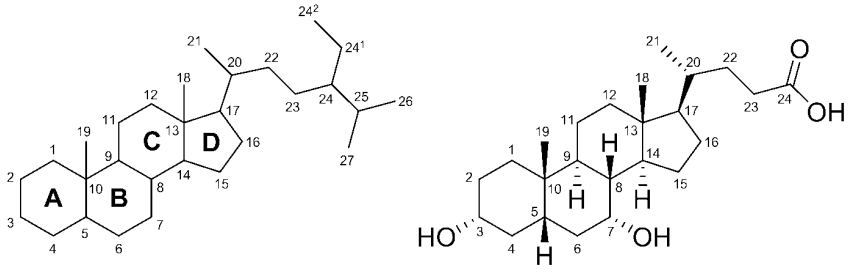
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약리학적 활성을 갖는 담즙산 유도체의 합성 중간체인 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 오베티콜산 및 이의 유사체 합성의 중간체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들 중간체를 합성하는 방법 및 본 발명의 화합물로부터 오베티콜산 및 오베티콜산 유사체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 담즙산은 포유동물의 담즙에서 발견되고 콜산, 케노데옥시콜산, 리토콜산 및 데옥시콜산(모두 인간에서 발견됨)을 포함하는 스테로이드 산이다. 많은 담즙산은 인간을 포함한 포유동물의 간 및 장에서 발현되는 파르네소드 X 수용체 (FXR)의 천연 리간드이다.

[0003] 담즙산은 스테로이드의 유도체이며 스테로이드와 같은 방법으로 번호가 매겨진다. 다음은 스테로이드의 일반적인 번호 매김 체계 및 케노데옥시콜산의 탄소 원자의 번호 매김을 나타낸다.

[0004] 

[0005] 일반적인 스테로이드 번호 매김 CDCA 번호 매김

[0006] FXR의 작용제는 원발성 담즙성 간경화 및 비알코올성 지방성 간염을 포함하는 담즙 울체성 간 질환의 치료에 사용되는 것으로 밝혀졌다(리뷰 참조: Jonker *et al*, in *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **2012**, *130*, 147-158).

[0007] 우르소데옥시콜산 (UDCA)은 곰의 담낭에서 분리된 담즙산으로, FXR에서는 비활성 상태인 것으로 나타나지만, 담즙 울체성 간 질환의 치료에 통용된다.

[0008] FXR에서의 작용과 마찬가지로, 담즙산 및 이의 유도체는 또한 G 단백질-결합 수용체 TGR5의 조절인자이다. 이것은 G-단백질 결합 수용체의 로돕신-유사 수퍼패밀리의 구성원이고, FXR의 역할을 보완하는 담즙산 신호 전달 네트워크에서 중요한 역할을 한다.

[0009] 담즙 울체성 간 질환의 치료에서 FXR 및 TGR5 작용제의 중요성으로 인해, 이들 수용체에서 작용제 활성을 갖는 새로운 화합물의 개발을 위한 노력이 있어 왔다. 특히 활성인 화합물 중 하나는 오베티콜산이고, 이는 FXR 및 TGR5의 강력한 작용제이다. 오베티콜산은 WO 02/072598 및 EP 1568706에 기술되어 있고, 이들 모두는 콜린산으로부터 유도된 7-케토 리토콜린산으로부터 오베티콜산의 제조 방법을 기술하고 있다. 오베티콜산 및 이의 유도체의 제조 방법은 WO 2006/122977, US 2009/0062256 및 WO 2013/192097에 기재되어 있으며, 이들 방법 또한 7-케토 리토콜린산으로부터 출발한다.

[0010] 오베티콜산의 제조 방법에 관한 특허 간행물의 수로부터 이 화합물을 제조하는 것이 결코 간단하지 않다는 것이 명확하며, 실제로 현재 사용되는 방법은 콜산에서 출발하고, 12단계를 거쳐야 하며 전체 수율이 단지 5-10%로 낮다.

[0011] 이 방법의 비효율성 및 높은 비용 외에도, 또 다른 문제점으로 출발 물질의 비용 및 입수 가능성이 있다. 현재 오베티콜산 제조의 출발물질인 콜산은, 일반적으로 암소 및 다른 동물의 도살에서 얻어지는 천연 담즙산이다. 이것은 콜산 및 다른 담즙산의 입수가 도축 가능한 소의 숫자에 의해 제한되고, 게다가, 담즙산의 가격이 매우 높다는 것을 의미한다. 전세계적으로 담즙 울체성 간 질환의 발생률이 증가하고 있기 때문에, 오베티콜산과 같은 합성 담즙산에 대한 수요 또한 증가할 것이고, 자연적으로 유도된 담즙산 공급이 수요를 충족시키기에 충분할 것인지 의문이 있다.

[0012] 더욱이, 동물에서 유래된 출발물질의 사용은 물질이 바이러스와 같은 감염성 물질로 오염될 가능성이 있고, 이는 근로자에게 위험할 뿐만 아니라 예방 조치가 취해지지 않으면 최종 제품이 오염될 가능성이 있다.

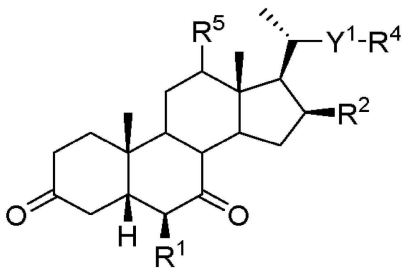
[0013] 담즙 울체성 간 질환 환자 중 일부는 우르소데옥시콜산으로 치료할 수 있지만, 이 또한 천연 담즙산이며 제한된 입수 가능성과 높은 비용이라는 동일한 문제에 직면해 있다.

[0014] 담즙산을 출발 물질로 사용하는 것과 관련된 문제를 해결하기 위해, 본 발명자들은 식물성 스테롤을 출발물질로 사용하여 오베티콜산과 같은 합성 담즙산 유도체의 합성 방법을 고안하였다.

[0015] 식물성 스테롤은 담즙산보다 훨씬 저렴한 비용으로 널리 이용 가능하고, 실제로 종종 다른 방법의 폐기물이다. 본 발명자들은 비스-노르콜레놀 (20-하이드록시메틸프레그-4-엔-3-온으로 알려짐)으로부터 출발하고 신규한 중간체를 통해 진행되는 합성 담즙산의 제조 방법을 개발했다.

발명의 내용

[0016] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염 또는 동위원소 변이체를 제공한다:

[0017] 

[0018] (I)

[0019] 상기 식에서,

[0020] R^1은 할로, OR^6 또는 NR^6R^7 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0021] 여기서 R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

[0022] R^2는 H, 할로 또는 OH 또는 보호된 OH이고;

[0023] Y^1는 결합, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지고 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이고;

[0024] R^3은 각각 독립적으로 할로, OR^8 또는 NR^8R^9이고;

[0025] 여기서 R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

[0026] R^4는 $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10}, $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, SO_3R^{10} 또는 OSO_3R^{10}이고;

[0027] 여기서 R^{10} 및 R^{11}는 각각 독립적으로

[0028] a. 수소 또는

[0029] b. 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$, 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기 중에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐, C_{2-20} 알키닐, $-O-C_{1-20}$ 알킬, $-O-C_{2-20}$ 알케닐 또는 $-O-C_{2-20}$ 알키닐; 또는

[0030] c. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기;

[0031] d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이고;

[0032] R^{10} 및 R^{11}과 관련하여, R^{19}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬; 또는 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기 중에서 선택되고 ;

[0033] R^{13}은 각각 독립적으로

[0034] a. 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$, 또는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-20} 알킬, C_{2-20} 알케닐 또는 C_{2-20} 알키닐; 또는

[0035] b. C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$ 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기이고;

[0036] R^{13}과 관련하여, R^{19}는 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬 중에서 선택되고;

[0037] R^5는 H 또는 OH 또는 보호된 OH이다.

[0038] 화학식 (I)의 화합물은 약제학적으로 활성인 화합물, 예컨대 오베티콜산 및 이의 유도체의 합성에서의 중간체이다.

[0039] 본 명세서에서, 명시적인 언어 또는 필요한 함축으로 인해 문맥이 달리 요구하는 경우를 제외하고, '포함하는'의 표현 또는 '포함하고 있는' 과 같은 변형된 표현은, 언급된 특징의 존재를 특정하지만 본 발명의 다양한 양

태의 추가적인 특징은 존재 또는 부가를 배제하지 않는 의미로 사용된다.

[0040] 본 명세서에 인용된 문헌, 특허 및 특허 출원을 포함하지만 이에 제한되지 않는 모든 간행물은, 각각의 간행물이 구체적 및 개별적으로 완전하게 설명된 것처럼, 참조로서 본 명세서에 포함된다.

[0041] 본 명세서에서, 용어 "C_{1-20}" 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형의 포화 탄화수소기를 의미한다. 상기 용어는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 t-부틸을 포함한다. 다른 알킬 그룹, 예컨대 C_{1-20} 알킬, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-3} 알킬은 상기 정의한 바와 같지만 다른 수의 탄소 원자를 포함한다.

[0042] 용어 "C_{1-6} 할로알킬" 은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지고 하나 이상의 할로 원자로 치환된, 퍼할로 치환까지 된, 상기 정의한 바와 같은 선형 또는 분지형의 알킬기를 의미한다. 예시로서 트리플루오로메틸, 클로로에틸 및 1,1-디플루오로 에틸이 포함된다.

[0043] 용어 "C_{2-20} 알케닐" 은 2 내지 20개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형의 탄화수소기를 의미한다. 예시로서 에테닐, 프로프-1-엔일, 헥스-2-엔일 등이 포함된다.

[0044] 용어 "C_{2-20} 알키닐" 은 2 내지 20 개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소기를 의미한다. 예시로서 에티닐, 프로프-1-인일, 헥스-2-인일 등이 포함된다.

[0045] 용어 "알킬렌" 은 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 의미한다. 알킬렌기의 예시로서 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $CH(CH_3)-CH_2-$, $CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)-$ 및 $-CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2-$이 포함된다.

[0046] 용어 "알케닐렌" 은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 알케닐렌기의 예시로서 $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $CH_2CH_2CH=CH-$, $CH_2CH=C(CH_3)-$ 및 $-CH_2CH=C(CH_2CH_3)-$이 포함된다.

[0047] 용어 "알키닐렌" 은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬을 의미한다. 알키닐렌기의 예시로서 $-C\equiv C-$, $-CH_2C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $CH_2CH_2C\equiv C-$, $CH_2C\equiv CCH_2-$ 및 $-CH_2CH=C-CH_2CH_2-$이 포함된다.

[0048] 용어 "아릴" 및 "방향족" 은 방향족 특성을 갖고 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 가지며 (달리 명시하지 않는 경우임) 최대 3개의 고리를 포함하는 환형기를 의미한다. 아릴기가 하나 이상의 고리를 함유하는 경우, 모든 고리가 방향족성일 필요는 없다. 예시로서 페닐, 나프틸 및 안트라세닐 뿐 아니라 테트라하이드로나프 틸, 인다닐 및 인데닐과 같이 부분적으로 포화된 시스템이 포함된다.

[0049] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로방향족" 은 5 내지 14개 고리 원자 (달리 명시하지 않는 경우임)를 갖고, 이중 적어도 하나는 N, O 및 S 중에서 선택된 헤테로 원자이고, 최대 세개의 고리를 함유하는 방향족 특성의 사이클릭기를 의미한다. 헤테로아릴기가 하나 초과의 고리를 함유하는 경우, 모든 고리가 방향족 특성일 필요는 없다. 헤테로아릴기의 예시로서 피리딘, 피리미딘, 인돌, 벤조퓨란, 벤즈이미다졸 및 인돌렌이 포함된다.

[0050] 용어 "할로겐" 은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하고 용어 "할로" 는 플루오로기, 클로로기, 브로모기 또는 요오드기를 의미한다.

[0051] 용어 "동위원소 변이체" 는 화학식 (I)에서 기재된 것과 동일하면서, 하나 이상의 원자가 자연에서 가장 많이 발견되는 원자량 또는 분자량과 다른 원자량 또는 분자량으로 대체되거나, 더 희소하게 발견되는 원자량 또는 분자량을 가지는 원자의 비율이 점차 증가하는(후자의 개념을 "동위원소 농축" 이라 지칭) 동위원소-표지된 화합물을 의미한다. 본 발명의 화합물에 통합될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소, 요오드 및 염소의 동위원소, 예컨대 2H (중수소), 3H, 11C, 13C, 14C, 18F, 123I 또는 125I (예: 3H, 11C, 14C, 18F, 123I 또는 125I)로, 자연적으로 발생 또는 비-자연적으로 발생하는 동위원소일 수 있다.

[0052] 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 폴리에테르 화합물이며, 선형 형태로 화학식 $H-[O\ CH_2-CH_2]_n-OH$ 을 가진다. 폴리에틸렌 글리콜 잔기는, 말단 H가 분자의 나머지에 연결시키는 결합으로 대체된 PEG이다.

[0053] 하이퍼분지형(hyperbranched) 및 가지형(dendritic)을 포함하는 분지형은 일반적으로 당해 분야에 공지되어 있다. 통상적으로, 분지형 폴리머는 중앙 분지의 코어 모이어티 및 이에 연결된 다수의 선형 폴리머 사슬을 가진다. PEG는 일반적으로 다양한 폴리올, 예컨대 글리세롤, 글리세롤 올리고머, 펜타에리트리톨 및 소르비톨에 에

틸렌 옥사이드를 첨가함으로써 생성될 수 있는 분지형에 사용된다. 중앙 분지 모이어티는 또한 수개의 아미노산, 예컨대 리신으로부터 유도될 수 있다. 분지형 폴리(에틸렌 글리콜)은 간략히 화학식 $R(-PEG-OH)_m$으로 표현될 수 있고, 여기서 R은 코어 모이어티, 예컨대 글리세롤, 글리세롤 올리고머, 또는 펜타에리트리톨로부터 유도될 수 있고, m은 암(arm)의 개수를 표현한다. 멀티-암 PEG 분자, 예컨대 문헌(US 5,932,462; US 5,643,575; US 5,229,490; US 4,289,872; US 2003/0143596; WO 96/21469; 및 WO 93/21259)에 기재된 것 또한 사용될 수 있다.

[0054] PEG 폴리머는 평균 분자량, 예컨대, 600-2,000,000 Da, 60,000-2,000,000 Da, 40,000-2,000,000 Da, 400,000-1,600,000 Da, 800-1,200,000 Da, 600-40,000 Da, 600-20,000 Da, 4,000-16,000 Da, 또는 8,000-12,000 Da를 가진다.

[0055] 용어 "보호된 OH" 는 적합한 보호기로 보호된 OH기를 의미한다. 예를 들어, 보호된 OH는 상기 정의한 R^4기일 수 있다.

