



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월14일

(11) 등록번호 10-2795662

(24) 등록일자 2025년04월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 63/00 (2006.01) C12N 9/50 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07J 63/008 (2013.01)
C12N 9/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-7025343

(22) 출원일자(국제) 2017년02월02일

심사청구일자 2022년02월03일

(85) 번역문제출일자 2018년08월31일

(65) 공개번호 10-2018-0105229

(43) 공개일자 2018년09월27일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/050568

(87) 국제공개번호 WO 2017/134596

국제공개일자 2017년08월10일

(30) 우선권주장

62/291,298 2016년02월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140123584 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

비브 헬스케어 유케이 (넘버5) 리미티드

영국 에스지1 2엔와이 스티버지니 건널스 우드 로드
지에스케이 메디슨즈 리서치 센터

(72) 발명자

첸, 지에

미국 06492 커넥티컷 월링포드 리서치 파크웨이 5

첸, 안

미국 06492 커넥티컷 월링포드 리서치 파크웨이 5

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인(유)남아이피그룹, 특허법인 남앤남

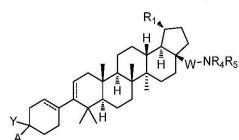
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 류동연

(54) 발명의 명칭 HIV-1 억제제로서의 C-3 및 C-17 변형된 트리테르페노이드

(57) 요약

약물 및 생체-영향 특성을 갖는 화합물, 이들의 약학적 조성물 및 이용 방법이 개시된다. 특히, 하기 화학식 I의 화합물로 표시되는, 독특한 항바이러스 활성을 지닌 베틀린산 유도체가 HIV 성숙 억제제로서 제공된다:



(1) . 이러한 화합물은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

C12N 2740/16222 (2013.01)

(72) 발명자

디커, 이라 비.

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

하르츠, 리처드 에이

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

민웰, 니콜라스 에이

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

노웁카-센즈, 베아타

사망

레게이로-렌, 엘리시아

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

시트, 상-위엔

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

신, 니

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

스위돌스키, 제이콥

미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

베너블스, 브라이언 리

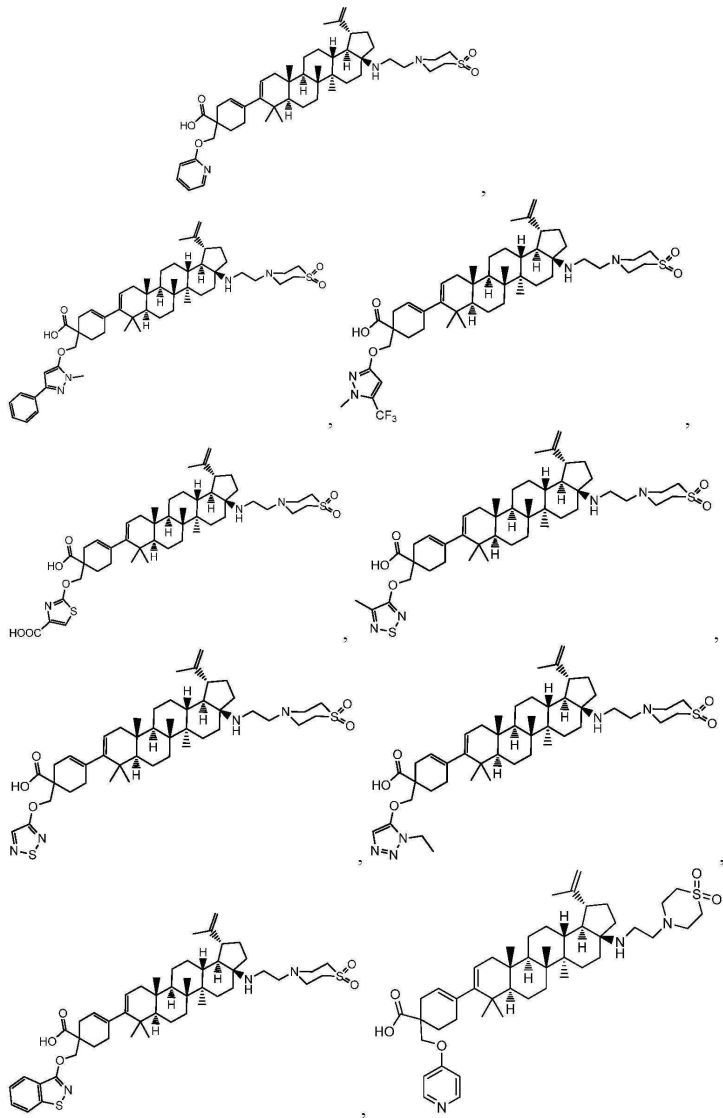
미국 06492 커넥티컷 윌링포드 리서치 파크웨이 5

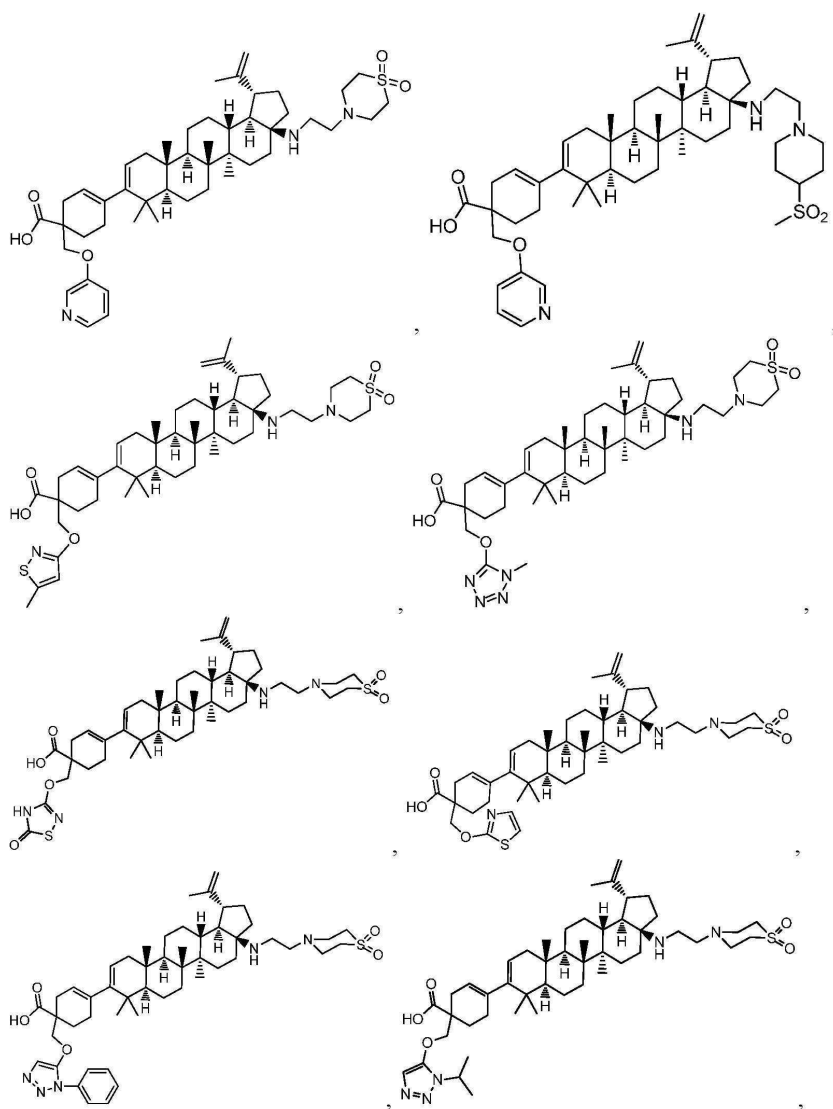
명세서

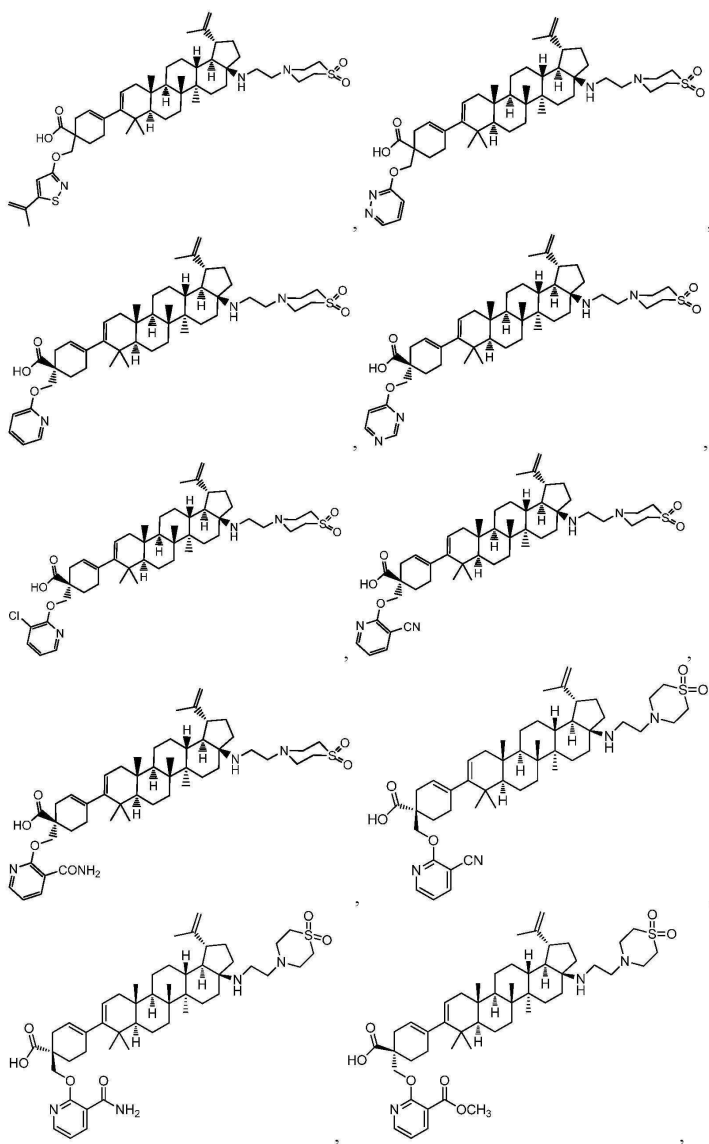
청구범위

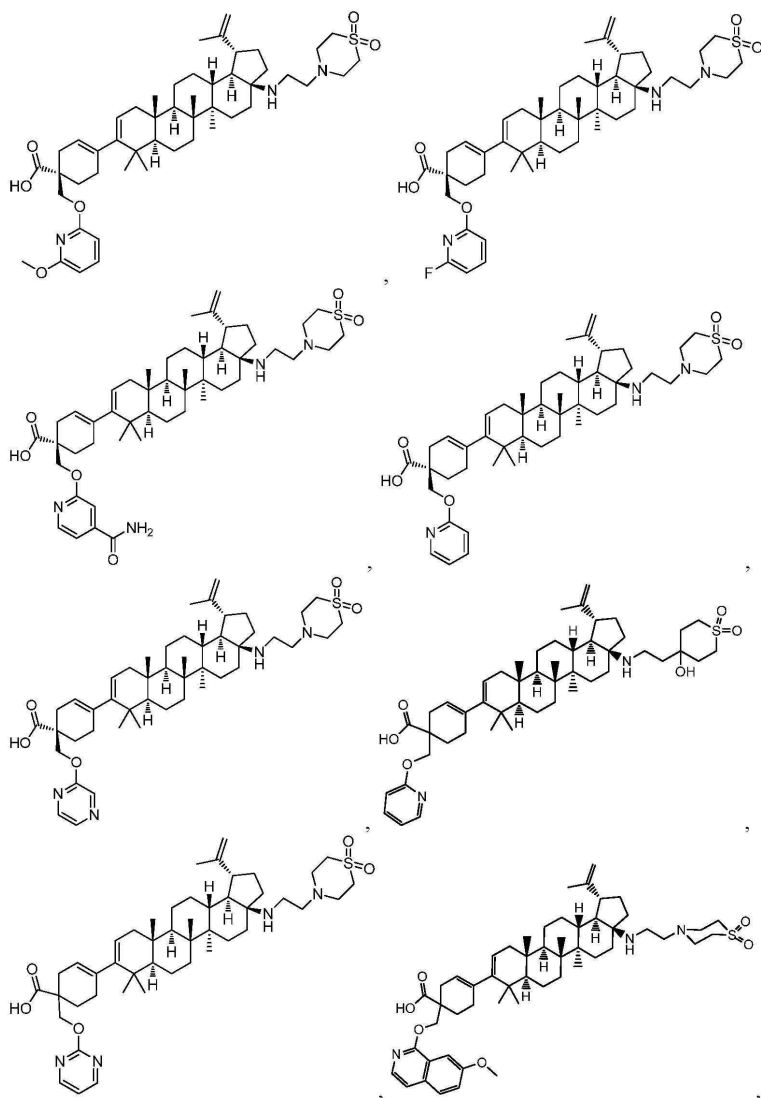
청구항 1

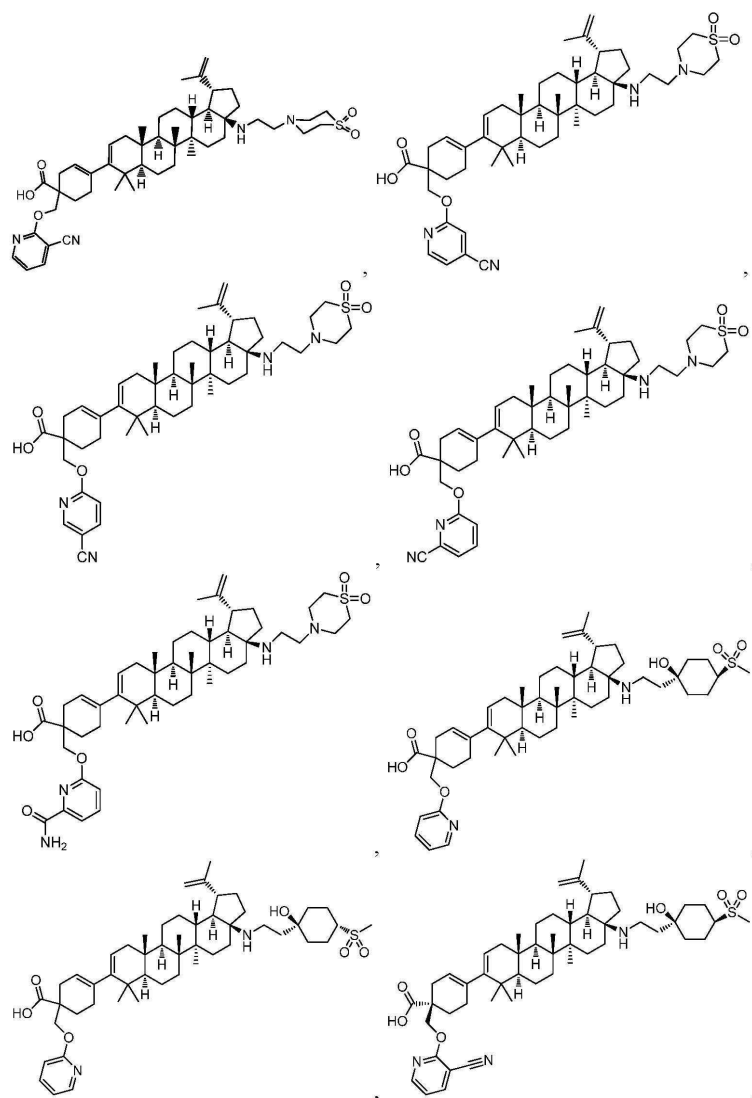
하기의 군으로부터 선택되는 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물:

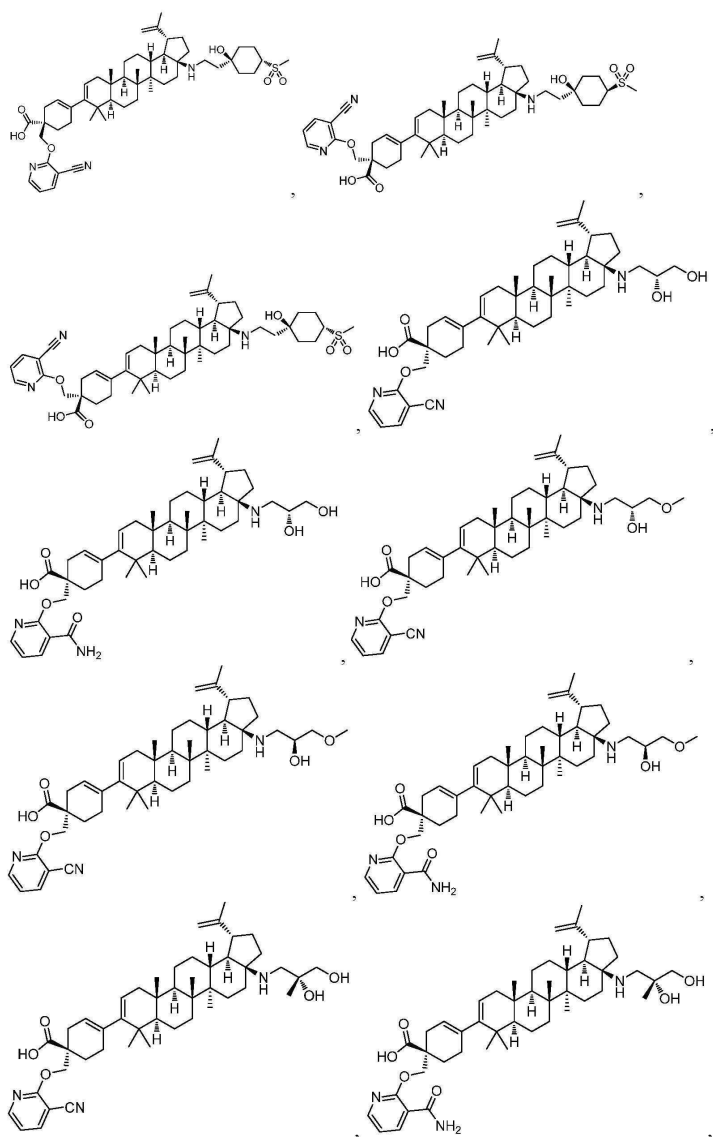


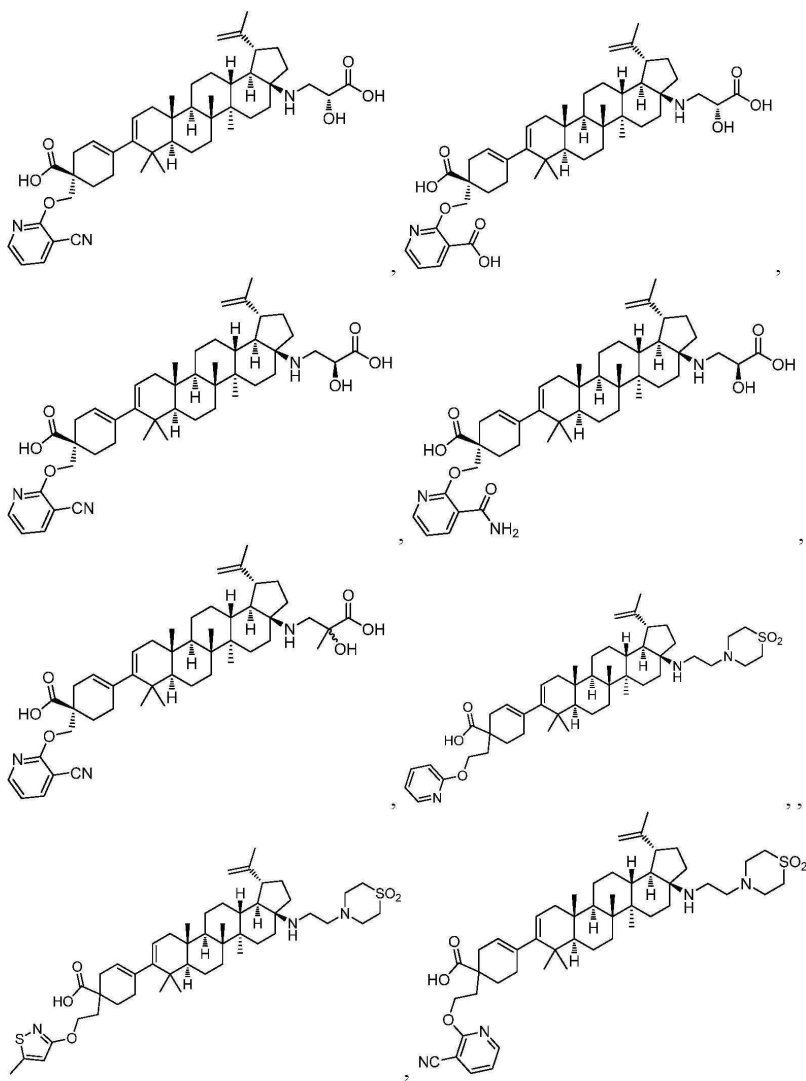


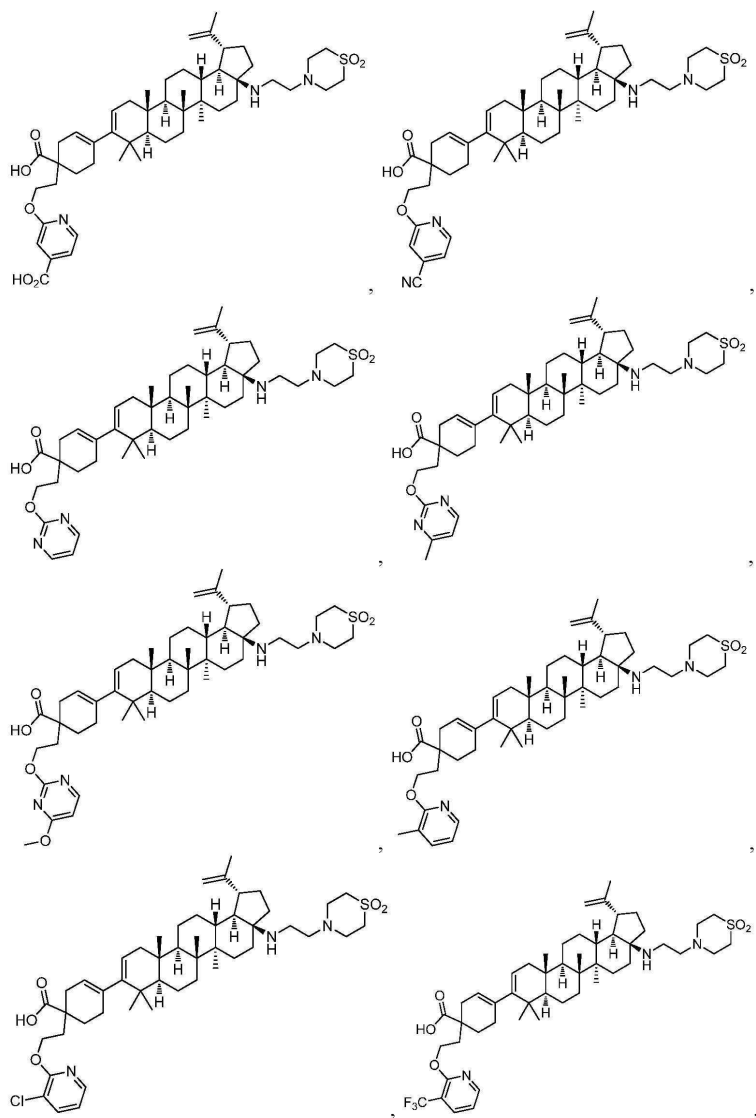


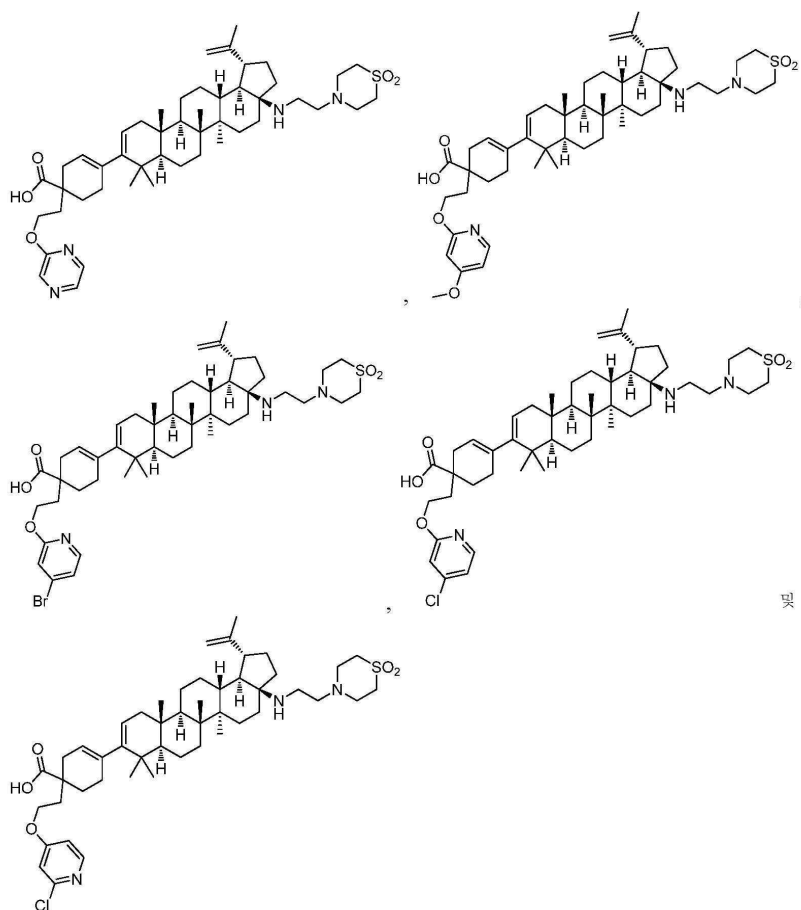






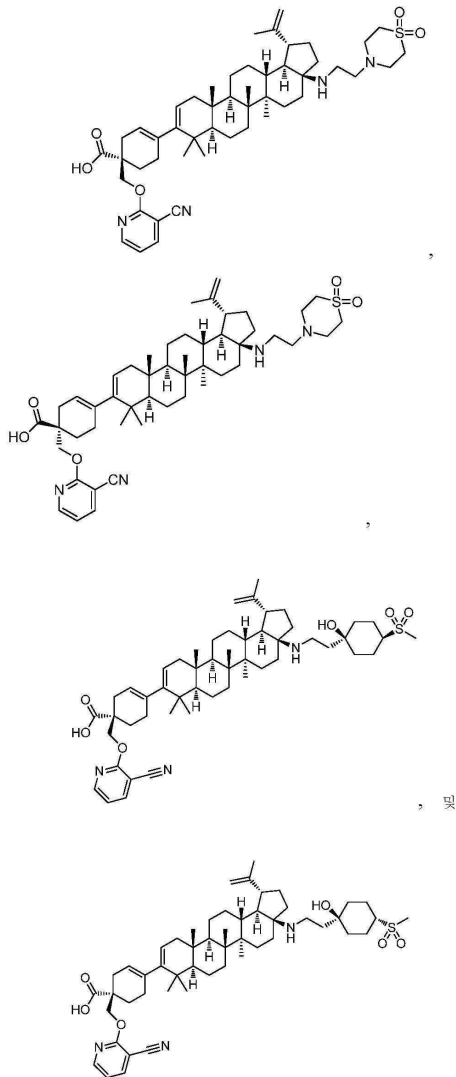






청구항 2

하기의 군으로부터 선택되는 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물:



청구항 3

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제1항에서 청구된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 4

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제2항에서 청구된 하나 이상의 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 5

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제1항에서 청구된 화합물을 포함하는, HIV 바이러스에 감염된 포유동물을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 6

하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제와 함께, HIV를 개선시키는 양의 제2항에서 청구된 화합물을 포함하는, HIV 바이러스에 감염된 포유동물을 치료하기 위한 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 HIV에 대해 유용한 신규 화합물, 및 더욱 특히, HIV 성숙 억제제로서 유용한 베틀린산으로부터 유도된 화합물 및 그 밖의 화합물, 및 이를 함유하는 약학적 조성물 뿐만 아니라 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] HIV-1(인간 면역결핍 바이러스-1) 감염은 주요한 의료 문제로 남아 있으며, 2010년말 전 세계에서 4천 5백만명 내지 5천만명의 사람들이 감염된 것으로 추정된다. HIV 및 AIDS(후천성 면역결핍 증후군)의 사례의 수가 급속히 증가하고 있다. 2005년에 약 500만 건의 새로운 감염이 보고되었으며, 310만 명의 사람들이 AIDS로 사망하였다. HIV의 치료를 위해 현재 이용가능한 약물은 뉴클레오시드 역전사효소(RT) 억제제 또는 승인된 단일 환약 조합물인 지도부딘(zidovudine)(또는 AZT 또는 RETROVIR[®]), 디다노신(didanosine)(또는 VIDEX[®]), 스타부딘(stavudine)(또는 ZERIT[®]), 라미부딘(lamivudine)(또는 3TC 또는 EPIVIR[®]), 잘시타빈(zalcitabine)(또는 DDC 또는 HIVID[®]), 아바카버 숙시네이트(abacavir succinate)(또는 ZIAGEN[®]), 테노포비 디소프록실(Tenofovir disoproxil) 푸마레이트 염(또는 VIREAD[®]), 엠트리시타빈(emtricitabine)(또는 FTC-EMTRIVA[®]), COMBIVIR[®](-3TC 및 AZT를 함유함), TRIZIVIR[®](아바카버, 라미부딘, 및 지도부딘을 함유함), EPZICOM[®](아바카버 및 라미부딘을 함유함), TRUVADA[®](VIREAD[®] 및 EMTRIVA[®]을 함유함), 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제인 네비라핀(nevirapine)(또는 VIRAMUNE[®]), 델라버딘(delavirdine)(또는 RESCRIPTOR[®]) 및 에파비렌즈(efavirenz)(또는 SUSTIVA[®]), ATRIPLA[®](TRUVADA[®] + SUSTIVA[®]), 및 에트라비린(etravirine), 및 펩티도미메틱(peptidomimetic) 프로테아제 억제제 또는 승인된 제형인 사퀴나버(saquinavir), 인디나버(indinavir), 리토나버(ritonavir), 넬피나버(nelfinavir), 암프레나버(amprenavir), 로피나버(lopinavir), KALETRA[®](로피나버 및 리토나버), 다루나버(darunavir), 아타자나버(atazanavir)(REYATAZ[®]) 및 티프라나버(tipranavir)(APTIVUS[®]) 및 코비시스탯(cobicistat), 및 인테그라제 억제제, 예컨대, 랄테그라버(raltegravir)(ISENRESS[®]) 및 침입 억제제, 예컨대, 엔푸버티드(enfuvirtide)(T-20)(FUZEON[®]) 및 마라비록(maraviroc)(SELZENTRY[®])을 포함한다.

[0003] 이들 약물 각각은 단독으로 사용되는 경우 일시적으로만 바이러스 복제를 억제할 수 있다. 그러나, 조합하여 사용되는 경우, 이들 약물은 바이러스혈증 및 질병 진행에 현저한 영향을 미친다. 실제로, AIDS 환자들 사이에서의 사망률의 유의한 감소가 조합 요법의 광범위한 적용의 결과로서 최근에 문서화되었다. 그러나, 이들 인상적인 결과에도 불구하고, 30 내지 50%의 환자가 궁극적으로 조합 약물 요법에 실패할 수 있다. 특정 세포 유형 내에서의 불충분한 약물 효능, 비-순응, 제한된 조직 침투 및 약물-특이적 제한(예를 들어, 대부분의 뉴클레오시드 유사체는 휴지기 세포에서 인산화될 수 없음)이 민감한 바이러스의 불완전한 억제를 설명할 수 있다. 또한, 돌연변이의 빈번한 혼입과 조합된 HIV-1의 높은 복제율 및 신속한 회전은 최적 이하의 약물 농도가 존재하는 경우 약물-내성 변이체 및 치료 실패의 출현을 초래한다. 따라서, 두드러진 내성 패턴, 및 바람직하지 않은 약동학 뿐만 아니라 안전성 프로파일을 나타내는 신규 항-HIV 제제가 더 많은 치료 옵션을 제공하기 위해 필요하다. 개선된 HIV 융합 억제제 및 HIV 침입 공수용체 길항제는 많은 연구자에 의해 추가로 연구되고 있는 새로운 부류의 항-HIV 제제의 두 가지 예이다.

[0004] HIV 부착 억제제는 HIV 표면 당단백질 gp120에 결합하고 표면 단백질 gp120과 숙주 세포 수용체 CD4 사이의 상호 작용을 방해하는 항바이러스 화합물의 추가 하위 부류이다. 따라서, 그것들은 HIV가 인간 CD4 T-세포에 부착하는 것을 방해하고, HIV 생명 주기의 첫 단계에서 HIV 복제를 차단한다. HIV 부착 억제제의 특성이 항바이러스제로서 유용성 및 효능이 최대화된 화합물을 얻으려는 노력으로 개선되었다. 특히, 미국 특허 제7,354,924호 및 미국 특허 제7,745,625호는 HIV 부착 억제제를 예시하고 있다.

[0005] HIV 치료를 위한 또 다른 새로운 부류의 화합물은 HIV 성숙 억제제로 불린다. 성숙은 HIV 복제 또는 HIV 생명 주기에서 10 이상 단계의 최후 단계이며, 이때 HIV가 궁극적으로 캡시드(CA) 단백질을 방출하는 gag 단백질에서 여러 HIV 프로테아제-매개 절단 이벤트의 결과로 감염성이 된다. 성숙 억제제는 HIV 캡시드가 적절하게 어셈블링되고 성숙되거나, 보호 외피를 형성하거나, 인간 세포에서 출현하는 것을 막는다. 대신, 비감염성 바이러스가 생성되어 HIV 감염의 후속 사이클을 막는다.

[0006] 베틀린산의 특정 유도체는 이제 HIV 성숙 억제제로서 강력한 항-HIV 활성을 나타내는 것으로 나타났다. 예를 들어, US 7,365,221은 모노아실화된 베틀린 및 디하이드로베틀린 유도체 및 항-HIV 제제로서의 이의 용도를 개시

한다. '221 참고문헌에서 논의된 바와 같이, 베틀린산 (1)의 특정 치환된 아실 기, 예컨대 3',3'-디메틸글루타릴 및 3',3'-디메틸석시닐 기로의 에스테르화는 증진된 활성을 갖는 유도체를 생성하였다 (Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)). 또한, 강력한 항-HIV 제제인 아실화된 베틀린산 및 디하이드로베틀린산 유도체가 미국 특허 제5,679,828호에 개시되어 있다. 또한, 베틀린의 3 탄소에서 하이드록실의 석신산과의 에스테르화가 HIV-1 활성을 억제할 수 있는 화합물을 생성하였다 (Pokrovskii, A. G., et al., "Synthesis of derivatives of plant triterpenes and study of their antiviral and immunostimulating activity," Khimiya y Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, Vol. 9, No. 3, pp. 485-491 (2001) (영문 초록)).

[0007] 베틀린산으로부터 유도된 화합물로의 HIV 감염 치료의 용도에 대한 그 밖의 참고문헌은 US 2005/0239748 및 US 2008/0207573, 뿐만 아니라 WO2006/053255, WO2009/100532 및 WO2011/007230을 포함한다.

[0008] 개발 중인 한 가지 HIV 성숙 화합물은 베비리마트(Bevirimat) 또는 PA-457인 것으로 확인되었으며, 화학식은 $C_{36}H_{56}O_6$ 이고 IUPAC 명칭은 3 β -(3-카르복시-3-메틸-부타노일옥시) 루프-20(29)-엔-28-오익 산이다.

[0009] 또한, 본원에는 Bristol-Myers Squibb에 의한 출원(2011년 6월 2일자 출원된, 발명의 명칭이 "HIV 성숙 억제제로서의 변형된 C-3 베틀린산 유도체(MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS)"인 USSN 13/151,706 (현재 U.S. 8,754,068), 및 2011년 6월 2일자 출원된, 발명의 명칭이 "HIV 성숙 억제제로서의 변형된 C-3 베틀린산 유도체의 C-28 아미드(C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS)"인 USSN 13/151,722 (현재 U.S. 8,802,661))이 언급된다. 또한, 2012년 1월 27일자 출원된, 발명의 명칭이 "HIV 성숙 억제제으로서 C-3 변형된 베틀산 유도체의 C-28 아민(C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS)"인 출원 USSN 13/359,680 (현재 U.S. 8,748,415)이 언급된다. 또한, 2012년 1월 27일자 출원된, 발명의 명칭이 "HIV 성숙 억제 활성을 갖는 C-17 및 C-3 변형된 트리테르페노이드(C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY)"인 출원 USSN 13/359,727 (현재 U.S. 8,846,647)이 언급된다. 또한, 2013년 2월 6일자 출원된 발명의 명칭이 "HIV 성숙 억제 활성을 갖는 C-3 사이클로알케닐 트리테르페노이드(C-3 CYCLOALKENYL TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY)"인 출원 USSN 13/760,726 (현재 U.S. 8,906,889) 뿐만 아니라 2015년 4월 9일자 출원된 발명의 명칭이 "HIV 성숙 억제 활성을 갖는 트리테르페노이드(TRITERPENOID WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY)"인 출원 USSN 14/682,179가 추가로 언급된다.

[0010] 당업계에서 현재 필요한 것은 HIV 성숙 억제제로서 유용한 신규 화합물뿐만 아니라 이들 화합물을 함유하는 신규 약학적 조성물이다. 특히, 새로운 유전자형 HIV 돌연변이에 대해 효과가 있는 신규 화합물이 필요하다.

발명의 내용

[0011] 발명의 요약

[0012] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물, 이의 약학적 제형, 및 이의 HIV와 같은 바이러스에 걸려 있거나 걸리기 쉬운 환자에서의 용도를 제공한다. 화학식 I의 화합물은 특히 HIV의 억제제로서 효과적인 항바이러스제이다. 화학식 I의 화합물은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

[0013] 본 발명의 일 구체예는 하기 화학식 I의 화합물로서, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물에 관한 것이다:



[0014]

[0015] 상기 식에서,

[0016] R₁은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

[0017] A는 -C₁₋₆ 알킬-OR₀이고; R₀는 헤테로아릴-Q₀이고; Q₀는 -H, -CN, -C₁₋₆ 알킬, -COOH, -Ph, -OC₁₋₆ 알킬, -할로,

-CF₃의 군으로부터 선택되고,

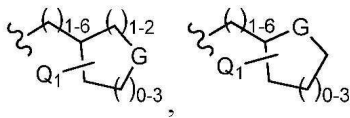
[0018] Y는 -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고;

[0019] R₂는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 -아릴 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0020] W는 부재이거나, -CH₂- 또는 -CO-이고;

[0021] R₃은 -H, -C₁₋₆ 알킬 또는 -알킬 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0022] R₄는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬, -C₁₋₆ 치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-Q₁, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬-Q₁, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, 및



[0023] 의 군으로부터 선택되고;

[0024] G는 -O-, -SO₂- 및 -NR₁₂-의 군으로부터 선택되고;

[0025] Q₁은 -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 플루오로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로젠, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ 및 -SO₂R₇의 군으로부터 선택되고;

[0026] R₅는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₆ 사이클로알킬, -C₁₋₆ 알킬 치환된 알킬, -C₁₋₆ 알킬-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ 및 -SO₂NR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

[0027] 단, R₄ 또는 R₅는, W이 -CO-인 경우, -COR₆가 아니고;

[0028] 추가로, 단지 R₄ 또는 R₅ 중 하나는 -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ 및 -SO₂NR₂R₂의 군으로부터 선택됨을 단서로 하고;

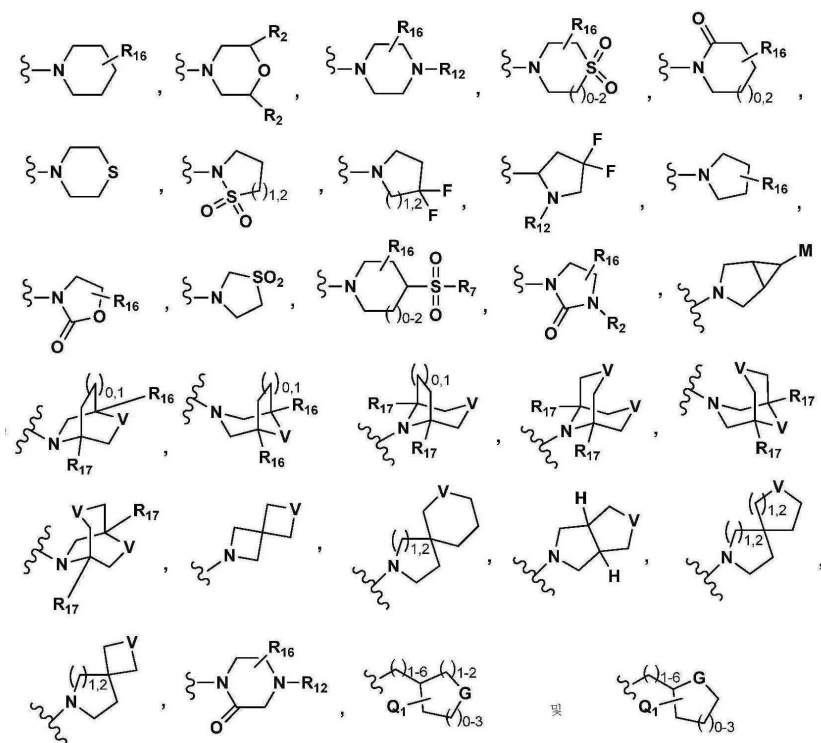
[0029] R₆은 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-치환된 알킬, -C₃₋₆ 사이클로알킬, -C₃₋₆ 치환된 사이클로알킬-Q₂, -C₁₋₆ 알킬-Q₂, -C₁₋₆ 알킬-치환된 알킬-Q₂, -C₃₋₆ 사이클로알킬-Q₂, 아릴-Q₂, -NR₁₃R₁₄, 및 -OR₁₅의 군으로부터 선택되고;

[0030] Q₂는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, 및 -CONHSO₂NR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

[0031] R₇은 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 치환된 알킬, -C₃₋₆ 사이클로알킬, -CF₃, 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

[0032] R₈ 및 R₉는 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -C₁₋₆ 알킬-Q₂, 및 -COOR₃의 군으로부터 선택되거나,

[0033] R_8 및 R_9 는 인접하는 N과 함께 취해져서



[0034]

[0035] 의 군으로부터 선택된 사이클을 형성하고;

[0036] M 은 $-R_{15}$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NR_2R_2$, $-OH$ 및 $-NR_2R_{12}$ 의 군으로부터 선택되고;

[0037] V 는 $-CR_{10}R_{11}$, $-SO_2$, $-O$ 및 $-NR_{12}$ 의 군으로부터 선택되고;

[0038] 단, 단지 R_8 또는 R_9 중 하나는 $-COOR_3$ 일 수 있음을 단서로 하고;

[0039] R_{10} 및 R_{11} 은 독립적으로 $-H$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{1-6}$ 치환된 알킬 및 $-C_{3-6}$ 사이클로알킬의 군으로부터 선택되고;

[0040] R_{12} 은 $-H$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-알킬$ 치환된 C_{1-6} 알킬, $-CONR_2R_2$, $-SO_2R_3$, 및 $-SO_2NR_2R_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0041] R_{13} 및 R_{14} 는 독립적으로 $-H$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 치환된 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- Q_3 , $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬- Q_3 , 및 C_{1-6} 치환된 알킬- Q_3 의 군으로부터 선택되고;

[0042] Q_3 는 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, $-NR_2R_{12}$, $-CONR_2R_2$, $-COOR_2$, $-OR_2$, 및 $-SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택되고;

[0043] R_{15} 는 $-C_{1-6}$ 알킬, $-C_{3-6}$ 사이클로알킬, $-C_{1-6}$ 치환된 알킬, $-C_{1-6}$ 알킬- Q_3 , $-C_{1-6}$ 알킬- C_{3-6} 사이클로알킬- Q_3 및 $-C_{1-6}$ 치환된 알킬- Q_3 의 군으로부터 선택되고;

[0044] R_{16} 은 $-H$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-NR_2R_2$, 및 $-COOR_2$ 의 군으로부터 선택되고;

[0045] 단, V 가 $-NR_{12}$ 인 경우; R_{16} 은 $-NR_2R_2$ 가 아니고;

[0046] R_{17} 은 $-H$, $-C_{1-6}$ 알킬, $-COOR_3$, 및 아릴의 군으로부터 선택된다.

[0047] 추가의 구체예에서, 바이러스, 특히 상기 바이러스가 HIV인 바이러스에 감염된 포유 동물을 치료하는 방법으로서, 상기 포유 동물에 항바이러스 유효량의, 화학식 I의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 임의로, 화학식 I의 화합물은 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역 조절제; 및 (d) 그 밖의

HIV 침입 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 AIDS 치료제와 함께 투여될 수 있다.

[0048] 본 발명의 또 다른 구체예는 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 및/또는 희석제, 및 임의로 a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역 조절제; 및 (d) 그 밖의 HIV 침입 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 AIDS 치료제와 함께 포함하는 약제 조성물이다.

[0049] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본원의 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 하나 이상의 방법이 제공된다.

[0050] 또한, 본원에는, 본원의 화학식 I의 화합물을 제조하는데 유용한 중간체 화합물이 제공된다.

[0051] 본 발명은 이들 뿐만 아니라 이후 기술되는 그 밖의 중요한 목적에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 구체예의 상세한 설명

[0053] 본원에서 사용되는 단수형은 문맥에서 달리 지시하지 않는 한 복수 대상을 포함한다.

[0054] 본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 이에 따라 부분입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있기 때문에, 본 개시내용은 그 혼합물 외에 화학식 I의 화합물의 개별적인 부분입체이성질체 형태를 포함한다.

[0055] 정의

[0056] 본 출원의 다른 곳에서 달리 명확하게 기술하지 않는 한, 하기 용어들 중 하나 이상이 본원에 사용될 수 있으며, 하기 의미를 지닐 것이다:

[0057] "H"는 중수소와 같은 그 동위원소를 포함하는 수소를 나타낸다.

[0058] 본원에서 그리고 청구범위에서 사용되는 용어 " C_{1-6} 알킬"(달리 명시되지 않는 한)은 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 아밀, 헥실 등을 의미한다.

[0059] " C_1-C_4 플루오로알킬"은 적어도 하나의 H 원자가 F 원자로 치환되고, 각각의 H 원자가 독립적으로 F 원자로 치환될 수 있는 F-치환된 C_1-C_4 알킬을 나타낸다.

[0060] "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 요오드 또는 불소를 나타낸다.

[0061] "아릴" 또는 "Ar" 기는 완전히 컨쥬게이션된 pi-전자 시스템을 갖는, 모든 탄소 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴리아사이클릭(즉, 인접하는 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 나타낸다. 아릴 기의 예는, 비제한적으로 페닐, 나프탈레닐 및 안트라세닐이다. 아릴 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)은 바람직하게는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클록시, 티오하이드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클록시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, O-카르바미, N-카르바미, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노 및 $-NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 카르보닐, C-카르복시, 설퍼닐, 트리할로메틸, 및 결합되는 경우, 5원 또는 6원 헤테로지환족 고리로 이루어진 군으로부터 선택됨)로부터 선택된 하나 이상의 기이다.

[0062] "헤테로아릴" 기는 고리(들)에 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자 및 추가로 완전히 컨쥬게이션된 pi-전자 시스템을 갖는, 모노사이클릭 또는 융합된 고리(즉, 인접하는 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 나타낸다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기 내 탄소 또는 질소 원자에 부착될 수 있다. 용어 헤테로아릴은, N-옥사이드가 당업계에 공지되어 있는 바와 같이 화학적으로 실현가능한 것이라면 모 헤테로아릴의 N-옥사이드를 포함하는 것으로 의도됨이 주지되어야 한다. 헤테로아릴 기의 예는 비제한적으로, 푸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 푸리닐, 카르바졸릴, 벤조사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피라지닐, 디아지닐, 피라진, 트리아지닐, 테트라지닐, 및 테트라졸릴이다. 치환되는 경우, 치환기(들)은 바람직하게는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클록시, 티오알콕시, 티오하이드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클록시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, O-카르바미, N-카르바미, C-아미도, N-아미도, C-카르

복시, 0-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포나미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노, 및 $-NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택된 하나 이상의 기이다.

[0063] "헤테로지환족" 기는 고리(들)에 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자를 갖는 모노사이클릭 또는 융합된 고리 기를 나타낸다. 고리는 안정한 결합의 배열을 제공하는 것들로부터 선택되고, 존재하지 않을 시스템을 포함하지 않는 것으로 의도된다. 또한, 고리는 하나 이상의 이중 결합을 지닐 수 있다. 그러나, 고리는 완전히 컨쥬게이션된 pi-전자 시스템을 갖지 않는다. 헤테로지환족 기의 예는, 비제한적으로 아제티딘, 피페리딘, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐, 3-피롤리딘-1-일, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 이의 S 산화물 및 테트라하이드로피라닐이다. 치환되는 경우, 치환기(들)은 바람직하게는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클록시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클록시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포나미도, 트리할로메탄설포나미도, 트리할로메탄설포닐, 실릴, 구아닐, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및 $-NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택된 하나 이상의 기이다.

[0064] "알킬" 기는 직쇄 및 분지쇄 기를 포함하는 포화된 지방족 탄화수소를 나타낸다. 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는다(본원에서 수치 범위, 예를 들어 "1-20"가 언급될 때마다, 기, 이러한 경우, 알킬 기는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등을 포함하여, 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있음을 의미함). 더욱 바람직하게는, 그것은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬이다. 가장 바람직하게는, 그것은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)은 바람직하게는 트리할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클록시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클록시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포나미도, 트리할로메탄설포나미도, 트리할로메탄설포닐, 및 결합되는 경우, 5원 또는 6원 헤테로지환족 고리로부터 개별적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

[0065] "사이클로알킬" 기는 하나 이상의 고리가 완전히 컨쥬게이션된 pi-전자 시스템을 갖지 않는, 모든-탄소 모노사이클릭 또는 융합된 고리(즉, 인접하는 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 나타낸다. 사이클로알킬 기의 예는, 비제한적으로 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥센, 사이클로헥센 사이클로헵탄 사이클로헵텐 및 아다만탄이다. 사이클로알킬 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기(들)은 바람직하게는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지환족, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리사이클록시, 티오하이드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리사이클록시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, 0-카르바밀, N-카르바밀, 0-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, 0-카르복시, 설퍼닐, 설포닐, 설포나미도, 트리할로메탄설포나미도, 트리할로메탄설포닐, 실릴, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및 $-NR_xR_y$ (여기서, R_x 및 R_y 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 개별적으로 선택된 하나 이상의 기이다.

[0066] "알케닐" 기는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다.

[0067] "알키닐" 기는 적어도 2개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다.

[0068] "하이드록시" 기는 -OH 기를 나타낸다.

[0069] "알콕시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 -O-알킬 및 -O-사이클로알킬 기 둘 모두를 나타낸다.

[0070] "아릴옥시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기 둘 모두를 나타낸다.

[0071] "헤테로아릴옥시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 지닌 헤테로아릴-O- 기를 나타낸다.

[0072] "헤테로알리사이클옥시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로지환족을 지닌 헤테로지환족-O- 기를 나타낸다.

[0073] "티오하이드록시" 기는 -SH 기를 나타낸다.

- [0074] "티오알콕시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 S-알킬 및 -S-사이클로알킬 기 둘 모두를 나타낸다.
- [0075] "티오아릴옥시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 -S-아릴 및 -S-헤테로아릴 기 둘 모두를 나타낸다.
- [0076] "티오헤테로아릴옥시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 지닌 헤테로아릴-S- 기를 나타낸다.
- [0077] "티오헤테로알리사이클옥시" 기는 본원에서 정의된 바와 같은 헤테로지환족을 지닌 헤테로지환족-S- 기를 나타낸다.
- [0078] "카르보닐" 기는 $-C(=O)-R$ 기를 나타내고, R"은 수소, 각각 본원에서 정의된 바와 같은, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합된) 및 헤테로지환족 (고리 탄소를 통해 결합된)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0079] "알데하이드" 기는 카르보닐 기를 나타내고, R"는 수소이다.
- [0080] "티오카르보닐" 기는 $-C(=S)-R$ 기를 나타내고, R"는 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0081] "케토" 기는 $-CC(=O)C-$ 기를 나타내고, C=O의 어느 한 측 또는 양측 상의 탄소는 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 또는 헤테로지환족 기의 탄소일 수 있다.
- [0082] "트리할로메탄카르보닐" 기는 $Z_3CC(=O)-$ 기를 나타내고, 상기 Z는 할로젠이다.
- [0083] "C-카르복시" 기는 $-C(=O)O-R$ 기를 나타내고, R"는 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0084] "O-카르복시" 기는 $R"C(=O)O-$ 기를 나타내고, R"는 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0085] "카르복실산" 기는 C-카르복시 기를 나타내고, R"는 수소이다.
- [0086] "트리할로메틸" 기는 $-CZ_3$ 기를 나타내고, Z는 본원에서 정의된 바와 같은 할로젠 기이다.
- [0087] "트리할로메탄설폰" 기는 $Z_3CS(=O)_2-$ 기를 나타내고, Z는 본원에서 정의된 바와 같은 할로젠 기이다.
- [0088] "트리할로메탄설폰아미도" 기는 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 기를 나타내고, Z는 본원에서 정의된 바와 같은 할로젠 기이고, R^x 는 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0089] "설피닐" 기는 $-S(=O)-R$ 기를 나타내고, R"는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0090] "설폰" 기는 $-S(=O)_2R$ 기를 나타내고, R"는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0091] "S-설폰아미도" 기는 $-S(=O)_2NR^xR^y$ 를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0092] "N-설폰아미도" 기는 $R"S(=O)_2NR_x-$ 기를 나타내고, R_x 는 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0093] "O-카르바밀" 기는 $-OC(=O)NR^xR^y$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0094] "N-카르바밀" 기는 $R^xOC(=O)NR^y-$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0095] "O-티오카르바밀" 기는 $-OC(=S)NR^xR^y$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0096] "N-티오카르바밀" 기는 $R^xOC(=S)NR^y-$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0097] "아미노" 기는 $-NH_2$ 기를 나타낸다.
- [0098] "C-아미도" 기는 $-C(=O)NR^xR^y$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0099] "C-티오아미도" 기는 $-C(=S)NR^xR^y$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0100] "N-아미도" 기는 $R^x C(=O)NR^y$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0101] "우레이도" 기는 $NR^x C(=O)NR^y R^{y2}$ 기를 나타내고, R^x , R^y , 및 R^{y2} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0102] "구아니디노" 기는 $R^x NC(=N)NR^y R^{y2}$ 기를 나타내고, R^x , R^y , 및 R^{y2} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0103] "아미디노" 기는 $R^x R^y C(=N)-$ 기를 나타내고, R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

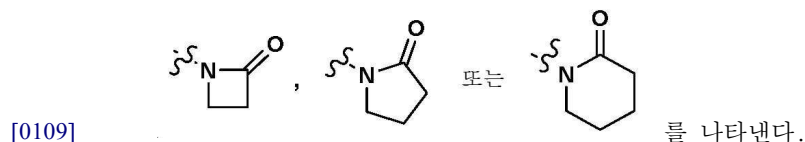
[0104] "시아노" 기는 $-CN$ 기를 나타낸다.

[0105] "실릴" 기는 $-Si(R)_3$ 를 나타내고, R"는 (C_{1-6}) 알킬 또는 페닐이다.

[0106] "포스포닐" 기는 $P(=O)(OR^x)_2$ 를 나타내고, R^x 는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0107] "하이드라지노" 기는 $NR^x NR^y R^{y2}$ 기를 나타내고, R^x , R^y , 및 R^{y2} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0108] "4, 5, 또는 6원 고리 사이클릭 N-락탐" 기는



[0110] "스피로" 기는 단 하나의 원자를 통해 연결된 고리를 지닌 바이사이클릭 유기 기를 나타낸다. 고리는 성질이 상이하거나 동일할 수 있다. 연결 원자는 또한 스피로원자로 불리며, 매우 흔하게는 4차 탄소("스피로 탄소")이다.

[0111] "옥소스피로" 또는 "옥사스피로" 기는 바이사이클릭 고리 구조 내에 함유된 산소를 지닌 스피로 기이다. "디옥소스피로" 또는 "디옥사스피로" 기는 바이사이클릭 고리 구조 내에 2개의 산소를 갖는다.

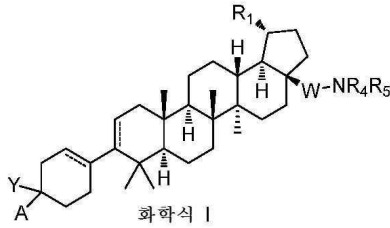
[0112] 어떠한 두 개의 인접하는 R 기는 결합하여 처음에 그러한 R 기를 지닌 고리에 융합된, 추가의 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0113] 헤테로아릴 시스템 중 질소 원자는 "헤테로아릴 고리 이중 결합에 관여"할 수 있으며, 이는 5원 고리 헤테로아릴 기를 포함하는 두 개의 토우토머릭 구조에서 이중 결합의 형태를 나타내는 것으로 당업계에 공지되어 있다. 이는 당업계의 화학자들에 의해 잘 이해되는 바와 같이 질소가 치환될 수 있는지 여부를 지시한다. 본 발명의 개시내용 및 청구 범위는 화학 결합의 공지되어 있는 일반적인 원리에 기초한다. 청구 범위는 문헌에 기초하여 불안정하거나 존재할 수 없는 것으로 알려진 구조를 포함하지 않는 것으로 이해된다.

[0114] 본원에서 기술되는 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및 전구약물이 본 발명의 범위 내에 포함된다. 본원 및 청구 범위에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 비독성 염기 부가염을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 염은 유기 및 무기 산으로부터 유도된 것들, 예컨대, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 메탄설폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 설핀산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 또한 암모늄, 알칼리 금속 염, 특히 소듐 또는 포타슘, 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘 또는 마그네슘과 같은 상대 이온과의 산성 기의 염, 예컨대 카르복실레이트, 및 적합한 유기 염기, 예컨대 저급 알킬아민 (메틸아민, 에틸아민, 사이클로헥실아민, 등)과의, 또는 치환된 저급 알킬 아민 (예를 들어, 하이드록실-치환된 알킬아민, 예컨대 디에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄)과의, 또는 염기, 예컨대 피페리딘 또는 모르폴린과의 염을 포함하는 것으로 의도된다.

