

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 513/04
C07D 455/04
C07D 295/12

(11) 공개번호 특2002 - 0031332
(43) 공개일자 2002년05월01일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7013842
(22) 출원일자 2001년10월29일
 번역문 제출일자 2001년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2000/00366
(86) 국제출원출원일자 2000년03월27일

(87) 국제공개번호 WO 2000/66522
(87) 국제공개일자 2000년11월09일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 - 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 모로코, 남아프리카, 인도, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 유고슬라비아, 짐바브웨, 시에라리온,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쑤,

(30) 우선권주장 60/132,130 1999년04월30일 미국(US)

(71) 출원인 화이자 프로덕츠 인코포레이티드
실버스타인 아써 에이.
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드

(72) 발명자 다우로버트리
 미국코네티컷주06385워터포드쇼어로드132
 류케빈쿤 - 친
 미국코네티컷주06333이스트라임골드핀치테라스5
 모르간브래들리파울
 미국코네티컷주06371라임키니로드84
 스웬앤드류고돈
 미국코네티컷주06333이스트라임스프링락로드19

(74) 대리인 김창세

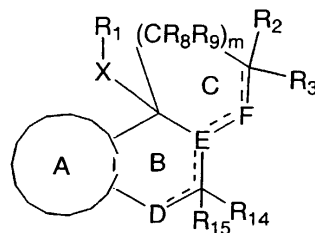
심사청구 : 있음

(54) 글루코코르티코이드 수용체 조절물질

요약

본 발명은 스테로이드 수용체, 특히 글루코코르티코이드 수용체의 선택적 조절물질(즉, 작용제 및 길항제)인 하기 화학식 I의 비스테로이드성 화합물을 제공한다:

화학식 I



또한, 본 발명은 글루코코르티코이드 수용체 작용제 또는 길항제 치료를 필요로 하는 동물을 치료하기 위한 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 이들 화합물을 사용하기 위한 방법을 제공한다. 글루코코르티코이드 수용체 조절물질은 하기 기술된 바와 같이 비만, 당뇨병, 염증 등과 같은 질환을 치료하는데 유용하다. 또한, 본 발명은 이들 화합물을 제조하기 위한 중간체 및 방법을 제공한다.

명세서

기술분야

본 발명은 스테로이드 수용체, 특히 글루코코르티코이드 수용체(GR; glucocorticoid receptor)의 선택적 조절물질(즉, 작용제 및 길항제)인 비스테로이드성 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물 및 글루코코르티코이드 수용체 작용제 및/또는 길항제 치료를 필요로 하는 동물을 치료하기 위해 이들 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 글루코코르티코이드 수용체 조절물질은 하기 기술된 바와 같은 비만, 당뇨병, 염증 등과 같은 질환을 치료하는데 유용하다. 또한, 본 발명은 이들 화합물을 제조하기 위한 중간체 및 공정을 제공한다.

배경기술

핵 수용체는 전통적으로 리간드 결합에 반응하여 활성화되는 리간드 의존성 전사 인자과(科)로 정의되어 왔다[에반스(R.M. Evans)의 문헌[Science 240, 889 (1988)]]. 이 과의 구성원으로는 하기 수용체들이 포함된다: 글루코코르티코이드, 미네랄로코르티코이드, 안드로겐, 프로게스테론 및 에스트로겐. 이들 수용체에 대해 자연적으로 발생하는 리간드는 건강 및 많은 질환에 있어 중요한 역할을 하는 저분자량 분자이다. 이들 리간드의 과잉 및 결핍은 심각한 생리학적 결과를 나타낼 수 있다. 예를 들면, 글루코코르티코이드 과잉은 쿠싱 증후군(Cushing's Syndrome)을 나타내며, 글루코코르티코이드 결핍은 애디슨병(Addison's Disease)을 나타낸다.

글루코코르티코이드 수용체(GR)는 수용체가 작용제에 의해 자극될 때까지 불활성 상태로 사이토솔에 존재하는 글루코코르티코이드 반응성 세포에 존재한다. 자극시 글루코코르티코이드 수용체는 수용체가 DNA 및/또는 단백질(들)과 특정하게 상호작용하고 글루코코르티코이드 반응성 방식으로 전사를 조절하는 세포핵으로 전위된다. 글루코코르티코이드 수용체와 상호작용하는 단백질의 2가지 예로는 전사 인자인 API 및 NF κ -B가 포함된다. 이 상호작용은 API- 및 NF κ -B- 매개된 전사를 저해하는 결과를 나타내고 내생적으로 투여된 글루코코르티코이드의 일부 소염 작용에 기여하는 것으로 이해된다. 또한, 글루코코르티코이드는 핵 전사와는 독립적인 생리학적 효과를 나타낼 수 있다. 생물학적으로 관련된 글루코코르티코이드 수용체 작용제로는 코르티솔 및 코르티코스테론이 포함된다. 덱사메타손, 프레드니손 및 프리드니실론을 포함한 많은 합성 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 존재한다. 정의에 의하면, 글루코코르티코이드 수용체 길항제는 수용체와 결합하고 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 결합하여 전사를 포함한 GR 매개된 현상을 유도하는 것을 저해한다. RU486은 비선택적 글루코코르티코이드 수용체 길항제의 예이다.

미국 특허 제 3,683,091 호는 특정한 항염증제로 유용한 펜안트렌 화합물, 특히 특정한 디-7-하이드록시 또는 메틸-2,3,4,4a,9,10-헥사하이드로펜안트렌-2-온 및 이의 4a-알킬 유도체, 수소화된 유도체, 작용성 유도체 및 광학적으로 활성인 이성질체를 개시하고 있다.

1970년 5월 20일자로 공개된 일본 특허 공개 공보 제 45014056 호는 항안드로겐성 약물 및 항단백동화성 약물로 유용한 1,2,3,4,9,10,11 α ,12-옥타하이드로-7-메톡시-12 β -부틸펜안트렌-2 β -올 및 특정한 이의 유도체를 개시하고 있다.

1994년 9월 20일자로 공개된 일본 특허 공개 공보 제 94-263688 호는 인터루킨-1(IL-1; interleukin-1) 저해제인 특정한 펜안트렌 유도체를 개시하고 있다. 또한, 이는 이들의 제조법 및 이로부터의 특정한 중간체를 개시하고 있다. 1995년 4월 20일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 95/10266 호는 일산화질소 합성 저해제로 특정한 펜안트렌 유도체의 제조법 및 배합물을 개시하고 있다.

1970년 11월 20일자로 공개된 일본 특허 공개 공보 제 70-36500 호는 항안드로겐성 약물로 유용한 특정한 광학적으로 활성인 펜안트렌 유도체를 제조하는 방법을 개시하고 있다.

1986년 7월 23일자로 공개된 유럽 특허 공개 공보 제 0 188 396 호는 특정하게 치환된 스테로이드 화합물, 특정한 방법 및 이들을 제조하기 위한 중간체, 이들의 용도 및 이들을 함유하는 약학 조성물을 개시하고 있다. 이들 화합물은 항글루코코르티코이드 활성을 포함하며, 이들중 일부는 글루코코르티코이드 활성을 갖는 것으로 개시되어 있다.

비게(C.F. Bigge) 등의 문헌[J. Med. Chem. 1993, 36, 1977-1995]은 일련의 옥타하이드로펜안트렌아민 및 N-메틸-D-아스파테이트 수용체 착체의 잠재적인 비경쟁 길항제인 특정한 이들의 헤테로사이클릭 유사체의 합성 및 약물학적 평가를 개시하고 있다.

칸질랄(R.P. Kanjilal) 등의 문헌[J. Org. Chem. 1985, 50, 857 - 863]은 특정한 착체 디테르페노이드를 제조하기 위한 합성 연구를 개시하고 있다.

신하(G. Sinha) 등의 문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1983), (10), 2519 - 2528]은 입체화학적으로 정의된 시스 - 및 트랜스 - 2,2 - 에틸렌디옥시 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로펜안트렌 - 4a - 일아세트알데히드를 통해 매우 영역선택적인 분자내 알돌 축합에 의한 이성질체 브릿지된 디케톤인 시스 - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 1,4a - 에타노펜안트렌 - 2(1H),12 - 디온 및 트랜스 - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 3,4a - 에타노펜안트렌 - 2(1H),12 - 디온의 합성을 개시하고 있다.

가탁(U.R. Ghatak), 사카(M. Sarkar) 및 패트라(S.K. Patra)의 문헌[Tetrahedron Letters No. 32, pp. 2929 - 2931, 1978]은 일부 착체 디테르페노이드를 제조하는데 유용한 특정한 다중환 브릿지된 고리 중간체에 대한 단순한 입체특이적 경로를 개시하고 있다.

차크라보티(P.N. Chakraborty) 등의 문헌[Indian J. Chem. (1974), 12(9), 948 - 55]은 1 α - 메틸 - 1 β ,4a β - 디카복시 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a β - 옥타하이드로 - 펜안트렌의 합성, 특정한 디테르페노이드 및 디테르펜 알칼로이드, 및 1 β ,4a β - 디카복시 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a α - 옥타하이드로펜안트렌의 합성에서의 중간체를 개시하고 있다.

후지타(E. Fujita) 등의 문헌[J. Chem. Soc., Perkin Trans. I (1974), (1), 165 - 77]은 엔트 - 3 - β ,2 - 에폭시 - 3 - 메톡시 - 17 - 노르카우란 - 6 α ,16 α - 디올을 통해 5 - 메톡시 - 2 - 테트라론으로부터 엔메인을 제조하는 것을 개시하고 있다.

스다시(H. Sdassi) 등의 문헌[Synthetic Communications, 25(17), 2569 - 2573 (1995)]은 모르피난 합성의 주요 중간체인 (R) - (+) - 4a - 시아노메틸 - 6 - 메톡시 - 3,4,9,10 - 테트라하이드로펜안트렌 - 2 - 온의 거울상선택적 합성을 개시하고 있다.

이부카(T. Ibuka) 등의 문헌[Yakugaku Zasshi (1967), 87(8), 1014 - 17]은 메니스퍼마세우스(menispermaceou s) 식물의 특정한 알칼로이드를 개시하고 있다.

1997년 2월 25일자로 출원된 일본 특허 제 09052899 호는 치료상 용도를 위한 트립테리기움 윌포르디(Tripterygium wilfordii)로부터의 추출물에 의해 수득된 루코트리엔 길항제인 특정한 디테르펜 또는 트리테르펜 유도체를 개시하고 있다.

미국 특허 제 5,696,127 호는 스테로이드 수용체의 선택적 조절물질인 5H - 크로메노[3,4 - f]퀴놀린과 같은 특정한 비스테로이드성 화합물을 개시하고 있다.

미국 특허 제 5,767,113 호는 글루코코르티코이드로 유도된 반응을 활성화하는 동시에 다중 약물 내성을 감소시키는 데 유용한 특정한 합성 스테로이드 화합물을 개시하고 있다.

1995년 11월 11일자로 공개된 유럽 특허 공개 공보 제 0 683 172 호는 항글루코코르티코이드 활성을 갖는 특정한 1,21 - 비스페닐 - 19 - 노르프레그난 유도체를 개시하고 있는데, 이는 글루코코르티코이드 의존성 질환을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

보네트 - 델폰(D. Bonnet - Delpon) 등의 문헌[Tetrahedron (1996), 52(1), 59 - 70]은 대니쉬에프스키(Danishefsky's) 디엔과의 디엘스 - 엘더(Diels - Alder) 반응 및 특정한 니트론 및 비안정화된 아조메틸 일리데스와 1,3 - 이극성 환상 첨가 반응에서의 우수한 파트너로 특정한 CF₃ - 치환된 알켄을 개시하고 있다.

1998년 6월 25일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 98/26783 호는 정신병 또는 중독증 양태의 예방 또는 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 미페프리스톤을 제외한 항글루코코르티코이드 활성을 갖는 특정한 스테로이드 화합물의 용도를 개시하고 있다.

1998년 7월 2일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 98/27986 호는 글루코코르티코이드 수용체 I형 작용제 활성화 및 글루코코르티코이드 수용체 II형 길항제 활성을 나타내는 치료제의 혼합물을 투여함으로써 비인슐린 의존성 진성 당뇨병(NIDDM; non - insulin dependent Diabetes Mellitus)을 치료하기 위한 방법을 개시하고 있다. 또한, 글루코코르티코이드 수용체 I형 작용제 활성화 및 글루코코르티코이드 수용체 II형 길항제 작용 둘다를 갖는 특정한 스테로이드 화합물과 같은 치료제가 개시되어 있다.

1998년 7월 23일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 98/31702 호는 글루코코르티코이드 의존성 질환 또는 증후군의 치료 또는 예방에 유용한 특정한 16 - 하이드록시 - 11 - (치환된 페닐) - 에스트라 - 4,9 - 디엔 유도체를 개시하고 있다.

1999년 3월 24일자로 공개된 유럽 공개 공보 제 0 903 146 호는 스테로이드 21 - 하이드록시 - 6,19 - 옥시도프로게스테론(21OH - 6OP; 21 - hydroxy - 6,19 - oxido progesterone)이 선택적 항글루코코르티코이드임을 발견했으며 쿠싱 증후군 또는 우울증과 같은 신체내 과량의 글루코코르티코이드와 관련된 질환의 치료에 사용됨을 개시하고 있다.

상기 인용된 특허 및 특허 공개 공보는 본원에 전문이 참고로 인용되어 있다.

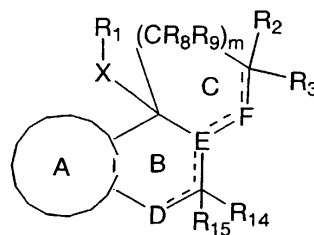
핀들레이(J.A. Findlay) 등의 문헌[Tetrahedron Letters No. 19, pp. 869 - 872, 1962]은 디테르펜 알칼로이드의 합성에서의 특정한 중간체를 개시하고 있다.

종래 분야에 글루코코르티코이드 수용체 치료법이 있었음에도 불구하고, 선택적 글루코코르티코이드 수용체 치료를 위해 당분야에서 계속적인 연구를 필요로 해왔다. 그러므로, 하나 이상의 스테로이드 수용체에 대한 특이성을 가지나, 다른 스테로이드 또는 세포내 수용체에 대한 교차 반응이 감소되거나 없는 비스테로이드성 화합물의 동정이 당분야에서 매우 가치있다.

발명의 요약

본 발명은 특히 하기 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 및 이성질체의 전구약물, 및 이러한 화합물, 이성질체 및 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 I



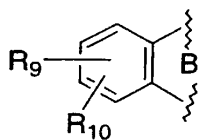
상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

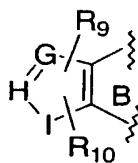
- - -은 임의의 결합을 나타내고;

A는 하기 화학식 A - 1, A - 2, A - 3, A - 4 및 A - 5로 구성된 군에서 선택되고;

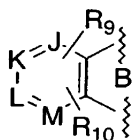
화학식 A - 1



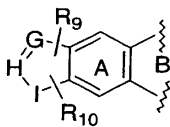
화학식 A - 2



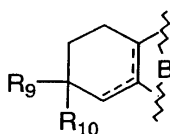
화학식 A - 3



화학식 A - 4



화학식 A - 5



D는 CR_7 , CR_7R_{16} , N, NR_7 또는 O이고;

E는 C, CR_6 또는 N이고;

F는 CR_4 , CR_4R_5 또는 O이고;

G, H 및 I는 A - 고리의 2개의 탄소 원자 또는 B - 고리의 2개의 탄소 원자와 함께 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 단, 고리마다 하나 이하의 O 및 S가 존재하고;

J, K, L 및 M은 B-고리의 2개의 탄소 원자와 함께 1개 이상의 N 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

X는 a) 존재하지 않거나, b) $-CH_2-$, c) $-CH(OH)-$ 또는 d) $-C(O)-$ 이고;

R_1 은 a) $-H$, b) $-Z-CF_3$, c) $-(C_1-C_6)$ 알킬, d) $-(C_2-C_6)$ 알케닐, e) $-(C_2-C_6)$ 알키닐, f) $-CHO$, g) $-CH=N-OR_{12}$, h) $-Z-C(O)OR_{12}$, i) $-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, j) $-Z-C(O)-NR_{12}-Z-het$, k) $-Z-NR_{12}R_{13}$, l) $-Z-NR_{12}het$, m) $-Z-het$, n) $-Z-O-het$, o) $-Z-아릴'$, p) $-Z-O-아릴'$, q) $-CHOH-아릴'$ 또는 r) $-C(O)-아릴'$ 이고; 이때, o) 내지 r) 치환체중 아릴'은 $-Z-OH$, $-Z-NR_{12}R_{13}$, $-Z-NR_{12}-het$, $-C(O)NR_{12}R_{13}$, $-C(O)O(C_1-C_6)알킬$, $-C(O)OH$, $-C(O)-het$, $-NR_{12}-C(O)-(C_1-C_6)알킬$, $-NR_{12}-C(O)-(C_2-C_6)알케닐$, $-NR_{12}-C(O)-(C_2-C_6)알키닐$, $-NR_{12}-C(O)-Z-het$, $-CN$, $-Z-het$, $-O-(C_1-C_3)알킬-C(O)-NR_{12}R_{13}$, $-O-(C_1-C_3)알킬-C(O)O(C_1-C_6)알킬$, $-NR_{12}-Z-C(O)O(C_1-C_6)알킬$, $-N(Z-C(O)O(C_1-C_6)알킬)_2$, $-NR_{12}-Z-C(O)-NR_{12}R_{13}$, $-Z-NR_{12}-SO_2-R_{13}$, $-NR_{12}-SO_2-het$, $-C(O)H$, $-Z-NR_{12}-Z-O(C_1-C_6)알킬$, $-Z-NR_{12}-Z-NR_{12}R_{13}$, $-Z-NR_{12}-(C_3-C_6)사이클로알킬$, $-Z-N(Z-O-(C_1-C_6)알킬)_2$, $-SO_2R_{12}$, $-SOR_{12}$, $-SR_{12}$, $-SO_2NR_{12}R_{13}$, $-O-C(O)-(C_1-C_4)알킬$, $-O-SO_2-(C_1-C_4)알킬$, $-할로$ 및 $-CF_3$ 로 구성된 군에서 0, 1 또는 2개로 독립적으로 치환되고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 a) $-(C_0-C_6)알킬$, b) $-(C_2-C_6)알케닐$ 또는 c) $-(C_2-C_6)알키닐$ 이고;

R_2 는 a) $-H$, b) $-할로$, c) $-OH$, d) 0 또는 1개의 $-OH$ 로 치환된 $-(C_1-C_6)알킬$, e) $-NR_{12}R_{13}$, f) $-Z-C(O)O(C_1-C_6)알킬$, g) $-Z-C(O)NR_{12}R_{13}$, h) $-O-(C_1-C_6)알킬$, i) $-Z-O-C(O)-(C_1-C_6)알킬$, j) $-Z-O-(C_1-C_3)알킬-C(O)-NR_{12}R_{13}$, k) $-Z-O-(C_1-C_3)알킬-C(O)-O(C_1-C_6)알킬$, l) $-O-(C_2-C_6)알케닐$, m) $-O-(C_2-C_6)알키닐$, n) $-O-Z-het$, o) $-COOH$, p) $-C(OH)R_{12}R_{13}$ 또는 q) $-Z-CN$ 이고;

R_3 은 a) $-H$, b) $-(C_1-C_{10})알킬$ (이때, 연결 탄소 원자 이외의 1 또는 2개의 탄소 원자는 S, O 및 N으로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 선택적으로 치환될 수 있고, 이때 각각의 탄소 원자는 0, 1 또는 2개의 R_y 로 치환됨), c) 0, 1 또는 2개의 R_y 로 치환된 $-(C_2-C_{10})알케닐$, d) $-(C_2-C_{10})알키닐$ (이때, 연결 탄소 원자 이외의 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 선택적으로 치환될 수 있고, 각각의 탄소 원자는 0, 1 또는 2개의 R_y 로 치환됨), e) $-CH=C=CH_2$, f) $-CN$, g) $-(C_3-C_6)사이클로알킬$, h) $-Z-아릴$, i) $-Z-het$, j) $-C(O)O(C_1-C_6)알킬$, k) $-O(C_1-C_6)알킬$, l) $-Z-S-R_{12}$, m) $-Z-S(O)-R_{12}$, n) $-Z-S(O)_2-R_{12}$, o) $-CF_3$, p) $-NR_{12}O-(C_1-C_6)알킬$ 또는 q) $-CH_2OR_y$ 이고; 단, C-고리의 CR_2R_3 (7 위치) 및 F 잔기(8 위치) 사이에 이중 결합이 있는 경우 R_2 및 R_3 중 하나가 없고;

각 경우에서 R_y 는 독립적으로 a) $-OH$, b) $-할로$, c) $-Z-CF_3$, d) $-Z-CF(C_1-C_3알킬)_2$, e) $-CN$, f) $-NR_{12}R_{13}$, g) $-(C_3-C_6)사이클로알킬$, h) $-(C_3-C_6)사이클로알케닐$, i) $-(C_0-C_3)알킬-아릴$, j) $-het$ 또는 k) $-N_3$ 이고;

또는 R_2 및 R_3 은 함께 a) $=CHR_{11}$, b) $=NOR_{11}$, c) $=O$, d) $=N-NR_{12}$, e) $=N-NR_{12}-C(O)-R_{12}$, f) 옥시라닐 또는 g) 1,3-디옥솔란-4-일을 형성하고;

각 경우에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 a) $-H$, b) $-CN$, c) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_1-C_6)알킬$, d) 0 또는 3개의 할로로 치환된 $-(C_2-C_6)알케닐$, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2-C_6)알키닐$, f) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-O-(C_1-C_6)알킬$, g) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-O-(C_2-C_6)알케닐$, h) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-O-(C_2-C_6)알키닐$, i) 할로, j) $-OH$, k) $(C_3-C_6)사이클로알킬$ 또는 l) $(C_3-C_6)사이클로알케닐$ 이거나;

또는 R_4 및 R_5 는 함께 $=O$ 를 형성하고;

R_6 은 a) $-H$, b) $-CN$, c) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_1-C_6)알킬$, d) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2-C_6)알케닐$, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2-C_6)알키닐$ 또는 f) $-OH$ 이고;

각 경우에서 R₇ 및 R₁₆ 은 독립적으로 a) -H, b) -할로, c) -CN, d) 0 내지 3개의 할로로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, f) 0 내지 3개의 할로로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐이고; 단, D가 NR₇ 인 경우 R₇ 은 -CN 또는 -할로 이외이거나;

또는 R₇ 및 R₁₆ 은 함께 =O를 형성하고;

각 경우에서 R₈, R₉, R₁₄ 및 R₁₅ 는 독립적으로 a) -H, b) -할로, c) 0 내지 3개의 할로로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, d) 0 내지 3개의 할로로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐, f) -CN, g) -(C₃-C₆)사이클로알킬, h) -(C₃-C₆)사이클로알케닐, i) -OH, j) -O-(C₁-C₆)알킬, k) -O-(C₁-C₆)알케닐, l) -O-(C₁-C₆)알키닐, m) -NR₁₂ R₁₃, n) -C(O)OR₁₂ 또는 o) -C(O)NR₁₂ R₁₃ 이거나;

또는 R₈ 및 R₉는 C-고리 상에서 함께 =O를 형성하고; 단, m이 2인 경우 R₈ 및 R₉의 하나의 세트만이 함께 =O를 형성하거나;

또는 R₁₄ 및 R₁₅ 는 함께 =O를 형성하고; 단, R₁₄ 및 R₁₅ 가 함께 =O를 형성하는 경우 D는 CR₇ 이외이고 E는 C 이외이고;

R₁₀ 은 a) -할로, -OH 및 -N₃으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된 -(C₁-C₁₀)알킬, b) -할로, -OH 및 -N₃으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된 -(C₂-C₁₀)알케닐, c) -할로, -OH 및 -N₃으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된 -(C₂-C₁₀)알키닐, d) -할로, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z-NR₁₂ R₁₃, i) -Z-C(O)-het, j) Z-C(O)-(C₁-C₆)알킬, k) -Z-C(O)-NR₁₂ R₁₃, l) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-CN, m) -Z-C(O)NR₁₂-Z-het, n) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-아릴, o) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-NR₁₂ R₁₃, p) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-O(C₁-C₆)알킬, q) -(C₀-C₆)알킬-C(O)OH, r) -Z-C(O)O(C₁-C₆)알킬, s) -Z-O-(C₀-C₆)알킬-het, t) -Z-O-(C₀-C₆)알킬-아릴, u) 0 내지 2개의 R_x로 치환된 -Z-O-(C₁-C₆)알킬, v) -Z-O-(C₁-C₆)알킬-CH(O), w) -Z-O-(C₁-C₆)알킬-NR₁₂-het, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z-NR₁₂ R₁₃, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)-(C₁-C₆)알킬, d1) -Z-O-Z-C(S)-NR₁₂ R₁₃, e1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂ R₁₃, f1) -Z-O-Z-(C₁-C₃)알킬-C(O)-NR₁₂ R₁₃, g1) -Z-O-Z-C(O)-O(C₁-C₆)알킬, h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-O(C₁-C₆)알킬, j1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-OH, k1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-Z-NR₁₂ R₁₃, l1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-Z-het, m1) -Z-O-Z-C(O)-NR₁₂-SO₂-(C₁-C₆)알킬, n1) -Z-O-Z-C(=NR₁₂)(NR₁₂ R₁₃), o1) -Z-O-Z-C(=NOR₁₂)(NR₁₂ R₁₃), p1) -Z-NR₁₂-C(O)-O-Z-NR₁₂ R₁₃, q1) -Z-S-C(O)-NR₁₂ R₁₃, r1) -Z-O-SO₂-(C₁-C₆)알킬, s1) -Z-O-SO₂-아릴, t1) -Z-O-SO₂-NR₁₂ R₁₃, u1) -Z-O-SO₂-CF₃, v1) -Z-NR₁₂ C(O)OR₁₃ 또는 w1) -Z-NR₁₂ C(O)R₁₃ 이거나;