[0056] 적합한 보호기는, 예를 들어 R^2 및/또는 R^5가 보호된 OH일 때, R^2 및/또는 R^5는 독립적으로 $OC(O)R^{14}$, 여기서 R^{14}는 상기 정의한 바와 같은 R^{10}기일 수 있도록 에스테르를 포함한다. 실릴 에테르도 또한 적합하며, 이 경우, R^2 및/또는 R^5는 독립적으로 $OSi(R^{16})_3$기일 수 있고, 여기서 R^{16}는 각각 독립적으로 상기 정의한 바와 같은 R^{13}기이다.

[0057] OH의 다른 적합한 보호기가 당업자에 잘 알려져 있다 (Wuts, PGM and Greene, TW (2006) "Greene's Protective Groups in 또는ganic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA).

[0058] 염기 조건에서 안정한 보호기는 염기 처리로 보호기가 제거될 수 없음을 의미한다.

[0059] 화학식 (I)의 화합물의 적절한 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 아연, 마그네슘 및 다른 금속 염과 같은 염기 부가염, 및 염소, 디에탄올아민, 에탄올아민, 에틸 디아민, 메글루민 및 문헌(Paulekuhn *et al., J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6665-6672)에 요약 및/또는 당업자에 잘 알려진 다른 염기 부가염을 포함한다.

[0060] 화학식 (I)의 적합한 화합물 또는 이의 염에서:

[0061] R^1은 할로, OR^6 또는 NR^6R^7 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0062] 여기서 R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

[0063] R^2는 H, 할로, 또는 OH이고;

[0064] Y^1는 결합, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지고 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이고;

[0065] R^3은 각각 독립적으로 할로, OR^8 또는 NR^8R^9이고;

[0066] 여기서 R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬 중에서 선택되고;

[0067] R^4는 $C(O)OR^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, SO_3R^{10} 또는 OSO_3R^{10}이고;

[0068] 여기서 R^{10}는 수소, 또는 하나 이상의 할로 치환기로 임의로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고, R^{11}는 수소, 또는 하나 이상의 할로 치환기로 임의로 치환될 수 있는 C_{1-6} 알킬, 벤질, $-C_{1-4}$ 알킬렌-SO_3H 또는 $-C_{1-4}$ 알킬렌-$SO_3(C_{1-4}$ 알킬)이고;

[0069] R^5는 H 또는 OH이다.

[0070] 화학식 (I) 의 적합한 화합물에서, R^1은 할로, OR^6 또는 NR^6R^7 중에서 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환

된 C_{1-4} 알킬일 수 있고, 여기서 R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸, 특히 H 또는 메틸이다.

[0071] 보다 적합하게는, R^1은 비치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0072] 특히 적합한 화합물에서, R^1은 에틸이다.

[0073] 화학식 (I)의 화합물에서, Y^1는 결합이다.

[0074] 화학식 (I)의 적합한 화합물에서, Y^1는 1 내지 15개, 보다 적합하게는 1 내지 12개, 1 내지 10개 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지고 상기 정의한 바와 같은 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이다. 통상적으로 R^3은 각각 독립적으로 할로, OR^8 또는 NR^8R^9이고; 여기서 R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸, 특히 H 또는 메틸 중에서 선택된다.

[0075] 일부 적합한 화합물에서, Y^1는 1 내지 15개, 보다 적합하게는 1 내지 12개, 1 내지 10개 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 비치환된 알킬렌 연결기이다.

[0076] 화학식 (I)의 일부 적합한 화합물에서, R^2은 H이다.

[0077] 화학식 (I)의 다른 적합한 화합물에서, R^2은 OH이다.

[0078] 화학식 (I)의 또 다른 적합한 화합물에서, R^2는 보호된 OH기이다. R^2가 보호된 OH기일 때, 이는 보호된 OH를 OH로 변환하는 염기 조건에서 안정하지 않은 기일 수 있다. 당해 기술분야에서 잘 알려진 이러한 기의 예시는, 상기 정의한 바와 같은 $OC(O)R^{14}$기를 포함하고, 여기서 R^{14}는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같은 R^{10}기이다.

[0079] 특히 적합한 R^{14}기는 아래에서 R^{10}에 대해 정의한 바와 같다.

[0080] 대안적으로, R^2는 염기 조건에서 안정한 보호된 OH기일 수 있다. 이러한 기의 예시로서 $OSi(R^{16})_3$을 포함하고, 여기서 R^{16}은 각각 독립적으로 상기 기재한 바와 같은 R^{13}이다.

[0081] 특히 적합한 R^{16}기는 아래에서 R^{13}에 대해 정의한 바와 같다.

[0082] 화학식 (I)의 화합물에서, R^4는 $C(O)OR^{10}$, $OC(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, OR^{10}, $OSi(R^{13})_3$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}이다.

[0083] 적합하게는, $C(O)OR^{10}$, OR^{10}, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}이다.

[0084] 보다 적합하게는, R^4는 $C(O)OR^{10}$, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}이다.

[0085] 적합하게는, R^{10} 및 R^{11}는 각각 독립적으로

[0086] a. 수소 또는

[0087] b. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, $-O-C_{1-10}$ 알킬, $-O-C_{2-10}$ 알케닐 또는 $-O-C_{2-10}$ 알키닐; 또는

[0088] c. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴기;

[0089] d. 폴리에틸렌 글리콜 잔기이다.

[0090] 보다 적합하게는, R^{10} 및 R^{11}는 각각 독립적으로

[0091] a. 수소 또는

[0092] b. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, 또는 -O-C_{1-10} 알킬; 또는

[0093] c. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 10-원 아릴 기이다.

[0094] 적합하게는, R^{13}는 각각 독립적으로 하기의 그룹에서 선택된다:

[0095] a. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 또는 C_{2-10} 알키닐; 또는

[0096] b. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 10-원 아릴 또는 5 내지 10-원 헤테로아릴기이다.

[0097] 보다 적합하게는, R^{13}는 각각 독립적으로 하기의 그룹에서 선택된다:

[0098] a. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐 또는 C_{2-10} 알키닐; 또는

[0099] b. 상기에 기재된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된, 6- 내지 10-원 아릴기이다.

[0100] 보다 적합하게는, R^{13}는 각각 독립적으로 상기에 정의한 바와 같이 치환된 C_{1-10} 알킬 또는 페닐 중에서 선택된다.

[0101] 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알케닐옥시 및 알키닐옥시 R^{10} 및 R^{11}기 및 알킬, 알케닐 및 알키닐 R^{13}의 적합한 치환기는 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$, 또는 6- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기(이는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SO_2R^{19}, SO_3R^{19} 또는 $N(R^{19})_2$로 임의로 치환된다)를 포함하고; 여기서 R^{19}는 상기 정의한 바와 같다.

[0102] R^{10}, R^{11} 및 R^{13}기의 보다 적합한 치환기는 할로, OR^{19}, $N(R^{19})_2$ 또는 6- 내지 10-원 아릴기(이는 상기 정의한 바와 같이 보다 적합하게는 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 할로알킬, -NH(C_{1-4} 알킬) 또는 -N(C_{1-4} 알킬)$_2$; 예를 들어 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 메틸 아미노 및 디메틸아미노로 임의로 치환된다)를 포함한다.

[0103] 아릴 및 헤테로아릴 R^{10}, R^{11} 및 R^{13}기의 적합한 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 할로, NO_2, CN, OR^{19}, SR^{19} 또는 $N(R^{19})_2$를 포함한다.

[0104] R^{10}, R^{11} 및 R^{13}기의 보다 적합한 치환기는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, 할로, OR^{19} 또는 $N(R^{19})_2$; 보다 적합하게는, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, -O-C_{1-4} 알킬, -O-C_{1-4} 할로알킬, -NH(C_{1-4} 알킬) 또는 -N(C_{1-4} 알킬)$_2$을 포함한다.

[0105] 아릴 및 헤테로 아릴 R^{10}, R^{11} 및 R^{13}기의 치환기의 구체적인 예시는 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 아미노, 메틸 아미노 및 디메틸아미노를 포함한다.

[0106] 상기에 명시된 바와 같이, R^{19}는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬; 또는 하나 이상의 할로, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬 치환기로 임의로 치환된 6- 내지 14-원 아릴 또는 5- 내지 14-원 헤테로아릴기 중에서 선택된다.

[0107] 적합하게는, R^{19}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬; 또는 하나 이상의 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬 치환기로 임의로 치환된 6- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴기이다.

[0108] 보다 적합하게는, R^{19}는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬; 또는 하나 이상의 할로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬 치환기로 임의로 치환된 페닐이다.

[0109] R^{19}의 구체적인 예시는 H, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸; 또는 하나 이상의 플루오로, 클로로, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸기로 임의로 치환된 페닐을 포함한다.

[0110] 화학식 (I)의 일부 적합한 화합물에서, R^5는 H이다.

[0111] 화학식 (I)의 다른 적합한 화합물에서, R^5는 OH이다.

[0112] 화학식 (I)의 다른 적합한 화합물에서, R^5는 보호된 OH기이다.

[0113] 화학식 (I)의 다른 적합한 화합물에서, R^5는 보호된 OH기이다. R^5가 보호된 OH기일 때, 이는 보호된 OH를 OH로 변환하는 염기 조건에서 안정하지 않은 기일 수 있다. 당해 기술분야에서 잘 알려진 이러한 기의 예시는, 상기 정의한 바와 같은 $OC(O)R^{14}$기를 포함하며, 여기서 R^{14}기는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같은 R^{10}기이다.

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

[0115] 대안적으로, R^5는 염기 조건에서 안정한 보호된 OH일 수 있다. 이러한 기의 예시는 $OSi(R^{16})_3$를 포함하고, 여기서 R^{16}는 각각 독립적으로 상기 정의한 바와 같은 R^{13}기이다.

[0116] 화학식 (I)의 적합한 화합물에서, 독립적으로 또는 임의의 조합으로:

[0117] Y^1는 결합, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 가지고 하나 또는 2개의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 연결기이고;

[0118] R^4는 $C(O)OR^{10}$, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}로, 여기서 R^{10}은 상기 정의한 바와 같지만 보다 적합하게는 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고;

[0119] R^5는 H 또는 OH이다.

[0120] 보다 적합한 화합물에서, 독립적으로 또는 임의의 조합으로:

[0121] R^1는 에틸; 및/또는

[0122] R^2는 H; 및/또는

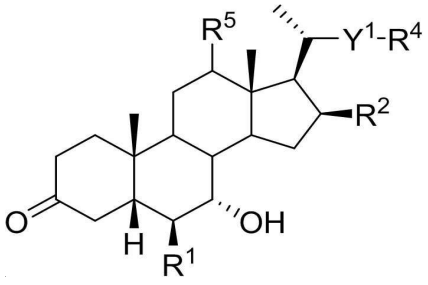
[0123] Y^1는 결합, $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$; 및/또는

[0124] R^4는 $C(O)OR^{10}$, 여기서 R^{10}은 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질; 및/또는

[0125] R^5는 H이다.

[0126] 본 발명의 특히 적합한 화합물은 (6β, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 및 이의 C_{1-6} 알킬 및 벤질 에스테르 및 이의 염, 특히 메틸 및 에틸 에스테르이다.

[0127] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다:

[0128] 

[0129] (II)

[0130] 상기 식에서, Y^1, R^1, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0131] 상기 산화 반응은 임의의 적합한 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 하나의 적합한 방법은 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (1,1,1-트리아세톡시-1,1-디하이드로-1,2-벤지오독졸) 산화로, 이것은 클로로포름 또는 디클로로메탄과 같은 염소화 용매 중에서 수행되고, 약 15 내지 25 ℃에서, 적합하게는 상온에서 수행된다.

[0132] 다른 산화 방법은, 예컨대 아세트산에 의해 제공된 산성 조건 하에 차아염소산염, 예를 들어 차아염소산나트륨을 사용하는 산화법이다. 상기 반응은 수성 용매 중에서 0 내지 15 ℃, 보다 통상적으로 약 0 내지 10 ℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0133] 다른 산화 방법으로는 중크롬산나트륨 또는 보다 통상적으로, 묽은 황산 중에서 삼산화크롬을 사용하는 존스 반응을 포함한다. 상기 과정은 답즙산 하이드록실기의 상응하는 케토 유도체로의 완전한 전환에 유용한 방법으로 알려져 있다 (Bortolini *et al*, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5802). 대안적인 산화는 TEMPO ((2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일)옥시) 또는 이의 유도체를 사용하여 수행될 수 있다.

[0134] 상기 방법은 R^4가 $C(O)OR^{10}$인 화학식 (II)의 화합물로부터, R^4가 $C(O)OR^{10}$인 화학식 (I)의 화합물을 제조하는데 특히 적합하고, 여기서 R^{10}은 상기 정의한 바와 같지만 특히 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다.

[0135] 화학식 (II)의 화합물로부터 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 과정은 신규하고 그 자체로 본 발명의 일부를 형성한다.

[0136] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 다른 화학식 (I)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, R^4가 $C(O)OR^{10}$인 화학식 (I)의 화합물은 R^4가 $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, OSO_2R^{10}, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}인 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0137] R^4가 SO_3R^{10}인 화학식 (I)의 화합물은 R^4가 C(O)OH인 화학식 (I)의 화합물로부터 문헌(WO2008/002573, WO2010/014836 및 WO2014/066819)에 기재된 방법으로 합성될 수 있다.

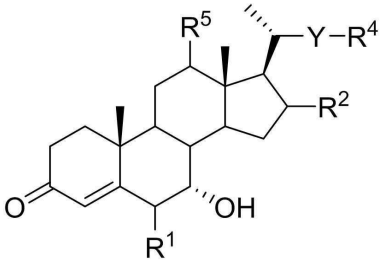
[0138] 따라서, R^4가 C(O)OH인 화학식 (I)의 화합물은 C_{1-6} 알카노일 또는 벤조일 클로라이드와 반응하거나 C_{1-6} 알칸산 무수물과 반응하여 OH기를 보호할 수 있다. 이어서, 보호된 화합물은 환원제, 예컨대 수소화물, 예컨대 수소화붕소나트륨과 반응하여 카복실기를 OH기로 환원시킬 수 있다. 알코올기는 문헌(lasson *et al*, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6126-6130)에 기재된 트리페닐 포스핀/이미다졸/할로겐 방법에 의해 할로겐, 예컨대 브롬 또는 요오드로 대체될 수 있다. 이어서, 할로겐화된 화합물을 알코올성 용매 중에서 아황산나트륨과 반응시켜 SO_3^- Na^+ 치환기를 갖는 화합물을 생성할 수 있다.