[0115] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 "전구약물"을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "전구약물"은 용어 "전구약물 에스테르" 및 용어 "전구약물 에테르" 둘 모두를 포함한다.

[0116] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물로부터 선택되는 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물에 관한 것이다:



[0117]

[0118]

[0119]

[0120]

[0121]

[0122]

[0123]

[0124]

[0125]

상기 식에서,

R₁은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

A는 -C₁₋₆ 알킬-OR₀이고; R₀는 헤테로아릴-Q₀이고; Q₀는 -H, -CN, -C₁₋₆ 알킬, -COOH, -Ph, -OC₁₋₆ 알킬, -할로, -CF₃의 군으로부터 선택되고,

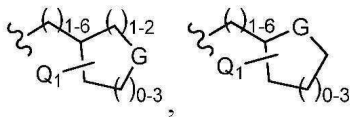
Y는 -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고;

R₂는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 -아릴 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

W는 부재이거나, -CH₂- 또는 -CO-이고;

R₃은 -H, -C₁₋₆ 알킬 또는 -알킬 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R₄는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬, -C₁₋₆ 치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-Q₁, -C₁₋₆ 알킬-C₃₋₆ 사이클로알킬-Q₁, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -COR₆, -SO₂R₇, -SO₂NR₂R₂, 및



[0126]

[0127]

[0128]

[0129]

[0130]

[0131]

[0132]

[0133]

[0134]

[0135]

의 군으로부터 선택되고;

G는 -O-, -SO₂- 및 -NR₁₂-의 군으로부터 선택되고;

Q₁은 -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 플루오로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 할로젠, -CF₃, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, -CONR₈R₉ 및 -SO₂R₇의 군으로부터 선택되고;

R₅는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₆ 사이클로알킬, -C₁₋₆ 알킬 치환된 알킬, -C₁₋₆ 알킬-NR₈R₉, -COR₃, -SO₂R₇ 및 -SO₂NR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

단, R₄ 또는 R₅는, W이 -CO-인 경우, -COR₆가 아니고;

추가로, 단지 R₄ 또는 R₅ 중 하나는 -COR₆, -COCOR₆, -SO₂R₇ 및 -SO₂NR₂R₂의 군으로부터 선택됨을 단서로 하고;

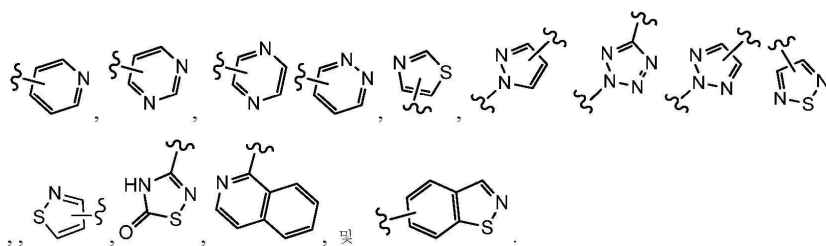
R₆은 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알킬-치환된 알킬, -C₃₋₆ 사이클로알킬, -C₃₋₆ 치환된 사이클로알킬-Q₂, -C₁₋₆ 알킬-Q₂, -C₁₋₆ 알킬-치환된 알킬-Q₂, -C₃₋₆ 사이클로알킬-Q₂, 아릴-Q₂, -NR₁₃R₁₄, 및 -OR₁₅의 군으로부터 선택되고;

Q₂는 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, -OR₂, -COOR₂, -NR₈R₉, SO₂R₇, -CONHSO₂R₃, 및 -CONHSO₂NR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

R₇은 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 치환된 알킬, -C₃₋₆ 사이클로알킬, -CF₃, 아릴, 및 헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

R₈ 및 R₉는 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, -C₁₋₆ 알킬-Q₂, 및 -COOR₃의 군으로부터 선택되거나,

[0152] 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, R_0 기에서, "헤테로아릴" 모이어티는 바람직하게는



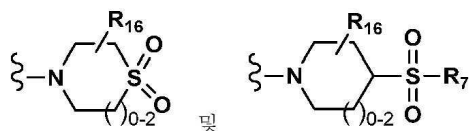
[0153] 의 군으로부터 선택된다.

[0154] 또한, 치환기 A에서 -O 모이어티와 R_0 기 사이에 개입되는 알킬 기 또는 다른 치환기가 없는 것이 바람직하다.

[0155] 또한 R_4 가 $-C_{1-6}$ 알킬- Q_1 인 것이 바람직하다.

[0156] 또한, Q_1 이 $-NR_8R_9$ 인 구체예가 바람직하다.

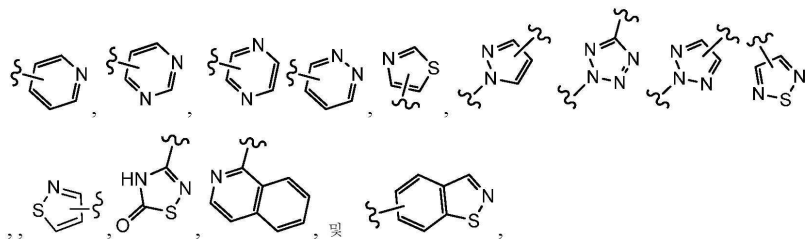
[0157] 추가로, R_8 및 R_9 가 인접하는 -N과 함께 취해져 사이클을 형성하는 경우, 바람직한 사이클은



[0158] 의 군으로부터 선택될 것이다.

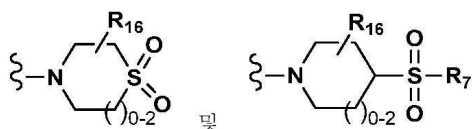
[0159] 일부 구체예에서, 또한 Q_0 가 -CN인 것이 바람직하다.

[0160] 다른 바람직한 구체예에서, R_1 은 이소프로페닐이고, R_0 기에서 "헤테로아릴" 모이어티는



[0161] 의 군으로부터 선택되고,

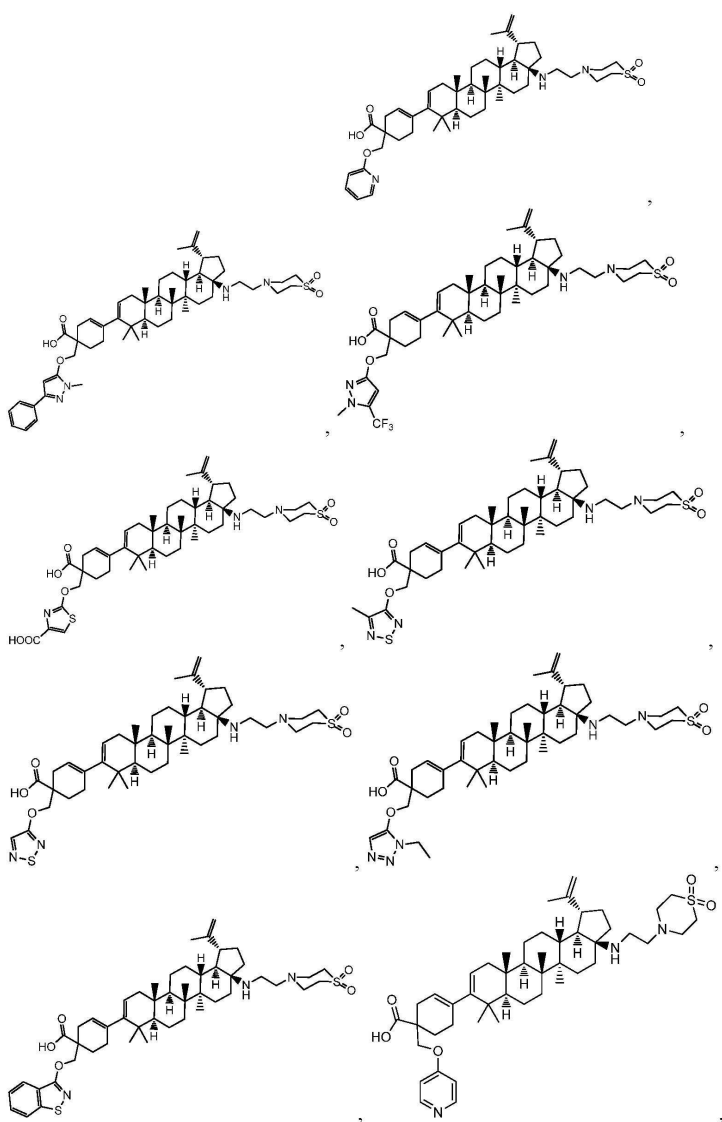
[0162] Y는 -COOH이고, R_4 는 $-C_{1-6}$ 알킬- Q_1 이고, Q_1 은 $-NR_8R_9$ 이고, R_8 및 R_9 는 인접하는 -N과 함께 취해져



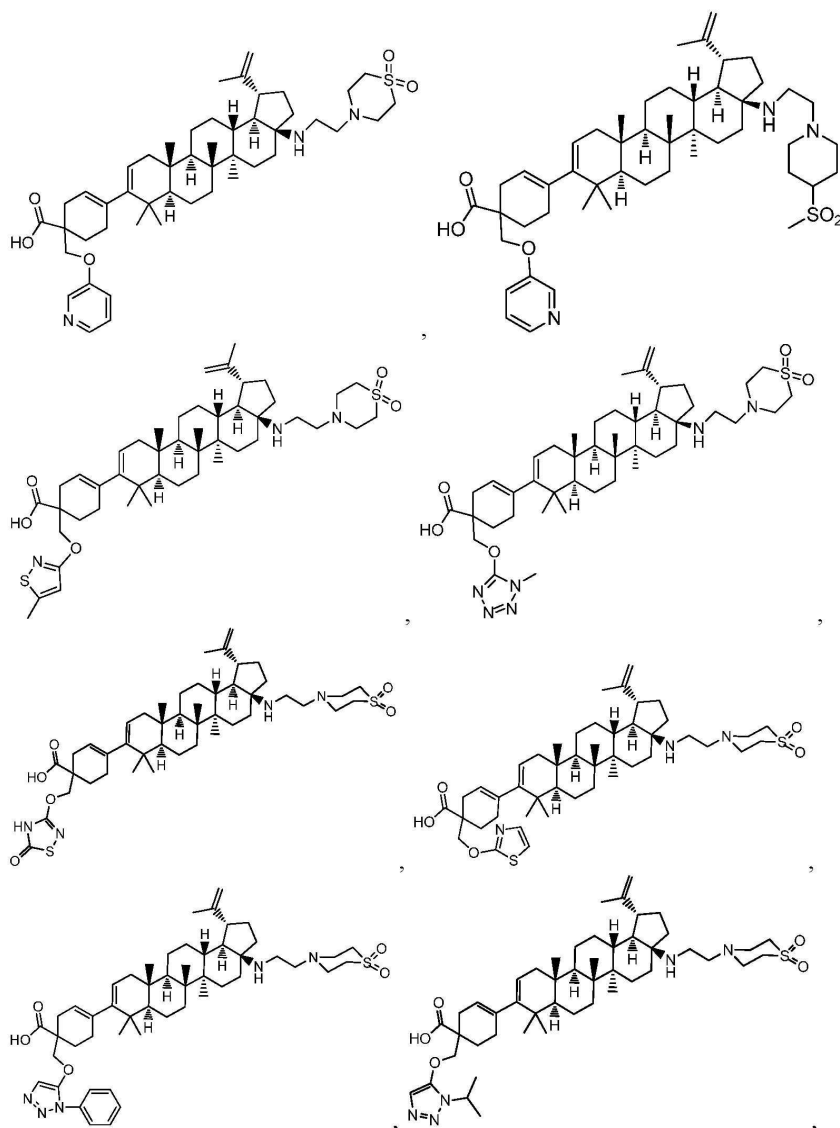
[0163] 의 군으로부터 선택되는 사이클을 형성한다.

[0164] 이러한 구체예에서, 또한 R_7 및 R_{16} 은 각각 -H 또는 $-C_{1-6}$ 알킬인 것이 바람직하다.

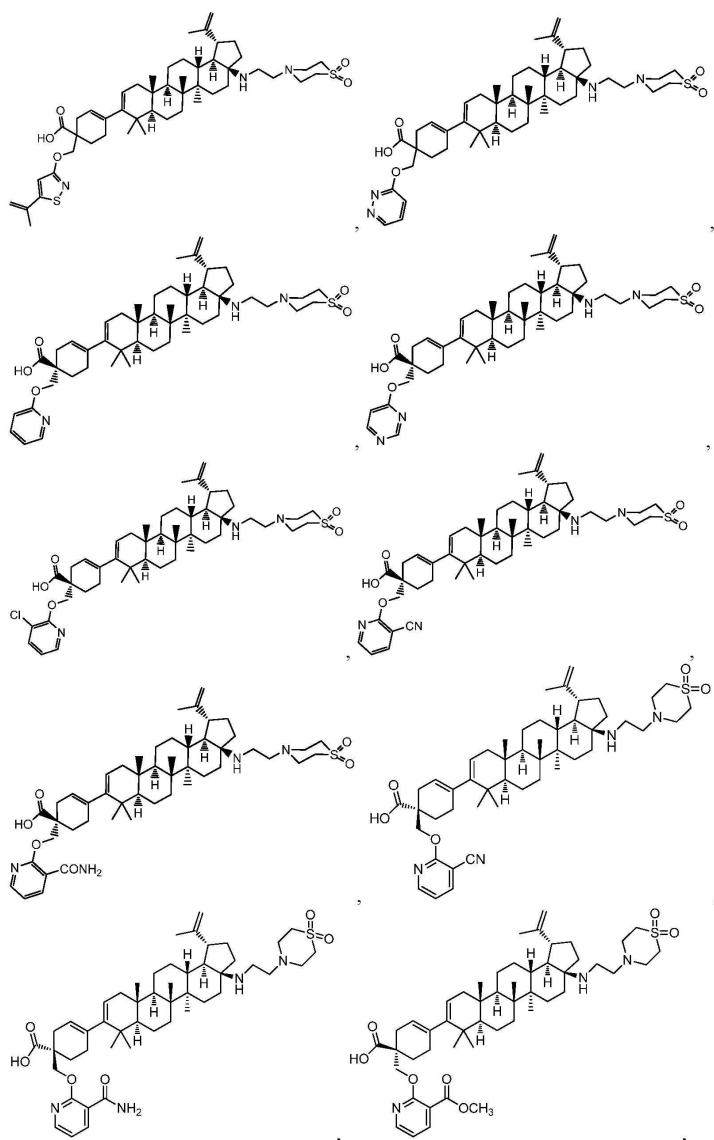
[0165] 본 발명의 일부로서, 바람직한 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물은 하기를 포함한다:



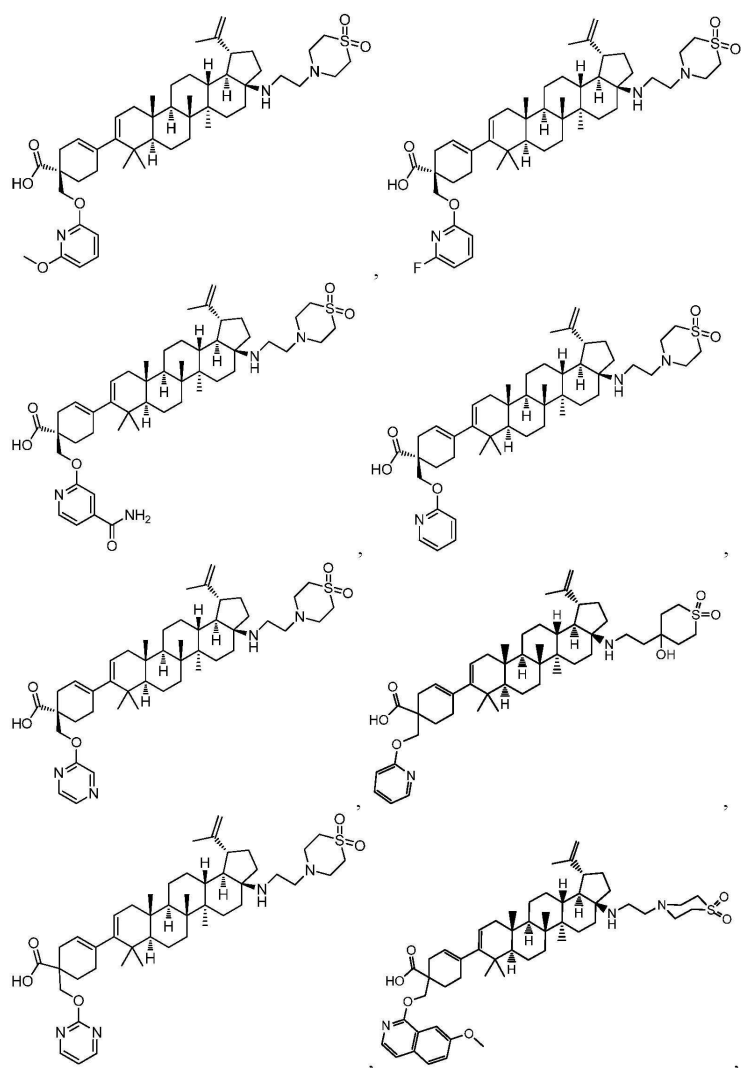
[0166]



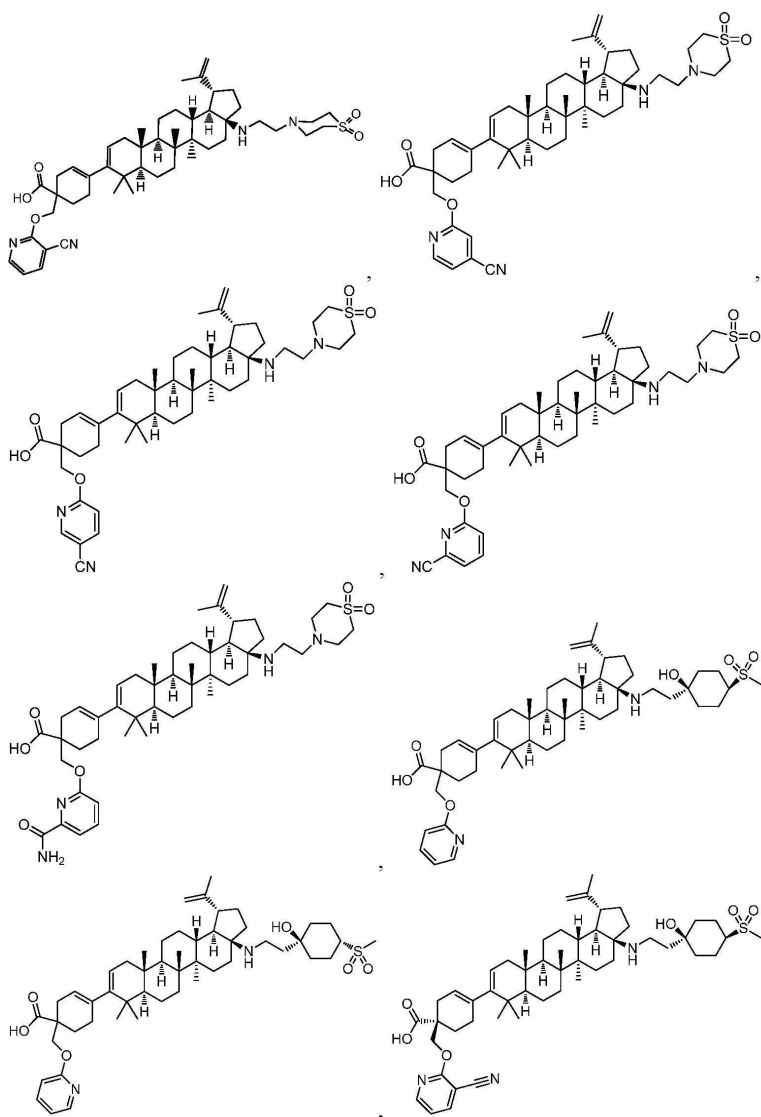
[0167]



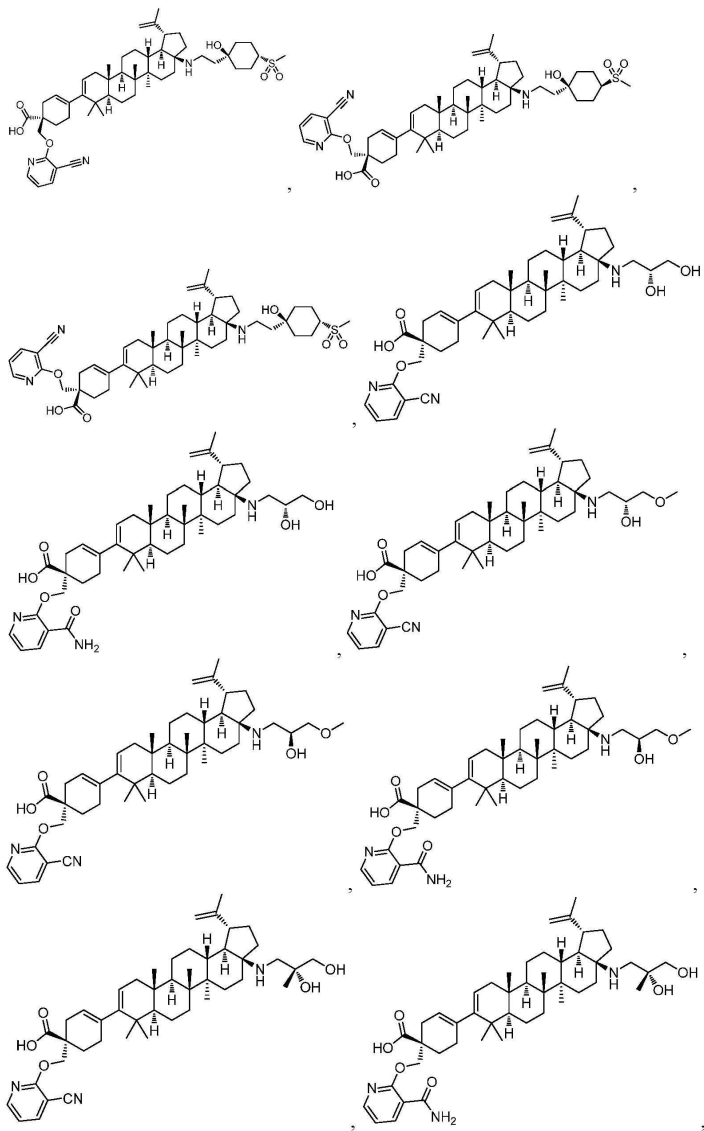
[0168]



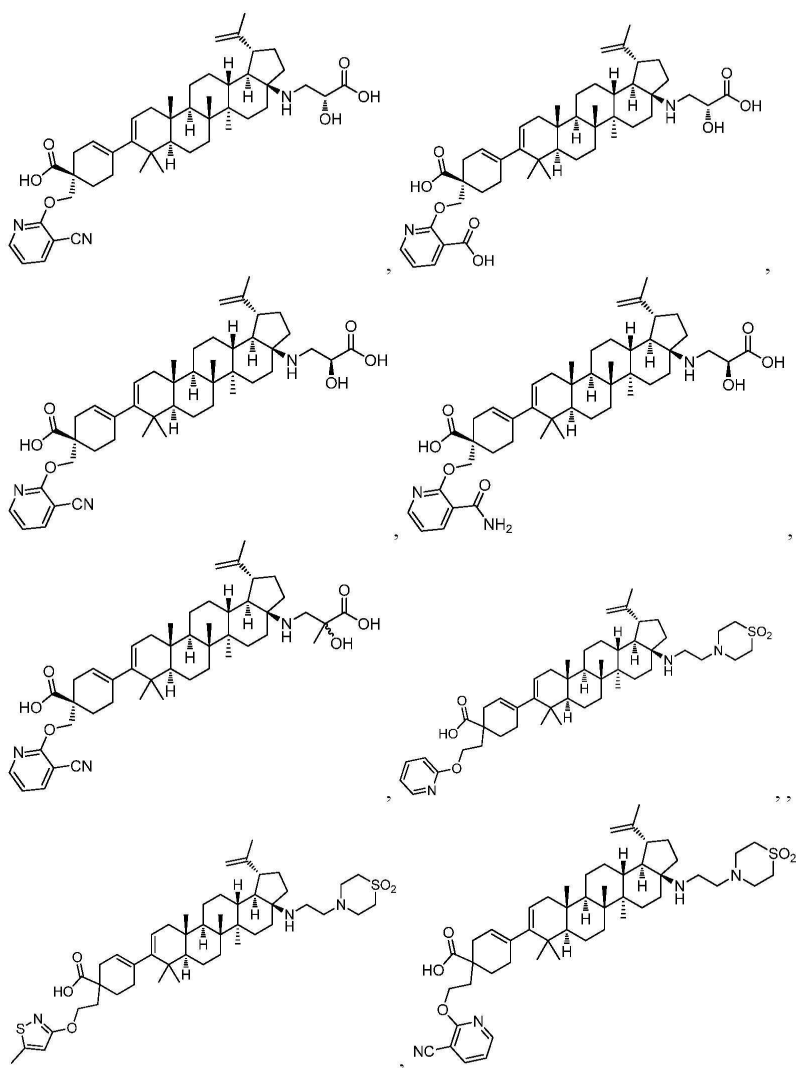
[0169]



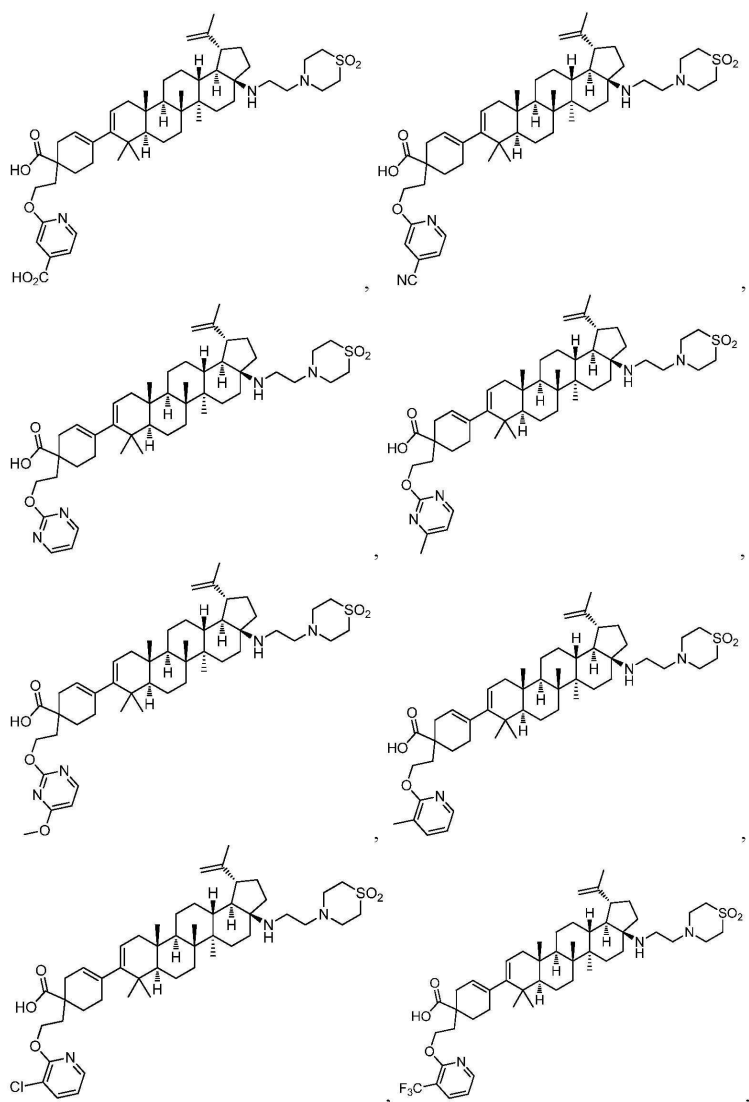
[0170]



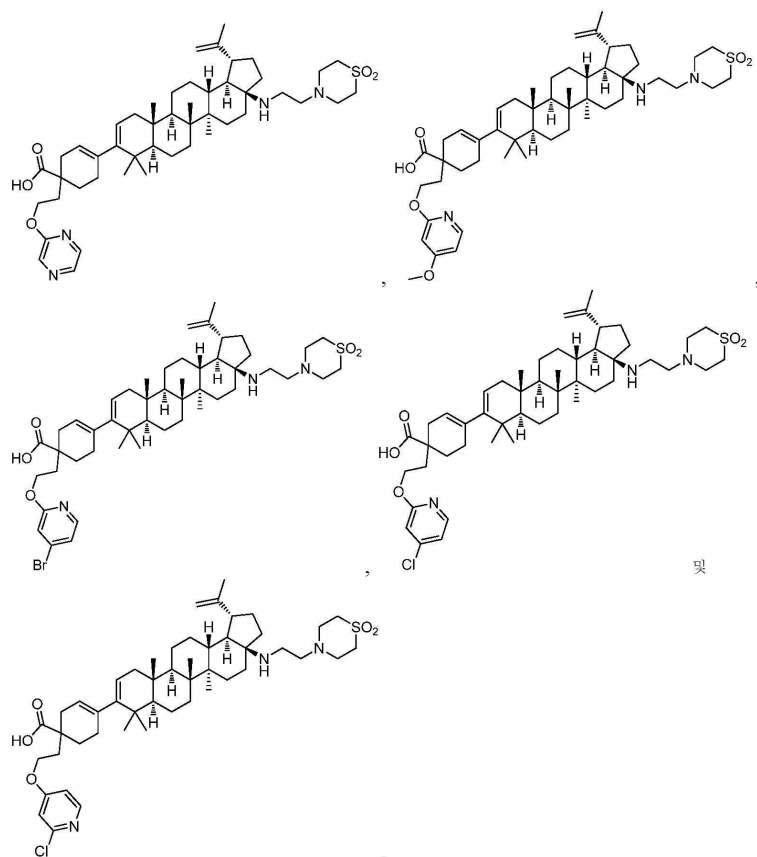
[0171]



[0172]

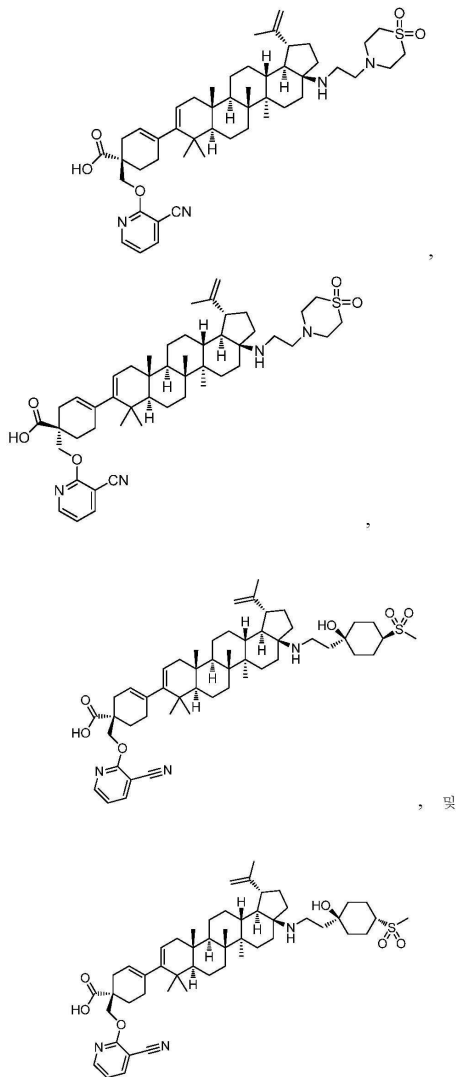


[0173]



[0174]

[0175] 또 다른 구체예에서, 바람직한 화합물로서, 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 화합물은 하기일 것이다:



[0176]

[0177] 상기 화합물은 부분입체이성질체의 혼합물 및 두 개의 개별 부분입체이성질체를 나타낸다. 특정 구체예에서, 특정 부분입체이성질체 중 하나가 특히 바람직할 수 있다.

[0178] 상기 기재된 모든 다양한 구체예에 따른 본 발명의 화합물은 당업자가 이용 가능한 비독성의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를 함유하는 투여 단위 제형으로 경구, 비경구(피하 주사, 정맥내, 근내, 흉골내 주사 또는 주입 기술을 포함함), 흡입 스프레이, 또는 직장내, 및 다른 수단에 의해 투여될 수 있다. 하나 이상의 애쥬번트가 또한 포함될 수 있다.

[0179] 따라서, 본 발명에 따르면, HIV 감염 및 AIDS와 같은 바이러스 감염을 치료하기 위한 치료 방법 및 약학적 조성물이 추가로 제공된다. 치료는 항바이러스 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 함유하는 약학적 조성물을 그러한 치료가 필요한 환자에 투여하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "항바이러스 유효량"은 의미있는 환자 이익, 즉, HIV 감염의 억제를 특징으로 하는 급성 병태의 억제, 개선 또는 치유를 나타내는데 충분한 조성물 및 방법의 각 활성 성분의 총 양을 의미한다. 단독으로 투여되는 개별적인 활성 성분은 적용될 때, 이 용어는 그 성분 단독을 의미한다. 조합물에 적용될 때, 이 용어는, 조합하여, 연속으로 또는 동시에 투여되든지 간에, 치료 효과를 발생시키는 활성 성분의 조합된 양을 의미한다. 본원 및 청구범위에서 사용된 용어 "치료하다, 치료하는, 치료"는 HIV 감염과 연관된 질환 및 병태의 예방, 억제, 개선 및/또는 치유를 의미한다.

[0180] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여가능한 현탁액 또는 정제; 뿐만 아니라 비내 스프레이, 주사가능한 멸균 제조물, 예를 들어, 주사가능한 멸균 수성 또는 유성 현탁액 또는 좌제의 형태일 수 있다. 약학적으로 허용되는

담체, 부형제 또는 희석제는 약학적 조성물에 활용될 수 있고, 약학적 제조 분야에 활용되는 것들이다.

- [0181] 현탁액으로서 경구 투여될 때, 이러한 조성물은 약학적 제형화의 분야에 통상적으로 공지된 기술에 따라 제조되고 당 분야에 공지된 벌크 전달용 미세결정질 셀룰로스, 현탁제로서 알긴산 또는 소듐 알기네이트, 점도 향상제로서 메틸셀룰로스, 및 감미제/향미제를 함유할 수 있다. 즉시 방출 정제로서, 이러한 조성물은 당 분야에 공지된 미세결정질 셀룰로스, 디칼슘 포스페이트, 전분, 마그네슘 스테아레이트 및 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 증량제, 붕해제, 희석제, 및 윤활제를 함유할 수 있다.
- [0182] 주사가능한 용액 또는 현탁액은 적합한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액 또는 등장성 소듐 클로라이드 용액, 또는 적합한 분산 또는 습윤 및 현탁제, 예컨대 멸균, 무자극, 고정유, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세라이드, 및 지방산, 예를 들어 올레산을 이용하여, 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다.
- [0183] 본원에 개시된 화합물은, 일반적으로 수 일, 수 주, 수 개월, 또는 심지어 수 년과 같은 연장된 기간 동안, 분할된 용량으로 약 1 내지 100 mg/체중 kg의 투여량 범위로 인간에 경구 투여될 수 있다. 한 바람직한 투여량 범위는 경구로 분할된 용량으로 약 1 내지 10 mg/체중 kg이다. 또 다른 바람직한 투여량 범위는 분할된 용량으로 약 1 내지 20 mg/체중 kg이다. 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 투여량의 특정 용량 수준 및 빈도는 다양할 수 있으며, 이용된 특정 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배설물, 약물 조합물, 특정 병태의 중증도, 및 숙주가 받고 있는 치료를 포함하는 다양한 인자들에 의존할 것임이 이해될 것이다.
- [0184] 본원에 개시된 화학식 I의 화합물과 함께 AIDS의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 작용제의 조합물이 또한 본원에서 고려된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은, 유효량의 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제, 또는 백신, 예컨대 하기 비제한적인 표의 것들과 함께, 노출 전 및/또는 노출 후의 기간이든지 간에, 효과적으로 투여될 수 있다.
- [0185] 항바이러스제
- | [0186] | 약물명 | 제조업체 | 적응증 |
|--------|----------------|--------------------|-----------------|
| [0187] | 097 | Hoechst/Bayer | HIV 감염, |
| [0188] | | | AIDS, ARC |
| [0189] | | | (비뉴클레오시드 |
| [0190] | | | 역전사 효소(RT) 억제제) |
| [0191] | 암프레나버 | Glaxo Wellcome | HIV 감염, |
| [0192] | 141 W94 | | AIDS, ARC |
| [0193] | GW 141 | | (프로테아제 억제제) |
| [0194] | 아바카버 (1592U89) | Glaxo Wellcome | HIV 감염, |
| [0195] | GW 1592 | | AIDS, ARC |
| [0196] | | | (RT 억제제) |
| [0197] | 아세만난 | Carrington Labs | ARC |
| [0198] | | (Irving, TX) | |
| [0199] | 아시클로버 | Burroughs Wellcome | HIV 감염, AIDS, |
| [0200] | | | ARC |
| [0201] | AD-439 | Tanox Biosystems | HIV 감염, AIDS, |
| [0202] | | | ARC |
| [0203] | AD-519 | Tanox Biosystems | HIV 감염, AIDS, |

| | | | |
|--------|-------------|------------------------|-------------------|
| [0204] | | | ARC |
| [0205] | 아데포버 디피복실 | Gilead Sciences | HIV 감염 |
| [0206] | AL-721 | Ethigen | ARC, PGL |
| [0207] | | (Los Angeles, CA) | HIV 양성, AIDS |
| [0208] | 알파 인터페론 | Glaxo Wellcome | 카포시 육종, |
| [0209] | | | 레트로버와 함께 HIV |
| [0210] | 안사마이신 | Adria Laboratories | ARC |
| [0211] | LM 427 | (Dublin, OH) | |
| [0212] | | Erbamont | |
| [0213] | | (Stamford, CT) | |
| [0214] | pH 불안정 | Advanced Biotherapy | AIDS, ARC |
| [0215] | 알파 이상 | Concepts | |
| [0216] | 인터페론을 | (Rockville, MD) | |
| [0217] | 중화시키는 항체 | | |
| [0218] | AR177 | Aronex Pharm | HIV 감염, AIDS, |
| [0219] | | | ARC |
| [0220] | 베타-플루오로-ddA | Nat'l Cancer Institute | AIDS-관련 질환 |
| [0221] | BMS-234475 | Bristol-Myers Squibb/ | HIV 감염, |
| [0222] | (CGP-61755) | Novartis | AIDS, ARC |
| [0223] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0224] | CI-1012 | Warner-Lambert | HIV-1 감염 |
| [0225] | 시도포버 | Gilead Science | CMV 망막염, |
| [0226] | | | 헤르페스, 유두종바이러스 |
| [0227] | 커들란 설페이트 | AJI Pharma USA | HIV 감염 |
| [0228] | 사이토메갈로바이러스 | MedImmune | CMV 망막염 |
| [0229] | 면역 글로빈 | | |
| [0230] | 사이토벤 | Syntex | 시력 위협 |
| [0231] | 간시클로버 | | CMV |
| [0232] | | | 주위 CMV |
| [0233] | | | 망막염 |
| [0234] | 다루나버 | Tibotec- J & J | HIV 감염, AIDS, ARC |
| [0235] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0236] | 텔라비리딘 | Pharmacia-Upjohn | HIV 감염, |
| [0237] | | | AIDS, ARC |
| [0238] | | | (RT 억제제) |
| [0239] | 텍스트란 설페이트 | Ueno Fine Chem. | AIDS, ARC, HIV |

| | | | |
|--------|----------------------------------|--------------------------|-------------------|
| [0240] | | Ind. Ltd. (Osaka, Japan) | 양성 |
| [0241] | | | 무증상 |
| [0242] | ddC | Hoffman-La Roche | HIV 감염, AIDS, |
| [0243] | 디데옥시시티딘 | | ARC |
| [0244] | ddI | Bristol-Myers Squibb | HIV 감염, AIDS, |
| [0245] | 디데옥시이노신 | | ARC;ZT/d4T와 조합 |
| [0246] | DMP-450 | AVID | HIV 감염, |
| [0247] | | (Camden, NJ) | AIDS, ARC |
| [0248] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0249] | 에파비렌즈 | Bristol Myers Squibb | HIV 감염, |
| [0250] | (DMP 266, SUSTIVA [®]) | | AIDS, ARC |
| [0251] | (-)-6-클로로-4-(S)- | | (비뉴클레오시드 RT |
| [0252] | 사이클로프로필에틸- | | 억제제) |
| [0253] | 4(S)-트리플루오로- | | |
| [0254] | 메틸-1,4-디하이드로- | | |
| [0255] | 2H-3,1-벤즈옥사진- | | |
| [0256] | 2-온, STOCRINE | | |
| [0257] | EL10 | Elan Corp, PLC | HIV 감염 |
| [0258] | | (Gainesville, GA) | |
| [0259] | 에트라비린 | Tibotec/ J & J | HIV 감염, AIDS, ARC |
| [0260] | | | (비뉴클레오시드 역전사 |
| [0261] | | | 효소 억제제) |
| [0262] | 팜시클로버 | Smith Kline | 대상포진, |
| [0263] | | | 단순포진 |
| [0264] | GS 840 | Gilead | HIV 감염, |
| [0265] | | | AIDS, ARC |
| [0266] | | | (역전사 효소 억제제) |
| [0267] | HBV097 | Hoechst Marion | HIV 감염, |
| [0268] | | Roussel | AIDS, ARC |
| [0269] | | | (비뉴클레오시드 |
| [0270] | | | 역전사 효소 억제제) |
| [0271] | 하이페리신 | VIMRx Pharm. | HIV 감염, AIDS, |
| [0272] | | | ARC |
| [0273] | 제조합 인간 | Triton Biosciences | AIDS, 카포시 |
| [0274] | 인터페론 베타 | (Alameda, CA) | 육종, ARC |

| | | | |
|--------|------------|------------------------|-----------------|
| [0275] | 인터페론 알파-n3 | Interferon Sciences | ARC, AIDS |
| [0276] | 인디나버 | Merck | HIV 감염, AIDS, |
| [0277] | | | ARC, 무증상 |
| [0278] | | | HIV 양성, 또한 |
| [0279] | | | AZT/ddI/ddC와 함께 |
| [0280] | ISIS 2922 | ISIS Pharmaceuticals | CMV 망막염 |
| [0281] | KNI-272 | Nat'l Cancer Institute | HIV-관련 질환 |
| [0282] | 라미부딘, 3TC | Glaxo Wellcome | HIV 감염, |
| [0283] | | | AIDS, ARC |
| [0284] | | | (역전사 효소 억제제); |
| [0285] | | | 또한 AZT와 함께 |
| [0286] | 로부카버 | Bristol-Myers Squibb | CMV 감염 |
| [0287] | 넬피나버 | Agouron | HIV 감염, |
| [0288] | | Pharmaceuticals | AIDS, ARC |
| [0289] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0290] | 네비라핀 | Boeheringer | HIV 감염, |
| [0291] | | Ingleheim | AIDS, ARC |
| [0292] | | | (RT 억제제) |
| [0293] | 노바프렌 | Novaferon Labs, Inc. | HIV 억제제 |
| [0294] | | (Akron, OH) | |
| [0295] | 캡티드 T | Peninsula Labs | AIDS |
| [0296] | 옥타캡티드 | (Belmont, CA) | |
| [0297] | 서열 | | |
| [0298] | 트리소듬 | Astra Pharm. | CMV 망막염, HIV |
| [0299] | 포스포노포르메이트 | Products, Inc. | 감염, 다른 CMV 감염 |
| [0300] | PNU-140690 | Pharmacia Upjohn | HIV 감염, |
| [0301] | | | AIDS, ARC |
| [0302] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0303] | 프로부콜 | Vyrex | HIV 감염, AIDS |
| [0304] | RBC-CD4 | Sheffield Med. | HIV 감염, |
| [0305] | | Tech (Houston, TX) | AIDS, ARC |
| [0306] | 리토나버 | Abbott | HIV 감염, |
| [0307] | | | AIDS, ARC |
| [0308] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0309] | 사퀴나버 | Hoffmann- | HIV 감염, |
| [0310] | | LaRoche | AIDS, ARC |

| | | | |
|--------|-------------------------------|----------------------|-------------------|
| [0311] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0312] | 스타부딘; d4T | Bristol-Myers Squibb | HIV 감염, AIDS, |
| [0313] | 디데하이드로데옥시- | | ARC |
| [0314] | 티미딘 | | |
| [0315] | 티프라나버 | Boehringer Ingelheim | HIV 감염, AIDS, ARC |
| [0316] | | | (프로테아제 억제제) |
| [0317] | 발라시클로버 | Glaxo Wellcome | Genital HSV & CMV |
| [0318] | | | 감염 |
| [0319] | 비브라졸 | Viratek/ICN | 무증상 HIV |
| [0320] | 리바비린 | (Costa Mesa, CA) | 양성, LAS, ARC |
| [0321] | VX-478 | Vertex | HIV 감염, AIDS, |
| [0322] | | | ARC |
| [0323] | 잘시타빈 | Hoffmann-LaRoche | HIV 감염, AIDS, |
| [0324] | | | ARC, AZT와 함께 |
| [0325] | 지도부딘; AZT | Glaxo Wellcome | HIV 감염, AIDS, |
| [0326] | | | ARC, 카포시 육종 |
| [0327] | | | 다른 치료제와 함께 |
| [0328] | 테노포버 디소프록실 | Gilead | HIV 감염, |
| [0329] | 푸마레이트 염(VIREAD [®]) | | AIDS, |
| [0330] | | | (역전사 효소 억제제) |
| [0331] | EMTRIVA [®] | Gilead | HIV 감염, |
| [0332] | (엠프트리시타빈)(FTC) | | AIDS, |
| [0333] | | | (역전사 효소 억제제) |
| [0334] | COMBIVIR [®] | GSK | HIV 감염, |
| [0335] | | | AIDS, |
| [0336] | | | (역전사 효소 억제제) |
| [0337] | 아바카버 석시네이트 | GSK | HIV 감염, |
| [0338] | (또는 ZIAGEN [®]) | | AIDS, |
| [0339] | | | (역전사 효소 억제제) |
| [0340] | REYATAZ [®] | Bristol-Myers Squibb | HIV 감염 |
| [0341] | (또는 아타자나버) | | AIDS, 프로테아제 |
| [0342] | | | 억제제 |
| [0343] | FUZEON [®] | Roche/Trimeris | HIV 감염 |
| [0344] | (엔푸버타이드 또는 T-20) | | AIDS, 바이러스 융합 |

| | | | |
|--------|-------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------|
| [0345] | | | 억제제 |
| [0346] | LEXIVA [®] | GSK/Vertex | HIV 감염 |
| [0347] | (또는 포스암프레나버 칼슘) | | AIDS, 바이러스 |
| [0348] | | | 프로테아제 억제제 |
| [0349] | Selzentry | | |
| [0350] | 마라비록; (UK 427857) | Pfizer | HIV 감염 |
| [0351] | | | AIDS, (CCR5 길항제, 개발중) |
| [0352] | Trizivir [®] | GSK | HIV 감염 |
| [0353] | | | AIDS, (3개 약물 조합물) |
| [0354] | Sch-417690(비크리비록) | Schering-Plough | HIV 감염 |
| [0355] | | | AIDS, (CCR5 길항제, 개발중) |
| [0356] | TAK-652 | Takeda | HIV 감염 |
| [0357] | | | AIDS, (CCR5 길항제, 개발중) |
| [0358] | GSK 873140 | GSK/ONO | HIV 감염 |
| [0359] | (ONO-4128) | | AIDS, (CCR5 길항제, 개발중) |
| [0360] | 인테그라제 억제제 | Merck | HIV 감염 |
| [0361] | MK-0518 | | AIDS |
| [0362] | 랄테그라버 | | |
| [0363] | TRUVADA [®] | Gilead | 테노포버 디소프록실 |
| [0364] | | | 푸마레이트 염(VIREAD [®]) 및 |
| [0365] | | | EMTRIVA [®] (엠티리시타빈)의 |
| [0366] | | | 조합물 |
| [0367] | 인테그라제 억제제 | Gilead/Japan Tobacco | HIV 감염 |
| [0368] | GS917/JTK-303 | | AIDS |
| [0369] | 엘비테그라버 | | 개발중 |
| [0370] | 삼중 약물 조합물 | Gilead/Bristol-Myers Squibb | 테노포버 |
| [0371] | ATRIPLA [®] | | 디프록실 푸마레이트 염 |
| [0372] | | | (VIREAD [®]), EMTRIVA [®] |
| [0373] | | | (엠티리시타빈), 및 USTIVA [®] |
| [0374] | | | (에파비렌즈)의 조합물 |
| [0375] | FESTINAVIR [®] | Oncolys BioPharma | HIV 감염 |
| [0376] | 4'-에티닐-d4T | BMS | AIDS |
| [0377] | | | 개발중 |

| | | | |
|--------|---------------|-----------------------|-----------------|
| [0378] | CMX-157 | Chimerix | HIV 감염 |
| [0379] | 뉴클레오타이드 테노포비르 | | AIDS |
| [0380] | 지질 컨쥬게이트 | | |
| [0381] | GSK1349572 | GSK | HIV 감염 |
| [0382] | 인테그라제 억제제 | | AIDS |
| [0383] | 돌루테그라버 | | |
| [0384] | S/GSK1265744 | GSK | HIV 감염 |
| [0385] | 인테그라제 억제제 | | AIDS |
| [0386] | 면역조절제 | | |
| [0387] | 약물명 | 제조업체 | 적응증 |
| [0388] | AS-101 | Wyeth-Ayerst | AIDS |
| [0389] | 브로피리민 | Pharmacia Upjohn | 진행된 AIDS |
| [0390] | 아세만난 | Carrington Labs, Inc. | AIDS, ARC |
| [0391] | | (Irving, TX) | |
| [0392] | CL246,738 | Wyeth | AIDS, 카포시 육종 |
| [0393] | | Lederle Labs | |
| [0394] | FP-21399 | Fuki ImmunoPharm | CD4+ 세포와 |
| [0395] | | | HIV 융합 차단 |
| [0396] | 감마 인터페론 | Genentech | ARC, TNF (종양 |
| [0397] | | | 괴사 인자)와 함께 |
| [0398] | 과립구 | Genetics Institute | AIDS |
| [0399] | 대식세포 집락 | Sandoz | |
| [0400] | 자극 인자 | | |
| [0401] | 과립구 | Hoechst-Roussel | AIDS |
| [0402] | 대식세포 집락 | Immunex | |
| [0403] | 자극 인자 | | |
| [0404] | 과립구 | Schering-Plough | AIDS, AZT와 함께 |
| [0405] | 대식세포 집락 | | |
| [0406] | 자극 인자 | | |
| [0407] | HIV 코어 입자 | Rorer | 혈청양성 HIV |
| [0408] | 면역자극제 | | |
| [0409] | IL-2 | Cetus | AIDS, AZT와 함께 |
| [0410] | 인터루킨-2 | | |
| [0411] | IL-2 | Hoffman-LaRoche | AIDS, ARC, HIV, |
| [0412] | 인터루킨-2 | Immunex | AZT와 함께 |
| [0413] | IL-2 | Chiron | AIDS, CD4 세포 수 |

| | | | |
|--------|--------------|--------------------|------------------|
| [0414] | 인터루킨-2 | | 에서의 증가 |
| [0415] | (aldeslukin) | | |
| [0416] | 면역 글로불린 | Cutter Biological | 소아 AIDS, AZT와 함께 |
| [0417] | 정맥내 | (Berkeley, CA) | |
| [0418] | (인간) | | |
| [0419] | IMREG-1 | Imreg | AIDS, 카포시 육종 |
| [0420] | | (New Orleans, LA) | ARC, PGL |
| [0421] | IMREG-2 | Imreg | AIDS, 카포시 육종 |
| [0422] | | (New Orleans, LA) | ARC, PGL |
| [0423] | 이뮤티올 디에틸 | Merieux Institute | AIDS, ARC |
| [0424] | 디티오 카르바메이트 | | |
| [0425] | 알파-2 | Schering Plough | 카포시 육종 |
| [0426] | 인터페론 | | w/AZT, AIDS |
| [0427] | 메티오닌- | TNI Pharmaceutical | AIDS, ARC |
| [0428] | 엔케팔린 | (Chicago, IL) | |
| [0429] | MTP-PE | Ciba-Geigy Corp. | 카포시 육종 |
| [0430] | 뮤라밀-트리펩티드 | | |
| [0431] | 과립구 | Amgen | AIDS, AZT와 함께 |
| [0432] | 집락 자극 인자 | | |
| [0433] | Remune | Immune Response | 면역치료 |
| [0434] | | Corp. | |
| [0435] | rCD4 | Genentech | AIDS, ARC |
| [0436] | 재조합 | | |
| [0437] | 가용성 인간 CD4 | | |
| [0438] | rCD4-IgG | | AIDS, ARC |
| [0439] | 하이드리드 | | |
| [0440] | 재조합 | Biogen | AIDS, ARC |
| [0441] | 가용성 인간 CD4 | | |
| [0442] | 인터페론 | Hoffman-La Roche | 카포시 육종 |
| [0443] | 알파 2a | | AIDS, ARC, |
| [0444] | | | AZT와 함께 |
| [0445] | SK&F106528 | Smith Kline | HIV 감염 |
| [0446] | 가용성 T4 | | |
| [0447] | 티모 펜틴 | Immunobiology | HIV 감염 |
| [0448] | | Research Institute | |
| [0449] | | (Annandale, NJ) | |

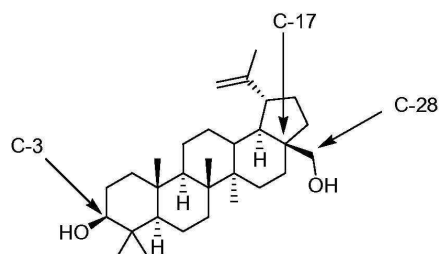
| | | | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|
| [0450] | 종양 괴사 | Genentech | ARC, |
| [0451] | 인자; TNF | | 감마 인터페론과 함께 |
| [0452] | 항감염제 | | |
| [0453] | 약물명 | 제조업체 | 적응증 |
| [0454] | 프리마퀸과 | Pharmacia Upjohn | PCP |
| [0455] | 클린다마이신 | | |
| [0456] | 플루코나졸 | Pfizer | 크립토코쿠스 뇌막염, |
| [0457] | | | 칸디다증 |
| [0458] | 항정 | Squibb Corp. | 구강 칸디다증 |
| [0459] | 니스타틴 항정 | | 의 예방 |
| [0460] | 오르니딜 | Merrell Dow | PCP |
| [0461] | 에플로르니틴 | | |
| [0462] | 펜타미딘 | LyphoMed | PCP 치료 |
| [0463] | 이세티오네이트(IM&IV) | (Rosemont, IL) | |
| [0464] | 트리메토프림 | | 항균 |
| [0465] | 트리메토프림/설파 | | 항균 |
| [0466] | 피리트렉심 | Burroughs Wellcome | PCP 치료 |
| [0467] | 흡입용 | Fisons Corporation | PCP 예방 |
| [0468] | 펜타미딘 이세티오네이트 | | |
| [0469] | 스피라마이신 | Rhone-Poulenc | 와포자충 설사 |
| [0470] | 인트라코나졸- | Janssen-Pharm. | 히스토플라스마증; |
| [0471] | R51211 | | 크립토코쿠스 뇌막염 |
| [0472] | 트리메트렉세이트 | Warner-Lambert | PCP |
| [0473] | 다우노루비신 | NeXstar, Sequus | 카포시 육종 |
| [0474] | 제조합 인간 | Ortho Pharm. Corp. | AZT 치료제와 |
| [0475] | 에리트로포이에틴 | | 함께 중증 빈혈 |
| [0476] | 제조합 인간 | Serono | AIDS-관련 쇠약, |
| [0477] | 성장 호르몬 | | 악액질 |
| [0478] | 메게스트롤 아세테이트 | Bristol-Myers Squibb | AIDS 관련 식욕 |
| [0479] | | | 부진의 치료 |
| [0480] | 테스토스테론 | Alza, Smith Kline | AIDS-관련 쇠약 |
| [0481] | 총 장관 | Norwich Eaton | AIDS 관련 |
| [0482] | 영양 | Pharmaceuticals | 설사 및 흡수장애 |
| [0483] | <p>추가로, 본원에 개시된 본 발명의 화합물은 HIV 침입 억제제와 함께 사용될 수 있다. 그러한 HIV 침입 억제제의 예는 문헌[DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29, 1999; and DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194 and <i>Inhibitions of the entry of HIV into host cells</i>. Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F., Current Opinion in Drug Discovery &</p> | | |

Development (2003), 6(4), 451-461]에 논의되어 있다. 구체적으로, 화합물은 부작 억제제, 융합 억제제, 및 CCR5 또는 CXCR4 공수용체를 목표로 하는 케모카인 수용체 길항제와 함께 이용될 수 있다. HIV 부작 억제제는 또한 US 7,354,924호 및 US 7,745,625호에 개시되어 있다.