또는 R₉ 및 R₁₀ 은 상기 화학식 A-5의 잔기 상에서 함께 a) =O 또는 b) =NOR₁₂ 를 형성하고;

R₁₁ 은 a) -H, b) -(C₁-C₅)알킬, c) -(C₃-C₆)사이클로알킬 또는 d) -(C₀-C₃)알킬-아릴이고;

각 경우에서 R₁₂ 및 R₁₃ 은 각각 독립적으로 a) -H, b) -(C₁-C₆)알킬(이때, 연결 탄소 원자 이외의 1 또는 2개의 탄소 원자는 S, O 및 N으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 선택적으로 치환될 수 있고, 이때 각각의 탄소 원자는 0 내지 6개의 할로로 치환됨), c) 0 또는 6개의 할로로 치환된 -(C₂-C₆)알케닐 또는 d) -(C₁-C₆)알키닐(이때, 연결 탄소 원자 이외의 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 선택적으로 치환될 수 있고, 이때 각각의 탄소 원자는 0 내지 6개의 할로로 치환됨)이거나;

또는 R₁₂ 및 R₁₃ 은 N과 함께 het를 형성하거나;

또는 R₆ 및 R₁₄ 또는 R₁₅ 는 함께 1,3-디옥솔라닐을 형성하고;

아릴은 a) 0 내지 3개의 R_x로 치환된 페닐, b) 0 내지 3개의 R_x로 치환된 나프틸 또는 c) 0 내지 3개의 R_x로 치환된 비페닐이고;

het는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원의 포화 되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 고리이고; 상기 헤테로사이클릭 고리 중 하나가 벤젠 고리 또는 또다른 헤테로 사이클과 융합된 임의의 비사이클릭 그룹을 포함하고; 질소는 산화 상태에서 N-옥사이드 형태를 형성할 수 있고; 0 내 지 3개의 R_x 로 치환되고;

각 경우에서 R_x 는 독립적으로 a) - 할로, b) - OH, c) - ($C_1 - C_6$)알킬, d) - ($C_2 - C_6$)알케닐, e) - ($C_2 - C_6$)알키닐, f) - O($C_1 - C_6$)알킬, g) - O($C_2 - C_6$)알케닐, h) - O($C_2 - C_6$)알키닐, i) - ($C_0 - C_6$)알킬 - $NR_{12} R_{13}$, j) - C(O) - N $R_{12} R_{13}$, k) - Z - $SO_2 R_{12}$, l) - Z - SOR_{12} , m) - Z - SR_{12} , n) - $NR_{12} - SO_2 R_{13}$, o) - $NR_{12} - C(O) - R_{13}$, p) - $NR_{12} - OR_{13}$, q) - $SO_2 - NR_{12} R_{13}$, r) - CN, s) - CF_3 , t) - C(O)($C_1 - C_6$)알킬, u) =O, v) - Z - SO_2 - 페닐 또는 w) - Z - SO_2 - het' 이고;

아릴'은 페닐, 나프틸 또는 비페닐이고;

het'는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원의 포화 되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 고리이고; 상기 헤테로사이클릭 고리 중 하나가 벤젠 고리 또는 또다른 헤테로 사이클과 융합된 임의의 비사이클릭 그룹을 포함하고;

단, 1) X - R_1 은 수소 또는 메틸 이외이고;

2) R_9 및 R_{10} 이 A-고리상의 치환체인 경우 이들은 모노- 또는 디-메톡시 이외이고;

3) R_2 및 R_3 이 함께 =CHR₁₁ (이때, R_{11} 은 -O($C_1 - C_6$)알킬임) 또는 =O를 형성하는 경우 -X - R_1 은 ($C_1 - C_4$)알킬 이외이고;

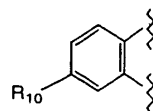
4) R_2 및 R_3 이 함께 C=O이고, R_9 가 A-고리상의 수소인 경우; 또는 R_2 가 하이드록시이고, R_3 이 수소이고 R_9 가 A-고리상의 수소인 경우 R_{10} 은 A-고리의 2-위치에서 -O - ($C_1 - C_6$)알킬 또는 -O - CH_2 - 페닐 이외이고;

5) X - R_1 이 ($C_1 - C_4$)알킬, ($C_2 - C_4$)알케닐 또는 ($C_2 - C_4$)알키닐인 경우 R_9 및 R_{10} 은 함께인 경우의 이의 디올 형태를 포함한 모노- 하이드록시 또는 =O 이외이고;

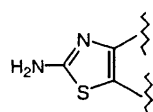
6) X가 없는 경우 R_1 은 B-고리 및 C-고리의 연결부에 직접 부착된 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자를 함유하는 잔기 이외이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 이때 A-고리는 하기 화학식 A-1a, A-2a, A-2b, A-3a, A-5a, A-5b, A-5c 및 A-5d로 구성된 군에서 선택된다:

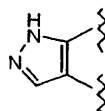
화학식 A-1a



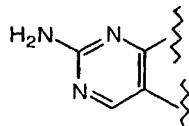
화학식 A-2a



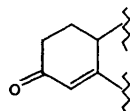
화학식 A - 2b



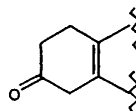
화학식 A - 3a



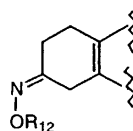
화학식 A - 5a



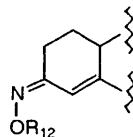
화학식 A - 5b



화학식 A - 5c



화학식 A - 5d



상기 식에서,

D는 CR_7 , CR_7R_{16} 또는 O이고;

E는 C, CR_6 또는 N이고;

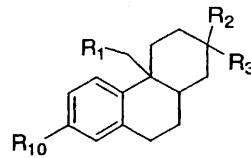
F는 CR₄, CR₄R₅ 또는 O이고;

X는 -CH₂-이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고, 이때 D는 CH₂이고; E는 CH이고; F는 CH₂이고; R₈은 -H이고; R₉는 C-고리상의 -H이고; m은 2이고; R₁₄는 -H이고; R₁₅는 -H이고; A-고리는 화학식 A-1a의 잔기이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R₂는 a) -OH 또는 b) -O-CH₂-het이고;

R₃은 -CF₃, -CN, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -페닐 및 -N₃으로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, b) -(C₁-C₅)알킬, -Cl, -CF₃, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -페닐 및 -벤질로 구성된 군에서 선택된 1개로 치환된 -C≡C-, c) -CH₂OH, d) -CH₂O(C₁-C₅)알킬(이때, 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 선택적으로 치환될 수 있음), e) -CH₂O(C₂-C₅)알케닐, f) -CH₂O(C₂-C₅)알키닐(이때, 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 선택적으로 치환될 수 있음), g) -CH₂OR_y, h) -CN 또는 i) -CF₃이고;

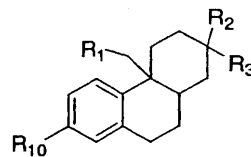
R_y는 a) -(C₁-C₃)알킬-CF₃, b) -(C₃-C₆)사이클로알킬, c) -페닐 또는 d) -벤질이거나,

또는 R₂ 및 R₃은 함께 a) -1,3-디옥솔란-4-일 또는 b) =NOR₁₁을 형성하고;

R₁₁은 a) -H, b) -(C₁-C₅)알킬, c) -(C₃-C₆)사이클로알킬, d) -페닐 또는 e) -벤질이다.

또한, 보다 특정하게는 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) - $(C_1 - C_4)$ 알킬, b) - $(C_2 - C_4)$ 알케닐, c) - OH, - $NR_{12} R_{13}$, - $NR_{12} - C(O) - (C_1 - C_4)$ 알킬, - CN, - Z - het, - O - $(C_1 - C_3)$ 알킬 - $C(O) - NR_{12} R_{13}$, - $NR_{12} - Z - C(O) - NR_{12} R_{13}$, - Z - $NR_{12} - SO_2 - R_{13}$, - $NR_{12} - SO_2 - het$, - O - $C(O) - (C_1 - C_4)$ 알킬 및 - O - $SO_2 - (C_1 - C_4)$ 알킬로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 -페닐, d) - Z - $NR_{12} R_{13}$ 및 - $C(O)NR_{12} R_{13}$ 로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 -O - 페닐 또는 e) - $CH=CH -$ 페닐(이때, 페닐은 - Z - $NR_{12} R_{13}$ 및 - $C(O)NR_{12} R_{13}$ 로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환됨)이고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 - $(C_0 - C_2)$ 알킬이고;

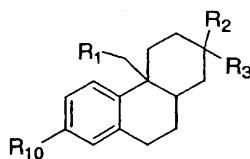
R_{10} 은 a) - $CH(OH)(C_1 - C_5)$ 알킬, b) - CN, c) - OH, d) - het, e) - $C(O) - (C_1 - C_4)$ 알킬, f) - $C(O) - NR_{12} R_{13}$, g) - $C(O) - NH - Z - het$, h) - O - $(C_0 - C_2)$ 알킬 - het, i) - O - Z - $C(O) - NR_{12} R_{13}$, j) - O - Z - $C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - het 또는 k) - O - Z - $C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - $NR_{12} R_{13}$ 이고;

R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 a) - H 또는 b) - $(C_1 - C_4)$ 알킬이거나;

또는 R_{12} 및 R_{13} 은 N과 함께 het를 형성한다.

그러나, 보다 더 특정하게는 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구 약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) - $(C_2 - C_4)$ 알킬, b) - $CH_2 - CH=CH_2$ 또는 c) - 페닐이고;

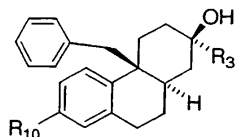
R_2 는 -OH이고;

R_3 은 a) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 - $(C_1 - C_6)$ 알킬, b) - $C\equiv C - CH_3$, c) - $C\equiv C - Cl$, d) - $C\equiv C - CF_3$, e) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 - $CH_2O(C_1 - C_3)$ 알킬 또는 f) - CF_3 이고;

R_{10} 은 OH이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 III

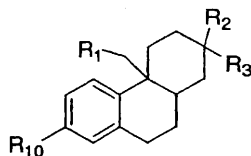


상기 식에서,

R_3 및 R_{10} 은 상기 바로 정의된 바와 같다.

또한, 본 발명은 보다 특정하게는 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) - ($C_2 - C_4$)알킬, b) - $CH_2 - CH=CH_2$ 또는 c) - 페닐이고;

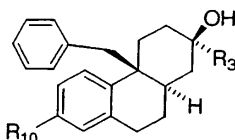
R_2 는 -OH이고;

R_3 은 a) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 - ($C_1 - C_5$)알킬, b) - $C\equiv C - CH_3$, c) - $C\equiv C - Cl$, d) - $C\equiv C - CF_3$, e) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 - $CH_2O(C_1 - C_3)$ 알킬 또는 f) - CF_3 이고;

R_{10} 은 -CN이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 III



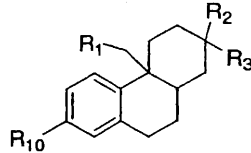
상기 식에서,

R_3 및 R_{10} 은 상기 바로 정의된 바와 같다.

바람직하게는, 이는 R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-(CH_2)_2-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-CH_2CH_2CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물; 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) $-(C_2-C_4)$ 알킬, b) $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 c) $-페닐$ 이고;

R_2 는 $-OH$ 이고;

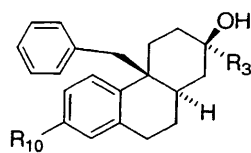
R_3 은 a) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 $-(C_1-C_6)$ 알킬, b) $-C\equiv C-CH_3$, c) $-C\equiv C-Cl$, d) $-C\equiv C-CF_3$, e) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 $-CH_2O(C_1-C_3)$ 알킬 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R_{10} 은 $-C(O)-NH-Z-het$ (이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

Z 는 $-(C_0-C_2)$ 알킬이다.

가장 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 III



상기 식에서,

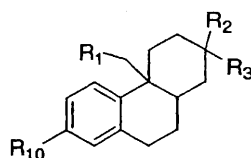
R_3 은 a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R₁₀ 은 상기 바로 정의된 바와 같다.

바람직하게는, 본 발명은 다음과 같은 화학식 III의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다: R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(4-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-(2-피라지닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-메틸-3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -(CH₂)₂-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-메틸-3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -(CH₂)₂-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -(CH₂)₂-CF₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-메틸-3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-메틸-3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; R₃ 이 -CH₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-(3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물; 및 R₃ 이 -CF₃ 이고 R₁₀ 이 -C(O)-NH-CH₂-(2-메틸-3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물.

또한, 본 발명은 보다 특정하게 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R₁ 은 a) -(C₂-C₄)알킬, b) -CH₂-CH=CH₂ 또는 c) -페닐이고;

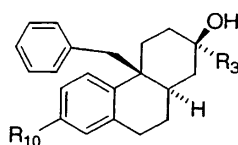
R₂ 는 -OH이고;

R₃ 은 a) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 -(C₁-C₄)알킬, b) -C≡C-CH₃, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-CF₃, e) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 -CH₂O(C₁-C₃)알킬 또는 f) -CF₃ 이고;

R₁₀ 은 -O-(C₁-C₂)알킬-het(이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e)옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 III



상기 식에서,

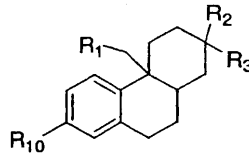
R_3 은 a) $-(CH_2)_2 - CF_3$, b) $-(CH_2)_2 - CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C \equiv C - CH_3$, e) $-C \equiv C - Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R_{10} 은 $-O - (C_1 - C_2)$ 알킬 - het(이때, het는 a) 2 - 피리디닐, b) 3 - 피리디닐, c) 4 - 피리디닐, d) 2 - 메틸 - 3 - 피리디닐 및 e) 피라지닐로 구성된 군에서 선택됨)이다.

바람직하게는, 이는 다음과 같은 화학식 III의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다: R_3 이 $-C \equiv C - CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (4 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-C \equiv C - CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (2 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (3 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (2 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물; 및 R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물.

또한, 본 발명은 보다 특정하게 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) $-(C_2 - C_4)$ 알킬, b) $-CH_2 - CH=CH_2$ 또는 c) - 페닐이고;

R_2 - OH이고;

R_3 은 a) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 $-(C_1 - C_4)$ 알킬, b) $-C \equiv C - CH_3$, c) $-C \equiv C - Cl$, d) $-C \equiv C - CF_3$, e) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 $-CH_2O(C_1 - C_3)$ 알킬 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R_{10} 은 a) $-O - Z - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - $N((C_1 - C_2)$ 알킬) $_2$, b) $-O - Z - C(O) - NR_{12}R_{13}$ 또는 c) $-O - Z - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - het(이때, het는 1) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, 2) 피리미디닐, 3) 피라지닐, 4) 모르폴리닐, 5) 피롤리디닐, 6) 이미다졸릴 및 7) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

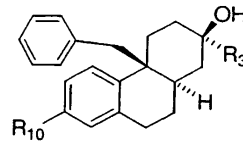
R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 a) - H 또는 b) $-(C_1 - C_2)$ 알킬이거나;

또는 R_{12} 및 R_{13} 은 N과 함께 피롤리디닐을 형성하고;

Z는 $-(C_0 - C_1)$ 알킬이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 III



상기 식에서,

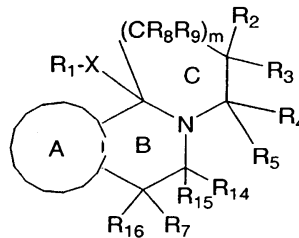
R_3 은 a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R_{10} 은 a) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)알킬-N((C_1-C_2)알킬)_2$, b) $-O-C(O)-N(CH_3)_2$, c) $-O-C(O)-(1-피롤리딘)$ 또는 d) $-O-C(O)-NH-(C_0-C_3)알킬-het$ (이때, het는 1) 2-피리디닐, 2) 3-피리디닐, 3) 4-피리디닐, 4) 2-메틸-3-피리디닐, 5) 피라지닐, 6) 모르폴리닐, 7) 모르폴리닐 및 8) 이미다졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이다.

바람직하게는, 본 발명은 R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O-C(O)-NH-(CH_2)_2-(1-피롤리딘)$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O-C(O)-NH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O-C(O)-NH-CH_2-2-피리딘$ 인 화학식 III의 화합물; R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O-C(O)-NH-CH_2-4-피리딘$ 인 화학식 III의 화합물; 및 R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-O-C(O)-NH-CH_2-3-피리딘$ 인 화학식 III의 화합물; 및 이러한 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 IV의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 IV



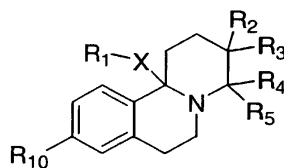
상기 식에서,

변수는 화학식 I에서 상기 정의된 바와 같다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는데, 이때 R_8 은 $-H$ 이고; R_9 는 C -고리상의 $-H$ 이고; m 은 2이고; R_7 은 $-H$ 이고; R_{15} 는 $-H$ 이고; R_{16} 은 $-H$ 이고; A -고리는 화학식 A-1a의 잔기이다.

보다 더 바람직하게는, 본 발명은 하기 화학식 V의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 V



상기 식에서,

X는 -CH₂ - 이고;

R₁ 은 a) - (C₁ - C₄)알킬, b) - (C₂ - C₄)알케닐, c) - OH, - NR₁₂ R₁₃, - NR₁₂ - C(O) - (C₁ - C₄)알킬, - CN, - Z - het, - O - (C₁ - C₃)알킬 - C(O) - NR₁₂ R₁₃, - NR₁₂ - Z - C(O) - NR₁₂ R₁₃, - Z - NR₁₂ - SO₂ - R₁₃, - NR₁₂ - SO₂ - het, - O - C(O) - (C₁ - C₄)알킬 및 - O - SO₂ - (C₁ - C₄)알킬로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 - 페닐, d) - Z - NR₁₂ R₁₃ 및 - C(O)NR₁₂ R₁₃ 으로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 - O - 페닐 또는 e) - CH=CH - 페닐(이때, 페닐은 - Z - NR₁₂ R₁₃ 및 - C(O)NR₁₂ R₁₃ 로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환됨)이고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 - (C₀ - C₂)알킬이고;

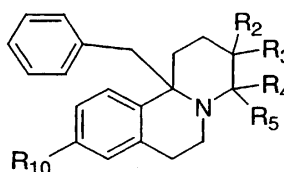
R₄ 및 R₅ 는 각각 수소이거나 또는 함께 =O를 형성하고;

R₁₀ 은 a) - CH(OH)(C₁ - C₅)알킬, b) - CN, c) - OH, d) - het, e) - C(O) - (C₁ - C₄)알킬, f) - C(O) - NR₁₂ R₁₃, g) - C(O) - NH - Z - het, h) - O - (C₀ - C₂)알킬 - het, i) - O - Z - C(O) - NR₁₂ R₁₃ 또는 j) - O - Z - C(O) - NH - (C₀ - C₃)알킬 - het이고;

각 경우에서 R₁₂ 및 R₁₃ 은 독립적으로 a) - H 또는 b) - (C₁ - C₄)알킬이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 VI의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 VI



상기 식에서,

R₂ 는 a) - C(O)OH, b) - C(O)OCH₃, c) - C(O)OCH₂CH₃ 또는 d) - CH₂OH이고;

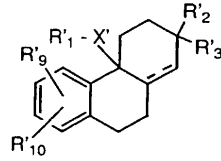
R₃ 은 a) - (CH₂)₂ - CF₃, b) - (CH₂)₂ - CH₃, c) - CH₃ 또는 d) - CF₃ 이고;

R₄ 및 R₅ 는 각각 수소이거나 또는 함께 =O를 형성하고;

R₁₀ 은 a) - OH, b) - O - (C₀ - C₃)알킬 - 페닐 또는 c) - O - (C₀ - C₃)알킬 - het(이때, het는 a) 2 - 피리디닐, b) 3 - 피리딜, c) 4 - 피리딜, d) 2 - 메틸 - 3 - 피리딜 및 e) 피라지닐로 구성된 군에서 선택됨)이다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 VII의 화합물 및 이의 이성질체를 제공한다:

화학식 VII



상기 식에서,

- - -은 임의의 결합이고;

X'는 -CH₂-이고;

R'₁은 0, 1 또는 2개의 R'_x로 치환된 페닐이고;

R'₂는 -OH이고;

R'₃은 a) 0 또는 1개의 R'_y로 치환된 -(C₁-C₆)알킬 또는 b) 0 또는 1개의 R'_y로 치환된 -(C₂-C₆)알키닐이고;

R'_y는 -CF₃이거나;

또는 R'₂ 및 R'₃은 함께 =O를 형성하고;

R'₉는 -H이고;

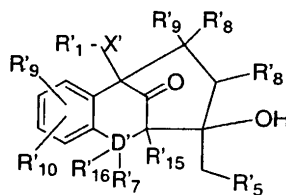
R'₁₀은 a) -할로, b) -C(O)OH, c) -C(O)O(C₁-C₆)알킬, d) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃, e) -CN, f) -OH 또는 g) -O-(C₁-C₃)알킬이고;

R'_x는 a) -할로, b) -OH, c) -(C₁-C₆)알킬, d) -CN, e) -CF₃, f) -(C₀-C₆)알킬-NR'₁₂R'₁₃, g) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃, h) -NR'₁₂-SO₂R'₁₃, i) -NR'₁₂-C(O)-R'₁₃, j) -SO₂R'₁₂, 또는 k) -SO₂-NR'₁₂R'₁₃이고;

각 경우에서 R'₁₂ 및 R'₁₃은 각각 독립적으로 a) -H 또는 b) -(C₁-C₆)알킬이다. 보다 특정하게는, 본 발명은 화합물, 2(3H)-펜안트렌온, 4,4a,9,10-테트라하이드로-7-브로모-4a-(페닐메틸)-, (S)-를 제공한다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 VIII의 화합물 및 이의 이성질체를 제공한다:

화학식 VIII



상기 식에서,

D'는 C이고;

X'는 -CH₂이고;

R'₁은 0 내지 2개의 R'_x로 치환된 페닐이고;

각 경우에서 R'₅, R'₇, R'₈, R'₉, R'₁₅ 및 R'₁₆은 독립적으로 a) -H, b) -O-(C₁-C₆)알킬, c) -(C₁-C₆)알킬 또는 d) 할로이고;

R'₁₀은 a) -할로, b) -CN, c) -OH, d) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃, e) -C(O)-NR'₁₂-Z'-het(이때, het는 0 또는 1개의 R'_x로 치환됨), f) -C(O)-NR'₁₂-Z'-아릴(이때, 아릴은 0 또는 1개의 R'_x로 치환됨), g) -O-(C₀-C₆)알킬-het(이때, het는 0 또는 1개의 R'_x로 치환됨) 또는 h) -O-(C₀-C₆)알킬-아릴(이때, 아릴은 0 또는 1개의 R'_x로 치환됨)이고;

Z'는 a) -(C₀-C₆)알킬, b) -(C₂-C₆)알케닐 또는 c) -(C₂-C₆)알키닐이고;

R'_x는 a) -할로, b) -OH, c) -(C₁-C₆)알킬, d) -CN, e) -CF₃, f) -(C₀-C₆)알킬-NR'₁₂R'₁₃, g) -C(O)-NR'₁₂R'₁₃, h) -NR'₁₂-SO₂R'₁₃, i) -NR'₁₂-C(O)-R'₁₃, j) -SO₂R'₁₂ 또는 k) -SO₂-NR'₁₂R'₁₃이고;

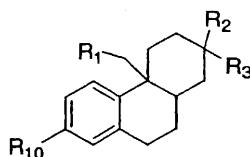
각 경우에서 R'₁₂ 및 R'₁₃은 각각 독립적으로 a) -H 또는 b) -(C₁-C₆)알킬이고;

아릴은 페닐이고;

het는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원의 포화 되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 고리이다. 보다 특정하게는, 본 발명은 화합물, 1(R)-벤질-6-메톡시-1-(S)-(3-옥소-부틸)-3,4-디하이드로-1H-나프탈렌-2-온을 제공한다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 II



상기 식에서,

R₁은 -페닐이고;

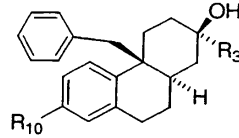
R₂는 -OH이고;

R₃은 a) 0 또는 1개의 CF₃로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, b) -C≡C-CH₃, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-CF₃, e) 0 또는 1개의 CF₃로 치환된 -CH₂O(C₁-C₃)알킬 또는 f) -CF₃이고;

R_{10} 은 -OH, -CN, -C(O)OH 또는 -C(O)O($C_1 - C_6$)알킬이다.