[0139] R^4가 OSO_3R^{10}인 화학식 (I)의 화합물은, 보호된 카복실산을 환원시켜 수득한 알코올을 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에 염화아황산과 반응시켜 보호된 트리에틸암모늄 염을 생성함으로써 수득할 수 있다. 보호기는 전술한 바와 같이 염기 가수분해를 사용하여 제거할 수 있다. 카복실산의 환원에 이어 알코올 생성물과 염화아황산의 반응으로 R^4가 OSO_2R^{10}인 화학식 (I)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0140] R^4가 $C(O)NR^{10}R^{11}$인 화학식 (I)의 화합물은, 카복실산으로부터 적합한 용매에서 가열하면서 일반식 $H\text{-}NR^{10}R^{11}$의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. R^4가 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 또는 OSO_3R^{10}인 화학식 (I)의 화합물은 문헌(Festa *et al*, *J. Med. Chem.*, ***2014***, *57, 8477-8495*)에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0141] 다른 R^4기를 갖는 화학식 (I)의 화합물은 당해 기술분야에 잘 알려진 방법으로 상기 화학식 (I)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 이들 방법도 또한 본 발명의 양태를 형성한다.

[0142] 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물로부터 환원에 의해 제조할 수 있다:



[0143]

[0144] (III)

[0145] 상기 식에서 R^1, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고;

[0146] Y는 결합, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지고 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌 연결기이고, 여기서 R^3는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0147] 화학식 (III)의 일부 화합물에서, Y는 결합이다.

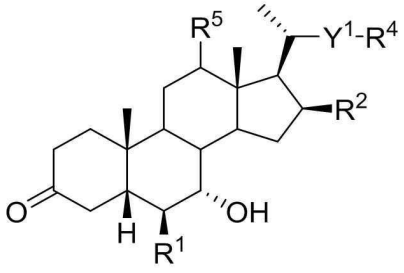
[0148] 화학식 (III)의 적합한 화합물에서, 상기 정의한 바와 같이 Y는 1 내지 15개, 보다 적합하게는 1 내지 12개, 1 내지 10개 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지고 하나 이상의 R^3기로 임의로 치환된 알킬렌 또는 알케닐렌 연결기이다. 통상적으로 R^3는 각각 독립적으로 할로, OR^8 또는 NR^8R^9이고; 여기서 R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸, 특히 H 또는 메틸 중에서 선택된다.

[0149] 화학식 (III)의 적합한 화합물에서, Y는 1 내지 15개의 탄소 원자, 보다 적합하게는 1 내지 12개, 1 내지 10개 또는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 비치환된 알킬렌 또는 알케닐렌 연결기이다.

[0150] Y기의 예시로서 결합, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH- 또는 $-CH=C(CH_3)-$이 포함된다.

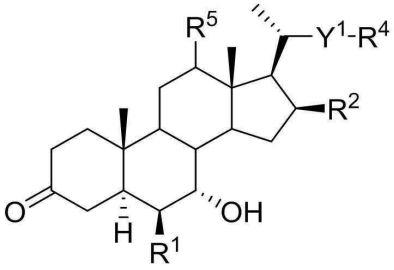
[0151] 상기 환원은 수소화, 통상적으로 촉매적 수소화일 수 있다. 촉매적 수소화에 적절한 촉매는 팔라듐/탄소, 팔라듐/탄산칼슘, 팔라듐/산화알루미늄, 백금/팔라듐 또는 라니 니켈 촉매이다. 상기 반응은 유기 용매, 알코올성 용매 예컨대 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올; 에틸 아세테이트; 피리딘; 아세트산; 시클로펜틸 메틸 에테르 (CPEM) 또는 *N,N*-디메틸포름아마이드 (DMF) 중에서 수행될 수 있다. 유기 용매는 임의로 아세톤 또는 물과 같은 공-용매와 혼합되고/되거나 트리에틸아민과 같은 염기가 첨가될 수 있다.

[0152] 촉매 및 용매의 선택은 요구되는 생성물인 화학식 (II) 대 이의 이성질체인 화학식 (XXX)의 비율에 영향을 미친다:



[0153]

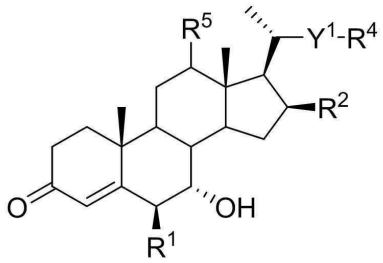
[0154] (II)



[0155]

[0156] (XXX)

[0157] 이것은 화학식 (XXXI)의 중간체로부터 생성물로의 전환율에도 영향을 미친다:



[0158]

[0159] (XXXI)

[0160] 보다 적합하게는, 팔라듐/탄소 또는 팔라듐/탄산칼슘 촉매가 사용된다. 통상적으로, 촉매에서 팔라듐은 매트릭스(여기서 매트릭스는 탄소, 탄산칼슘 등) 중량에 대하여 5 내지 10 중량%의 양으로 존재한다.

[0161] (II):(XXX)의 우수한 비율을 제공하는 용매는 메탄올, 에탄올 및 DMF, 특히 메탄올 및 DMF를 포함한다.

[0162] 메탄올이 용매로서 사용될 때, 단독으로 또는 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에 사용될 수 있다. 적합하게는, 사용된 트리에틸아민의 양은 화학량론적 하위량(substoichiometric amount)이고, 통상적으로 화학식 (I)의 출발물질의 양에 대하여 0.1 내지 0.5 당량이다.

[0163] 트리에틸아민의 존재 하에 메탄올은, 요구되는 생성물인 화학식 (II) 대 이성질체인 화학식 (XXX)의 높은 비율을 제공했다.

[0164] 용매로서 메탄올을 사용하는 반응은 -30 내지 25 ℃의 온도에서 수행될 수 있고 온도는 (II):(XXX)의 비율에 거의 영향을 미치지 않는다.

[0165] DMF가 용매로 사용될 때, 아세톤, TBME, THF, 아세토니트릴 또는 아세톤/물과 같은 공-용매와 혼합될 수 있다. 임의적으로, 상기 용매는 트리에틸아민과 같은 염기를 화학량론적 하위량으로 포함하고, 통상적으로 화학식 (III)의 출발물질의 양에 대하여 0.1 내지 0.5 당량이다.

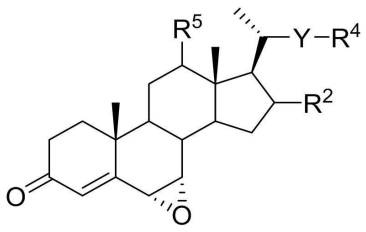
[0166] 용매로서 DMF를 사용하여 수행한 반응은 메탄올에서 수행한 반응보다 온도에 더욱 민감하고 (II):(XXX)의 비율은 온도가 증가함에 따라 감소하는 것으로 나타났다. 적합하게는, 상기 반응은 -30 내지 0 ℃, 보다 적합하게는 -20 내지 -10 ℃에서 수행된다.

[0167] 수소의 압력은 선택성에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌고, 따라서 수소 압력은 적합하게 약 1기압이다.

[0168] 유사하게, 희석은 선택성에 큰 영향을 미치지 않고, 따라서 용매는 임의의 적합한 양으로 사용될 수 있다.

[0169] 화학식 (III)의 화합물의 수소화는 또한, 연결기 (Y)에 존재하는 임의의 알켄 결합을 감소시킬 것이다.

[0170] 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (IV)의 화합물로부터 유기금속 시약으로 선택적 알킬화에 의해 제조할 수 있다:

[0171] 

[0172] (IV)

[0173] 상기 식에서 R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같다.

[0174] 적합한 유기금속 시약은 (XXIV)의 알킬 리튬 화합물과 구리 (I) 염, 특히 구리 (I) 요오드화물과 같은 구리 (I) 할라이드와의 반응에 의해 형성된 길만 시약을 포함한다:

[0175] R^1-Li (XXIV)

[0176] 상기 식에서, R^1은 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0177] 상기 반응은 테트로하이드로퓨란, 디에틸에테르와 같은 다른 에테르 또는 이들의 혼합물에서 수행될 수 있다.

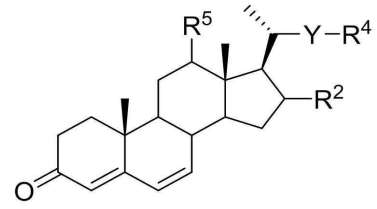
[0178] 대안적으로, 상기 첨가는 그리냐드 시약 R^1MgX을 사용하여 수행될 수 있고, 여기서 R^1은 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고 X는 할라이드이고, 예컨대 에틸마그네슘 브로마이드이고, 상기 반응은 적합하게는 염화아연과 같은 아연 (II) 염과 촉매량의 구리 (I) 또는 구리 (II) 염 또는 복합체, 예컨대 구리 (I) 염화물, 구리 (II) 염화물 또는 구리 (I) 또는 구리 (II) 아세틸아세토네이트 (acac) 복합체의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0179] 상기 반응은 유기 용매, 예컨대 THF, 2-메틸 THF, 메틸 *tert*-부틸 에테르 (*t*BME), 디에틸 에테르에서 수행할 수 있다. 놀랍게도, 상기 반응 온도는 크게 중요하지 않고 일부 경우에서 감소된 온도, 예를 들어 약 -25 내지 0 ℃에서 수행될 수 있고, 또한 약 55 ℃까지의 더 높은 온도에서도 성공적으로 수행될 수 있다.

[0180] 화학식 (IV)의 화합물에서 화학식 (III)의 화합물을 제조하는 방법은 신규하고 그 자체로 본 발명의 일부를 형성한다.

[0181] 상기 방법은 R^4가 C(O)OR^{10}인 화학식 (IV)의 화합물로부터, R^4가 C(O)OR^{10}인 화학식 (III)의 화합물을 제조하는데 특히 적합하고, 여기서 R^{10}은 상기 정의한 바와 같지만 특히 H, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다.

[0182] 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (V)의 화합물로부터 산화에 의하고, 예를 들면 비스(모노퍼옥시프탈레이트) 헥사하이드레이트 (MMPP) 또는 3-클로로퍼옥시벤조산, (mCPBA)를 사용하여 제조할 수 있다:

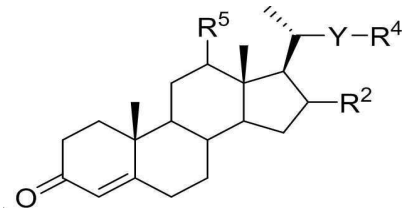
[0183] 

[0184] (V)

[0185] 상기 식에서, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같다.

[0186] 상기 MMPP를 사용한 반응은 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매에서 수행될 수 있고, *m*CPBA가 사용되는 경우, 반응은 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 용매에서 수행될 수 있다. 적합하게는, 상기 반응은 용매의 환류 온도 또는 그 이하 온도에서 수행된다.

[0187] 화학식 (V)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물로부터 클로라닐과 같은 산화제와 반응시켜 제조할 수 있다:

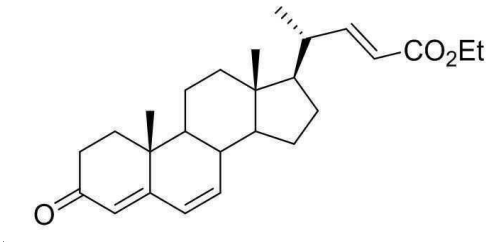
[0188] 

[0189] (VI)

[0190] 상기 식에서, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에 정의한 바와 같고;

[0191] 상기 반응은 산성 조건, 예컨대 아세트산의 존재 하에, 톨루엔과 같은 유기용매에서 수행될 수 있다.

[0192] 화학식 (IV), (V) 및 (VI)의 화합물은 알려져 있고, 예컨대 문헌(Uekawa *et al* in *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2004**, *68*, 1332-1337)에서 스티그마스테롤로부터 (22*E*)-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 합성에 이어서 하기 화학식을 가지는 (22*E*)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-산 에틸 에스테르로의 전환을 기재하고 있다.

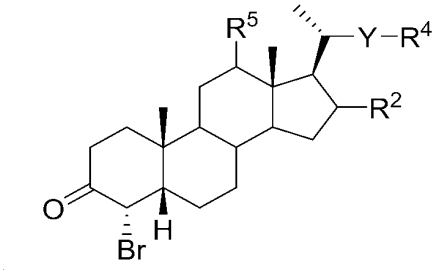
[0193] 

[0194] Uekawa 등은 상기 화합물을 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르[R^2 및 R^5은 H이고, Y은 -CH=CH-이고, R^4는 $C(O)OCH_2CH_3$인 화학식 (IV)의 화합물]로 전환하는 것을 기재한다.

[0195] 화학식 (IV), (V) 및 (VI)의 다른 화합물은 스티그마스테롤과 유사한 피토스테롤로부터 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0196] 스티그마스테롤 및 다른 피토스테롤은 식물성 스테롤이고, 용이하게 입수할 수 있거나 알려진 경로로 제조할 수 있다.

[0197] 화학식 (VI)의 화합물은 화학식 (VIIa)의 화합물로부터 브롬화리튬 및 탄산리튬과 같은 염기와의 반응에 의해 제조할 수 있다:

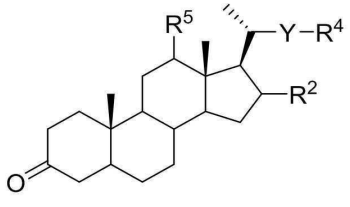
[0198] 

[0199] (VIIa)

[0200] 상기 식에서, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같다.

[0201] 상기 반응은 *N,N*-디메틸포름아마이드 (DMF)와 같은 용매에서, 약 120 ℃ 내지 180 ℃에서 수행할 수 있다.

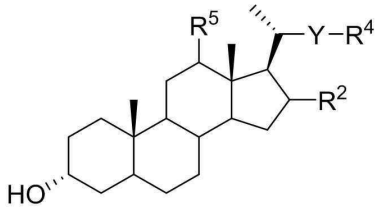
[0202] 화학식 (VIIa)의 화합물은 화학식 (VII)의 화합물을, 예컨대 아세트산 중에서 브롬을 사용하여 브롬화함으로써 제조할 수 있다:

[0203] 

[0204] (VII)

[0205] 상기 식에서, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같다.

[0206] 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (VIII)의 화합물로부터 산화에 의해, 통상적으로 크롬계 산화제 또는 차아염소산나트륨을 사용하여 제조할 수 있다:

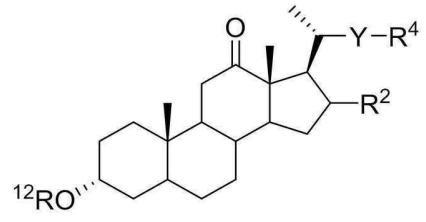
[0207] 

[0208] (VIII)

[0209] 상기 식에서, R^2, R^4 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같다.

[0210] R^4가 $C(O)OR^{10}$(여기서 R^{10}은 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다)인 화학식 (VIII)의 화합물은, R^4가 C(O)OH인 화학식 (VIII)의 화합물로부터 에스테르화를 통해, 통상적으로 산성 조건에서 적당한 알코올과의 반응으로 제조할 수 있다.