- [0484] 본 출원의 화합물과 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제, HIV 침입 억제제 또는 백신의 조합물의 범위는 상기 표의 목록으로 제한되지 않으며, 원칙적으로, AIDS의 치료에 유용한 임의의 약학적 조성물과의 임의의 조합물을 포함함이 이해될 것이다.
- [0485] 바람직한 조합은 본 발명의 화합물 및 HIV 프로테아제의 억제제 및/또는 HIV 역전사 효소의 비뉴클레오시드 억제제의 동시 또는 교대적인 치료이다. 조합물에서 임의의 네 번째 구성요소는 AZT, 3TC, ddC 또는 ddI와 같은 HIV 역전사 효소의 뉴클레오시드 억제제이다. HIV 프로테아제의 바람직한 억제제는 REYATAZ[®] (활성 성분 아타자나버). 전형적으로 300 내지 600 mg의 용량이 하루에 한 번 투여된다. 이것은 낮은 용량의 리토나버(50 내지 500mg)와 공동-투여될 수 있다. HIV 프로테아제의 또 다른 바람직한 억제제는 KALETRA[®]이다. HIV 프로테아제의 또 다른 유용한 억제제는 N-(2(R)-하이드록시-1-(S)-인다닐)-2(R)-페닐메틸-4-(S)-하이드록시-5-(1-(4-(3-피리딜-메틸)-2(S)-N'-(t-부틸카르복사미도)-피페라지닐))-펜탄아미드 에탄올레이트의 설페이트 염이고, 미국 특허 5,413,999호에 따라 합성되는 인디나버이다. 인디나버는 일반적으로 800 mg의 투여량으로 하루에 세 번 투여된다. 다른 바람직한 프로테아제 억제제는 넬피나버 및 리토나버이다. HIV 프로테아제의 또 다른 바람직한 억제제는 600 또는 1200 mg의 투여량으로 tid 투여되는 사퀴나버이다. HIV 역전사 효소의 바람직한 비뉴클레오시드 억제제는 에파비렌즈를 포함한다. 이러한 조합물은 HIV 감염의 확산 및 정도를 제한하는데 예상치 못한 영향을 미칠 수 있다. 바람직한 조합물은 다음 (1) 에파비렌즈와 함께 인디나버, 및, 임의로, AZT 및/또는 3TC 및/또는 ddI 및/또는 ddC; (2) 인디나버, 및 임의의 AZT 및/또는 ddI 및/또는 ddC 및/또는 3TC, 특히, 인디나버 및 AZT 및 3TC; (3) 스타부딘 및 3TC 및/또는 지도부딘; (4) 테노포버 디소프록실 푸마레이트 염 및 엠트리시타빈을 갖는 것들을 포함한다.
- [0486] 그러한 조합물에서 본 발명의 화합물(들) 및 다른 활성 작용제는 별도로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 요소는 다른 작용제(들)의 투여 전에, 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다.
- [0487] 일반 화학(합성 방법)
- [0488] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이들의 약학적 제형, 및 HIV 감염으로 고통받거나 민감한 환자에서의 이들의 용도를 포함한다. 화학식 I의 화합물은 또한 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물을 합성하는 절차 및 이들의 합성에 유용한 중간체는 약어 이후에 기술되어 있다.
- [0489] 약어
- [0490] 다음 약어의 대부분은 당업자에게 널리 공지된 통상적인 약어이며, 이 중 하나 이상이 본 발명의 설명 및 실시예를 통틀어 사용될 수 있다:
- [0491] RT = 실온
- [0492] BHT = 2,6-디-3차-부틸-4-하이드록시톨루엔
- [0493] CSA = 캄포설폰산
- [0494] LDA = 리튬 디이소프로필아미드
- [0495] KHMDs = 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0496] SFC = 초임계 유체 크로마토그래피
- [0497] Quant = 정량적
- [0498] TBDMS = 3차-부틸디메틸실란
- [0499] PTFE = 폴리테트라플루오로에틸렌
- [0500] NMO = 4-메틸모르폴린-N-옥사이드
- [0501] THF = 테트라하이드로퓨란
- [0502] TLC = 박층 크로마토그래피

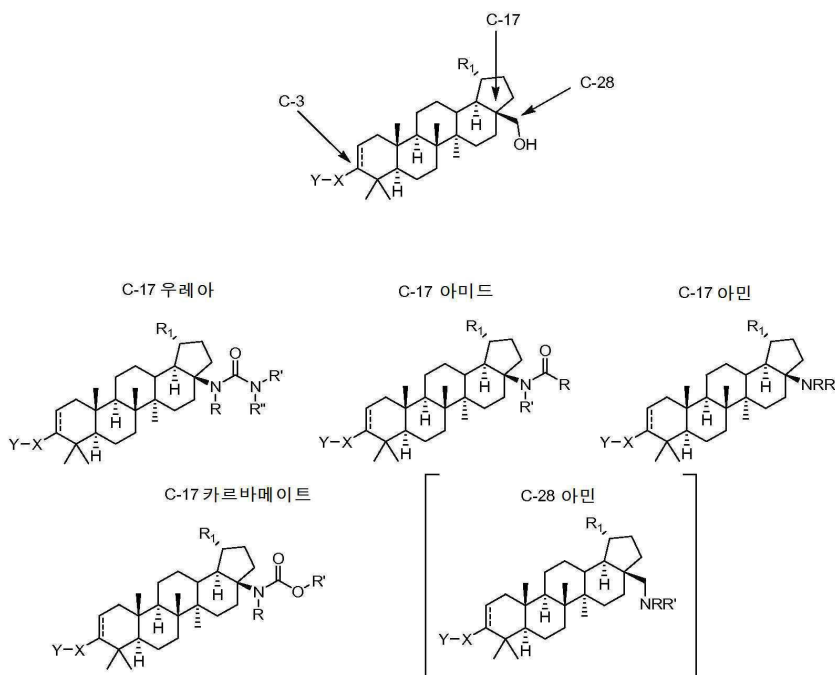
| | |
|--------|---------------------------------------------------------|
| [0503] | DCM = 디클로로메탄 |
| [0504] | DCE = 디클로로에탄 |
| [0505] | TFA = 트리플루오로아세트산 |
| [0506] | LCMS = 액체 크로마토그래피 질량 분광법 |
| [0507] | Prep = 분취용 |
| [0508] | HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피 |
| [0509] | DAST = (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드 |
| [0510] | TEA = 트리에틸아민 |
| [0511] | DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민 |
| [0512] | HATU = [O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트] |
| [0513] | DCC = N,N'-디사이클로헥실카르보디이미드 |
| [0514] | DMAP = 디메틸아미노피리딘 |
| [0515] | TMS = 트리메틸실릴 |
| [0516] | NMR = 핵자기 공명 |
| [0517] | DPPA = 디페닐 포스포릴 아지드 |
| [0518] | AIBN = 아조비스이소부티로니트릴 |
| [0519] | TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드 |
| [0520] | DMF = 디메틸포름아미드 |
| [0521] | TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄테트라플루오로보레이트 |
| [0522] | Min(s) =분(들) |
| [0523] | h = 시간(들) |
| [0524] | sat. = 포화된 |
| [0525] | TEA = 트리에틸아민 |
| [0526] | EtOAc = 에틸 아세테이트 |
| [0527] | TFA = 트리플루오로아세트산 |
| [0528] | PCC = 피리디늄 클로로크로메이트 |
| [0529] | TLC = 박층 크로마토그래피 |
| [0530] | Tf ₂ NPh = (트리플루오로메틸설포닐)메탄설포나미드 |
| [0531] | 디옥산 = 1,4-디옥산 |
| [0532] | PG = 보호기 |
| [0533] | atm = 기압(들) |
| [0534] | mol = 몰(들) |
| [0535] | mmol= 밀리몰(들) |
| [0536] | mg = 밀리그램(들) |
| [0537] | μg = 마이크로그램(들) |

- [0538] μl = 마이크로리터(들)
- [0539] μm = 마이크로미터(들)
- [0540] mm = 밀리미터(들)
- [0541] Rpm = 분당 회전수
- [0542] SM = 출발 물질
- [0543] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0544] AP = 면적 백분율
- [0545] Equiv. = 당량(들)
- [0546] DMP = 데스-마킨 퍼아이오디난(Dess-Martin periodinane)
- [0547] TMSCl = 트리메틸실릴 클로라이드
- [0548] TBSCl = 3차-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0549] TBSOTf = 트리메틸실릴 트리플루오로메탄설포네이트
- [0550] PhMe = 톨루엔
- [0551] PhNTf₂ = N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포네이미드)
- [0552] S-Phos = 2-디사이클로헥실포스포피노-2',6'-디메톡시바이페닐
- [0553] TFDO = 메틸(트리플루오로메틸)디옥시란
- [0554] TEMPO = 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐옥시
- [0555] DI = 탈이온수
- [0556] 용어 "C-3" 및 "C-28"은 IUPAC 규칙(예시적인 트리테르펜: 베툴린과 관련하여 아래에서 묘사되는 위치)에 따라 번호가 매겨진 트리테르펜 코어의 특정 위치를 언급한다:



[0557]

[0558] 반응식의 일련의 화합물 및 방법의 일반적인 설명을 언급할 때 동일한 넘버링이 유지된다.



[0559]

[0560] 실시예

[0561] 하기 실시예는 상기 일반적으로 기재된 화학식 I의 화합물의 전형적인 합성을 예시한다. 이러한 실시예는 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 발명을 제한하려는 것이 아니다. 시약 및 출발 물질은 당업자에게 용이하게 이용가능하다.

[0562] 화학

[0563] 선택된 실시예의 전형적인 절차 및 특성화:

[0564] 달리 언급되지 않는 한, 용매 및 시약은 상업적 공급원으로부터 얻은 대로 직접 사용되었고, 반응은 질소 대기 하에 수행되었다. 플래시 크로마토그래피는 실리카겔 60(0.040-0.063 입자 크기; EM Science supply) 상에서 수행되었다. ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker DRX-500f 상에 500 MHz로 기록되었다(또는 언급된 대로 Bruker AV 400 MHz, Bruker DPX-300B, 또는 300 MHz에서의 Vzarion Gemini 300). 화학적 이동은 δ TMS = 0에 대해 δ 규모로 ppm으로 보고되었다. 다음의 내부 표준은 하기 용매에서 잔류 양성자에 대해 사용되었다: CDCl₃ (δ_H 7.26), CD₃OD (δ_H 3.30), acetic-d₄ (아세트산 d₄) (δ_H 11.6, 2.07), DMSO 믹스 또는 DMSO-D₆-CDCl₃ (δ_H 2.50 및 8.25) (비 75%:25%), 및 DMSO-D₆ (δ_H 2.50). 다중도 패턴을 설명하기 위해 표준 두문자어가 사용되었다: s(싱글렛), br. s(브로드 싱글렛), d(더블렛), t(트리플렛), q(쿼테트), m(멀티플렛), b(브로드), app(어페런트). 커플링 상수(J)는 헤르츠이다. 모든 액체 크로마토그래피(LC) 데이터는 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 이용하여 Shimadzu LC-10AS 액체 크로마토그래피 상에 기록되며 질량 분광측정(MS) 데이터는 전기분무 모드로 LC에 대한 Micromass Platform을 이용하여 결정되었다.

[0565] LCMS 방법

[0566] LCMS 방법 1:

[0567] 시작 % B = 0

[0568] 최종 % B = 100

[0569] 구매 시간 = 2 min

[0570] 유속 = 1 mL/min

[0571] 파장 = 220 nm

- [0572] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0573] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0574] 컬럼 = Phenomenex C18 2.0 x 30mm 3 μm
- [0575] LCMS 방법 2:
- [0576] 시작 % B = 20
- [0577] 최종 % B = 100
- [0578] 구배 시간 = 3 min
- [0579] 유속 = 0.6 mL/min
- [0580] 파장 = 220 nm
- [0581] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0582] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0583] 컬럼 = Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
- [0584] LCMS 방법 3:
- [0585] 시작 % B = 20
- [0586] 최종 % B = 100
- [0587] 구배 시간 = 2 min
- [0588] 유속 = 0.6 mL/min
- [0589] 파장 = 220 nm
- [0590] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0591] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0592] 컬럼 = Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
- [0593] LCMS 방법 4:
- [0594] 시작 % B = 0
- [0595] 최종 % B = 100
- [0596] 구배 시간 = 4 min
- [0597] 유속 = 0.8 mL/min
- [0598] 파장 = 220 nm
- [0599] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0600] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0601] 컬럼 = Phenomenex C18 2.0 x 50mm 3 μm
- [0602] LCMS 방법 5:
- [0603] 시작 % B = 20
- [0604] 최종 % B = 100
- [0605] 구배 시간 = 3 min

| | |
|--------|---------------------------------------------------|
| [0606] | 유속 = 0.8 mL/min |
| [0607] | 파장 = 220 nm |
| [0608] | 용매 A = 10% MeOH - 90% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0609] | 용매 B = 90% MeOH - 10% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0610] | 컬럼 = Phenomenex C18 2.0 x 50mm 3 μm |
| [0611] | LCMS 방법 6: |
| [0612] | 시작 % B = 20 |
| [0613] | 최종 % B = 100 |
| [0614] | 구배 시간 = 2 min |
| [0615] | 유속 = 0.8 mL/min |
| [0616] | 파장 = 220 nm |
| [0617] | 용매 A = 10% MeOH - 90% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0618] | 용매 B = 90% MeOH - 10% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0619] | 컬럼 = Phenomenex C18 2.0 X 50 mm 3 μm |
| [0620] | LCMS 방법 7: |
| [0621] | 시작 % B = 20 |
| [0622] | 최종 % B = 100 |
| [0623] | 구배 시간 = 2 min |
| [0624] | 유속 = 0.5 mL/min |
| [0625] | 파장 = 220 nm |
| [0626] | 용매 A = 10% MeOH - 90% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0627] | 용매 B = 90% MeOH - 10% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0628] | 컬럼 = Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm |
| [0629] | LCMS 방법 8: |
| [0630] | 시작 % B = 20 |
| [0631] | 최종 % B = 100 |
| [0632] | 구배 시간 = 2 min |
| [0633] | 유속 = 0.8 mL/min |
| [0634] | 파장 = 220 nm |
| [0635] | 용매 A = 10% MeOH - 90% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0636] | 용매 B = 90% MeOH - 10% H ₂ O - 0.1% TFA |
| [0637] | 컬럼 = Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm |
| [0638] | LCMS 방법 9: |
| [0639] | 시작 % B = 0 |

- [0640] 최종 % B = 100
- [0641] 구배 시간 = 2 min
- [0642] 유속 = 1.0 mL/min
- [0643] 파장 = 220 nm
- [0644] 용매 A = 5% MeCN - 95% H₂O - 10 mM 암모늄 아세테이트
- [0645] 용매 B = 95% MeCN - 5% H₂O - 10 mM 암모늄 아세테이트
- [0646] 컬럼 = PHENOMENEX-LUNA C18 2.0 X 30mm 3 μm
- [0647] LCMS 방법 10:
- [0648] 시작 % B = 0
- [0649] 최종 % B = 100
- [0650] 구배 시간 = 4 min
- [0651] 유속 = 0.6 mL/min
- [0652] 파장 = 220 nm
- [0653] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0654] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0655] 컬럼 = Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm
- [0656] LCMS 방법 11:
- [0657] 시작 % B = 0
- [0658] 최종 % B = 100
- [0659] 구배 시간 = 4 min
- [0660] 유속 = 0.8 mL/min
- [0661] 파장 = 220 nm
- [0662] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0663] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0664] 컬럼 = Phenomenex C18 2.0 X 50 mm 3 μm
- [0665] LCMS 방법 12:
- [0666] 시작 % B = 40
- [0667] 최종 % B = 60
- [0668] 구배 시간 = 4 min
- [0669] 유속 = 0.8 mL/min
- [0670] 파장 = 254 nm
- [0671] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0672] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0673] 컬럼 = Xbridge Phenyl 2.1 X 50 mm 2.5 μm

- [0674] LCMS 방법 13:
- [0675] 시작 % B = 35
- [0676] 최종 % B = 100
- [0677] 구배 시간 = 4 min
- [0678] 유속 = 0.8 mL/min
- [0679] 파장 = 220 nm
- [0680] 용매 A = 10% MeOH - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0681] 용매 B = 90% MeOH - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0682] 컬럼 = Phenomenex C18 2.0 X 50 mm 3 μm
- [0683] LCMS 방법 14
- [0684] 조건: 0% B → 100% B, 4분에 걸친 구배; 100% B에서 1분간 유지
- [0685] 용매 A: 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0686] 용매 B: 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0687] 컬럼: Phenomenex Luna C18, 3 mm, 2.0 x 50 mm
- [0688] 유속: 1 mL / min
- [0689] 검출기 파장: 220 nm
- [0690] LCMS 방법 15
- [0691] 조건: 0% B → 100% B, 2분에 걸친 구배; 100% B에서 1분간 유지
- [0692] 용매 A: 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0693] 용매 B: 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0694] 컬럼: Phenomenex Luna C18, 2.0 x 50 mm, 3 μm
- [0695] 유속: 1 mL / min
- [0696] 검출기 파장: 220 nm
- [0697] LCMS 방법 16
- [0698] 시작 %B = 2, 최종 %B = 98, 1.5분에 걸친 구배; 98% B에서 0.5분간 유지
- [0699] 유속 = 0.8 mL / min
- [0700] 검출기 파장 = 220 nm
- [0701] 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA
- [0702] 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA
- [0703] 컬럼 = Waters Aquity UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 um
- [0704] 오븐 시간 = 40℃
- [0705] LCMS 방법 17
- [0706] 시작 %B = 2, 최종 %B = 98, 3분에 걸친 구배; 98% B에서 1분간 유지
- [0707] 유속 = 0.8 mL / min
- [0708] 검출기 파장 = 220 nm

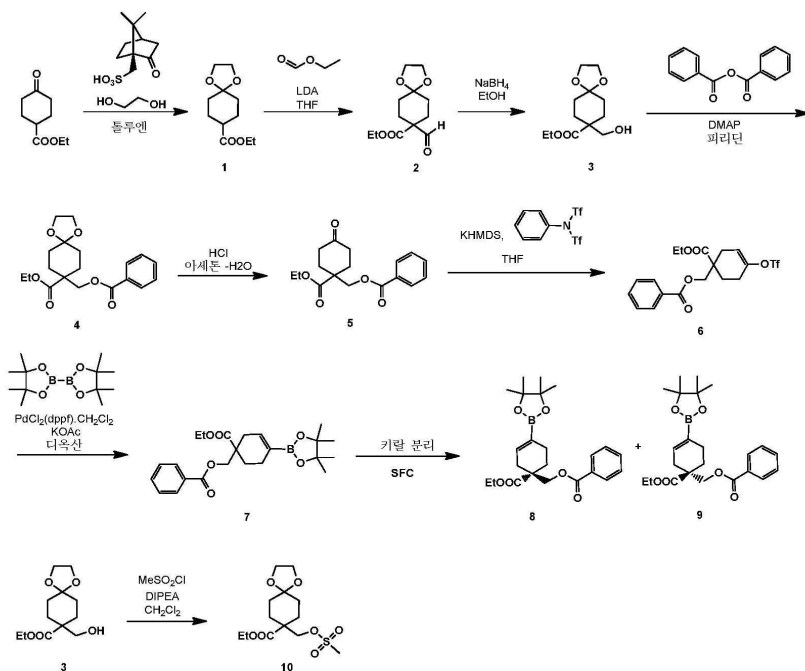
- [0709] 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA
- [0710] 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA
- [0711] 컬럼 = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m
- [0712] 오븐 시간 = 40℃
- [0713] LCMS 방법 18
- [0714] 시작 %B = 0, 최종 %B = 100, 4분에 걸친 구배; 100%B에서 1분간 유지
- [0715] 유속 = 0.8 mL / min
- [0716] 검출기 파장 = 220 nm
- [0717] 용매 A = 95% 물, 5% 아세토니트릴, 10 mM 암모늄 아세테이트
- [0718] 용매 B = 5% 물, 95% 아세토니트릴, 10 mM 암모늄 아세테이트
- [0719] 컬럼 = Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 μ m
- [0720] 오븐 시간 = 40℃
- [0721] LCMS 방법 19
- [0722] 시작 %B = 2, 최종 %B = 98, 4분에 걸친 구배; 98% B에서 1분간 유지
- [0723] 유속 = 0.8 mL / min
- [0724] 검출기 파장 = 220 nm
- [0725] 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA
- [0726] 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA
- [0727] 컬럼 = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m
- [0728] 오븐 시간 = 40℃
- [0729] LCMS 방법 20
- [0730] 시작 %B = 2, 최종 %B = 98, 2분에 걸친 구배; 98% B에서 1분간 유지
- [0731] 유속 = 0.8 mL / min
- [0732] 검출기 파장 = 220 nm
- [0733] 용매 A = 100% 물, 0.05% TFA
- [0734] 용매 B = 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA
- [0735] 컬럼 = Waters Aquity UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m
- [0736] 오븐 시간 = 40℃
- [0737] LCMS 방법 21
- [0738] 시작 %B = 0, 최종 %B = 100, 2분에 걸친 구배; 100%B에서 3분간 유지
- [0739] 유속 = 0.8 mL / min
- [0740] 검출기 파장 = 220 nm
- [0741] 용매 A = 95% 물, 5% 아세토니트릴, 10 mM 암모늄 아세테이트
- [0742] 용매 B = 5% 물, 95% 아세토니트릴, 10 mM 암모늄 아세테이트
- [0743] 컬럼 = Phenomenex Luna C18, 50 x 2 mm, 3 μ m
- [0744] 오븐 시간 = 40℃

- [0745] 분취용 HPLC 방법
- [0746] 분취용 HPLC 방법 1
- [0747] 조건: 30% B → 100% B, 20분에 걸친 구배; 100% B에서 4분간 유지
- [0748] 용매 A: 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0749] 용매 B: 95% 아세트니트릴, 5% 물 0.1% TFA
- [0750] 컬럼: Waters Xbridge 30 x 100 mm, 5 μm
- [0751] 유속: 40 mL/min
- [0752] 검출기 파장: 220 nm
- [0753] 분취용 HPLC 방법 2
- [0754] 조건: 10% B → 100% B, 25분에 걸친 구배
- [0755] 용매 A: 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0756] 용매 B: 95% 아세트니트릴, 5% 물 0.1% TFA
- [0757] 컬럼: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 um
- [0758] 유속: 40 mL/min
- [0759] 검출기 파장: 220 nm
- [0760] 분취용 HPLC 방법 3
- [0761] 조건: 10% B → 100% B, 20분에 걸친 구배; 100% B에서 5분간 유지
- [0762] 용매 A: 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0763] 용매 B: 95% 아세트니트릴, 5% 물 0.1% TFA
- [0764] 컬럼: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 um
- [0765] 유속: 40 mL/min
- [0766] 검출기 파장: 220 nm
- [0767] 분취용 HPLC 방법 4
- [0768] 조건: 30% B → 100% B, 20분에 걸친 구배; 100% B에서 5분간 유지
- [0769] 용매 A: 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0770] 용매 B: 95% 아세트니트릴, 5% 물 0.1% TFA
- [0771] 컬럼: Waters Sunfire 30 x 150 mm, 5 um
- [0772] 유속: 40 mL/min
- [0773] 검출기 파장: 220 nm
- [0774] 분취용 HPLC 방법 5:
- [0775] 시작 % B = 20, 최종 % B = 100, 10분에 걸친 구배, 100% B에서 4분간 유지
- [0776] 유속 = 50 ml/min
- [0777] 파장 = 220
- [0778] 용매 쌍 = 물 - 아세트니트릴- TFA
- [0779] 용매 A = 90% 물 -10% 아세트니트릴-0.1% TFA
- [0780] 용매 B = 10% 물 -90% 아세트니트릴-0.1% TFA

- [0781] 컬럼 = Waters Sunfire C18, 5 μ m, 30 x 150 mm
- [0782] 분취용 HPLC 방법 6
- [0783] 조건: 0% B \rightarrow 100% B, 20분에 걸친 구배
- [0784] 용매 A: 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA
- [0785] 용매 B: 90% 아세트니트릴, 10% 물 0.1% TFA
- [0786] 컬럼: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 μ m
- [0787] 유속: 50 mL/min
- [0788] 검출기 파장: 220 nm
- [0789] 분취용 HPLC 방법 7
- [0790] 조건: 30% B \rightarrow 100% B, 20분에 걸친 구배
- [0791] 용매 A: 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA
- [0792] 용매 B: 90% 아세트니트릴, 10% 물 0.1% TFA
- [0793] 컬럼: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 μ m
- [0794] 유속: 50 mL/min
- [0795] 검출기 파장: 220 nm
- [0796] 분취용 HPLC 방법 8
- [0797] 조건: 20% B \rightarrow 100% B, 15분에 걸친 구배
- [0798] 용매 A: 10% 아세트니트릴, 90% 물, 0.1% TFA
- [0799] 용매 B: 90% 아세트니트릴, 10% 물 0.1% TFA
- [0800] 컬럼: Waters Sunfire C18, 30 x 150 mm, 5 μ m
- [0801] 유속: 50 mL/min
- [0802] 검출기 파장: 220 nm
- [0803] 분취용 MPLC 방법
- [0804] 분취용 MPLC 방법 1
- [0805] 조건: 1 컬럼 부피에 대해 30% B, 7 컬럼 부피에 걸쳐 30%B 내지 80%B 구배, 0.5 컬럼 부피에 대해 80%B 내지 100%B 구배, 2 컬럼 부피에 대해 100%B
- [0806] 용매 A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0807] 용매 B = 95% 아세트니트릴, 5% 물 0.1% TFA
- [0808] 컬럼 = Redi Sep Gold (150 g)
- [0809] 유속 = 60 mL/min
- [0810] 검출기 파장 = 220 nm
- [0811] 분취용 MPLC 방법 2
- [0812] 조건: 1 컬럼 부피에 대해 30% B, 10 컬럼 부피에 걸쳐 30%B 내지 80%B 구배, 2 컬럼 부피에 대해 100%B
- [0813] 용매 A = 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0814] 용매 B = 95% 아세트니트릴, 5% 물 0.1% TFA
- [0815] 컬럼 = Redi Sep Gold (150 g)

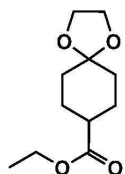
- [0816] 유속 = 60 mL/min
- [0817] 검출기 파장 = 220 nm
- [0818] 분석용 HPLC 방법
- [0819] 분석용 HPLC 방법 1
- [0820] 조건: 10% B → 100% B, 15분에 걸친 구배; 100% B에서 10분간 유지
- [0821] 용매 A: 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA
- [0822] 용매 B: 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA
- [0823] 컬럼: Waters Sunfire C18, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm
- [0824] 유속: 1 mL/min
- [0825] 검출기 파장: 220 nm
- [0826] 분석용 HPLC 방법 2
- [0827] 조건: 10% B → 100% B, 15분에 걸친 구배; 100% B에서 10분간 유지
- [0828] 용매 A: 10% 메탄올, 90% 물, 0.1% TFA
- [0829] 용매 B: 90% 메탄올, 10% 물, 0.1% TFA
- [0830] 컬럼: Waters Xbridge Phenyl, 4.6 x 150 mm, 3.5 mm
- [0831] 유속: 1 mL/min
- [0832] 검출기 파장: 220 nm
- [0833] 분석용 HPLC 방법 3
- [0834] 조건: 10% B → 100% B, 15분에 걸친 구배; 100% B에서 10분간 유지
- [0835] 용매 A: 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0836] 용매 B: 95% 아세트니트릴, 5% 물, 0.1% TFA
- [0837] 컬럼: Waters Sunfire C18, 3.0 x 150 mm, 3.5 um
- [0838] 유속: 0.5 mL / min
- [0839] 검출기 파장: 220 nm
- [0840] 분석용 HPLC 방법 4
- [0841] 조건: 10% B → 100% B, 15분에 걸친 구배; 100% B에서 10분간 유지
- [0842] 용매 A: 5% 아세트니트릴, 95% 물, 0.1% TFA
- [0843] 용매 B: 95% 아세트니트릴, 5% 물, 0.1% TFA
- [0844] 컬럼: Waters Xbridge Phenyl, 3.0 x 150 mm, 3.5 um
- [0845] 유속: 0.5 mL / min
- [0846] 검출기 파장: 220 nm

[0847] 중간체의 제조



[0848]

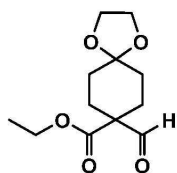
[0849] 중간체 1. 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[0850]

[0851] 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (12.7 g, 75 mmol), 에틸렌 글리콜 (21 ml, 373 mmol), (1S)-(+)-10-캄포설폰산 (0.175 g, 0.75 mmol) 및 무수 톨루엔 (300 mL)의 혼합물을 8시간 동안 딥-스탁 워터 트랩 (Dean-Stark water trap)으로 환류시켰다. 혼합물을 100 mL 포화된 중탄산나트륨 용액으로 켄칭시키고, 격렬하게 교반하였다. 분리된 유기 상을 물 (100 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-15 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일(15.9 g, 99 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.13 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.34 (tt, J=10.4, 4.0 Hz, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0852] 중간체 2. 에틸 8-포르말-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

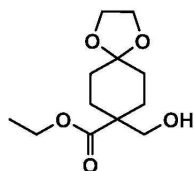


[0853]

[0854] THF (150 mL) 중의 에틸 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (21 g, 98 mmol)의 용액에 -78℃에서 2M LDA (64 mL, 127 mmol)를 적가하였다. 형성된 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 얼음조에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 다시 냉각시키고, 분자체를 첨가하였다. 건조된 에틸 포르메이트 (12 mL, 147 mmol)를 1시간에 걸쳐 서서히 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 반응물을 0.5 N HCl 중의 NH4Cl의 포화된 용액(250 mL)을 적가하여 켄칭시켰다. 혼합물을

EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 0.5 N HCl 중의 NH_4Cl 의 포화된 용액 (200 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-20 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일 (9.3 g, 39 %)로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.54 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 4H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

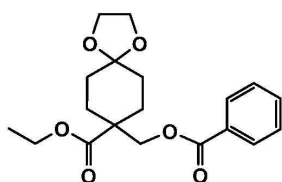
[0855] 중간체 3. 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[0856]

[0857] EtOH (10 mL) 중의 에틸 8-포르밀-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1.0 g, 4.13 mmol)의 용액에 0℃에서 NaBH_4 (0.187 g, 4.95 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭시킨 후, 용해될 때까지 H_2O 로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-25 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일 (0.86 g, 85 %)로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.99 - 3.91 (m, 4H), 3.65 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 1.68 (dd, $J=6.8, 5.5$ Hz, 4H), 1.63 - 1.57 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

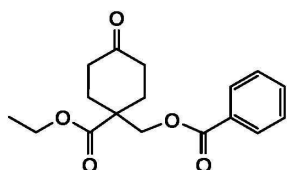
[0858] 중간체 4. 에틸 8-((벤조일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[0859]

[0860] 피리딘 (60 mL) 중의 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (3.0 g, 12.3 mmol)의 용액에 DMAP (0.3 g, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 벤조산 무수물 (3.1 g, 13.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-20 % 헥산/EtOAc으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일 (4.3 g, 100 %)로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.01 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.20 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 4H), 2.36 - 2.23 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[0861] 중간체 5. (1-(에톡시카르보닐)-4-옥소사이클로헥실)메틸 벤조에이트의 제조.

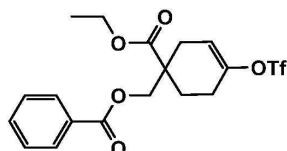


[0862]

[0863] 아세톤 (120 mL) 중의 에틸 8-((벤조일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (4.3 g, 12.4 mmol), 및 0.5N HCl (24.8 mL, 12.4 mmol)의 용액을 50℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na_2CO_3

수용액으로 중화시키고, 부분적으로 진공 하에 농축시켜 아세톤을 제거하였다. 잔류물을 H₂O (50 mL)로 희석시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-30 % 헥산/EtOAc로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일 (3.8 g, 100 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.01 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.28 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.48 (m, 4H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3H).

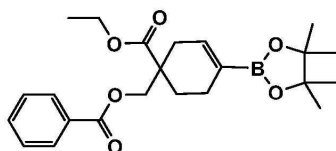
[0864] 중간체 6. (1-(에톡시카르보닐)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



[0865]

[0866] THF (120 mL) 중의 (1-(에톡시카르보닐)-4-옥소사이클로헥실)메틸 벤조에이트 (3.8 g, 12.4 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설포나미드 (4.95 g, 13.8 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 이 용액에 KHMSD (THF 중 1 M) (16.4 mL, 16.4 mmol)를 첨가하였다. 형성된 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH₄Cl 수용액 (50 mL)으로 켄칭시키고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-20 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (3.8 g, 69 %)을 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.00 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.80 (td, J=3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 2H), 4.21 (qd, J=7.1, 2.1 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.59 - 2.27 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H).

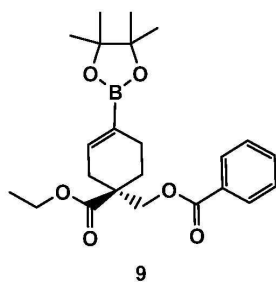
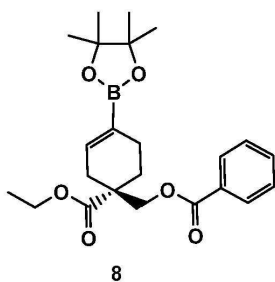
[0867] 중간체 7. (1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



[0868]

[0869] 1,4-디옥산 (80 mL) 중의 (1-(에톡시카르보닐)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (3.8 g, 8.7 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (2.4 g, 9.5 mmol), 포타슘 아세테이트 (2.6 g, 26.0 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가생성물 (0.2 g, 0.260 mmol)의 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 플라스크 탈기 및 질소로의 퍼징의 3회 사이클을 수행하였다. 혼합물을 70℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-20 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (5.8 g, 67 %)을 오일로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.00 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.54 (dt, J=3.6, 1.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J=10.8 Hz, 2H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 3H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0870] 중간체 8 및 9. (S)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 및 (R)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 키랄 분리.



[0871]

[0872]

라세미 혼합물을 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)에 의해 분리시켜 (S)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 및 (R)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트를 얻었다.

[0873]

SFC 실험 상세 정보:

[0874]

컬럼: ChiralCel OJ-H, 30 x 250mm, 5 μ m

[0875]

이동상: 5% MeOH / 95% CO₂

[0876]

압력: 100 bar

[0877]

온도: 40°C

[0878]

유속: 70 mL/min

[0879]

UV: 225 nm

[0880]

주입: 0.50 mL (~100 mg/IPA:ACN:MeOH 중 mL, 2:2:1)

[0881]

분획 수집: Slope & Level (w/ 6 mL/min MeOH 구성):

[0882]

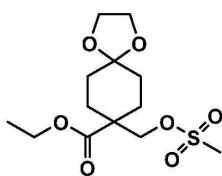
피크 1 윈도우: 3.00' - 4.50;

[0883]

피크 2 윈도우: 3.80; - 7.00;

[0884]

중간체 10. 에틸 8-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

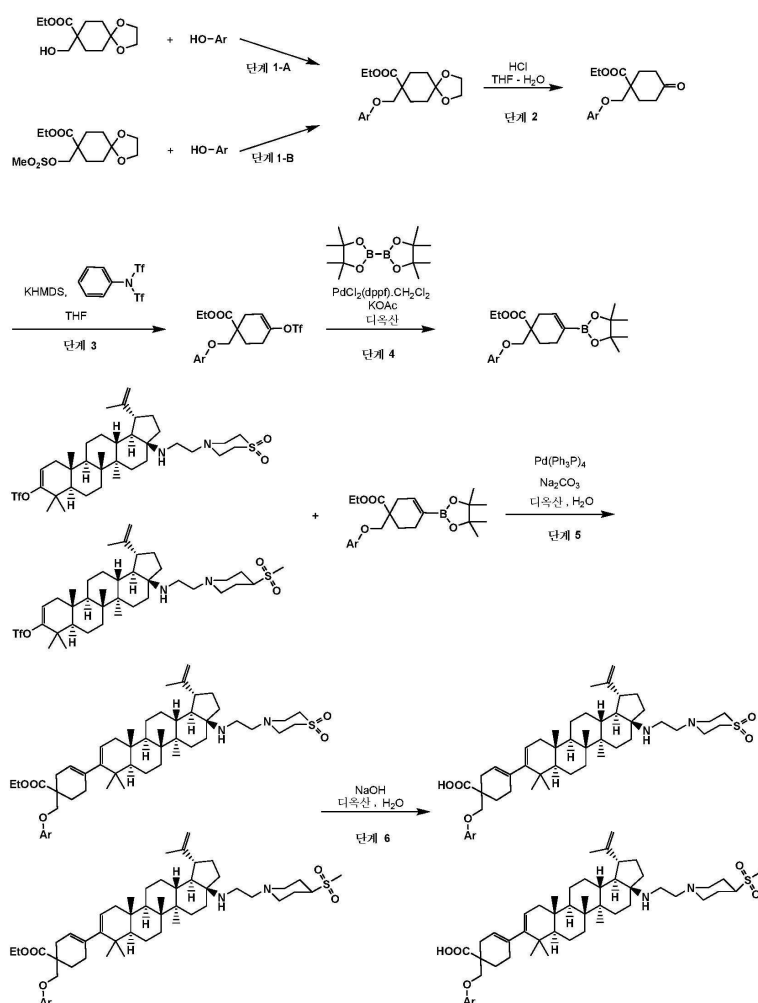


[0885]

[0886]

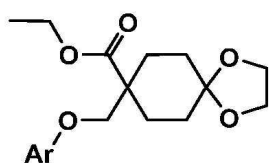
DCM (2 mL) 중의 진공 건조된 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (280 mg, 1.146 mmol)에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.299 mL, 1.719 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 등명한 용액을 냉각될 때까지 얼음조에서 냉각시켰다. 이것에 순수 메탄설포닐 클로라이드 (0.106 mL, 1.375 mmol)를 적가하고, 형성된 용액을 얼음조에서 교반하고, 밤새 RT에 이르게 하였다. 미정제 반응 혼합물을 50% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (304 mg, 82 %)을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.26 - 4.17 (m, 4H), 3.97 - 3.93 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 6H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0887] 일반적인 절차 A: C-3 α -치환된 사이클로헥센카르복실산 유도체의 제조.



[0888]

[0889] 단계 1: 에테르의 제조.

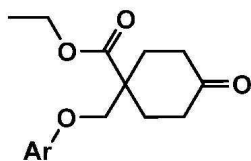


[0890]

[0891] 단계 1-A: THF 중의 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (중간체 3) (1 eq), 반응물 Ar-OH (1 eq) 및 트리페닐포스핀 (1.2 eq)의 용액에 디이소프로필 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (1.2 eq)를 질소 하에 적가하였다. 형성된 용액을 RT에서 1시간 동안 교반한 후, 50℃에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 NH_4Cl 로 희석시키고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 얻었다.

[0892] 단계 1-B: 아세토니트릴 중의 에틸 8-(((메틸설포닐)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (1 eq), 세슘 카르보네이트 (2.15 eq) 및 Ar-OH (3.5 eq)의 혼합물을 85℃에서 48시간 동안 교반하였다. 무기 염을 여과에 의해 제거하고, 여액을 물로 세척하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 얻었다.

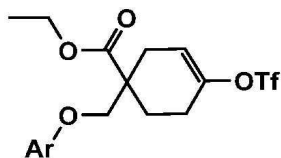
[0893] 단계 2: 케톤의 제조.



[0894]

[0895] 아세톤 중의 단계 1로부터의 생성물 (1 eq) 및 0.5 N HCl (1 eq)의 용액을 50℃에서 1-2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 중화시키고, 부분적으로 진공 하에 농축시켜 아세톤을 제거하였다. 잔류물을 H_2O 로 희석하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 케톤을 얻었다.

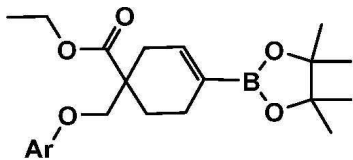
[0896] 단계 3: 트리플레이트의 제조.



[0897]

[0898] THF 중의 단계 2로부터의 케톤 (1 eq) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설폰일)-메탄설폰아미드 (1.1 eq)의 용액에 -78℃에서 KHMDs (THF 중 1 M) (1.3 eq)를 첨가하였다. 형성된 황색 내지 오렌지색 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH_4Cl 수용액으로 킨칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 트리플레이트를 얻었다.

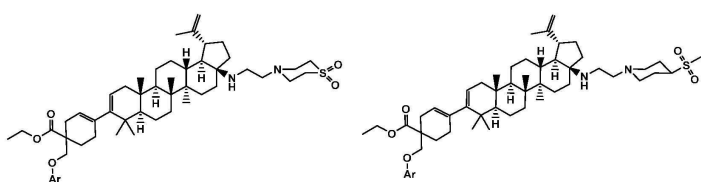
[0899] 단계 4: 보로네이트의 제조.



[0900]

[0901] 압력 용기에서, 1,4-디옥산 중의 단계 3으로부터의 트리플레이트 (1 eq), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.1 eq), KOAc (2.5 eq) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가생성물 (0.03 eq)의 혼합물을 질소로 플러싱(flushing)시키고, 밀봉하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 보로네이트를 얻었다.

[0902] 단계 5: C-3 α-치환된 사이클로헥센카르복실산 에스테르의 제조.

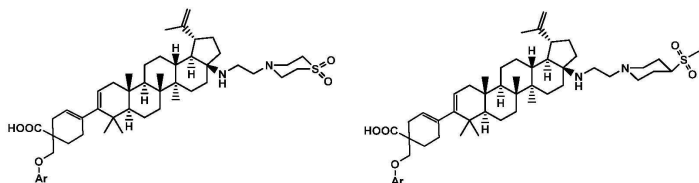


[0903]

[0904] 디옥산 및 H_2O (4:1) 중의 C3-트리플레이트 (1 eq), 단계 4로부터의 보로네이트 (1eq), Na_2CO_3 H_2O (3 eq) 및

$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.06 eq)의 혼합물을 질소로 플러싱시키고, 밀봉하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc과 H_2O 사이에 분배시켰다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 C-3 α-치환된 사이클로헥센카르복실산 에스테르를 얻었다.

[0905] 단계 6: 카르복실산의 제조.

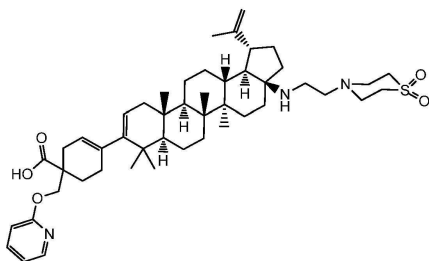


[0906]

[0907] 1,4-디옥산, MeOH 및 1N NaOH (2:1:1) 중의 단계 5로부터의 에스테르의 용액을 60-70℃에서 1-2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다.

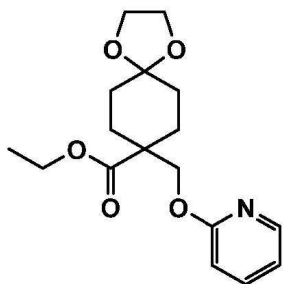
[0908] 실시예 1

[0909] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[0910]

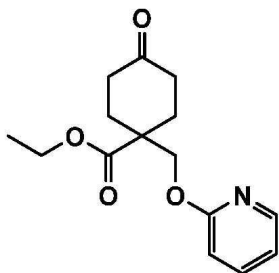
[0911] 단계 1. 에틸 8-((피리딘-2-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[0912]

[0913] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 피리딘-2-올을 사용하여 83% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 6.87 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 6H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC/MS m/z 322.10 ($\text{M}+\text{H}^+$), 1.93 min (LCMS 방법 1).

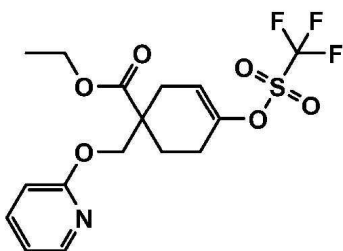
[0914] 단계 2. 에틸 4-옥소-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



[0915]

[0916] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-((피리딘-2-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 99% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.14 (ddd, $J=5.1, 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.74 (dt, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.59 - 2.48 (m, 4H), 2.46 - 2.37 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC/MS m/z 278.05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 1.74 min (LCMS 방법 1).

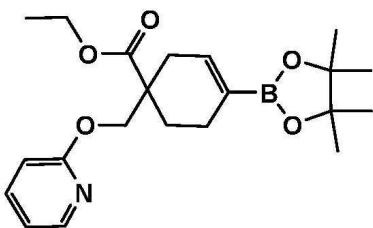
[0917] 단계 3. 에틸 1-((피리딘-2-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[0918]

[0919] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-옥소-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 110% 수율(PhNHTf 함유)로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.14 (ddd, $J=5.0, 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=7.1, 5.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J=8.3, 0.8$ Hz, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.45 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.18 (qd, $J=7.1, 1.3$ Hz, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.56 - 2.25 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.87 (s, 3F). LC/MS m/z 410.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.24 min (LCMS 방법 1).

[0920] 단계 4. 에틸 1-((피리딘-2-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.

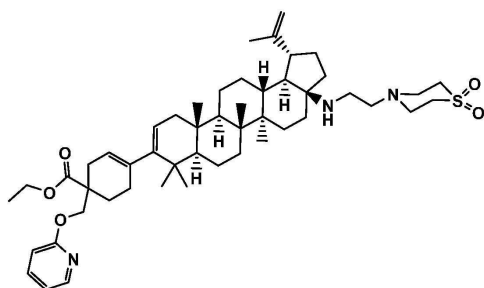


[0921]

[0922] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리딘-2-일옥시)메틸)-

4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 75% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.13 (ddd, J=5.0, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 6.86 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.71 (dt, J=8.4, 0.8 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 4.42 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.14 (qd, J=6.7, 1.4 Hz, 2H), 2.73 (dq, J=18.8, 2.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.27 (s, 6H), 1.26 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS m/z 388.20 (M+H)⁺, 2.22 min (LCMS 방법 1).

[0923] 단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



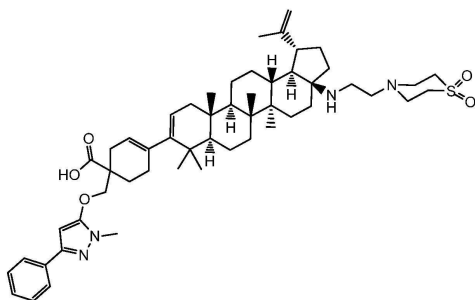
[0924]

[0925] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리딘-2-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 71% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.13 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=8.6, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (ddd, J=7.0, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.14 ((qd, J=6.7, 1.4 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 8H), 2.73 - 2.39 (m, 6H), 2.23 - 0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 9H), 0.89 (s, 3H). LC/MS m/z 830.00 (M+H)⁺, 3.74 min (LCMS 방법 2).

[0926] 단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 32% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.14 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.35 (br. s, 1H), 5.21 - 5.16 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 8H), 2.86 - 2.57 (m, 6H), 2.29 - 0.89 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 802.50 (M+H)⁺, 3.56 min (LCMS 방법 2).

[0927] 실시예 2

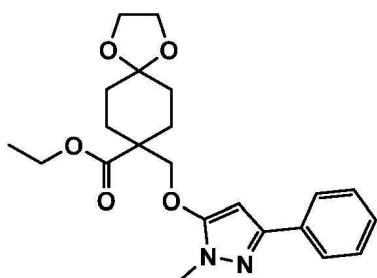
[0928] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[0929]

[0930]

단계 1. 에틸 8-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



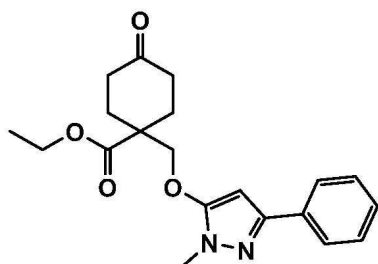
[0931]

[0932]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-올을 사용하여 99% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 6H), 1.31 - 1.26 (m, 3H). LC/MS m/z 401.10 (M+H) $^+$, 2.17 min (LCMS 방법 1).

[0933]

단계 2. 에틸 1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로hexan-1-카르복실레이트의 제조.



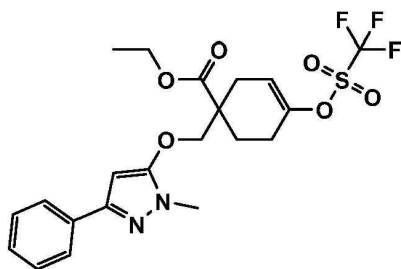
[0934]

[0935]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 81% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.28 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC/MS m/z 357.15 (M+H) $^+$, 1.99 min (LCMS 방법 1).

[0936]

단계 3. 에틸 1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로hex-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



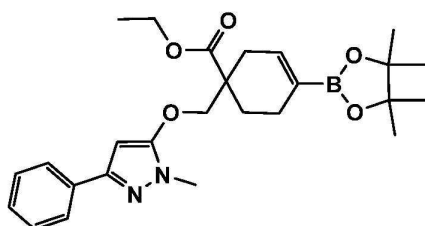
[0937]

[0938]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 68% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 - 7.29 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.83 - 5.79 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.25 (m, 4H), 2.00 (ddd, J=13.7, 7.8, 6.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 489.20 (M+H) $^+$, 2.30 min (LCMS 방법 1).

[0939]

단계 4. 에틸 1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



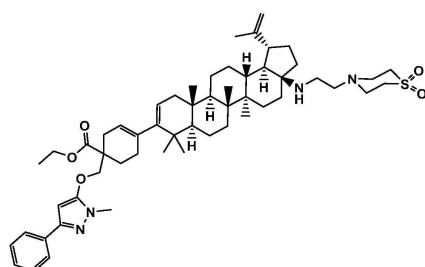
[0940]

[0941]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 68% 수율로 왁스로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.75 - 7.71 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, J=7.5 Hz, 1H), 6.57 - 6.53 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.32 - 2.12 (m, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.27 (s, 12H), 1.23 (t, J=7.0 Hz 3H). LC/MS m/z 467.30 (M+H) $^+$, 3.58 min (LCMS 방법 2).

[0942]

단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[0943]

[0944]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라

줄-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 59% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 8H), 2.74 - 2.43 (m, 6H), 2.32 - 1.02 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 9H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 909.60 (M+H) $^+$, 3.89 min (LCMS 방법 2).

[0945]

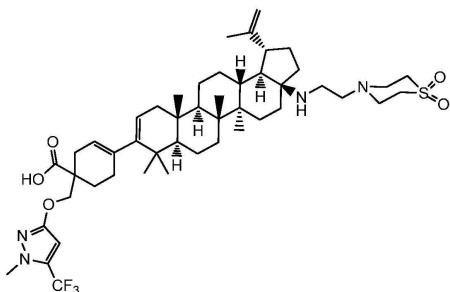
단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-3-페닐-1H-피라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 81% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.20 - 3.04 (m, 8H), 2.92 - 2.61 (m, 6H), 2.24 - 1.10 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS m/z 881.55 (M+H) $^+$, 3.77 min (LCMS 방법 2).

[0946]

실시예 3

[0947]

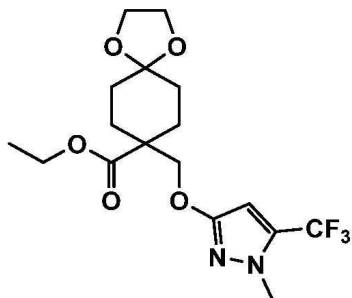
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[0948]

[0949]

단계 1. 에틸 8-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[0950]

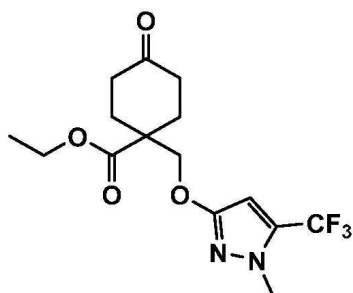
[0951]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-올을 사용하여 86% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.99 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (t, J=3.0 Hz, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 2H),

1.78 - 1.64 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS m/z 393.05 (M+H)⁺, 2.18 min (LCMS 방법 1).

[0952]

단계 2. 에틸 1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



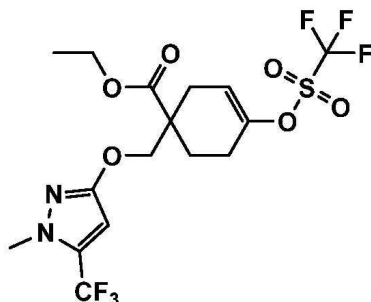
[0953]

[0954]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 98% 수율로 오일로써 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.99 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.59 - 2.34 (m, 6H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.28 (t, J=6.8 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -60.88 (s, 3F). LC/MS m/z 349.15 (M+H)⁺, 2.08 min (LCMS 방법 1).

[0955]

단계 3. 에틸 1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



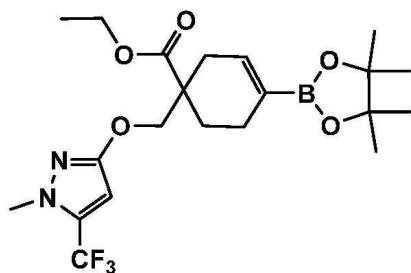
[0956]

[0957]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 70% 수율로 오일로써 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.99 (s, 1H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 4H), 3.81 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.55 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -60.89 (s, 3F), -73.88 (s, 3F). LC/MS m/z 481.10 (M+H)⁺, 2.32 min (LCMS 방법 1).

[0958]

단계 4. 에틸 1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



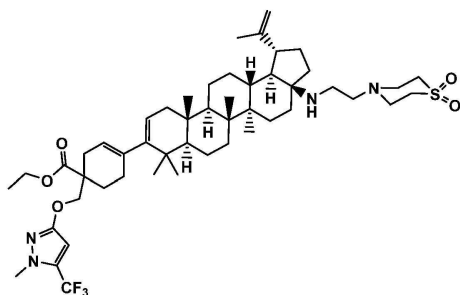
[0959]

[0960]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 79% 수율로 왁스로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.55 - 6.51 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.19 - 4.13 (m, 3H), 3.81 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.69 (dq, J=19.1, 2.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -60.84 (s, 3F). LC/MS m/z 481.13 (M+Na)⁺, 2.41min (LCMS 방법 1).

[0961]

단계 5. 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[0962]

[0963]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 88% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.98 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.29 - 4.09 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.12 - 3.00 (m, 8H), 2.79 - 2.46 (m, 6H), 2.24 - 0.88 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 - 0.89 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -60.83 (s, 3F). LC/MS m/z 901.50 (M+H)⁺, 3.89 min (LCMS 방법 2).

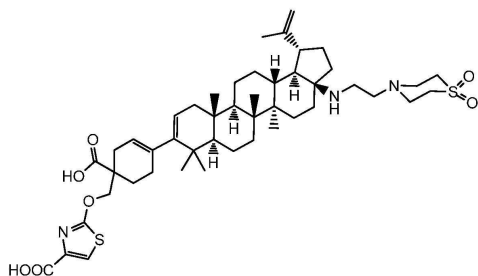
[0964]

단계 6. 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 56% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.00 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.14 - 2.99 (m, 8H), 2.76 - 2.54 (m, 6H), 2.23 - 1.04 (m, 27H),

1.69 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -60.81 (s, 3F). LC/MS m/z 873.45 (M+H) $^{+}$, 3.73 min (LCMS 방법 2).

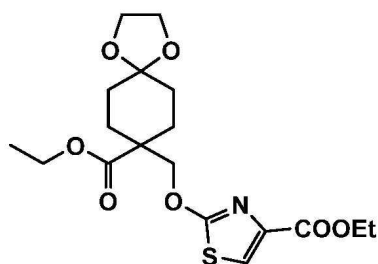
[0965] 실시예 4

[0966] 2-((1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실산의 제조.



[0967]

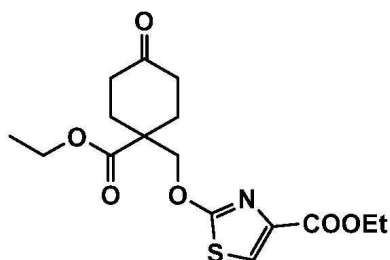
[0968] 단계 1. 에틸 2-((8-(에톡시카르보닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트의 제조.



[0969]

[0970] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 2-하이드록시티아졸-4-카르복실레이트를 사용하여 추가 정제 없이 오일로서 제조하였다. LC/MS m/z 400.30 (M+H) $^{+}$, 2.18 min (LCMS 방법 1).

[0971] 단계 2. 에틸 2-((1-(에톡시카르보닐)-4-옥소사이클로헥실)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트의 제조.

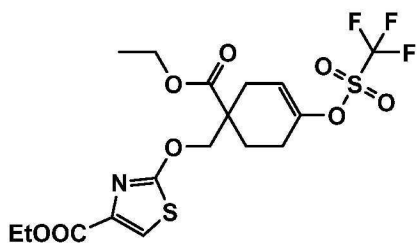


[0972]

[0973] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 미정제 에틸 2-((8-(에톡시카르보닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트를 사용하여 26% 수율(2단계에 걸쳐 계산된 수율)로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.61 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.26 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0974] 단계 3. 에틸 2-((1-(에톡시카르보닐)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아

줄-4-카르복실레이트의 제조.



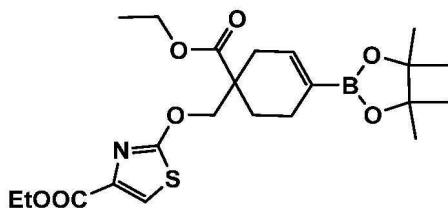
[0975]

[0976]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 2-((1-(에톡시카르보닐)-4-옥소사이클로헥실)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트를 사용하여 40% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.60 (s, 1H), 5.80 - 5.76 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.19 (qd, $J=7.1, 0.8$ Hz, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.23 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.84 (s, 3F). LC/MS m/z 488.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.41 min (LCMS 방법 1).

[0977]

단계 4. 에틸 2-((1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트의 제조.



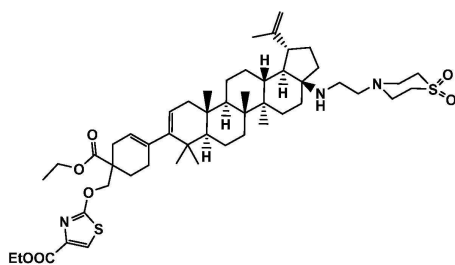
[0978]

[0979]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 2-((1-(에톡시카르보닐)-4-(((트리플루오로메틸)실포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트를 사용하여 57% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.58 (s, 1H), 6.54 - 6.49 (m, 1H), 4.64 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.68 (dq, $J=19.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, $J=7.0$ Hz, 3H). LC/MS m/z 466.30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.42 min (LCMS 방법 1).

[0980]

단계 5. 에틸 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트의 제조.



[0981]

[0982]

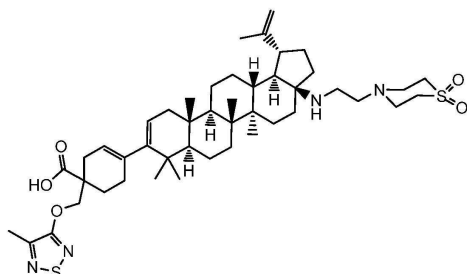
표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 2-((1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트를 사용

하여 79% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.58 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.60 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.37 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.12 - 2.96 (m, 8H), 2.74 - 2.41 (m, 6H), 2.21 - 0.86 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.96 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 908.60 (M+H)⁺, 3.05 min (LCMS 방법 3).

[0983] 단계 6. 2-((1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 2-((4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실레이트를 사용하여 85% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.49 (s, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 3.27 - 3.06 (m, 11H), 2.99 - 2.96 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 1.04 (m, 27H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 - 0.96 (m, 6H), 0.92 (s, 3H). LC/MS m/z 852.50 (M+H)⁺, 2.86 min (LCMS 방법 3).