보다 특정하게는, 본 발명은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 III



상기 식에서,

R_3 은 a) - $(CH_2)_2 - CF_3$, b) - $(CH_2)_2 - CH_3$, c) - CH_3 , d) - $C \equiv C - CH_3$, e) - $C \equiv C - Cl$ 또는 f) - CF_3 이고;

R_{10} 은 상기 바로 정의된 바와 같다.

보다 특정하게는, 본 발명은 R_3 이 - $C \equiv C - CH_3$ 이고 R_{10} 이 - OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $C \equiv C - CH_3$ 이고 R_{10} 이 - CN인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $C \equiv C - CH_3$ 이고 R_{10} 이 - COOH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $(CH_2)_2 - CH_3$ 이고 R_{10} 이 - OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $(CH_2)_2 - CH_3$ 이고 R_{10} 이 - CN인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $(CH_2)_2 - CH_3$ 이고 R_{10} 이 - COOH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 - OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 - CN인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - $(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 - COOH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - CH_3 이고 R_{10} 이 - OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - CH_3 이고 R_{10} 이 - CN인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - CH_3 이고 R_{10} 이 - COOH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - CF_3 이고 R_{10} 이 - OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; R_3 이 - CF_3 이고 R_{10} 이 - CN인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 R_3 이 - CF_3 이고 R_{10} 이 - COOH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러한 포유동물에서 비만을 치료하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클(vehicle) 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 비만 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 비만 치료를 위한 약학 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 다음을 포함하는 치료 효과량의 조성물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:

화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물;

β_3 작용제, 갑상선 유사제, 식습관 개선제 또는 NPY 길항제인 제 2 화합물; 및

약학 담체, 베히클 또는 희석제.

보다 특정하게는, 이는 제 2 화합물이 오를리스테트 또는 시부트라민인 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 일정량의 제 1 화합물;

β_3 작용제, 갑상선 유사제, 식습관 개선제 또는 NPY 길항제인 일정량의 제 2 화합물(이때, 일정량의 제 1 화합물 및 제 2 화합물은 치료 효과를 나타낸다.)을 비만 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는 비만 치료 방법을 제공한다. 보다 특정하게는, 제 2 화합물이 오를리스테트 또는 시부트라민인 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 다음을 포함하는 키트(kit)를 제공한다:

- a) 제 1 단위 투여형인 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제;
- b) 제 2 단위 투여형인 β_3 작용제, 갑상선 유사제, 식습관 개선제 또는 NPY 길항제인 제 2 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제;
- c) 상기 제 1 투여형 및 제 2 투여형을 함유하는 용기(이때, 상기 일정량의 제 1 투여형 및 제 2 투여형은 치료 효과를 나타냄).

또한, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러한 포유동물에서 체중 감소를 유도하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 체중 감소 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 체중 감소를 유도하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또다른 양태는 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러한 포유동물에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 당뇨병 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 당뇨병 치료를 위한 약학 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 다음을 포함하는 치료 효과량의 조성물을 포함하는 약학적 혼합 조성물을 제공한다:

화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물;

알도스 리덕타제 저해제, 글리코겐 포스포릴라제 저해제, 소르비톨 디하이드로게나제 저해제, 인슐린, 트로글리타존, 설포닐우레아, 글리피지드, 글리부리드, 또는 클로르프로프아미드인 제 2 화합물; 및

약학 담체, 베히클 또는 희석제.

보다 특정하게는, 본 발명은 알도스 리덕타제 저해제가 1 - 프탈라진아세트산, 3,4 - 디하이드로 - 4 - 옥소 - 3 - [[(5 - 트리플루오로메틸) - 2 - 벤조티아졸릴]메틸] - 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 약학적 혼합 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 당뇨병 치료를 필요로 하는 포유동물에게 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 일정량의 제 1 화합물;

알도스 리덕타제 저해제, 글리코겐 포스포릴라제 저해제, 소르비톨 디하이드로게나제 저해제, 인슐린, 트로글리타존, 설포닐우레아, 글리피지드, 글리부리드 또는 클로르프로프amide인 일정량의 제 2 화합물(이때, 일정량의 제 1 화합물 및 제 2 화합물은 치료 효과를 나타냄)을 투여함을 포함하는 당뇨병 치료 방법을 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 약학적 혼합 조성물을 제공한다:

치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염; 및

글루코코르티코이드 수용체 작용제, 콜린유사약물, 항파킨슨씨병 약물(anti - Parkinson's drug), 항불안제, 항우울제 및 정신병약; 및

약학 담체, 베히클 또는 희석제.

보다 특정하게는, 이는 항파킨스씨병 약물이 L - 도파, 브로모크립틴 및 셀레길린으로 구성된 군에서 선택된 조성물을 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 항불안제가 벤조디아제핀, 발륨 및 리브륨으로 구성된 군에서 선택된 조성물을 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 항우울제가 데시프라민, 세르트랄린 하이드로클로라이드 및 플루옥세틴 하이드로클로라이드로 구성된 군에서 선택된 조성물을 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 정신병약이 할로페리돌 및 클로자핀으로 구성된 군에서 선택된 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:

a) 제 1 단위 투여형인 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제;

b) 제 2 단위 투여형인 글루코코르티코이드 수용체 작용제, 콜린유사약물, 항파킨스씨병 약물, 항불안제, 항우울제 및 정신병약으로 구성된 군에서 선택된 제 2 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제;

c) 제 1 투여형 및 제 2 투여형을 함유하는 용기(이때, 일정량의 제 1 화합물 및 제 2 화합물은 치료 효과를 나타냄).

보다 특정하게는, 이는 항파킨스씨병 약물이 L - 도파, 브로모크립틴 및 셀레길린으로 구성된 군에서 선택된 키트를 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 항불안제가 벤조디아제핀, 발륨 및 리브륨으로 구성된 군에서 선택된 키트를 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 항우울제가 데시프라민, 세르트랄린 하이드로클로라이드 및 플루옥세틴 하이드로클로라이드로 구성된 군에서 선택된 키트를 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 정신병약이 할로페리돌 및 클로자핀으로 구성된 군에서 선택된 키트를 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러

한 포유동물에서 불안증을 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 이는 불안증 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는, 이러한 포유동물에서 불안증을 치료하는 방법을 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러한 포유동물에서 우울증을 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 이는 우울증 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 우울증 치료를 위한 약학 조성물을 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러한 포유동물에서 신경퇴화증을 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 이는 신경퇴화증 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 신경퇴화증 치료를 위한 약학 조성물을 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 하기 방법을 제공한다:

치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 글루코코르티코이드 수용체 활성화에 영향을 줄 필요가 있는 포유동물에게 투여함을 포함하는 글루코코르티코이드 수용체 활성화에 영향을 미치는 방법; 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 글루코코르티코이드 수용체에 의해 매개되는 진행을 조절할 필요가 있는 포유동물에게 투여함을 포함하는 글루코코르티코이드 수용체에 의해 매개되는 진행을 조절하는 방법; 치료 효과량의 화학식 I의 글루코코르티코이드 수용체 조절물질 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 글루코코르티코이드 수용체 치료를 필요로 하는 포유동물에 투여함을 포함하는, 글루코코르티코이드 수용체 치료를 필요로 하는 포유동물을 치료하는 방법.

또다른 양태에서, 본 발명은 치료 효과량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염을 포유동물에 투여함을 포함하는, 이러한 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 포유동물이 여성 또는 남성 인간인 방법을 제공한다.

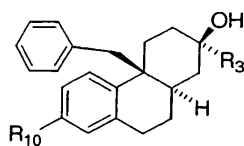
또한, 본 발명은 염증 치료량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 염증성 질환을 치료하기 위한 약학 조성물을 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 다음을 포함하는 포유동물에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다: 치료 효과량의 글루코코르티코이드 수용체 조절물질 및 글루코코르티코이드 수용체 작용제를 이러한 포유동물에 투여. 보다 특정하게는, 이는 이러한 치료의 원하지 않는 부작용을 감소시킴을 추가로 포함하는 방법을 제공한다. 또한, 이는 염증성 질환이

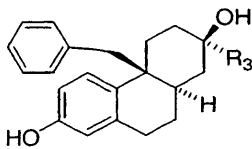
관절염, 천식, 비염 및 면역 제어로 구성된 군에서 선택된 방법을 제공한다. 보다 특정하게는, 이는 글루코코르티코이드 수용체 조절물질이 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 방법을 제공한다. 또한, 보다 특정하게는, 이는 글루코코르티코이드 수용체 작용제가 프레드니손, 프레드닐리덴, 프레드니솔론, 코르티손, 덱사메타손 및 하이드로코르티손으로 구성된 군에서 선택된 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 비양성자성 용매중에서 실온 내지 200°C에서 하기 화학식 III - A의 화합물을 염기와 반응시킨 후, 일반식 $R_{10} - X_1$ 의 화합물(이때, R_{10} 은 상기 정의된 바와 같고, $-X_1$ 은 할로, 메실레이트 또는 토실레이트임)과 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - A



상기 식에서,

R_3 은 a) $-(CH_2)_2 - CF_3$, b) $-(CH_2)_2 - CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C \equiv C - CH_3$, e) $-C \equiv C - Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

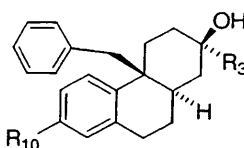
R_{10} 은 $-O - CH_2 - het$ (이때, het는 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐임)이고;

R_3 은 상기 정의된 바와 같다.

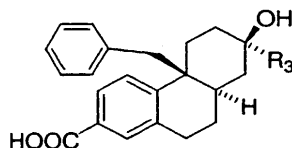
보다 특정하게는, 이는 염기가 NaH, t-부톡사이드 또는 Et_3N 이고, 용매가 DMF 또는 THF인 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 비양성자성 용매중에서 0 내지 100°C에서 하기 화학식 III - B의 화합물을 커플링제 및 일반식 $NH_2 - Z - het$ 의 화합물 또는 이의 염(이때, $-Z$ 및 $-het$ 는 상기 정의된 바와 같음)과 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - B



상기 식에서,

R_3 은 a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

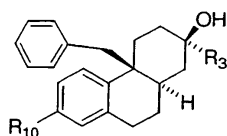
R_{10} 은 $-C(O)-NH-Z-het$ (이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

Z는 $-(C_0-C_1)$ 알킬이다.

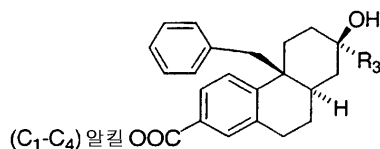
보다 특정하게는, 이는 커플링제가 1-3-디메틸아미노프로필-3-에틸카보디이미드(EDC; 1-3-dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide), 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC; dicyclohexyl carbodiimide) 및 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT; hydroxybenzotriazole hydrate)로 구성된 군에서 선택된 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 용매중에서 0 내지 40°C에서 하기 화학식 III - C의 화합물을 트리(C_1-C_4)알킬-알루미늄 화합물 및 일반식 $NH_2-Z-het$ (이때, $-Z$ 및 $-het$ 는 상기 정의된 바와 같음)과 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - C



상기 식에서,

R_3 은 a) $-(CH_2)_2-CF_3$, b) $-(CH_2)_2-CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C\equiv C-CH_3$, e) $-C\equiv C-Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

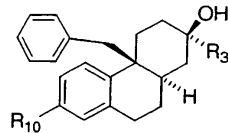
R_{10} 은 $-C(O)-NH-Z-het$ (이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

Z는 $-(C_0 - C_1)$ 알킬이다.

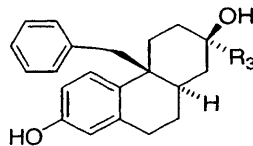
보다 특정하게는, 이는 트리($C_1 - C_4$)알킬 - 알루미늄 화합물의 $Al(CH_3)_3$ 이고 용매가 메틸렌 클로라이드인 방법을 제공한다.

또한, 본 발명은 비양성자성 용매중에서 $0^\circ C$ 내지 실온에서 하기 화학식 III - A의 화합물을 포스겐 또는 트리포스겐과 반응시킨 후, $NH(CH_3)_2$, 1 - 피롤리딘 및 $NH_2 - (C_0 - C_3)$ 알킬 - het(이때, het는 상기 정의된 바와 같음)로 구성된 군에서 선택된 화합물과 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - A



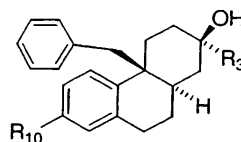
상기 식에서,

R_3 은 a) $-(CH_2)_2 - CF_3$, b) $-(CH_2)_2 - CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C \equiv C - CH_3$, e) $-C \equiv C - Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

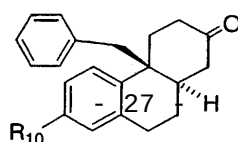
R_{10} 은 a) $-O - C(O) - N(CH_3)_2$, b) $-O - C(O) - (1 - 피롤리딘)$ 또는 c) $-O - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - het(이때, het는 1) 2 - 피리디닐, 2) 3 - 피리디닐, 3) 4 - 피리디닐, 4) 2 - 메틸 - 3 - 피리디닐, 5) 피라지닐, 6) 모르폴리닐, 7) 피롤리디닐 및 8) 이미다졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이다.

또한, 본 발명은 비양성자성 용매중에서 $-78^\circ C$ 내지 실온에서 하기 화학식 III - D의 화합물을 R_3Li , R_3MgBr 및 R_3MgCl 로 구성된 군에서 선택된 R_3 - 금속과 반응시킴을 포함하는 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - D



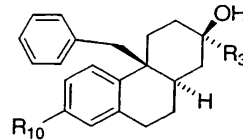
상기 식에서,

R_3 은 a) - $(CH_2)_2 - CF_3$, b) - $(CH_2)_2 - CH_3$, c) - CH_3 , d) - $C \equiv C - CH_3$, e) - $C \equiv C - Cl$ 또는 f) - CF_3 이고;

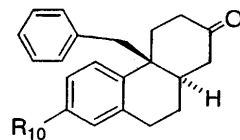
R_{10} 은 - O - ($C_1 - C_2$)알킬 - het(이때, het는 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐임)이다.

또한, 본 발명은 a) 비양성자성 용매중에서 3급 - 부틸암모늄 플루오라이드 또는 세슘 플루오라이드의 존재하에서 하기 화학식 III - D의 화합물을 트리메틸실릴 - CF_3 과 반응시키고; b) 생성된 중간체를 3급 - 부틸암모늄 플루오라이드 또는 염산으로 가수분해함을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - D



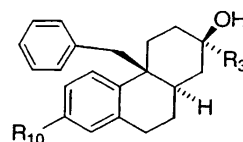
상기 식에서,

R_3 은 - CF_3 이고;

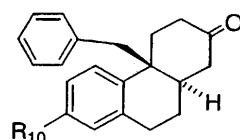
R_{10} 은 - O - ($C_1 - C_2$)알킬 - het(이때, het는 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐임)이다.

또한, 본 발명은 비양성자성 용매중에서 - 78°C 내지 실온에서 하기 화학식 III - D의 화합물을 R_3Li , R_3MgBr 및 R_3MgCl 로 구성된 군에서 선택된 R_3 - 금속과 반응시킴을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - D



상기 식에서,

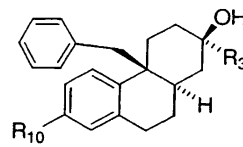
R_3 은 a) $-(CH_2)_2 - CF_3$, b) $-(CH_2)_2 - CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C \equiv C - CH_3$, e) $-C \equiv C - Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R_{10} 은 $-C(O) - NH - Z - het$ (이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

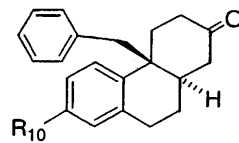
각 경우에서 Z는 독립적으로 $-(C_0 - C_2)$ 알킬이다.

마지막으로, 본 발명은 a) 비양성자성 용매중에서 3급 -부틸암모늄 플루오라이드 또는 세슘 플루오라이드의 존재하에 하기 화학식 III - D의 화합물을 트리메틸실릴 - CF_3 과 반응시키고; b) 생성된 중간체를 3급 -부틸암모늄 플루오라이드 또는 염산으로 가수분해시킴을 포함하는, 하기 화학식 III의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다:

화학식 III



화학식 III - D



상기 식에서,

R_3 은 a) $-(CH_2)_2 - CF_3$, b) $-(CH_2)_2 - CH_3$, c) $-CH_3$, d) $-C \equiv C - CH_3$, e) $-C \equiv C - Cl$ 또는 f) $-CF_3$ 이고;

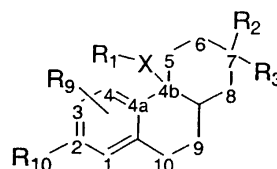
R_{10} 은 $-C(O) - NH - Z - het$ (이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 $-(C_0 - C_2)$ 알킬이다.

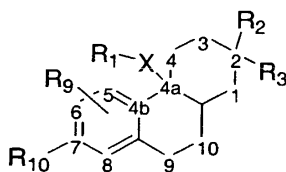
발명의 상세한 설명

본 발명의 화합물은 IUPAC 또는 CAS 명명법에 따라 명명된다.

본 발명의 화합물을 명명하는 한 방법에서, 고리내 탄소 원자는 하기 단순화된 구조에서 제시된 바와 같이 번호를 붙일 수 있다:



다르게는, 본 발명의 화합물을 명명하는 또다른 방법에서, 고리내 탄소 원자는 하기 단순화된 구조에서 제시된 바와 같이 번호를 붙일 수 있다:



다양한 탄화수소-함유 잔기의 탄소 원자 함량이 잔기내 탄소 원자의 최소 및 최대수를 나타내는 접두사에 의해 지시된다(즉, 접두사 $C_i - C_j$ 는 정수 "i" 내지 정수 "j"의 잔기를 포함함을 나타냄). 그러므로, 예를 들면, $C_1 - C_3$ 알킬은 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필, 및 모든 이성질체 형태 및 이의 직선 형태 및 분지 형태를 포함한 탄소수 1 내지 3의 알킬을 지칭한다.

탄소수 1 내지 9의 알킬의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸 및 노닐, 및 모든 이성질체 형태 및 이의 직선 형태 및 분지 형태가 포함된다.

탄소수 2 내지 5의 알케닐의 예로는 에틸, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 및 모든 이성질체 형태 및 이의 직선 및 분지된 형태가 포함된다.

탄소수 2 내지 5의 알키닐의 예로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 및 모든 이성질체 형태 및 이의 직선 형태 및 분지된 형태가 포함된다.

사이클로알킬, 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐이란 용어는 각각 알킬, 알케닐 및 알키닐의 환상 형태를 지칭한다. ($C_3 - C_8$)사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함된다.

할로란 용어는 클로로, 브로모, 요오드 및 플루오로를 포함한다.

아릴이란 용어는 다중방향족 고리를 포함한 선택적으로 치환된 6원 방향족 고리를 지칭한다. 아릴의 예로는 페닐, 나프틸 및 비페닐이 포함된다.

het란 용어는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 선택적으로 치환된 5-, 6- 또는 7원의 포화되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 헤테로사이클릭 고리를 지칭하고, 상기 헤테로사이클릭 고리가 벤젠 고리 또는 또다른 헤테로사이클릭 고리와 융합된 임의의 비사이클릭 그룹을 포함하고, 질소 원자는 산화 상태에서 N-옥사이드 형태를 나타낼 수 있고, 0 내지 3개의 독립적인 치환체로 치환될 수 있다.

하기 단락은 본원에 포함되어 있는 일반적인 고리 기술내용을 위한 예시적인 고리(들)을 기술하고 있다.

5원 고리의 예로는 푸릴, 티에닐, 2H-피롤릴, 3H-피롤릴, 피롤릴, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 피롤리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 2H-이미다졸릴, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 1,2-디티올릴, 1,3-디티올릴, 3H-1,2-옥사티올릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,3,4-옥사트리아졸릴, 1,2,3,5-옥사트리아졸릴, 3H-1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 1,3,4-디옥사졸릴, 5H-1,2,5-옥사티아졸릴 및 1,3-옥사티올릴이 포함된다.

6원 고리의 예로는 2H - 피라닐, 4H - 피라닐, 피리디닐, 피페리디닐, 1,2 - 디옥시닐, 1,3 - 디옥시닐, 1,4 - 디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4 - 디티아닐, 티오모르폴리닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 1,3,5 - 트리아지닐, 1,2,4 - 트리아지닐, 1,2,3 - 트리아지닐, 1,3,5 - 트리티아닐, 4H - 1,2 - 옥사지닐, 2H - 1,3 - 옥사지닐, 6H - 1,3 - 옥사지닐, 6H - 1,2 - 옥사지닐, 1,4 - 옥사지닐, 2H - 1,2 - 옥사지닐, 4H - 1,4 - 옥사지닐, 1,2,5 - 옥사티아지닐, 1,4 - 옥사지닐, o - 이속사지닐, p - 이속사지닐, 1,2,5 - 옥사티아지닐, 1,2,6 - 옥사티아지닐, 1,4,2 - 옥사디아지닐 및 1,3,5,2 - 옥사디아지닐이 포함된다.

7원 고리의 예로는 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐 및 1,2,4 - 디아제피닐이 포함된다.

8원 고리의 예로는 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐 및 사이클로옥타디에닐이 포함된다.

N, S 및 O로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 선택적으로 갖는 독립적으로 결합된, 2개의 융합된 일부 포화되거나, 완전히 포화되거나, 또는 완전히 불포화된 5원 또는 6원 고리의 조합으로 구성된 비사이클릭 고리의 예로는 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 3H - 인돌릴, 1H - 이소인돌릴, 인돌리닐, 사이클로펜타(b)피리디닐, 피라노(3,4 - b)피롤릴, 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 벤조(b)티에닐, 벤조(c)티에닐, 1H - 인다졸릴, 인독사지닐, 벤즈옥사졸릴, 안트라닐릴, 벤지이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 4H - 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 시노리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹사리닐, 1,8 - 나프티리디닐, 프테리디닐, 인데닐, 이소인데닐, 나프틸, 테트라리닐, 데카리닐, 2H - 1 - 벤조피라닐, 피리도(3,4 - b)피리디닐, 피리도(3,2 - b) - 피리디닐, 피리도(4,3 - b) - 피리디닐, 2H - 1,3 - 벤즈옥사지닐, 2H - 1,4 - 벤즈옥사지닐, 1H - 2,3 - 벤즈옥사지닐, 4H - 3,1 - 벤즈옥사지닐, 2H - 1,2 - 벤즈옥사지닐 및 4H - 1,4 - 벤즈옥사지닐이 포함된다.

본원에서 사용된 " 포유동물" 이란 용어는, 예를 들면, 인간 및 원숭이와 같은 영장류를 포함한 모든 포유동물을 지칭함을 의미한다. 본원에 포함되는 다른 포유동물의 예로는 토끼, 개, 고양이, 소, 염소, 양 및 말 포함된다.

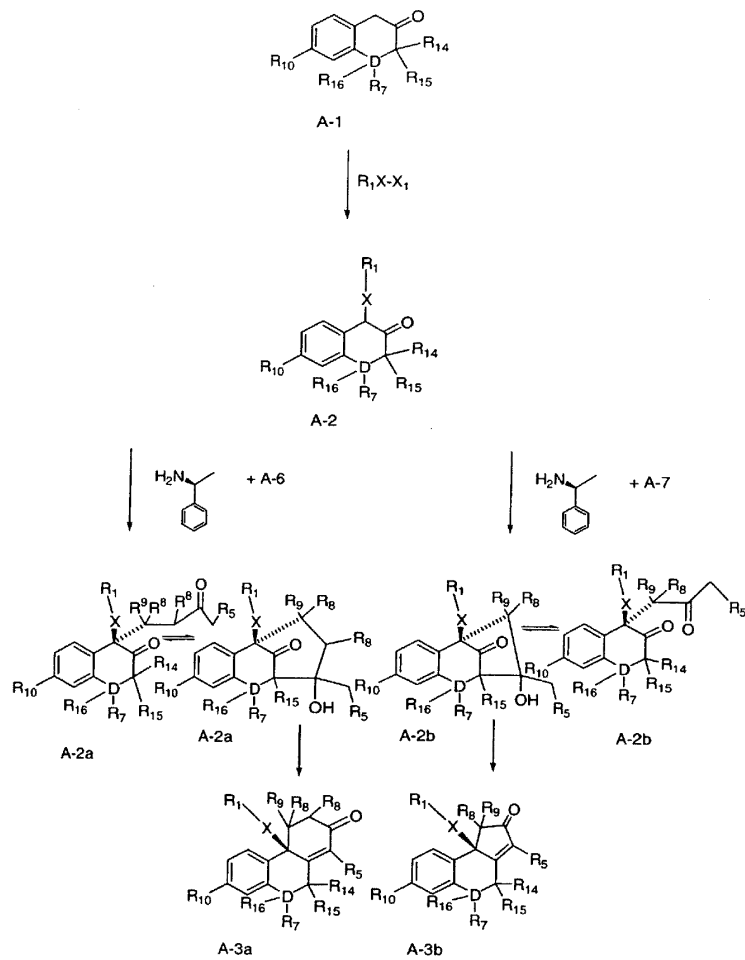
본원에 사용된 " 치료하는", " 치료하다" 또는 " 치료" 라는 용어는 예방적(예컨대, 방지적) 및 완화적 치료를 포함한다.