[0211] R^4가 C(O)OH이고 R^5가 H인 화학식 (VIII)의 화합물은 화학식 (IX)의 화합물로부터 염기 조건 하 및 알코올성 또는 글리코올성 용매, 예컨대 디에틸렌 글리콜 중에서 통상적으로 하이드라진과 같은 환원제와의 반응에 의해 제조할 수 있다:

[0212] 

[0213] (IX)

[0214] 상기 식에서 R^2는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같으며;

[0215] R^4는 $C(O)OR^{10}$, 여기서 R^{10}은 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고;

[0216] R^{12}는 보호된 OH이다.

[0217] R^{12}가 염기 조건에서 안정한 보호된 OH기인 경우, 상기 반응에 이어서 보호기 R^{12}를 제거하여 OH기를 남기는 반응을 수행할 수 있다.

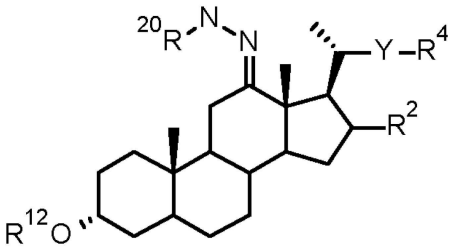
[0218] OH의 보호기는 상술된 바와 같고, 예를 들어, R^{12}는 $C(O)R^{14}$일 수 있고, 여기서 R^{14}는 상기 정의한 바와 같이, 특히, C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다. 실릴 에테르도 또한 적합하고, 이러한 경우, R^2 및/또는 R^5는 독립적으로 $Si(R^{16})_3$ 기일 수 있고, 여기서 R^{16}는 상기 정의한 바와 같고, 특히 C_{1-6} 알킬 또는 페닐일 수 있다. OH의 다른 적합한 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있다(참조: Wuts, PGM and Greene, TW (2006) "Greene's Protective Groups in

Organic Synthesis", 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA).

[0219] 특히 적합한 R^{12}기는 염기 존재 하 불안정한 기를 포함하고, 이것은 보호기를 제거하는 추가 단계의 필요성을 없애기 때문이다. 염기 조건에서 불안정한 R^{12}기의 예시는 $C(O)R^{14}$기이고, 여기서 R^{14}는 상기 정의한 바와 같고, 특히 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다.

[0220] 대안적으로, 상기 반응은 화학식 (IX)의 화합물을 화학식 (XXXII)의 화합물과 반응시켜 화학식 (XXXIII)의 화합물을 생성하고 이어서 적합한 환원제로 환원시키는 두 단계로 수행될 수 있다:

[0221] $R^{20}-NH-NH_2$ (XXXII)

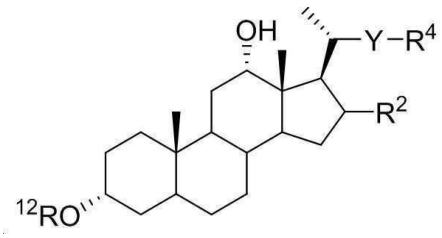
[0222] 

[0223] (XXXIII)

[0224] 상기 식에서 R^{20}는 톨루엔 설포닐 또는 메탄 설포닐과 같은 이탈기이다.

[0225] 상기 반응에서 사용될 수 있는 적합한 환원제의 예시는 수소화붕소나트륨, 수소화 시아노붕소나트륨, 수소화알루미늄리튬 등과 같은 수소화물을 포함한다.

[0226] 화학식 (IX)의 화합물은 화학식 (X)의 화합물로부터 산화제, 예컨대 차아염소산나트륨과의 반응에 의해 제조할 수 있다:

[0227] 

[0228] (X)

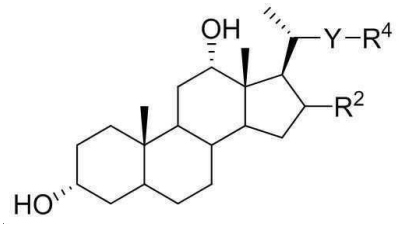
[0229] 상기 식에서 R^2는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고 Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같고;

[0230] R^4는 $C(O)OR^{10}$, 여기서 R^{10}는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이고;

[0231] R^{12}는 상기 정의한 바와 같고, 특히 $-C(O)C_{1-6}$ 알킬이다.

[0232] 상기 반응은 산성 조건, 예컨대 아세트산의 존재 하에, 및 에틸 아세테이트와 같은 유기용매에서 수행될 수 있다.

[0233] 화학식 (X)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물로부터 보호기 R^{12}를 도입하기 위한 적합한 제제와의 반응에 의해 제조할 수 있다:

[0234] 

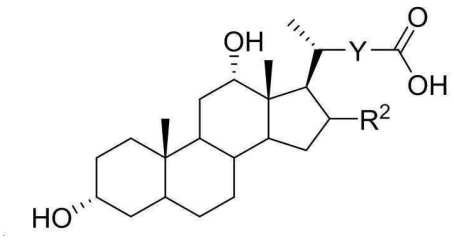
[0235] (XI)

[0236] 상기 식에서, R^2는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같고;

[0237] R^4는 $C(O)OR^{10}$이고, 여기서 R^{10}는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질이다.

[0238] 예를 들어, R^{12}가 $C(O)R^{14}$일 때, 화학식 (XI)의 화합물은 피리딘과 같은 약염기의 존재 하에 카복실산 무수물 또는 산 염화물과 반응시키고, 적합하게는 4-디메틸아미노피리딘 (DMAP)으로 촉매 반응시킬 수 있다.

[0239] 화학식 (XI)의 화합물은 화학식 (XII)의 화합물을 에스테르화하여 제조할 수 있다:

[0240] 

[0241] (XII)

[0242] 상기 식에서, R^2는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, Y는 화학식 (III)에서 정의한 바와 같다.

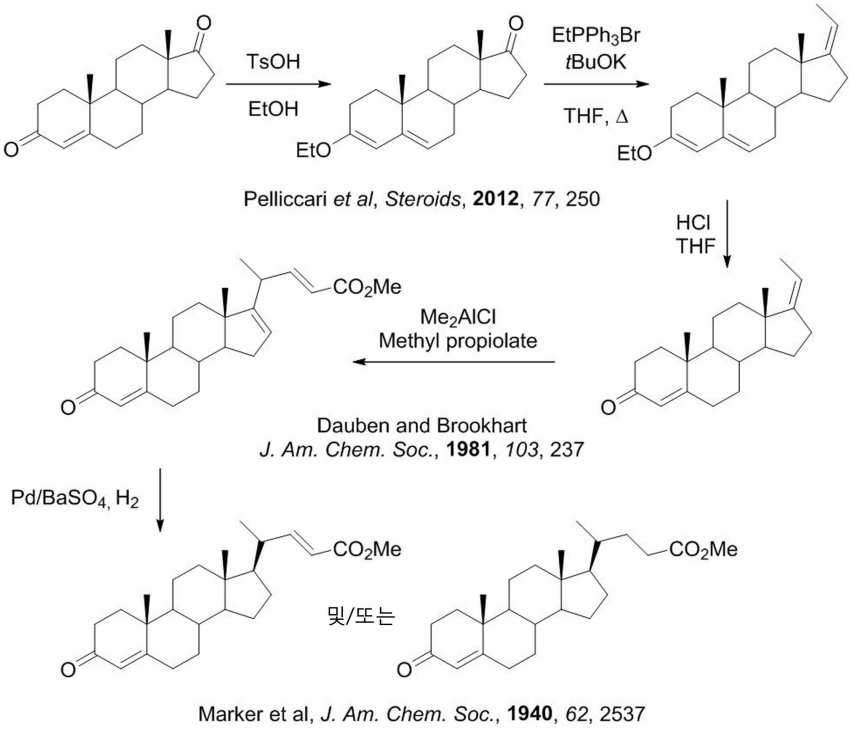
[0243] 상기 반응은 산성 조건 하에 화학식 (XII)의 산과 적절한 알코올을 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0244] 화학식 (XII)의 화합물은 공지되어 있다. 예를 들어, Y가 $-CH_2CH_2-$이고 R^2가 H인 화학식 (XII)의 화합물은 데옥시콜린산으로, 다양한 출처에서 쉽게 구할 수 있다.

[0245] Y 및 R^2에 대해 다른 값을 갖는 다른 담즙산이 대안적 출발 물질로 사용될 수 있다.

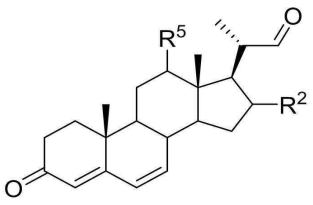
[0246] 화학식 (VI)의 화합물에 대한 대안적 경로는 안드로스테네다이온이 화학식 (VI)의 화합물로 전환되는 반응식 1에 나타낸 바와 같고 여기서 R^2 및 R^5는 H이고; R^4는 $-C(O)OCH_3$이고 Y는 $-CH_2CH_2-$ 또는 -CH=CH-이다.

[0247] 반응식 1



[0248]

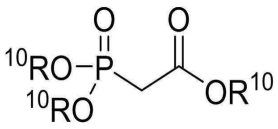
[0249] Y가 알케닐렌기인 화학식 (V)의 화합물에 대한 대안적 경로는 화학식 (XIV)의 화합물을 사용하는 올레핀화 반응, 예를 들어 화학식 (XIII)의 화합물의 Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)올레핀화에 의한다:



[0250]

[0251] (XIII)

[0252] 상기 식에서, R^2 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고;



[0253]

[0254] (XIV)

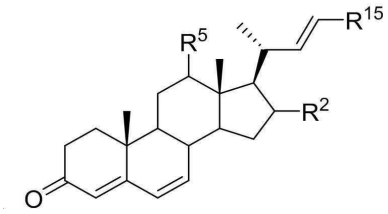
[0255] 상기 식에서, R^{10}는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0256] 상기 반응은 표준 HWE 조건 하에서, 예를 들어 수소화나트륨과 같은 염기를 사용하여 수행될 수 있다.

[0257] 화학식 (XV)의 화합물은 용이하게 입수 가능하거나 당업자에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0258] 다른 올레핀화 반응, 예컨대 Tebbe 올레핀화, Wittig 반응 또는 Julia-Kocienski 올레핀화도, Y가 알케닐렌기인 화학식 (V)의 화합물을 생성할 것이다. 이러한 올레핀화 반응은 당업자에게 통상적이다.

[0259] 화학식 (XIII)의 화합물은 화학식 (XV)의 화합물과 오존의 반응으로 제조할 수 있다:

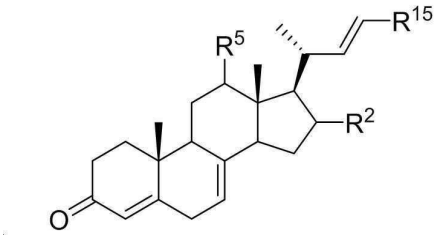
[0260] 

[0261] (XV)

[0262] 상기 식에서, R^2 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, R^{15}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0263] 이러한 유형의 반응이 문헌(US 2,624,748)에 제시되어 있다.

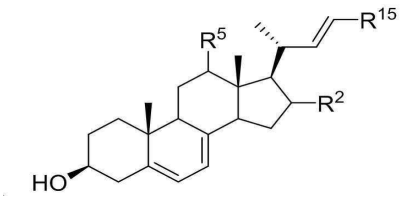
[0264] 화학식 (XV)의 화합물은 메탄올과 같은 용매 중 화학식 (XVI)의 화합물과 산의 반응으로 제조할 수 있다:

[0265] 

[0266] (XVI)

[0267] 상기 식에서, R^2 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, R^{15}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0268] 화학식 (XVI)의 화합물은 오페나우어(oppenauer) 산화를 사용하여 화학식 (XVII)의 화합물의 산화에 의해 제조할 수 있다:

[0269] 

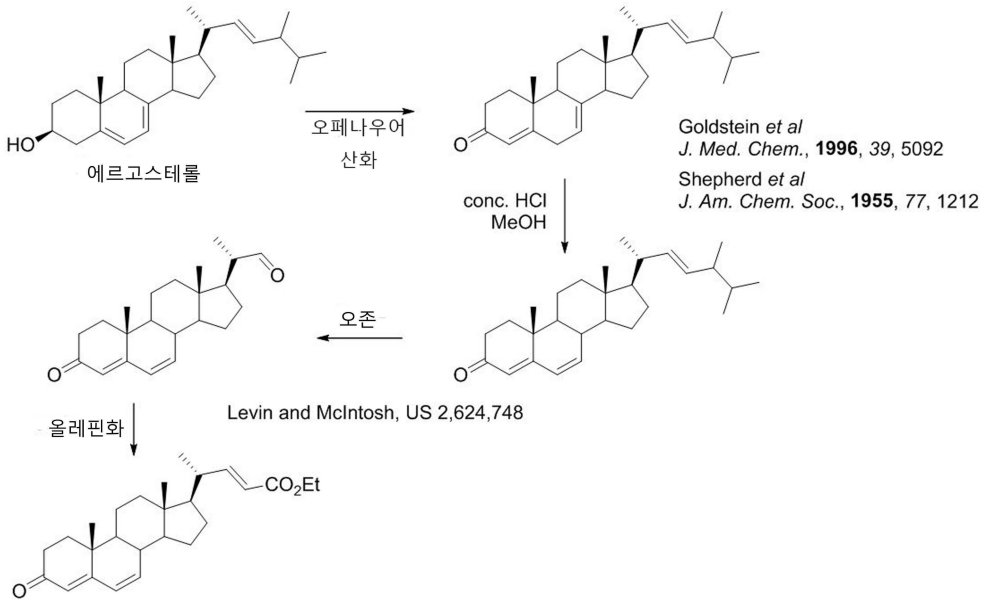
[0270] (XVII)

[0271] 상기 식에서, R^2 및 R^5는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고, R^{15}는 C_{1-6} 알킬이다.

[0272] 화학식 (XVII)의 화합물로부터 화학식 (XV)의 화합물로의 전환의 예시가 문헌(Shepherd *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1212-1215 and Goldstein, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5092-5099)에 제시되어 있다.

[0273] 화학식 (XVII)의 화합물의 예시는 곰팡이성 스테롤인 에르고스테롤이고, 하기 반응식 2는 에르고스테롤을 R^2 및 R^5는 H이고, Y는 $CH=CH_2$이고, R^4는 $C(O)OR^{10}$이고, 여기서 R^{10}은 에틸인 화학식 (IV)의 화합물로 전환하는 것을 나타낸다.

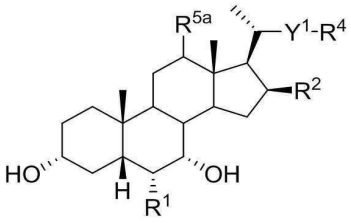
[0274] 반응식 2



[0275]

[0276] 화학식 (I)의 화합물과 같이, R^4는 $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_3R^{10}, 또는 OSO_3R^{10}인 화학식 (II) 내지 (XII), (VIIa) 및 (XXXIII)의 화합물은, R^4가 $C(O)OR^{10}$인 대응되는 화합물로부터, 당업자에게 공지된 방법으로 적절한 시약과 반응시켜 제조할 수 있다. 예컨대, 문헌(WO2008/002573 및 WO2010/014836)에 기재된 방법 또는 문헌(Classon *et al*, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6126-6130 and Festa *et al*, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 8477-8495)에 기재된 것과 유사한 방법이다.