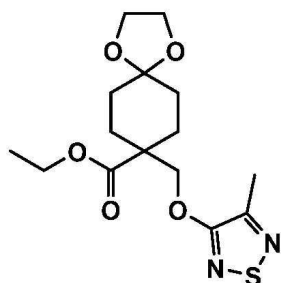
[0984] 실시예 5

[0985] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[0986]

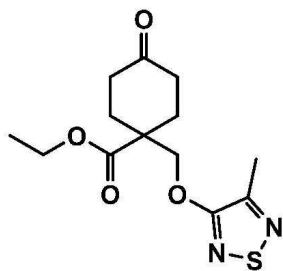
[0987] 단계 1. 에틸 8-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[0988]

[0989] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-올을 사용하여 64% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.43 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 343.20 (M+H)⁺, 2.17 min (LCMS 방법 1).

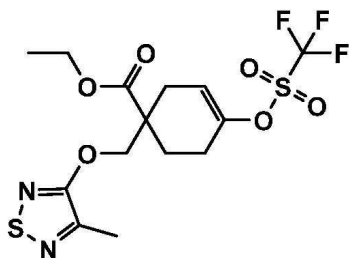
[0990] 단계 2. 에틸 1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



[0991]

[0992] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 81% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.51 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.38 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 299.20 (M+H)⁺, 1.94 min (LCMS 방법 1).

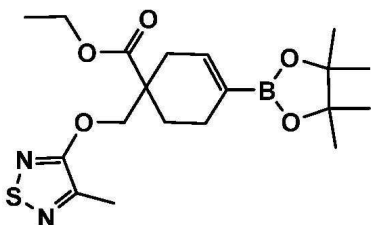
[0993] 단계 3. 에틸 1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[0994]

[0995] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 60% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.52 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.27 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 431.15 (M+H)⁺, 2.41 min (LCMS 방법 1).

[0996] 단계 4. 에틸 1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



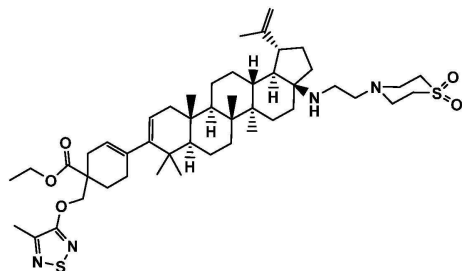
[0997]

[0998] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 74% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.16 (qd, J=7.1, 1.1 Hz, 2H), 2.71 (dq, J=19.1, 3.3 Hz, 1H), 2.35 (s,

3H), 2.31 - 2.17 (m, 3H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.26 (s 12H), 1.21 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS m/z 409.25 (M+H)⁺, 2.45 min (LCMS 방법 1).

[0999]

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



[1000]

[1001]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 73% 수율로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.17 - 3.00 (m, 8H), 2.98 - 2.59 (m, 6H), 2.23 - 0.82 (m, 27H), 2.35 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 851.55 (M+H)⁺, 3.07 min (LCMS 방법 3).

[1002]

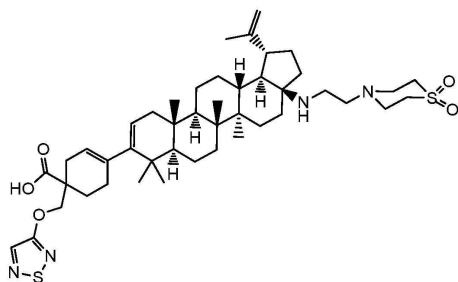
단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((4-메틸-1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 53% 수율로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 3.24 - 2.98 (m, 9H), 2.89 - 2.51 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 2.22 - 0.97 (m, 27H), 1.15 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 - 0.89 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 823.55 (M+H)⁺, 2.85 min (LCMS 방법 3).

[1003]

실시예 6

[1004]

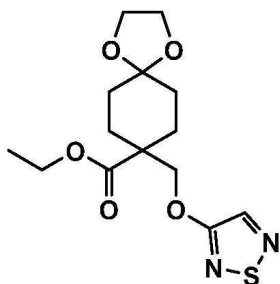
1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1005]

[1006]

단계 1. 에틸 8-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



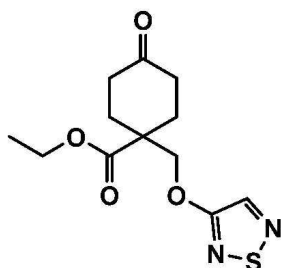
[1007]

[1008]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1,2,5-티아디아졸-3-올을 사용하여 92% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.97 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 329.20 (M+H) $^+$, 2.07 min (LCMS 방법 1).

[1009]

단계 2. 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



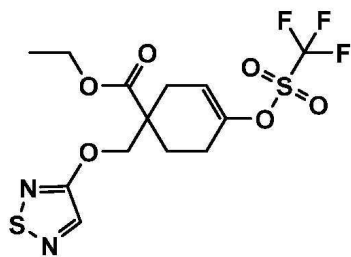
[1010]

[1011]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 80% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.99 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.50 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS m/z 285.15 (M+H) $^+$, 1.85 min (LCMS 방법 1).

[1012]

단계 3. 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



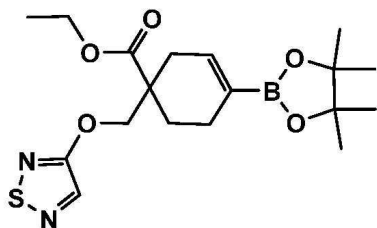
[1013]

[1014]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 34% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.99 (s, 1H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 4.55 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.20 (qd, J=7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.57 - 2.25 (m, 4H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 417.10 (M+H) $^+$, 2.37 min (LCMS 방법 1).

[1015]

단계 4. 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



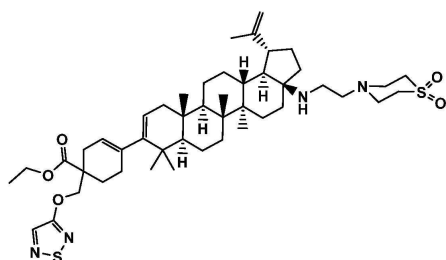
[1016]

[1017]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 69% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.96 (s, 1H), 6.56 - 6.52 (m, 1H), 4.54 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.16 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.71 (dq, J=18.9, 3.4 Hz, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 395.30 (M+H) $^+$, 2.40 min (LCMS 방법 1).

[1018]

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



[1019]

[1020]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 76% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.97 (s,

1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.16(q, J=7.5 Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 8H), 2.76 - 2.43 (m, 6H), 2.22 - 0.82 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 837.55 (M+H)⁺, 3.08 min (LCMS 방법 3).

[1021]

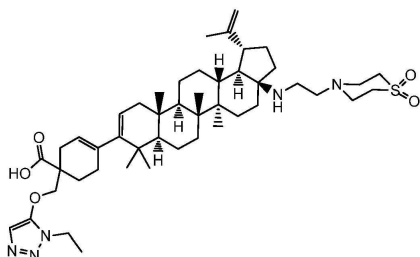
단계 6. 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1,2,5-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 56% 수율로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.98 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 2H), 3.23 - 3.00 (m, 8H), 2.90 - 2.53 (m, 6H), 2.28 - 0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 809.50 (M+H)⁺, 2.90 min (LCMS 방법 3).

[1022]

실시예 7

[1023]

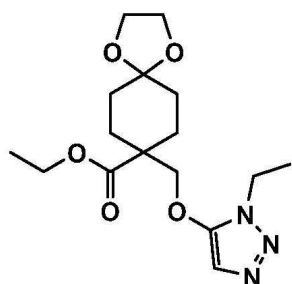
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1024]

[1025]

단계 1. 에틸 8-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.

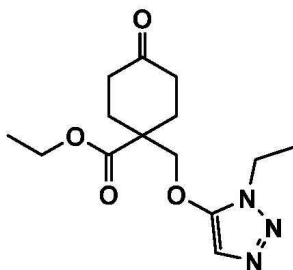


[1026]

[1027]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-B에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-올을 사용하여 56% 수율로 오일로서 제조하였다. ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.07 (s, 1H), 4.19 (q, J=7.1 Hz, 3H), 4.17 (q, J=7.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 6H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 340.25 (M+Na)⁺, 1.91 min (LCMS 방법 1).

[1028] 단계 2. 에틸 1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.

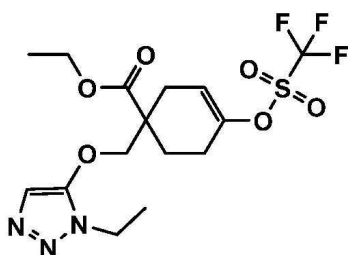


[1029]

[1030] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 86% 수율로 오일로서 제조하였다.

^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.09 (s, 1H), 4.26 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.18 (q, J=7.5 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.45 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 296.25 (M+H)⁺, 1.62 min (LCMS 방법 1).

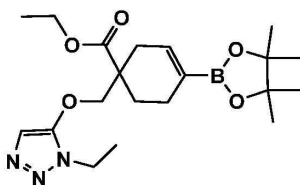
[1031] 단계 3. 에틸 1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1032]

[1033] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 35% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.09 (s, 1H), 5.82 - 5.78 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 6H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.60 - 2.24 (m, 4H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.44 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.82 (s, 3F). LC/MS m/z 428.20 (M+H)⁺, 2.15 min (LCMS 방법 1).

[1034] 단계 4. 에틸 1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.

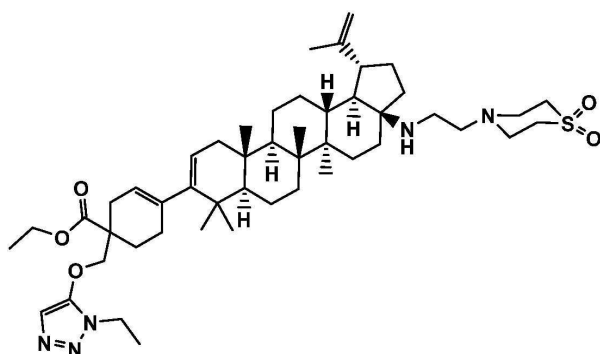


[1035]

[1036] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 57% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.07 (s, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 6H), 2.69 (dq, J=19.0, 2.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 3H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.27 (s, 12H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 406.20 (M+H)⁺, 2.22 min (LCMS 방법 1).

[1037] 단계 5. 에틸

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1038]

[1039]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 90% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.07 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 6H), 3.11 - 2.97 (m, 8H), 2.71 - 2.42 (m, 6H), 2.24 - 0.86 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.42 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 848.60 (M+H) $^+$, 2.74 min (LCMS 방법 3).

[1040]

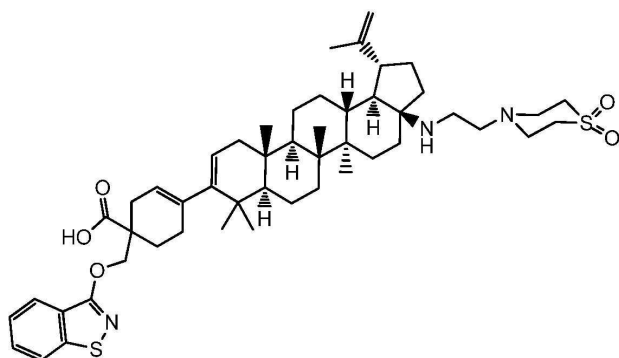
단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-에틸-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 61% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.10 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.16 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 8H), 2.82 - 2.55 (m, 6H), 2.24 - 1.00 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.43 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 820.55 (M+H) $^+$, 2.86 min (LCMS 방법 3).

[1041]

실시예 8

[1042]

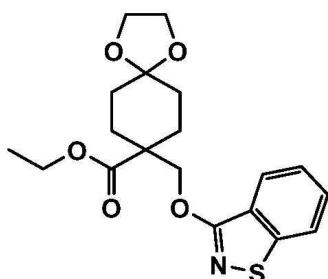
1-(벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1043]

[1044]

단계 1. 에틸 8-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



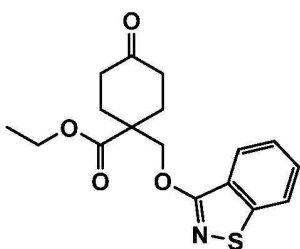
[1045]

[1046]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-B에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 벤조[d]이소티아졸-3(2H)-온을 사용하여 26% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.88 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=8.2, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.39 (td, $J=7.5, 0.8$ Hz, 1H), 4.63 - 4.59 (m, 2H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.97 (t, $J=2.6$ Hz, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 6H), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). LC/MS m/z 378.25 ($M+H$) $^+$, 4.17 min (LCMS 방법 4).

[1047]

단계 2. 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-옥소사이클로hexan-1-카르복실레이트의 제조.



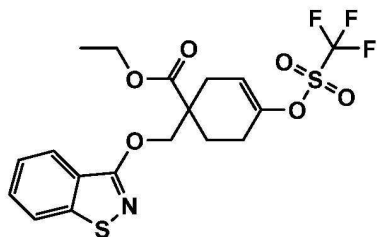
[1048]

[1049]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 88% 수율로 왁스로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.87 (dt, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (dt, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J=8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.66 - 2.51 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC/MS m/z 334.20 ($M+H$) $^+$, 2.31 min (LCMS 방법 1).

[1050]

단계 3. 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로hex-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



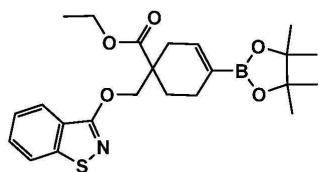
[1051]

[1052]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 64% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.86 (dt, $J=8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (dt, $J=8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 5.83 - 5.79 (m, 1H), 4.68 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.20 (qd, $J=7.2, 2.1$ Hz, 2H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.59 - 2.32 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.83 (s, 3F). LC/MS m/z 466.15 (M+H) $^+$, 2.51 min (LCMS 방법 1).

[1053]

단계 4. 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



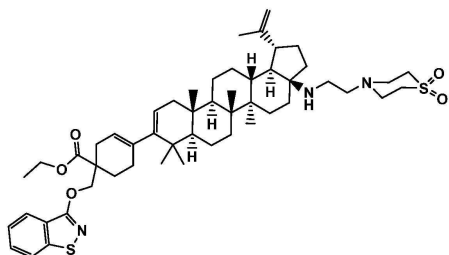
[1054]

[1055]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 61% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.85 (dt, $J=7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.76 (dt, $J=8.2, 0.8$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 6.58 - 6.54 (m, 1H), 4.66 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.16 (qd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 2H), 2.76 (dq, $J=18.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.28 - 1.25 (m, 12H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). LC/MS m/z 444.25 (M+H) $^+$, 2.58 min (LCMS 방법 1).

[1056]

단계 5. 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1057]

[1058]

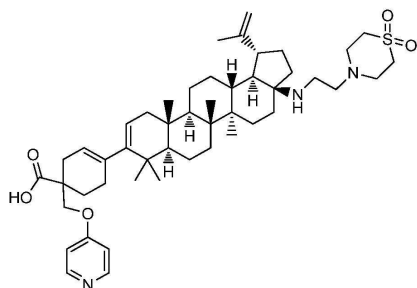
표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여

47% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.87 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.19 - 4.16 (m, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 8H), 2.79 - 2.36 (m, 6H), 2.28 - 0.83 (27H), 1.70 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.99 - 0.95 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 886.55 (M+H)⁺, 3.07 min (LCMS 방법 3).

[1059] 단계 6. 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((벤조[d]이소티아졸-3-일옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 21% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.20 (br. s., 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 2H), 3.34 - 2.52 (m, 14H), 2.33 - 1.00 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 858.50 (M+H)⁺, 2.88 min (LCMS 방법 3).

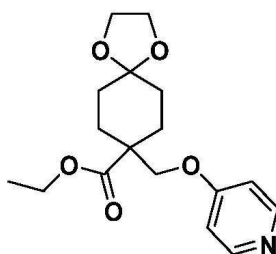
[1060] 실시예 9

[1061] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1062]

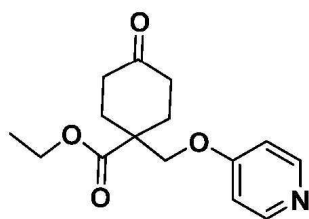
[1063] 단계 1. 에틸 8-((피리딘-4-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1064]

[1065] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 4-하이드록시피리딘을 사용하여 77% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.46 - 8.41 (m, 2H), 6.81 - 6.77 (m, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 4H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 322.05 (M+H)⁺, 2.26 min (LCMS 방법 11).

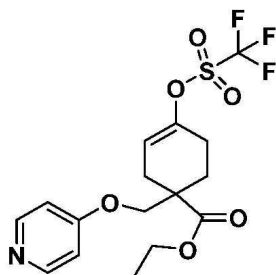
[1066] 단계 2. 에틸 4-옥소-1-((피리딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



[1067]

[1068] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-((피리딘-4-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 64% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.27 - 8.23 (m, 2H), 6.67 - 6.62 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.92 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 4H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.07 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 278.05 (M+H) $^+$, 0.81 min (LCMS 방법 8).

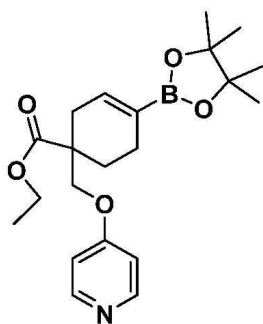
[1069] 단계 3. 에틸 1-((피리딘-4-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1070]

[1071] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-옥소-1-((피리딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 66% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.47 - 8.44 (m, 2H), 6.83 - 6.79 (m, 2H), 5.82 (t, J=4.1 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.17 - 4.07 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 410.00 (M+H) $^+$, 1.92 min (LCMS 방법 8).

[1072] 단계 4. 에틸 1-((피리딘-4-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



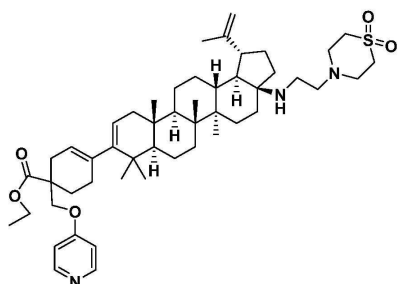
[1073]

[1074] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리딘-4-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 59% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.33 - 8.30 (m, 2H), 6.73 - 6.69 (m, 2H), 6.46 (br. s., 1H), 4.10 - 4.04

(m, 2H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 2.63 (dd, J=19.2, 2.9 Hz, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 2H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 2H), 1.17 (s, 12H), 1.11 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 388.10 (M+H)⁺, 1.90 min (LCMS 방법 8).

[1075] 단계 5. 에틸

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



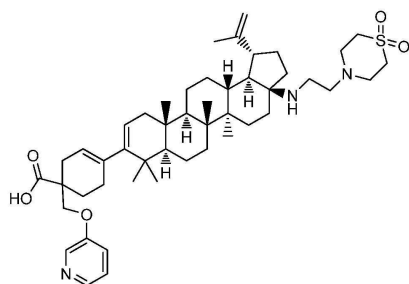
[1076]

[1077] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리딘-4-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보볼란-2-일)사이클로헥스-3-엔카복실레이트를 사용하여 34% 수율로 제조하였다. LC/MS: m/e 831.45 (M+H)⁺, 2.54 min (LCMS 방법 3). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.42 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J=6.3 Hz, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 5H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.62 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.17 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.16 - 0.99 (m, 3H), 0.99 - 0.93 (m, 6H), 0.93 - 0.87 (m, 3H), 0.87 - 0.81 (m, 3H).

[1078] 단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일 반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사 용하여 47% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.33 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J=5.5 Hz, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.24 - 3.00 (m, 8H), 2.94 - 2.72 (m, 5H), 2.66 (d, J=18.1 Hz, 1H), 2.37 - 1.97 (m, 8H), 1.97 - 1.78 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.21 (m, 14H), 1.16 (s, 3H), 1.20 - 1.08 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). LC/MS: m/e 802.45 (M+H)⁺, 2.50 min (LCMS 방법 3).

[1079] 실시예 10

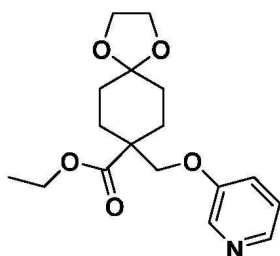
[1080] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1081]

[1082]

단계 1. 에틸 8-((피리딘-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



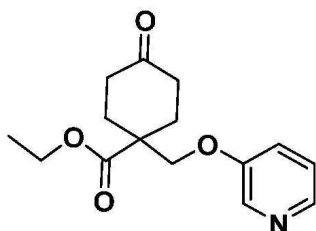
[1083]

[1084]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 3-하이드록시피리딘을 사용하여 84% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.30 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J=4.4$, 1.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.21 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.00 - 3.93 (m, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 6H), 1.32 - 1.22 (m, 3H). LC/MS: m/e 322.10 ($M+H$) $^+$, 2.534 min (LCMS 방법 11).

[1085]

단계 2. 에틸 4-옥소-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



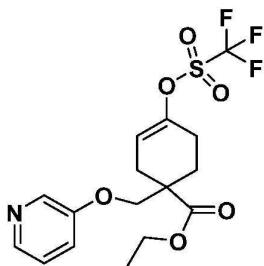
[1086]

[1087]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-((피리딘-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 47.8% 수율로 제조하였다. LCMS: m/e 279.00 ($M+H$) $^+$, 2.079 min (LCMS 방법 8). ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.22 (dd, $J=2.6$, 0.9 Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=4.3$, 1.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.07 - 4.04 (m, 2H), 2.55 - 2.41 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[1088]

단계 3. 에틸 1-((피리딘-3-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



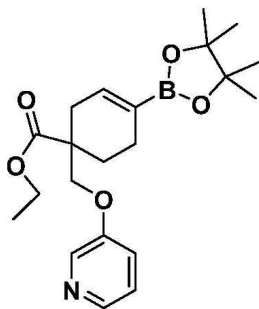
[1089]

[1090]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-옥소-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 51.9% 수율로 제조하였다. LCMS: m/e 410.00 (M+H)⁺, 1.983 min (LCMS 방법 8). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.26 - 8.21 (m, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.78 - 5.70 (m, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 3H).

[1091]

단계 4. 에틸 1-((피리딘-3-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



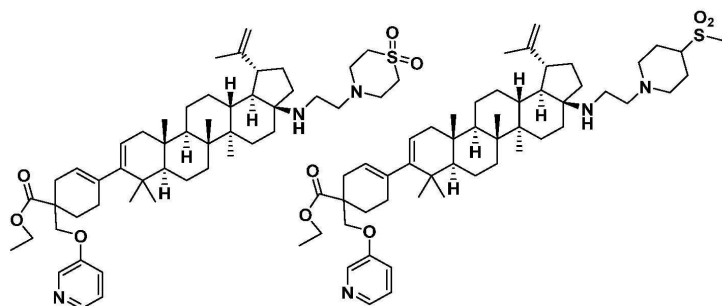
[1092]

[1093]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리딘-3-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 88% 수율로 제조하였다. LCMS: m/e 388.10 (M+H)⁺, 1.986 min (LCMS 방법 8). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.20 (dd, J=2.4, 0.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 1H), 2.26 - 2.03 (m, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.20 - 1.18 (m, 12H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1094]

단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 및 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1095]

[1096]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리딘-3-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 각각 26.4% 및 28.4% 수율로 제조하였다. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 경우: LCMS: m/e 830.50 (M+H)⁺, 2.363 min (LCMS 방법 8). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=4.0, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.15 - 4.09 (m, 4H), 3.14 - 2.96 (m, 8H), 2.91 - 2.48 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 2.29 - 1.00 (m, 30H), 0.97 - 0.89 (m, 9H), 0.86 - 0.81 (m, 3H).

[1097]

에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 경우: LCMS: m/e 858.55 (M+H)⁺, 2.454 min (LCMS 방법 8). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.28 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J=4.0, 1.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 4H), 3.11 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.2.74 - 2.38 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 2.27 - 0.78 (m, 47H).

[1098]

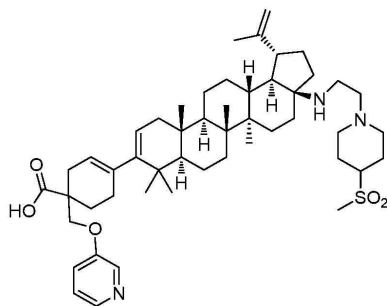
단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 68.1% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.23 (br. s., 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 3.16 - 2.99 (m, 8H), 2.89 - 2.57 (m, 6H), 2.33 - 1.79 (m, 9H), 1.68 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.75 - 0.81 (m, 18H). LC/MS: m/e 802.45 (M+H)⁺, 2.346 min (LCMS 방법 8).

[1099]

실시예 11

[1100]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1101]

[1102]

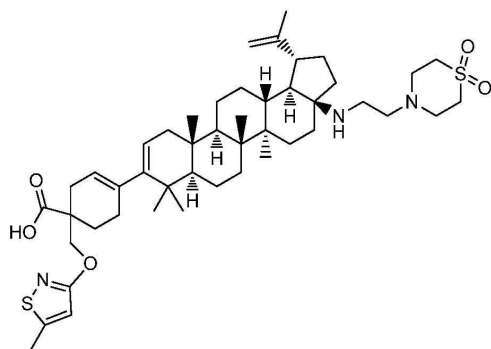
표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(4-(메틸설포닐)피페리딘-1-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 4.02% 수율로 제조하였다. LCMS: m/e 830.50 (M+H)⁺, 2.367 min (LCMS 방법 8). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.31 (s, 1H), 8.20 (t, J=2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.3 Hz, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.16 (br. s., 2H), 3.13 (t, J=10.2 Hz, 2H), 2.92 - 2.59 (m, 9H), 2.48 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.78 (m, 15H), 1.68 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 1.71 - 0.77 (m, 18H).

[1103]

실시예 12

[1104]

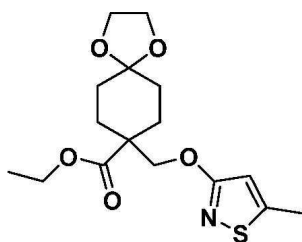
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조



[1105]

[1106]

단계 1. 에틸 8-((이소티아졸-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



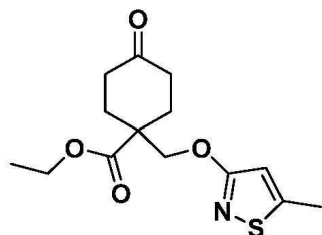
[1107]

[1108]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 5-메틸이소티아졸-3-올을 사용하여 69% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.32 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.37 (br. s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.47 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.28 - 2.21 (m, 2H), 1.76 - 1.63 (m,

6H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342.10 (M+H)⁺, 3.67 min (LCMS 방법 11).

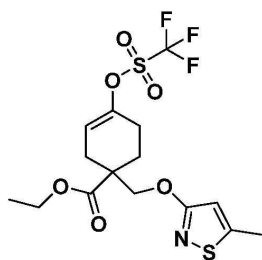
[1109] 단계 2. 에틸 1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로hex산-1-카르복실레이트의 제조.



[1110]

[1111] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 87% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.34 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS: m/e 298.05 (M+H)⁺, 2.20 min (LCMS 방법 8).

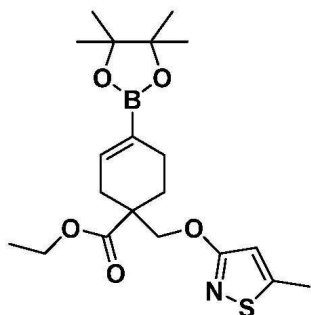
[1112] 단계 3. 에틸 1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로hex스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1113]

[1114] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로hex산카르복실레이트를 사용하여 87% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.31 (s, 1H), 5.74 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.79 (dd, J=17.8, 2.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.43 - 2.17 (m, 4H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.22 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 430.2 (M+H)⁺, 2.20 min.

[1115] 단계 4. 에틸 1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로hex스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.

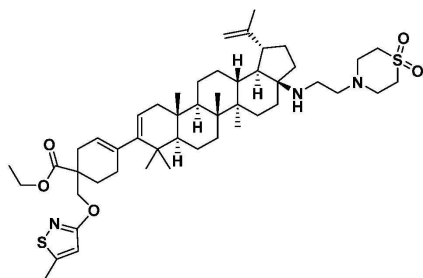


[1116]

[1117] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로hex스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 32% 수율로 제

조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.51 - 6.45 (m, 1H), 6.26 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.42 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.22 - 2.12 (m, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.22 (d, J=2.0 Hz, 12H), 1.16 (t, J=7.2 Hz, 3H).

- [1118] 단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.

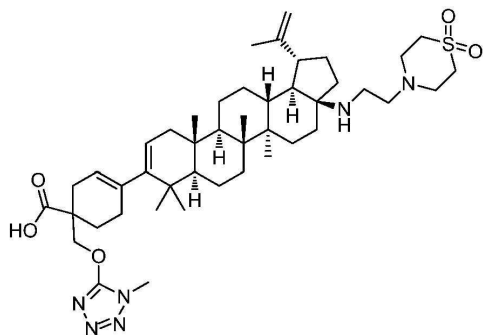


- [1119]
- [1120] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 43% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.30 (d, J=1.0 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.58 (d, J=1.5 Hz, 2H), 4.49 - 4.43 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 4.17 - 4.12 (m, 2H), 3.13 - 2.96 (m, 8H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 1H), 2.46 (d, J=1.0 Hz, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 8H), 2.10 - 1.97 (m, 3H), 1.96 - 1.65 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.64 - 1.37 (m, 7H), 1.37 - 1.23 (m, 6H), 1.20 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.16 - 0.98 (m, 5H), 0.98 - 0.81 (m, 9H). LC/MS: m/e 850.55 (M+H)⁺, 2.99 min (LCMS 방법 3).

- [1121] 단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 36% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.36 (d, J=0.8 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.30 - 5.10 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=10.0, 3.5 Hz, 1H), 3.39 (d, J=12.3 Hz, 1H), 3.28 - 2.87 (m, 11H), 2.86 - 2.57 (m, 2H), 2.49 (d, J=0.8 Hz, 3H), 2.31 - 1.83 (m, 12H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.23 (m, 13H), 1.16 (s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (m, 3H), 0.93 (m, 3H), 0.88 (s, 3H). LC/MS: m/e 822.60 (M+H)⁺, 2.83 min (LCMS 방법 3).

- [1122] 실시예 13

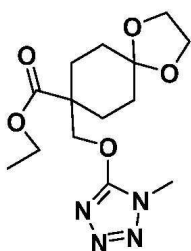
- [1123] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조



[1124]

[1125]

단계 1. 에틸 8-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



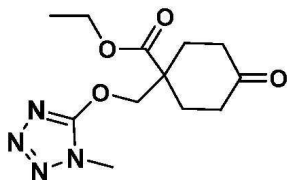
[1126]

[1127]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-메틸-1H-테트라졸-5-올을 사용하여 82% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.57 (s, 2H), 4.18 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.92 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 327.20 (M+H) $^+$, 2.15 min (LCMS 방법 3).

[1128]

단계 2. 에틸 1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



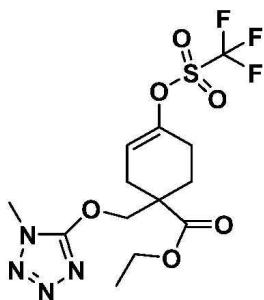
[1129]

[1130]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 91% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.67 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.61 - 2.36 (m, 6H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 283.15 (M+H) $^+$, 3.01 min (LCMS 방법 10).

[1131]

단계 3. 에틸 1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



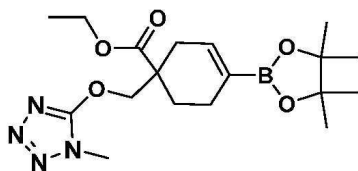
[1132]

[1133]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 29% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.80 - 5.72 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.50 - 2.23 (m, 4H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 415.25 (M+H) $^+$, 2.51 min (LCMS 방법 3).

[1134]

단계 4. 에틸 1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



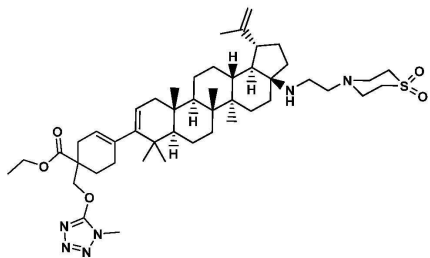
[1135]

[1136]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 90% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.54 - 6.40 (m, 1H), 4.64 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.34 - 2.11 (m, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Hz 3H). LC/MS: m/e 393.35 (M+H) $^+$, 4.06 min (LCMS 방법 10).

[1137]

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



[1138]

[1139]

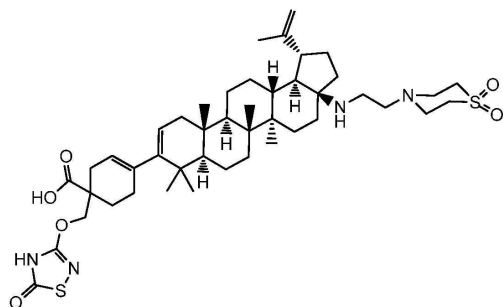
표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 56% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.58 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 4H), 3.75(s, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 8H), 2.76

- 2.40 (m, 6H), 2.26 - 0.87 (m, 27H), 1.68 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 6H), 0.84 (s, 3H). LC/MS: m/e 835.60 (M+H)⁺, 2.82 min (LCMS 방법 3).

[1140] 단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 74% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.79 - 4.61 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.26 - 2.98 (m, 10H), 2.82 (d, J=9.3 Hz, 4H), 2.76 - 2.55 (m, 1H), 2.33 - 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.11 - 1.82 (m, 8H), 1.70 (s, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 10H), 1.36 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.11 - 1.01 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 1.5H), 0.97 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H), 0.93 (s, 1.5H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 807.60 (M+H)⁺, 2.90 min (LCMS 방법 3).

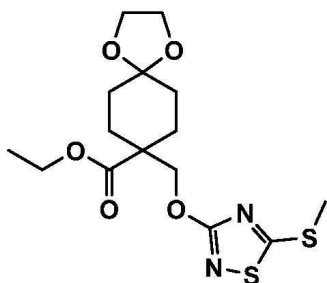
[1141] 실시예 14

[1142] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조



[1143]

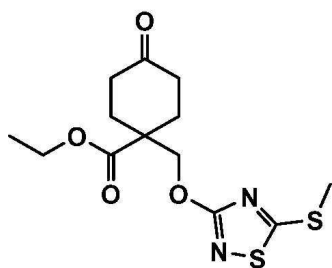
[1144] 단계 1. 에틸 8-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1145]

[1146] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-올을 사용하여 90% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.45 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 375.10 (M+H)⁺, 2.50 min (LCMS 방법 3).

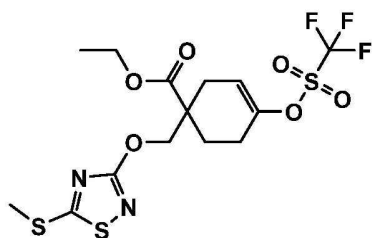
[1147] 단계 2. 에틸 1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 제조.



[1148]

[1149] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 100% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.53 (s, 2H), 4.25 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.58 - 2.48 (m, 4H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 331.05 (M+H)⁺, 2.32 min (LCMS 방법 3).

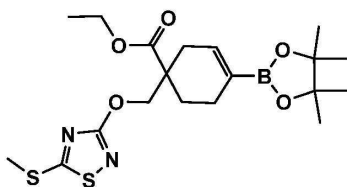
[1150] 단계 3. 에틸 1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1151]

[1152] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 55% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.74 (td, J=3.1, 1.8 Hz, 1H), 4.50 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.51 - 2.19 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H).

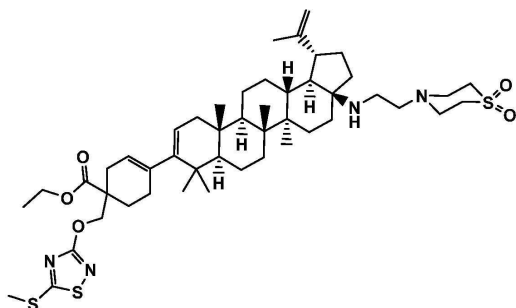
[1153] 단계 4. 에틸 1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1154]

[1155] 표제 화합물을, 7시간 동안 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 39% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.50 (dt, J=3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.11 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.23 (s, 12H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 441.25 (M+H)⁺, 2.92 min (LCMS 방법 3).

- [1156] 단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



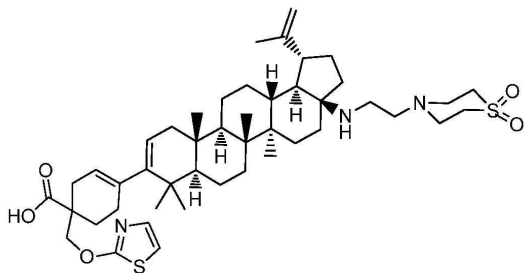
[1157]

- [1158] 표제 화합물을, 90℃에서 4시간 동안 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. LC/MS: m/e 883.55 (M+H)⁺, 3.11 min (LCMS 방법 3).

- [1159] 단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-(메틸티오)-1,2,4-티아디아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 10% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.80 (s, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 3.35 - 3.01 (m, 10H), 3.01 - 2.78 (m, 4H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 2.51 - 2.36 (m, 5H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.34 (m, 11H), 1.27 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 4H), 0.94 (s, 3H). LC/MS: m/e 825.50 (M+H)⁺, 2.78 min (LCMS 방법 3).

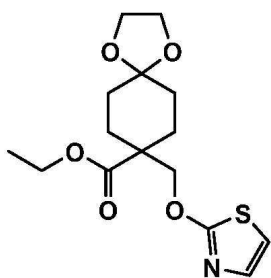
- [1160] 실시예 15

- [1161] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1162]

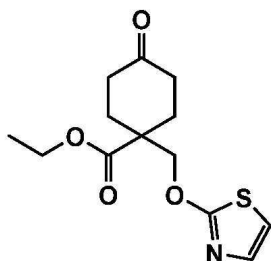
[1163] 단계 1: 에틸 8-((티아졸-2-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1164]

[1165] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 티아졸-2-올을 사용하여 35% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.03 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 6H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS m/z 328.10 (M+H) $^+$, 2.09 min (LCMS 방법 3).

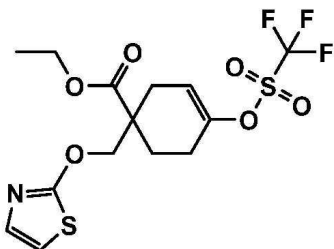
[1166] 단계 2: 에틸 4-옥소-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



[1167]

[1168] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-((티아졸-2-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 80% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.28 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.55 - 2.35 (m, 6H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS m/z 284.20 (M+H) $^+$, 1.72 min (LCMS 방법 3).

[1169] 단계 3: 에틸 1-((티아졸-2-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.

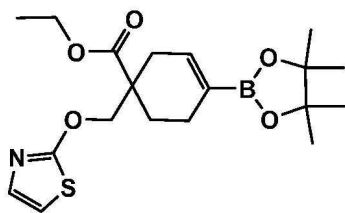


[1170]

[1171] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-옥소-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트를 사용하여 22% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 6.11 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.73 (td, J=3.4, 1.5 Hz, 1H), 4.16 (qd, J=7.2, 2.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS m/z 416.20 (M+H) $^+$, 2.75 min (LCMS 방법 3).

[1172] 단계 4: 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-

1-카르복실레이트의 제조.



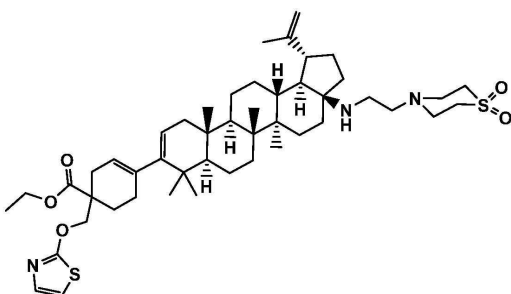
[1173]

[1174]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((티아졸-2-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 71% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.49 - 6.46 (m, 1H), 6.45 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.12 (qd, $J=7.2, 2.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.31 - 1.99 (m, 4H), 1.60 (ddd, $J=13.0, 9.0, 5.6$ Hz, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). MS m/z 394.30 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.65 min (LCMS 방법 3).

[1175]

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



[1176]

[1177]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설폰네이트 및 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 30% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.46 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 5.18 - 5.13 (m, 1H), 4.70 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.11 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.42 (m, 6H), 2.22 - 0.85 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). MS m/z 836.65 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 2.98 min (LCMS 방법 3).

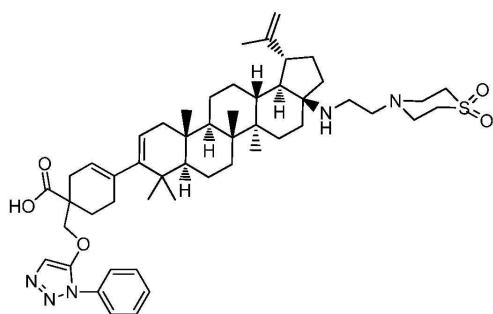
[1178]

단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((티아졸-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 68% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.70 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 6.08

(d, J=5.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.28 (m, 1H), 5.20 (dd, J=16.2, 4.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.19 - 4.01 (m, 1H), 4.02 - 3.85 (m, 1H), 3.29 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.24 - 2.95 (m, 7H), 2.85 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.61 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.31 - 2.12 (m, 8H), 2.12 - 1.85 (m, 6H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.59 - 1.21 (m, 12H), 1.17 (s, 3H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LC/MS: m/e 808.55 (M+H)⁺, 1.832 min (LCMS 방법 3).

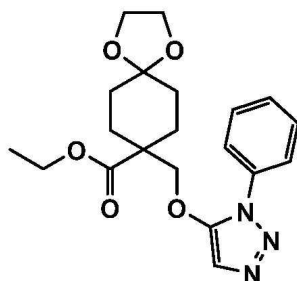
[1179] 실시예 16

[1180] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조



[1181]

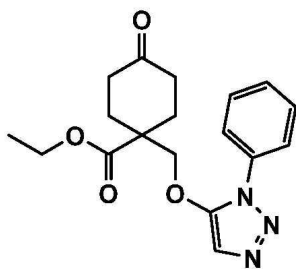
[1182] 단계 1. 에틸 8-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1183]

[1184] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-올을 사용하여 제조하였다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계로 넘겼다. LC/MS: m/e 388.20 (M+H)⁺, 2.32 min (LCMS 방법 3).

[1185] 단계 2. 에틸 4-옥소-1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트의 제조.



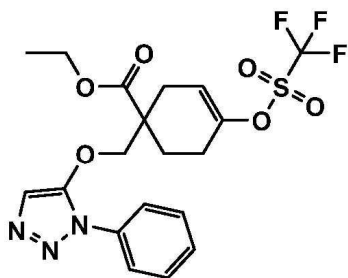
[1186]

[1187] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아

줄-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 9% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 388.20 (M+H)⁺, 2.32 min (LCMS 방법 3).

[1188]

단계 3. 에틸 1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



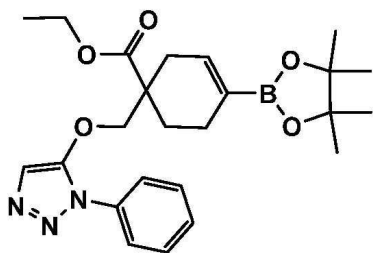
[1189]

[1190]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-옥소-1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 144% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.80 - 5.75 (m, 1H), 4.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.11 (m, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 476.25 (M+H)⁺, 2.65 min (LCMS 방법 3).

[1191]

단계 4. 에틸 1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



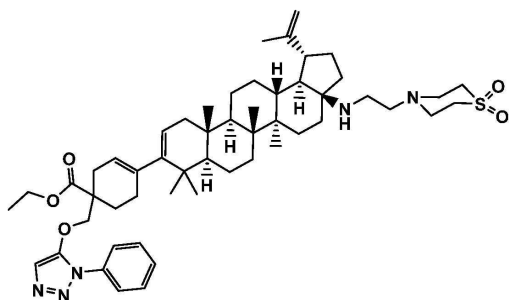
[1192]

[1193]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 91% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.49 (dt, J=3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.19 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.08 (qd, J=7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.23 (s, 12H), 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 454.35 (M+H)⁺, 2.63 min (LCMS 방법 3).

[1194]

단계 4. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1195]

[1196]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 58% 수율로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.15 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.68 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.09 - 2.96 (m, 8H), 2.71 - 2.38 (m, 6H), 2.25 - 0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H).

[1197]

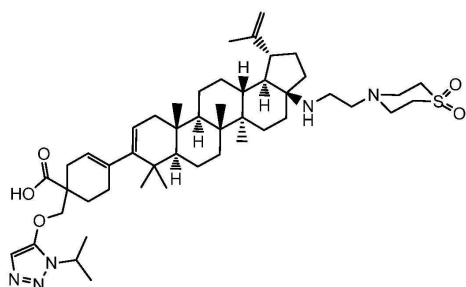
단계 6. 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-페닐-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 20% 수율로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.18 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 8H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.31 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.80 (m, 6H), 1.73 (d, J=11.3 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.54 (d, J=17.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.15 (m, 5H), 1.11 (s, 3H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.97 - 0.94 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 - 0.92 (m, 3H), 0.85 (s, 3H). LC/MS: m/e 868.65 (M+H)⁺, 2.83 min (LCMS 방법 3).

[1198]

실시예 17

[1199]

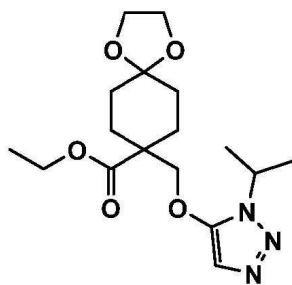
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조



[1200]

[1201]

단계 1. 에틸 8-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



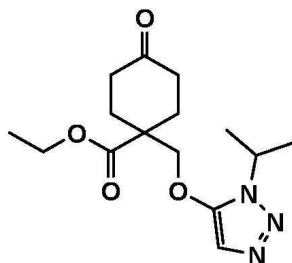
[1202]

[1203]

표제 화합물을, 105℃에서 일반적인 절차 A 단계 1-B에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-올을 사용하여 43% 수율로 반고체로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.06 (s, 1H), 4.59 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 4H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 6H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354.30 (M+H)⁺, 3.33 min (LCMS 방법 11).

[1204]

단계 2. 에틸 1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산-1-카르복실레이트의 제조.



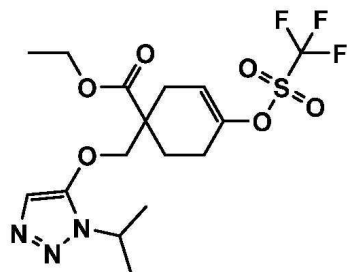
[1205]

[1206]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 91% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.02 (s, 1H), 4.50 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 4H), 2.38 - 2.28 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.43 (d, J=7.0 Hz, 6H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 354.30 (M+H)⁺, 1.96 min (LCMS 방법 3).

[1207]

단계 3. 에틸 1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설폰일)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



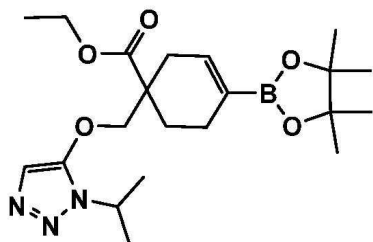
[1208]

[1209]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 97% 수율로 오일로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.04 (s, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 4.53 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.04 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 1H), 2.55 - 2.21 (m, 4H), 1.92 (ddd, J=13.7, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 1.47 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CHLOROFORM-d) δ -73.94 (s, 3F). LC/MS: m/e 442.20

(M+H)⁺, 2.64 min (LCMS 방법 3).

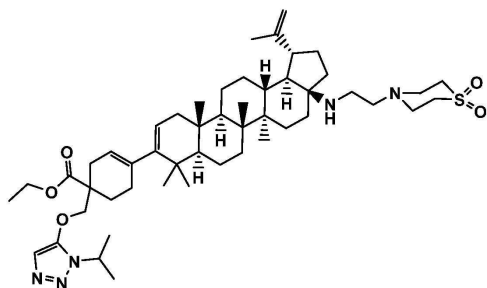
[1210] 단계 4. 에틸 1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1211]

[1212] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 100% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.02 (s, 1H), 6.48 (dt, J=3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.53 (spt, J=6.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 4H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.28 - 2.05 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.46 (dd, J=6.8, 2.3 Hz, 6H), 1.22 (s, 12H), 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 420.30 (M+H)⁺, 2.65 min (LCMS 방법 3).

[1213] 단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1214]

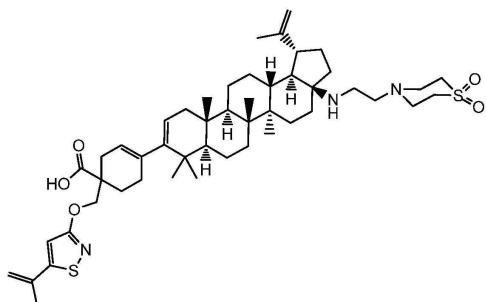
[1215] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 100% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.05 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.56 (spt, J=6.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 4H), 3.11 - 2.93 (m, 8H), 2.71 - 2.36 (m, 6H), 2.30 - 0.86 (m, 27H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.3 Hz, 6H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.87 (m, 6H), 0.83 (s, 3H). LC/MS: m/e 862.73 (M+H)⁺, 2.35 min (LCMS 방법 1).

[1216] 단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((1-이소프로필-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)옥시)메틸)사이클로헥

스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 45% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.12 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.67 - 4.52 (h, J=6.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.10 (m, 2H), 3.20 - 2.89 (m, 8H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.68 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.85 (m, 11H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.5 Hz, 6H), 1.64 - 1.36 (m, 9H), 1.36 - 1.19 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (br. s., 2H), 1.01 (s, 3H), 0.97 - 0.96 (m, 4H), 0.94 - 0.89 (m, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 834.69 (M+H)⁺, 2.32 min (LCMS 방법 1).

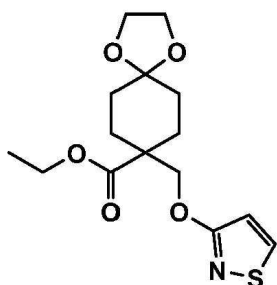
[1217] 실시예 18

[1218] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1219]

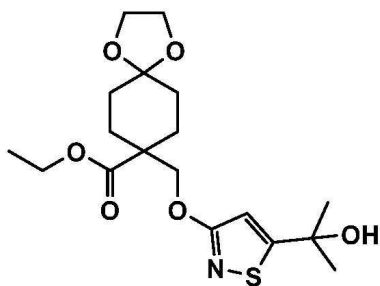
[1220] 단계 1. 에틸 8-((이소티아졸-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1221]

[1222] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 1-A에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 이소티아졸-3(2H)-온을 사용하여 36% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.42 (d, J=4.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 4H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 6H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 328.20 (M+H)⁺, 3.59 min (LCMS 방법 12).

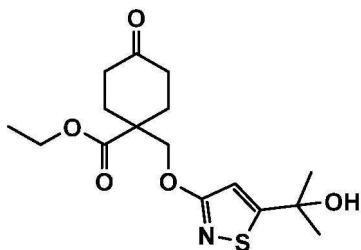
[1223] 단계 2. 에틸 8-(((5-(2-하이드록시프로판-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1224]

[1225] THF (2 mL) 중의 에틸 8-((이소티아졸-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (100 mg, 0.305 mmol)의 용액에 질소 하에 -78℃에서 LDA의 2M 용액 (0.305 mL, 0.611 mmol)을 첨가하였다. 이를 20분 동안 -78℃에서 교반한 후, 순수 프로판-2-온 (0.045 mL, 0.611 mmol)을 첨가하였다. 추가 30분 동안 -78℃에서 계속 교반하였다. 반응물을 0.5M HCl 중의 반-포화된 염화암모늄으로 키텝시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 혼합물을 0-45 % EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일(83 mg, 70 %)로서 얻었다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.35 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 4H), 2.84 (s, 1H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 386.20 (M+H) $^+$, 2.75 min (LCMS 방법 13).

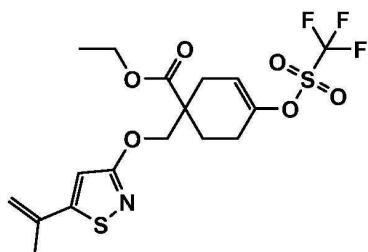
[1226] 단계 3. 에틸 1-(((5-(2-하이드록시프로판-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트의 제조.



[1227]

[1228] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-(((5-(2-하이드록시프로판-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 100% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.36 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.52 - 2.41 (m, 4H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC/MS: m/e 342.15 (M+H) $^+$, 2.03 min (LCMS 방법 3).

[1229] 단계 4. 에틸 1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



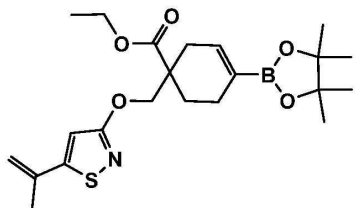
[1230]

[1231] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-(2-하이드록시프로판-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 22% 수율로 제조하였다. ^1H

NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.50 (s, 1H), 5.76 (td, J=3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.47 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.41 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.19 (qd, J=7.1, 0.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.77 (m, 1H), 2.53 - 2.22 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 456.10 (M+H)⁺, 2.76 min (LCMS 방법 3).

[1232]

단계 5. 에틸 1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



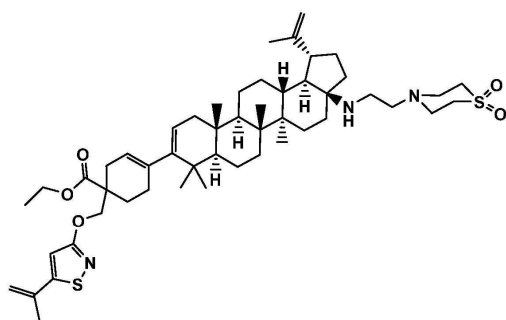
[1233]

[1234]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 78% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.55 - 6.50 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.46 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 434.20 (M+H)⁺, 2.79 min (LCMS 방법 3).

[1235]

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



[1236]

[1237]

표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 42% 수율로 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.51 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (br. s., 1H), 5.17 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.41 - 2.92 (m, 11H), 2.78 - 2.54 (m, 3H), 2.22 - 0.89 (m, 27H), 2.09 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 876.60 (M+H)⁺, 3.01 min (LCMS 방법 3).

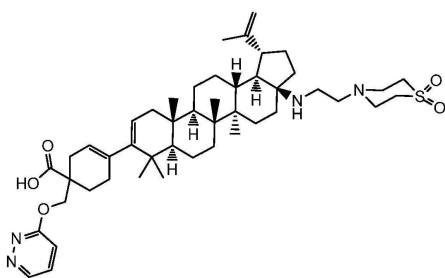
[1238]

단계 7. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데

카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((5-(프로프-1-엔-2-일)이소티아졸-3-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 56% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.55 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=5.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 3.40 (d, J=11.8 Hz, 1H), 3.29 - 2.91 (m, 10H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.34 - 2.09 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 12H), 1.37 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.93 (m, 3H), 0.89 (s, 3H). LC/MS: m/e 848.50 (M+H) $^+$, 3.05 min (LCMS 방법 3).

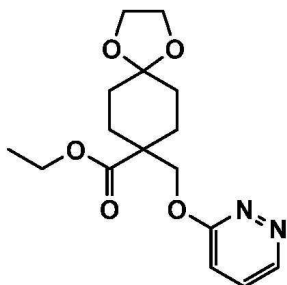
[1239] 실시예 19

[1240] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리다진-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1241]

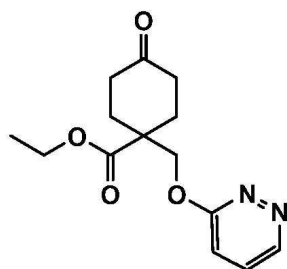
[1242] 단계 1. 에틸 8-((피리다진-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트의 제조.



[1243]

[1244] DMF (6 mL) 중의 에틸 8-(하이드록시메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트 (300 mg, 1.23 mmol)의 용액에 0℃에서 포타슘 3차-부톡사이드 (1.84 mL, 1.84 mmol)를 첨가한 후, 3-클로로피리다진 (211 mg, 1.84 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 0℃에서 교반한 후, 밤새 RT으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. LC/MS: m/e 323.20 (M+H) $^+$, 2.09 min (LCMS 방법 7).

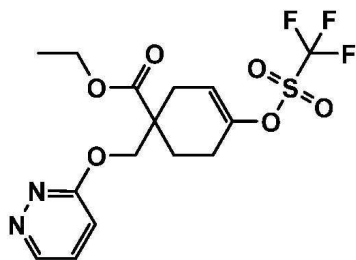
[1245] 단계 2. 에틸 4-옥소-1-((피리다진-3-일옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트의 제조.



[1246]

[1247] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 8-((피리다진-3-일옥시)메틸)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-카르복실레이트를 사용하여 70% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.82 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.9, 1.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.57 - 2.28 (m, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 279.15 (M+H)⁺, 1.71 min (LCMS 방법 7).

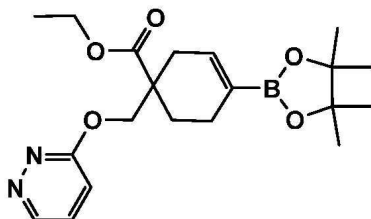
[1248] 단계 3. 에틸 1-((피리다진-3-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1249]

[1250] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-옥소-1-((피리다진-3-일옥시)메틸)사이클로헥산카르복실레이트를 사용하여 39% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.82 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=9.0, 1.3 Hz, 1H), 5.75 (td, J=3.1, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.59 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.53 - 2.23 (m, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 1H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H). LC/MS: m/e 411.15 (M+H)⁺, 2.66 min (LCMS 방법 7).

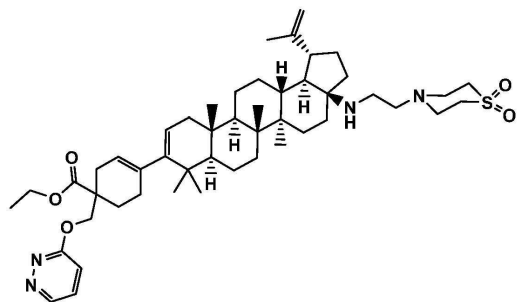
[1251] 단계 4. 에틸 1-((피리다진-3-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1252]

[1253] 표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리다진-3-일옥시)메틸)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 43% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.78 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.9, 4.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.9, 1.4 Hz, 1H), 6.49 (dt, J=3.7, 1.8 Hz, 1H), 4.62 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.07 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 1.98 - 1.80 (m, 2H), 1.21 (s, 12H), 1.21 (t, J=7.3 Hz, 3H). LC/MS: m/e 389.25 (M+H)⁺, 2.74 min (LCMS 방법 7).