" 약학적으로 허용가능한" 이란 용어는 제형의 다른 성분과 상용가능하며 이의 수용자에게 해롭지 않은 담체, 베히클, 희석제, 부형제 및/또는 염을 의미한다.

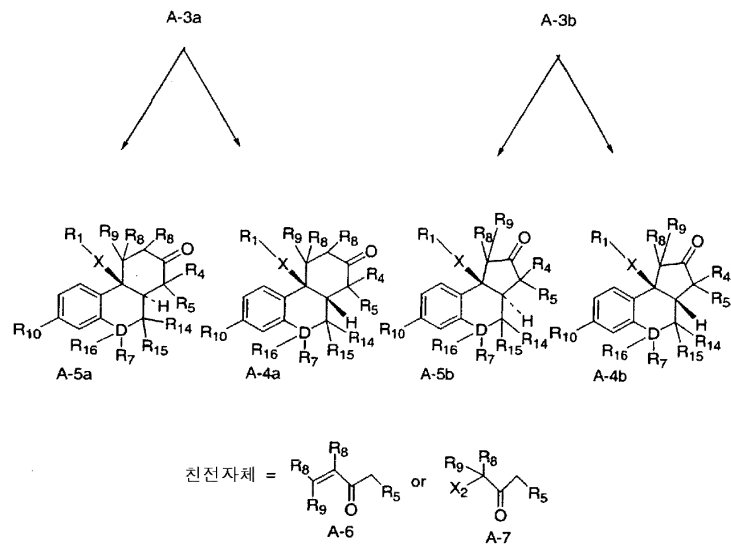
" 전구약물" 이란 표현은 투여 후 일부 화학적 또는 생리학적 절차를 통해 약물을 방출하는 약물 전구체인 화합물(예컨대, 생리학적 pH를 일으키는 전구약물 또는 효소 작용을 통해 원하는 투여형으로 전환됨)을 지칭한다. 본해시 전구약물의 예로는 상응하는 유리산을 방출하고, 이러한 가수분해가능한 화학식 I의 에스테르 - 형성 잔기로는 카복실 잔기를 갖는 화합물이 포함하며(이에 제한되는 것은 아님), 이때 유리 수소는 탄소수 4 내지 9의 ($C_1 - C_4$)알킬, ($C_2 - C_7$)알카노일옥시메틸, 1 - (알카노일옥시)에틸, 탄소수 5 내지 10의 1 - 메틸 - 1 - (알카노일옥시) - 에틸, 탄소수 3 내지 6의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수 4 내지 7의 (알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5 내지 8의 1 - 메틸 - 1 - (알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3 내지 9의 N - (알콕시카보닐)아미노메틸, 탄소수 4 내지 10의 1 - (N - 알콕시카보닐)아미노에틸, 3 - 프탈리딜, 4 - 크로토노락토닐, 감마 - 부티로락톤 - 4 - 일, 디 - N,N - ($C_1 - C_2$)알킬아미노($C_2 - C_3$)알킬(예컨대, β - 디메틸아미노에틸), 카바모일 - ($C_1 - C_2$)알킬, N,N - 디($C_1 - C_2$)알킬카바모일 - ($C_1 - C_2$)알킬 및 피페리디노 -, 피롤리디노 - 또는 모르폴리노($C_2 - C_3$)알킬이 포함된다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 하기 반응식, 제조예 및 실시예에 기술된 바와 같이 제조되거나, 또는 본 기술내용의 측면에서 당분야의 숙련자에게 공지되어 있고 사용할 수 있는 이와 유사한 방법에 의해 제조된다. 각 반응식에서, R 그룹(예컨대, R_1 , R_2 등)은 상기 요약에 주시된 바와 같은 그룹과 상응한다. 또한, 변수 n은 0 내지 6으로 정의된다. 그러나, 당분야의 숙련자들은 화학식 I의 화합물의 지시된 위치에서 본원에 기술된 다른 작용기들이 반응식내 구조상에서 유사한 위치에서의 잠재적인 치환체를 포함함을 알 수 있을 것이다.

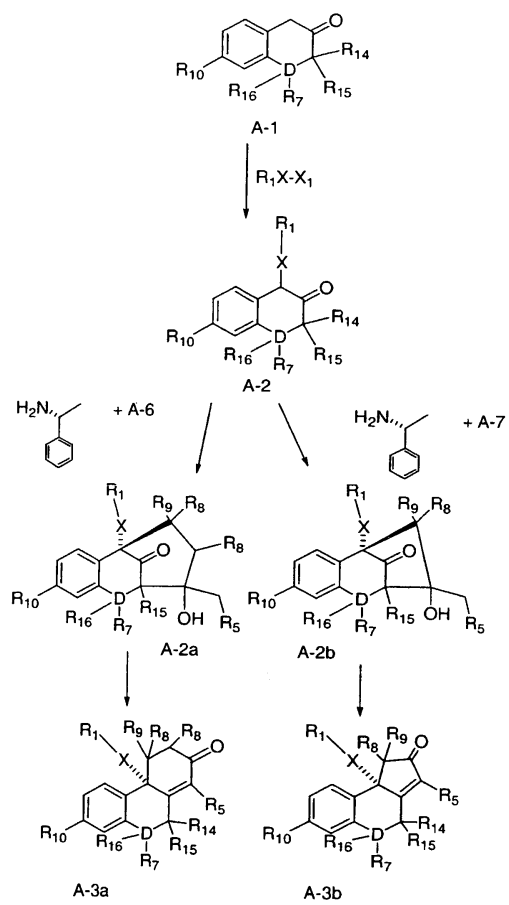
반응식 A - 1a



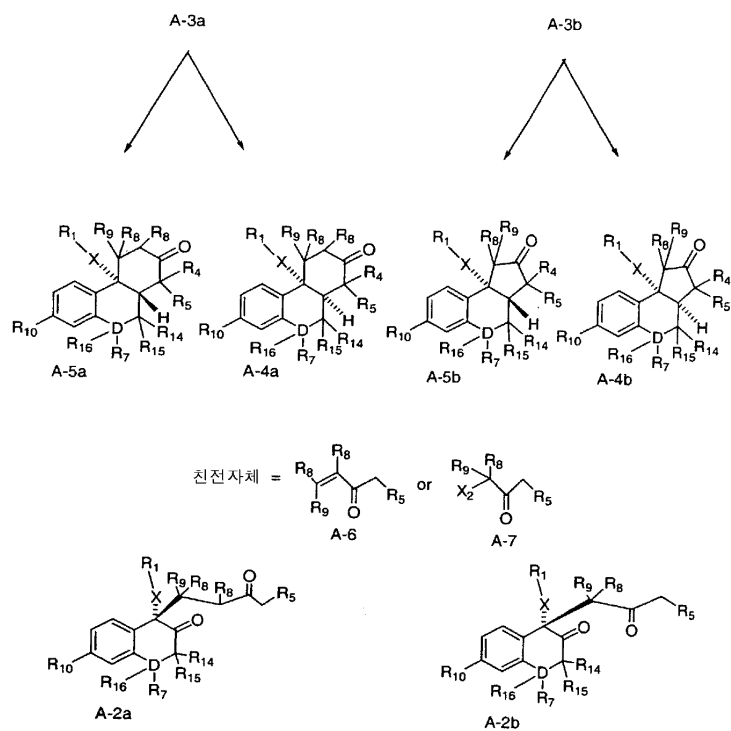
반응식 A - 1b



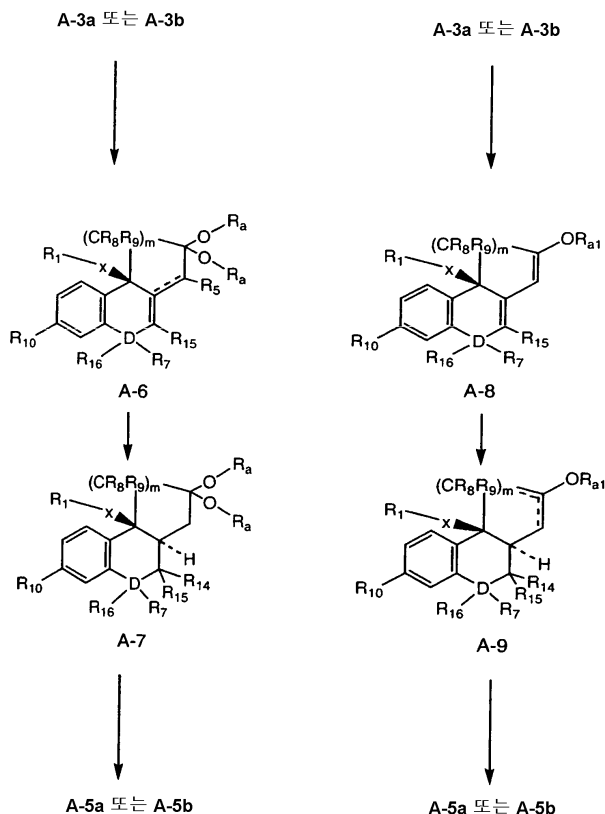
반응식 A - 2a



반응식 A - 2b



반응식 A - 3



반응식 A - 1, A - 2 및 A - 3

톨루엔, 벤젠, 디클로로메탄 또는 디옥산과 같은 비양성자성 용매중에서 환류 온도에서 화학식 A - 1의 화합물(문헌[Org. Syn. 1971, 51, 109 - 112]에 기술된 바와 같이 제조됨; 이때, D는 메틸렌, 치환된 탄소, 산소, 황 또는 선택적으로 보호된 질소이고, R₁₀은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, 기타 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 피롤리딘, 피페리딘 또는 모르폴린과 같은 질소 - 함유 염기와 반응시킨 후, 디옥산, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, DMF(dimethylformamide), DMSO 또는 THF(tetrahydrofuran)중에서 일반식 R₁X - X₁(이때, R₁X -는 (C₂ - C₄)알킬 직쇄 또는 이소프로필, t - 부틸 또는 벤질 그룹이거나 상기 요약에 기술된 바와 같고, X₁은 이탈기임; 예컨대, 카레이(Francis A. Carey)의 문헌[Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6]을 참조)의 알킬화제와 반응시켜 화학식 A - 2의 화합물을 수득한다. 전형적인 알킬화제는 1급, 2급, 벤질성 또는 아릴성 할라이드 및 바람직하게는 알킬 브로마이드 또는 알킬 요오다이드이다.

다르게는, 화학식 A - 1의 화합물은 디메틸포름아미드(DMF) 또는 테트라하이드로푸란(THF)과 같은 양성자성 용매중에서 수산화나트륨, 소듐 메톡사이드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨 t - 부톡사이드 등과 같은 강염기를 사용하여 이의 음이온으로 전환된다. 이 반응은 사용된 염기의 특성에 따라 - 78°C 내지 실온에서 수행된다. 생성된 음이온을 상기 정의된 바와 같은 일반식 R₁X - X₁의 적당한 알킬화제로 알킬화하여 화학식 A - 2의 화합물을 수득한다.

다르게는, 톨루엔, 벤젠, 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매중에서 화학식 A-1의 화합물을 R_1X-CHO 및 피롤리딘과 같은 염기 및 아세트산 또는 염산과 같은 산과 반응시킨다. 이런 방식으로 수득된 중간체를 탄소 측매상의 팔라듐 또는 백금 산화물 또는 산화알루미늄상의 로듐과 같은 다양한 다른 시약을 사용하여 수소화하여(릴랜더(P.N. Rylander)의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]; 하우스(Herbert O. House)의 문헌[Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1-45]; 및 프라이드(John Fried) 및 에드워드(John A. Edwards)의 문헌[Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111-145]을 참조) 화학식 A-2의 화합물을 수득한다. 다르게는, THF 또는 디옥산과 같은 양성자성 용매중에서 $-78^{\circ}C$ 내지 실온에서 중간체를 Li, Na 또는 Ca를 포함한 알칼리(주기율표 1A족) 또는 알칼리 금속(주기율표 IIA족)과 같은 환원 금속 시약, 및 NH_3 또는 에틸렌 디아민과 같은 아민과 반응시켜 화학식 A-2의 화합물을 수득한다.

톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 화학식 A-2의 화합물을 (R) - (+) - α - 메틸벤질아민(반응식 A-2에 제시된 바와 같음) 또는 (S) - (-) - α - 메틸벤질아민(반응식 A-1에 제시된 바와 같음) 및 일반식 A-6(6원 고리를 형성함)의 친전자체 또는 일반식 A-7(5원 고리를 형성함)의 친전자체(이때, R_5 , R_8 및 R_9 는 요약에 상기 정의된 바와 같고 X_2 는 전형적으로 브로마이드와 같은 이탈기임; 예컨대, 카레이의 문헌[Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6]을 참조)와 반응시켜 반응식 A-1 및 A-2에 제시된 바와 같이 화학식 A-2a(이는 6원 고리를 형성할 것임) 및 화학식 A-2b(이는 5원 고리를 형성할 것임)의 C2-S 또는 C2-R 치환된 중간체를 수득한다. 이들 화학식 A-2a 및 A-2b의 중간체는 반응식에 예시된 바와 같이 폐환되거나 개환될 수 있다.

다르게는, 메탄올과 같은 용매중에서 화학식 A-2의 화합물을 일반식 A-6의 친전자체(6원 고리를 형성함) 또는 일반식 A-7의 친전자체(5원 고리를 형성함) 및 소듐 메톡사이드 또는 KOH와 같은 염기와 반응시켜 반응식 A-1 및 A-2의 화학식 A-2a의 중간체의 라세미체 혼합물(이는 6원 고리를 형성할 것임)을 수득하거나 또는 반응식 A-1 및 A-2의 화학식 A-2b의 중간체의 라세미체 혼합물(이는 5원 고리를 형성할 것임)을 수득한다. 또한, 본 반응은 반응식 A-1 및 A-2의 A-3a 생성물의 라세미체 혼합물(이는 6원 고리를 포함함)을 직접 수득할 수 있거나 반응식 A-1 및 A-2의 A-3b 생성물의 라세미체 혼합물(이는 5원 고리를 포함함)을 직접 수득할 수 있고, 이 혼합물을 키랄 HPLC 또는 다른 문헌의 방법에 의해 분석할 수 있다.

메탄올과 같은 용매중에서 화학식 A-2a 또는 A-2b의 생성된 중간체를 메톡사이드 또는 KOH와 같은 염기와 반응시키거나, 또는 톨루엔과 같은 용매중에서 p-톨루엔설폰산과 같은 산과 반응시켜 각각 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물을 수득하는데, 이때 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같고, 이때 R_{10} 은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같다.

다르게는, 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물을 정(M.E. Jung)의 문헌[Tetrahedron, 1976, 32, pp. 3-31]에 일부가 기술된, 기타 제시되어 있는 환 형성 방법에 의해 각각 화학식 A-2a 또는 A-2b의 화합물로부터 제조된다.

디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 $-78^{\circ}C$ 내지 실온에서 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 메톡시임)을 BBr_3 또는 BCl_3 및 테트라부틸암모늄 요오다이드 또는 디메틸보론 브로마이드와 반응시켜 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 하이드록시임)을 수득한다.

다르게는, 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 메톡시임)을 DMF중에서 소듐 에탄티올과 반응시키거나 또는 메탄설폰산중에서 메티오닌과 반응시켜 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 하이드록시임)을 수득한다.

또한, 화학식 A-3a 또는 A-3b의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 하이드록시임)은 그린(T.W. Greene) 및 윗츠(P.G. M. Wuts)의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술되거나 라록(R.C. Larock)의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 501-527]에 예시된 바와 같은 다른 참고문헌의 방법에 의해 제조될 수 있다.

메탄올, 에탄올 및 THF를 포함한 다양한 용매중에서 상기 요약에 기술된 바와 같은 화학식 A - 3a 또는 A - 3b의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 또는 하이드록시임)은 탄소 촉매상의 팔라듐 또는 산화백금 또는 산화알루미늄상의 로듐과 같은 다른 시약으로 수소화하여(릴랜더의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]; 하우스의 문헌[Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1 - 45]; 및 프라이드 및 에드워드의 문헌[Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111 - 145]을 참조) 화학식 A - 4a, A - 4b, A - 5a 또는 A - 5b의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같고 이때, 시스 화합물이 주요 생성물임)을 수득한다.

THF 또는 디옥산과 같은 비양성자성 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 상기 요약에 기술된 바와 같은 화학식 A - 3a 또는 A - 3b의 화합물(이때, R_{10} 은 수소, 메틸, 에테르, 하이드록시이거나 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 Li, Na 또는 Ca를 포함한 알칼리(주기율표 IA족) 또는 알칼리성 금속(주기율표 IIA족)과 같은 환원 금속 시약, 및 NH_3 또는 에틸렌 디아민과 같은 아민과 반응시켜 화학식 A - 5a, A - 5b, A - 4a 또는 A - 4b의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같고 이때, 트랜스 화합물이 주요 생성물임)을 수득한다.

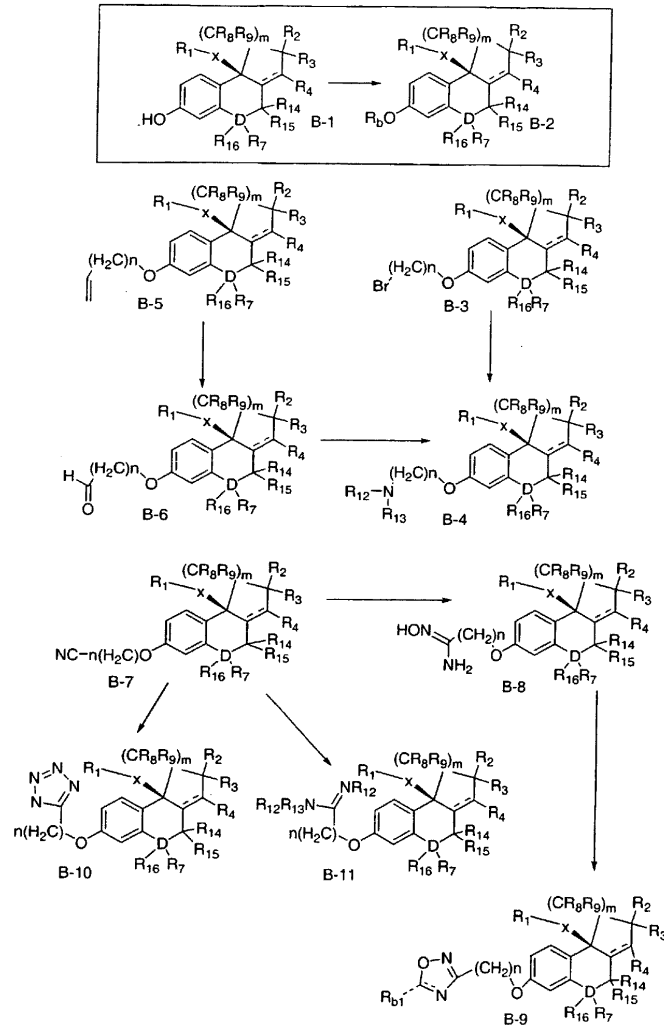
다르게는, 톨루엔 또는 벤젠과 같은 비양성자성 용매중에서 반응식 A - 3에 제시된 바와 같이, 예를 들면, 반응식 A - 1의 화학식 A - 3a 또는 A - 3b의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 하이드록시, 카복실이거나 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 메탄올 또는 에틸렌 글리콜과 같은 알콜 또는 디올, 및 p - 톨루엔설폰산과 같은 강산으로 처리하여 일반식 A - 6의 케탈 중간체(이때, m은 1 또는 2이고, R_a 는 저급 알킬이거나 2개의 산화 원자와 함께인 R_a' 는 예를 들면, 1,3 - 디옥솔란을 형성하고, 이때 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)를 형성한다. 다르게는, 이러한 케탈 중간체는 그린 및 웃츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술된 바와 같은 다른 참고문헌의 방법에 의해 제조될 수 있다. 케탈 중간체는 톨루엔과 같은 용매중에서 15 내지 2000psi(이는 약 1 내지 약 133atm임)의 H_2 에서 실온 내지 100°C로 탄소상의 $Pd(OH)_2$ 또는 산화백금 또는 산화알루미늄상의 로듐과 같은 다른 시약을 사용하여 수소화한다. 이어서 생성된 일반식 A - 7의 중간체를 아세톤중에서 p - 톨루엔설폰산과 같은 산과 반응시키거나 또는 그린 및 웃츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술된 바와 같은 다양한 참고문헌의 방법을 사용하여 반응시켜 반응식 A - 1의 화학식 A - 5a의 화합물 또는 반응식 A - 1의 화학식 A - 5b의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 하이드록시이거나 상기 요약에 기술된 바와 같고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 이들 화합물에 상응하는 입체이성질체는 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조된다.

다르게는, 반응식 A - 3에 제시된 바와 같이, 예를 들면, 반응식 A - 1의 화학식 A - 3a 또는 A - 3b의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 하이드록시이거나 상기 요약에 기술된 바와 같음)은 에탄올 또는 톨루엔중에서 트리에틸오르토포르메이트 및 p - 톨루엔설폰산과 반응시켜 일반식 A - 8의 엔올 에테르 중간체(이때, m은 1 또는 2이고, R_a 는 사용된 시약에 따라 에틸 또는 다른 비사이클릭 또는 사이클릭 저급 알킬 또는 아실이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)를 형성한다. 다르게는, 이러한 엔올 에테르 중간체는 그린 및 웃츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술된 바와 같은 다른 참고문헌의 방법에 의해 제조될 수 있다. 에탄올, 메탄올 및 THF를 포함한 다양한 용매중에서 15 내지 60psi H_2 압력하에서 엔올 에테르 중간체를 $CaCO_3$ 상의 Pd 또는 산화백금 또는 산화알루미늄상의 로듐과 같은 다른 시약을 사용하여 수소화한다(릴랜더의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]; 하우스의 문헌[Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1 - 45]; 및 프라이드 및 에드워드의 문헌[Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111 - 145]을 참조). 이어서, 에탄올과 같은 비양성자성 용매중에서 수성 HCl과 같은 산과 반응시키거나, 또는 그린 및 웃츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술된 바와 같은 다른 참고문헌의 조건하에서 반응시켜 반응식 A - 1의 화학식 A - 5a의 화합물(이는 6원 고리를 포함함) 또는 반응식 A - 1의 화학식 A - 5b의 화합물(이는 5원 고리를 포함함)[이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 메틸 에테르, 하이드록시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같다]을 수득한다. 이들 화합물의 상응하는 입체이성질체는 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조된다.

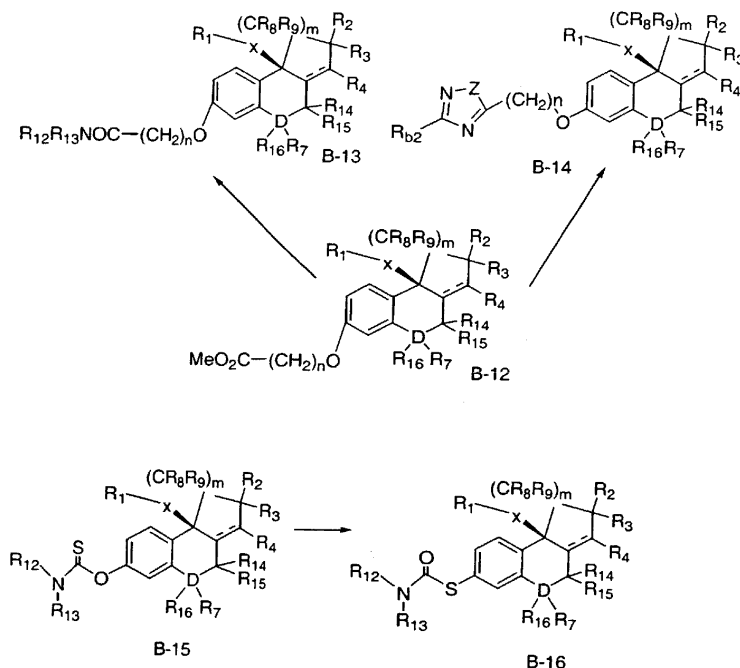
다르게는, 에탄올과 같은 용매중에서 15 내지 200psi H_2 압력에서 반응식 A - 1의 화학식 A - 3a 또는 A - 3b의 생성된 중간체를 $Pd/BaSO_4$ 를 사용하여 수소화하여 반응식 A - 1의 화학식 A - 5a(이는 6원 고리를 포함함) 또는 반응식 A - 1의 화학식 A - 5b의 화합물(이는 5원 고리를 포함함)[이때, R_5 는 $COOR_{a2}$ 이고 이때, R_{a2} 는 예를 들면 $C_1 - C_6$ 알킬이다]을 수득한다. 상기 수소화 반응에서 사용될 수 있는 다른 시약이 릴랜더의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]에 기술되어 있다.

다르게는, 반응식 A - 1 및 A - 2에서, 화학식 A - 5a 또는 A - 5b의 화합물은 잔코우스키(P. Jankowski), 마르크자크(S. Marczak) 및 위카(J. Wicha)의 문헌[Tetrahedron, 1998, 12071 - 12150]에 일부가 기술되어 있는, 기타 보고된 환원 방법에 의해 각각 화학식 A - 3a 또는 A - 3b의 화합물로부터 제조된다.