[0277] 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XX)의 화합물 합성의 전구체이다:



[0278]

[0279] (XX)

[0280] 상기 식에서, R^1, R^4 및 Y^1은 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고;

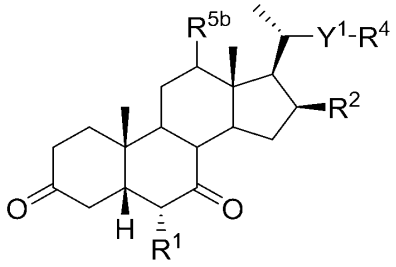
[0281] R^2는 H, 할로 또는 OH이고;

[0282] R^{5a}는 H 또는 OH이다.

[0283] 화학식 (I)의 화합물은 후술되는 바와 같이 중간체 (XXI)를 거쳐 2단계로 화학식 (XX)의 화합물로 전환될 수 있다.

[0284] 따라서, 본 발명의 추가 양태에서, 화학식 (XX)의 화합물의 제조 방법이 제공되며, 하기 단계를 포함한다:

[0285] (i) 화학식 (I)의 화합물을 에피머화하여 화학식 (XXI)의 화합물을 수득하는 단계:

[0286] 

[0287] (XXI)

[0288] (상기 식에서, R^1, R^4 및 Y^1은 화학식 (I)에서 정의한 바와 같고;

[0289] R^2는 H, 할로 또는 OH 또는 염기성 조건 하에 안정한 보호된 OH기이고;

[0290] R^{5b}는 H 또는 OH 또는 염기성 조건 하에 안정한 보호된 OH기이다)

[0291] (ii) 화학식 (XXI)의 화합물을 적합한 환원제를 사용하여 환원시키고, R^2 및/또는 R^{5b}가 보호된 OH인 경우, 보호기를 제거하여 상기 정의한 바와 같은 화학식 (XX)의 화합물을 수득하고, 상기 보호기의 제거는 환원 전 또는 후에 일어날 수 있는, 단계; 및 임의적으로

[0292] (iii) 화학식 (XX)의 화합물을 화학식 (XX)의 다른 화합물로의 전환시키는 단계.

[0293] 화합물 (XX)의 화합물은 FXR 및 TGR5의 강력한 작용제로, R^1은 에틸이고, R^2 및 R^{5a}은 H이고, Y^1는 $-CH_2CH_2-$이고, R^4은 C(O)OH인 화학식 (XX)의 화합물인 오베티콜산을 포함한다.

[0294] 화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물에서, Y^1, R^1 및 R^4로 적합한 것은 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0295] 단계 (i)의 에피머화 반응은, 적합하게는 화학식 (I)의 화합물을 염기로 처리하는 것을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물은 알코올성 용매에 용해되고, 임의로 물과 혼합되고, 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 나트륨 또는 칼륨 알콕사이드, 통상적으로 에톡사이드와 접촉된다.

[0296] R^4가 $C(O)OR^{10}$이고, 여기서 R^{10}는 C_{1-6} 알킬 또는 벤질인 화학식 (I)의 화합물에서, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 강염기가 사용되는 경우, 단계 (i)의 에피머화는 가수분해를 수반하여, R^4가 C(O)OH인 화학식 (XXI)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0297] 화학식 (I)의 화합물에서, R^2 및/또는 R^5가 보호된 OH이고 예컨대 $OC(O)OR^{14}$기이고, 여기서 R^{14}는 상기 정의한 바와 같으나 특히 C_{1-6} 알킬 또는 벤질인 경우, 이것은 에피머화 단계에서 제거되어 R^2 및/또는 R^{5b}가 OH인 화학식 (XXI)의 화합물을 생성할 수 있다. 염기성 조건에서 안정한 다른 보호된 OH(예컨대 $OSi(R^{16})_3$기, 여기서 R^{16}는 각각 독립적으로 상기 정의한 C_{1-6} 알킬 또는 페닐)는 단계 (ii)의 전 또는 후에 제거될 수 있다.

[0298] 단계 (ii)에서, 환원제는 통상적으로 수소화물, 예컨대 테트라하이드로퓨란 및 물의 혼합물과 같은 용매에서 사용할 수 있는 수소화붕소나트륨이다. 통상적으로, 상기 반응은 염기 조건, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 강염기 존재 하에 약 0 내지 110 ℃의 온도, 보다 통상적으로 60 내지 100 ℃의 온도에서 수행된다. R^4가 C(O)OH인 화학식 (XX)의 화합물은 R^4가 C(O)OH인 화학식 (XXI)의 화합물의 환원으로 생성할 수 있다.

[0299] R^4가 $C(O)R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $S(O)R^{10}$, SO_2R^{10}, 또는 OSO_2R^{10}인 화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물은, R^4가 $C(O)OR^{10}$인 대응되는 화합물로부터 당업자에게 잘 알려진 방법으로 적합한 환원제를 사용하여 제조할 수 있다.

[0300] R^4가 SO_3R^{10}인 화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물은, R^4가 C(O)OH인 화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물로부터 문헌

(WO2008/002573, WO2010/014836 및 WO2014/066819)에 제시된 방법을 사용하여 합성할 수 있다.

[0301] 따라서, R^4가 C(O)OH인 화학식 (XX) 또는 (XXI)의 화합물은 C_{1-6} 알카노일 또는 벤조일 클로라이드와 반응하거나 C_{1-6} 알칸산 무수물과 반응하여 OH기를 보호할 수 있다. 이어서, 보호된 화합물은 환원제, 예컨대 수소화물, 예컨대 수소화붕소나트륨과 반응하여 카복실기를 OH기로 환원시킬 수 있다. 알코올기는 문헌(Iasson *et al*, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6126-6130)에 기재된 트리페닐 포스핀/이미다졸/할로겐 방법에 의해 할로겐, 예컨대 브롬 또는 요오드로 대체될 수 있다. 이어서, 할로겐화된 화합물을 알코올성 용매 중에서 아황산나트륨과 반응시켜 $SO_3^- Na^+$ 치환기를 갖는 화합물을 생성할 수 있다.

[0302] R^4가 OSO_3R^{10}인 화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물은, 보호된 카복실산을 환원시켜 수득한 알코올을 트리에틸아민과 같은 염기 존재 하에 염화아황산과 반응시켜 보호된 트리에틸암모늄 염을 생성함으로써 수득할 수 있다. 보호기는 전술한 바와 같이 염기 가수분해를 사용하여 제거할 수 있다. 카복실산의 환원에 이어 알코올 생성물과 염화아황산의 반응으로 R^4가 OSO_2R^{10}인 화학식 (XX) 및 (XXI)의 화합물을 생성할 수 있다.

[0303] R^4가 $C(O)NR^{10}R^{11}$인 화학식 (XX) 또는 (XXI)의 화합물은, 카복실산으로부터 적합한 용매에서 가열하면서 일반식 $H\text{-}NR^{10}R^{11}$의 아민과 반응시킴으로써 제조할 수 있다. R^4가 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 또는 OSO_3R^{10}인 화학식 (XX) 또는 (XXI)의 화합물은 또한 문헌(Festa *et al*, *J. Med. Chem.*, ***2014***, *57 (20), 8477-8495*)에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 이 제조방법도 또한 본 발명의 양태를 구성한다.

[0304] R^4가 $C(O)R^{10}$인 화학식 (XX) 또는 (XXI)의 화합물은 R^4가 $C(O)OR^{10}$인 화합물을 1당량의 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드 (DIBAL)로 환원시켜 R^4가 C(O)H인 알데히드를 생성함으로써 수득할 수 있다(참조예: WO2011/014661).

[0305] 대안적으로, 상기 알데히드는 상기에 기재한 바와 같은 R^4가 OH인 보호된 화합물을 산화시킴으로써 제조할 수 있다. 상기 산화는 옥살 클로라이드 및 디메틸 술폭사이드에 이어서 트리메틸아민을 사용하여 수행되는 Swern 산화일 수 있다(참조예: Xiang-Dong Zhou *et al*, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 10293-10299). 대안적으로, 상기 산화는 문헌(Carnell *et al*, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 2700-2707)에 기재된 바와 같이, 피리디늄 클로로메이트(PCC)와 같은 산화제를 사용하여 수행될 수 있다.

[0306] R^4가 $C(O)R^{10}$(여기서 R^{10}는 수소 이외의 기)인 화학식 (I)의 화합물은, 공지된 방법에 의해서, 예컨대 R^4가 C(O)H인 알데히드를 적합한 그리냐드 시약과 반응시키고, 이어서 산화시킴으로써 수득할 수 있다. 이러한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0307] 이하, 실시예를 참조하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[0308] 실시예에서 다음과 같은 약어가 사용되었다:

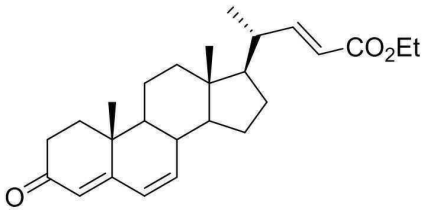
표 1

[0309]

AcOH	아세트산
CPME	사이클로펜틸 메틸 에테르
DMF	*N,N*-디메틸포름아마이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
IPA	이소프로필 알코올
MeOH	메탄올
NEt_3	트리에틸아민
*n*BuOAc	*n*-부틸 아세테이트
TBME	*t*-부틸 메틸 에테르
THF	테트라하이드로퓨란
TLC	박층 크로마토그래피

[0310] **실시예 1 내지 4 - 스티그마스테롤로부터 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-히드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**

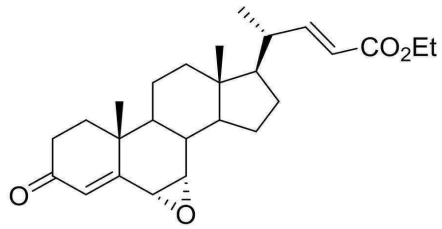
[0311] **실시예 1 - (22*E*)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0312] 

[0313] 출발 물질인 (22*E*)-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르는 스티그마스테롤로부터 문헌(Uekawa *et al* in *Biosci, Biotechnol, Biochem.*, **2004**, *68*, 1332-1337)에 기재된 방법으로 제조하였다.

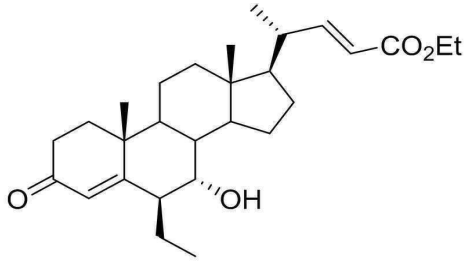
[0314] (22*E*)-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 (1.00 kg, 2.509 mol; 1 eq)를 반응 용기(vessel)에 채우고, 이어서 AcOH (3 vol, 3.0 L) 및 톨루엔 (1 vol, 1.0 L)을 교반하면서 가하였다. 콜라닐 (0.68 kg, 2.766 mol; 1.1 eq)을 채우고 반응 혼합물을 100 ℃까지 가열하고 1-2시간 동안 이 온도를 유지하였다 (실리카상의 TLC에 의한 IPC, 용출액 3:7 EtOAc : 헵탄; 출발 물질: R_f 0.50, 생성물: R_f 0.46; 아니스알데히드 염색으로 시각화). 이어서, 혼합물을 얼음/물 용기에서 10 ℃까지 냉각하고 생성된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 5 ℃ ± 4 ℃에서 미리 혼합한 3:1 AcOH : 톨루엔 (4 x 0.5 vol)으로 세척하고 여과물을 70 ℃에서 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (3 vol)에 용해시키고, 3% w/w NaOH 수용액 (10 vol)을 교반하면서 적가하고, 30 ℃ 이하의 온도를 유지하였다 (발열성). 생성된 혼합물을 10-15 ℃까지 냉각하고 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고 필터 케이크를 미리 혼합한 1:1 아세톤 : 물 (1 x 2 vol 이어서 3 x 1 vol)로 세척하였다. 필터 케이크 (황갈색 고체)는 70-75 ℃에서 진공에서 건조시켰다 (672g, 68% 수율). 화합물의 특성은 문헌에 기재된 데이터와 일치한다.

[0315] **실시예 2 - (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르**

[0316] 

[0317] 환류 하 EtOAc (1.0 L) 중의 (22*E*)-3-옥소-4,6,22-콜라트리엔-24-산 에틸 에스테르의 용액 (58.0 g, 146.3 mmol)에 80% MMPP (마그네슘 비스(모노퍼옥시프탈레이트 헥사하이드레이트, 197.0 g, ca. 318.6 mmol)를 30분 간격으로 4등분 하여 첨가하였다. 현탁액을 환류 하 5시간 동안 격렬하게 교반하고 주위 온도에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 환류 가열하고, 추가의 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 ca. 50 ℃까지 냉각하고 고체를 여과하고 고온의 EtOAc (200 mL)로 세척하였다. 그 뒤에 여과물을 20% $NaHSO_3$ 수용액 (100 mL), 1M NaOH 수용액 (100 mL 이어서 200 mL) 및 10% NaCl 수용액 (250 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공하에 농축하였다. 잔류물 (황색 고체)을 60 ℃에서 최소 부피의 EtOAc로 결정화시켜 에폭시드 생성물을 오프화이트/담황색 결정으로 수득하였다 (25.7 g, 43% 수율, 프리즘). 화합물의 특성은 문헌에 기재된 데이터와 일치한다.

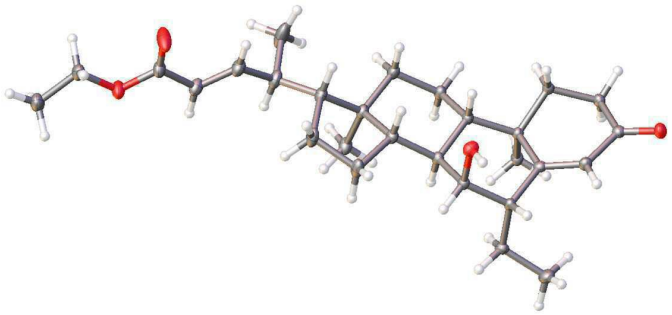
[0318] **실시예 3 - (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-히드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 합성**



[0319]

[0320] 방법 1

[0321] 아르곤 하에 -78 ℃까지 냉각한 디에틸 에테르 (10 mL) 중 CuI의 현탁액 (1.40 g, 7.35 mmol)에, EtLi (28.8 mL, 14.4 mmol, 벤젠 / 사이클로헥산 중 0.5 M 용액)를 채웠다. 형성된 진한 백색 현탁액을 0 ℃까지 가온하고, 5분 동안 교반하고 (짙은 용액을 형성) -78 ℃까지 냉각하였다. 디에틸 에테르 / THF (24 mL, 3:1) 중의 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 용액 (1.00 g, 2.42 mmol)을 제조하고 오가노큐프레이트(organocuprate)를 함유한 용기에 채웠다. 에폭시드 용액을 포함하는 용기를 세척하기 위해 THF (1 mL)를 사용하였고 이것을 또한 오가노큐프레이트로 채웠다. 반응 혼합물을 30분에 걸쳐 -4 ℃까지 가온한 후 반응이 TLC (실리카, 1:1 EtOAc : 헵탄)에 의해 완료되었다. 추가로 30분 동안 c.a. -4 ℃에서 교반하고 포화 NH_4Cl 수용액을 채우고 혼합물을 30분에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 분별 깔대기로 옮기고 수성상을 계면에 존재하는 고체 물질과 함께 제거하였다. 유기상을 5 wt % 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (2 x 50 mL) 및 물 (1 x 50 mL)로 세척하였다. TBME (50 mL)를 사용하여 반응물 및 배합된 세척물로부터 원래의 수성상을 추출하였다. 배합한 유기상을 농축하고 잔류물을 정지상 (헵탄 중 0-30 % EtOAc 구배 용출)으로 실리카 (25 g)를 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르를 수득하였다 (0.63 g, 59 %).