[1254] 단계 5. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리다진-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1255]

[1256]

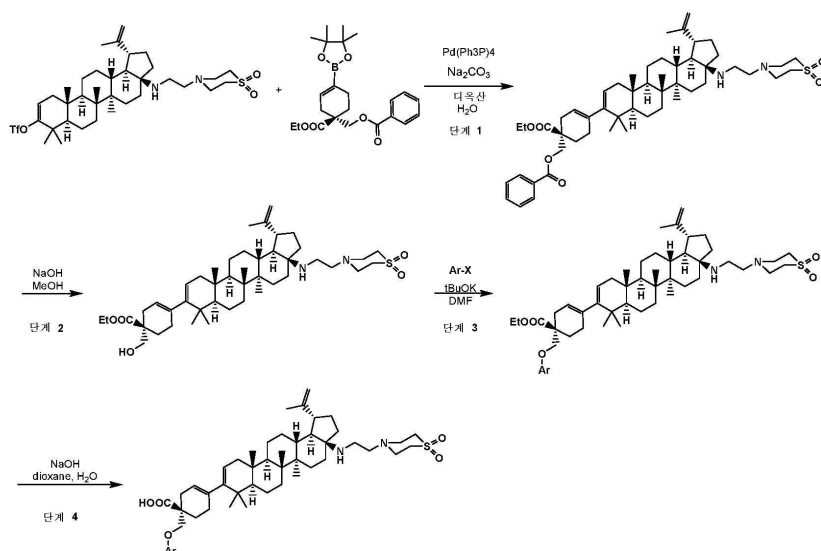
표제 화합물을, 일반적인 절차 A 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-((피리다진-3-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 제조하였다. 미정제 물질을 정제 없이 다음 단계로 직접 이송시켰다.

[1257]

단계 6. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리다진-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 A 단계 6에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리다진-3-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 22% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.09 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 3.39 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.25 - 3.02 (m, 9H), 3.02 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.62 (m, 2H), 2.32 - 2.06 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 6H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.35 (m, 10H), 1.35 - 1.20 (m, 4H), 1.17 (s, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.97 - 0.95 (m, 3H), 0.92 - 0.91 (m, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS: m/e 803.48 (M+H) $^+$, 2.27 min (LCMS 방법 1).

[1258]

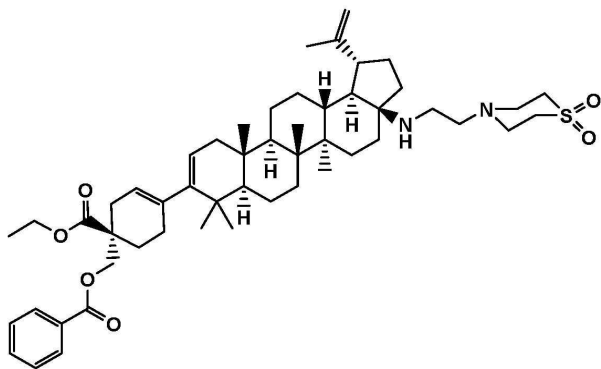
일반적인 절차 B: (R) α -치환된 사이클로헥센카르복실산 유도체의 제조.



[1259]

[1260]

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



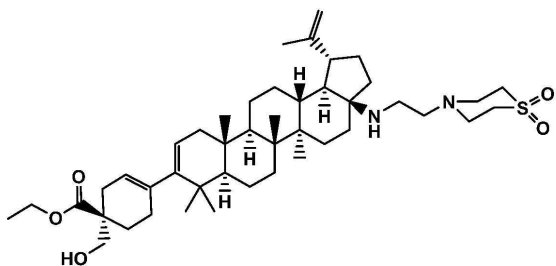
[1261]

[1262]

1,4-디옥산 및 H₂O (4:1) 중의 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (1 eq), (R)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.2 eq), Na₂CO₃ (3 eq) 및 Pd(Ph₃P)₄ (0.06 eq)의 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 밀봉하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-35 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (68% 수율)을 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.01 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 2H), 4.18 (qd, J=7.2, 1.4 Hz, 2H), 3.13 - 2.98 (m, 8H), 2.73 - 2.43 (m, 6H), 2.27 - 0.89 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 857.65 (M+H)⁺, 2.43 min (LCMS 방법 1).

[1263]

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



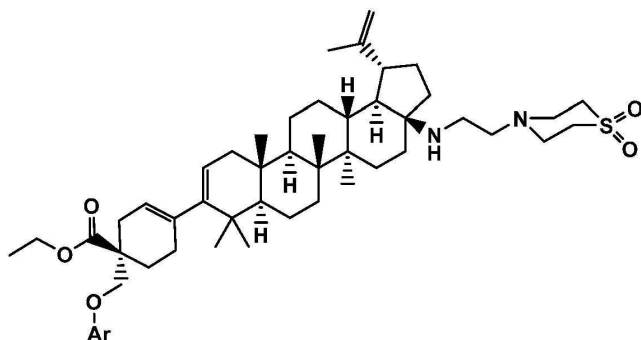
[1264]

[1265]

MeOH 및 THF 중의 ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1 eq) 및 1N NaOH (1 eq)의 현탁액을 RT에서 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 1N HCl로 중화시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH₂Cl₂에 흡수시키고, H₂O로 세척한 후 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (85% 수율)을 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.19 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.69 (br. s., 2H), 3.12 - 2.98 (m, 8H), 2.72 - 2.43 (m, 6H), 2.28 - 0.89 (m, 27H), 1.70 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s,

3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 753.65 (M+H)⁺, 3.79 min (LCMS 방법 2).

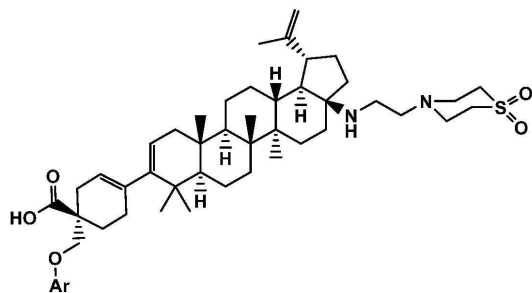
[1266] 단계 3. (R) α-메틸 에테르의 제조.



[1267]

[1268] DMF 중의 에틸 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (1 eq) 및 Ar-X (2 eq)의 용액에 K₂CO₃ (2 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 형성된 혼합물을 RT로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 Et₂O로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1269] 단계 4: (R) α-치환된 사이클로헥센카르복실산의 제조.

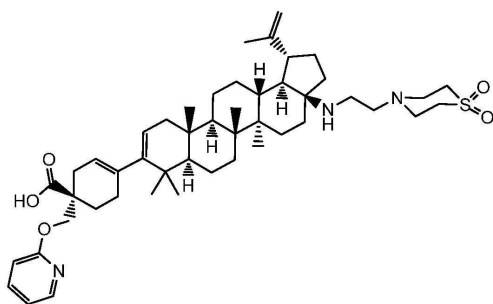


[1270]

[1271] 1,4-디옥산, MeOH 및 1N NaOH (2:1:1) 중의 단계 3으로부터의 (R) α-메틸 에테르의 용액을 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다.

[1272] 실시예 20

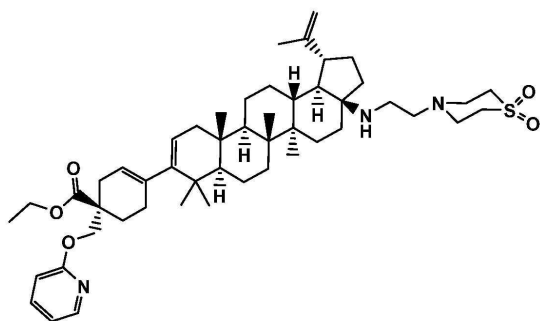
[1273] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조



[1274]

[1275] 단계 1 - 2: 일반적인 절차 B.

[1276] 단계 3. 에틸 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



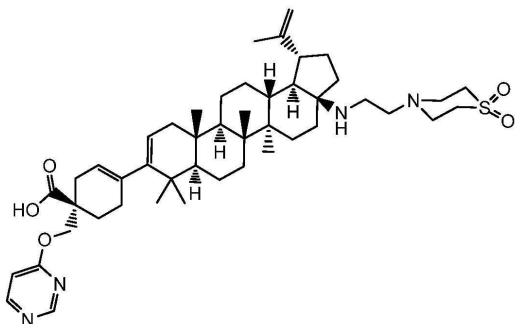
[1277]

[1278] 표제 화합물을, 일반적인 절차 B 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-클로로피리딘을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 830.55 (M+H)⁺, 3.56 min (LCMS 방법 5).

[1279] 단계 4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 6시간 동안 일반적인 절차 B 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 41% 수율 (2 단계)로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.21 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J=8.6, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (ddd, J=7.1, 5.3, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.45 (d, J=9.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.00 (m, 9H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 (dt, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.28 - 1.86 (m, 11H), 1.76 - 1.07 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 802.45 (M+H)⁺, 3.34 min (LCMS 방법 5).

[1280] 실시예 21

[1281] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.

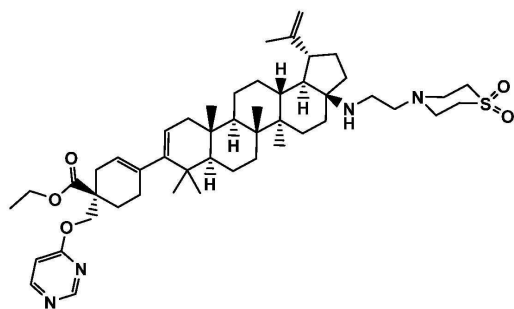


[1282]

[1283] 단계 1 - 2: 일반적인 절차 B.

[1284] 단계 3. 에틸 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아

미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1285]

[1286]

표제 화합물을, 일반적인 절차 B 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 4-클로로피리미딘을 사용하여 고품질로서 제조하였다. LC/MS m/z 831.55 (M+H)⁺, 3.45 min (LCMS 방법 5).

[1287]

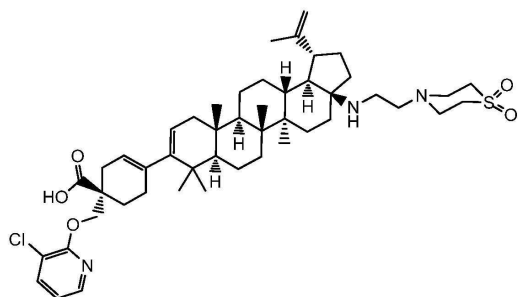
단계 4. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 4시간 동안 일반적인 절차 B 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-4-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 31% 수율 (2 단계)로 고품질로서 제조하였다. ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J=6.3, 0.9 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.23 - 3.01 (m, 9H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.80 (dt, J=10.6, 5.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 1.87 (m, 11H), 1.76 - 1.01 (m, 16H), 1.70 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 725.50 (M+H)⁺, 3.23 min (LCMS 방법 5).

[1288]

실시예 22

[1289]

(R)-1-(((3-클로로피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



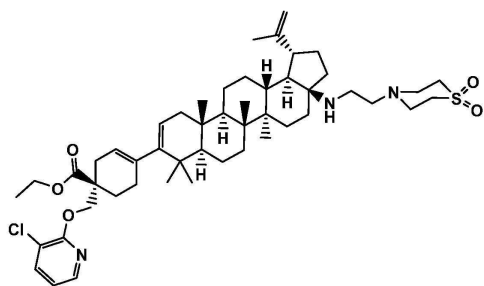
[1290]

[1291]

단계 1 - 2: 일반적인 절차 B.

[1292]

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



[1293]

[1294]

표제 화합물을, 일반적인 절차 B 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2,3-디클로로피리딘을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 864.45 ($M+H$)⁺, 3.83 min (LCMS 방법 5).

[1295]

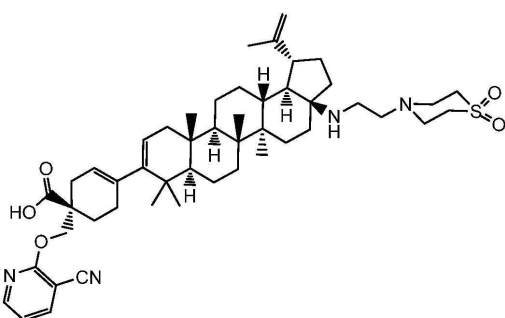
단계 4. (R)-1-(((3-클로로피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 6시간 동안 일반적인 절차 B 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (R)-1-(((3-클로로피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 69% 수율 (2단계)로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.04 (dd, J=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=7.6, 1.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=7.6, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.54 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.43 - 3.36 (m, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 9H), 2.99 - 2.87 (m, 2H), 2.75 (td, J=10.9, 5.7 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.30 - 1.85 (m, 11H), 1.76 - 1.07 (m, 16H), 1.69 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 836.45 ($M+H$)⁺, 3.48 min (LCMS 방법 5).

[1296]

실시예 23

[1297]

(R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



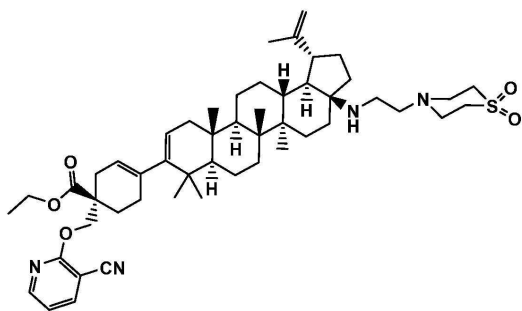
[1298]

[1299]

단계 1 - 2: 일반적인 절차 B.

[1300]

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



[1301]

[1302]

표제 화합물을, 일반적인 절차 B 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-플루오로니코티노니트릴을 사용하여 97% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.33 (dd, $J=5.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=7.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.00 - 6.95 (m, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 4.18 (qd, $J=7.2$, 2.6 Hz, 2H), 3.12 - 2.99 (m, 8H), 2.76 - 2.41 (m, 6H), 2.28 - 0.90 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 855.60 ($M+H$) $^+$, 4.03 min (LCMS 방법 2).

[1303]

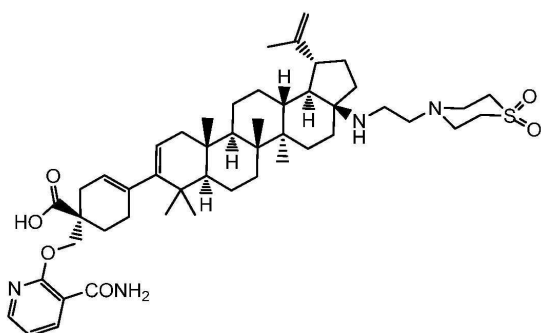
단계 4. (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, RT에서 2일 동안 일반적인 절차 B 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 67% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.37 (dd, $J=5.0$, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.5$, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, $J=7.5$, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (dd, $J=6.0$, 1.5 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (t, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 2H), 3.27 - 3.07 (m, 11 H), 2.91 (ddd, $J=14.4$, 10.0, 4.6 Hz, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H), 2.32 - 1.09 (m, 27H), 1.77 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). LC/MS m/z 827.60 ($M+H$) $^+$, 3.70 min (LCMS 방법 2).

[1304]

실시예 24

[1305]

(R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



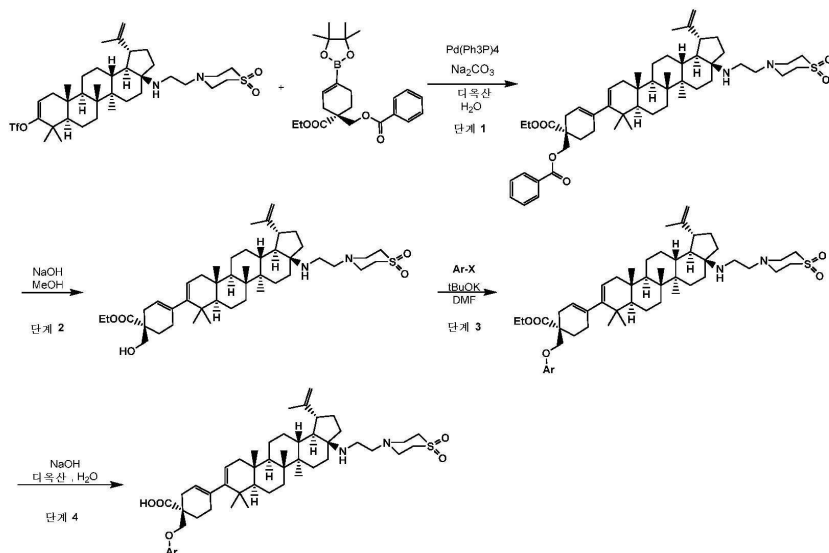
[1306]

[1307]

표제 화합물은, 에틸 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조의 단계 4 동안에 형성

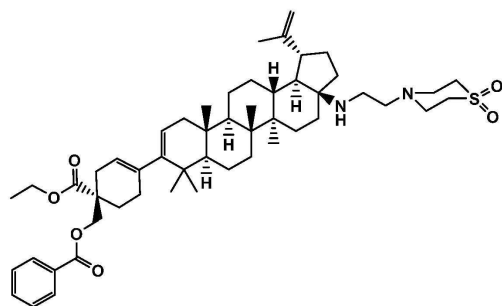
된 부산물이었다. 이 물질은 14% 수율로 고형물로서 분리되었다. ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.40 (dd, $J=7.8, 2.0$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=7.7, 4.9$ Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 3.28 - 3.03 (m, 11H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.37 - 1.06 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). LC/MS m/z 845.60 ($M+H$) $^+$, 3.66 min (LCMS 방법 2).

[1308] 일반적인 절차 C: (S) α -치환된 사이클로헥센카르복실산 유도체의 제조.



[1309]

[1310] 단계 1.
((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.

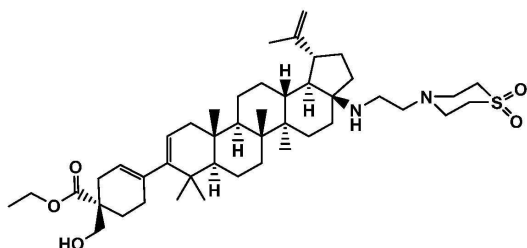


[1311]

[1312] 표제 화합물을, 일반적인 절차 B 단계 1에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 (R)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 대신에 (S)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트를 사용하여 86%의 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 857.50 ($M+H$) $^+$, 3.055 min (LCMS 방법 3). ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 8.07 - 7.90 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, $J=6.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 4.52 - 4.37 (m, 2H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 8H), 2.78 - 2.53 (m, 5H), 2.51 - 2.42 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 2.22 - 0.80 (m, 29H).

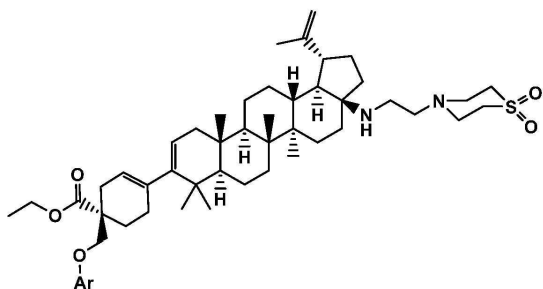
[1313] 단계 2. 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아

미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



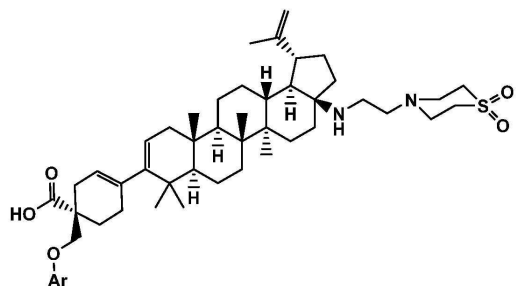
표제 화합물을, 일반적인 절차 B 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 대신에 ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트를 사용하여 94%의 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 753.55 (M+H)⁺, 2.754 min (LCMS 방법 3). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.30 (s, 1H), 5.16 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.28 - 2.65 (m, 13H), 2.54 (d, J=16.1 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 2.23 - 0.78 (m, 30H).

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



DMF 중의 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (1 eq)의 용액에 -78℃에서 KOtBu (2 eq)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 20분 동안 교반한 후, Ar-X (2 eq)를 첨가하였다. 이후, 반응물을 RT로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하거나 용리제로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

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



[1320]

[1321]

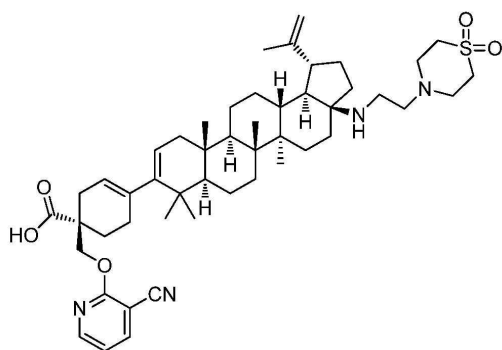
1,4-디옥산, MeOH 및 1N NaOH (2:1:1) 중의, 단계 3으로부터의 에틸 (S)-1-((아릴옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 용액을 50℃에서 2-18시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다.

[1322]

실시예 25

[1323]

(S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



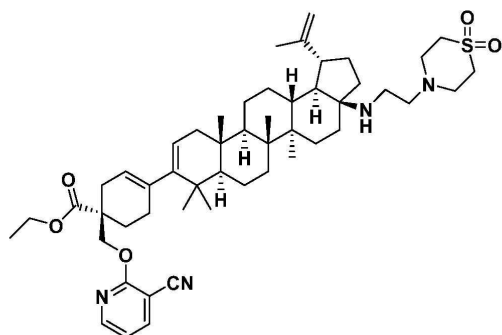
[1324]

[1325]

단계 1 - 2: 일반적인 절차 C 단계 1-2.

[1326]

단계 3. 에틸 (S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



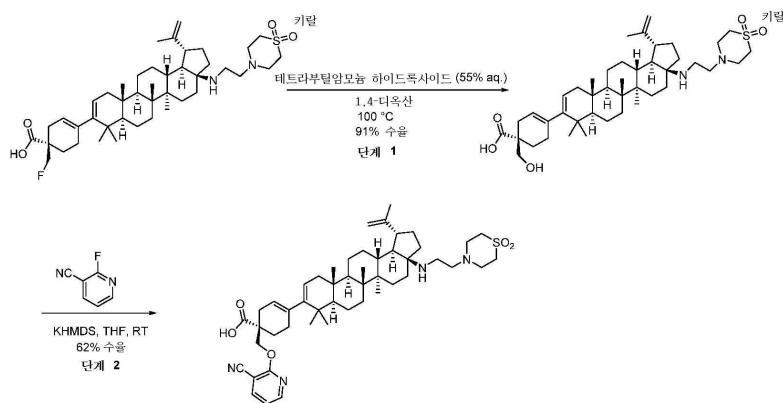
[1327]

[1328]

표제 화합물을, 일반적인 절차 C 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-클로로니코티노이트릴을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 855.50 (M+H)⁺, 3.004 min (LCMS 방법 3).

- [1329] 단계 4. (S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 7시간 동안 일반적인 절차 C 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 29% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 827.50 (M+H)⁺, 3.393 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.18 (m, 8H), 3.16 - 3.12 (m, 2H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.80 (td, J=11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 2.37 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 8H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72 - 1.44 (m, 10H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

- [1330] 대안으로, 실시예 28은 하기 절차를 사용하여 제조될 수 있다:



[1331]

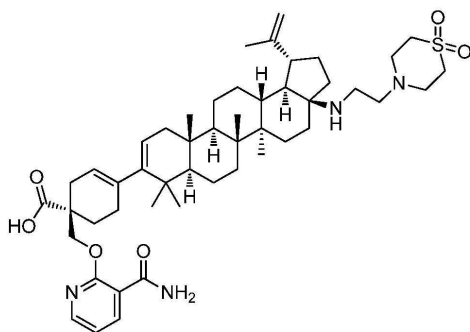
- [1332] 단계 1: (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, HCl의 제조. 1,4-디옥산 (50.0 mL) 중의, WO 2015157483에 기술된 바와 같이 제조된, (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(플루오로메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (4.08 g, 5.61 mmol)의 현탁액을 함유하는 플라스크에 테트라부틸암모늄 하이드록사이드 (수중 55%) (26.5 g, 56.1 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 환류 응축기에 부착시키고, 오일조에서 100°C로 가열하였다. 8.5일 동안 가열한 후, LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, 눈금이 있는 부가 깔때기로 옮겼다. 부가 깔때기에서 정치시, 두 개의 별개의 층이 형성되었다. 생성물을 함유하는 저부층은 깔때기 눈금을 기준으로 하여 반으로 나뉘었다. 이 물질의 반을 1N HCl을 첨가하여 산성이 되게 하였다. 형성된 고형물을 여과에 의해 수거하고, 물로 세척하였다. 이후, 고형물을 에테르와 함께 분쇄시키고, 여과에 의해 수거하였다. 고형물을 에테르로 세척한 후, 여과지 상에서 건조시켰다. 표제 생성물이 백색 고형물 (1.95g, 2.56 mmol, 45.6% 수율, 혼합물의 반으로서 계산되는 경우에는 91%)로서 분리되었다. LCMS: m/e 725.4 (M+H)⁺, 1.15 min (방법 16).

- [1333] 단계 2. THF (30 mL) 중의 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, HCl (1.95 g, 2.56 mmol)의 현탁액에 KHMDS (THF 중 0.91M) (9.0 mL, 8.19 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 2-플루오로니코티노니트릴 (1.0 g, 8.19

mmol)을 첨가하였다. 2.5시간 후, 분취물을 제거시켰다. LC/MS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 1N HCl (30 mL)로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화된 NaCl 수용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 건조제가 잘 여과되지 않음으로 써 RT 에서 방치하는 동안에 고형물이 침전할 가능성이 있으며, 이에 따라 고체 필터 케이크를 에틸 아세테이트 와 함께, 이후 디클로로메탄과 함께 교반한 후, 다시 여과하였다. 합한 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 분쇄시키고, 형성된 고형물을 여과에 의해 수거하고, 에테르로 세척하였다. 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 275g Isco Redisep 골드 C18 컬럼 및 20%B-80%A 내지 100%B 구배를 사용하고, 여기서 A는 90% 물, 0.1% TFA 완충제를 지닌 10% 아세토니트릴이고, B는 10% 물, 0.1% TFA 완충제를 지닌 90% 아세토니트릴인 역상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-1-(((3-시아노 피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노) 에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이 클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (1.50g, 1.59 mmol, 62%)를 백색 고형물로서 얻었다. LCMS: m/e 827.4 (M+H)⁺, 1.32 min (방법 16).

[1334] 실시예 26

[1335] (S)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디 옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이 클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조

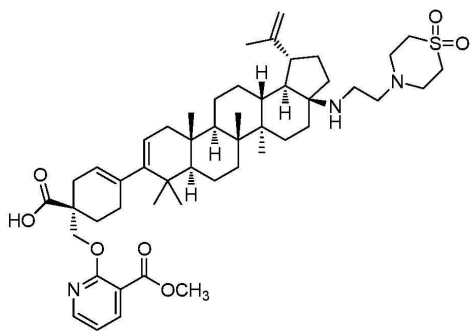


[1336]

[1337] 표제 화합물을, 7시간 동안 일반적인 절차 C 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-1-(((3-시아 노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리 노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이 클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 부산물로서 7% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 845.55 (M+H-H₂O)⁺, 3.349 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.42 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=4.8, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.40 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.86 (br. s., 1H), 4.76 (s, 1H), 4.66 - 4.62 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.53 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 7H), 3.12 (d, J=17.3 Hz, 3H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 5H), 2.12 - 2.00 (m, 3H), 1.92 - 1.67 (m, 6H), 1.78 (s, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 10H), 1.26 - 1.06 (m, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[1338] 실시예 27

[1339] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데 카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1340]

[1341]

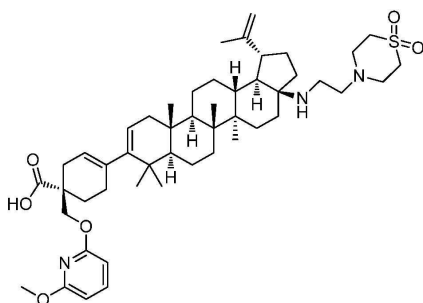
표제 화합물을, 15시간 동안 일반적인 절차 B 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 부산물로서 0.6% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 860.65 (M+H)⁺, 2.93 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.30 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.25 - 5.21 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.16 - 3.07 (m, 3H), 3.02 - 2.90 (m, 1H), 2.81 (td, J=11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.36 - 2.00 (m, 9H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.75 - 1.34 (m, 12H), 1.26 - 1.09 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[1342]

실시예 28

[1343]

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((6-메톡시피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



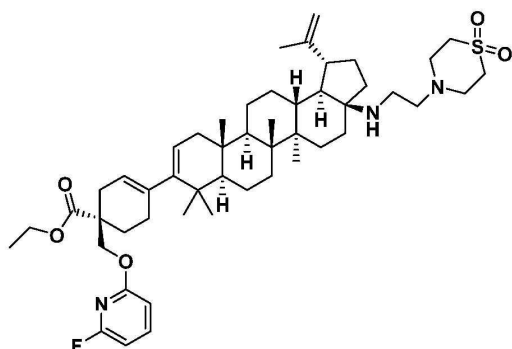
[1344]

[1345]

단계 1 - 2: 일반적인 절차 C 단계 1-2.

[1346]

단계 3. 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((6-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1347]

[1348]

표제 화합물을, 일반적인 절차 C 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2,6-디플루오로피리딘을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 848.50 ($M+H$)⁺, 3.031 min (LCMS 방법 3).

[1349]

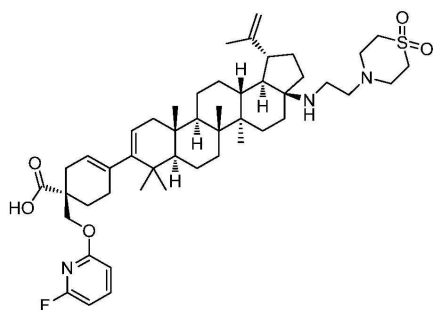
단계 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((6-메톡시피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 15시간 동안 일반적인 절차 C 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((6-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 3.7% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 832.50 ($M+H$)⁺, 3.267 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (500MHz, 메탄올-d₄) δ 7.54 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.32 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.29 - 5.15 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.485 - 4.345 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 2.94 (ddd, J=14.5, 10.2, 4.7 Hz, 1H), 2.78 (td, J=11.0, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.60 (m, 1H), 2.30 (d, J=18.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.96 - 1.66 (m, 8H), 1.78 (s, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 10H), 1.43 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.09 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[1350]

실시예 29

[1351]

(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((6-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1352]

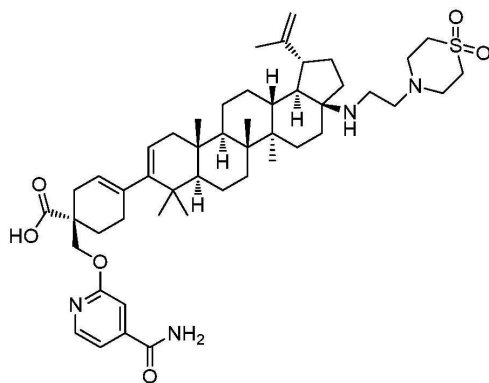
[1353]

표제 화합물을, 7시간 동안 일반적인 절차 C 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((6-플루오로피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 69.8%의 수율 (2 단계)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 820.45 ($M+H$)⁺, 3.136 min

(LCMS 방법 7). ^1H NMR (500MHz, 아세톤- d_6) δ 7.85 (q, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=8.0$, 1.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, $J=7.8$, 2.3 Hz, 1H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 5.23 (dd, $J=6.2$, 1.8 Hz, 1H), 4.79 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 8H), 3.23 - 3.12 (m, 5H), 3.12 - 3.05 (m, 3H), 3.02 (td, $J=10.8$, 5.7 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.38 - 2.16 (m, 4H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 1.95 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 1.61 - 1.42 (m, 8H), 1.40 - 1.22 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H).

[1354] 실시예 30

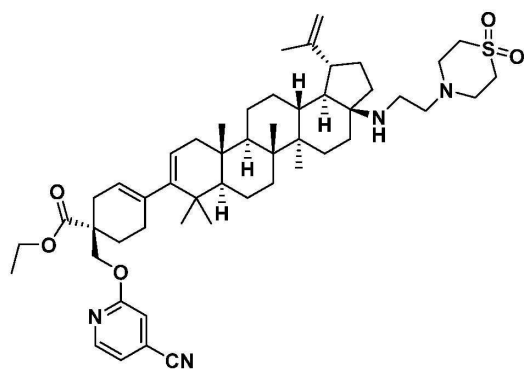
[1355] (S)-1-(((4-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1356]

[1357] 단계 1 - 2: 일반적인 절차 C 단계 1-2.

[1358] 단계 3. 에틸 (S)-1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1359]

[1360] 표제 화합물을, 일반적인 절차 C 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-플루오로이소니코티노이트릴을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z 855.50 ($M+H$) $^+$, 3.048 min (LCMS 방법 3).

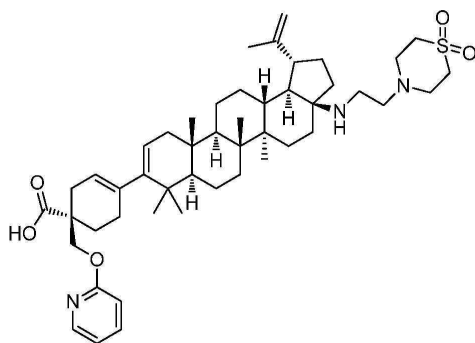
[1361] 단계 4. (S)-1-(((4-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 7시간 동안 일반적인 절차 C 단계 5에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시

도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 30.5% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 845.55 (M+H)⁺, 3.048 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.02 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (br. s., 1H), 5.00 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.48 (br. s., 1H), 4.35 - 4.18 (m, 2H), 3.25 - 2.65 (m, 18H), 2.47 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.14 - 1.64 (m, 10H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.45 - 1.03 (m, 10H), 0.98 (s, 3H), 0.88 - 0.84 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 0.73 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1362] 실시예 31

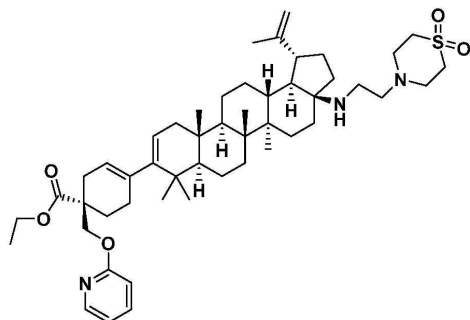
[1363] (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1364]

[1365] 단계 1 - 2: 일반적인 절차 C 단계 1-2.

[1366] 단계 3. 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1367]

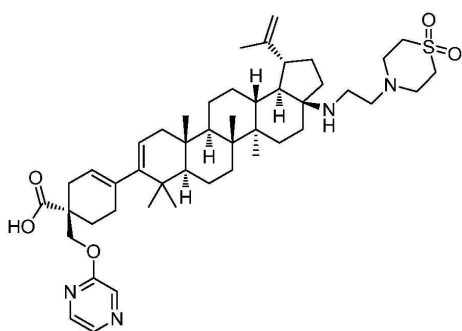
[1368] 표제 화합물을, 일반적인 절차 C 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-브로모피리딘을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=830.55. 2.822 min (LCMS 방법 3).

[1369] 단계 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 7시간 동안 일반적인 절차 C 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를

사용하여 22.9% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 802.45 (M+H)⁺, 2.824 min (LCMS 방법 3). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.21 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (ddd, J=8.6, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 6.97 (td, J=6.2, 0.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (d, J=10.0 Hz 1H), 4.46 (d, J=10.0 Hz 1H), 3.37 - 3.34 (m, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 7H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.82 (dt, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.73 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.35 - 2.13 (m, 4H), 2.13 - 1.88 (m, 7H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.26 (m, 13H), 1.18 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

[1370] 실시예 32

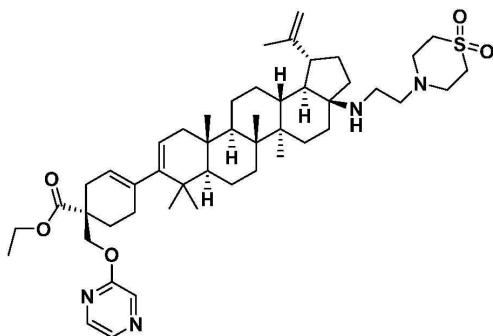
[1371] (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피라진-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1372]

[1373] 단계 1 - 2: 일반적인 절차 C 단계 1-2.

[1374] 단계 3. 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피라진-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



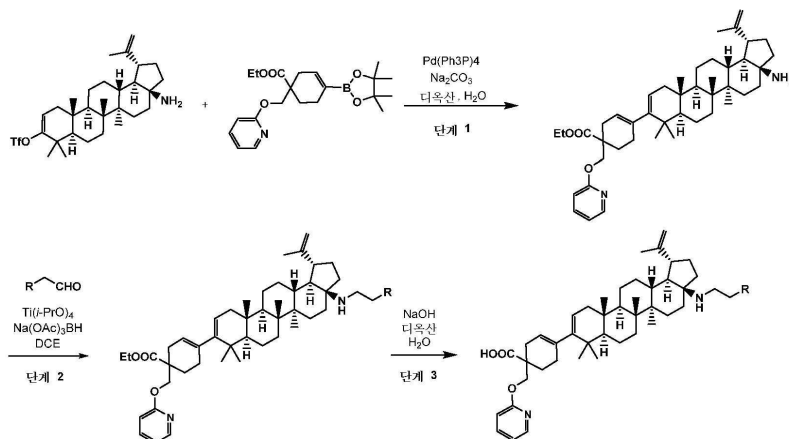
[1375]

[1376] 표제 화합물을, 일반적인 절차 C 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-플루오로피라진을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=831.55. 2.922 min (LCMS 방법 3).

[1377] 단계 4. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피라진-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 9시간 동안 일반적인 절차 C 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피라진-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를

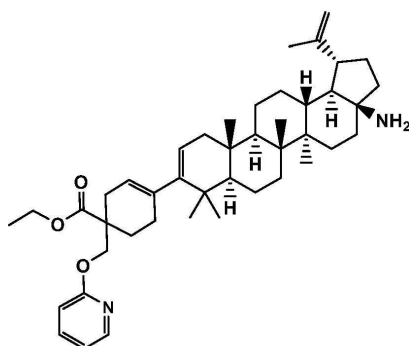
사용하여 77.0% 수율 (2 단계에 대해)로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 803.42 ($M+H$)⁺, 2.38 min (LCMS 방법 1). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.27 (br. s., 2H), 8.17 (br. s., 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.22 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (dd, $J=10.5, 17.3$ Hz, 2H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 2.89 (m, 11H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.38 - 1.83 (m, 11H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.37 (m, 10H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.13 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

[1378] 일반적인 절차 D: α -피리딘-2-일옥시 사이클로헥센카르복실산 유도체의 제조.



[1379]

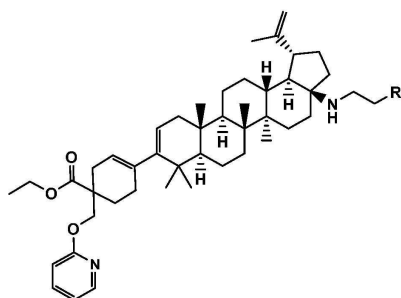
[1380] 단계 1. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1381]

[1382] 1,4-디옥산 및 H₂O (4:1) 중의 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (1 eq), 에틸 1-((피리딘-2-일옥시)메틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (1eq), Na₂CO₃ (3 eq) 및 Pd(Ph₃P)₄ (0.06 eq)의 혼합물을 질소로 플러싱시키고, 밀봉하고, 70°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-55 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (57% 수율)을 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.13 (dd, $J=5.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 6.86 (ddd, $J=7.2, 5.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J=2.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.18 - 4.11 (m, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (td, $J=10.9, 5.3$ Hz, 1H), 2.29 - 0.84 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.20 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS m/z 669.60 ($M+H$)⁺, 2.82 min (LCMS 방법 3).

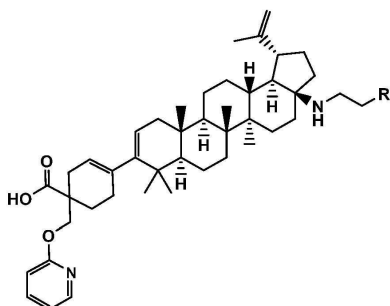
[1383] 단계 2: C-17 아민 유도체의 제조.



[1384]

[1385] DCE 중의 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (1 eq) 및 알데하이드 (2 eq)의 용액에 티타늄 (IV) 이소프로폭사이드 (2 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡 시보로하이드라이드 (2 eq)를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반하였다. 반응물을 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 켄칭시켰다. 형성된 슬러리를 디클로로메탄으로 추출하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 얻었다.

[1386] 단계 3: 카르복실산의 제조.

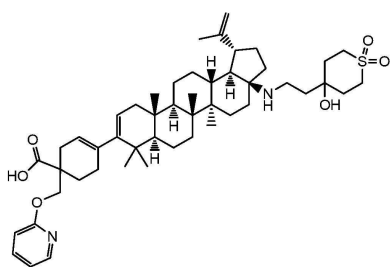


[1387]

[1388] 1,4-디옥산, MeOH 및 1N NaOH (2:1:1) 중의 단계 2로부터의 에스테르의 용액을 60-70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다.

[1389] 실시예 33

[1390] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.

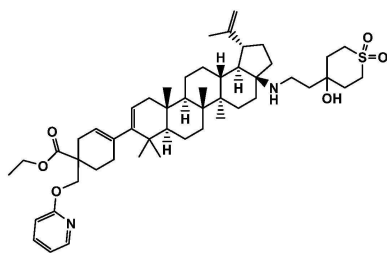


[1391]

[1392] 단계 1: 일반적인 절차 D 단계 1.

[1393] 단계 2. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1394]

[1395]

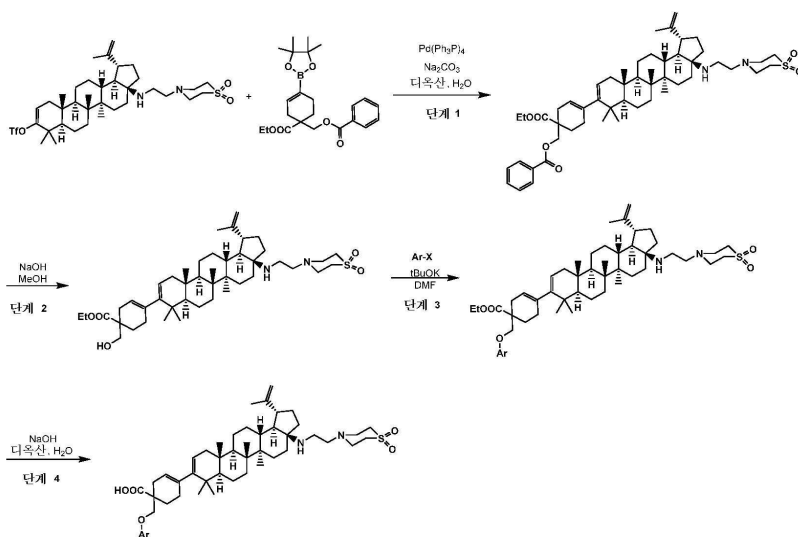
표제 화합물을, 일반적인 절차 D 단계 2에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-(4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)아세트알데하이드를 사용하여 78% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.12 (dd, J=5.0, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 6.85 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.91 - 2.61 (m, 5H), 2.50 (td, J=10.7, 5.5 Hz, 1H), 2.24 - 0.88 (31H), 1.68 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 - 0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). LC/MS m/z 845.60 (M+H) $^+$, 3.59 min (LCMS 방법 4).

[1396]

단계 3. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 60°C에서 12시간 동안 일반적인 절차 D 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(4-하이드록시-1,1-디옥시도테트라하이드로-2H-티오피란-4-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 76% 수율로 고형물로서 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.29 (br. s., 1H), 7.96 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 3.58 - 3.35 (m, 2H), 3.21 (br. s., 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.76 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 1H), 2.34 - 1.04 (m, 32H), 1.68 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 6H), 0.87 (s, 3H). LC/MS m/z 817.55 (M+H) $^+$, 5.51 min (LCMS 방법 4).

[1397]

일반적인 절차 E. α -메틸 알코올의 알킬화를 통한 α -치환된 사이클로헥센카르복실산 유도체의 제조.

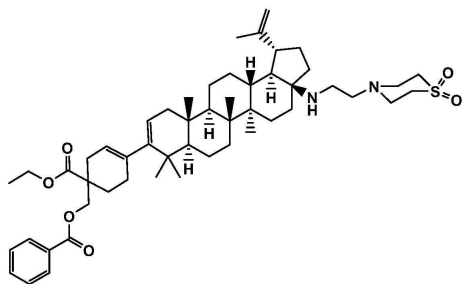


[1398]

[1399]

단계 1. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-

5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



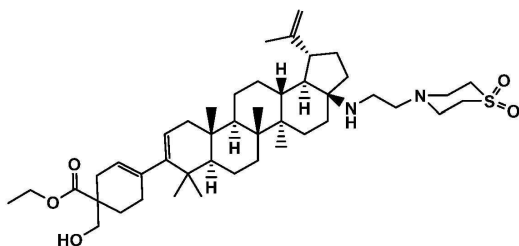
[1400]

[1401]

1,4-디옥산 및 H₂O (4:1) 중의 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (1 eq), (1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.05 eq), Na₂CO₃ H₂O (3 eq) 및 Pd(Ph₃P)₄ (0.06 eq)의 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 밀봉하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOAc와 H₂O 사이에서 분배시켰다. 분리된 수성 층을 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0 - 60 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 고형물(67% 수율)로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.01 (dd, J=8.2, 1.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 2H), 4.21 - 4.14 (m, 2H), 3.12 - 2.98 (m, 8H), 2.73 - 2.53 (m, 5H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.98 - 0.92 (m, 6H), 0.86 (s, 3H). LC/MS: m/e 857.50 (M+H)⁺, 2.91 min (LCMS 방법 3).

[1402]

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

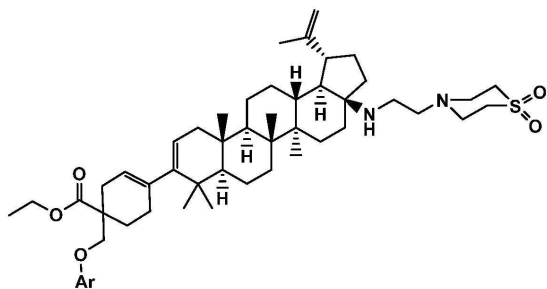


[1403]

[1404]

MeOH 및 THF 중의 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1 eq) 및 1N NaOH (1 eq)의 현탁액을 RT에서 1일 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 시트르산 수용액으로 중화시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 중에 흡수시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 요망하는 생성물 (99% 수율)을 추가 정제 없이 고형물로서 얻었다. LC/MS m/z 753.70 (M+H)⁺, 2.85 min (LCMS 방법 3).

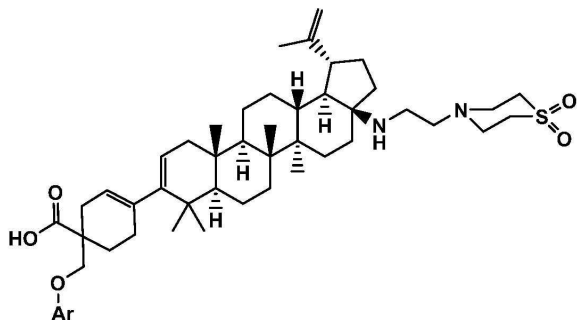
[1405] 단계 3. α-치환된 사이클로헥센카르복실산 에스테르의 제조.



[1406]

[1407] DMF 중의 에틸 -4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (1 eq) 및 Ar-X (2 eq)의 용액에 KOtBu (2 eq)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 RT로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtAOC로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1408] 단계 4. α-치환된 사이클로헥센카르복실산의 제조.

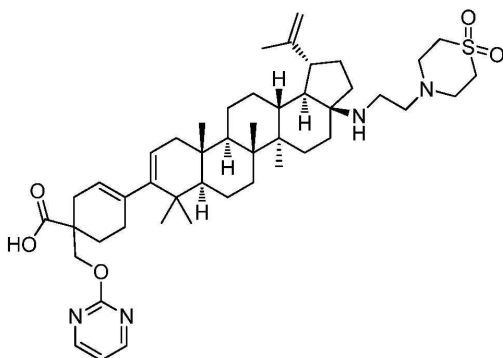


[1409]

[1410] 1,4-디옥산, MeOH 및 1N NaOH (2:1:1) 중의 단계 4로부터의 α-메틸 에테르의 용액을 50℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다.

[1411] 실시예 34

[1412] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.

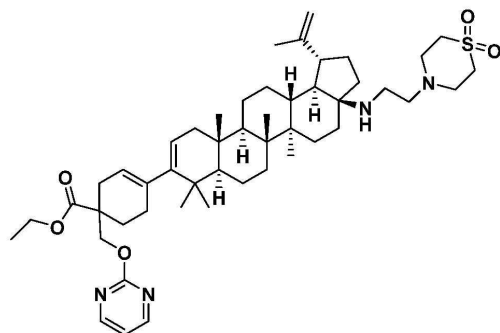


[1413]

[1414] 단계 1-2: 일반적인 절차 E.

[1415] 단계 3. 에틸

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1416]

[1417]

표제 화합물을 일반적인 절차 E 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-브로모피리미딘을 사용하여 미정제 생성물로서 제조하였다. LC/MS m/z 831.60 (M+H)⁺, 2.76 min (LCMS 방법 3).

[1418]

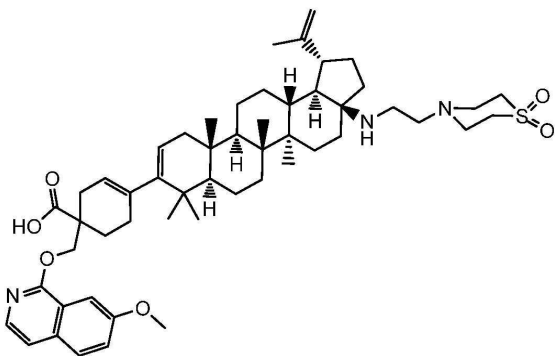
단계 4. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 E 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리미딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 11% 수율로 고형물로서 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.62 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.10 (t, J=4.9 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 3.39 (br. d, J=13.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.03 (m, 9H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 2.02 (m, 6H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.81 - 1.67 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.37 (m, 10H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 3H). LC/MS: m/e 803.50 (M+H)⁺, 2.80 min (LCMS 방법 3).

[1419]

실시예 35

[1420]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((7-메톡시이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1421]

[1422]

단계 1-2: 일반적인 절차 E.

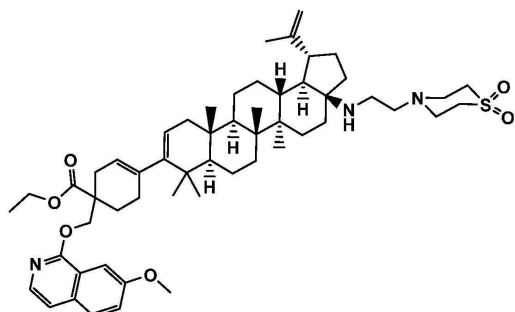
[1423]

단계

3.

에틸

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((7-메톡시이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1424]

[1425]

표제 화합물을, 일반적인 절차 E 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 1-클로로-7-메톡시이소퀴놀린을 사용하여 미정제 생성물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 910.65 (M+H)⁺, 2.98 min (LCMS 방법 3).

[1426]

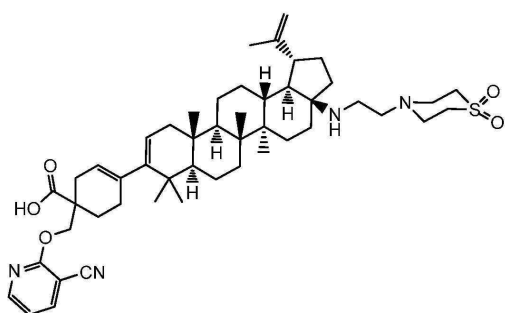
단계 4: 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((7-메톡시이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 E 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((7-메톡시이소퀴놀린-1-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 39% 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 882.60 (M+H)⁺, 2.83 min (LCMS 방법 3).

[1427]

실시예 36

[1428]

1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



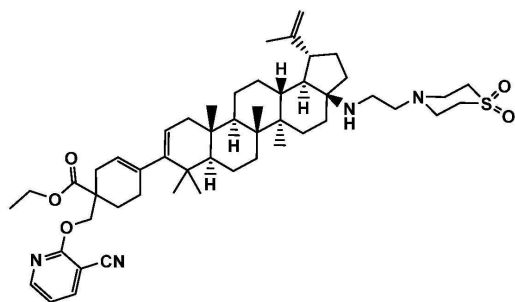
[1429]

[1430]

단계 1-2: 일반적인 절차 E.

[1431]

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



[1432]

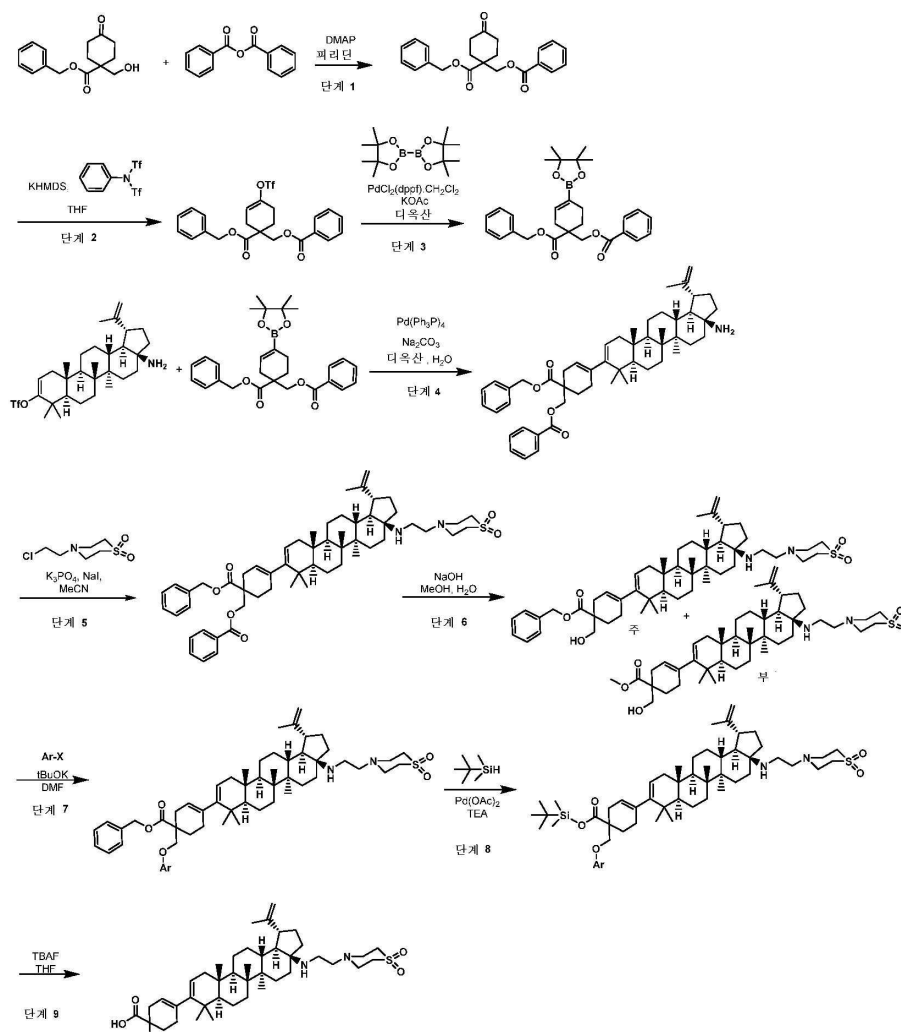
[1433]

표제 화합물을, 일반적인 절차 E 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-클로로니코티노니트릴을 사용하여 41% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.31 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=7.4, 5.1$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 4.53 (s, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 8H), 2.74 - 2.40 (m, 6H), 2.28 - 0.82 (m, 27H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 - 0.88 (m, 6H), 0.84 (s, 3H). LC/MS: m/e 855.60 ($M+H$) $^+$, 3.08 min (LCMS 방법 7).

[1434]

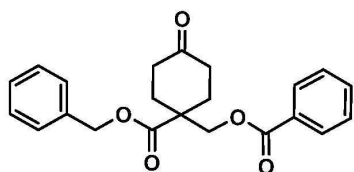
단계 4. 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, RT에서 일반적인 절차 E 단계 3에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트를 사용하여 33% 수율로 제조하였다. ^1H NMR (400MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.08 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.7, 5.1$ Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.63 (dd, $J=3.8, 10.5$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.17 - 3.07 (m, 3H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.80 (td, $J=11.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.40 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.15 - 2.01 (m, 7H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.41 (m, 9H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.025 - 1.015 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). LC/MS: m/e 827.65 ($M+H$) $^+$, 3.12 min (LCMS 방법 7).

[1435] 일반적인 절차 F. 실릴 카르복실레이트를 통한 α -치환된 사이클로헥센카르복실산 유도체의 제조.



[1436]

[1437] 단계 1. (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-옥소사이클로헥실)메틸 벤조에이트의 제조.



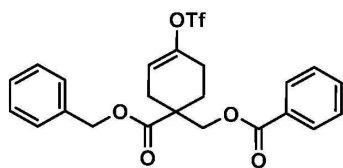
[1438]

[1439] 피리딘 (20 mL) 중의 벤질 1-(하이드록시메틸)-4-옥소사이클로헥산카르복실레이트 (4.3 g, 16.4 mmol)의 용액에 벤조산 무수물 (4.45 g, 19.7 mmol)을 첨가한 후, DMAP (2.00 g, 16.4 mmol)를 첨가하였다. 형성된 용액을 55 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.5 N HCl으로 pH = 4가 되도록 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-50 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물을 오일(3.3 g, 49 %)로서 얻었다.

[1440] ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.65 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.25 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.63 - 2.35 (m, 6H), 1.86 (td, J=12.4, 5.0 Hz, 2H).