반응식 Ba



반응식 Bb



반응식 B

사용된 용매의 특성에 따라 DMF 또는 CH₃CN과 같은 비양성자성 용매중에서 실온 내지 200°C의 온도에서 반응식 A-1 및 반응식 H에 기술된 바와 같이 수득된 일반식 B-1의 화합물을 NaH, t-부톡사이드 또는 Et₃N과 같은 염기와 반응시킨 후, 일반식 R_b-X의 알킬화제(이때, X₁은 이탈기임)와 반응시켜 일반식 B-2의 화합물(이때, R_b는 예를 들면 알킬 또는 알킬 헤테로사이클이고 상기 요약에서 R₁₀의 정의내에서 다양하고 상이한 그룹에 의해 추가로 예시됨)을 수득한다. R_b가 예를 들면 -C(O)NR₁₂R₁₃(이때, R₁₂ 및 R₁₃은 상기 요약에 정의된 바와 같음)인 카바메이트인 일반식 B-2의 화합물을 수득하기 위해서, 일반식 B-1의 화합물을 일반식 R₁₂R₁₃-NC(O)Cl의 화합물과 반응시킨다. 다르게는, R_b가 예를 들면 -C(O)NR₁₂R₁₃(이때, R₁₂ 및 R₁₃은 상기 요약에 정의된 바와 같음)인 카바메이트인 일반식 B-2의 화합물을 수득하기 위해서, 톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 B-1의 화합물을 톨루엔과 같은 비양성자성 용매중의 포스젠 또는 트리포스젠과 반응시킨 후 일반식 R₁₂R₁₃NH의 아민과 반응시킨다. R_b가 예를 들면 -C(S)NR₁₂R₁₃(이때, R₁₂ 및 R₁₃은 상기 요약에 정의된 바와 같음)인 티오카바메이트인 일반식 B-2의 화합물을 수득하기 위해서, 화학식 1-B의 화합물을 일반식 R₁₂R₁₃NC(S)Cl의 화합물과 반응시킨다. 이런 반응식에서, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같다.

DMF와 같은 비양성자성 용매중에서 요오드화 나트륨이 없거나 있는 상태에서 일반식 B-3의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, 이는 일반식 B-2의 화합물을 위한 방법에 의해 제조됨)을 사용된 용매의 특성에 따라 실온 내지 200°C의 온도에서 Na₂CO₃와 같은 염기와 반응시킨 후, 일반식 R₁₂R₁₃NH의 아민과 반응시켜 일반식 B-4의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, R₁₂ 및 R₁₃은 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 B-5의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, 이는 일반식 B-2의 화합물을 위한 방법에 의해 제조됨)을 OsO_4 , N-메틸모르폴린-N-옥사이드 또는 K_2MnO_4 와 반응시켜 상응하는 디올을 수득한다. 디올은 NaIO_4 또는 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 로 산화적으로 분해되어 일반식 B-6의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 수득한다. 다르게는, 일반식 B-5의 화합물을 오존과 반응시키고 디메틸 설피트, 트리페닐포스핀 또는 다른 공지된 시약으로 급냉시켜 일반식 B-6의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 B-6의 화합물은 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publisher, Inc. (1989) pp. 595 - 596, pp. 615 - 616]에 예시된 방법에 의해 일반식 B-5의 화합물로부터 수득된다.

다르게는, 일반식 B-4의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, R_{12} 및 R_{13} 은 상기 요약에 정의된 바와 같음)은 예를 들면 환원성 아민화에 의해 일반식 B-6의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)로부터 수득된다. 환원성 아민화는 바람직하게는 6 내지 8의 pH에서 전형적으로는 소듐 시아노보로하이드리드 또는 소듐 트리아세톡시보로하이드리드와 같은 환원제로 수행된다. 반응은 약 -78 내지 약 40°C의 온도에서 통상적으로 메탄올 또는 에탄올과 같은 비양성자성 용매, 또는 디클로로에탄/메탄올과 같은 용매들의 혼합물중에서 수행된다(아브델-마지드(A. Abdel-Magid), 마리아노프(C. Maryanoff), 카르손(K. Carson)의 문헌[Tetrahedron Lett. Vol. 34, Issue 31, 5595 - 98, 1990]을 참조). 다른 조건은 티타늄 이소프로폭사이드 및 소듐 시아노보로하이드리드(매트슨(R.J. Mattson) 등의 문헌[J. Org. Chem. 1990, 55, 2552 - 4]의 사용을 포함하거나 또는 탈수소화 조건 후 환원화에 의한 이민의 형성을 포함한다(라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publisher, Inc (1989) pp. 421 - 425])).

사용된 용매의 특성에 따라 에탄올 또는 메탄올과 같은 양성자성 용매중에서 실온 내지 150°C에서 일반식 B-7의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, 이는 일반식 B-2의 화합물을 위한 방법에 의해 제조됨)을 하이드록실아민 또는 HCl 염, 및 K_2CO_3 와 같은 염기와 반응시켜 일반식 B-8의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 수득한다.

일반식 B-9의 화합물(이때, R_{b1} 은 알킬이고, n은 1 내지 6임)을 수득하기 위해서, 사용된 용매의 특성에 따라 THF와 같은 비양성자성 용매중에서 실온 내지 140°C에서 일반식 B-8의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 실온 내지 140°C의 온도에서 NaH 및 $R_{b1}-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 와 같은 염기와 반응시킨다. DMF와 같은 양성자성 용매중에서 일반식 B-9의 화합물(이때, R_{b1} 은 =O이고, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 수득하기 위해서, 일반식 B-8의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 피리딘 및 2-에틸헥실클로로-포르메이트와 같은 염기와 반응시킨다. 이런 방식으로 수득된 중간체를 크실렌 또는 다른 고비등점 방향족 용매중에서 환류시켜 일반식 B-9의 화합물(이때, R_{b1} 은 =O임)을 수득한다. 일반식 B-9의 화합물(이때, R_{b1} 은 =S이고 n은 예를 들면 1 내지 6임)을 수득하기 위해서, CH_3CN 및 TCDI(1,1-티오카보닐디이미다졸)와 같은 양성자성 용매중에서 일반식 B-8의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 DBU와 같은 염기와 반응시킨다.

톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 사용된 용매의 특성에 따라 40 내지 200°C에서, 일반식 B-7의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 TMSN_3 또는 AlMe_3 와 반응시켜 일반식 B-10의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 수득한다. 다르게는, DMF와 같은 양성자성 용매중에서 승온에서 일반식 B-10의 화합물은 상기 일반식 B-7의 화합물을 NaN_3 및 트리에틸아민 또는 염화암모늄과 반응시킴으로써 수득할 수 있다.

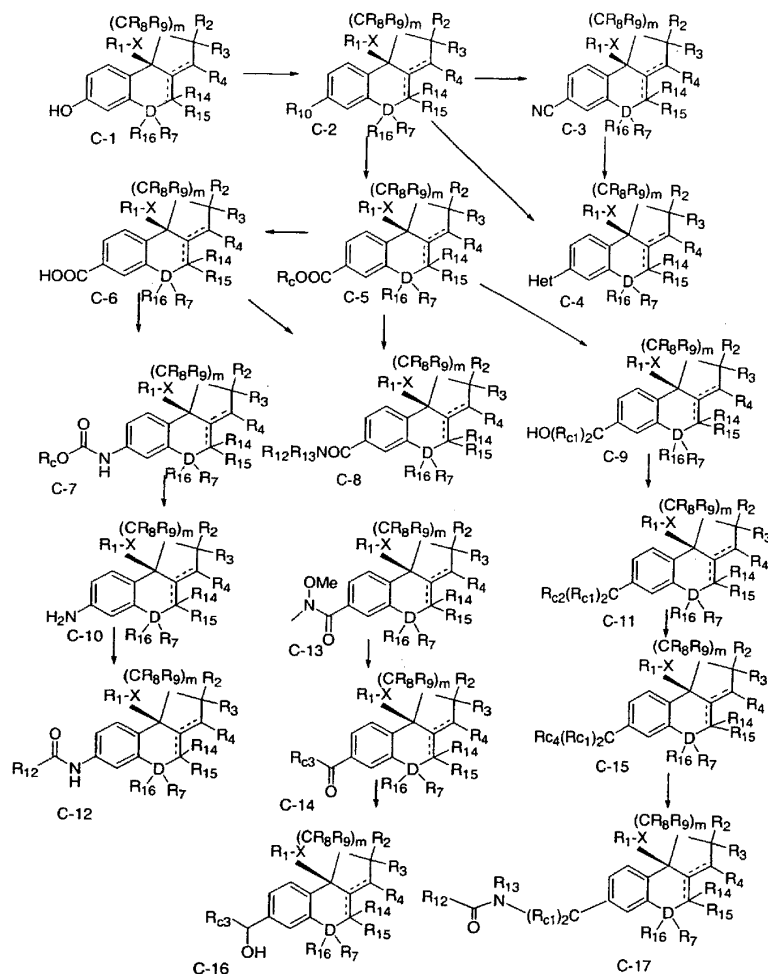
톨루엔과 같은 양성자성 용매중에서 사용된 용매에 따라서 실온 내지 180°C에서 일반식 B-7의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 아민 및 $\text{Al}(\text{Me})_3$ 와 반응시켜 일반식 B-11의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고 R_{12} 및 R_{13} 은 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, AlCl_3 또는 ZnCl_2 와 같은 루이스산의 존재하에서 이러한 일반식 B-11의 화합물은 상기 일반식 B-7의 화합물을 아민과 반응시키거나 또는 CuCl , CuBr 또는 란탄계(III) 트리플레이트와 같은 유기금속 시약의 존재하에서 아민과 반응시킴으로써 수득된다(문헌[Tetrahedron Lett. 1993, Vol. 34, Issue 40, 6395 - 6398]).

일반식 B - 12의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, 이는 일반식 B - 2의 화합물을 위한 방법에 의해 제조됨)은 디클로로메탄과 같은 비양성자성 용매중의 아민 또는 이의 염 및 $\text{Al}(\text{Me})_3$ 와 반응시켜 일반식 B - 13의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고 R_{12} 및 R_{13} 은 예를 들면 독립적으로 수소, 알킬, 하이드록시 또는 메톡시이거나 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 B - 12의 화합물은 그린 및 윗츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981)]에 언급된 방법에 의해 가수분해하여 상응하는 유리산을 수득한다. 이런 방식으로 수득된 유리산을 아민 및 DCC 또는 EDCI와 같은 커플링제와 반응시켜 상기 일반식 B - 13의 화합물을 수득한다(라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publisher, Inc. (1989) pp. 972 - 976]에 예시된 바와 같음).

일반식 B - 14의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, Z는 O이고, R_{b2} 은 알킬 또는 할로임)을 수득하기 위해서, THF 및 $\text{NH}_2\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}_{b2}$ (이때, R_1 은 알킬임)과 같은 비양성자성 용매중에서 환류 온도에서 일반식 B - 12의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 NaH와 같은 염기와 반응시킨다. 일반식 B - 14의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6이고, Z는 N이고 R_{b2} 은 알킬 또는 할로임)을 수득하기 위해서, MeOH 및 아미노구아니딘 니트레이트와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 B - 12의 화합물(이때, n은 예를 들면 1 내지 6임)을 NaOMe와 같은 염기와 반응시킨다.

일반식 B - 15의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 상기 요약에 정의된 바와 같고, 이는 일반식 B - 2의 화합물을 위한 방법에 의해 제조됨)은 톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에 용해되고 환류되어 일반식 B - 16의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

반응식 C



반응식 C

디클로로메탄, DMF 또는 메틸 - 2 - 피롤리디논(NMP; methyl - 2 - pyrrolidinone)와 같은 용매중에서 4 - 디메틸아미노피리딘(DMAP; 4 - dimethylaminopyridine)와 같은 촉매가 없거나 또는 있는 상태에서 - 78°C 내지 실온에서 일반식 C - 1의 화합물(일반식 B - 1의 화합물과 동일, 반응식 B 참조)을 2,6 - 루티딘, 디이소프로필에틸아민, 또는 탄산칼륨과 같은 산소거제, 트리플루오로메틸설포산 무수물, N - 페닐트리플루오로메탄설포아미드, 또는 4 - 니트로페닐트리플루오로메탄설포네이트와 같은 트리플루오로메틸설포화 시약으로 처리하여 일반식 C - 2의 화합물(이때, R₁₀은 - OS(O)₂CF₃임)을 수득한다. 이 반응식에서, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같다. 다르게는, 상기 일반식 C - 2의 화합물을 리터(K. Ritter)의 문헌[Synthesis, 1993, pp. 735 - 762]에 일부가 기술된 기타 보고된 플루오로알킬설포닐화 방법에 의해 일반식 C - 1의 화합물로부터 제조한다.

N-메틸-2-피롤리디논(NMP), DMF 또는 아세토니트릴과 같은 용매중에서 실온 내지 120°C에서 일반식 C-2의 화합물(이때, R_{10} 위치에서의 그룹은 $OS(O)_2CF_3$ 또는 할로겐임)을 메탈시아나이드, 바람직하게는 시안화아연(II)($Zn(CN)_2$), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)($Pd(PPh_3)_4$), 팔라듐(II)아세테이트, 또는 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(O)과 같은 팔라듐 공급원으로 반응시켜 시아노-치환된 일반식 C-3의 화합물을 수득한다.

톨루엔중에서 실온 내지 환류 온도에서 일반식 C-4의 화합물(이때, 예를 들면 Het는 테트라졸릴임)을 수득하기 위해서, 일반식 C-3의 화합물을 디부틸틴 옥사이드(Bu_2SnO) 및 트리메틸실릴아지드($TMSN_3$)와 반응시킨다. 다르게는, 일반식 C-4의 화합물(이때, 예를 들면 Het는 테트라졸릴임)은 위튼버거(S.J. Wittenberger)의 문헌[Organic Preparations and Procedures Int. 1994, 26(5), pp. 499-531]에 일부가 기술된 바와 같은 기타 보고된 방법에 의해 일반식 C-3의 화합물로부터 제조된다. 다르게는, 일반식 C-4의 화합물(이때, Het는 예를 들면 2-피리딜 또는 3-피리딜임)은 사용된 용매의 특성에 따라 THF, DMF 또는 NMP와 같은 유기 용매중에서 실온 내지 15°C에서 일반식 C-2의 화합물을 브로모 2-피리딜 아연 또는 디에틸-(3-피리딜)보란과 같은 헤테로사이클-금속, 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)($Pd(PPh_3)_4$), 또는 팔라듐 아세테이트, 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센과 같은 촉매와 반응시킴으로써 수득된다.

DMF, NMP, 또는 DMSO와 같은 용매중에서 실온 내지 150°C에서 CO 1 내지 3atm하에서 팔라듐 아세테이트($Pd(OAc)_2$) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (DPPF; 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene) 또는 비스(디페닐포스피노)프로판 (DPPP; bis(diphenylphosphino)propane), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O)($Pd(PPh_3)_4$), 또는 트리(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(O)과 같은 촉매, 및 트리에틸아민 또는 탄산칼륨과 같은 염기, 메탄올, 에탄올 또는 벤질 알콜과 같은 알콜과 반응시켜 일반식 C-5의 에스테르(이때, R_c 는 예를 들면 알킬 또는 아릴임)를 수득한다.

THF와 같은 용매중의 KOH와 같은 수성 염기를 THF와 같은 용매중의 일반식 C-5의 화합물 용액에 첨가한다. 생성된 용액을 실온 내지 환류 온도에서 교반시켜 일반식 C-6의 산을 수득한다.

일반식 C-6의 화합물, 디페닐포스포릴 아자이드(DPPA; diphenylphosphoryl azide), 트리에틸아민, 및 t-부탄올과 같은 일반식 R_cOH 의 알콜의 용액을 실온 내지 환류 온도에서 교반시켜 일반식 C-7의 카바메이트(이때, 예를 들면 R_c 는 t-부틸임)를 수득한다.

일반식 C-6의 화합물을 디클로로메탄 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매중에서 4-디메틸아미노피리딘(DMAP; 4-dimethylaminopyridine) 및 아민인 $R_{12}R_{13}NH$ 와 같은 촉매가 있거나 없는 상태에서 0°C 내지 실온에서 1,3-디메틸아미노프로필-3-에틸카보디이미드(EDC; dimethylaminopropyl-3-ethylcarbodiimide) 또는 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC; dicyclohexyl carbodiimide) 및 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT; hydroxybenzotriazole hydrate)와 같은 커플링제로 처리하여 일반식 C-8의 아마이드(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 상기 요약에 정의된 바와 같음)를 수득한다. 또한, 일반식 C-8의 화합물은 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publishers Inc. (1989), p 972-988]에 기술된 바와 같은 기타 보고된 커플링 방법에 의해 일반식 C-6의 화합물로부터 제조될 수 있다.

다르게는, 일반식 C-5의 에스테르는 디클로로메탄, 디클로로에탄(DCE; dichloroethane), 또는 톨루엔과 같은 용매중에서 0°C 내지 실온에서 1-(3-아미노프로필)이미다졸과 같은 트리메틸알루미늄($Al(CH_3)_3$) 및 $R_{12}R_{13}NH$ 의 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온 내지 환류 온도에서 교반시켜 일반식 C-8의 아마이드(이때, 예를 들면 R_{12} 는 수소이고 R_{13} 은 프로필이미다졸-1-일이고 상기 요약에 정의된 바와 같음)를 수득한다.

일반식 C-5의 에스테르는 사용된 환원제의 특성에 따라 메탄올, THF 또는 헥산과 같은 유기 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 소듐 보로하이드리드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드리드와 같은 환원제와 반응시켜 일반식 C-9의 알콜(이때, R_{c1} 은 H임)을 수득한다. 일반식 C-9의 다른 화합물(이때, 예를 들면 R_{c1} 은 메틸임)을 수득하기 위해서, THF 또는 톨루엔과 같은 유기 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-5의 화합물을 메틸아그네슘 브로마이드와 같은 R_{c1} -금속과 반응시킨다.

디클로로메탄과 같은 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-7의 카바메이트(이때, R_c 는 예를 들면 t-부틸임)를 트리플루오로아세트산(TFA; trifluoroacetic acid)와 같은 산과 반응시켜 일반식 C-10의 아민을 수득한다. 또한, 일반식 C-10의 화합물은 그린 및 웃츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 일부가 기술되어 있는 다른 참고문헌의 방법에 의해 일반식 C-7의 화합물(이때, R_c 는 t-부틸, 벤질, 또는 다른 보호 그룹임)로부터 제조될 수 있다.

THF 또는 톨루엔과 같은 유기 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-11의 화합물(이때, R_{c2} 는 -OSO₂-메틸임)을 수득하기 위해서, 일반식 C-9의 화합물(이때, R_{c1} 은 수소 또는 알킬임)을 메탄설폰닐 클로라이드(MsCl; methanesulfonyl chloride)와 같은 메틸설폰화제, 및 디이소프로필에틸아민과 같은 산소거제와 반응시킨다. 일반식 C-11의 화합물(이때, R_{c1} 은 Cl임)을 수득하기 위해서, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-9의 화합물(이때, R_{c1} 은 수소 또는 알킬임)을 피리딘과 같은 산소거제, 티오닐 클로라이드와 같은 염소화제와 반응시킨다.

메틸렌 클로라이드 또는 THF와 같은 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-10의 아민을 CH₃COCl와 같은 알킬화제, 및 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 산소거제와 반응시켜 일반식 C-12의 아마이드(이때, R_{12} 는 상기 요약에 정의된 바와 같음)를 수득한다.

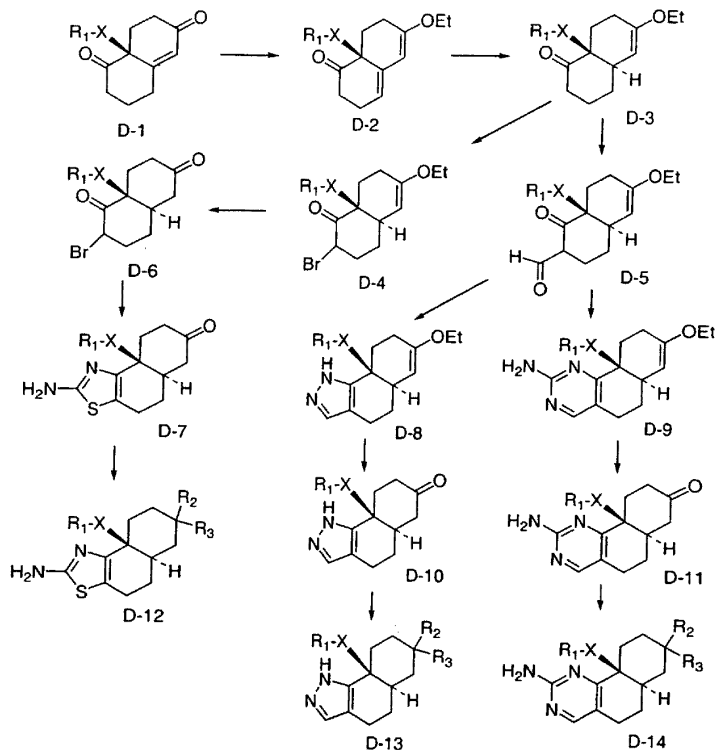
THF 또는 톨루엔과 같은 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-13의 화합물(이는 N,O-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, HOBt 및 DMAP과 일반식 C-6의 화합물을 반응시킴으로써 일반식 C-6의 화합물로부터 수득됨)을 에틸마그네슘 브로마이드와 같은 R_{c3} -금속과 반응시켜 일반식 C-14의 화합물(이때, R_{c3} 은 예를 들면 에틸임)을 수득한다.

사용된 용매의 특성에 따라 DMF, NMP 또는 DMSO와 같은 용매중에서 실온 내지 150°C에서 일반식 C-11의 화합물 및 소듐 아자이드와 같은 아민화제를 교반시켜 일반식 C-15의 화합물(이때, R_{c1} 은 수소 또는 알킬이고 R_{c4} 는 N₃임)을 수득한다. 생성된 아자이드를 THF, 메탄올 및 물과 같은 용매 또는 용매의 혼합물에서 -20°C 내지 환류 온도에서 트리페닐포스핀(PPh₃; triphenylphosphine)과 같은 환원제로 처리하여 일반식 C-15의 화합물(이때, R_{c4} 는 NH₂임)을 수득한다.

사용된 환원제의 특성에 따라 메탄올, THF, 또는 헥산과 같은 유기 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 R_{c3} 이 수소인 일반식 C-14의 알데하이드인 일반식 C-14(이때, R_{c3} 이 알킬이다)의 케톤을 소듐 보로하이드리드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드리드와 같은 환원제로 처리하여 일반식 C-16의 알콜(이때, R_{c3} 은 예를 들면 에틸임)을 수득한다.

메틸렌 클로라이드 또는 THF와 같은 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 C-15의 아민(이때, R_{c1} 은 수소 또는 알킬이고 R_{c4} 는 -NH₂임)을 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 산소거제, 및 CH₃COCl과 같은 아실화제와 반응시켜 일반식 C-17의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

반응식 D



반응식 D

일반식 D - 1의 화합물은 문헌[Chem. Ber., 85, 1061 (1952)]; 문헌[Org. Syn., Coll. Vol. V, Page 486]; 및 라마 칸드란(S. Ramachandran) 및 뉴만(M.S. Newman)의 문헌[Org. Syn. 41, 38 (1961)]에 기술된 참고문헌의 방법에 의해 구입가능한 사이클로헥산 - 1,3 - 디온으로부터 제조된다. 이를 톨루엔중에서 트리에틸오로토포르메이트, p - 톨루엔설폰산 및 에탄올과 반응시켜 일반식 D - 2의 디엔올 에테르를 수득한다. 이 반응식에서, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같다.

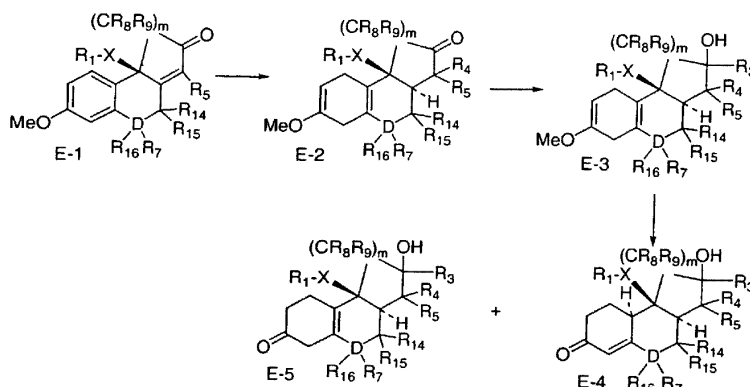
에탄올 또는 메탄올중의 일반식 D - 2의 화합물은 Pd/CaCO₃ 또는 탄산스트론튬 상에서 1atm의 H₂를 사용하여 수소화하여 일반식 D - 3의 화합물을 수득한다. THF중에서 일반식 D - 3의 화합물을 디이소프로필아미드(디이소프로필아민 및 n - 부틸리튬으로부터 제조됨) 및 n - 브로모 - 숙신이미드와 반응시켜 일반식 D - 4의 브롬화된 화합물을 수득한다. THF 및 포타슘 t - 부톡사이드중에서 일반식 D - 3의 화합물을 에틸 포르메이트와 반응시켜 일반식 D - 5의 카복스알데히드를 수득한다.