[0322]

[0323] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.82 (1H, dd, *J* = 15.6, 8.9, C22H), 5.75 (1H, s, C4H), 5.74 (1H, d, *J* = 15.6, C23H), 4.17 (2H, q, *J* = 7.1, OCH_2CH_3), 3.72 (1H, br s, C7H), 2.52-2.25 (5H, m), 2.05-1.98 (2H, m), 1.82-1.10 (23H, m), 0.91 (3H, t, *J* = 7.4, CH_3), 0.77 (3H, s, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.2, 171.2, 167.1, 154.5, 128.4, 119.0, 71.9, 60.1, 55.3, 54.9, 49.9, 44.3, 42.7, 39.6, 39.1, 38.3, 37.4, 35.6, 34.0, 28.0, 26.3, 23.6, 20.8, 19.7, 19.2, 14.2, 12.8, 12.0; (IR) V_{max}(cm^{-1}): 3467, 2939, 2870, 1716, 1651, 1457, 1268, 1229, 1034; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: $(M+H)^+$ $C_{28}H_{43}O_4$에 대한 이론치: 443.3161; 실측치: 443.3156. mp = 59.4 - 62.9 ℃

[0324] 방법 2

[0325] $ZnCl_2$ (32.84 g, 240.9 mmol)를 진공 하에 180 ℃에서 2시간 동안 천천히 교반하면서 건조시켰다. 플라스크를 아르곤 대기 하에 실온으로 냉각시키고 잔류물을 THF (520 mL)에 용해하고, 기계적 교반기 및 온도 프로브가 장착된 3목 반응 플라스크에 캐뉼라를 통해 옮겼다. 용액을 얼음 조에서 0-3 ℃까지 냉각시키고 Et_2O 중 EtMgBr의 3M 용액 (80 mL, 240.0 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하고, 내부 온도를 10 ℃이하로 유지하였다. 백색 침전물 (활성 아연산염 종)의 형성이 ca. 그리냐드 용액의 1/3을 첨가한 후 관찰되었다. 혼합물을 0 ℃에서 1.2시간 동안

교반하고 THF (300 mL) 중의 에폭시드 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 용액 (43.0 g, 104.2 mmol)을 적가하고, 내부 온도를 10 ℃ 이하로 유지하였다. 이어서 고체 CuCl (1.03 g, 0.104 mmol)를 격렬히 교반하면서 동일하게 이등분하여 첨가하였다. 10분 후에 냉각 조를 제거하고 주위 온도에서 추가 1.2시간 동안 계속 교반하였다. 반응을 < 15 ℃에서 포화 NH_4Cl 수용액 (800 mL)을 적가하여 종료시키고 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 고체를 TBME (150 mL)로 세척하였다. 상을 분리하고 수성상을 TBME 2x250 mL로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 10% NaCl 수용액 (2x200 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하여 조 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 43.7 g를 황색 포움으로 수득하였다.

[0326] 방법 3

[0327] THF 중 $ZnCl_2$용액 (0.5 M, 8.7 mL, 4.85 mmol, 0.9 eq)에 무수 THF (8.0 mL)를 채우고 물질을 -25 ℃까지 냉각하였다. TBME 중의 EtMgBr 용액 (1.0 M, 8.7 mL, 8.70 mmol, 1.8 eq)을 30분에 걸쳐 첨가하고 혼합물을 -25 ℃에서 45분 동안 교반하였다. 고체 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)을 한번에 첨가하고 THF (8.0 mL) 중의 (6β, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 용액 (2.0 g, 4.85 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 남은 고체 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)를 (6β, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 첨가 중도에 첨가하였다. 반응물을 -25 ℃ 에서 1시간 동안 교반하고 (TLC 1:1 헵탄:EtOAc, UV로 가시화 및 세릭 암모늄 몰리브덴산염 염색을 사용하여 현상) 추가적으로 TBME (1.0 M, 2.9 mL, 2.91 mmol, 0.6 eq) 중 EtMgBr를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 -25 ℃에서 0.5시간 동안 교반하고 이후 포화 NH_4Cl 수용액 (5 mL)을 첨가하여 종료하고, -5 ℃ 이하 온도를 유지하였다. 무기 염을 여과하고, TBME로 세척하고 여과물을 분리하였다. 수성층은 TBME로 추출하고 배합한 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 수용액 (3 x 5 mL) 및 10% 염수 (3 x 6 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공 하에 40 ℃에서 농축하여 조 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르를 황색 포움으로 수득하였다 (1.91 g).

[0328] 방법 4

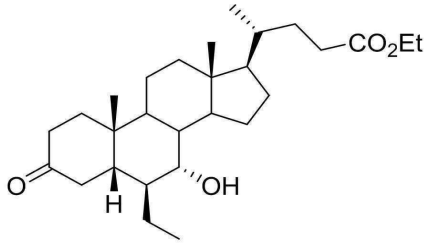
[0329] THF 중 $ZnCl_2$의 용액 (0.5 M, 8.7 mL, 4.85 mmol, 0.9 eq)에 무수 THF (8.0mL)을 채우고 40 ℃까지 가열하였다. THF 중 EtMgBr의 용액 (1.0 M, 8.7 mL, 8.70 mmol, 1.8 eq)을 30분에 걸쳐 첨가하고 혼합물을 40 ℃에서 45분 동안 교반하였다. 고체 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)을 한번에 첨가하고 THF (8.0 mL) 중 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 용액 (2.0 g, 4.85 mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 남은 고체 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)을 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 첨가 도중에 첨가하였다. 반응물을 40 ℃에서 한시간 동안 교반하고 (TLC 1:1 헵탄:EtOAc, UV로 가시화 및 세릭 암모늄 몰리브덴산염 염색을 사용하여 현상), 포화 NH_4Cl 수용액 (5 mL)을 첨가하여 반응을 종료하였다. 무기염을 여과하고, TBME로 세척하고, 여과물을 분리하였다. 수성층을 TBME로 추출하고 배합된 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 수용액 (3 x 5 mL) 및 10% 염수 (3 x 6 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공 하에 40 ℃에서 농축하여 조 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르을 황색 포움으로 수득하였다 (2.08 g).

[0330] 방법 5

[0331] THF 중 $ZnCl_2$의 용액 (0.5 M, 8.7 mL, 4.85 mmol, 0.9 eq)에 무수 THF (8.0mL)을 채우고 -15 ℃까지 냉각하였다. THF 중 EtMgBr의 용액 (1.0 M, 8.7 mL, 8.70 mmol, 1.8 eq)을 30분에 걸쳐 첨가하고 혼합물을 -15 ℃에서 45분 동안 교반하였다. 고체 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)을 한번에 첨가하고 THF (8.0 mL) 중 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 (2.0 g, 4.85 mmol)의 용액을 30분에 걸쳐 적가하였다. 남은 고체 CuCl (24 mg, 0.49 mmol, 0.05 eq)을 (6α, 7α, 22*E*)-6,7-에폭시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 첨가 도중에 첨가하였다. 반응물을 -15 ℃에서 한시간 동안 교반하고 (TLC 1:1 헵탄:EtOAc, UV로 가시화 및 세릭 암모늄 몰리브덴산염 염색을 사용하여 현상), 추가적으로 THF 중 EtMgBr (1.0 M, 4.35 mL, 4.36 mmol, 0.9 eq)을 15분에 걸쳐 첨가하고, 포화 NH_4Cl 수용액 (5 mL)를 첨가하여 반응을 종료하였다. 무기염을 여과하고, TBME로 세척하고, 여과물을 분리하였다. 수성층을 TBME로 추출하고 배합된 유기 추출물을 포화 NH_4Cl 수용액 (3 x 5 mL) 및 10% 염수 (3 x 6 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공 하에 40 ℃에서 농축하여 조 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르을 황색 포움으로 수

득하였다 (1.94 g).

[0332] **실시예 4 - (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-히드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0333] 

[0334] 방법 1

[0335] DMF (2 mL) 중 10 wt. % Pd/C의 현탁액 (50% wet, 20 mg, 8.6 mol%)에 DMF (3 mL) 중 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 용액 (50 mg, 0.11 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃까지 냉각하였다. 플라스크를 진공배기하고 격렬한 교반과 함께 수소로 세번 채웠다. 3시간 이후 플라스크를 진공배기하고 아르곤으로 채우고 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하였다. 혼합물을 TBME (30 mL) 및 H_2O (20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4) 진공 하에 농축하였다. 조 생성물 (50 mg)은 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 5β 대 5a 이성질체의 14:1 혼합물이었다 (^{1}H NMR에 의해 분석함, 수율 92%).

[0336] ^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.12 (2H, q, *J* = 7.1, OCH_2CH_3), 3.71 (1H, br s, C7H), 3.34 (1H, dd, *J* = 15.5, 13.6, C4H), 2.39-2.32 (2H, m), 2.24-2.20 (1H, m), 2.14-2.09 (2H, m), 2.03-1.91 (4H, m), 1.83-1.79 (2H, m), 1.68-1.63 (2H, m), 1.58 (1H, s), 1.55-1.12 (19H, m), 1.04 (3H, s), 0.95-0.93 (6H, m), 0.88 (1H, *J* = 7.0), 0.71 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 213.5, 174.2, 72.1, 60.2, 55.9, 50.2, 49.8, 47.0, 46.7, 42.7, 39.5, 37.7, 36.3, 36.0, 35.7, 35.3, 34.2, 31.3, 31.0, 28.1, 27.7, 24.4, 23.8, 20.8, 18.3, 14.2, 13.9, 11.8. (IR) V_{max}(cm^{-1}):3514, 2939, 2870, 1710, 1462, 1377, 1159, 1099, 1032; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: $(M-H_2O+H)^+$ $C_{28}H_{45}O_3$에 대한 이론치: 429.3369; 실측치: 429.3363.

[0337] 방법 2

[0338] DMF (400 mL) 중에 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 (20.0 g)를 용해하고 아르곤 하에 고체 10 wt. % Pd/C (50% wet, 10.0 g)에 첨가하였다. 혼합물을 얼음-염 조에서 약 -15 ℃로 냉각하고 플라스크를 진공배기하고 격렬한 교반과 함께 수소로 세번 채웠다. 혼합물을 수소 대기 하에 6시간 동안 교반하고 플라스크를 진공배기하고, 아르곤으로 채우고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 촉매를 400 mL의 TBME로 세척하였다. 여과물을 10% NaCl 수용액 (400 mL)으로 세척하고 수성층을 TBME (400 mL)로 추출하였다. 배합된 유기상을 10% NaCl 수용액 (3 x 200 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공 하에 농축하여 조 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르를 담황색 오일로 수득하였다 (20.0 g, 5Hβ:5Ha 비율 ca. 28:1).

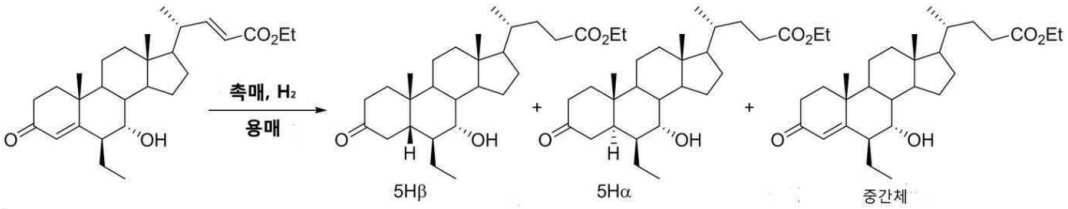
[0339] 방법 3

[0340] 10% Pd/C를 아르곤 대기 하에서 스테인리스 재킷 반응기에 채우고; DMF (20 mL)를 첨가하고; 이어서 실시예 3의 DMF (130 mL) 중 조 (6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 용액 (약 72.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 (1200 rpm, 약 40분에 걸쳐) -25 ℃까지 냉각하였다. 반응 용기를 진공배기하고 수소 (10-12 bar)로 3회 채웠다. 혼합물을 16시간 동안 수소 대기 하에 (10-12 bar) 교반하였다. 용기를 진공배기하고, 아르곤으로 퍼징시키고 교반하면서 20 ℃로 가온하였다. 반응 혼합물의 TLC (1 : 1 헵탄 : EtOAc, 세릭 암모늄 몰리브덴산염 또는 바닐린 딥을 사용하여 전개, Rf 값 : 출발물질 = 0.42, 생성물 = 0.67)는 출발물질의 완전한 소비를 나타내었다. 현탁물을 CH_3CN (120 mL) 및 H_2O (30 mL)로 희석하고 현탁물을 이중 GFA 여과지를 통해 여과하고 필터 케이크를 CH_3CN (60 mL)로 세척하였다. 혼합물

을 더이상 정제하지 않고 다음 단계로 넘겼다. 혼합물은 5H-α 이성질체를 약 5% 함유하였다.

[0341] 최적화

[0342] 이 실시예의 수소화 반응은 하기에 나타낸 중간체를 통해 진행되고 필요한 5Hβ 화합물 및 이의 5Hα 이성질체 모두를 생성한다. 최상의 수율 및 최상의 5Hβ 이성질체 대 5Hα 이성질제의 비율을 유도하는 반응 조건을 결정하기 위해 용매 및 촉매 스크린을 수행하였다.

[0343] 

[0344] 용매 스크린을 10 wt. % Pd/C 촉매를 사용하여 수행하고 반응을 상온에서 수소의 대기압 하에서 수행하였다. NEt_3의 존재 하에 MeOH에서의 반응은 순수한 MeOH에서의 반응보다 더 선택적이지만, 10%의 H_2O 첨가는 5βH 선택성을 감소시켰다. DMF에서의 반응은 최상의 β:α 비율을 제공하였다. 피리딘에서의 반응은 요구되는 생성물로의 낮은 전환을 나타내고 주로 출발 물질 및 중간체는 혼합물 중에 존재하였다.