[1441] 단계 2. (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-(((트리플루오로메틸)실포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트

의 제조.



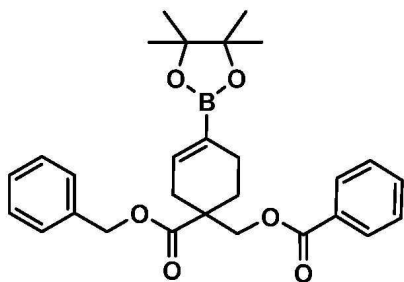
[1442]

[1443]

THF (50 mL) 중의 (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-옥소사이클로헥실)메틸 벤조에이트 (4.2 g, 11.5 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)-메탄설포나미드 (4.5 g, 12.6 mmol)의 용액에 -78℃에서 KHMDS (THF 중 1 M) (14.9 mL, 14.9 mmol)를 첨가하였다. 형성된 황색 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH₄Cl 수용액으로 킨칭시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-15 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 트리플레이트를 오일 (3.6 g, 63 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.42 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 5H), 5.80 (br. s., 1H), 5.26 - 5.14 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 2.90 (dd, J=17.9, 2.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.28 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 1H).

[1444]

단계 3. (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



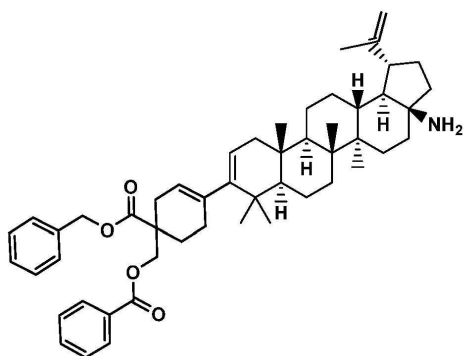
[1445]

[1446]

1,4-디옥산 (30 mL) 중의 (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (3.32 g, 6.66 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (1.71 g, 6.73 mmol), KOAc (1.64 g, 16.7 mmol) 및 PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 부가생성물 (0.16 g, 0.2mmol)의 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 밀봉하고, 70℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 125 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-20 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 보로네이트를 오일 (2.2 g, 69 %)로서 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.22 (m, 5H), 6.54 (br. s., 1H), 5.16 (s, 2H), 4.48 - 4.36 (m, 2H), 2.75 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 3H), 2.07 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.86 (m, 1H), 1.27 (s, 12H). LC/MS: m/e 499.20 (M+Na)⁺, 3.10 min (LCMS 방법 7).

[1447]

단계 4. (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-1-(부타-2,3-디엔-2-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((벤질옥시)카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



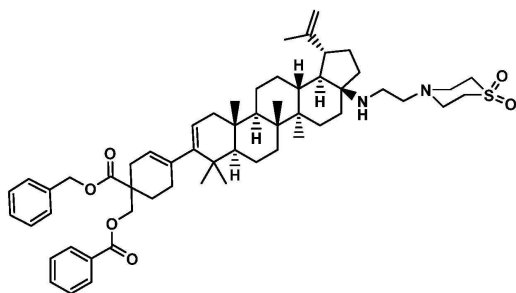
[1448]

[1449]

1,4-디옥산 (100 mL) 및 H₂O (25 mL) 중의 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설펜테이트 (2.4 g, 4.3 mmol), (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (2.05 g, 4.3 mmol), Na₂CO₃ H₂O (1.60 g, 12.9 mmol) 및 Pd(Ph₃P)₄ (0.3 g, 0.26 mmol)의 혼합물을 질소로 플라싱시키고, 밀봉하고, 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 0-55 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 C-3 α-치환된 사이클로헥센카르복실산 에스테르 (1.8 g, 55 %)를 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.91 (d, J=7.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 3H), 5.34 (br. s., 1H), 5.21 - 5.11 (m, 3H), 4.73 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 2.71 (d, J=17.3 Hz, 1H), 2.54 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.25 - 0.92 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.13 - 0.85 (m, 15H). LC/MS: m/e 758.70 (M+H)⁺, 3.24 min (LCMS 방법 7).

[1450]

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



[1451]

[1452]

아세트니트릴 (20 mL) 중의 (4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((벤질옥시)카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.6 g, 2.11 mmol), 4-(2-클로로에틸)티오모르폴린 1,1-디옥사이드 하이드로클로라이드 (1.5 g, 6.33 mmol), 아이오드화나트륨 (0.35 g, 2.32 mmol) 및 K₃PO₄ (2.24 g, 10.55 mmol)의 현탁액을 N₂로 플라싱시키고, 밀봉하고, 100℃에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 물 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 25-60% EtOAc/헥산으로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 요망하는 생성물 (1.3 g, 67% 수율)을 얻었다. ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 7.92 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (d, J=4.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J=4.4 Hz, 3H), 5.35 (br. s., 1H), 5.22 - 5.12 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.45 (q, J=10.7 Hz, 2H), 3.15 - 2.99 (m, 8H), 2.78 - 2.42 (m, 6H), 2.23 - 0.81 (m, 27H), 1.69 (s, 3H), 1.07 - 0.79 (m, 15H). LC/MS:

m/e 919.60 (M+H)⁺, 3.27 min (LCMS 방법 7).

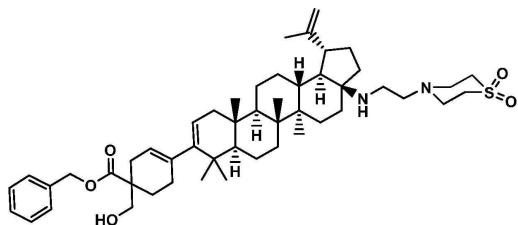
[1453]

단계

6.

벤질

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



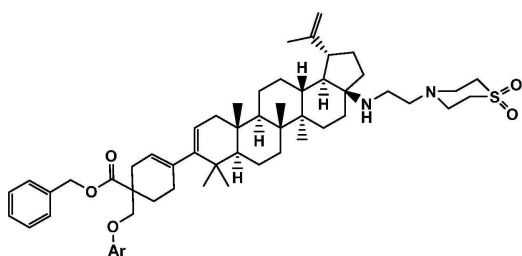
[1454]

[1455]

MeOH (15 mL) 중의 (1-((벤질옥시)카르보닐)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.0 g, 1.09 mmol)의 용액에 1N NaOH (1.09 mL, 1.09 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 12시간 동안 교반하고, 포화된 시트르산 수용액으로 중화시키고, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 추가 정제 없이 요망하는 생성물 (생성물에 의해 미량의 메틸 에스테르를 갖는 56% 수율)을 얻었다. LC/MS: m/e 815 (M+H)⁺, 4.803 min (LCMS 방법 7). 메틸 에스테르의 경우: LC/MS: m/e 739.55 (M+H)⁺, 4.615 min (LCMS 방법 7).

[1456]

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



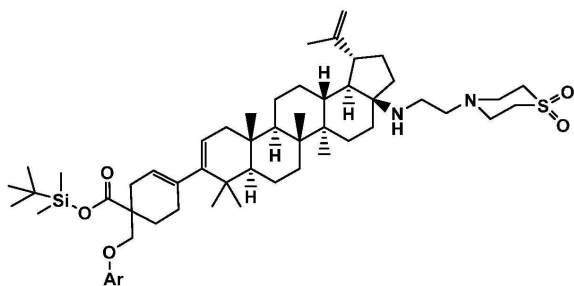
[1457]

[1458]

DMF 중의 벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 (1 eq)의 용액에 -78°C에서 KOtBu (2 eq)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 20분 동안 교반한 후, Ar-X (2 eq)를 첨가하였다. 이후, 반응물을 RT로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하거나 용리제로서 에틸 아세테이트/헥산을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[1459]

단계 8. 3차-부틸디메틸실릴 1-((아릴옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



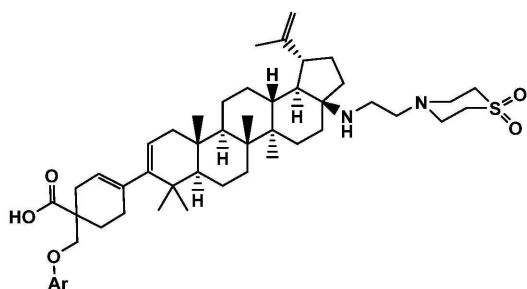
[1460]

[1461]

DCE (3 mL) 중의 일반적인 절차 F, 단계 7로부터의 미정제 생성물 (1 eq)의 용액에 TEA (1.6 eq), t-부틸디메틸실란 (2.0 eq), 및 팔라듐 아세테이트 (0.25 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 N₂로 플러싱시킨 후, 60℃에서 2-6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드 및 실리카 겔을 통해 여과시키고, 헥산 중의 50 % EtOAc로 세척한 후, 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 얻어진 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1462]

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



[1463]

[1464]

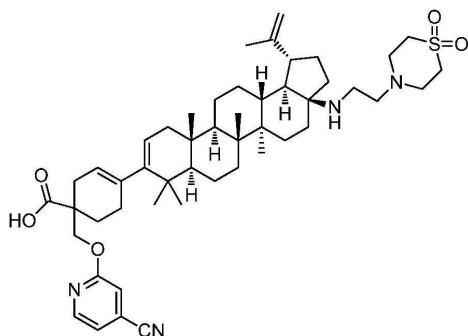
THF (3 mL) 중의 일반적인 절차 F, 단계 8로부터의 미정제 생성물 (1 eq)의 용액에 THF 중의 TBAF (1.6 eq)의 용액을 첨가하였다. 형성된 혼합물을 2시간 동안교반하였다. 용액을 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. 요망하는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 건조시켜 요망하는 1-((아릴옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을 얻었다.

[1465]

실시예 37

[1466]

1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



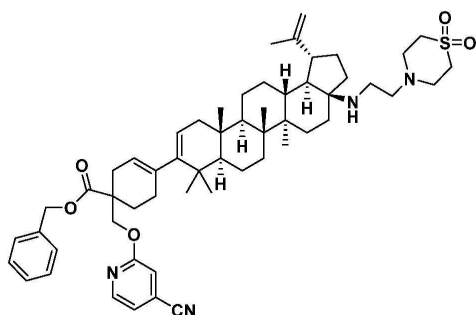
[1467]

[1468]

단계 1-6: 일반적인 절차 F 단계 1-6

[1469]

단계 7. 벤질 1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1470]

[1471]

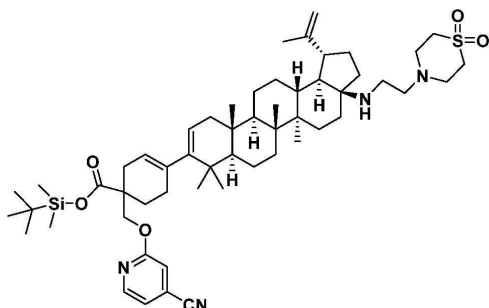
표제 화합물을, 일반적인 절차 F 단계 7에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 2-플루오로이소니코티노니트릴을 사용하여 22% 수율로 고형물로서 제조하였다.

[1472]

LC/MS m/z M+1=917.65, 4.765 min (LCMS 방법 7).

[1473]

단계 8. 3차-부틸디메틸실릴 1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1474]

[1475]

표제 화합물을, 일반적인 절차 F 단계 8에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 벤질 1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 고형물로서 제조하

였다. LC/MS m/z M+1=941.75, 3.467 min (LCMS 방법 7).

[1476]

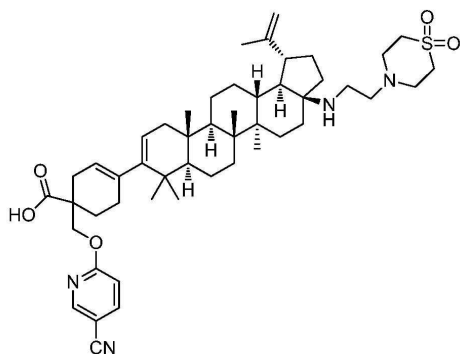
단계 9. 1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 F 단계 9에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 3차-부틸디메틸실릴 1-(((4-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 10.7% 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 827.60 (M+H)⁺, 3.00 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.31 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.52 (dd, J=4.3, 10.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J=1.8, 10.3 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 3.14 - 3.06 (m, 4H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.76 (td, J=11.1, 5.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 8H), 1.92 - 1.73 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 - 1.41 (m, 11H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.27 - 1.08 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

[1477]

실시예 38

[1478]

1-(((5-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



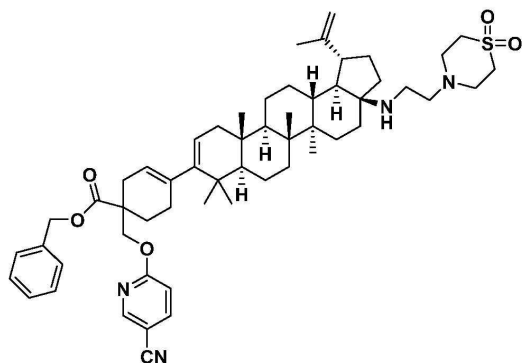
[1479]

[1480]

단계 1-6: 일반적인 절차 F 단계 1-6

[1481]

단계 7. 벤질 1-(((5-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



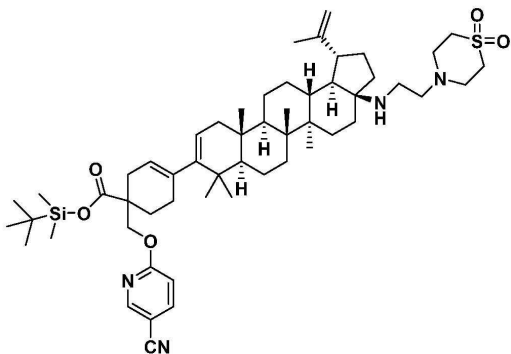
[1482]

[1483]

표제 화합물을 일반적인 절차 F 단계 7에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 6-플루오로니코티노니트릴을 사용하여 35.5% 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=917.65, 3.136 min (LCMS 방법 7).

[1484]

단계 8: 3차-부틸디메틸실릴 1-((5-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1485]

[1486]

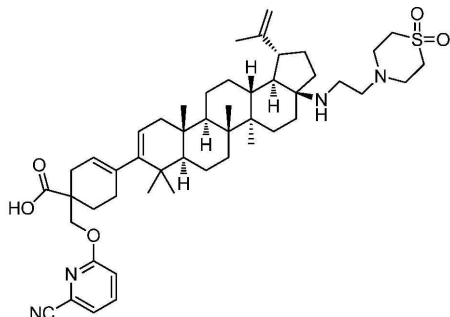
표제 화합물을, 일반적인 절차 F 단계 8에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 벤질 1-((5-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=941.70, 3.311 min (LCMS 방법 7).

[1487]

단계 9. 1-((5-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 F 단계 9에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 3차-부틸디메틸실릴 1-((5-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 10.5%의 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 827.55 (M+H)⁺, 3.049 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 8.52 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.21 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.56 (dd, J=2.8, 10.5 Hz, 1H), 4.49 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 8H), 3.14 - 3.06 (m, 3H), 2.93 (dt, J=14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.21 - 1.97 (m, 10H), 1.92 - 1.72 (m, 5H), 1.77 (s, 3H), 1.72 - 1.39 (m, 11H), 1.39 - 1.20 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 - 0.98 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

[1488] 실시예 39

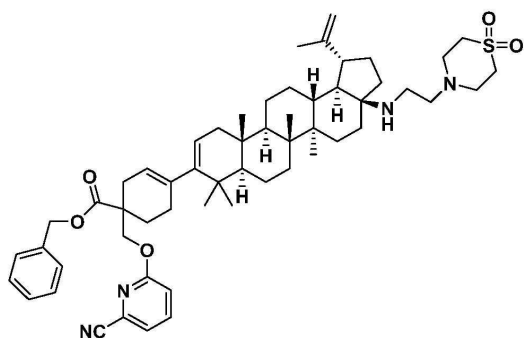
[1489] 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1490]

[1491] 단계 1-6: 일반적인 절차 F 단계 1-6

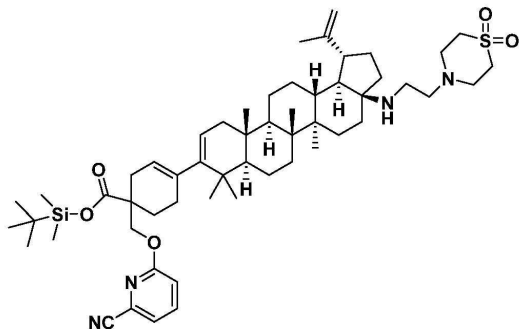
[1492] 단계 7. 벤질 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1493]

[1494] 표제 화합물을, 일반적인 절차 F 단계 7에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 6-클로로피콜리노니트릴을 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=917.65, 3.083 min (LCMS 방법 7).

[1495] 단계 8. 3차-부틸디메틸실릴 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



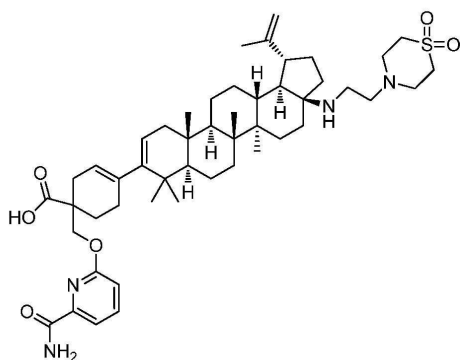
[1496]

[1497] 표제 화합물을, 일반적인 절차 F 단계 8에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 벤질 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=941.70, 3.516 min (LCMS 방법 7).

[1498] 단계 9. 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 F 단계 9에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 3차-부틸디메틸실릴 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 17.6%의 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 827.55 (M+H)⁺, 3.003 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.84 (dd, J=8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.24 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 8H), 3.09 - 3.17 (m, 3H), 2.98 - 2.89 (m, 1H), 2.78 (td, J=10.9, 5.5 Hz, 1H), 2.65 (br. d, J=15.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.00 (m, 9H), 1.94 - 1.74 (m, 5H), 1.79 (s, 3H), 1.74 - 1.44 (m, 11H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 - 1.02 (m, 3H), 1.00 - 0.99 (m, 3H), 0.95 (s, 3H).

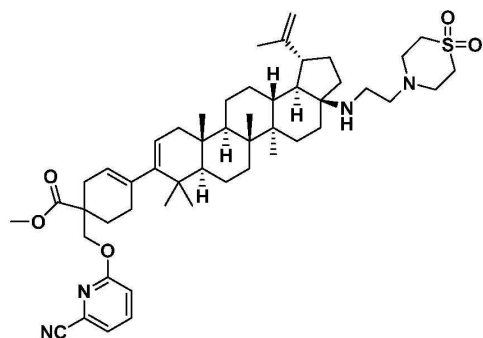
[1499] 실시예 40

[1500] 1-(((6-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1501]

[1502] 단계 1. 메틸 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1503]

[1504]

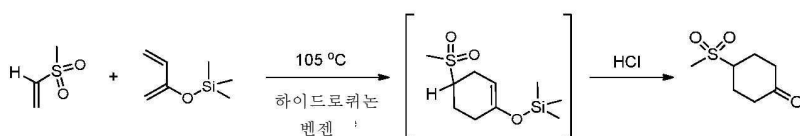
표제 화합물을, 일반적인 절차 F 단계 7에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트 대신에 6-클로로피콜리노니트릴 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 고형물로서 제조하였다. LC/MS m/z M+1=841.60, 3.164 min (LCMS 방법 7).

[1505]

단계 2. 1-(((6-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산을, 일반적인 절차 E 단계 4에 기술된 절차를 따르되 반응물로서 메틸 1-(((6-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트를 사용하여 19.9%의 수율로 고형물로서 제조하였다. LC/MS: m/e 845.60 (M+H)⁺, 2.931 min (LCMS 방법 7). ¹H NMR (400MHz, 메탄올-d₄) δ 7.84 (dd, J=8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.39 (br. s., 1H), 5.23 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.61 - 4.56 (m, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 3.25 (d, J=8.8 Hz, 5H), 3.20 (br. s., 2H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.77 (d, J=5.3 Hz, 1H), 2.68 (d, J=13.6 Hz, 1H), 2.41 - 1.99 (m, 9H), 1.94 - 1.68 (m, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.68 - 1.44 (m, 9H), 1.43 - 1.30 (m, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[1506]

4-(메틸설포닐)사이클로헥사논의 제조.



[1507]

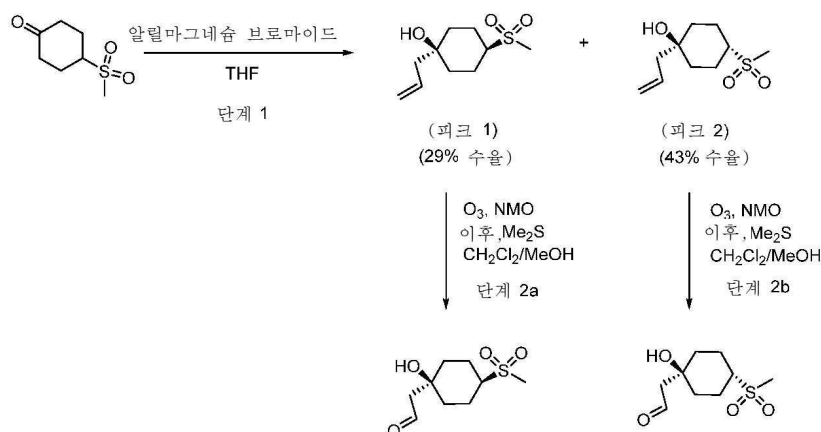
[1508]

벤젠 (50 mL) 중의 (메틸설포닐)에텐 (10.0 g, 94 mmol)의 용액에 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (14.07 g, 99 mmol) 및 하이드로퀴논 (20 mg, 0.182 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 가열 전에 -78℃에서 여러 번 탈기시켰다. 내용물을 밀봉하고, 105℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응을 CDCl₃의 NMR로 분석하였으며, 약 10%의 비닐 설포닐 잔기를 나타냈다. 추가의 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (4 mL)을 첨가하고, 추가 48시간 동안 가열을 재개하였다. 72시간 시점에서 다시 수행한 NMR 분석은 비닐 설포닐의 양의 추가 감소(~3%)를 나타냈다. NMR 튜브로부터의 샘플을 반응 혼합물과 합하고, 진공 하에 실온에서 (~19℃) 두꺼운 겔으로 증발시켰다. 혼합물을 아세톤 (250 mL)으로 재희석시켜 등명한 용액의 형성을 야기시켰다. 혼합물을 냉각될 때까지 얼음조에서 냉각시켰다. 4 mL의 0.25 N HCl (동일한 얼음조에 사전-냉각됨)을 첨가하여 탁한 혼합물의 형성을 야

기하였고, 이는 0℃에서에서 15분간 교반한 후 등명하게 되었으며, 이후 추가 10분 후 탁한 상태로 되돌아 왔으며, 나머지 교반 기간 동안 탁한 채로 잔류하였다. 50 μ L 분취물을 제거하고, 필름으로 플래시 건조시키고, CDCl_3 의 NMR로 분석하였다. NMR은 요망하는 생성물에 대해 ~7%의 비닐 절편을 나타냈다. 아세톤 용액을 약 1시간의 총 반응 시간 후에 실리카 겔 타입-H의 쇼트 베드를 통해 여과하고, 보다 많은 아세톤으로 세척하였다. 여액을 19℃의 조 온도에서 회전 증발기로 농축시켰다. 미정제 생성물을 정제를 위해 각각 7.75 gm의 두 부분으로 세분하였다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (30% 에틸 아세테이트 \rightarrow 헥산 중 100% 에틸 아세테이트; 두 개의 330 g 컬럼)에 의해 정제하여 4-(메틸설포닐)사이클로헥사논 (16.7 g, 100% 수율)을 백색 고형물로서 얻었다: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 3.29 (tt, $J=11.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 4H), 2.15 (qd, $J=11.9, 4.5$ Hz, 2H).

[1509]

2-(시스-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 및 2-(트랜스-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드의 제조.



[1510]

[1511]

단계 1. (시스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀 및 (트랜스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀의 제조.



[1512]

[1513]

THF (40 mL) 중의 4-(메틸설포닐)사이클로헥사논 (1.03 g, 5.84 mmol)의 용액에 0℃에서 캐놀라를 통해 알릴마그네슘 브로마이드 (7.60 mL, 7.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화된 NH_4Cl 수용액 (25 mL)을 첨가함으로써 퀸칭시켰다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (1% 메탄올을 함유한 70% 에틸 아세테이트 / 30% 헥산 \rightarrow 1% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 40 g 컬럼)에 의해 정제하여 (시스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀 (374 mg, 1.713 mmol, 29% 수율)을 백색 고형물로서, 그리고 (트랜스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀 (551 mg, 2.52 mmol, 43% 수율)을 무색 오일로서 얻었다.

[1514]

(시스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀:

[1515]

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.96 - 5.79 (m, 1H), 5.26 - 5.21 (m, 1H), 5.18 (ddt, $J=17.1, 2.1, 1.2$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (tt, $J=12.5, 3.6$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.97 (qd, $J=13.0, 3.8$ Hz, 2H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.52 - 1.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 132.50, 120.02, 69.06, 62.26, 47.86, 36.85, 35.67, 21.13.

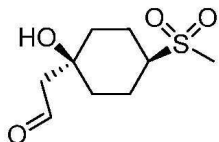
[1516]

(시스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀의 구조가 X-선 결정학에 의해 확인되었다.

[1517] (트랜스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀:

[1518] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.88 (ddt, $J=17.2, 10.1, 7.4$ Hz, 1H), 5.28 - 5.16 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.35 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.57 - 1.46 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 132.62, 120.19, 69.20, 62.41, 48.00, 36.98, 35.83, 21.29.

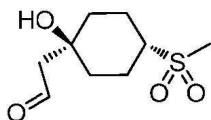
[1519] 단계 2a. 2-((시스)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드의 제조.



[1520]

[1521] (트랜스)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀 (3.4 g, 15.57 mmol)을 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (160 mL) 및 MeOH (32.0 mL) 중에 용해시켰다. N-메틸모르폴린-N-옥사이드 (NMO) (2.189 g, 18.69 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78°C 로 냉각시켰다 [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199 - 3201]. 용액이 오존으로 포화될 때까지(청색으로 변함), 그리고 이후 몇 분간(총 25분) 반응 혼합물을 통해 오존을 버블링시켰다. 이후, 청색이 사라질 때까지 반응 혼합물을 통해 질소를 버블링시켰다. 이 후, 디메틸 설파이드 (11.52 mL, 156 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(1% 메탄올을 함유한 50% 에틸 아세테이트/50% 헥산 \rightarrow 1% 메탄올을 함유한 95% 에틸 아세테이트/5% 헥산; 330 g 컬럼)에 의해 정제하여 2-((1s,4s)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (3.31 g, 15.03 mmol, 96% 수율)를 백색 고형물로서 얻었다: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.87 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 2.67 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 6H), 1.50 - 1.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ 202.5, 68.9, 61.9, 54.9, 36.8, 35.9, 20.8.

[1522] 단계 2b. 2-((트랜스)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드의 제조.

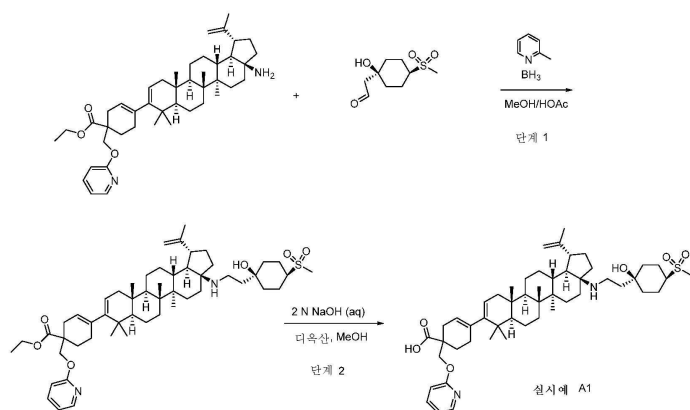


[1523]

[1524] (1r,4r)-1-알릴-4-(메틸설포닐)사이클로헥사놀 (2 g, 9.16 mmol)을 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 CH_2Cl_2 (80 mL) 및 MeOH (16.00 mL) 중에 용해시켰다. N-메틸모르폴린-N-옥사이드 (NMO) (1.288 g, 10.99 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 -78°C 로 냉각시켰다 [Schwartz, C., Raible, J., Mott, K., Dussault, P. H. *Org. Lett.* 2006, 8, 3199 - 3201]. 용액이 오존으로 포화될 때까지(청색으로 변함), 그리고 이후 몇 분간(총 25분) 반응 혼합물을 통해 오존(과량)을 버블링시켰다. 이후, 청색이 사라질 때까지 반응 혼합물을 통해 질소를 버블링시켰다. 디메틸 설파이드 (6.78 mL, 92 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올을 함유한 70% 에틸 아세테이트/30% 헥산 \rightarrow 5% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 220 g 컬럼)에 의해 정제하여 2-((1r,4r)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (1.58 g, 7.17 mmol, 78% 수율)를 백색 고형물로서 얻었다: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.82 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H), 1.74 (dtd, $J=14.0, 10.6, 3.5$ Hz, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CHLOROFORM-d) δ 202.4, 70.0, 59.3, 50.3, 38.2, 34.9, 21.1.

[1525] 실시예 A1. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

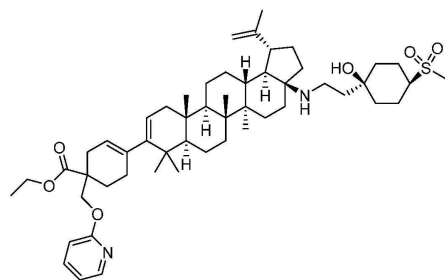
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1526]

[1527]

단계 1. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1528]

[1529]

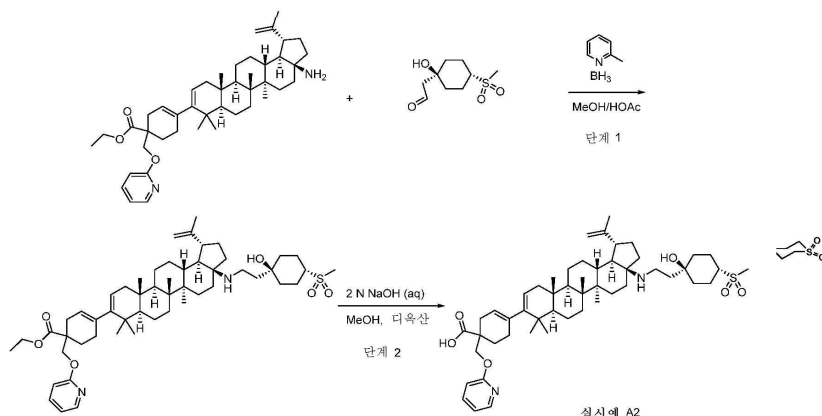
MeOH (1 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중의 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (65 mg, 0.097 mmol), 2-((1s,4s)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (47.1 mg, 0.214 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (22.86 mg, 0.214 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (10 mL) 및 포화된 탄산나트륨 수용액 (2 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 디클로로메탄 (4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10% 9:1 아세톤:메탄올/90% 헥산 → 65% 9:1 아세톤:메탄올/35% 헥산; 24 g 컬럼, λ = 220 nm)에 의해 정제하여 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (69 mg, 81% 수율)를 무색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.15 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J=8.5, 6.9, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (td, J=6.1, 0.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.75 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.37 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.22 - 0.88 (m, 43H), 1.70 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 873.7 [(M+H)⁺, C₅₃H₈₁N₂O₆S에 대한 계산치 873.6], t_R = 4.67 min (LCMS 방법 14).

[1530]

단계 2. 디옥산 (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중의 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-

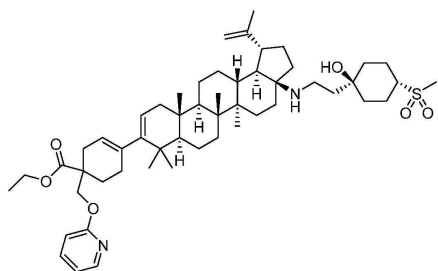
일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (65 mg, 0.074 mmol)의 용액을 수산화나트륨 (0.372 mL, 0.744 mmol, 2M aq)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 가열한 후, 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2 N HCl (200 μ L)를 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 역상 HPLC (분취용 HPLC 방법 1)에 의해 정제하였다. 생성물 (61.7 mg)은 불순물 (ca. 6%)을 함유하였다. 생성물을 역상 HPLC (분취용 HPLC 방법 2)에 의해 재정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (48.4 mg, 67% 수율)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다: ^1H NMR (500MHz, 아세트산- d_4) δ 8.29 (dd, J=5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, J=5.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 1H), 4.49 - 4.44 (m, 1H), 3.48 - 3.34 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.72 (d, J=16.0 Hz, 1H), 2.32 - 1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.13 (d, J=7.5 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, J=3.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J=3.7 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS m/e 845.6 [(M+H) $^+$, $\text{C}_{51}\text{H}_{77}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치 845.6], t_R = 4.36 min (LCMS 방법 14); HPLC (분석용 HPLC 방법 1): t_R = 18.86 min; HPLC (분석용 HPLC 방법 2): t_R = 20.24 min.

[1531] 실시예 A2. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1532] .

[1533] 단계 1. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1534] .

[1535] MeOH (1 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중의 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-

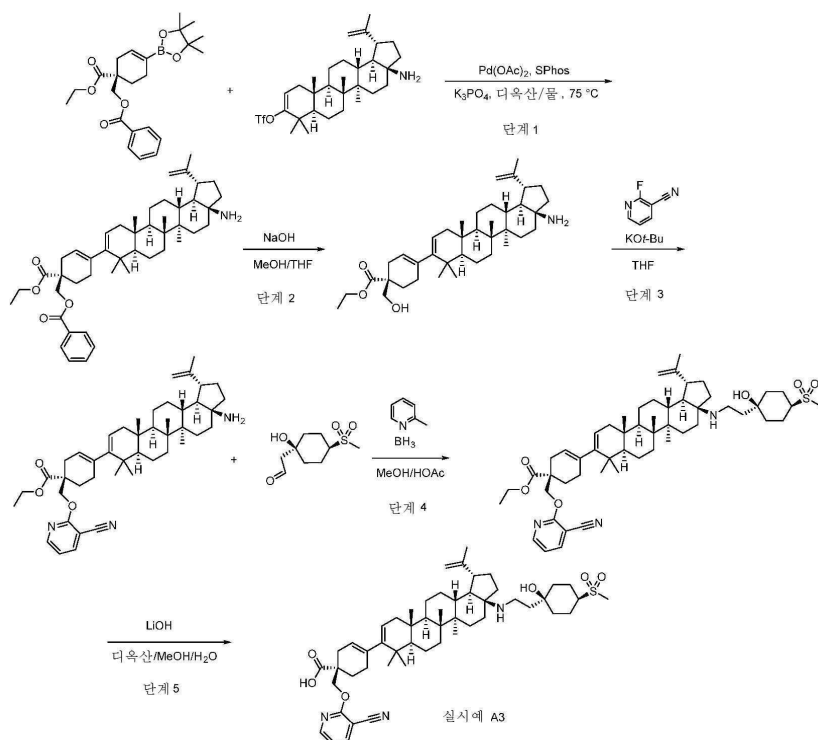
5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (65 mg, 0.097 mmol), 2-((1r,4r)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (47.1 mg, 0.214 mmol), 및 보란-2-피콜린 착물 (22.86 mg, 0.214 mmol)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되지 않았다. 이후, 추가의 2-((1r,4r)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (21 mg, 0.097 mmol, 1 eq)를 첨가하고, 1시간 후에 보란-2-피콜린 착물 (10 mg, 0.097 mmol, 1 eq)을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (10 mL) 및 포화된 탄산나트륨 수용액 (2 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 디클로로메탄 (4 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (10% 9:1 아세톤:메탄올/90% 헥산 → 65% 9:1 아세톤:메탄올/35% 헥산; 24 g 컬럼, λ = 220 nm)에 의해 정제하여 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (42.4 mg, 50% 수율)를 무색 폼(foam)으로서 얻었다. ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.14 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 6.87 (ddd, J=7.0, 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.21 - 4.10 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.83 - 2.76 (m, J=12.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 2H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.21 - 0.88 (m, 43H), 1.69 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 873.7 [(M+H)⁺], C₅₃H₈₁N₂O₆S에 대한 계산치 873.6], t_R = 4.62 min (LCMS 방법 14).

[1536]

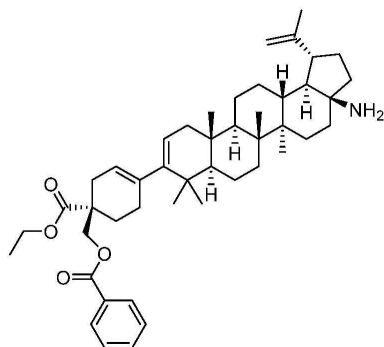
단계 2. 디옥산 (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중의 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (42 mg, 0.048 mmol)의 용액을 수산화나트륨 (0.361 mL, 0.721 mmol, 2 M aq)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 가열하였다. 추가의 수산화나트륨 (0.120 mL, 0.240 mmol, 5 eq, 2 M aq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응이 완료되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2 N HCl (400 μ L)를 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 역상 HPLC (분취용 HPLC 방법 3)에 의해 정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((피리딘-2-일옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (31.3 mg, 67% 수율)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다. ¹H NMR (500MHz, 아세트산-d₄) δ 8.30 - 8.25 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.95 (dd, J=8.5, 0.6 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.26 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.43 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.71 (d, J=16.3 Hz, 1H), 2.32 - 1.32 (m, 35H), 1.75 (s, 3H), 1.16 - 1.12 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (d, J=3.7 Hz, 3H), 0.99 (d, J=3.2 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H); LC/MS m/e 845.6 [(M+H)⁺], C₅₁H₇₇N₂O₆S에 대한 계산치 845.6], t_R = 4.33 min (LCMS 방법 14); HPLC (분석용 HPLC 방법 1): t_R = 18.86 min; HPLC (분석용 HPLC 방법 2): t_R = 20.48 min.

[1537]

실시에 A3. (S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



단계 1. ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.

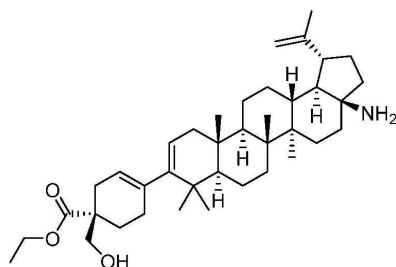


(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설페이트 (1.00 g, 1.79 mmol)을 함유하는 플라스크에 (R)-1-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.337 g, 3.23 mmol), 제삼인산칼륨 (1.52 g, 7.17 mmol), 2-디사이클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시바이페닐 (S-Phos) (0.055 g, 0.134 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (0.020 g, 0.090 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 (25 mL) 및 물 (6.25 mL)로 희석한 후, N₂로 플라싱시키고, 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 rt로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH 및 0.8% 수산화암모늄을 함유한 50% 에틸 아세테이트/50% 헥산 → 4% MeOH 및 0.8% 수산화암모늄을 함유한 70% 에틸 아세테이트/30% 헥산, 120 g 컬럼)에 의해 정제하여 ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.15 g, 92% 수율)를 오프-화이트 고형물로서 얻었

다: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.22 (dd, J=6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.3, 1.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.40 (m, 2H), 4.20 (qd, J=7.2, 2.1 Hz, 2H), 2.70 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.35 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.78 - 1.13 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS m/e 696.7 [(M+H)⁺, C₄₆H₆₅NO₄에 대한 계산치 696.5], t_R = 2.60 min (LCMS 방법 15).

[1542]

단계 2. (S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



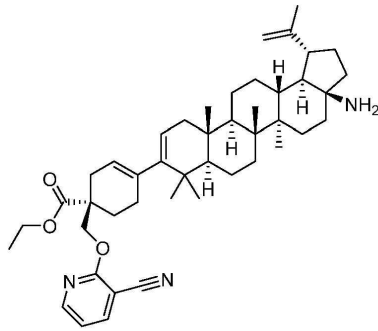
[1543]

[1544]

THF (10 mL) 및 MeOH (1 mL) 중의 ((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.07 g, 1.537 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1.691 mL, 1.691 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 14시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 제거하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)/물 (10 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올 (5 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하였다. 염수 세척액을 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올으로 재추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.535 g, 59% 수율)를 백색 고형물로서 얻었다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.34 (t, J=3.8 Hz, 1H), 5.20 (dd, J=6.1, 1.9 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 4H), 1.83 - 1.12 (m, 21H), 1.72 (s, 3H), 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614.6 [(M+H)⁺, C₃₉H₆₁NO₃Na에 대한 계산치 614.5], t_R = 4.28 min (LCMS 방법 14).

[1545]

단계 3. (S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



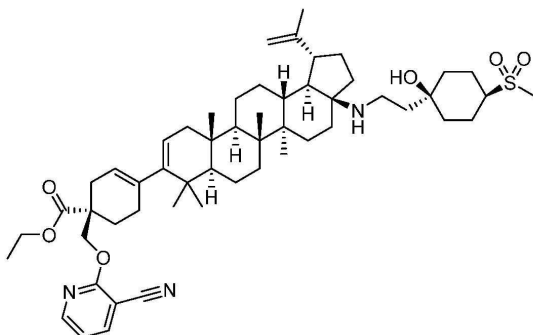
[1546]

[1547]

THF (7 mL) 및 DMF (1 mL) 중의 (S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (495 mg, 0.836 mmol) 및 2-플루오로니코티노니트릴 (204 mg, 1.673 mmol)의 용액에 0℃에서 포타슘 3차-부톡사이드 (1.004 mL, 1.004 mmol)를 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (15 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (4 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50%의 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올 용액/50% 헥산 → 100%의 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올 용액; 40 g 컬럼)에 의해 정제하여 (S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (344 mg, 59% 수율)를 오프-화이트 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.1, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.35 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.11 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.27 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694.7 [(M+H)⁺, C₄₅H₆₄N₃O₃에 대한 계산치 694.5], t_R = 4.52 min (LCMS 방법 14).

[1548]

단계 4. (S)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1549]

[1550]

(S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (150 mg, 0.216 mmol) 및 2-((1s,4s)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (76 mg, 0.346 mmol)를 MeOH (1.6 mL) 및 아세트산 (0.32 mL) 중에 용해시켰다. 보란-2-피콜린 착물 (37.0 mg, 0.346 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 14시간 동안 실

온에서 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (3 mL) 및 탄산나트륨 용액 (2 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올을 함유한 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산 → 5% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 24 g 컬럼, 25 min 구배)에 의해 정제하여 (S)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (134.6 mg, 69% 수율)를 백색 포움으로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.67 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.31 - 0.88 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₈₀N₃O₆S에 대한 계산치 898.6], t_R = 4.44 min (LCMS 방법 14).

[1551]

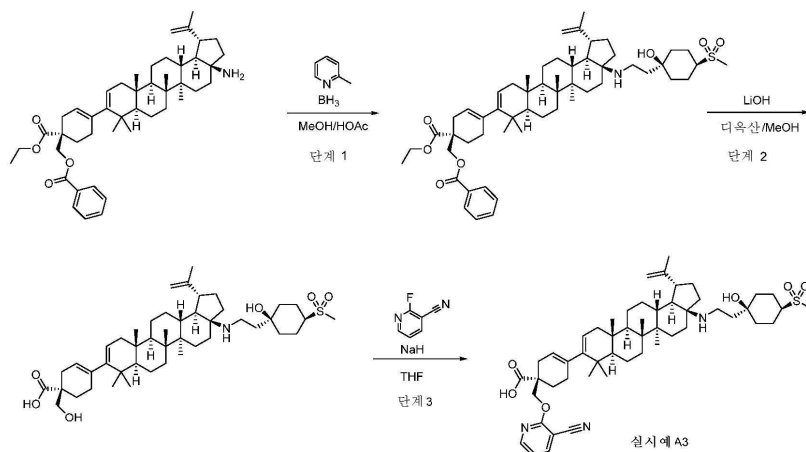
단계 5. 디옥산 (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중의 (S)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (123 mg, 0.137 mmol)의 용액에 수산화리튬 (2 mL, 2.00 mmol, 1 M aq)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 12.5시간 동안 가열하였다. 단지 소량의 출발 물질이 LC/MS (LCMS 방법 16)에 의해 검출되었다. 이 시점에서 니트릴 기의 상응하는 아미드로의 가수분해 완료로 인해 반응이 중지되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6 N HCl (250 μL)를 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 이후, 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과시키고, 역상 HPLC (5회 주입)에 의해 정제하였다(분취용 HPLC 방법 4). 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 (S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (51.6 mg, 38% 수율)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, 아세트산-d₄) δ 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (d, J=4.7 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 3.47 - 3.33 (m, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.38 - 1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.6 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆S에 대한 계산치 870.5], t_R = 1.31 min (LCMS 방법 16); HPLC (분석용 HPLC 방법 3): t_R = 12.19 min; HPLC (분석용 HPLC 방법 4): t_R = 11.64 min.

[1552]

실시에 A3의 제조를 위한 대안의 경로

[1553]

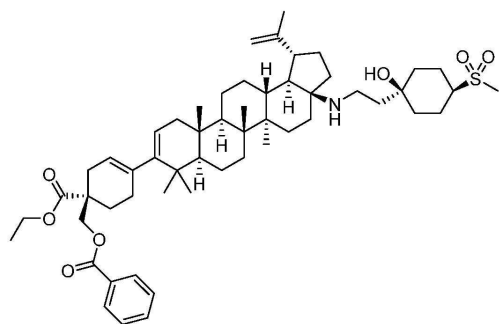
(S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1554]

[1555]

단계 1. ((S)-1-(에톡시카르보닐)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



[1556]

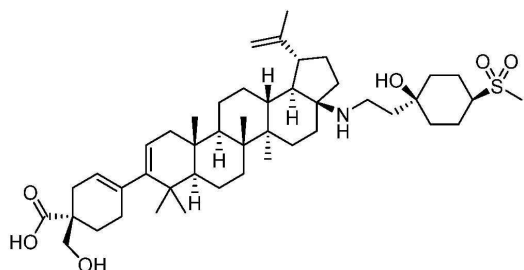
[1557]

((S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (7.63 g, 10.96 mmol), 및 2-((1s,4s)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (3.86 g, 17.54 mmol)를 MeOH (30 mL) 및 아세트산 (6 mL) 중에 용해시켰다. 보란-2-피콜린 착물 (1.876 g, 17.54 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (50 mL) 및 탄산나트륨 용액 (50 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (7 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (25 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올을 함유한 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산 → 5% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 330 g 컬럼, 30분 구배)에 의해 정제하여 ((S)-1-(에톡시카르보닐)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (8.81 g, 89% 수율)를 백색 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.2, 1.6 Hz, 1H), 4.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.47 - 4.41 (m, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.65 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 1.03 (m, 36H), 1.70 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 - 0.87 (m, 12H); LC/MS (ESI) m/e 900.4 [(M+H)⁺, C₅₅H₈₂NO₇S에 대한 계산치 900.6], t_R = 4.55 min (LCMS 방법 14).

[1558]

단계 2. (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1559]

[1560]

압력 용기에서 1,4-디옥산 (160 mL) 및 메탄올 (80 mL) 중의 ((S)-1-(에톡시카르보닐)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (8.00 g, 8.89 mmol)의 용액에 수산화리튬 (89 mL, 89 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 혼합물을 65°C (내부 온도)에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 4 N HCl (15.5 mL, 7 eq)를 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 이후, 혼합물을 농축시켰다. 미정제 생성물을 디옥산 (40 mL)/메탄올 (20 mL)/물 (5 mL) 중에 흡수시키고, TFA를 첨가하여(산성이 될 때까지 적가) 산성이 되게 하였다. 현탁액이 액체가 되었다. 이 용액은 소정의 현탁된 고형물질을 함유하였다. 이를 샌드의 짧은 플러그를 통과시키고, 이어서 시린지 필터를 통해 여과시켰다. 이후, 생성물을 biotage의 C18 Redi Sep Gold 컬럼 (150 g) 상의 역상 MPLC (분취용 MPLC 방법 1, 6회 주입)에 의해 정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (6.57 g, 84% 수율)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다. 이후, 생성물을 드라이라이트(dryrite)를 지닌 진공 데시케이터(vacuum dessicator)에서 진공 하에 추가로 건조시켰다. ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.54 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.23 - 5.16 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.22 (d, J=3.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.59 (d, J=15.3 Hz, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.26 - 1.06 (m, 36H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 768.4 [(M+H)⁺, C₄₆H₇₄NO₆S에 대한 계산치 768.5], t_R = 3.85 min. (LCMS 방법 14).

[1561]

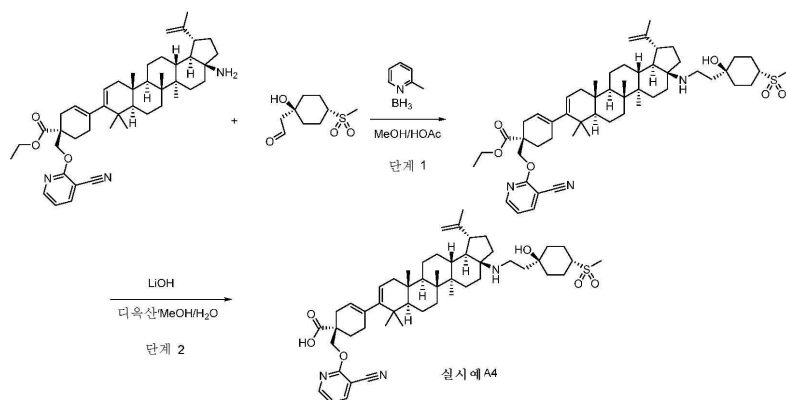
단계 3. THF (80 mL) 중의 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (5.92 g, 6.71 mmol)의 용액에 0°C에서 소듐 하이드라이드 (2.147 g, 53.7 mmol)를 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF (10 mL) 중의 2-플루오로니코티노니트릴 (3.28 g, 26.8 mmol)을 캐놀라를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 아세트산 (3.84 mL, 67.1 mmol, 10 eq)을 첨가함으로써 퀀칭시켰다. 용액을 컬럼 상에 직접 주입하고, 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (높은 R_f 물질을 용리시키기 위한 CH₂Cl₂ 중 5% 메탄올 및 이후 생성물을 용리시키기 위한 CH₂Cl₂ 중 12% 메탄올)에 의해 정제하였다. 6.70 g의 생성물을 얻었다. 이후, 생성물을 biotage의 C18 Redi Sep Gold 컬럼 (150 g) 상의 역상 MPLC (분취용 MPLC 방법 2, 5회 주입)에 의해 추가로 정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 (S)-1-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (5.06 g, 5.14 mmol)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다.

[1562]

이후, 생성물 (TFA salt)을 MeCN/H₂O (60/40) 중에 용해시키고, AG 1-x2 이온 교환 수지 클로라이드 형태 (Bio-Rad 100-200 메쉬 cat# 140-1241, 90% 아세토니트릴/10% 물로 사전세척됨)를 서서히 통과시켰다. 140 그램의 수지가 사용되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 유기 용매를 회전 증발기로 제거하고, 물을 동결시키고, 동결 건조기에 배치하여 (S)-1-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, HCl (4.26 g, 66% 수율)을 백색 비정질 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, 아세트산-d₄) δ 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.13 (td, J=10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.74 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.38 - 1.13 (m, 36H), 1.76 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.3 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆S에 대한 계산치 870.5], t_R = 4.56 min (LCMS 방법 14); HPLC (HPLC 방법 3): t_R = 13.13 min; HPLC (HPLC 방법 4): t_R = 12.46 min.

[1563]

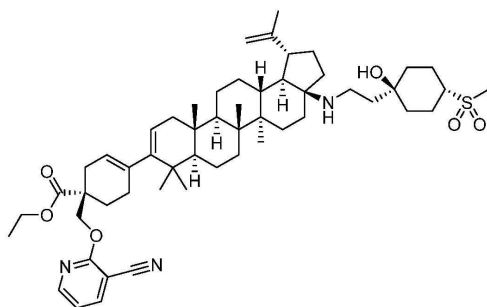
실시예 A4. (S)-1-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1564]

[1565]

단계 1. (S)-에틸 1-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1566]

[1567]

(S)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (150 mg, 0.216 mmol) 및 2-((1r,4r)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (76 mg, 0.346 mmol)를 MeOH (1.6 mL) 및 아세트산 (0.32 mL) 중에 용해시켰다. 보란-2-피콜린 착물 (37.0 mg, 0.346 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 반응시켰다.

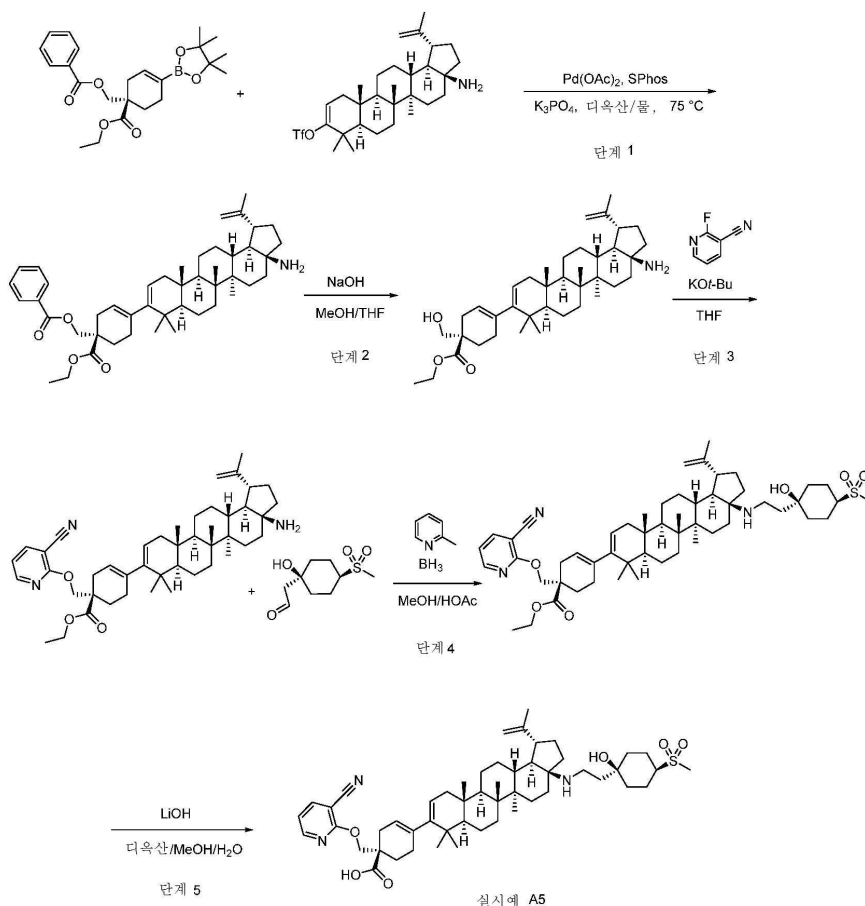
간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (20 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올을 함유한 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산 → 5% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 24 g 컬럼)에 의해 정제하여 (S)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (131 mg, 68% 수율)를 백색 포움으로서 얻었다: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.33 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.20 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.83 - 2.61 (m, 3H), 2.55 (td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.31 - 1.02 (m, 37H), 1.69 (s, 3H), 1.27 (q, J=7.2 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₇₉N₃O₆S에 대한 계산치 898.6], t_R = 4.44 min (LCMS 방법 14).

[1568]

단계 2. 디옥산 (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중의 (S)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (131 mg, 0.146 mmol)의 용액에 수산화리튬 (2 mL, 2.00 mmol, 1 M aq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10.5시간 동안 가열하였다. 단지 소량의 출발 물질이 LC/MS에 의해 검출되었다 (LCMS 방법 16). 반응이 이 시점에서 중지되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6 N HCl (250 μL)을 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 이후, 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과시키고, 역상 HPLC (5회 주입) (분취용 HPLC 방법 4)에 의해 정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 (S)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (69 mg, 48% 수율)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (400MHz, 아세트산-d₄) δ 8.43 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 5.3 Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.61 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, J=9.0 Hz, 1H), 2.74 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.40 - 1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.7 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₅N₃O₆S에 대한 계산치 870.5], t_R = 2.37 min (LCMS 방법 15); HPLC (분석용 HPLC 방법 3): t_R = 16.00 min; HPLC (분석용 HPLC 방법 4): t_R = 13.90 min.

[1569]

실시예 A5. (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[1570]

[1571]

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

[1572]

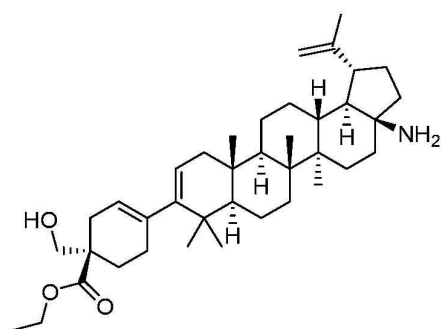
[1573]

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (2.2 g, 3.94 mmol)를 함유하는 플라스크에 (S)-(1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (2.94 g, 7.10 mmol), 제삼인산칼륨 (3.35 g, 15.78 mmol), 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시바이페닐 (S-Phos) (0.121 g, 0.296 mmol) 및 팔라듐(II) 아세테이트 (0.044 g, 0.197 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 (60 mL) 및 물 (15 mL)로 희석하고, N₂로 플러싱시키고, 75°C에서 16시간 동안 가열하였다. 혼합물을 rt로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (4% MeOH 및 0.8% 수산화암모늄을 함유한 50% 에틸 아세테이트/50% 헥산 → 4% MeOH 및 0.8% 수산화암모늄을 함유한 70% 에틸 아세테이트/30% 헥산, 220 g 컬럼)에 의해 정제하여 ((R)-4-

((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (2.47 g, 90% 수율)를 오프-화이트 고형물로서 얻었다: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (t, J=7.7 Hz, 2H), 5.38 (br. s., 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 (q, J=10.8 Hz, 2H), 4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.29 - 1.96 (m, 6H), 1.87 (dt, J=12.9, 6.2 Hz, 1H), 1.78 - 1.11 (m, 20H), 1.71 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.3 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (br. s., 3H), 0.97 (br. s., 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS m/e 696.7 [(M+H)⁺, C₄₆H₆₅NO₄에 대한 계산치 696.5], t_R = 2.55 min (LCMS 방법 15).