일반식 D - 4의 화합물을 황산과 같은 수성 산으로 가수분해하여 일반식 D - 6의 화합물을 수득한다. 유사하게, 일단 일반식 D - 8 및 D - 9의 화합물이 하기 기술된 바와 같이 수득되면, 이들을 수성 산과 가수분해하여 각각 일반식 D - 10 및 D - 11의 화합물을 수득한다.

아세트니트릴중에서 일반식 D - 6의 화합물을 티오우레아와 반응시킨 후 환류 가열시켜 일반식 D - 7의 아민 - 치환된 티아졸 화합물을 수득한다. 에탄올/물중에서 일반식 D - 5의 카복스알데히드를 하이드라진과 반응시켜 일반식 D - 8의 피라졸 화합물을 수득한다. 이소프로필 알콜중에서 일반식 D - 5의 카복스알데히드 화합물을 나트륨 금속 및 구아니딘 설페이트의 환류 용액과 반응시켜 일반식 D - 9의 아미노 - 치환된 피리미딘 화합물을 수득한다.

일반식 D - 7의 화합물을 THF와 같은 비양성자성 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 R_3Li , R_3MgBr 또는 R_3MgCl , (예컨대, 리티오 - 2 - 클로로에틴)과 같은 R_3 - 금속인 유기금속 화합물과 반응시켜 일반식 D - 12의 화합물(이때, R_2 및 R_3 은 예를 들면 각각 하이드록시 및 클로로에틸닐이고 상기 요약에 추가로 정의된 바와 같음)을 수득한다. 유사하게, 일반식 D - 13 및 D - 14의 화합물은 유사한 방법에 의해서 각각 일반식 D - 10 및 D - 11의 화합물로부터 수득된다.

반응식 E



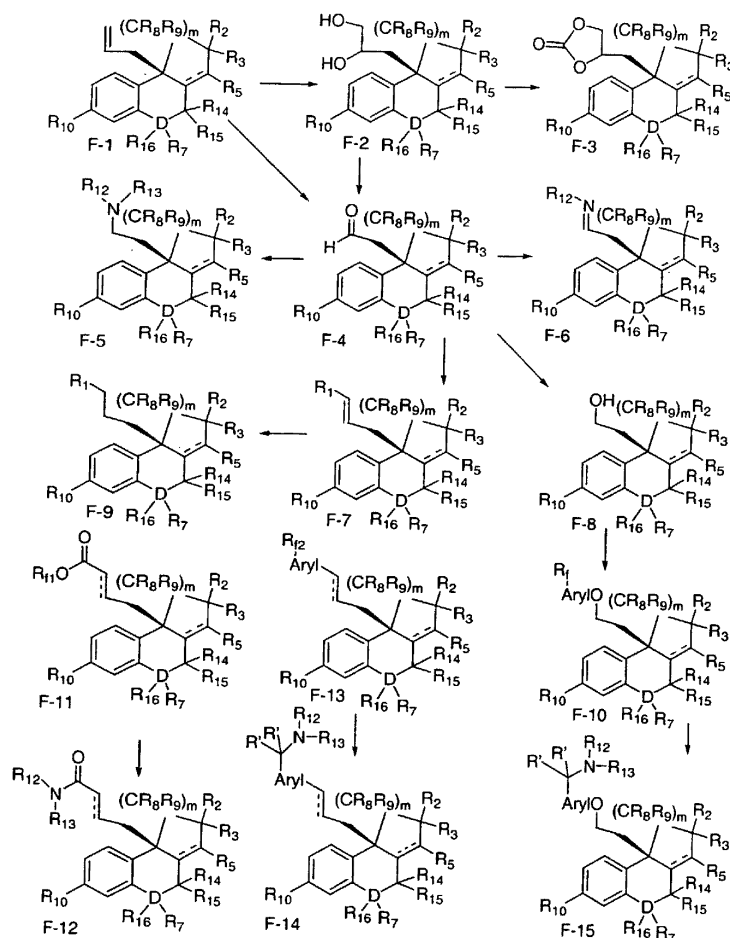
반응식 E

THF 또는 디옥산과 같은 비양성자성 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 E - 1의 화합물(이는 화학식 A - 3a의 화합물(반응식 A 참조)과 동일하며, 이때 R_{10} 은 메톡시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 Li, Na, 또는 Ca, NH_3 또는 에틸렌 디아민과 같은 아민, 및 t - 부틸 알콜 또는 에탄올과 같은 양자 공급원을 포함한 알칼리(주기율표 IA족) 또는 알칼리성 금속(주기율표 IIA족)과 같은 금속 환원제로 처리하여 일반식 E - 2의 화합물(이때, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

THF와 같은 비양성자성 용매중에서 저온에서 일반식 E - 2의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 R_3Li , R_3MgBr 또는 R_3MgCl 과 같은 R_3 - 금속(이때, R_3 은 예를 들면 알킬닐임)과 반응시켜 일반식 E - 3의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같다)을 수득한다.

THF 또는 디옥산과 같은 용매중에서 -20°C 내지 환류 온도에서 일반식 E - 3의 화합물을 사용된 수성 산 및 용매의 특성에 따라 다양한 비율로 HCl, 아세트산 또는 옥살산과 같은 수성 산으로 처리하여 일반식 E - 4 및 E - 5의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 또한, 일반식 E - 4 및 E - 5의 화합물은 그린 및 윌츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술된 다른 참고문헌의 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 F



반응식 F

메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 피리딘과 같은 촉매가 없거나 있는 상태에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F-1의 화합물(반응식 A, B, C 및 H에 기술된 바와 같이 제조되고, 이때 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 N-메틸모르폴린-N-옥사이드와 같은 산화제를 재생하기 위한 시약이 없거나 있는 상태에서 t-부탄올중에서 오스뮴 테트라옥사이드와 같은 산화제로 처리하여 일반식 F-2의 디올 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

THF 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 0°C 내지 환류 온도에서 일반식 F-2의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 카보닐디이미다졸, 디포스겐 또는 포스겐과 같은 카보닐화제와 반응시켜 일반식 F-3의 화합물(이때, 모든 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)인 (2-옥소-1,3-디옥솔란-4-일)메틸 화합물을 수득한다.

메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F-2의 디올 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 중탄산나트륨과 같은 산소거제가 있거나 없는 상태에서 소듐 퍼리odate(NaIO_4)와 같은 산화제로 산화적으로 분해하여 일반식 F-4의 알데히드(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)를 수득한다.

다르게는, 디옥산 및 물과 같은 용매 혼합물중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F-1의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 피리딘과 같은 촉매가 있거나 없는 상태에서 N-메틸모르폴린-N-옥사이드와 같은 산화제를 재생하기 위한 시약이 있거나 또는 상태에서 소듐 퍼리odate(NaIO_4)와 같은 산화 분해제 및 t-부탄올중의 오스뮴 테트록사이드와 같은 산화제로 동시에 처리하여 일반식 F-4의 알데히드(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)를 수득한다.

다르게는, THF와 같은 용매중에서 78 내지 0°C에서 일반식 F-1의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 오존으로 처리한 후 -78°C 내지 실온에서 디메틸 설퍼와 같은 환원제로 처리하여 일반식 F-4의 알데히드(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)를 수득한다.

아세트산 및/또는 디클로로메탄과 같은 용매 또는 용매의 혼합물중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F-4의 알데히드(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)를 분자 시브 또는 황산마그네슘과 같은 건조제가 있거나 또는 없는 상태에서 아민($\text{NHR}_{12} \text{R}_{13}$, 예를 들면 피페리딘), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) 또는 소듐 시아노보로하이드라이드(NaCNBH_3)와 같은 환원제로 처리하여 일반식 F-5의 화합물(이때, 예를 들면, R_{12} 및 R_{13} 은 함께 피페리디닐이고, 이때 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

메탄올, 에탄올 또는 피리딘과 같은 용매중에서 0°C 내지 환류 온도에서 일반식 F-6의 옥심 함유 화합물(이때, R_{12} 는 하이드록시 또는 알콕시이고, 이때 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 KHCO_3 또는 피리딘과 같은 염기가 있거나 없는 상태에서 일반식 F-4의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 하이드록실아민 또는 알콕시아민 또는 HCl 염과 반응시킨다.

THF와 같은 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 $\text{PO}(\text{OR}_1)_2 \text{CH}_2 \text{R}_1$ 과 같은 올레핀화 시약을 리튬 디이소프로필 아민(LDA; lithium diisopropyl amine) 또는 n-부틸 리튬과 같은 염기로 처리하고 일반식 F-4의 알데히드(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)와 반응시켜 일반식 F-7의 알케닐 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

THF 또는 메탄올과 같은 용매중에서 -78°C 내지 실온에서 일반식 F-4의 알데히드(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)를 핵산 또는 소듐 보로하이드라이드(NaBH_4)중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(DiBAL ; diisobutylaluminum hydride)와 같은 환원제로 처리하여 일반식 F-8의 알콜(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

메탄올, 에탄올 및 THF를 포함한 다양한 용매중에서 일반식 F-7의 알케닐 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)은 탄소 촉매상의 팔라듐 또는 산화백금 또는 산화알루미늄상의 로듐과 같은 다른 시약과 함께 수소를 사용하여 수소화하여(릴랜더의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]; 하우스의 문헌[Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1-45]; 및 프라이드 및 에드워드의 문헌[Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111-145]을 참조) 일반식 F-9의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 F-8의 알콜은 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 디에틸아조디카복실레이트(DEAD; diethylazodicarboxylate)와 같은 아조카복실레이트, 트리페닐포스핀(PPh_3)과 같은 트리알킬 포스핀을 사용하여 R_f -아릴OH와 커플링하여 일반식 F-10의 화합물(이때, R_f 는 포르밀이고, 다른 방향족 치환체는 상기 요약에 기술된 바와 같고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 F-10의 화합물은 일반식 F-8의 화합물을 p-톨루엔설폰일 클로라이드와 반응시켜 제조된다. DMF중에서 생성된 중간체를 R_f -아릴OH의 알칼리 금속 염과 반응시켜 일반식 F-10의 화합물을 수득한다.

일반식 F-11의 에스테르(상기 기술된 올레핀화 방법에 의해 일반식 F-4의 알데히드로부터 제조되고, 이때 R_{f1} 은 예를 들면 메틸이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)를 THF와 같은 용매중에서 KOH와 같은 수성 염기와 반응시키고 생성된 용액을 가열시키고 실온 내지 환류 온도에서 교반시켜 일반식 F-11의 산(이때, R_{f1} 은 a수소이고, 다른 추가적인 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 F - 11의 화합물(이때, R_{f1} 은 수소이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 0°C 내지 실온에서 디클로로메탄 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매중에서 4 - 디메틸아미노피리딘(DMAP; 4 - dimethylaminopyridine)과 같은 촉매가 있거나 또는 없는 상태에서 1,3 - 디메틸아미노프로필 - 3 - 에틸카보디이미드(EDC) 또는 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC) 및 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBt)로 처리하여 일반식 F - 12의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 함께 피롤리디닐이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다. 또한, 일반식 F - 12의 화합물은 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publishers Inc. 91989), pp. 972 - 988]에 일부가 기술된 다른 보고된 커플링 방법에 의해 일반식 F - 11의 화합물로부터 제조된다.

일반식 F - 13의 화합물(이때, R_{f2} 는 $COOR_{f3}$ 이고, 이때 R_{f3} 은 예를 들면 메틸이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같고, 상기 기술된 올레핀화 방법에 의해 일반식 F - 4의 알데히드로부터 제조됨)을 THF와 같은 용매중에서 KOH와 같은 수성 염기로 가수분해하고 생성된 용액을 실온 내지 환류 온도에서 교반시켜 일반식 F - 13의 화합물(이때, R_{f2} 는 COOH이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

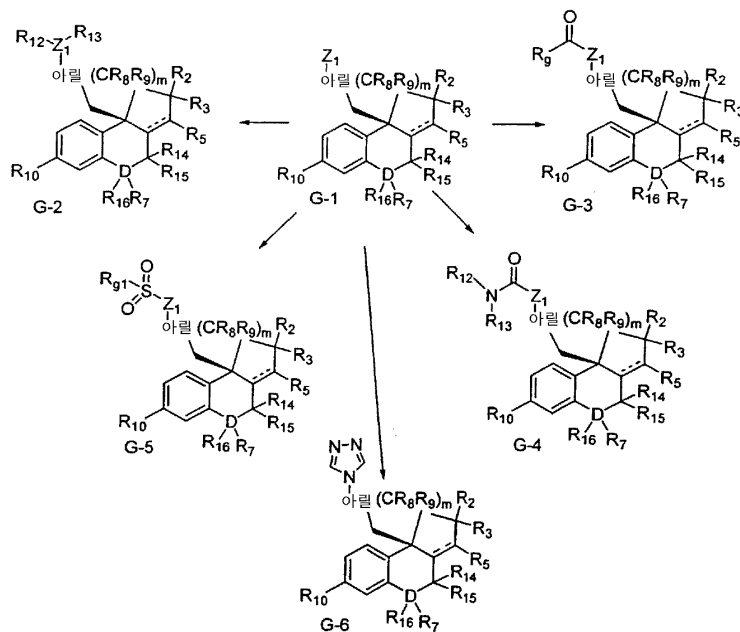
디클로로메탄 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F - 13의 화합물(이때, R_{f2} 는 COOH임)을 4 - 디메틸아미노피리딘(DMAP) 및 아민(R_{12} R_{13} NH, 예를 들면 피롤리딘)과 같은 촉매가 있거나 또는 없는 상태에서 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카보디이미드(EDC) 또는 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC) 및 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트(HOBt)와 같은 커플링제로 처리하여 일반식 F - 14의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 함께 피롤리디닐이고, R' 및 R' 은 함께 =O를 형성하고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다. 또한, 일반식 F - 14의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 972 - 988]에 일부가 기술되어 있는 기타 보고된 커플링 방법에 의해 일반식 F - 13의 화합물로부터 제조한다.

아세트산 및/또는 디클로로메탄과 같은 용매 또는 용매의 혼합물중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F - 13의 화합물(이때, R_{f2} 는 CHO이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같고, 이는 일반식 F - 7의 화합물과 유사하게 제조됨)을 분자 시브 또는 황산마그네슘과 같은 건조제가 있거나 또는 없는 상태에서 아민(NHR_{12} R_{13} , 예를 들면 피페리딘), 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드($NaBH(OAc)_3$) 또는 소듐 시아노보로하이드리드($NaCNBH_3$)와 같은 환원제로 처리하여 일반식 F - 14의 화합물(이때, 예를 들면, R_{12} 및 R_{13} 은 질소 원자와 함께 피페리디닐이고, 각각의 R' 은 H이고, 이때 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같다)을 수득한다.

일반식 F - 13의 보호된 화합물(이때, R_{f2} 는 예를 들면 $CH_2OTBDMS$ 임)은 상기 기술된 바와 같은 윗티히 커플링(Wittig coupling)에 의해 일반식 F - 4의 알데히드로부터 제조된다. 이러한 화합물은 테트라하이드로푸란과 같은 용매중의 테트라부틸암모늄 플루오라이드를 사용하여 알콜로 탈보호된다. R_{f2} 가 CH_2OH 인 이러한 알콜을 메탄설폰일 클로라이드, 디이소프로필에틸아민 및 모르폴린과 같은 1급 또는 2급 아민과 반응시켜 일반식 F - 14의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 함께 예를 들면 모르폴리닐이고 각각의 R' 은 H이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

아세트산 및/또는 디클로로메탄과 같은 용매 또는 용매의 혼합물중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 F - 10의 화합물(이때, R_f 는 CHO이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같고, 이는 상기 기술된 바와 같이 제조됨)을 분자 시브 또는 황산마그네슘과 같은 건조제가 있거나 또는 없는 상태에서 아민(NHR_{12} R_{13} , 예를 들면 피페리딘), 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드($NaBH(OAc)_3$) 또는 소듐 시아노보로하이드리드($NaCNBH_3$)와 같은 환원제로 처리하여 일반식 F - 15의 화합물(이때, R_{12} 및 R_{13} 은 N과 함께 피페리디닐이고, R' 은 H이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다. 일반식 F - 15의 화합물(이때, R' 및 R' 은 함께 =O를 형성함)은 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

반응식 G



반응식 G

일반식 G-1의 화합물(이때, Z는 NH_2 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같고, 이는 반응식 A 및 H의 방법에 따라 제조됨)을 환원제로 알데히드 또는 $\text{R}_{12} \text{C}(\text{O})\text{R}_{13}$ 과 같은 케톤 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드($\text{Na}(\text{OAc})_3 \text{BH}$) 또는 소듐 시아노보로하이드리드(NaCNBH_3)와 반응시켜 일반식 G-2(이때, Z_1 은 N이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)의 환원성 아민화 생성물을 수득한다. 다르게는, 일반식 G-2의 화합물은 상기 반응식 B의 일반식 B-4의 화합물을 제조하기 위해 개시되어 있는 방법과 같은 당분야에 공지된 다른 환원성 아민화 방법에 의해 일반식 G-1의 화합물로부터 제조된다.

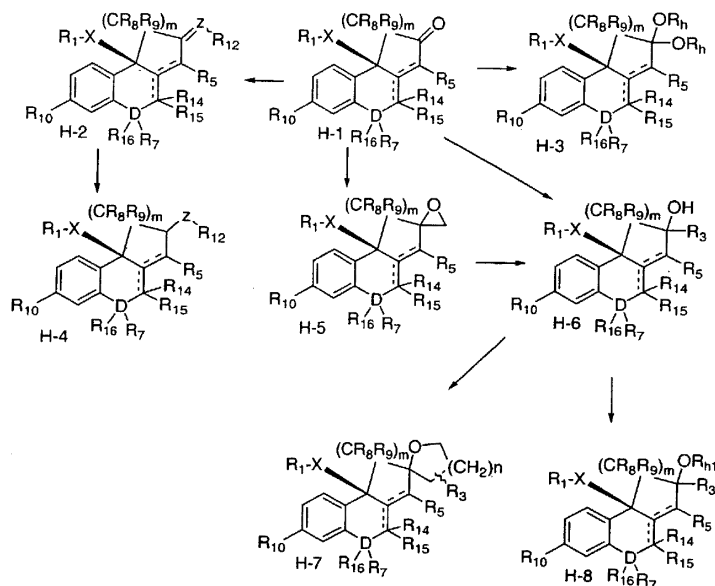
메틸렌 클로라이드와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 G-1의 화합물(이때, Z_1 은 NH_2 또는 OH임)을 1,3- 디메틸 아미노프로필 - 3 - 에틸카보디이미드(EDC) 또는 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC)와 같은 커플링제 및 하이드록시 벤조트리아졸 하이드레이트(HOBT), 및 4 - 디메틸아미노피리딘(DMAP) 또는 트리에틸아민과 같은 염기, 및 산과 반응시켜 일반식 G-3의 화합물(이때, Z_1 은 O 또는 NR_{12} 이고, R_g 는 예를 들면 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 G-3의 화합물은 비양성자성 용매중에서 피리딘과 같은 염기, 아실 할라이드 또는 산 무수물로 일반식 G-1의 화합물을 처리하는 것과 같은 표준 아실화 반응에 의해서 일반식 G-1의 화합물로부터 수득된다.

일반식 G-4의 화합물(이때, Z_1 은 O 또는 NR_{12} 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)은 일반식 B-2의 카바메이트(이때, R_b 는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{12} \text{R}_{13}$ 임)의 제조에서와 같이 반응식 B에 기술된 바와 같은 방법에 따라 일반식 G-1의 화합물로부터 수득된다. 다르게는, 비양성자성 용매중에서 일반식 G-4의 화합물(이때, Z_1 은 NHBoc 임)을 $n\text{-BuLi}$ 와 같은 염기 및 아민과 반응시켜 일반식 G-4의 화합물(이때, Z_1 은 NH 임)을 수득한다.

THF와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 G-1의 화합물을 트리에틸아민과 같은 염기 및 일반식 $\text{R}_{g1} \text{SO}_2 \text{Cl}$ 의 화합물과 반응시켜 일반식 G-5의 화합물(이때, Z_1 은 O 또는 NR_{12} 이고, R_{g1} 은 예를 들면 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 G - 1의 화합물(이때, Z_1 은 $-NH_2$ 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 $(Me_2NCH=N)_2$ 및 p - 톨루엔설폰산과 같은 산과 반응시켜 일반식 G - 6의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

반응식 H



반응식 H

THF 또는 DMF와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 H - 1의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같고, 상기 반응식 A의 방법에 의해 제조됨)을 $P(R_{h2})_3CH_2R_{12}$ 또는 $PO(OR_{h2})_2CH_2R_{12}$ (이때, R_{h2} 는 저급 알킬 또는 아릴 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)와 같은 시약 및 리튬 디소프로필아미드(LDA) 또는 수산화나트륨(NaH)과 반응시켜 일반식 H - 2의 화합물(이때, Z 는 CH 이고 R_{12} 및 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

실온 내지 용매의 환류 온도에서 일반식 H - 1의 화합물을 에탄올 또는 메탄올중의 일반식 H_2NOR_{12} 의 화합물 또는 이의 염산염과 반응시켜 일반식 H - 2의 화합물(이때, Z 는 N 이고 R_{12} 및 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 환류 온도에서 일반식 H - 1의 화합물을 딘 - 스타크 트랩(Dean - Stark trap)하에서 일반식 R_hOH (이때, R_h 는 예를 들면 저급 알킬 또는 에틸렌 글리콜임) 및 p - 톨루엔설폰산과 같은 산과 반응시켜 일반식 H - 3의 화합물(이때, R_h 는 예를 들면 저급 알킬이고, 이때 R_h' 는 2개의 산소 원자와 함께 예를 들면 1,3 - 디옥솔란을 형성하고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

메탄올과 같은 용매중에서 일반식 H - 2의 화합물(이때, Z 는 CH 이고 R_{12} 는 예를 들면 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 H_2 , 및 Pd/C, 또는 릴랜더의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]에 기술된 바와 같은 다른 시약과 반응시켜 일반식 H - 4의 화합물(이때, Z 는 CH 이고 R_{12} 는 예를 들면 알킬 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 H - 2의 화합물(이때, Z는 N이고, R₁₂ 는 예를 들면 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 메탄올중의 염산 및 보란 - 트리메틸 - 아민 착체(Me₃NBH₃) 또는 다른 환원제와 반응시켜 일반식 H - 4의 화합물(이때, Z는 NH이고 R₁₂ 는 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

다르게는, 일반식 H - 4의 화합물은 당분야에 공지되어 있고 구입가능한 다른 수소화 방법에 의해 일반식 H - 2의 화합물로부터 수득된다.

DMF와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 H - 1의 화합물을 트리메틸설포늄 요오다이드((CH₃)₃S⁺ I⁻) 또는 트리메틸설포옥소늄 요오다이드((CH₃)₃S⁺ →OI⁻) 및 포타슘 t - 부톡사이드와 같은 염기와 반응시켜 일반식 H - 5의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 H - 5의 화합물은 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformation, VCH Publisher Inc. (1989), pp. 468 - 470]에 예시된 유사한 방법에 의해 수득된다.

THF와 같은 비양성자성 용매중에서 저온에서 일반식 H - 1의 화합물을 R₃Li, R₃MgBr 또는 R₃MgCl와 같은 R₃ - 금속(이때, R₃ 는 예를 들면 알킬닐 또는 알킬임)과 반응시켜 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 알킬닐 또는 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 H - 1의 화합물을 올라흐(G.A. Olah) 등의 문헌[J. Am. Chem. Soc. (1989) 111, 393]에 기술된 TMSCF₃ 및 TBAF와 반응시켜 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 -CF₃ 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 H - 1의 화합물을 러셀(J. Russell), 로크(N. Roques)의 문헌[Tetrahedron, 1998, 54, 13771 - 13782]에 개시된 내용을 포함한(그러나, 이에 제한되지는 않음) 공지되어 있고 사용가능한 다른 -CF₃ 친핵체로 처리한다.