표 2

[0345]

	용매	5H β:α 비율
A	MeOH	4 : 1
B	MeOH:H_2O	2 : 1
C	MeOH:NEt_3	7 : 1
D	EtOH	3 : 1
E	IPA	2 : 1
F	EtOAc	2 : 1
G	피리딘	2 : 1
H	AcOH	1 : 1
I	CPME	1 : 1
J	DMF	9 : 1

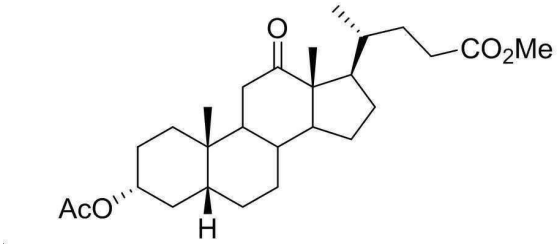
[0346] DMF 및 MeOH에서의 반응을 다양한 온도에서 수행하였다. DMF에서 수행되는 반응에 대해 온도는 선택성에 상당한 영향을 미치고 (온도가 증가함에 따라 선택성이 감소함), 반면에 MeOH에서의 반응에는 거의 차이가 없다.

[0347] DMF 및 MeOH에서의 반응을 소정의 범위의 상업적으로 입수할 수 있는 5 내지 10 중량% Pd 촉매에서 탄소, 탄산칼슘, 황산바륨 및 산화알루미늄 지지체 상에서 시험하였다.

[0348] 반응을 수소 대기압 하에서 -15 ℃에서 10 부피의 용매에서 수행하였다. DMF에서 수행되는 반응에 대해 압력은 선택성에 있어서 온도보다 낮은 영향을 끼쳤다. 선택성에 대한 희석 효과는 무시할만하다.

[0349] **실시예 5 내지 14 - 데옥시콜산으로부터 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**

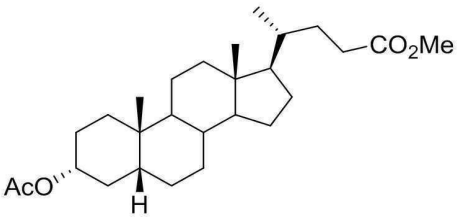
[0350] **실시예 5 - (3α, 5β)-3-아세톡시-12-옥소-콜란-24-산 메틸 에스테르의 합성**

[0351] 

[0352] MeOH (1.5 L) 중 데옥시콜산의 용액 (500 g, 1.27 mol)에 H_2SO_4 (0.68 mL, 12.7 mmol)를 채우고 반응이 완료될

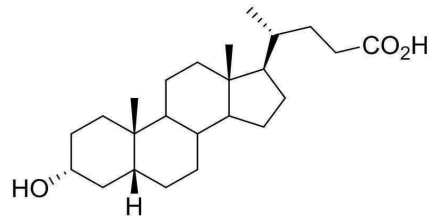
때까지 64 ℃까지 가열하였다. 반응물을 55 ℃까지 냉각하고 피리딘 (2.06mL, 25.4 mmol)을 채웠다. MeOH (1.5 L)를 증류로 제거하고 반응물을 50 ℃까지 냉각하였다. EtOAc (500 mL)를 채우고 증류를 계속하였다. 이 공-증발을 MeOH 함량이 <0.5 %가 될 때까지 반복하였다. 반응물을 40 ℃로 냉각시키고 EtOAc (1.0 L)를 채우고 이어서 피리딘 (134 mL, 1.65 mol) 및 DMAP (1.1 g, 8.89 mmol)를 첨가하였다. 아세트산 무수물 (150 μL, 1.58 mmol)을 적가하고, 반응 용기를 반응이 완료될 때까지 40 ℃에서 교반하였다. 반응물을 22 ℃까지 냉각하고 25 ℃ 이하를 유지하면서 2M H_2SO_4 수용액 (1500 mL)을 첨가하였다. 수성층을 제거하고, 유기상을 물 (1.2 L), 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (1.2 L x 2) 및 물 (1.2 L)로 세척하였다. 유기층에 AcOH (1.0 L)를, 이어서 NaBr (6.6 g, 63.5 mmol)을 채웠다. 반응 온도를 25 ℃ 이하로 유지하면서 16.4% NaOCl 수용액 (958 mL, 2.54 mol)을 적가하였다. 반응이 완료될 때까지 교반한 다음, 10 ℃까지 냉각하고 90분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고 물 (3 x 500 mL)로 세척하고 필터 케이크를 40 ℃에서 진공 하에 건조하였다. 고체를 MeOH (10 vol)로부터 결정화하여 (3α, 5β)-3-아세톡시-12-옥소-콜란-24-산 메틸 에스테르를 오프화이트 고체로 수득하였다 (268 g).

[0353] **실시예 6 - (3α, 5β)-3-아세톡시-콜란-24-산 메틸 에스테르의 합성**

[0354] 

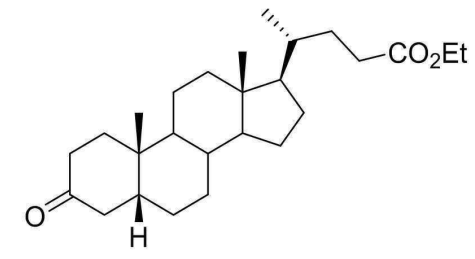
[0355] 아르곤 하에 반응 용기에 (3α, 5β)-3-아세톡시-12-옥소-콜란-24-산 메틸 에스테르 (268 g, 0.6 mol), 이어서 AcOH (1.8 L)를 채웠다. 반응 온도를 25 ℃로 유지하면서 토실 하이드라자이드 (190 g, 1.02 mol)를 첨가하였다. 반응물을 반응이 완료될 때까지 교반하고 반응 온도를 25 ℃ 이하로 유지하면서 $NaBH_4$ (113.5 g, 3.00 mol)를 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 반응이 완료될 때까지 교반하고 반응 온도를 25 ℃ 이하로 유지하면서 물 (1.34 L)을 적가하여 반응을 종료하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과로 수집하고, 물 (3 x 270 mL)로 세척하고, 고체를 진공 하에 40 ℃에서 건조하였다. 고체를 MeOH (3 vol)로부터 결정화하여 (3α, 5β)-3-아세톡시-콜란-24-산 메틸 에스테르를 오프화이트 고체로 수득하였다 (214.5g).

[0356] **실시예 7 - (3α, 5β)-3-하이드록시-콜란-24-산 (리토콜산)의 합성**

[0357] 

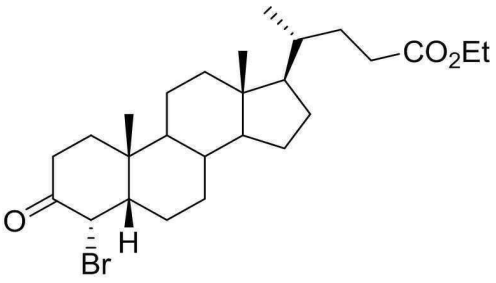
[0358] IPA (536 mL) 중 (3α, 5β)-3-아세톡시-콜란-24-산 메틸 에스테르의 용액 (214.5 g, 0.50 mol)에 물 (536 mL) 및 50% w/w NaOH (99 g, 1.24 mol)을 채웠다. 반응물을 50 ℃까지 가열하고 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 격렬한 교반과 함께 pH 2-3까지 2M H_2SO_4를 천천히 채우고 반응물을 20 ℃까지 냉각하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 물 (3 x 215 mL)로 세척하고 생성된 고체를 진공 하에 40 ℃에서 건조하여 (3α, 5β)-3-하이드록시-콜란-24-산을 수득하였다 (176.53 g).

[0359] **실시예 8 - (5β)-3-옥소콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0360] 

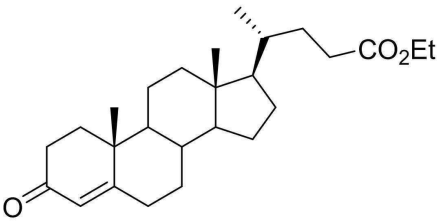
[0361] EtOH (50 mL) 중 (3α, 5β)-3-하이드록시-콜란-24-산의 용액 (10 g, 26.5 mmol)에 H_2SO_4 96% (14 ㎕, 0.27 mmol)를 채우고 반응 혼합물을 16시간 동안 환류 가열하였다. 피리딘을 채우고, 혼합물을 30분 동안 교반하고 40 ℃에서 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (30 mL) 및 AcOH (10 mL)에 용해하고 NaBr (136 mg, 1.33 mmol)을 채웠다. 용액을 5 ℃까지 냉각시키고 NaOCl 9% (27 mL, 39.8 mmol)을 온도를 10 ℃ 이하로 유지하면서 적가하였다. 생성된 현탁물을 주위 온도로 가온시키고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 0 ℃까지 냉각시키고, 여과로 고체를 수집하고 물 (3 x 3 vol)로 세척하였다. 생성된 고체를 40 ℃에서 진공 하에 건조시켜 (5β)-3-옥소콜란-24-산 에틸 에스테르를 수득하였다 (7.83 g).

[0362] **실시예 9 - (4α, 5β)-3-옥소-4-브로모-콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0363] 

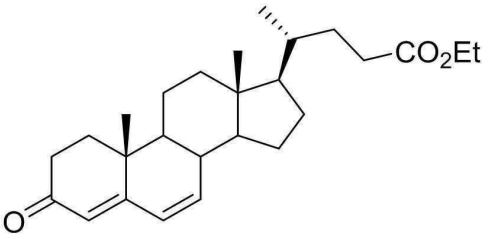
[0364] AcOH (84 mL) 중 (5β)-3-옥소콜란-24-산 에틸 에스테르의 용액 (8.0 g, 19.9 mmol)에 AcOH (16 mL, 21.9 mmol) 중 Br_2를 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, EtOAc (250 mL)로 희석하고, 물 (2 x 200 mL)로 세척하고 40 ℃에서 진공 하에 농축하였다. 조 물질을 컬럼 크로마토그래피 (30% 헵탄:EtOAc)로 정제하고 40 ℃에서 진공 하에 농축하여 (4α, 5β)-3-옥소-4-브로모-콜란-24-산 에틸 에스테르를 옅은 결정성 고체로 수득하였다 (7.49g).

[0365] **실시예 10 - 3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0366] 

[0367] DMF (40 mL) 중 (4α, 5β)-3-옥소-4-브로모-콜란-24-산 에틸 에스테르의 용액 (4.0 g, 8.33 mmol)에 Li_2CO_3 (4.0 g, 1 mass eq) 및 LiBr (2.0 g, 0.5 mass eq)를 채웠다. 혼합물을 2시간 동안 150 ℃까지 가열하고 주위 온도로 냉각하고 물 및 얼음 (200 g, 50 volumes) 및 AcOH (8 mL)의 혼합물에 부었다. 생성된 현탁액을 15분 동안 교반하고, 여과로 고체를 수집하고 컬럼 크로마토그래피 (30% 헵탄: EtOAc)로 정제하여 3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르를 옅은 결정성 고체로 수득하였다 (1.68 g).

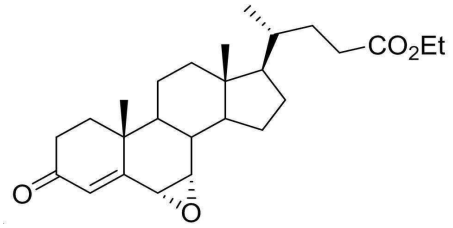
[0368] **실시예 11 - 3-옥소-4,6-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0369] 

[0370] 반응 용기에 3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르 (2.23 g, 5.57 mmol)를 채우고, 이어서 AcOH (6.7 mL) 및 톨루엔 (2.23 mL)을 채웠다. 클로라닐 (1.5 g, 6.13 mmol)을 채우고 반응 혼합물을 2시간 동안 100 ℃까지 가열하였다 (TLC로 IPC, 3:7 EtOAc: 헵탄; 아니스알데히드 염색으로 시각화). 반응 혼합물을 10분 동안 10 ℃까지 냉각하고 생성된 고체를 여과로 제거하였다. 필터 케이크를 DCM (9 vol)로 세척하고 생성된 여과물을 40 ℃에서 진공 하에 농축하였다. 잔류물을 아세톤 (9 vol)에 용해시키고 온도를 30 ℃ 이하로 유지하면서 3% w/w NaOH

수용액 (27 vol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 얼음 조에서 냉각시키고 여과로 고체를 수집하였다. 필터 케이크를 물 (2 x 9 vol) 및 아세톤: 물 2:1 (4 vol)로 세척하였다. 컬럼 크로마토그래피 (0-30% 헵탄: EtOAc)로 정제하여 3-옥소-4,6-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르를 옅은 결정성 고체로 수득하였다 (1.45 g).

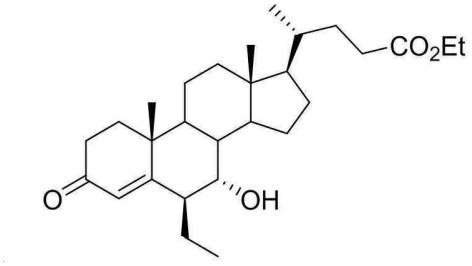
[0371] **실시예 12 - (6α, 7α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르의 합성**



[0372]

[0373] 반응 용기에 3-옥소-4,6-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르 (1.37 g, 4.27 mmol)를 채우고, 이어서 BHT (23 mg, 0.13 mmol), EtOAc (11mL) 및 물 (3.4 mL)을 교반하면서 채웠다. 용액을 80 ℃까지 가열하고 EtOAc (7.5 mL) 중 *m*CPBA 70% (1.5 g, 7.51 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 70 ℃에서 교반하고 (TLC에 의한 IPC, 3:7 EtOAc: 헵탄; 아니스알데히드 염색으로 시각화), 주위 온도로 냉각하고 1M NaOH 수용액 (2 x 20 mL) 이어서 10% NaS_2O_3 수용액: 2% $NaHCO_3$ (3 x 20 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조시키고 40 ℃에서 진공 하에 농축하였다. 조 고체를 60 ℃에서 EtOAc (3 vol)로부터 결정화하여 오프화이트 고체를 수득하고, 40 ℃에서 진공 하에 건조하여 (6α, 7α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르를 수득하였다 (0.90 g).