[1574]

단계 2. (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



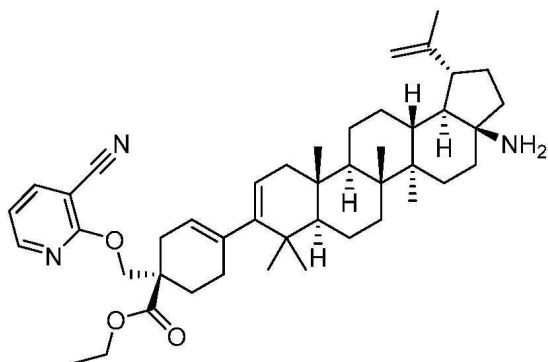
[1575]

[1576]

THF (10 mL) 및 MeOH (1 mL) 중의 ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.20 g, 1.724 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1.897 mL, 1.897 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 r.t.에서 14시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 제거하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (10 mL)/물 (10 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올 (5 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하였다. 염수 세척액을 에틸 아세테이트 중의 5% 메탄올로 재추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (450 mg, 44% 수율)를 백색 고형물로서 얻었다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다. ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.34 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.0, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 4H), 1.82 - 1.12 (m, 21H), 1.71 (s, 3H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 614.6 [(M+H)⁺, C₃₉H₆₁NO₃Na에 대한 계산치 614.5], t_R = 4.27 min (LCMS 방법 14).

[1577]

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



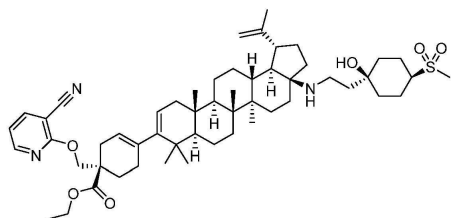
[1578]

[1579]

THF (7 mL) 및 DMF (1 mL) 중의 (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-((3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2H-피리딘-2-일)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (412 mg, 0.696 mmol) 및 2-플루오로노코티노니트릴 (170 mg, 1.392 mmol)의 용액에 0℃에서 포타슘 3차-부톡사이드 (0.835 mL, 0.835 mmol)를 첨가하였다. 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 20℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화된 NaHCO₃ 수용액 (15 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (4 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (50%의 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올 용액/50% 헥산 → 100%의 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올 용액; 40 g 컬럼)에 의해 정제하여 (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (365 mg, 0.526 mmol, 76% 수율)를 오프-화이트 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.21 (dd, J=6.3, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=2.1, 1.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.19 (qd, J=7.1, 2.5 Hz, 2H), 2.73 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.56 (td, J=10.9, 5.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.13 (m, 21H), 2.27 - 1.87 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.26 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 694.7 [(M+H)⁺, C₄₅H₆₄N₃O₃에 대한 계산치 694.5], t_R = 4.51 min (LCMS 방법 14).

[1580]

단계 4. (R)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1581]

[1582]

(R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (150 mg, 0.216 mmol) 및 2-((1s,4s)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (76 mg, 0.346 mmol)를 MeOH (1.4 mL) 및 아세트산 (0.28 mL) 중에 용해시켰다. 보란-2-피콜린 착물 (37.0 mg, 0.346 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (3 mL) 및 탄산나트륨 용액 (2 mL)을 함유하는 분별

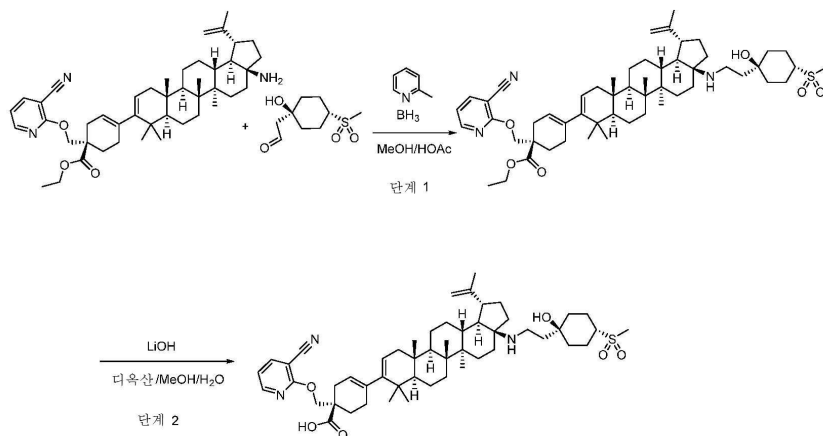
칼때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올을 함유한 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산 → 5% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 24 g 컬럼, 25분 구배)에 의해 정제하여 (R)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (130 mg, 67% 수율)를 백색 포움으로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.34 (dd, J=5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (br. s., 1H), 5.23 - 5.19 (m, 1H), 4.75 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.19 (dtt, J=10.8, 7.2, 3.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.55 (td, J=10.9, 5.6 Hz, 1H), 2.28 - 0.89 (m, 37H), 1.70 (s, 3H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.87 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₈₀N₃O₆S에 대한 계산치 898.6], t_R = 4.43 min (LCMS 방법 14).

[1583]

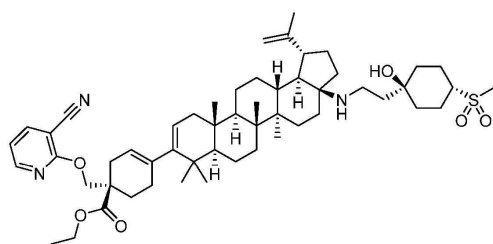
단계 5. 디옥산 (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중의 (R)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (124 mg, 0.138 mmol)의 용액에 수산화리튬 (2 mL, 2.00 mmol, 1 M aq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10 시간 동안 가열하였다. 니트릴의 가수분해로 인한 아미드 부산물의 형성과 함께 약간의 출발 물질이 LC/MS (LCMS 방법 16)에 의해 검출되었다. 반응이 이 시점에서 중지되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6 N HCl (250 μL)을 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 이후, 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과시키고, 역상 HPLC (5회 주입) (분취용 HPLC 방법 4)에 의해 정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1s,4R)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (48.1 mg, 34% 수율)를 백색 비정질 고형물로서 얻었다: ¹H NMR (500MHz, 아세트산-d₄) δ 8.42 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.5, 5.2 Hz, 1H), 5.43 (br. s., 1H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 - 4.59 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.74 (d, J=16.5 Hz, 1H), 2.34 - 1.13 (m, 37H), 1.75 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.7 [(M+H)⁺, C₅₂H₇₆N₃O₆S에 대한 계산치 870.5], t_R = 1.24 min (LCMS 방법 16); HPLC (분석용 HPLC 방법 3): t_R = 12.24 min; HPLC (분석용 HPLC 방법 4): t_R = 11.77 min.

[1584]

실시예 A6. (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



단계 1. (R)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로헥사[아]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



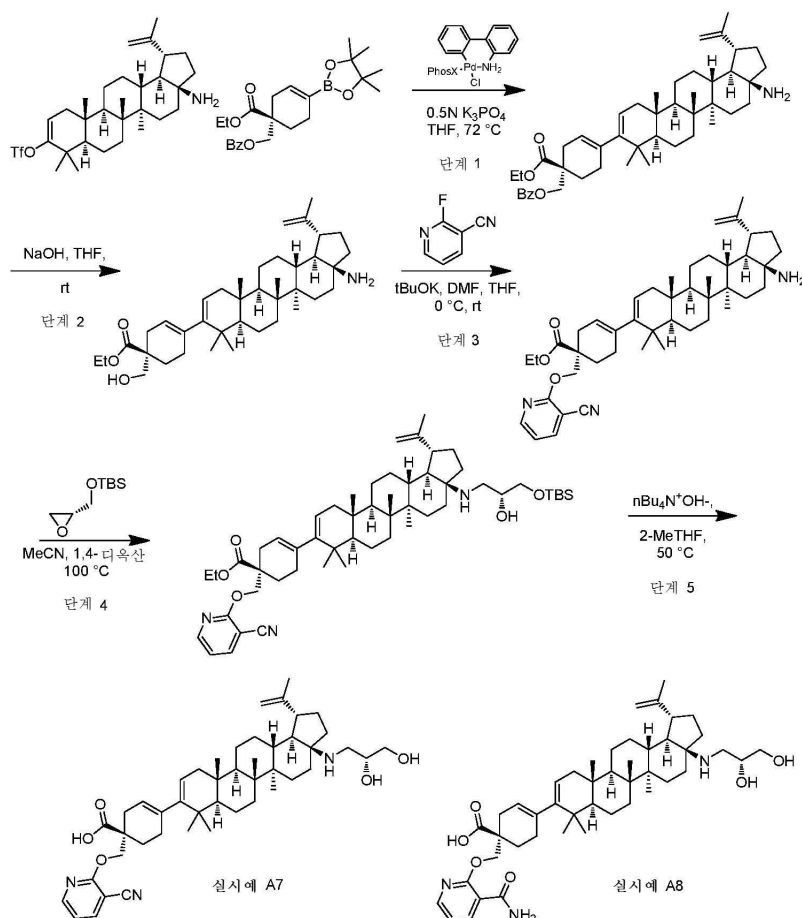
(R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로헥사[아]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (150 mg, 0.216 mmol) 및 2-((1r,4r)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)아세트알데하이드 (76 mg, 0.346 mmol)를 MeOH (1.6 mL) 및 아세트산 (0.32 mL) 중에 용해시켰다. 보란-2-피콜린 착물 (37.0 mg, 0.346 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 14시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 포화된 중탄산나트륨 수용액 (20 mL)을 함유하는 분별 깔때기로 옮겼다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (5 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피 (5% 메탄올을 함유한 30% 에틸 아세테이트/70% 헥산 → 5% 메탄올을 함유한 100% 에틸 아세테이트; 24 g 컬럼)에 의해 정제하여 (R)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로헥사[아]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (131 mg, 68% 수율)를 백색 포움으로서 얻었다: ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.33 (dd, J=5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=7.4, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=7.4, 5.1 Hz, 1H), 5.37 (br. s., 1H), 5.22 - 5.17 (m, 1H), 4.71 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 3H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.82 - 2.61 (m, 3H), 2.54 (td, J=10.8, 5.5 Hz, 1H), 2.23 - 1.02 (m, 37H), 1.68 (s, 3H), 1.26 (q, J=7.3 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); LC/MS m/e 898.7 [(M+H)⁺, C₅₄H₇₉N₃O₆S에 대한 계산치 898.6], t_R = 4.43 min (LCMS 방법 14).

단계 2. 디옥산 (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중의 (R)-에틸 1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1r,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로헥사[아]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.

클로헥스-3-엔카르복실레이트 (107 mg, 0.119 mmol)의 용액에 수산화리튬 (2 mL, 2.00 mmol, 1 M aq)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10.5시간 동안 가열하였다. 단지 소량이 출발 물질이 LC/MS (LCMS 방법 16)에 의해 검출되었다. 반응이 이 시점에서 중지되었다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 6 N HCl (250 μ L)을 첨가함으로써 부분적으로 중화시켰다. 이후, 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과시키고, 역상 HPLC (5회 주입) (분취용 HPLC 방법 4)에 의해 정제하였다. 유기 용매를 회전증발기로 증발시키고, 수성 혼합물을 동결 건조시켜 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4S)-1-하이드록시-4-(메틸설포닐)사이클로헥실)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (58 mg, 49% 수율)을 백색 비정질 고형물로서 얻었다: ^1H NMR (400MHz, 아세트산- d_4) δ 8.43 (dd, $J=5.1, 1.9$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J=7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.44 (br. s., 1H), 5.27 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.69 - 4.60 (m, 2H), 3.43 - 3.29 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.75 (d, $J=15.3$ Hz, 1H), 2.32 - 1.33 (m, 37H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.95 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/e 870.6 $[(M+H)^+]$, $C_{52}H_{75}N_3O_6S$ 에 대한 계산치 870.5], $t_R = 2.30$ min (LCMS 방법 15); HPLC (분석용 HPLC 방법 3): $t_R = 14.96$ min; HPLC (분석용 HPLC 방법 4): $t_R = 14.64$ min.

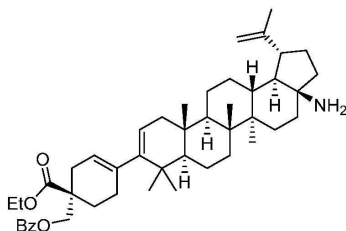
[1590]

실시예 A7 및 실시예 A8. (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A7) 및 (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (실시예 A8)의 제조.



[1591]

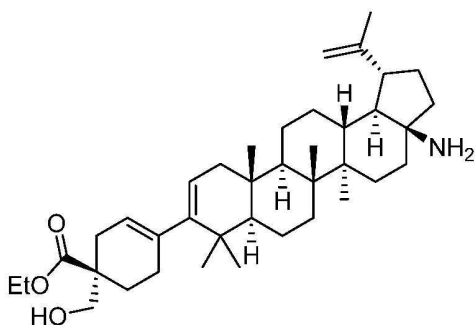
- [1592] 단계 1. ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트의 제조.



[1593]

- [1594] 150 mL 중압 플라스크(medium pressure flask)에서, THF (25 mL) 중에서 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (1.5 g, 2.69 mmol), (R)-1-(에톡시카르보닐)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.259 g, 3.04 mmol) 및 Buchwald 예비 촉매 (0.127 g, 0.161 mmol)를 배합하였다. 반응 혼합물에 0.5 M K₃PO₄ 수용액(13.45 mL, 6.72 mmol)을 첨가하였다. 형성된 갈색 용액을 N₂(g)를 살포하고, 72°C에서 밤새 교반하였다. 16시간 후, 반응물을 rt로 냉각되게 하고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 1.5M K₃PO₄ (50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 2 x 50 mL EtOAc으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회색 포움으로 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM 중에 용해시키고, 실리카 겔 컬럼 (SiO₂, 80g Isco 카트리지, 4 컬럼 부피에 대해 0%B 내지 50%B로 용리, 및 모든 생성물이 용리될 때까지 50%B에서 유지, 용매 A= DCM, 용매 B = 90:10 DCM:MeOH) 상에 로딩시키고, 진공 하에 건조시켜 ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (1.8 g, 2.59 mmol, 96% 수율)를 갈색 고형물로서 얻었다. LCMS: m/z 696.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.589 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 5.36 (br. s., 1H), 5.20 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.44 (q, J=10.8 Hz, 2H), 4.18 (qd, J=7.1, 1.0 Hz, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.55 (td, J=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.08 (td, J=12.7, 5.7 Hz, 2H), 2.00 (dd, J=17.0, 6.5 Hz, 1H), 1.85 (dt, J=13.1, 6.4 Hz, 1H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.67 - 1.56 (m, 6H), 1.55 - 1.49 (m, 4H), 1.48 - 1.38 (m, 6H), 1.37 - 1.26 (m, 3H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.96 (br. s., 3H), 0.94 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

- [1595] 단계 2. (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카복실레이트의 제조.

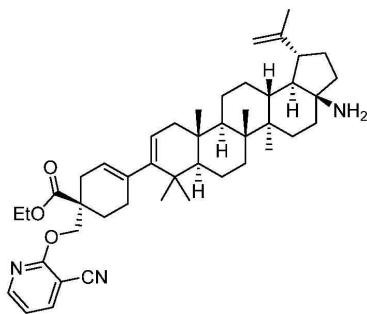


[1596]

- [1597] THF (10 mL) 및 MeOH (1 mL) 중의 ((R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데

카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-3-엔-1-일)메틸 벤조에이트 (0.692 g, 0.994 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (0.994 mL, 0.994 mmol)을 첨가하고, 형성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응물을 농축 건조시키고, 이 물질을 DCM:MeOH 중에 용해시키고, 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40g Isco 카트리지, 95:5 DCM:MeOH로 용리)에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (427 mg, 0.721 mmol, 72.6% 수율)를 밝은 황색 고형물로서 얻었다. LCMS: m/z 592.5 (M+H⁺), 머무름 시간 1.705 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 5.30 (br. s., 1H), 5.14 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.22 - 4.00 (m, 2H), 3.74 - 3.53 (m, 2H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.06 - 1.87 (m, 4H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 5H), 1.63 - 1.51 (m, 6H), 1.43 (br. s., 7H), 1.32 (br. s., 1H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.06 (br. s., 4H), 0.97 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (br. s., 3H), 0.85 (br. s., 3H).

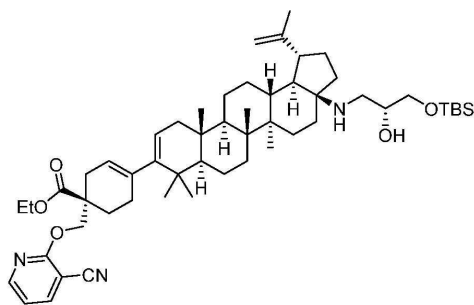
[1598] 단계 3. (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[1599]

[1600] (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(하이드록시메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (420 mg, 0.710 mmol) 및 3-시아노-2-플루오로피리딘 (130 mg, 1.064 mmol)을 0°C로 냉각된 DMF (3 mL) 및 THF (3 mL) 중에서 배합하였다. 황색 슬러리를 THF 중의 포타슘 3차-부톡사이드 (0.781 mL, 0.781 mmol)의 용액으로 처리하였다. 반응물이 거의 완전히 균질하게 되었고; 냉각조를 제거하고, 반응물을 rt로 교반하였다. 3.5시간 후, 여전히 소량의 출발 물질이 남았다; 따라서 반응물에 더 많은 3-시아노-2-플루오로피리딘 (43.3 mg, 0.355 mmol) 및 포타슘 3차-부톡사이드 (0.142 mL, 0.142 mmol)를 첨가하고, 추가 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 0.5N HCl 25 mL로 세척하였다. 수성 층을 2 x 50 mL EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화된 NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색 페이스트로 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g Isco 카트리지, 95:5 DCM:MeOH로 용리됨)에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (426 mg, 0.614 mmol, 87% 수율)를 밝은 갈색 고형물로서 얻었다. LCMS: m/z 694.9 (M+H⁺), 머무름 시간 1.517 min (LCMS 방법 16).

[1601] 단계 4. (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트, TFA의 제조.



[1602]

[1603]

아세트니트릴 (0.5 mL) 및 1,4-디옥산 (0.5 mL) 중의 (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (48.5 mg, 0.070 mmol)의 용액에 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 (0.094 mL, 0.489 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 19시간 후, 반응물을 RT로 냉각되게 하고, 분취용 HPLC 방법 8을 사용하는 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트, TFA (22.8 mg, 0.023 mmol, 32.7% 수율, 회수된 출발 물질을 기준으로 하여 53.5% 수율) 및 회수된 출발 물질 (21.9 mg)을, 둘 모두 등명한 유리 고형물로서 얻었다. LCMS: m/z 882.4 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.849 min (LCMS 방법 16).

[1604]

단계 5. 2-Me-THF (1 mL) 및 H₂O (0.3 mL) 중의 (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-3-((3차-부틸디메틸실릴)옥시)-2-하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트, TFA (22.8 mg, 0.023 mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 하이드록사이드의 용액 (0.105 mL, 0.160 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였지만, LC/MS는 반응을 나타내지 않았다. 이후, 반응물을 50℃에서 교반하였다. 14시간 후, LC/MS는 대략 60%의 출발 물질이 잔류함을 나타냈으며, 이에 따라 혼합물을 50℃에서 추가의 밤 동안 교반하였다. 40시간 후, 반응 혼합물을 분취용 HPLC 방법 8을 사용하는 역상 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 생성물 분획을 진공 하에 건조시켜 두 개의 생성물을 둘 모두 유리 고형물로서 얻었다.

[1605]

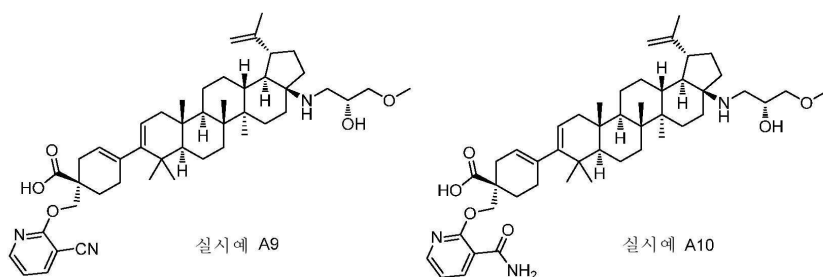
실시에 A8는 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 첫번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-카르바미도피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (4.0 mg, 4.36 μ mol, 19.04% 수율). LCMS: m/z 758.7 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.219 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.47 - 8.36 (m, 1H), 8.25 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.06 - 3.90 (m, 1H), 3.66 (d, J=4.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.80 - 2.61 (m, 2H), 2.48 - 1.90 (m, 10H), 1.84 (d, J=6.6 Hz, 1H), 1.71 (s, 4H), 1.69 - 1.21 (m, 15H), 1.15 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[1606]

실시에 A7는 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 두번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (6.5 mg, 7.46 μ mol, 32.6% 수율). LCMS: m/z 740.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.289 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94

(dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.99 (dd, J=8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.66 (d, J=4.2 Hz, 2H), 3.18 (dd, J=12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=11.9, 8.9 Hz, 1H), 2.78 - 2.56 (m, 2H), 2.35 - 2.08 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.75 (br. s., 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.53 (m, 6H), 1.51 - 1.22 (m, 8H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[1607] 실시예 A9 및 실시예 A10. (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (실시예 A9) 및 (R)-1-(((3-카르바미도일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (실시예 A10)의 제조.



[1608]

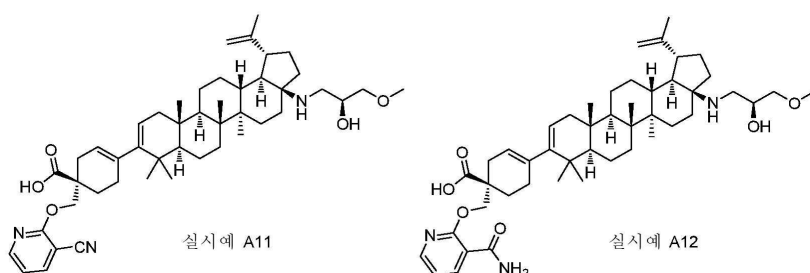
[1609] 표제 화합물들을 (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트로부터, (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA 및 (R)-1-(((3-카르바미도일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조에 대해 기술된 바와 동일한 절차를 따르되, (R)-(-)-메틸 글리시딜 에테르를 단계 4에서 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 대신 사용하여, 각각 7.1% 및 16.1% 수율로 제조하였다.

[1610] 실시예 A10은 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 첫번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-카르바미도일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (5.6 mg, 7.25 μ mol, 16.13% 수율). LCMS: m/e 772.6 ($M+H^+$), 1.284 min (LCMS 방법 16).

[1611] 실시예 A9는 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 두번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (2.9 mg, 3.17 μ mol, 7.06% 수율). LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.345 min (LCMS 방법 16). 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$: Me_2CO-d_4) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.07 (dd, J=9.9, 4.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (dd,

J=11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.93 (t, J=11.1 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.89 (m, 6H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.65 - 1.57 (m, 3H), 1.56 - 1.39 (m, 6H), 1.37 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.13 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

- [1612] 실시예 A11 및 실시예 A12. (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A11) 및 (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A12)의 제조.



[1613]

- [1614] 표제 화합물들을, (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트로부터 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA 및 (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조에 대해 기술된 바와 동일한 절차를 따르되, (S)-(+)-메틸 글리시딜 에테르를 단계 4에서 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 대신 사용하여, 각각 26.9% 및 6.1% 수율로 제조하였다.

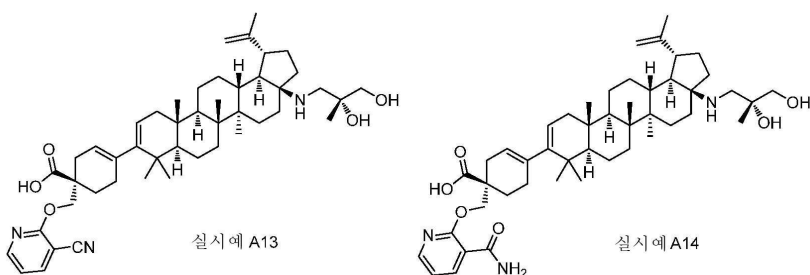
- [1615] 실시예 A12는 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 첫번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (2.2 mg, 2.359 μ mol, 6.11% 수율). LCMS: m/z 772.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.279 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, J=4.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.72 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 8H), 1.41 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

- [1616] 실시예 A11은 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 두번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-하이드록시-3-메톡시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (2.2 mg, 2.359 μ mol, 6.11% 수율). LCMS: m/z 772.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.279 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.8, 2.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, J=4.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.72 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.95 (m, 4H), 1.88 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.41 (m, 8H), 1.41 - 1.22 (m, 4H), 1.16 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (9.5 mg, 10.40 μ mol, 26.9% 수율). LCMS: m/z 754.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.347 min (LCMS 방법 16). 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:메탄올- d_4) δ 8.33 (dd, J=5.1, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (t, J=4.0 Hz, 1H), 3.70 - 3.54 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.64 (d, J=15.9 Hz, 1H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.20 (d, J=16.6 Hz, 3H), 2.11 - 1.89 (m, 7H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.22 (m, 12H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, 1:1 $CDCl_3$:메탄올- d_4) δ 178.3, 164.5, 152.27 - 152.01, 148.9, 147.7, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.5, 97.5, 78.5, 76.6, 72.6, 71.5, 65.1, 60.2, 53.8, 50.0, 46.8, 46.6, 45.3, 42.8, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.6, 31.1, 30.2, 30.1, 28.1, 27.4, 26.8, 25.9, 22.0, 21.7, 20.3, 19.2, 17.0, 16.0, 15.0.

[1617]

실시예 A13 및 실시예 A14 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시-2-메틸프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A13) 및 (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시-2-메틸프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A14)의 제조.



[1618]

[1619]

표제 화합물들을, (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트로부터, (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA 및 (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조에 대해 기술된 바와 동일한 절차를 따르되, (2R)-(-)-2-메틸글리시딜 4-니트로벤조에이트를 단계 4에서 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 대신 사용하여, 각각 26.0% 및 13.6% 수율로 제조하였다.

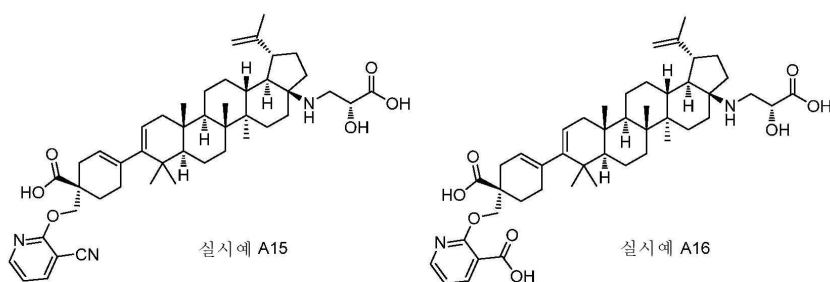
[1620]

실시예 A14는 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 첫번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시-2-메틸프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (4.8 mg, 5.91 μ mol, 13.57% 수율). LCMS: m/z 772.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.242 min (LCMS 방법 16). 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:메탄올- d_4) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.81

(s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 3H), 2.08 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.33 (m, 6H), 1.30 (br. s., 2H), 1.23 (s, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[1621] 실시예 A13은 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 두번째 생성물이었다: (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시-2-메틸프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (8.7 mg, 0.011 mmol, 26.0% 수율). LCMS: m/z 754.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.309 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.97 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 5H), 1.52 - 1.33 (m, 7H), 1.31 - 1.25 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 178.3, 164.5, 152.2, 148.9, 147.8, 144.1, 139.7, 122.7, 121.9, 117.7, 112.4, 97.5, 78.6, 72.2, 71.6, 71.5, 69.6, 53.8, 50.0, 46.3, 45.3, 42.9, 42.6, 41.4, 38.6, 38.3, 36.9, 34.2, 32.1, 31.1, 30.2, 30.08 - 30.04, 28.5, 28.1, 27.7, 26.9, 26.0, 23.5, 22.0, 21.7, 20.3, 19.4, 17.0, 16.0, 15.0.

[1622] 실시예 A15 및 실시예 A16. (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-카르복시-2-하이드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A15) 및 2-(((R)-1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-카르복시-2-하이드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)니코틴산, TFA (실시예 A16)의 제조.



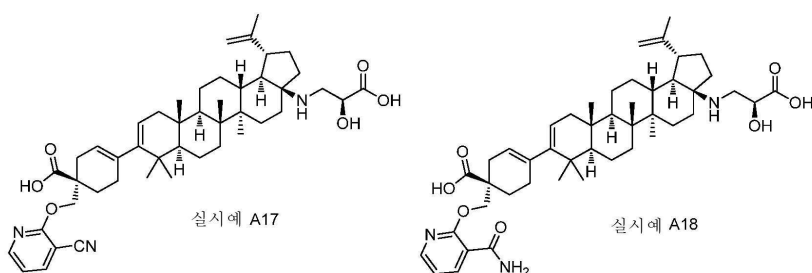
[1623]

[1624] 표제 화합물들을, (R)-에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트로부터 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA 및 (R)-1-(((3-카르바미도일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조에 대해 기술된 바와 동일한 절차를 따르되, (R)-메틸글리시데이트를 단계 4에서 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 대신 사용하여, 각각 19.5% 및 17.9% 수율로 제조하였다.

[1625] 실시예 A16은 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 첫번째 생성물이었다: 2-(((R)-1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-카르복시-2-하이드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)메톡시)니코틴산 (6.0 mg, 7.37 μ mol, 17.94% 수율). LCMS: m/z 773.5 (M+H⁺), 머무름 시간 1.224 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.44 (dd, J=10.0, 4.2 Hz, 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.06 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 2.22 - 2.05 (m, 5H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.40 (m, 5H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[1626] 실시예 A15는 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 두번째 생성물이었다: (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2-카르복시-2-하이드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산 (6.3 mg, 8.02 μ mol, 19.52% 수율). LCMS: m/z 754.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.289 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.06 (t, J=10.8 Hz, 1H), 2.65 (d, J=19.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J=15.9 Hz, 3H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.87 (m, 5H), 1.82 - 1.69 (m, 5H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.41 (m, 5H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[1627] 실시예 A17 및 실시예 A18. (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((S)-2-카르복시-2-하이드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (실시예 A17) 및 (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)-2-하이드록시프로판산, TFA (실시예 A18)의 제조.



[1628]

[1629] 표제 화합물들을, (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트로부터 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA 및 (R)-1-(((3-카르바모일피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조에 대해 기술된 바와 동일한 절차를 따르되, (S)-메

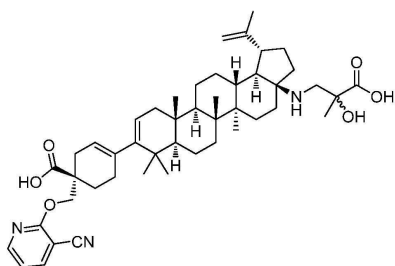
틸글리시데이트를 단계 4에서 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 대신 사용하여, 각각 19.5% 및 16.0% 수율로 제조하였다.

[1630] 실시예 A18은 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 첫번째 생성물이었다: (R)-3-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-((S)-4-(((3-카르바미도피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(에톡시카르보닐)사이클로헥스-1-엔-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)-2-하이드록시프로판산, TFA (5.7 mg, 6.11 μ mol, 15.98% 수율). LCMS: m/z 772.7 (M+H⁺), 머무름 시간 1.222 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.41 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=4.9, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 1H), 5.19 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 (t, J=6.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.71 (d, J=13.4 Hz, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (d, J=14.9 Hz, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[1631] 실시예 A17은 분취용 HPLC 컬럼으로부터 용리되는 두 개의 분리된 생성물 중 두번째 생성물이었다: (R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((S)-2-카르복시-2-하이드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (6.8 mg, 7.44 μ mol, 19.46% 수율). LCMS: m/z 754.6(M+H⁺), 머무름 시간 1.284 min (LCMS 방법 16). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 8.33 (dd, J=5.0, 1.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.6, 5.1 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.20 (d, J=5.1 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.64 (d, J=18.8 Hz, 1H), 2.20 (d, J=16.1 Hz, 3H), 2.12 - 1.89 (m, 7H), 1.75 (br. s., 2H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.51 (m, 6H), 1.51 - 1.39 (m, 4H), 1.38 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[1632] 실시예 A19

[1633] (1R)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-카르복시-2-하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.

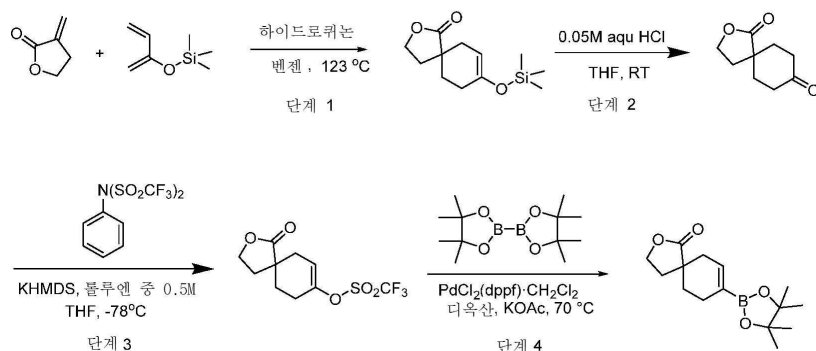


[1634]

[1635] 표제 화합물을, (R)-에틸 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트로부터 (R)-1-(((3-시아노피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카르복실산, TFA 및 (R)-1-(((3-카르바미도피리딘-2-일)옥시)메틸)-4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((R)-2,3-디하이드록시프로필)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메

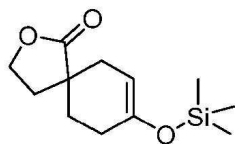
틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔카복실산의 제조에 대해 기술된 바와 동일한 절차를 따르되, 메틸 2-메틸글리시데이트를 단계 4에서 3차-부틸디메틸실릴 (R)-(-)-글리시딜 에테르 대신 사용하여, 19.4% 수율로 제조하였다. LCMS: m/z 768.5 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.295 min (LCMS 방법 16). 1H NMR (400MHz, 1:1 $CDCl_3$:메탄올- d_4) δ 8.33 (dd, $J=5.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J=7.5, 5.0$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 3.08 - 2.89 (m, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 2H), 2.33 - 2.09 (m, 4H), 2.08 - 1.87 (m, 6H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.41 (m, 8H), 1.40 - 1.22 (m, 4H), 1.12 (s, 1H), 1.09 (br. s., 1.5H), 1.07 (br. s., 1.5H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (br. s., 3H).

[1636] 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온의 제조.



[1637]

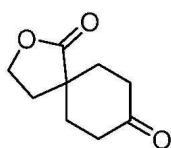
[1638] 단계 1: 8-((트리메틸실릴)옥시)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온의 제조.



[1639]

[1640] 나사식 마개를 구비한 350 mL Chemglass 압력 용기에 3-메틸렌디하이드로푸란-2(3H)-온 (4.31 g, 43.9 mmol) 및 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (7.50 g, 52.7 mmol) 및 벤젠 (100 mL)을 첨가하였다. 하이드로퀴논 (0.726 g, 6.59 mmol)을 첨가한 후, 이 용액을 질소로 플러싱시키고, 밀봉하고, 20시간 동안 123°C로 가열하였다. 이후, 추가의 2.4 당량의 (부타-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란 (15.0 g, 105.4 mmol)을 용기에 첨가하고, 혼합물을 추가 60시간 동안 123°C로 가열하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 대략 19 g의 황색 오일을 얻었다. 미정제 혼합물을 최소량의 DCM 및 헥산과 함께 헥산 사전 평형된 Isco 330 g 실리카 카트리지에 로딩시켰다. 2 컬럼 부피에 대해 100% 헥산 내지 11:1 헥산:EtOAc로 용리 구배하고, 그 다음에 3 컬럼 부피에 대해 11:1 hex:EtOAc 유지시키고, 이후 2 컬럼 부피에 대해 5:1 hex:EtOAc로 구배하고, 6 컬럼 부피에 대해 5:1 hex:EtOAc 유지시켰다. 요망하는 물질을 함유하는 합한 분획을 농축시켜 생성물을 백색 고형물로서 얻었다: 7.50 g (71.0% 수율). 1H NMR (400MHz, $CHLOROFORM-d$) δ 4.85 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 2.47 (dd, $J=16.6, 2.2$ Hz, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 4H), 2.06 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 0.22 (s, 9H).

[1641] 단계 2. 2-옥사스피로[4.5]데칸-1,8-디온의 제조.

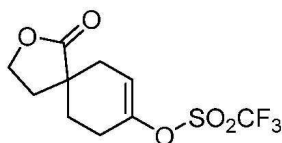


[1642]

[1643] 8-((트리메틸실릴)옥시)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온 (7.50 g, 31.2 mmol)을 THF (100 mL) 및 염산,

0.05M 수용액 (3.12 mL, 0.156 mmol)과 배합하였다. 혼합물을 18시간 동안 RT에서 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 진공 하에 잔류물로 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (200 mL) 중에 흡수시키고, 포화된 NaHCO₃ (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 미정제 혼합물을 최소량 DCM으로 헥산 사전 평형된 Isco 330 g 실리카 카트리지 상에 로딩시켰다. 10 컬럼 부피에 대해 100% 헥산 내지 1:1 헥산:EtOAc로 용리 구배하고, 6 컬럼 부피에 대해 1:1 헥산:EtOAc로 유지시켰다. 두 물질의 부분 분리가 달성되었다. 유사 분획을 합하여 따로 두고, 혼합된 분획을 유사한 방식으로 다시 크로마토그래피하였다. 요망하는 물질이 반응으로부터 주 생성물이었고, 실리카 컬럼으로부터 용리되는 두 물질 중 두번째 물질였다. 요망하는 물질이 백색 고형물로서 회수되었다: 4.14 g (79.0% 수율). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 4.40 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.24 (ddd, J=13.6, 8.3, 5.5 Hz, 2H), 1.96 (dt, J=13.6, 6.5 Hz, 2H).

[1644] 단계 3. 1-옥소-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일 트리플루오로메탄설포네이트의 제조.



[1645]

[1646] 자석 교반기 및 고무 셉텀(rubber septum)이 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 무수 테트라하이드로푸란 (100 mL) 중에 2-옥사스피로[4.5]데칸-1,8-디온 (4.13 g, 24.6 mmol) 및 N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아닐린 (10.1 g, 28.2 mmol)을 배합하였다. 용액을 드라이 아이스/아세톤 조에서 -78℃로 냉각시켰다. 냉각된 용액에 톨루엔 중 포타슘 헥사메틸디실라지드, 0.5M (56.5 mL, 28.2 mmol)을 15분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 총 4시간 동안 교반하고, 이때 혼합물을 100 mL의 포화된 염화암모늄 수용액으로 서서히 처리하였다. 혼합물을 RT에서 15분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 THF의 대부분을 제거한 후, 잔류물에 에틸 아세테이트 (300 mL)를 첨가하였다. 형성된 혼합물을 진탕시키고, 상을 분리시켰다. 유기물질을 물 (2 x 100 mL) 및 염수 (50mL)로 세척하였다. 유기 물질을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 미정제 황색 오일을 얻었다. 미정제 잔류물을 오일로서 헥산 사전 평형된 Isco 220 g 실리카 카트리지 상에 로딩시키고, 플라스크를 최소량의 DCM으로 헹구고, 이를 또한 컬럼에 첨가하였다. 3 컬럼 부피에 대해 100% 헥산 내지 3:1 헥산:EtOAc로 용리 구배한 후, 3 컬럼 부피에 대해 3:1 hex:EtOAc로 유지시키고, 이후 3 컬럼 부피에 대해 2:1 hex:EtOAc로 유지시켰다. 유사 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 요망하는 물질을 약간 황색인 오일로서 얻었다: 6.44 g (87.0% 수율). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 5.86 - 5.76 (m, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 2H), 2.63 (dd, J=17.7, 2.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.86 (dt, J=13.7, 2.9 Hz, 1H).

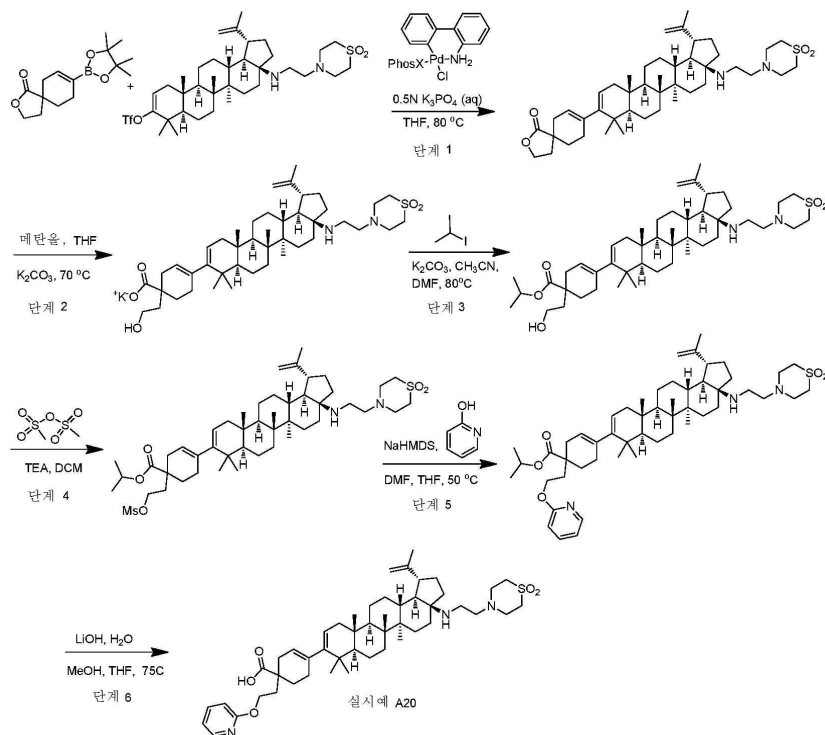
[1647]

단계 4. 환류 응축기가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 무수 1,4-디옥산 (100 mL) 중에 1-옥소-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-8-일 트리플루오로메탄설포네이트 (6.43 g, 21.4 mmol), 포타슘 아세테이트 (5.25 g, 53.5 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-디옥사보롤란) (5.71 g, 22.5 mmol) 및 PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.529 g, 0.642 mmol)를 배합하였다. 혼합물을 질소로 플러싱시키고, 5시간 동안 70℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 대략 25 mL 총 부피로 농축시키고, 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 물 (150 mL)로 희석하였다. 혼합물을 진탕시키고, 상을 분리시켰다. 유기 물질을 다시 물 (100 mL)로 세척한 후, 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 진한 적색 잔류물로 농축시켰다. 미정제 혼합물을 최소량의 DCM 중에 용해시키고, 헥산 사전 평형된 Isco 220 g 실리카 카트리지 상에 로딩시켰다. 10 컬럼 부피에 대해 100% 헥산 내지 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용리 구배한 후, 6 컬럼 부피에 대해 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 유지시키고, 이후 2 컬럼 부피에 대해 헥산 중 15% 에틸 아세테이트로 구배한 후, 6 컬럼 부피에 대해 헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 유지시켰다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 요망하는 물질을 백색 포움 고형물로서 얻었다 = 4.94 g (83.0% 수율). ¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 6.60 - 6.49 (m, 1H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 2.50 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=18.1, 3.9 Hz, 1H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.85 (td, J=12.3, 5.5 Hz, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.29 (s, 12H).

[1648]

실시예 A20. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미

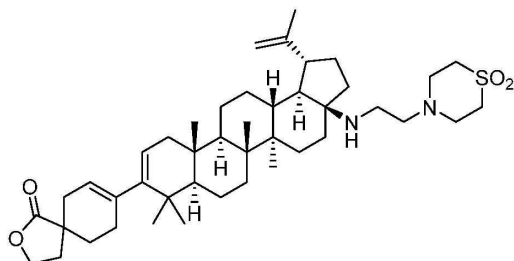
노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-(피리딘-2-일옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1649]

[1650]

단계 1. 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온의 제조.



[1651]

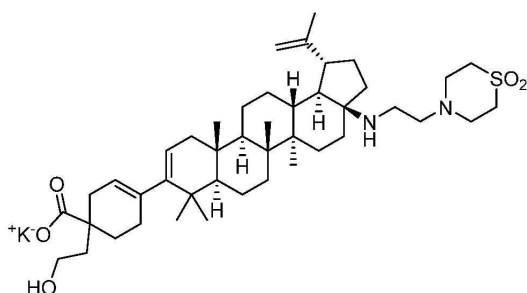
[1652]

자석 교반기가 구비된 150 mL Chemglass 압력 용기에서, (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄설포네이트 (2.00 g, 2.78 mmol)를 8-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온 (0.851 g, 3.06 mmol) 및 Buchwald 예비 촉매 13 (0.131 g, 0.167 mmol)와 배합하였다. 용기를 고무 설퍼으로 밀봉하였다. 니들을 설퍼에 삽입하고, 용기를 반복해서 탈기시킨 후, 15분 기간에 걸쳐 RT에서 4회 진공 오븐에서 질소로 퍼징시켰다. 질소 퍼징된 반응 플라스크에 무수 THF (40 mL)를 첨가하고, 새로 제조된, 질소 살포된 0.5 M K₃PO₄ 수용액(13.9 mL, 6.95 mmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 형성된 황색 용액을 80 °C에서 20.5시간 동안 교반하였다. 30분의 가열 후 혼합물이 매우 진한 녹색으로 어두워졌고, 20.5 시간의 가열 후, 거의 무색인 이상 혼합물이 존재하였다. 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 희석하고, 포화된 중탄산나트륨 수용액 (50 mL x 2)으로 세척한 후, 염수 (50 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 2 x 100 mL의 클로로포름으로 추출하고, 유기 상을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 약간 황색인 포움 고형물로 농축시켰다. 미정제 황색 물질을 최소량의 DCM으로 헹산 사전 평형된 Isco 80 g 실리카 카트리지 상에 로딩

시켰다. 2 컬럼 부피에 대해 100% hexan 내지 1:1 hexan:EtOAc으로 용리 구배한 후, 3 컬럼 부피에 대해 1:1 hexan:EtOAc로 유지시키고, 이후 8 컬럼 부피에 대해 1:1 hexan:EtOAc 내지 1:4 hex:EtOAc로 구배한 후, 10 컬럼 부피에 대해 1:4 hexan:EtOAc로 유지시켰다. 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 오프-화이트 유리질 고형물을 얻었다: 1.63 g (81.0% 수율). LCMS m/z = 721.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 2.404 min (LCMS 방법 17). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물, CD_3OD 로크(lock)) δ 5.41 - 5.30 (m, 1H), 5.22 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 8H), 2.78 - 2.53 (m, 4H), 2.52 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.10 (m, 4H), 2.04 - 1.75 (m, 6H), 1.69 (s, 4H), 1.66 - 1.54 (m, 4H), 1.53 (br. s., 1H), 1.45 (br. s., 4H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 5H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (br. s., 1H), 0.99 (br. s., 5H), 0.95 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

[1653]

단계 2. 포타슘 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



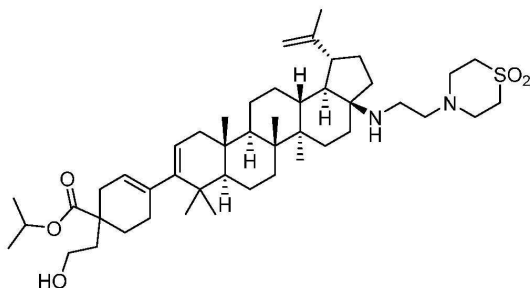
[1654]

[1655]

환류 응축기가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서, MeOH (20 mL)와 THF (20 mL)의 혼합물 중에서 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온 (1.61 g, 2.23 mmol)을 포타슘 카르보네이트 (1.54 g, 11.2 mmol)와 배합하였다. 결과물을 오일조에서 2.5시간 동안 70°C로 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 갈색의 고체 잔류물이 잔류하였으며, 이를 추가 조작 없이 다음 단계로 전달하였다. LCMS m/z = 739.5 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.852 min (LCMS 방법 18).

[1656]

단계 3. 이소프로필 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1657]

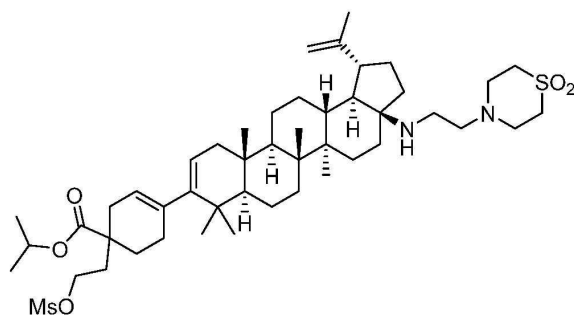
[1658]

환류 응축기가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 아세트니트릴 (20 mL)과 DMF (20 mL)의 혼합물 중에서 포타슘 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (1.73 g, 2.23 mmol)를 함유하는 단계 2로부터의 미정제 반응 혼합물을 포타슘 카르보네이트 (1.543 g, 11.17 mmol)와 배합하였다. 혼합물에 2-아이오도프로판 (4.46 mL, 44.7 mmol)을 첨가하였다. 형성된 현탁액을 80°C에서 2.5시간

동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 잔류물로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 (120 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진탕시키고, 상을 분리시켰다. 유기 상을 2회 더 물 (2 x 50 mL)로, 그 다음에 염수 (20 mL)로 세척하였다. 약간 황색인 유기물질을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 잔류물로 농축시켰다. 이 물질을 DCM으로 사전 평형된 Isco 120 g 실리카 겔 카트리지 상으로 DCM으로 로딩시켰다. 6 컬럼 부피에 대해 100% DCM 내지 19:1 DCM:MeOH로 용리 구배하고, 8 컬럼 부피에 대해 19:1 DCM:MeOH로 유지시켰다. 합한 생성물을 분획을 진공 하에 농축시켜 베이지색 포움을 얻었다: 1.55 g (2 단계에 대해 89% 수율). LCMS m/z = 781.5 ($M+H^+$), 머무름 시간 2.873 min (LCMS 방법 19). 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J=12.4$, 6.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.73 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.16 - 2.97 (m, 7H), 2.75 - 2.54 (m, 4H), 2.54 - 2.42 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 1H), 2.13 (dd, $J=12.1$, 6.5 Hz, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.70 - 1.62 (m, 2H), 1.62 - 1.49 (m, 5H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 7H), 1.22 - 1.11 (m, 2H), 1.08 (s, 6H), 1.01 - 0.95 (m, 6H), 0.94 - 0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H).

[1659]

단계 4. 이소프로필 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1660]

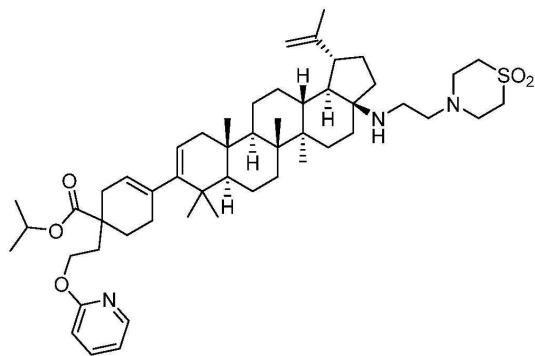
[1661]

이소프로필 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.800 g, 1.02 mmol)를 트리에틸아민 (5 mL)과 DCM (5 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 등명한 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 이것에 DCM (3 mL) 중의 메탄설폰산 무수물 (0.446 g, 2.56 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 무색의 용액이 약간 황색을 띠고 짙은 오렌지색으로 변하였고 최종적으로 반응 과정에서 갈색으로 변하였다. 갈색 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반한 후, 진공 하에 가운 없이 잔류물로 농축시켰다. 미정제 잔류물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 5% $NaHCO_3$ 수용액(2 x 20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기 물질을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 적갈색 포움을 얻었다. 미정제 물질을 최소량의 DCM으로, 헥산으로 사전 평형된 80 g Isco 실리카 카트리지 상으로 로딩시켰다. 3 컬럼 부피에 대해 100% 헥산 내지 3:2 헥산:아세톤으로 용리 구배하고, 10 컬럼 부피에 대해 3:2 헥산:아세톤으로 유지시켰다. 요망하는 생성물 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 황색 포움을 얻었다: 667 mg (76.0% 수율). LCMS m/z = 859.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 3.160 min (LCMS 방법 19). 1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.04 (dt, $J=12.2$, 6.3 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.29 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.08 (br. s., 6H), 3.01 (s, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.77 - 2.54 (m, 4H), 2.49 (br. s., 1H), 2.30 - 2.09 (m, 3H), 2.09 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 4H), 1.72 (br. s., 3H), 1.66 (dd, $J=14.3$, 7.2 Hz, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 5H), 1.50 - 1.38 (m, 5H), 1.33 (t, $J=13.1$ Hz, 3H), 1.29 - 1.21 (m, 7H), 1.18 - 1.03 (m, 6H), 1.00 (br. s., 3H), 0.97 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=5.4$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H).

[1662]

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

(2-(피리딘-2-일옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1663]

[1664]

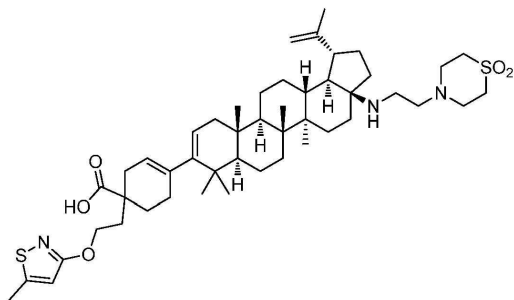
PTFE 스크류캡이 있는 1 드램 바이알에서, 무수 DMF (0.5 mL) 중에서 피리딘-2-올 (0.0190 g, 0.204 mmol) 및 이소프로필 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((메틸설포닐)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.0250 g, 0.0290 mmol)를 배합하였다. 혼합물에 THF 중의 NaHMDS, 1.0M (0.175 mL, 0.175 mmol)를 교반하면서 첨가하였다. 형성된 약간 황색인 혼합물을 50℃로 가열하고, 3일 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 역상 분취용 HPLC (분취용 HPLC 방법 6)에 의해 정제하였다. 이에 따라, 요망하는 물질(0.00940 g, 29.7% 수율)이 백색 고형물 TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 858.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.627 min (LCMS 방법 16).

[1665]

단계 6. PTFE 스크류캡이 있는 1 드램(dram) 바이알에서, 이소프로필 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-(피리딘-2-일옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트, TFA 염 (0.00940 g, 8.65 μ mol)을 수산화리튬, 1.0M 수용액 (0.087 mL, 0.087 mmol), 및 THF (0.3 mL)과 MeOH (0.3 mL)의 혼합물과 배합하였다. 형성된 혼합물을 75℃에서 48시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 역상 분취용 HPLC (분취용 HPLC 방법 6)에 의해 정제하였다. 요망하는 물질을 함유하는 분획을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 유리질 고형물 (0.0035 g 33% 수율)로서 얻었다. LCMS m/z = 816.5 ($M+H^+$), 머무름 시간 2.182 min (LCMS 방법 17). 1H NMR (400MHz, CDC13 및 CD3OD의 1:1 혼합물, CD3OD 로크) δ 8.07 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 6.90 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.34 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.24 (br. s., 3H), 3.21 - 3.13 (m, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 4H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (d, $J=15.4$ Hz, 1H), 2.26 - 1.96 (m, 10H), 1.87 - 1.70 (m, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 3H), 1.57 (br. s., 2H), 1.53 - 1.43 (m, 5H), 1.40 (br. s., 1H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 1H), 1.08 (s, 3H), 1.04 - 0.99 (m, 1H), 0.97 (br. s., 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[1666]

실시예 A21. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((5-메틸이소티아졸-3-일)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



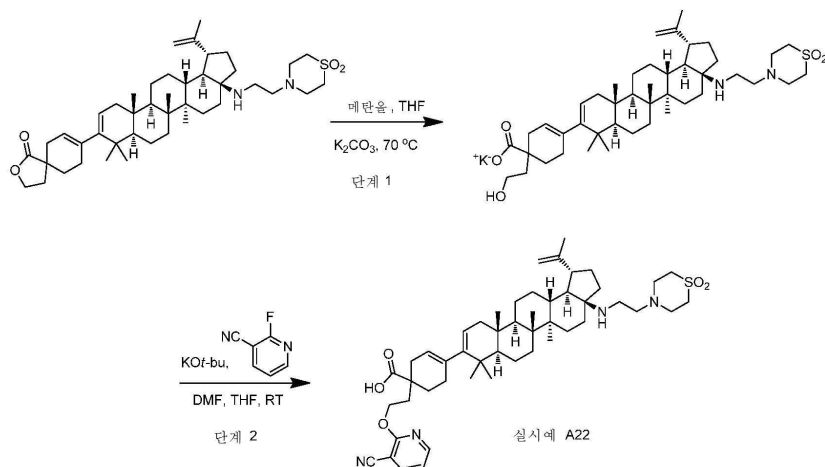
[1667]

[1668]

표제 화합물을, 단계 5에서 5-메틸이소티아졸-3-올 (0.023 g, 0.204 mmol)을 피리딘-2-올 대신 사용한 것을 제외하고, 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-(피리딘-2-일옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조에 사용된 동일 절차에 의해 얻었다. 이에 따라 표제 화합물을 백색 유리질 고형물 (0.0027 g, 단계 5 및 6에 대해 합한 수율 8.3%)로서 얻었다. LCMS m/z = 836.5 ($M+H^+$), 머무름 시간 2.394 min (LCMS 방법 17). 1H NMR (400MHz, CDC13 및 CD3OD의 1:1 혼합물, CD3OD 로크) δ 5.32 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.36 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.27 - 3.12 (m, 8H), 3.12 - 2.94 (m, 5H), 2.78 (td, $J=10.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.58 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 11H), 1.92 - 1.70 (m, 8H), 1.70 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.39 (m, 9H), 1.39 - 1.24 (m, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 7H), 0.97 (d, $J=2.7$ Hz, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.90 (s, 3H).