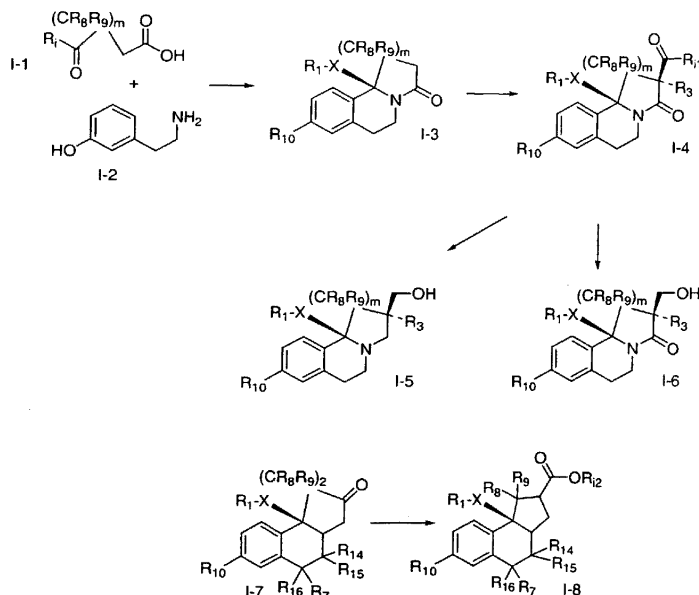
다르게는, THF와 같은 비양성자성 용매중에서 저온에서 일반식 H - 5의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)은 R₃Li, R₃MgBr, 또는 R₃MgCl와 같은 R₃ - 금속(이때, R₃ 는 예를 들면 알킬임)과 반응시켜 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 예를 들면 -CH₂ - 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 H - 5의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 R₃ONa, R₃SNa, R₃OK, R₃OLi 또는 R₃SLi와 같은 R₃OX - 금속(이때, R₃ 은 예를 들면 알킬닐이고, X는 O 또는 S임)과 반응시켜 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 예를 들면 -O - CH₂ - 알킬닐 또는 -S - CH₂ - 알킬임)이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, THF와 같은 비양성자성 용매중에서 실온 내지 사용된 용매의 환류 온도에서 일반식 H - 5의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 아민과 반응시켜 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 -CH₂ - NR₁₂R₁₃ 이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 알킬닐이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 H₂, Pd/C 또는 PtO₂와 반응시켜 상응하는 포화된 알킬 생성물을 수득한다. THF와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 알킬닐이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 LiAlH₄와 반응시켜 상응하는 트랜스 - 알케닐 생성물을 수득한다. 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 알킬닐이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 H₂ 및 린들라(Lindlar) 촉매와 반응시켜 상응하는 시스 - 알케닐 생성물을 수득한다. 다르게는, 이들 화합물을 문헌[Modern Synthetic Reactions, Herbert O. House, Ed., Chapter 1& 2]에 기술된 바와 같은 다른 조건을 사용하여 수득한다.

톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 환류 온도에서 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 하이드록시알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 p - 톨루엔설포산과 같은 산과 반응시켜 일반식 H - 7의 화합물(이때, n은 1 또는 2이고, 다른 변수는 상기 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, THF와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 H - 6의 화합물(이때, R₃ 은 할로젠, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트와 같은 이탈기를 포함하고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 NaH와 같은 염기와 반응시켜 일반식 H - 7의 화합물(이때, n은 1 또는 2이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

THF 또는 메틸렌 클로라이드와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 H - 6의 화합물(이때, 변수는 상기 정의된 바와 같음)을 Et_3N 또는 NaH 및 $\text{R}_{\text{hl}}\text{X}$ (이때, 예를 들면 R_{hl} 은 메틸이고 X는 할로겐 또는 다른 이탈기임)와 같은 염기와 반응시켜 일반식 H - 8의 화합물(이때, 예를 들면 R_{hl} 은 메틸이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 메틸렌 클로라이드와 같은 비양성자성 용매중에서 일반식 H - 6의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 $\text{N}_2\text{CHR}_{\text{hl}}$ (이때, 예를 들면 R_{hl} 은 메틸임) 및 $\text{Rh}(\text{OAc})_3$ 과 반응시켜 일반식 H - 8의 화합물(이때, R_{hl} 은 메틸이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

반응식 I



반응식 I

일반식 I - 1의 화합물(이때, R_i 는 예를 들면 벤질이고 m은 1임)을 푸엔테스(L.M. Fuentes), 라손(G.L. Larson)의 문헌[Tetrahedron Lett. 1982, 23(3), pp. 271 - 274]에 기술된 바와 같이 제조한다. 일반식 I - 1의 화합물(이때, R_i 는 예를 들면 벤질이고, m은 2임)을 이지마(A. Ijima), 다카시(K. Takashi)의 문헌[Chem. Pharm. Bull. 1973, 1973, 21(1), pp. 215 - 219]에 기술된 바와 같이 제조한다. 이소프로판올과 같은 용매중에서 200 내지 300°C에서 일반식 I - 1의 화합물 및 일반식 I - 2의 화합물 (또는 하이드로브로마이드 또는 하이드로클로라이드 염과 같은 일반식 I - 2의 화합물의 염, 이는 구입가능함)을 반응시켜 일반식 I - 3의 화합물(이때, R_{10} 은 하이드록시이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 수득한다.

DMF와 같은 용매중에 있는 일반식 I - 3의 화합물(이때, R_{10} 은 하이드록시이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)은 0 내지 100°C에서 t-부탄올중의 포타슘 t-부톡사이드와 같은 염기, 및 벤질 브로마이드와 같은 친핵체와 반응시켜 일반식 I - 3의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 -O-벤질임)을 수득한다.

THF와 같은 용매중에 있는 일반식 I - 3의 화합물(이때, R_{10} 은 예를 들면 -O-벤질이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 -78 내지 0°C에서 THF중의 리튬 디이소프로필아미드와 같은 2당량의 강산으로 처리한 후, -78 내지 0°C에서 메틸클로로포메이트(ClCOOMe)와 같은 친핵체로 처리한다. 프로필 요오다이드와 같은 제 1 친핵체를 첨가하고 생성된 혼합물을 0 내지 55°C로 가열시켜 일반식 I - 4의 화합물(이때, R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, R_{hl} 은 메톡시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

일반식 I-4의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, R_{i1} 은 메톡시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 환류 온도에서 메탄올중의 암모늄 포르메이트($NH_4^+ HCOO^-$) 및 탄소 촉매상의 팔라듐을 사용하여 수소화하여 일반식 I-4의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 하이드록시이고, R_3 은 프로필이고, R_{i1} 은 메톡시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 하기 제조된 일반식 I-5의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질 또는 -O-메틸이고, R_3 은 프로필이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)은 -78°C 내지 실온에서 메틸렌 클로라이드중의 보론 트리브로마이드(BBr_3)로 처리하여 상응하는 화합물(이때, R_{10} 은 하이드록시임)을 수득한다. 유사하게, 하기 제조된 일반식 I-6의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, 다른 변수는 상기 정의된 바와 같음)은 유사한 조건하에서 분해된다. 메탄올중에서 탄소 촉매상의 팔라듐상에서 H_2 를 사용하는 것과 같은 다양한 다른 수소화제 및 조건이 당분야에 공지되어 있고 가능하다.

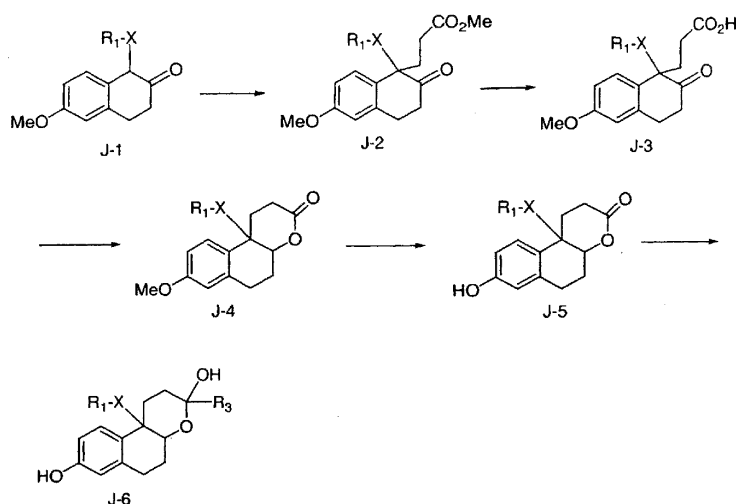
THF와 같은 용매중에서 0°C 내지 환류 온도에서 일반식 I-4의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, R_{i1} 은 메톡시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 리튬 알루미늄 하이드리드($LiAlH_4$)와 같은 환원제와 반응시켜 일반식 I-5의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다.

THF와 같은 용매중에서 0°C 내지 실온에서 일반식 I-4의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, R_{i1} 은 메톡시이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 리튬 보로하이드리드($LiBH_4$)와 같은 환원제와 반응시켜 일반식 I-6의 화합물(이때, 예를 들면 R_{10} 은 -O-벤질이고, R_3 은 프로필이고, 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다양한 다른 에스테르화 조건이 당분야에 공지되어 있고 가능하다.

일반식 I-7의 화합물(이는 반응식 A에 기술된 방법에 의해 제조됨)을 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 탈륨 트리니트레이트· $3H_2O$ 와 반응시켜 일반식 I-8의 산(이때, R_{i2} 는 H이고, 이때 예를 들면 R_1-X -는 벤질이고 R_{10} 은 $C H_3-C(O)-O-$ 이고, 다른 변수는 상기 요약에 추가로 정의됨)을 수득한다.

일반식 I-8의 산(이때, R_{i2} 는 H이고, 이때 예를 들면 R_1-X -는 벤질이고 R_{10} 은 $CH_3-C(O)-O-$ 이고, 다른 변수는 상기 요약에 추가로 정의됨)을 0°C 내지 환류 온도에서 메탄올과 같은 알콜 및 황산과 같은 촉매성 산과 반응시켜 일반식 I-8의 에스테르(이때, R_{i2} 은 메틸이고, 이때 예를 들면 R_1-X -는 벤질이고 R_{10} 은 하이드록시이고 이들 변수는 상기 요약에 추가로 정의됨)을 수득한다.

반응식 J



반응식 J

일반식 J - 1의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 상응하며, 이의 제조를 위해 반응식 A 참조)을 메탄올 및 메틸 아크릴레이트와 같은 비양성자성 용매중에서 소듐 메톡사이드와 같은 염기와 반응시켜 일반식 J - 2의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 변수에 상응함)을 수득한다. 다르게는, 일반식 J - 1의 화합물을 화학식 A - 1의 화합물로부터 화학식 A - 2의 화합물을 제조하기 위한 반응식 A에 기술된 조건을 사용하여 제조된다.

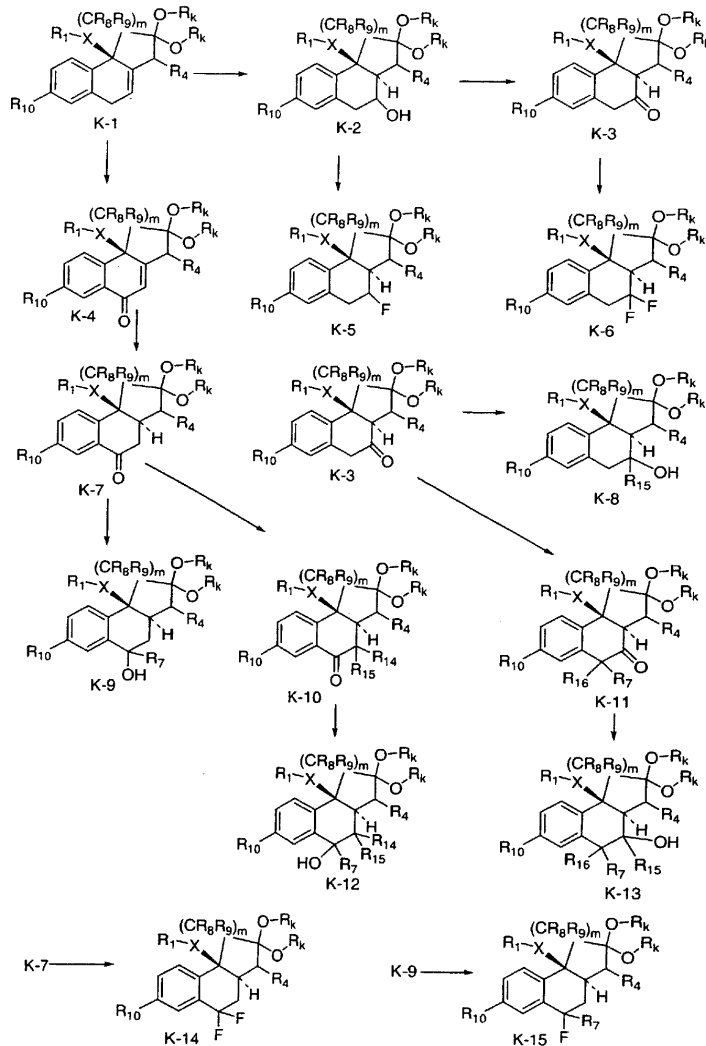
비양성자성 용매 또는 메탄올/물과 같은 혼합된 용매중에서 90°C에서 일반식 J - 2의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 변수에 상응함)을 탄산나트륨과 같은 염기와 반응시켜 일반식 J - 3의 화합물(이때, 변수는 상기 요약의 변수에 상응함)을 수득한다. 다르게는, 일반식 J - 2의 화합물을 그린 및 웃츠의 문헌[Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, John Wiley and Sons, Inc. (1991)]에 기술된 방법에 의해 가수분해하여 일반식 J - 3의 상응하는 유리산(이때, 변수는 상기 요약에서의 변수에 상응함)을 수득한다.

에탄올과 같은 양성자성 용매중에서 일반식 J - 3의 화합물(이때, 변수는 상기 요약의 변수에 상응함)을 소듐 보로하이드라이드와 같은 환원제와 반응시켜 일반식 J - 4의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 수득한다. 다르게는, 일반식 J - 4의 화합물은 문헌[Modern Synthetic Reactions, Chapters 2 - 3, pp. 45 - 227, Herbert O. House, ed., Academic Press, New York (1985)]에 기술된 다른 환원 방법에 따라 제조된다.

일반식 J - 5의 화합물(이때, 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 -78°C 내지 실온에서 BBr_3 또는 BCl_3 및 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 비양성자성 용매중의 테트라부틸암모늄 요오다이드 또는 디메틸보론 브로마이드를 사용하여 일반식 J - 4의 화합물로부터 제조한다.

일반식 J - 6의 화합물을 일반식 H - 1의 화합물로부터 일반식 H - 6의 화합물을 제조하기 위해 일반식 H에 기술된 조건을 사용하여 일반식 J - 5의 화합물로부터 제조한다.

반응식 K



반응식 K

반응식의 모든 화합물을 반응식 A - 3, B, C, F, G 또는 H의 중간체로 사용할 수 있다.

THF 또는 디옥산과 같은 비양성자성 용매중에서 0 내지 60°C에서 일반식 K - 1의 화합물(반응식 A - 3에 기술된 바와 같이 제조되고 이때, R₁₀은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k'와 함께이면 사이클릭 저급 알킬이고, 다른 모든 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 THF중의 BH₃와 같은 붕소화 수소화제로 처리한 후 0 내지 60°C에서 과산화수소 및 수성 수산화나트륨과 같은 산화제로 처리하여 일반식 K - 2의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 K - 2의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 497 - 498]에 예시된 당분야에 공지된 다른 방법에 의해 일반식 K - 1의 화합물로부터 제조한다.

디글림과 같은 비양성자성 용매중에서 사용된 용매의 특성에 따라 0 내지 60°C에서 일반식 K-2의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께이면 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 디에틸아미노설파 트리플루오라이드(DAST; diethylaminosulfur trifluoride)와 같은 불소화제로 처리하여 일반식 K-5의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 K-5의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353 - 363]에 예시되고 당분야에 공지된 다른 할로젠화 방법에 의해 일반식 K-2의 화합물로부터 제조된다.

디클로로메탄과 같은 용매중에서 사용된 용매의 특성에 따라서 0 내지 60°C에서 일반식 K-2의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께이면 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 $(nPr)_3NRuO_4$ 및 N-메틸모르폴린-N-옥사이드와 같은 산화제로 처리하여 일반식 K-3의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 K-3의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 604 - 614]에 예시되고, 당분야에 공지된 다른 산화 방법에 의해 일반식 K-2의 화합물로부터 제조된다.

디글림과 비양성자성 용매중에서 사용된 용매의 특성에 따라 0 내지 60°C에서 일반식 K-3의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께이면 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 디에틸아미노설파 트리플루오라이드(DAST)와 같은 불소화제로 처리하여 일반식 K-6의 화합물을 제조한다. 다르게는, 일반식 K-6의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353 - 363]에 예시되고, 당분야에 공지된 다른 할로젠화 방법에 의해 제조한다.

디클로로메탄과 같은 용매중에서 사용된 용매에 따라서 0 내지 60°C에서 일반식 K-1의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께이면 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 이산화셀레늄(SeO_2) 및/또는 t-부틸 과산화수소 또는 삼산화크롬과 같은 알릴화 산화를 할 수 있게 하는 산화제로 처리하여 일반식 K-4의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 K-4의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 592 - 593]에 예시된 당분야에 공지된 다른 방법에 의해 일반식 K-2의 화합물로부터 제조한다.

사용된 용매의 특성에 따라 톨루엔, t-부틸 메틸 에테르, 또는 에탄올과 같은 용매중에서 0 내지 60°C에서 일반식 K-4의 화합물(이때, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 15 내지 1000 p.s.i(이는 약 1 내지 약 133 atm)의 H_2 압력하에서 탄소상 $Pd(OH)_2$ 또는 산화백금 또는 산화알루미늄상의 로듐과 같은 다른 시약을 사용하여 환원된다(릴랜더의 문헌[Hydrogenation Methods, Academic Press, New York, 1985]; 하우스의 문헌[Modern Synthetic Reactions, Chapter 1, pp. 1 - 45]; 및 프라이드 및 에드워드의 문헌[Organic Reactions in Steroid Chemistry, Chapter 3, pp. 111 - 145]을 참조).

사용된 환원물 및/또는 용매의 특성에 따라 메탄올 또는 THF와 같은 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-7의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 소듐 보로하이드라이드 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제로 처리하여 일반식 K-9의 화합물(이때, R_7 은 수소임)을 수득한다. 다르게는, 일반식 K-9의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527 - 547]에 예시된 당분야에 공지된 다른 방법에 의해 일반식 K-4의 화합물로부터 제조한다. 다르게는, 사용된 R_7 -금속 및/또는 용매의 특성에 따라 THF 또는 디에틸 에테르와 같은 비양성자성 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-7의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k '와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 R_7Li , R_7MgBr , 또는 R_7MgCl 과 같은 R_7 -금속으로 처리하여 일반식 K-9의 화합물(이때, R_7 은 수소임)을 수득한다.

사용된 환원물 및/또는 용매의 특성에 따라 메탄올 또는 THF와 같은 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-3의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 소듐 보로하이드라이드 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제로 처리하여 일반식 K-8의 화합물(이때, R_{15} 는 수소임)을 수득한다. 다르게는, 일반식 K-8의 화합물은 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527 - 547]에 예시되고 당분야에 공지된 다른 환원 방법에 의해 일반식 K-3의 화합물로부터 제조된다. 다르게는, 사용된 R_{15} - 금속 및/또는 용매의 특성에 따라 THF 또는 디에틸 에테르와 같은 비양성자성 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-3의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 $R_{15}Li$, $R_{15}MgBr$, 또는 $R_{15}MgCl$ 와 같은 R_{15} - 금속(이때, R_{15} 는 예를 들면 알킬임)으로 처리하여 일반식 K-8의 화합물(이때, R_{15} 는 예를 들면 알킬임)을 수득한다.

사용된 염기 및 용매의 특성에 따라 THF 또는 DMF와 같은 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-7의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k' 는 함께 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 나트륨 수화물, 나트륨 메톡사이드, 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기를 사용하여 이의 음이온으로 전환시킨다. 반응 혼합물을 일반식 $R_{14}-X$ (이때, R_{14} 는 예를 들면 알킬이고 X는 이탈기이고; 예를 들면, 카레이의 문헌[Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6]을 참조)의 알킬화제로 처리하여 일반식 K-10의 화합물(이때, R_{14} 및 R_{15} 는 예를 들면 알킬 또는 수소 또는 이들의 혼합물임)을 수득한다.

사용된 염기 및 용매의 특성에 따라 THF 또는 DMF와 같은 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-3의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고 모든 다른 변수는 상기 요약에 기술된 바와 같음)을 나트륨 수화물, 나트륨 메톡사이드, 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 염기를 사용하여 이의 음이온으로 전환시킨다. 반응 혼합물을 일반식 R_7-X (이때, R_7 는 예를 들면 알킬이고, X는 이탈기이고; 예를 들면, 카레이의 문헌[Advanced Organic Chemistry, Part A, Chapter 5.6]을 참조)의 알킬화제로 처리하여 일반식 K-11의 화합물(이때, R_7 및 R_{16} 은 예를 들면 알킬, 수소 또는 이들의 혼합물임)을 수득한다.

사용된 환원물 및/또는 용매의 특성에 따라 메탄올 또는 THF와 같은 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-10의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 정의된 바와 같고 R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 다른 모든 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 소듐 보로하이드라이드 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제로 처리하여 일반식 K-12의 화합물(이때, R_7 은 수소임)을 수득한다. 다르게는, 일반식 K-12의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527 - 547]에 예시된 바와 같은 당분야에 공지된 다른 환원 방법에 의해 일반식 K-10의 화합물로부터 제조된다. 다르게는, 사용된 R_7 - 금속 및/또는 용매의 특성에 따라 THF 또는 디에틸 에테르와 같은 비양성자성 용매중에서 -78 내지 60°C에서 일반식 K-10의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 정의된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 또는 R_k' 는 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 R_7Li , R_7MgBr , 또는 R_7MgCl 와 같은 R_7 - 금속(이때, R_7 는 예를 들면 알킬임)으로 처리하여 일반식 K-12의 화합물(이때, R_7 는 예를 들면 알킬임)을 수득한다.

사용된 환원물 및/또는 용매의 특성에 따라 메탄올 또는 THF와 같은 용매중에서 - 78 내지 60°C에서 일반식 K - 11의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 소듐 보로하이드리드 또는 리튬 알루미늄 하이드리드와 같은 환원제로 처리하여 일반식 K - 13의 화합물(이때, R_{15} 는 수소임)을 수득한다. 다르게는, 일반식 K - 13의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 527 - 547]에 예시된 당분야에 공지된 다른 환원 방법에 의해 일반식 K - 11의 화합물로부터 제조된다. 다르게는, 사용된 R_{15} - 금속 및/또는 용매의 특성에 따라 THF 또는 디에틸 에테르와 같은 비양성자성 용매중에서 - 78 내지 60°C에서 일반식 K - 11의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 정의된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 $R_{15} Li$, $R_{15} MgBr$, 또는 $R_{15} MgCl$ 와 같은 R_{15} - 금속으로 처리하여 일반식 K - 13의 화합물(이때, R_{15} 는 예를 들면 알킬임)을 수득한다.

사용된 용매의 특성에 따라 디글림과 같은 비양성자성 용매중에서 0 내지 60°C에서 일반식 K - 7의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(DAST)와 같은 불소화제로 처리하여 일반식 K - 14의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 K - 14의 화합물을 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353 - 363]에 예시되고, 당분야에 공지된 다른 할로겐화 방법에 의해 제조한다.

사용된 용매의 특성에 따라 디글림과 같은 양성자성 용매중에서 0 내지 60°C에서 일반식 K - 9의 화합물(이때, R_{10} 은 할로젠, 수소, 카복실레이트, 메틸 에테르, 또는 벤질 에테르이거나 또는 상기 요약에 기술된 바와 같고, R_k 는 예를 들면 저급 알킬이거나 R_k' 와 함께 사이클릭 저급 알킬이고, 모든 다른 변수는 상기 요약에 정의된 바와 같음)을 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(DAST)와 같은 불소화제로 처리하여 일반식 K - 15의 화합물을 수득한다. 다르게는, 일반식 K - 15의 화합물은 라록의 문헌[Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc. (1989), pp. 353 - 363]에 예시된 바와 같은 당분야에 공지된 다른 할로겐화 방법에 의해 일반식 K - 9의 화합물로부터 제조된다.

본원에 기술된 화합물을 제조하는데 유용한 제조 방법의 일부는 떨어져 있는 작용기(예컨대, 1급 아민, 2급 아민, 화학식 I의 카복실 전구약물)의 보호를 필요로 할 수 있다. 상기 보호의 필요성이 떨어져 있는 작용기의 특성 및 제조 방법의 조건에 따라 다양할 것이다. 상기 보호의 필요성이 당분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 것이다. 상기 보호/탈보호 방법을 사용하는 것이 당분야의 범위내에 있다. 보호 그룹 및 이들의 용도의 일반적인 기술을 위해서 그린의 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991]을 참조할 수 있다.

본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 특성상 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 사실을 제외하고는, 화학식 I에 인용되어 있는 화합물과 동일한 동위원소로 표시된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소가 포함되며, 예를 들면, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 이 각각 포함된다. 상기 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 발명의 화합물, 이의 전구약물, 및 이러한 화합물 및 이러한 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염이 당분야의 범위내에 있다. 본 발명의 특정한 동위원소로 표시된 화합물, 예를 들면, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석법에 유용하다. 연마된, 즉, ^3H 및 탄소 - 14, 즉 ^{14}C 동위원소가 이들의 제조 및 검출의 용이성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소, 즉 ^2H 와 같은 무거운 동위원소로의 치환이 보다 큰 대사 안정성, 예를 들면, 생체내 반감기를 증가시키거나 또는 투여 요구량을 감소시키는 결과를 나타내는 특정한 치료상 장점을 제공할 수 있으며, 그러므로, 일부 경우에 있어 보다 바람직할 수 있다. 본 발명의 화학식 I의 동위원소로 표시된 화합물 및 이의 전구약물을, 시판되는 동위원소로 표시되는 시약을 동위원소로 표시되지 않은 시약으로 치환함으로써 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 방법에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

본 발명의 임의의 화합물 및 전구약물은 다양한 약학 조성물로 혼입되기 위한 약학적으로 허용가능한 염으로 합성될 수

있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 염은, 염산염, 브롬화 수소산염, 요오드화 수소산염, 불화 수소염, 황산염, 설펡산염, 시트르산염, 캄포린산염, 말레산염, 아세트산염, 락트산염, 니코틴산염, 질산염, 숙신산염, 인산염, 말론산염, 말린산염, 살리실산염, 페닐아세트산염, 스테아르산염, 팔미트산염, 피리딘, 암모늄, 피페라진, 디에틸아민, 니코틴아미드, 포름산염, 푸마르산염, 우레아, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 리튬, 신남산염, 메틸아미노, 메탄설펡산염, 피크린산염, p-톨루엔설펡산염, 나프탈렌설펡산염, 타르타르산염, 트리에틸아미노, 디메틸아미노, 및 트리(하이드록시메틸)아미노메탄이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 추가적인 약학적으로 허용가능한 염이 당분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 하나 이상의 염기성 잔기가 존재하는 경우 표현은 복수의 염(예컨대, 이염)을 포함한다.