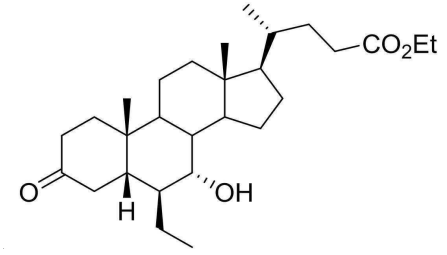
[0374] **실시예 13 - (6β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르의 합성**



[0375]

[0376] 반응 용기에 $ZnCl_2$ (600 mg, 4.25 mmol)를 채우고 180 ℃에서 1시간 동안 진공 하에 건조하였다. 반응 용기를 주위 온도로 냉각하고, THF (15 mL)를 채우고 반응 용기의 물질을 3 ℃로 냉각하였다. Et_2O 중의 3M EtMgBr 용액 (1.5 mL, 4.25 mmol)을 온도를 5 ℃ 이하로 유지하면서 40분에 걸쳐 반응 용기에 채웠다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 용기에 THF (6 mL) 중 (6α, 7α)-6,7-에폭시-3-옥소-4-콜렌-24-산 에틸 에스테르 (0.80 g, 1.93 mmol)를 반응 온도를 5 ℃ 이하로 유지하면서 40분에 걸쳐 채웠다. CuCl (20 mg, 0.19 mmol)를 한번에 채우고 반응물을 16시간 동안 주위 온도에서 교반하였다 (TLC에 의한 IPC, 3:7 EtOAc: 헵탄; 아니스알데히드 염색으로 시각화). 반응 혼합물을 얼음 조에서 냉각시키고 포화 NH_4Cl 수용액을 10 ℃ 이하의 온도를 유지하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 TBME (12.5 vol)로 세척하였다. 여과물의 유기상을 분리하고 수성상을 TBME (2 x 12.5 vol)로 추출하였다. 배합된 유기상을 5% NaCl (3 x 12.5 vol)로 세척하고 40 ℃에서 진공 하에 농축하였다.

[0377] **실시예 14 - (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**



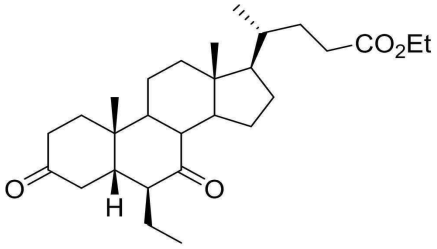
[0378]

[0379] 아르곤 대기 하에 반응 용기에 10% Pd/C (70 mg)을 채우고 이어서 DMF (14.6 mL) 중 실시예 13에서 합성한 조

물질을 채웠다. 혼합물을 -10 ℃까지 냉각시키고 반응 용기를 진공배기하고 격렬한 교반과 함께 수소로 3회 충진하였다. 혼합물을 -10 ℃의 온도를 유지하면서 24시간 동안 수소 대기 하에서 교반하고 (TLC에 의한 IPC, 용출 1:1 EtOAc: 헵탄; 아니스알데히드 염색으로 시각화), 그 후 플라스크를 진공배기하고, 아르곤으로 채우고 셀라이트 패드로 여과하고 DMF (7 mL)로 세척하였다. 아르곤 대기 하에 반응 용기에 10% Pd/C (70 mg) 이어서 DMF 반응 혼합물을 다시 채웠다. 혼합물을 약 -10 ℃로 냉각시키고 반응 용기를 진공배기하고 격렬한 교반과 함께 수소로 3회 충진하였다. 혼합물은 -10 ℃에서 24시간 동안 수소 대기 하 교반하고 (TLC에 의한 IPC, 용출 1:1 EtOAc: 헵탄; 아니스알데히드 염색으로 시각화) 플라스크를 진공배기하고, 아르곤으로 채우고 셀라이트 패드로 여과하고 TBME (62.5 vol, 50 mL)로 세척하였다. 여과물을 10% NaCl 수용액 (4 x 25 vol)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 40 ℃에서 진공 하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 0-30% Heptane: EtOAc)로 정제하여 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르를 수득하였다 (0.17 g). 생성물은 식물성 기원에서 수득한 물질 ((6β, 7α, 22*E*)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-4,22-콜라디엔-24-산 에틸 에스테르)과 동일하였다 (실시예 4 참조).

[0380] **실시예 15 내지 17 - (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 (3α, 5β, 6α, 7α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-산으로의 전환**

[0381] **실시예 15 - (6β, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 에틸 에스테르의 합성**

[0382] 

[0383] 방법 1

[0384] H_2SO_4 (1.4 mL) 중의 CrO_3 (1.10 g, 11 mmol)로부터 제조하고 물로 5 mL로 만든 존스(Jones) 시약 용액을 아세톤 (10 mL) 중 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르 용액 (0.18 g, 0.40 mmol)에 오렌지색이 지속될 때까지 적가하였다. 반응 혼합물을 IPA (1 mL)로 종료시키고, 0.45 ㎛ 나일론 시린지 필터를 통해 여과하고 필터를 아세톤 (10 mL)으로 세척하였다. 배합된 여과물 및 세척물을 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (20 mL)에 용해시키고 물 (2 x 10 mL)로 세척하였다. 수성층을 EtOAc (20 mL)로 추출하고, 배합한 EtOAc상을 농축시키고 잔류물을 용해하고 톨루엔 (20 mL) 이어서 아세톤 (20 mL)으로부터 농축시켜 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3,7-디옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르를 함유하는 맑은 오일을 수득하였다 (185 mg).

[0385] ^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.12 (2H, q, *J* = 7.1), 2.42 (1H, t, *J* = 11.4), 2.38-2.17 (6H, m), 2.09-1.74 (9H, m), 1.68-1.11 (17H, m), 0.93 (3H, d, *J* = 6.5), 0.85 (3H, t, *J* = 7.4), 0.72 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 214.5, 211.4, 174.0, 60.1, 57.1, 55.1, 50.3, 48.4, 47.3, 44.9, 43.6, 43.1, 39.2, 35.8, 35.2 (x2), 34.9, 31.3, 30.9, 28.1, 24.6, 23.7, 23.4, 21.7, 18.3, 14.2, 12.6, 12.2. (IR) V_{max}(cm^{-1}): 2950, 2872, 1709, 1461, 1377, 1304, 1250, 1177, 1097, 1034;HRMS (ESI-TOF) *m/z*: $(M+H)^+$ $C_{28}H_{45}O_4$에 대한 이론치: 445.3318; 실측치: 445.3312;

[0386] 방법 2

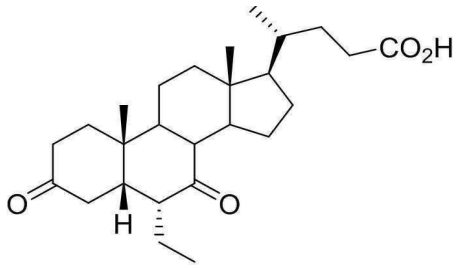
[0387] 0 ℃에서 무수 CH_2Cl_2 (600 mL) 중 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 용액 (41.0 g 조 매쓰)에 고체 DMP (34.0 g, 80.2 mmol)를 20분에 걸쳐 나누어 첨가하였다 (발열성). 혼합물을 0-5 ℃에서 2시간 동안 교반하고, DMP의 추가 부분 (4.0 g, 9.4 mmol)을 첨가하고 반응을 0-5 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 GFA 필터를 통해 여과하고 고체를 CH_2Cl_2 (50 mL)로 세척하고, 여과물을 10% $Na_2S_2O_3$ 수용액 및 2% $NaHCO_3$ 수용액 (100 mL)와 함께 20분 동안 격렬하게 교반하였다. 상을 분리하고 aq.를 CH_2Cl_2 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 배합한 유기 추출물을 1M NaOH (100 mL)로 세척하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (300 mL)로 희석

하고 상을 분리하였다. 감압 하에서 유기층을 농축하고 잔류물 (탁한 갈색 오일)을 TBME (600 mL)에 용해시키고 1M NaOH (100 mL) 및 NaCl (3 x 100 mL)로 세척하였다. 유기상을 진공 하에 농축시켜 어두운 황색의 흐르는 오일인 조 매쓰 38.1 g을 생성하였다. 오일을 EtOH (400 mL)에 용해시키고 50 ℃에서 활성화 차콜 (10 g)과 함께 교반하고, 혼합물을 여과하고, 차콜을 EtOH (200 mL)로 세척하고 여과물을 진공 하에 농축하여 (6β, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 에틸 에스테르를 황색 오일로 수득하였다 (35.9 g).

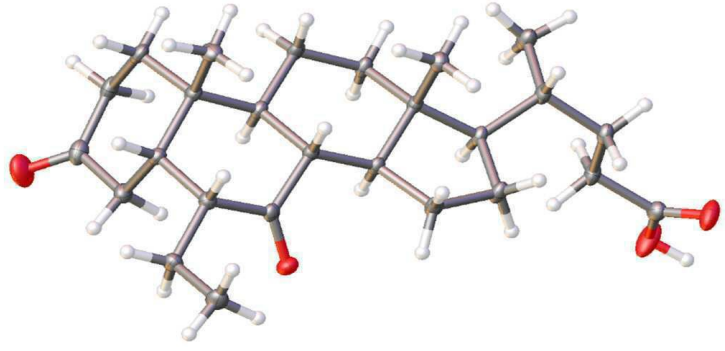
[0388] 방법 3

[0389] DMF (450 ml), CH_3CN (540 mL) 및 H_2O (90 mL) 중 (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 용액 (218 mmol)을 2L 용기에 채우고 9 ℃까지 냉각하고, AcOH (180 mL)를 채우고, 이어서 NaBr (4.1 g)를 채웠다. 1.5 시간에 걸쳐 내부 온도 5-6 ℃를 유지하면서 차아염소산나트륨의 용액 (~10.5% w/v, 450 mL)을 적가하고, 혼합물을 7 ℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 TLC는 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다 (TLC에 의한 IPC, 용출 EtOAc/헵탄 3:7, (6β, 5β, 7α)-6-에틸-7-하이드록시-3-옥소-콜란-24-산 에틸 에스테르의 Rf = 0.34; (6β, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 에틸 에스테르의 Rf = 0.45). 내부 온도 8-10 ℃를 유지하면서 10% w/v Na_2SO_3 수용액 (360 mL)을 격렬하게 교반하면서 적가하고, H_2O (270 mL)를 적가하고 혼합물을 16시간 동안 5 ℃에서 교반하였다. 고체를 여과하고 H_2O (720 mL)로 세척하였다. TBME (1.1 L)에 고체를 용해시키고 이어서 $NaHCO_3$ 수용액 (300 mL) 및 10% 염수 (300 mL)로 세척하였다. 유기상을 활성화 차콜 (10 g)과 함께 40 ℃에서 20분 동안 교반하고, 무수 $MgSO_4$ (5 g)로 처리하고 GFA 필터 페이퍼를 통해 여과하고, 필터 케이크를 TBME (50 mL)로 세척하고 여과물을 진공 하에 농축하여 (6β, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 에틸 에스테르를 정치시 굳어지는 밝은 갈색의 오일로 수득하였다 (82.7 g).

[0390] **실시예 16 - (6α, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산의 합성**

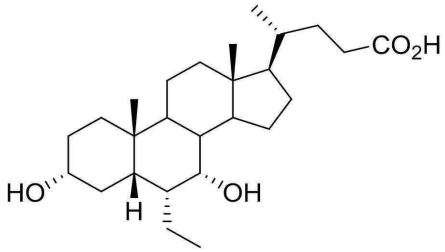
[0391] 

[0392] 500 mL 플라스크에 0.5 부피의 0.5 M NaOH (9 mL)를 채우고 이어서 실시예 15에서 합성한 (6β, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산 에틸 에스테르 (18.00 g, 1 eq) 및 이어서 IPA (180 mL, 10 vol)를 채웠다 (초기 NaOH는 C3-케탈 형성의 가능성을 피하기 위한 것임). 혼합물을 60 ± 2 ℃까지 가온하고 용액을 수득할 때까지 유지하였다 (10-15 분). 남은 0.5 M NaOH 용액 (171 mL, 9.5 vol)을 20분에 걸쳐 채우고 반응물을 60 ± 2 ℃에서 추가 3.5시간 동안 교반하였다. 60 ℃에서 진공 하에 IPA를 제거하고 pH 9까지 2M HCl (8 mL)를 채웠다. EtOAc (90 mL, 5 부피)를 채우고 이어서 pH 1까지 2M HCl (54 mL)를 채웠다. 격렬한 혼합에 이어서 상을 분리하였다. 수성상을 추가적인 EtOAc (90 mL, 5 부피)로 다시 추출하고 배합한 유기상은 물 (54 mL, 3 vol), 이어서 10% NaCl 수용액 (3 x 54 mL, 3 x 3 vol)으로 3등분으로 세척하였다. 유기상을 활성화 차콜 (100 mesh powder, 3.37 g, ~0.20 mass eq)로 12분 동안 처리하고 GF/B로 여과하였다. 50 ℃에서 진공 하에 농축으로 (6α, 5β)-3,7-디옥소-6-에틸-콜란-24-산을 담황색 포움으로 양적 수율로 수득하였다.

[0393] 

[0394] ^{1}H NMR (700 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.74 (1H, dd, *J* = 12.8, 5.4), 2.47 (1H, t, *J* = 12.5), 2.43-0.90 (32H, m), 0.81 (3H, t, *J* = 7.4), 0.70 (3H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 212.1, 210.6, 179.4, 54.9, 52.4, 52.3, 50.0, 48.9, 43.7, 42.7, 38.9, 38.3, 36.7, 36.0, 35.5, 35.2, 30.9, 30.7, 28.2, 24.6, 22.9, 22.3, 18.6, 18.3, 12.1, 11.8. (IR) $V_{max}(cm^{-1})$: 2939, 2873, 1706, 1458, 1382, 1284.8. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: $(M+H)^+$ $C_{26}H_{41}O_4$에 대한 이론치: 417.3005; 실측치: 417.2997; mp = 71.2-75.9 ℃

[0395] **실시예 17 - (3α, 5β, 6α, 7α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-산의 합성**

[0396] 

[0397] H_2O (260 mL) 및 50% NaOH (15.2 mL)중 조 (6α, 5β)-6-에틸-3,7-디옥소-콜란-24-산의 용액 (21.7 g crude mass)에 90 ℃에서 NaOH 수용액 (25 mL의 물 및 0.8 mL의 50% NaOH로부터 제조함) 중 $NaBH_4$의 용액 (4.4 g, 116.3 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 환류 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 60 ℃까지 냉각시키고 HCl (200 mL)의 2M 용액을 격렬하게 교반하면서 적가하였다. 반응 플라스크에 *n*-BuOAc (100 mL)를 채우고 혼합물을 추가 20분 동안 교반하였다. 상을 분리하고 수성상 (pH = 1/2)을 *n*-BuOAc (100 mL)로 추출하였다. 배합된 유기상을 2M HCl (50 mL) 및 10% NaCl 수용액 (100 mL)으로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에 70-80 ℃에서 증류로 제거하였다. 70 ℃에서 *n*-BuOAc (60 mL)에 잔류물 (짙은 오일)을 용해시키고, 점차적으로 실온으로 냉각시키고, 6 ℃에서 2시간 동안 보관하였다. 고체를 여과를 통해 수집하고, 저온의 *n*-BuOAc (20 mL)로 세척하고, 70 ℃에서 5시간 동안 진공 하에 건조하여 (3α, 5β, 6α, 7α)-6-에틸-3,7-디하이드록시-콜란-24-산을 백색 고체로 수득하였다 (8.2 g).