[1669]

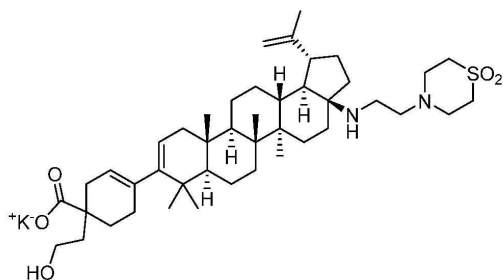
실시예 A22. 1-(2-((3-시아노피리딘-2-일)옥시)에틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1670]

[1671]

단계 1. 포타슘 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1672]

[1673]

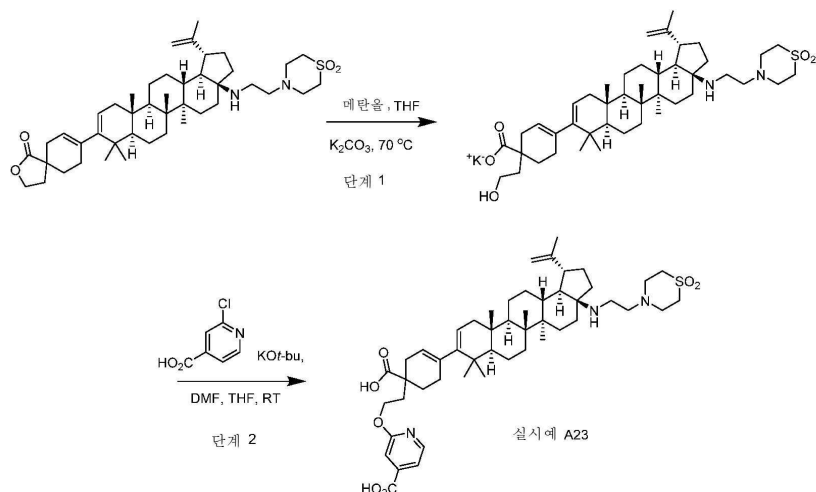
환류 응축기가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서, MeOH (10 mL)와 THF (15 mL)의 혼합물 중에서 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온 (0.700 g, 0.971 mmol)을 포타슘 카르보네이트 (1.34 g, 9.71 mmol)와 배합하였다. 결과물을 85℃ 오일조에서 24시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 RT로 냉각시킨 후, DCM을 첨가하고, 결과물을 여과하여 백색 고형물을 분리시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 진공 오븐에서 밤새 50℃에서 밤새 건조시켜 요망하는 물질을 백색 분말 (0.940 g, 125% 수율)로서 얻었다. 질량 회수는 물질이 약 80% 순수하고, 나머지는 과량의 포타슘 염으로서 남음을 나타냈다. 이 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS m/z = 739.5 (M+H⁺), 머무름 시간 1.852 min (LCMS 방법 17).

[1674]

단계 2. 약 80 중량%의 포타슘 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.025 g, 0.026 mmol)을 함유하는 단계 1로부터의 미정제 분말 생성물에 2-플루오로니코티노니트릴 (0.016 g, 0.129 mmol), 무수 DMF (0.4 mL) 및 무수 THF (0.3 mL)를 첨가하여 약간 탁한 황색 혼합물을 얻었다. 혼합물에 THF 중의 포타슘 3차-부톡사이드, 1.0M (0.103 mL, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반한 후, 추가의 6-플루오로피콜리노니트릴 (0.032 g, 0.258 mmol) 및 THF 중의 포타슘 3차-부톡사이드, 1.0M (0.206 mL, 0.206 mmol) 및 더 많은 DMF (0.2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반하였다. 미정제 혼합물을 역상 분취용 HPLC (분취용 HPLC 방법 7)에 의해 정제하였다. 따라서, 표제 화합물을 TFA 염으로 약간 황색 분말 (0.0086 g, 25% 수율)로서 얻었다. LCMS m/z = 841.6 (M+H⁺), 머무름 시간 2.289 min (LCMS 방법 17). ¹H NMR (400MHz, CDC13 및 CD3OD의 1:1 혼합물, CD3OD 로크) δ 8.34 (dd, J=4.2, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=7.1, 5.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 5.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (br. s., 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 7H), 3.09 (br. s., 2H), 3.01 (br. s., 2H), 2.82 (br. s., 1H), 2.61 (d, J=17.4 Hz, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.86 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 5H), 1.67 - 1.53 (m, 5H), 1.53 - 1.38 (m, 6H), 1.38 - 1.24 (m, 3H), 1.19 - 1.03 (m, 8H), 1.03 - 0.82 (m, 9H).

[1675]

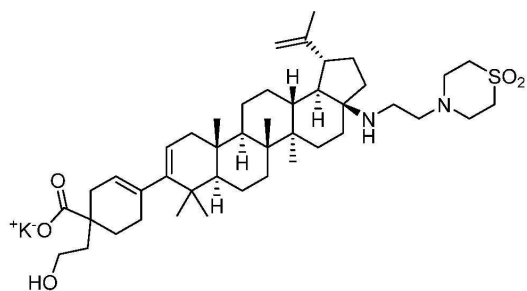
실시예 A23. 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조.



[1676]

[1677]

단계 1. 포타슘 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실레이트의 제조.



[1678]

[1679]

환류 응축기가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에서, MeOH (10 mL)와 THF (15 mL)의 혼합물 중에서 8-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-2-옥사스피로[4.5]데크-7-엔-1-온 (0.700 g, 0.971 mmol)을 포타슘 카르보네이트 (1.34 g, 9.71 mmol)와 배합하였다. 결과물을 85°C 오일조에서 24시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 RT로 냉각시키고, then DCM를 첨가하고, 결과물을 여과하여 백색 고형물을 분리시켰다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 진공 오븐에서 밤새 50°C로 건조시켜 요망하는 물질을 백색 고형물 (0.940 g, 125% 수율)로서 얻었다. 0.9155 g의 상기 물질을 교반하면서 10 mL의 9:1 DCM:MeOH 중에 용해시키고, 이 현탁액(salts did not dissolve)을 60 mL 유리 프리트 흡입 깔때기에서 짧은 40 mL 실리카 겔 플러스 상으로 로딩시켰다. 이 물질을 400 mL의 9:1 DCM:MeOH로 용리시켰다. 불순한 생성물과 관련된 많은 오렌지색이 실리카 상에 남아 있었다. 진공하에 농축하여 분홍색/백색 고형물을 얻고, 이를 45°C의 진공 오븐에 여러 시간 동안 두었다. 이에 따라 요망하는 물질이 백색 분말(0.5082 g, 69.4% 수율)로서 얻어졌다. LCMS m/z = 739.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.978 min (LCMS 방법 21).

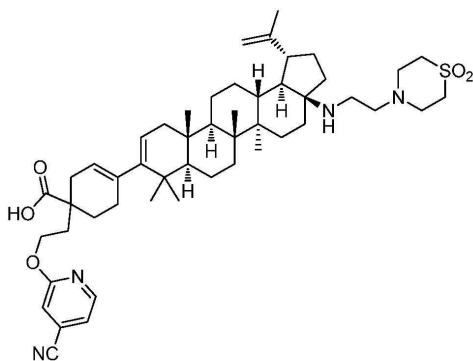
[1680]

단계 2. 정제된 단계 1 생성물인, 포타슘 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-하이드록시에틸)사이클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.025 g, 0.032 mmol)에 2-클로로이소니코틴산 (0.025 g, 0.161 mmol)을 첨가한 후, 무수 DMF (0.35 mL)를 첨가하였다. 혼합물에 THF 중의 포타슘 3차-부톡사이드, 1.0M (0.322 mL, 0.322 mmol)을 첨가하였다. 혼합물이 약간 황색이 되었고, 염기 첨가시 현탁된 고형물로 탁하게 되었다. 혼합물을 RT에서 70시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 3 방울의 아세트산을 첨가함으로써 켄칭시켰다.

이후, 0.5 mL MeOH를 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 미정제 혼합물을 단일 주입으로 역상 분취용 HPLC (분취용 HPLC 방법 8)에 의해 정제하였다. 이에 따라, 표제 화합물을 백색 고형물 (0.0069 g, 18% 수율) TFA 염으로서 얻었다. LCMS m/z = 860.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.559 min (LCMS 방법 20).

[1681]

실시예 A24. 1-(2-((4-시아노피리딘-2-일)옥시)에틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



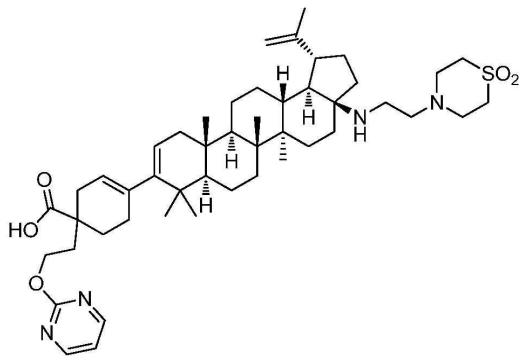
[1682]

[1683]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-플루오로이소니코티노이트릴 (0.020 g, 0.161 mmol)를 2-클로로이소니코틴산을 사용하였고, 또한 본 경우에서 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M (0.129 mL, 0.129 mmol)이 보다 적었다. 표제 화합물이 약간 황색인 고형물 (0.0133 g, 36.0% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 841.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.689 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물, CD_3OD 로크) δ 8.28 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 3.28 - 3.04 (m, 9H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.59 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.24 - 1.95 (m, 11H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.42 (m, 10H), 1.42 - 1.29 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 4H), 0.96 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 0.90 (s, 3H).

[1684]

실시예 A25. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-(피리미딘-2-일옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1685]

[1686]

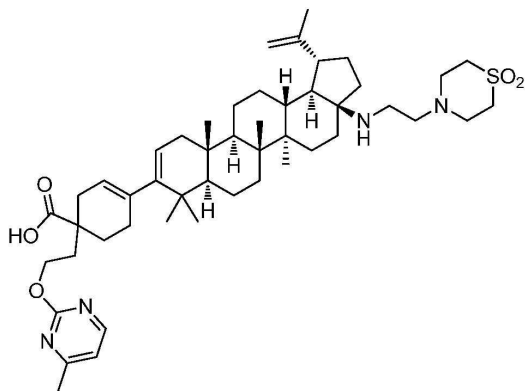
표제 화합물을 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르

폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-브로모피리미딘 (0.026 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에서 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0056 g, 14.2% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 817.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.547 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물, CD_3OD 로크) δ 8.50 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J=14.7, 2.9$ Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.50 - 4.44 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.27 - 2.98 (m, 10H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 5H), 1.53 - 1.25 (m, 8H), 1.15 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.03 - 0.84 (m, 9H).

[1687]

실시예 A26. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((4-메틸피리미딘-2-일)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1688]

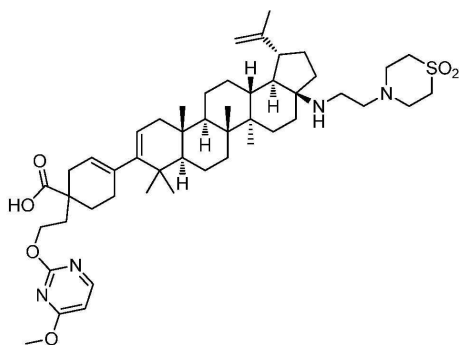
[1689]

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

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-클로로-4-메틸피리미딘 (0.021 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0056 g, 14.2% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 831.7 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.550 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물, CD_3OD 로크) δ 8.21 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.40 - 5.34 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.27 (m, 2H), 3.30 - 3.05 (m, 10H), 3.01 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 2.81 (td, $J=11.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 2H), 2.27 - 1.98 (m, 10H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.69 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.21 - 1.03 (m, 9H), 1.02 - 0.86 (m, 8H).

[1690]

실시예 A27. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((4-메톡시피리미딘-2-일)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



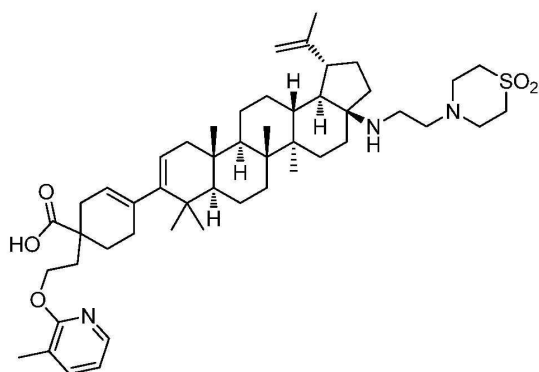
[1691]

[1692]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-클로로-4-메톡시피리미딘 (0.023 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0116 g, 28.8% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 847.7 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.525 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, CDC13 및 CD3OD의 1:1 혼합물, CD3OD 로크) δ 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.40 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.27 - 2.97 (m, 12H), 2.81 (td, $J=11.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.28 - 1.98 (m, 10H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.70 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.15 - 1.09 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 3H).

[1693]

실시예 A28. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((3-메틸피리딘-2-일)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1694]

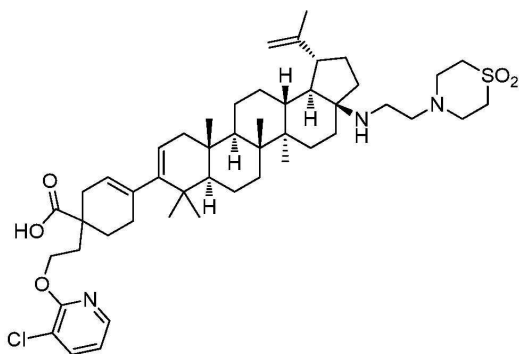
[1695]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-플루오로-3-메틸피리딘 (0.018 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0262 g, 74.7% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 830.7 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.707 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, CDC13 및 CD3OD의 1:1 혼합물, CD3OD 로크) δ 7.89 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 0.35H), 7.44 (dd, $J=7.1, 1.0$ Hz, 0.35H), 7.42 - 7.37 (m, 0.65H), 7.22 (dd, $J=6.5, 1.3$ Hz, 0.65H), 6.81 (dd, $J=7.0, 5.3$ Hz, 0.35H), 6.29 (t, $J=6.7$ Hz, 0.65H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.23 (d, $J=4.9$ Hz, 0.65H), 5.18 (d, $J=4.6$

Hz, 0.35H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.81 (td, J=11.1, 4.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.30 - 2.07 (m, 10H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.92 - 1.73 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.40 (m, 12H), 1.38 - 1.34 (m, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 9H), 1.02 - 0.86 (m, 9H).

[1696]

실시예 A29. 1-(2-((3-클로로피리딘-2-일)옥시)에틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



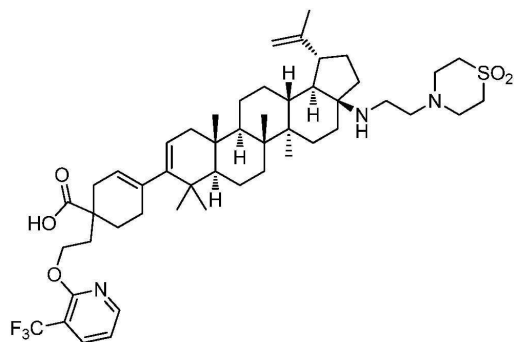
[1697]

[1698]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 3-클로로-2-플루오로피리딘 (0.021 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0156 g, 42.7% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 850.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.770 min (LCMS 방법 20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃ 및 CD₃OD의 1:1 혼합물, CD₃OD 로크) δ 7.99 (dd, J=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, J=11.1, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (d, J=15.7 Hz, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 10H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.99 - 0.84 (m, 9H).

[1699]

실시예 A30. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((3-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1700]

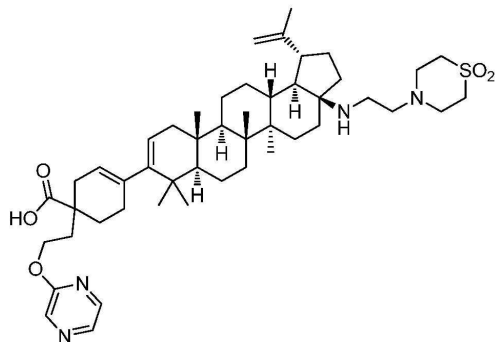
[1701]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 3-클로로-2-플루오로피리딘 (0.021 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0156 g, 42.7% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 850.6 (M+H⁺), 머무름 시간 1.770 min (LCMS 방법 20). ¹H NMR (400MHz, CDCl₃ 및 CD₃OD의 1:1 혼합물, CD₃OD 로크) δ 7.99 (dd, J=4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=7.6, 4.9 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.45 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, J=11.1, 4.8 Hz, 1H), 2.60 (d, J=15.7 Hz, 1H), 2.25 - 1.95 (m, 10H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.68 - 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.29 - 1.23 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.99 - 0.84 (m, 9H).

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-클로로-3-(트리플루오로메틸)피리딘 (0.029 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0020 g, 4.9% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 884.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.810 min (LCMS 방법 20).

[1702]

실시예 A31. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-(피라진-2-일옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



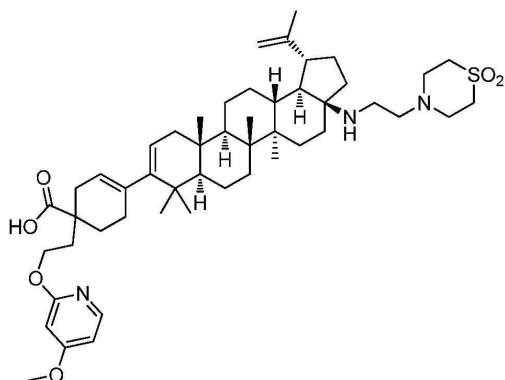
[1703]

[1704]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-클로로 피라진 (0.018 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물이 백색 고형물 (0.0102 g, 28.2% 수율) TFA 염으로서 분리되었다. LCMS m/z = 817.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.592 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, CDC13 및 CD3OD의 1:1 혼합물, CD3OD 로크) δ 8.16 - 8.08 (m, 2H), 8.05 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.44 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 7H), 3.13 - 3.05 (m, 3H), 3.05 - 2.95 (m, 2H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.60 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.25 - 1.96 (m, 10H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.73 (s, 4H), 1.65 - 1.42 (m, 10H), 1.40 (br. s., 1H), 1.38 - 1.24 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (br. s., 2H), 1.08 (s, 3H), 1.01 - 0.86 (m, 9H).

[1705]

실시예 A32. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)-1-(2-((4-메톡시피리딘-2-일)옥시)에틸)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



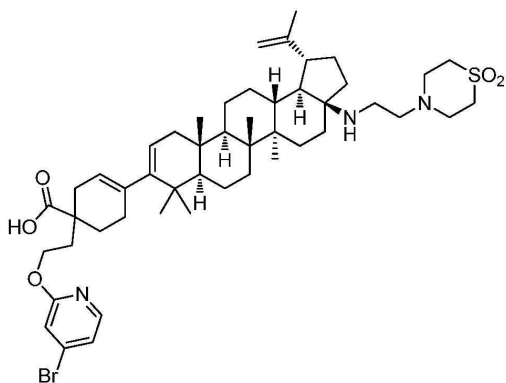
[1706]

[1707]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-브로모-4-메톡시피리딘 (0.030 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물은 이 반응으로부터 분리된 두 개의 화합물 중 하나였다. 이 물질을 백색 고형물 (0.0068 g, 18.3% 수율) TFA 염으로서 얻었다. LCMS m/z = 846.7 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.335 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물, CD_3OD 로크) δ 7.97 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=6.6$, 2.2 Hz, 1H), 6.59 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.34 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.42 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 10H), 3.01 (d, $J=3.4$ Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 3H), 2.15 - 1.96 (m, 8H), 1.85 (td, $J=12.2$, 3.3 Hz, 1H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.66 - 1.38 (m, 10H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (br. s., 2H), 1.07 (s, 3H), 1.01 - 0.85 (m, 9H).

[1708]

실시에 A33. 1-(2-((4-브로모피리딘-2-일)옥시)에틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



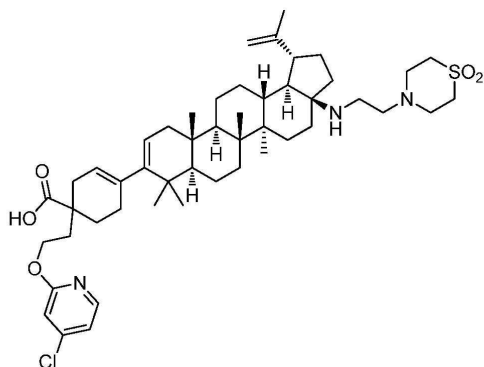
[1709]

[1710]

표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2-브로모-4-메톡시피리딘 (0.030 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물은 이 반응으로부터 분리된 두 개의 화합물 중 하나였다. 이 물질을 백색 고형물 (0.0045 g, 12.2% 수율) TFA 염으로서 얻었다. LCMS m/z = 894.5 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.672 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물,

CD30D 로크) δ 8.09 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J=5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.16 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=18.7, 2.8$ Hz, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 11H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.68 - 1.55 (m, 4H), 1.55 - 1.38 (m, 7H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 3H), 0.96 - 0.91 (m, 3H), 0.90 (s, 3H).

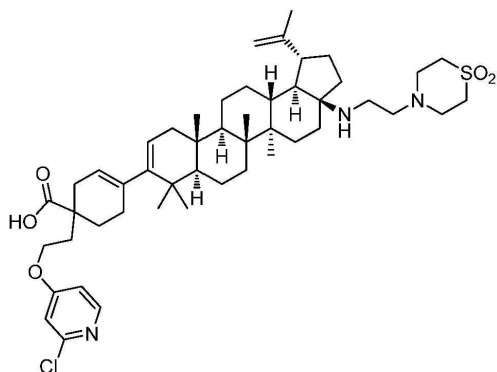
[1711] 실시예 A34. 1-(2-((4-클로로피리딘-2-일)옥시)에틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.



[1712]

[1713] 표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2,4-디클로로피리딘 (0.024 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물은 이 반응으로부터 분리된 두 개의 화합물 중 하나였다. 이 물질을 약간 황색의 고형물 (0.0143 g, 38.7% 수율) TFA 염으로서 얻었다. LCMS m/z = 850.6 ($M+H^+$), 머무름 시간 1.637 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ 및 CD_3OD 의 1:1 혼합물, CD_3OD 로크) δ 8.11 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J=5.9, 2.2$ Hz, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 5.18 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.17 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.27 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, $J=11.2, 4.8$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 2.26 - 1.97 (m, 11H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.72 (s, 4H), 1.67 - 1.38 (m, 11H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99 - 0.86 (m, 9H).

[1714] 실시예 A35. 1-(2-((2-클로로피리딘-4-일)옥시)에틸)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-카르복실산의 제조.

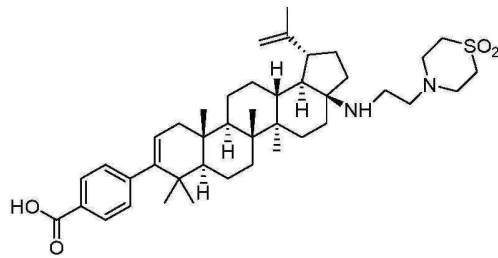


[1715]

- [1716] 표제 화합물을, 2-(2-(1-카르복시-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]크리센-9-일)사이클로헥스-3-엔-1-일)에톡시)이소니코틴산의 제조에 대해 기술된 절차에 따라 제조하되, 본 경우에는 2,4-디클로로피리딘 (0.024 g, 0.161 mmol)을 2-클로로이소니코틴산 대신 사용하였고, 또한 본 경우에 사용된 포타슘 3차-부톡사이드, THF 중 1.0M이 보다 적었다(0.129 mL, 0.129 mmol). 표제 화합물은 이 반응으로부터 분리된 두 개의 화합물 중 하나였다. 이 물질을 약간 황색의 고형물 (0.0168 g, 41.2% 수율) TFA 염으로서 얻었다. LCMS $m/z = 850.6 (M+H^+)$, 머무름 시간 1.809 min (LCMS 방법 20). 1H NMR (400MHz, CDCl₃ 및 CD₃OD의 1:1 혼합물, CD₃OD 로크) δ 8.00 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, J=5.6, 1.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 3.28 - 2.98 (m, 12H), 2.80 (td, J=11.0, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.26 - 1.96 (m, 11H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 4H), 1.67 - 1.38 (m, 11H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 8H), 1.01 - 0.86 (m, 9H).
- [1717] HIV 세포 배양 검정
- [1718] 세포. MT-2 세포 및 293T 세포를 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program으로부터 얻었다. 세포주를 10% 열 불활성화된 우태아 혈청 (FBS), 100 단위/mL의 페니실린 G 및 100 μ g/mL의 스트렙토마이신이 보충된 RPMI 1640 (MT-2) 또는 DMEM (293T, HeLa) 배지 중 어느 하나에서 일주일에 2회 계대-배양하였다. DMEM 배지를 10 mM HEPES 완충제, pH 7.55, 2 mM L-글루타민 및 0.25 μ g/mL의 암포테리신 B. 바이러스(amphotericin B. Viruse)로 추가적으로 보충시켰다.
- [1719] 바이러스. NLRepRluc 바이러스는 바이러스 nef 유전자 대신에 *레닐라*(Renilla) 루시페라제 마커(marker)를 함유하였다. 프로바이러스 플라스미드 pNLRepRluc를 NIH AIDS Research and Reference Reagent Program으로부터 입수한 프로바이스 NL₄₋₃ 클론 (B 서브타입)으로부터 출발하여, Bristol-Myers Squibb에서 구성하였다. 부모 재조합 야생형 (WT) 바이러스 (NLRepRlucP373S)는 NLRepRluc에서 유래되었으며, 서브 타입 B에서 가장 흔한 373 변이인 Gag (SP1 스페이서 내)에서 세린에 대한 P373의 추가 치환을 포함한다. 다른 재조합 바이러스 (A364V, V370A/ Δ T371 및 "T332S 트리플"(T332S/V362I + HIV-1 프로테아제 R41G))는 플라스미드 pNLRepRlucP373S의 위치지정 돌연변이 유발 (site-directed mutagenesis)에 의해 생성되어 그러한 아미노산 치환을 Gag 및 프로테아제에 도입하였다. 이후, 재조합 바이러스 DNA를 사용하여 293T 세포의 트랜스펙션에 의해 바이러스 스톡(stock)을 생성시켰다(Lipofectamine PLUS kit, Invitrogen). 바이러스 스톡의 역가를 루시페라제 검정(Dual-Luciferase[®] Reporter Assay System, Promega, Milwaukee, WI, USA) 중점을 사용하여 측정하였다.
- [1720] 다주기 약물 감수성 검정. MT-2 세포의 펠렛을 NLRepRlucP373S Gag 부위 유도 바이러스에 감염시켰으며, 리포터 균주의 초기 접종원은 등가 중점 루시페라제 활성 신호를 사용하여 표준화되었다. 이러한 세포-바이러스 혼합물을 37°C/CO₂에서 1시간 동안 인큐베이션된 배지에 재현탁시키고, 화합물 함유 96-웰 플레이트에 웰당 10,000개 세포의 최종 세포 밀도로 첨가하였다. 시험 화합물을 100% DMSO에서 3 배로 연속 희석하고, 1%의 최종 DMSO 농도에서 검정하였다. 37°C/CO₂에서 4-5일 인큐베이션후, 바이러스 수율을 *레닐라* 루시페라제 활성 (Dual-Luciferase[®] Reporter Assay System, Promega)에 의해 결정하였다. 중점 발광을 Wallac Trilux (PerkinElmer)로 검출하였다.
- [1721] 50% 억제 농도(EC₅₀)는 퍼센트 억제 = $1/[1+(EC_{50}/\text{약물 농도})^m]$ 인 경우, 중위수 효과 방정식의 지수 형태를 사용하여 계산되었으며, 여기서 m은 농도-반응 곡선의 기울기를 반영하는 파라미터이다. 백그라운드(background)는 대조군 프로테아제 억제제, NFV (3 μ M)의 최고 농도에서 억제시 관찰된 잔류 신호로 채택되었다.
- [1722] 90% 억제 농도(EC₉₀)는 $EC_F = [(F/(100-F))^{1/H}] EC_{50}$ 인 중위수 효과 방정식의 지수 형태를 사용하여 계산되었으며, 여기서 H는 농도-반응 곡선의 기울기를 반영하는 파라미터이다. 백그라운드는 대조군 프로테아제 억제제, NFV (3 μ M)의 최고 농도에서 억제시 잔류 신호로 채택되었다.
- [1723] HIV 세포 배양 검정
- [1724] HIV-1 NL₄₋₃ 발현 *레닐라* 루시페라제 유전자를 위치지정 돌연변이 유발에 의해 gag V370A/ Δ T371 바이러스로 변

환시켰다. A364V는 위치지정 돌연변이이다.

[1725] T332s/V362I/Pr R41G (N14.3, B Clade) 바이러스를 하기와 같이 얻었다: HIV 성숙 억제제 (MI) 화합물



에 의한 HIV-1 균주 NL4-4 바이러스의 내성에 대한 선택이 상기 바이러스 (2 nM)에 대한 EC₅₀에서 시작되었으며, 각 경로에서 적용되는 성숙 억제제 화합물 농도를 2배 증가시켰다. 경로 8에서 바이러스를 수확하고, 시퀀싱하였다. 선택된 바이러스 집단은 Gag 아미노산 치환 T332S 및 V362I 및 프로테아제에서의 R41G 치환을 함유하였다. 이들 치환은 이후 373번 위치에서 서브타입 B의 가장 일반적인 다형성 치환인, p373S를 포함하도록 변형된 HIV-1 클론 NL4-3의 유도체인 NLRepRlucP373, 및 *nef* 유전자좌에 삽입된 레닐라 루시페라제 유전자에 도입되었다.

[1726] wt 유전자형 백그라운드에서 선택된 치환의 출현이 본원에서 논의된다:

[1727] wt 바이러스로부터 시작하여, HIV 프로테아제 R41G 치환이 Gag V362I 및 Gag T332S와 함께 상기 MI 화합물에 대한 내성에 대한 세 개 중 하나의 시험관내 선택으로 검출되었다. R41G는 주요 PI 내성 치환이 아니고ⁱ, LANL 데이터베이스 (2010)에는 존재하지 않는다. 연구용 PI에 대한 내성에 대한 시험관내 선택과 관련된 R41G의 단일 보고서가 있다ⁱⁱ. 그러나, 그러한 경우, R41G 자체가 PI 내성을 전달하지 않았다. 관련된 변화인 R41K는 일반적인 서브타입 B 다형체 (LANL 데이터베이스의 27%)이고, R41K는 연구용 프로테아제 억제제에 대한 프로테아제 내성의 출현과 관련될 수 있다ⁱⁱⁱ. R41은 HIV-1 프로테아제 기질 결합 부위에 인접한 루프 내에 위치하며, 이러한 변화는 기질 위에 프로테아제 활성 부위 포켓을 폐쇄함으로써 촉매 작용을 가능하게 하기 위해 알로스테릭하게 (allosterically) 작용할 수 있다. R41G가 루프 모션(loop motion)의 동적 특성 및 루프의 최종 위치를 변경시키는 것일 수 있고, 이것이 활성 부위가 주요 MI 화합물(상기)-선택된 변경(V362I/T332S)을 보다 잘 인식하게 할 수 있다. V362I/T332S/Pr R41G 치환의 분석 및 이의 MI 화합물 감수성 및 바이러스 성장에 대한 영향이 하기 표 1에서 기술된다:

[1728] 표 1: 위치지정 돌연변이의 항바이러스 민감도

| 그룹 | 유전자형 | 바이러스 역가, TCID ₅₀ (x10 ⁵ /mL) | | | wt 배율 | |
|----------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|------|-----|-----------|--------------------|
| | | CPE | Rluc | RT | MI 화합물 | BVM (Beverimat) |
| 주요 치환 | | | | | | |
| V362I에 대한 T332S 및 Pr R41G의 교차 효과 | | | | | | |
| 6 | V362I | 2.6 | 1.6 | 2.6 | 2.2 | 0.6 |
| | T332S | 2.6 | 6.6 | 0.4 | 1.9 | 23 |
| | HIV 프로테아제 | 2.6 | 2.6 | 1.0 | 1.5 | 1.9 |
| | R41G | | | | | |
| | T332S/V362I/ | 4.1 | 6.6 | 4.1 | 5.7 | 3.1 |
| | T332S/prR41G | 0.6 | 1.0 | 0.4 | 6.1 | 4.2 |
| | V362I/prR41G | 0.6 | 1.6 | 0.6 | 9.3 | 3.9 |
| | T332S/V362I/PrR41G | 0.3 | 1.6 | 0.1 | 217 | 10 |

[1729] [1730] V362I가 있거나 없이 T332S 및 HIV 프로테아제 R41G 조합을 함유하는 바이러스가 구성되었다. 단일 변화만 있는

바이러스는 MI 화합물에 비해 단지 ~2배 정도 덜 민감한 반면, 이러한 3개의 치환의 이중 조합은 5.7배 내지 9.3배 덜 민감하다. 트리플 변화를 보이는 바이러스는 MI 화합물에 훨씬 덜 민감하며, 이는 뜻밖의 발견인, 프로테아제의 R41G 변화가 Gag의 변화와 '크로스토크 (crosstalk)'하여 MI 화합물에 대한 민감도를 더욱 감소시킬 수 있음을 시사한다. 따라서, T332S/V362I 위치지정 돌연변이 (SDM) 바이러스는 단지 5.7의 배율 변화를 나타내지만, R41G 프로테아제 변화의 부가는 FC를 217로 현저히 증가시킨다.

[1731] ⁱ 문헌 (Johnson VA, Brun-Vezinet F, Clotet B, Gunthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2009. Top HIV Med. 2009 Dec; 17(5):138-45).

[1732] ⁱⁱ 문헌 (Dierynck, I, Van Markck, H, Van Ginderen, M, Jonckers, TH, Nalam, MN, Schiffer, CA, Raoof, A, Kraus, G, Picchio, G. TMC310911, 신규의 인간 면역 결핍 바이러스 타입 1 프로테아제 억제제가 시험관내에서 비교되는 내성에 비해 향상된 내성 프로파일 및 보다 높은 유전 장벽을 나타냄)

[1733] ⁱⁱⁱ 문헌 (Stray KM, Callebaut C, Glass B, Tsai L, Xu L, Müller B, Kräusslich HG, Cihlar T. Mutations in multiple domains of Gag drive the emergence of in vitro resistance to the phosphonate-containing HIV-1 protease inhibitor GS-8374. J Virol. 2013 87:454-63)

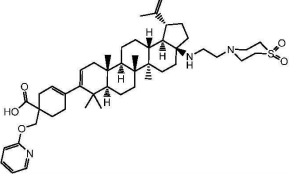
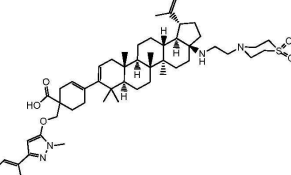
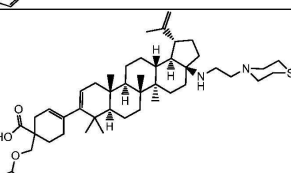
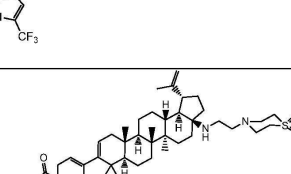
[1734] 모든 세 개의 제조합 바이러스를 NL₄₋₃ 바이러스에 대해 HIV 세포 배양 검정에서 상기 기술된 바와 같이 사용하였다. 화합물에 대한 EC₅₀ WT, EC₅₀ V370A/ΔT371, EC₅₀ A364V 및 EC₅₀ T332/V362I/Pr R41G 데이터가 표 2에 나타난다.

[1735] EC₅₀에 대한 생물학적 데이터 설명표

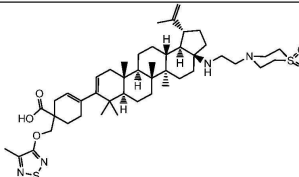
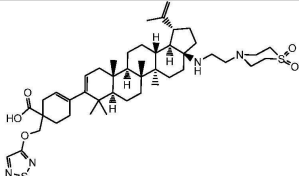
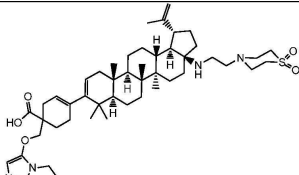
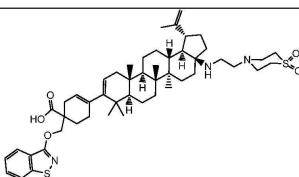
| EC ₅₀ >0.05 μM 인 화합물 | EC ₅₀ <0.05 μM 인 화합물 |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 그룹 “B” | 그룹 “A” |

[1736]

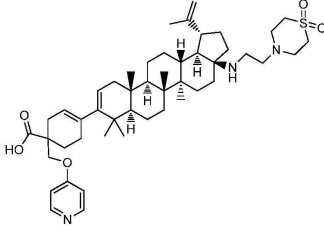
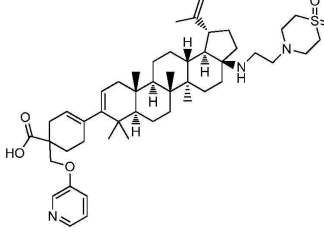
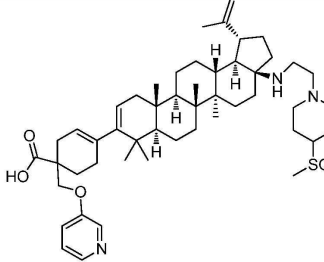
[1737] 표 2.

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1 |  | 0.003 | 0.017 | 0.011 | 0.014 |
| 2 |  | 3.000 | - | 1.941 | 3.000 |
| 3 |  | 0.009 | - | 2.218 | 2.167 |
| 4 |  | B | B | B | B |

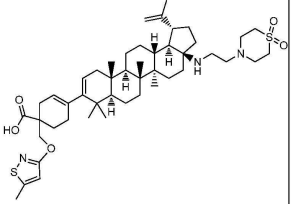
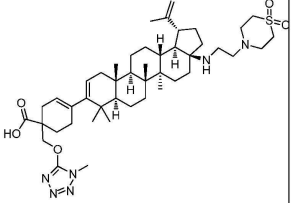
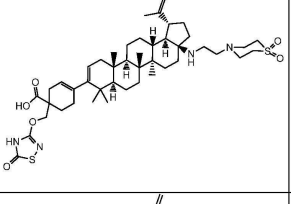
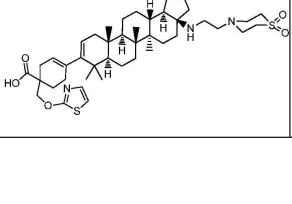
[1738]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μ M) | V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M) | A364V EC ₅₀ (μ M) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| 5 |  | 0.003 | 0.015 | 0.015 | 0.015 |
| 6 |  | A | A | B | A |
| 7 |  | 0.002 | 0.192 | 0.095 | 0.192 |
| 8 |  | A | A | A | A |

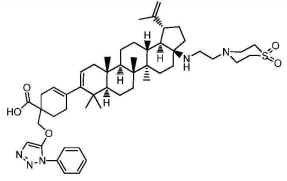
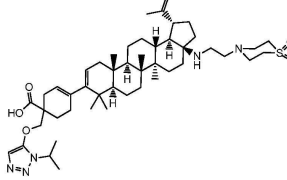
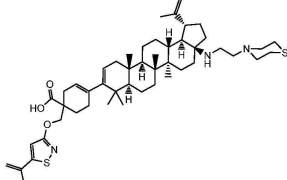
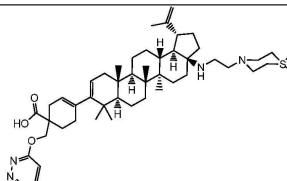
[1739]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 9 |  | 0.002 | - | 0.035 | 0.014 |
| 10 |  | 0.002 | - | 0.027 | 0.006 |
| 11 |  | 0.002 | - | 0.018 | 0.008 |

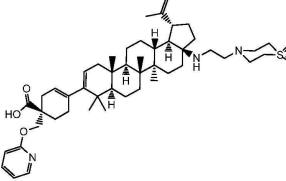
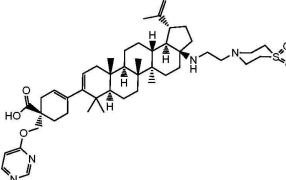
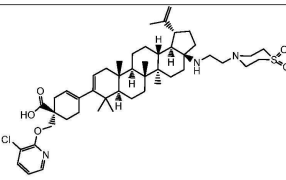
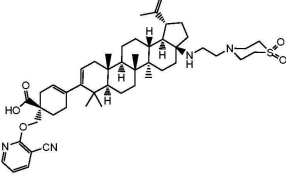
[1740]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 12 |  | A | A | A | A |
| 13 |  | 0.002 | 0.007 | 0.024 | 0.007 |
| 14 |  | 0.027 | B | B | B |
| 15 |  | 0.004 | 0.390 | 2.376 | 0.390 |

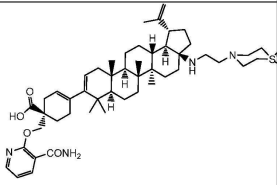
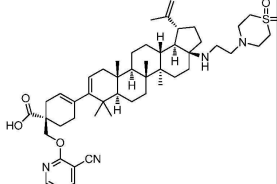
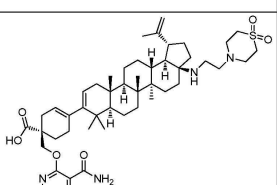
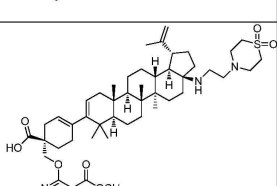
[1741]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 16 |  | 0.005 | 0.030 | 0.032 | 0.030 |
| 17 |  | 0.003 | 0.015 | B | 0.015 |
| 18 |  | 0.002 | A | 0.011 | 0.014 |
| 19 |  | 0.003 | 0.047 | 0.036 | 0.047 |

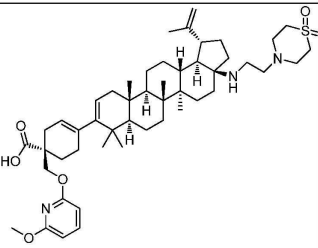
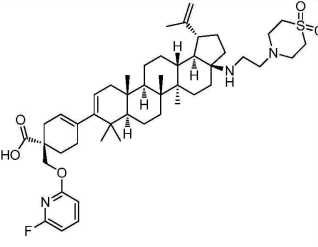
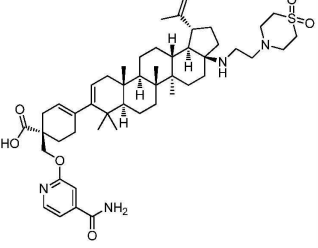
[1742]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 20 |  | A | A | A | A |
| 21 |  | A | B | A | B |
| 22 |  | 0.005 | 0.015 | 0.008 | 0.015 |
| 23 |  | 0.002 | A | B | 0.006 |

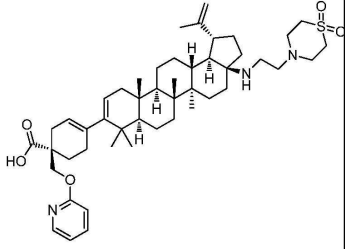
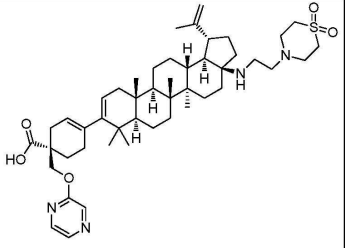
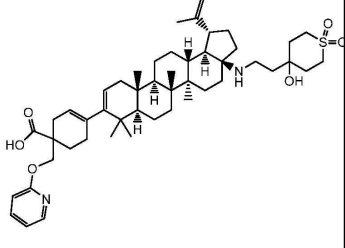
[1743]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 24 |  | 0.002 | 0.012 | 0.008 | 0.012 |
| 25 |  | 0.002 | 0.010 | 0.018 | 0.010 |
| 26 |  | 0.005 | 0.041 | 0.028 | 0.041 |
| 27 |  | A | A | A | A |

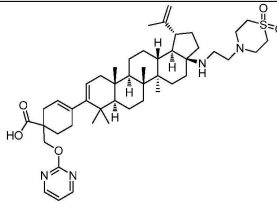
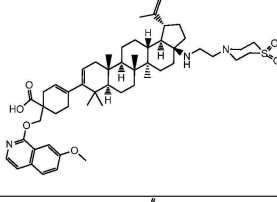
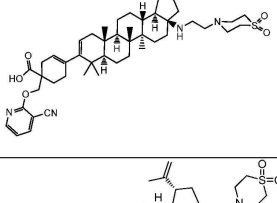
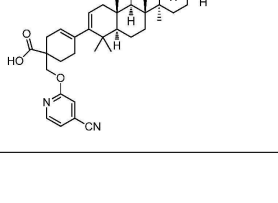
[1744]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 28 |  | 0.003 | 0.021 | 0.021 | 0.021 |
| 29 |  | 0.005 | 0.021 | 0.005 | 0.021 |
| 30 |  | A | A | A | A |

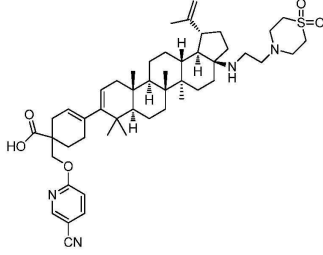
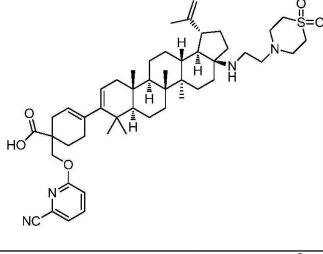
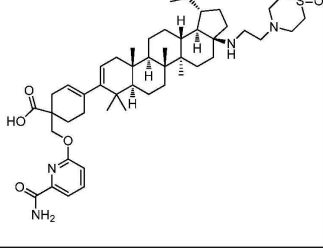
[1745]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 31 |  | 0.002 | 0.009 | 0.006 | 0.009 |
| 32 |  | A | A | A | A |
| 33 |  | 0.005 | A | 0.016 | A |

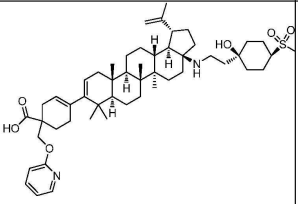
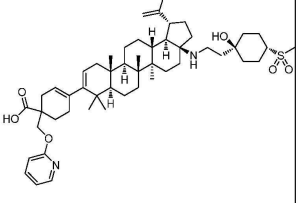
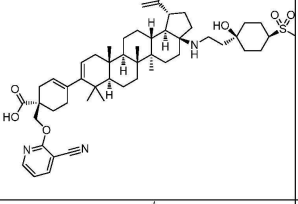
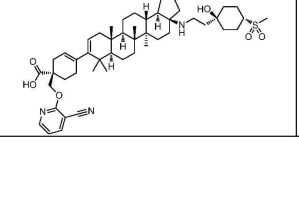
[1746]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 34 |  | 0.002 | 0.013 | A | 0.013 |
| 35 |  | 0.007 | B | 0.024 | B |
| 36 |  | 0.003 | 0.011 | 0.005 | 0.011 |
| 37 |  | A | B | B | B |

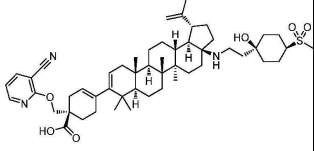
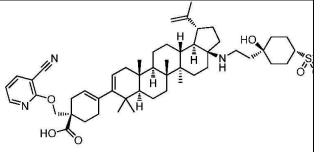
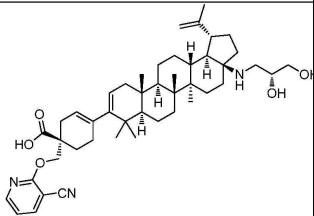
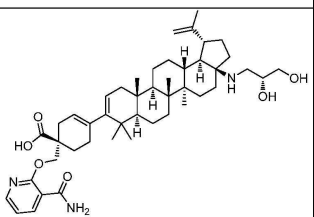
[1747]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 38 |  | 0.002 | 0.232 | 0.029 | 0.232 |
| 39 |  | 0.014 | B | A | B |
| 40 |  | 0.004 | 0.233 | 0.271 | 0.233 |

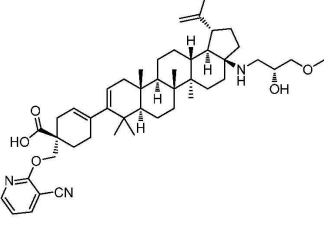
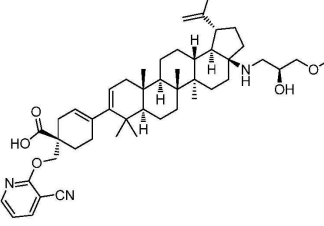
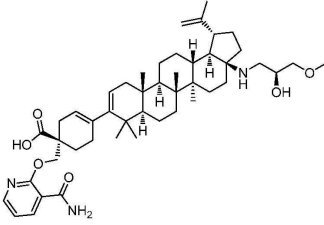
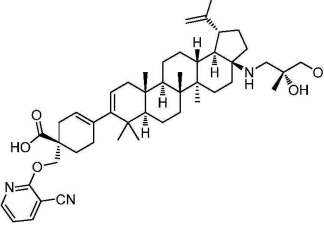
[1748]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A1 |  | 0.005 | 0.026 | 0.009 | 0.026 |
| A2 |  | 0.001 | 0.008 | 0.014 | 0.008 |
| A3 |  | 0.004 | 0.005 | 0.011 | 0.005 |
| A4 |  | 0.004 | 0.006 | 0.026 | 0.006 |

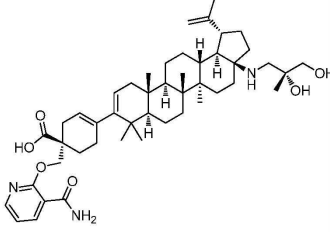
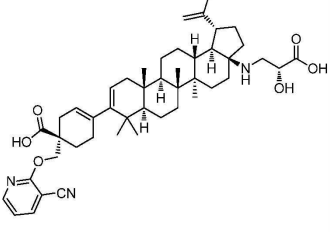
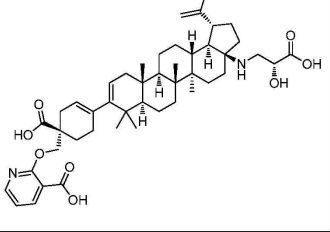
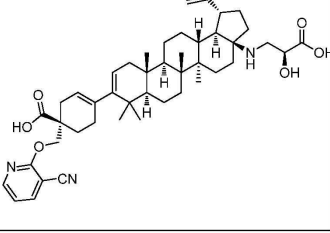
[1749]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A5 |  | 0.002 | 0.003 | 0.006 | 0.003 |
| A6 |  | 0.002 | 0.008 | 0.005 | 0.008 |
| A7 |  | 0.003 | 0.005 | 0.477 | 0.005 |
| A8 |  | 0.004 | 0.023 | 0.176 | 0.023 |

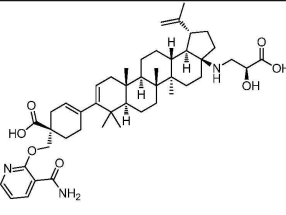
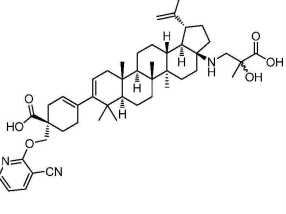
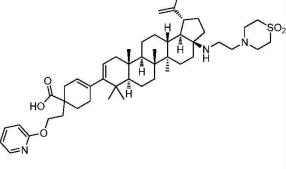
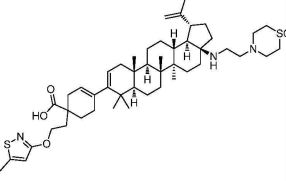
[1750]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A9 |  | 0.003 | 0.012 | 0.300 | 0.012 |
| A11 |  | 0.011 | 0.017 | 0.281 | 0.017 |
| A12 |  | 0.002 | 0.059 | 0.069 | 0.059 |
| A13 |  | 0.002 | 0.027 | 0.831 | 0.027 |

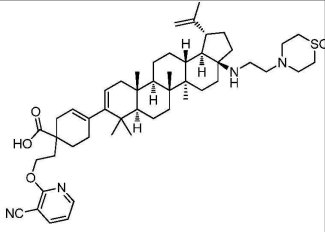
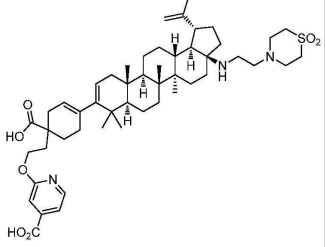
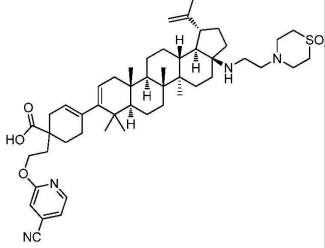
[1751]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A14 |  | 0.005 | 0.110 | 0.114 | 0.110 |
| A15 |  | 0.003 | 0.010 | 0.794 | 0.010 |
| A16 |  | 0.010 | 0.068 | 0.139 | 0.068 |
| A17 |  | 0.003 | 0.015 | 3.000 | 0.015 |

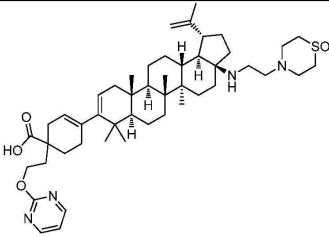
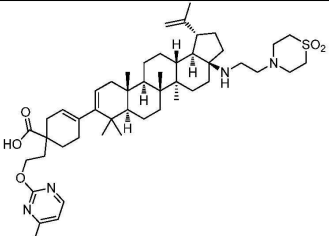
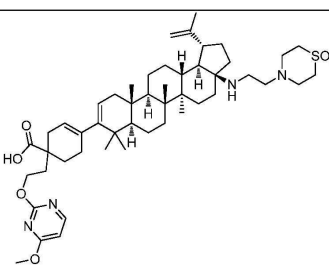
[1752]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A18 |  | 0.008 | 0.027 | 0.192 | 0.027 |
| A19 |  | 0.003 | 0.020 | B | 0.020 |
| A20 |  | A | A | A | A |
| A21 |  | 0.003 | 0.018 | 0.017 | 0.018 |

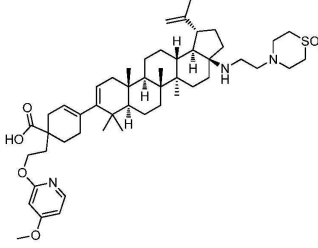
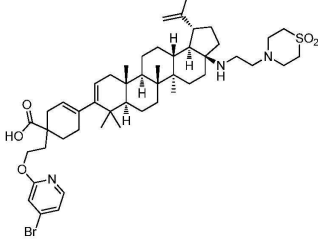
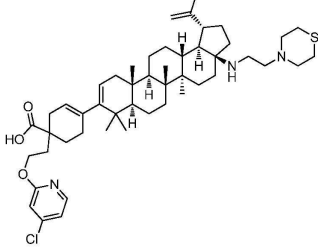
[1753]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A22 |  | 0.004 | 0.013 | 0.027 | 0.013 |
| A23 |  | 0.007 | B | 0.333 | 0.193 |
| A24 |  | 0.001 | 3.000 | 0.007 | 3.000 |

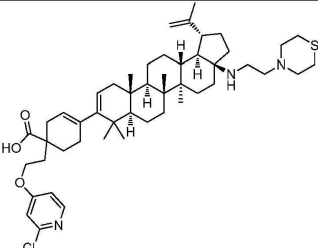
[1754]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μM) | V370A/ ΔT371 EC ₅₀ (μM) | A364V EC ₅₀ (μM) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μM) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A25 |  | A | A | A | A |
| A26 |  | 0.005 | B | B | B |
| A27 |  | 0.022 | B | B | 3.000 |

[1755]

| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μ M) | V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M) | A364V EC ₅₀ (μ M) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M) |
|------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| A32 |  | 0.006 | B | B | 0.419 |
| A33 |  | 0.006 | B | 1.787 | 0.419 |
| A34 |  | 0.002 | B | 0.064 | 0.096 |

[1757]

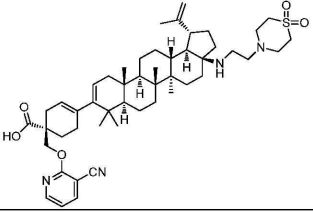
| Ex # | 구조식 | WT EC ₅₀ (μ M) | V370A/ Δ T371 EC ₅₀ (μ M) | A364V EC ₅₀ (μ M) | T332S/ V362I/ pr41G EC ₅₀ (μ M) |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| A35 |  | A | 3.000 | 0.233 | B |

[1758]

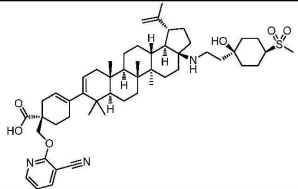
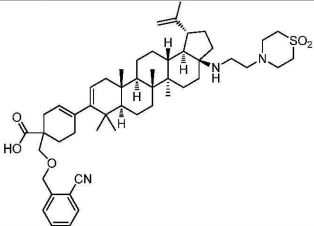
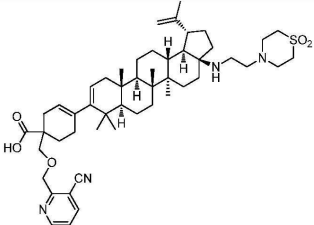
[1759]

하기 표 3에서, 본 발명의 두 구체에 (실시에 25 및 A3)에 상응하는 두 개의 화합물을 시험하고, 본 발명의 범위 밖에 있는 두 개의 다른 (비교) 화합물과 비교하였다. 각각의 화합물을 EC₅₀ (WT) 또는 EC₉₀ 값에 대해 평가하였다(T332S/V362I/pr R41G 트리플 돌연변이를 포함하는 하기 확인된 균주를 참조하라):

[1760] 표 3

| Ex | | WT EC ₅₀ (uM) | delV370/ T371A EC ₉₀ (uM) | A364V EC ₉₀ (uM) | T332S/ V362I/ prR41G EC ₉₀ (uM) |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 25 |  | 0.002 | 0.002 | 0.041 | 0.021 |

[1761]

| Ex | | WT EC ₅₀ (uM) | delV370/ T371A EC ₉₀ (uM) | A364V EC ₉₀ (uM) | T332S/ V362I/ prR41G EC ₉₀ (uM) |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------|
| A3 |  | 0.004 | 0.015 | 0.166 | 0.017 |
| 비교 |  | 0.003 | 2.418 | 0.228 | 2.418 |
| 비교 |  | 0.002 | 1.464 | 0.340 | 1.464 |

[1762]

[1763] 표 3으로부터 추측될 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 두 개의 확인된 화합물은 상기 확인된 특정 돌연변이 균주에 대해 시험했을 때, 비교 화합물에 비해 보다 우수한 EC₉₀ 값을 가졌다.

[1764] 상기 설명은 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위 또는 기본 원리를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다. 실제로, 본원에 제시되고 설명된 것을 외에 본 발명의 다양한 변형이 하기 실시예 및 기술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 그러한 변형도 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다.