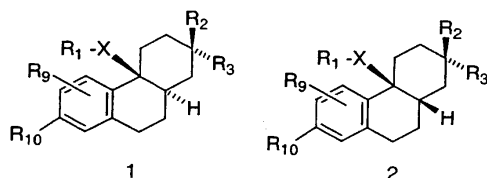
본 발명의 화합물 일부는 산성이며 약학적으로 허용가능한 양이온을 사용하여 염을 형성한다. 본 발명의 화합물의 일부는 염기성이며 약학적으로 허용가능한 음이온을 갖는 염을 형성한다. 이염을 포함한 모든 상기 염이 당분야의 범위내에 있으며 이들은 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 이들은 산성 및 염기성 둘다를 수성이거나 비수성이거나 또는 일부 수성인 매질중에서 접촉시킴으로써 단순하게 제조될 수 있다. 예를 들면, 메실레이트 염은 화학식 I의 화합물의 유리 염기형을 표준 조건하에서 메탄설펡산과 반응시킴으로써 제조된다. 유사하게, 염산염은 화학식 I의 화합물이 유리 염기형을 표준 조건하에서 염산과 반응시킴으로써 제조된다. 이들 염은 적당하게는 여과, 비용매로 침전 후 여과, 용매의 증발, 또는 수용액의 경우 동결건조에 의해 회수된다.

또한, 본 발명의 화합물 및 전구약물이 수화물 또는 용매화물을 형성하는 경우, 이는 본 발명의 범위내에 있다.

또한, 본 발명의 화합물 및 전구약물은 등위원소로 표지되고 방사능으로 표지된 화합물을 포함한 라세미체, 입체이성질체 및 이들 화합물의 혼합물을 포함한다. 상기 이성질체는 분별 결정법 및 키랄 컬럼 크로마토그래피를 포함한 표준 분해 기법에 의해 분리될 수 있다.

예를 들면, 본 발명의 화합물은 비대칭적 탄소 원자를 포함하며, 그러므로 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체이다. 부분입체이성질체 혼합물은 당분야에 공지된 방법, 예를 들면 크로마토그래피 및/또는 분별 결정법에 의해 이들의 물리적/화학적 차이점을 기준으로 개별적인 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 거울상이성질체는 적당한 광학적으로 활성인 화합물(예컨대, 알콜)과 반응시킴으로써 거울상이성질체 혼합물을 부분입체이성질체 혼합물로 전환시키고, 부분입체이성질체를 분리하고 개별적인 부분입체이성질체를 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환(예컨대, 가수분해)시켜 거울상입체이성질체를 분리할 수 있다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 이의 혼합물을 포함한 상기 모든 이성질체가 본 발명의 일부로 사료된다.

본 발명의 화합물의 하기 구조가 바람직한데(단순화된 구조에 의해 나타남), 제 1 구조가 보다 바람직하다:



또한, 본 발명의 화합물 및 전구약물은 엔올형, 케토형 및 이들의 혼합물을 포함한 수개의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다.

본 발명의 GR 작용제, 일부 작용제 및 길항제를 탄수화물, 단백질 및 지방 대사, 전해질 및 물의 균형, 및 심혈관, 신장, 중추 신경, 면역, 골격근 및 다른 기관 및 조직계의 기능을 포함한 생명을 유지하는 기본적인 신체 시스템에 영향을 주는데 사용할 수 있다. 이러한 관점에서, GR 조절물질을 신체내 글루코코르티코이드의 과잉 또는 결핍과 관련된 질환을 치료하는데 사용한다. 이와 같이, 이들은 하기 질환을 치료하는데 사용할 수 있다: 비만, 당뇨병, 심혈관 질환, 고혈압증, 증후군 X, 우울증, 불안증, 녹내장, 인간 면역 결핍 바이러스(HIV; human immunodeficiency virus) 또는 후천적 면역 결핍 증후군(AIDS; acquired immunodeficiency syndrome), 신경퇴화증[예를 들면, 알츠하이머병(Alzheimer's) 및 파킨슨씨병(Parkinson's)], 인지 촉진, 쿠싱 증후군, 애디슨병, 골다공증, 무릎증, 염증성 질환(예컨대, 골관절염, 류마티스 관절염, 천식 및 비염), 부신기능 시험, 바이러스성 염증, 면역 결핍증, 면역 제어, 자가면역 질환, 알러지, 창상 치유, 강박 행동, 다중 약물 저항성, 중독증, 정신병, 식욕 감퇴증, 악액질, 외상후 스트레스 증후군, 수술후 골절, 임상적 이화 작용 및 근육 무름증의 예방.

본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 체중 감소가 필요하거나 요구되는, 포유동물내 체중 감소를 유도하는데 유용하다. 본 발명을 작용의 특정한 기작에 제한하려는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 염은 식욕 억제, 음식 섭취의 감소, 및 말초 조직에서의 대사 속도를 자극함에 의해 다양한 기작에 의해 체중 감소를 유도하고, 이에 의해 에너지가 소비될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 염이 포유동물에서 지방을 근육 조직에 보다 유리하게 분배하도록 유도하는데 유용하다. 이런 방식으로, 체중 감소를 나타내는데 반드시 필요하지는 않지만, 이는 근육 질량을 증가시켜 비만 및 무릎증과 같은 질환을 예방하거나 치료하는데 유용할 수 있다.

또한, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 기술된 바와 같이 인간이 아닌 동물에서 지방이 없는 고기 부분의 침전을 증가시키고, 지방이 없는 고기 부분 대 지방의 비율을 증가시키고, 원하지 않는 지방을 제거하는데 유용할 수 있다.

당분야의 숙련가에 의해 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 전형적으로 선택적인 작용제, 일부 작용제 또는 길항제로 사용될 수 있으며, 혼합된 스테로이드 수용체 프로파일을 갖는 화합물이 바람직한 예가 있을 수 있다.

또한, 당분야의 숙련가에 의해 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 염을 포함하는 약학 조성물 및 제형을 포함한, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 광범위하게 다양한 조합 치료 방법으로 사용되어 상기 기술된 증상 및 질환을 치료하는데 사용될 수 있음이 알려졌다. 이런 방식으로, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 본본원에 기술된 질환/증상의 치료를 위한 다른 약제와 혼합하여 사용할 수 있다. 예를 들면, 이들은 비만, 당뇨병, 염증성 질환, 면역 결핍증, 고혈압증, 심혈관 질환, 바이러스성 염증, HIV, 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 불안증, 우울증 또는 정신병을 치료하는 약제와 혼합하여 사용될 수 있다. 조합 치료법에서, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 다른 약물 치료법 둘다를 포유동물(예컨대, 인간, 남성 또는 여성)에 통상적인 방법에 의해 투여한다.

예를 들면, 글루코코르티코이드 수용체 작용제는 다양한 염증성 질환의 치료에 효능있는 약제이나, 치료는 종종 원하지 않는 부작용을 동반한다. 이들 부작용으로는 다음과 같은 예가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다: 대사 효과, 체중 증가, 근육 퇴화, 골격의 탈석회화, 골다공증, 피부의 박막화 및 골격의 박막화. 그러나, 본 발명에 따라 글루코코르티코이드 수용체 조절물질을 치료의 효과를 저해하지 않으면서도 글루코코르티코이드 수용체 작용제와 혼합하여 이들 부작용 중 일부를 차단하는데 사용할 수 있다. 그러므로, 임의의 글루코코르티코이드 수용체 작용제를 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다. 이러한 조합은 다양한 염증성 질환, 예를 들면 관절염(골 및 류마티스), 천식, 비염, 또는 면역 제어를 포함한다. 글루코코르티코이드 수용체 조절물질의 예로는 당분야에 공지되어 있는 것(이들 중 상당수가 상기에 기술되어 있음) 뿐만 아니라 본 발명의 화학식 I의 신규한 화합물을 포함한다. 보다 특정하게는, 당분야에 공

지되어 있는 글루코코르티코이드 수용체 조절물질의 예로는 미국 특허 제 5,696,127 호에 개시되어 있는 스테로이드 수용체의 선택적 조절물질인 5H-크로메노[3,4-f]퀴놀린과 같은 특정한 비스테로이드성 화합물; 및 1986년 6월 23 일자로 공개된 유럽 특허 공개 공보 제 0 188 396 호에 개시된 바와 같이 일부는 글루코코르티코이드 활성을 갖고, 항 글루코코르티코이드 활성을 갖는, 10 위치에서 치환된 특정한 스테로이드 화합물을 포함한다. 글루코코르티코이드 수용체 작용제의 예로는 당분야에 공지되어 있는 화합물들, 예를 들면, 프레드니손(17,21-디하이드록시프레그나-1,4-디엔-3,11-20-트리온), 프레드닐리덴((11 β)-11,17,21-트리하이드록시-16-메틸렌프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 프레드니솔론((11 β)-11,17,21-트리하이드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 코르티손(17 α ,21-디하이드록시-4-프레그넨-3,11,20-트리온), 덱사메탄손((11 β ,16 α)-9-플루오로-11,17,21-트리하이드록시-16-메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온), 및 하이드로코르티손(11 β ,17 α ,21-트리하이드록시프레그나-4-엔-3,20-디온)이 포함된다. 글루코코르티코이드 수용체 작용제인 이들 화합물을 치료 효과량의 이러한 화합물에서 일반적으로 투여 단위형으로 투여할 수 있다. 예를 들면, 프레드니손 또는 동등한 약물을 증상에 따라 약 5 내지 약 80mg으로 투여할 수 있고, 하이드로코르티손은 약 100 내지 400mg으로 투여할 수 있고, 덱사메탄손은 약 4 내지 16mg으로 투여할 수 있다. 이들 투여는 전형적으로 일일 1 내지 2회 투여되며, 유지 목적으로는 종종 격일로 투여된다.

알츠하이머병의 치료를 위해서, 도네페질과 같은 임의의 콜린유사약물을 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다.

파킨슨씨병의 치료를 위해서, L-도파, 브로모크립틴, 또는 셀레길린과 같은 임의의 항파킨슨씨병 약물을 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다.

불안증의 치료를 위해서, 벤조디아제핀, 발륨, 또는 리브뎀과 같은 임의의 항불안제를 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다.

우울증의 치료를 위해서, 데시프라민과 같은 임의의 삼중환 항우울제, 또는 세트랄린 하이드로클로라이드 및 플루옥세틴 하이드로클로라이드와 같은 임의의 선택적 세로토닌 재흡수 저해제(SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor)를 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다.

정신병의 치료를 위해서, 할로페리돌 또는 클로자핀과 같은 임의의 전형적이거나 또는 비전형적인 정신병약을 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다.

임의의 알도스 리덕타제 저해제를 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용할 수 있다. 알도스 리덕타제 저해제란 용어는 알도스 리덕타제 효소에 의해 촉매된 글루코스에서 소르비톨로의 생체전환을 저해하는 화합물을 지칭한다. 상기 저해는 표준 분석법에 따라 당분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정된다[말론(J. Malone)의 문헌[Diabetes, 29:861-864, 1980, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetor of Diabetic Control"]]. 다양한 알도스 리덕타제 저해제가 하기에 기술되고 참고로 인용되어 있으나, 다른 알도스 리덕타제 저해제가 당분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 본 발명의 조성물 및 방법에 유용한 알도스 리덕타제 저해제의 예로는, 예를 들면, 양수인에게 양도되고 1999년 2월 5일자로 출원된 제 PCT/IB99/00206 호(이들 특허의 개시내용이 본원에 전문이 참고로 인용되어 있음)에 개시되고 기술되어 있는 다른 화합물을 포함한다.

임의의 글리코겐 포스포릴라제 저해제가 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용될 수 있다. 글리코겐 포스포릴라제 저해제란 용어는 글리코겐 포스포릴라제의 효소적 작용을 감소시키거나, 지연시키거나 또는 제거하는 임의의 물질 또는 약제 또는 물질 및/또는 약제의 임의의 혼합물을 지칭한다. 현재 공지된 글리코겐 포스포릴라제의 효소적 활성은 글리코겐 거대분자 및 무기성 포스페이트의 글루코스-1-포스페이트 및 원래 글리코겐 거대분자보다 하나의 글리코실 잔기가 짧아진 글리코겐 거대분자로의 가역적 반응의 촉매 작용에 의한 글리코겐의 분해이다(글리코겐분해의 방향쪽). 상기 활성은 표준 분석법에 따라 당분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정된다(예를 들면, 1999년 2월 5일자로 출원된 제 PCT/IB99/00206 호에 기술된 바와 같음). 다양한 이들 화합물이 하기 공개된 국제 특허 공개 공보에 기술되어 있

다: 1996년 12월 12일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/39384 호, 및 1996년 12월 12일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/39385 호; 및 하기 출원된 국제 특허 공개 공보: 1999년 2월 5일자로 출원된 제 PCT/IB99/00206 호; 이들 모두의 특허원의 기술내용은 본원에 참고로 인용되어 있다.

임의의 소르비톨 디하이드로게나제 저해제가 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용될 수 있다. 소르비톨 디하이드로게나제 저해제란 용어는 소르비톨에서 프룩토스로의 산화를 촉매하는 소르비톨 디하이드로게나제 효소를 저해하는 화합물을 지칭한다. 이러한 저해가 표준 분석법(미국 특허 제 5,728,704 호 및 본원에 인용된 참고문헌에 기술된 바와 같음)에 따라 당분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 다양한 이들 화합물이 하기에 참고로 인용되고 기술되어 있으나, 다른 소르비톨 디하이드로게나제 저해제가 당분야의 숙련가에게 공지될 것이다. 미국 특허 제 5,728,704 호(본원에 전문이 참고로 인용되어 있음)는 소르비톨 디하이드로게나제를 저해하고, 프룩토스 수치를 낮추고/낮추거나 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 미세혈관병증 및 당뇨병성 거대혈관병증과 같은 당뇨병 합병증을 치료하거나 예방하는 치환된 피리미딘을 개시하고 있다.

임의의 공지되어 있는 구입가능한 당뇨병약 화합물이 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용될 수 있다. 이러한 다양한 화합물이 하기에 기술되어 있고 참고로 인용되어 있으나, 다른 상기 화합물이 당분야에 공지될 것이다. 본 발명의 조성물 및 방법에 유용한 상기 화합물의 예로는, 예를 들면, 인슐린, 메트포르민, 트로글리타존[레줄린(REZULIN; 등록상표)] 및 설폰닐우레아, 예를 들면 글리피지드[글루코트롤(GLUCOTROL; 등록상표)], 글리부리드[글리나제(GLYNASE; 등록상표)], 마이크로나제(MICRONASE; 등록상표)] 및 클로르프로프아미드 [디아비나제(DIABINASE; 등록상표)]가 포함된다.

임의의 β - 아드레날린성 작용제가 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용될 수 있다. β - 아드레날린성 약제를 β_1 , β_2 및 β_3 아종으로 분류한다. β - 수용체의 작용제가 아데닐 사이클라제의 활성을 증진시킨다. β_1 수용체의 활성이 심장 박동을 증진시킨다. β_2 수용체의 활성이 혈압 강하와 골격근의 떨림을 나타내는 평활근 조직의 완화를 유도한다. β_3 수용체의 활성이 지방 조직 트리글리세라이드에서 글리세롤 및 지방산의 분해인 지방분해를 자극하는 것으로 공지되어 있다. β_3 수용체의 활성이 대사 속도를 자극하여 이에 의해 에너지 소비를 증가시킨다. 따라, β_3 수용체의 활성이 지방의 질량 감소를 증진시킨다. 그러므로, β 수용체를 자극하는 화합물이 비만 치료제로 유용하다. β_3 수용체 작용제인 화합물이 저혈당증 및/또는 항당뇨병 활성을 갖는다. 상기 활성이 표준 분석법(국제 특허 공개 공보 제 WO 96/35671 호)에 따라 당분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정된다. 수개의 화합물이 하기에 기술되고 참고로 인용되어 있으나, 다른 β - 아드레날린성 약제가 당분야의 숙련가에게 공지될 것이다. 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/35671 호(기술내용 전문이 본원에 참고로 인용되어 있음)는 β - 아드레날린성 약제인 치환된 아미노피리딘과 같은 화합물을 기술하고 있다. 국제 특허 공개 공보 제 93/16189 호(기술내용 전문이 본원에 참고로 인용되어 있음)는 비만 치료를 위해 식습관을 개선시키는 화합물과 선택적 β_3 수용체 작용제를 조합하여 사용함을 개시하고 있다.

임의의 갑상선유사 비만 치료제가 본 발명의 조합 양태에서 제 2 화합물로 사용될 수 있다. 이들 화합물은 조직 선택적 갑상선 호르몬 작용제이다. 이들 화합물은, 예를 들면, 체중 감소를 나타내는 말초 조직에서의 대사 속도를 자극함에 의해 식욕 억제 이외의 기작을 통해 체중 감소를 유도할 수 있다. 상기 대사 효과가 표준 분석법에 따라 당분야의 숙련가에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 다양한 이들 화합물이 하기에 기술되고 참고로 인용되어 있으나, 다른 갑상선유사 비만 치료제가 당분야의 숙련가에 공지될 것이다. 열성 효과의 선택성이, 예를 들면, 비만 및 관련된 증상의 치료에서 유용한 치료제로 중요하게 요구된다.

임의의 식습관 개선 화합물이 본 발명의 제 2 화합물로 사용될 수 있다. 식습관을 개선시키는 화합물로는 식욕을 감소시키는 화합물인 식욕감퇴제가 포함된다. 이러한 부류의 식욕감퇴제가 당분야의 숙련가에게 공지되어 있다. 다양한 이

들 화합물이 하기에 기술되고 참고로 인용되어 있으나, 다른 식욕감퇴제가 당분야의 숙련가에게 공지될 것이다. 비만 치료제가 다음과 같다: 페닐프로판올아민, 에페드린, 슈도에페드린, 펜테르민, 뉴로펩티드 Y(또한, 이후로 "NPY"로 지칭됨) 길항제, 콜레시스토키닌-A(이후로 CCK-A로 지칭됨) 작용제, 모노아민 재흡수 저해제(예컨대, 시부트라민), 교감신경유사약, 세로토닌제(예컨대, 텍스펜플루라민 또는 펜플루라민), 도파민 작용제(예컨대, 브로모크립틴), 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체 작용제 또는 유사약, 멜라닌세포-자극 호르몬 유사제, 칸나비노이드 수용체 길항제, 멜라닌 농축 호르몬 길항제, OB 단백질(이후로 "렙틴"으로 지칭됨), 렙틴 유사제, 갈라닌 길항제 또는 GI 리파제 저해제 또는 감소제(예컨대, 오를리스타트). 다른 비만 치료제로는 포스파타제 1B 저해제, 볼베신 작용제, 디하이드로에피안드로스테론 또는 이의 유사제, 글루코코르티코이드 수용체 조절물질, 오렉신 수용체 길항제, 유로코르틴 결합 단백질 길항제 또는 글루카곤-유사 펩티드-1(인슐리노트로핀) 작용제가 포함된다. 특히 바람직한 모노아민 재흡수 저해제는 본원에 전문이 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제 4,929,629 호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있는 시부트라민이다. 바람직한 세로토닌제는 본원에 전문이 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제 3,198,834 호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있는 펜플루라민 및 텍스펜플루라민이다. 특히 바람직한 도파민 작용제는 본원에 전문이 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제 3,752,814 호 및 제 3,752,888 호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있는 브로모크립틴이다. 또다른 바람직한 식욕감퇴제는 본원에 전문이 참고로 인용되어 있는 미국 특허 제 2,408,345 호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있는 펜테르민이다.

임의의 NPY 수용체 길항제가 본 발명의 조합 양태에서 제 2 성분으로 사용될 수 있다. NPY 수용체 길항제란 용어는 NPY 수용체와 상호작용하고 이들 수용체에서 뉴로펩티드 Y의 활성을 저해하며 비만을 포함한 섭식 장애와 같은 뉴로펩티드 Y와 관련된 장애를 치료하는데 유용하다. 상기 저해는 표준 분석법(예컨대, 국제 특허 공개 공보 제 WO 99/07703 호에 기술된 바와 같음)에 따라 당분야의 숙련가에게 의해 용이하게 결정된다. 또한, 하기 기술되고 참고로 인용되어 있는 화합물은 NPY 수용체 길항제이나, 다른 NPY 수용체 길항제가 당분야의 숙련가에게 공지될 것이다. 국제 특허 공개 공보 제 WO 99/07703 호(본원에 전문이 참고로 인용되어 있음)는 뉴로펩티드 Y 수용체 길항제로 특정한 4-아미노피롤(3,2-d)피리미딘을 개시하고 있다. 1996년 5월 17일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/14307 호; 1996년 12월 19일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/40660 호; 국제 특허 공개 공보 제 WO 98/03492 호; 국제 특허 공개 공보 제 WO 98/03494 호; 국제 특허 공개 공보 제 WO 98/03493 호; 1996년 5월 17일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/14307 호; 1996년 12월 19일자로 공개된 국제 특허 공개 공보 제 WO 96/40660 호; (기술내용이 본원에 전문이 참고로 인용되어 있음)는 뉴로펩티드 Y 특이적 리간드로 유용한 치환된 벤질아민 유도체와 같은 추가적인 화합물을 개시하고 있다.

조합 치료 처치에서, 본 발명의 화합물 및 다른 약물 치료 둘다를 통상적인 방법에 의해 포유동물(예컨대, 인간, 남성 또는 여성)에 투여한다. 당분야의 숙련가에게 인지된 바와 같이, 조합 치료 처치에서 환자에게 투여될 치료 효과량의 본 발명의 화합물 및 다른 약물 치료는 원하는 생물학적 활성, 환자의 증상, 및 약물에 대한 내성을 포함한(이에 제한되는 것은 없음) 다양한 인자에 의존할 것이다.

예를 들면, 본 발명의 제 2 화합물은, 포유동물에 투여되는 경우, 약 0.01 내지 약 50mg/kg/일의 체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10mg/kg/일의 체중으로 단독으로 또는 분배된 투여량으로 투여된다. 특정하게는, 본 발명의 제 2 화합물이 (1) 시부트라민인 경우, 시부트라민의 투여량은 약 0.01 내지 약 30mg/kg/일의 체중, 바람직하게는 약 1.0 내지 약 1mg/kg/일의 체중이고; (2) 텍스펜플루라민인 경우, 텍스펜플루라민의 투여량은 약 0.01 내지 약 30mg/kg/일의 체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1mg/kg/일의 체중이고; (3) 브로모크립틴인 경우, 브로모크립틴의 투여량은 약 0.01 내지 약 10mg/kg/일의 체중, 바람직하게는 0.1 내지 약 10mg/kg/일의 체중이고; (4) 펜테르민인 경우, 펜테르민의 투여량은 약 0.01 내지 약 10mg/kg/일의 체중, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 1mg/kg/일의 체중이다. 또한, 예를 들면, 상기 주지된 바와 같이, 본 발명의 활성을 위해 효과량인 알도스 리덕타제 저해제를 본 발명의 제 2 화합물로 사용할 수 있다. 전형적으로, 효과적인 투여량의 본 발명의 알도스 리덕타제 저해제는 단독으로 또는 분배된 투여량으로 약 0.1 내지 약 100mg/kg/일, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20mg/kg/일의 범위이다.

상기 주지된 바와 같이, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는 희석제와의 혼합물에서 합해져 포유동물, 및 보다 바람직하게는 인간인 환자에서 본원에 주지된 생물학적 증상 또는 질환을 치료하는데 유용한 약학 조성물을 제공할 수 있다. 이들 약학 조성물에 사용된 특정한 담체, 베히클 또는 희석제는 원하는 투여형에 따라 다양한 형태, 예를 들면, 복강내, 경구, 국소, 좌약 또는 비경구로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물, 이성질체, 전구약물 및 염이 임의의 통상적인 투여형, 예를 들면, 경구, 비경구, 직장 또는 경피 투여형으로 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다.

경구 투여를 위해서, 약학 조성물은 용액, 현탁액, 정제, 알약, 캡슐, 산제 등의 형태를 취할 수 있다. 소듐 시트레이트, 탄산칼슘 및 인산칼슘과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제는 전분, 바람직하게는 감자 또는 타피오카 전분과 같은 다양한 붕해제 및 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께인 특정한 착체 실리케이트와 함께 사용한다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 붕해제가 종종 정제 목적을 위해 매우 유용하다. 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로 사용되며, 이러한 관계에서 바람직한 물질은 락토스 또는 유당 이외에 고분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여용으로 바람직한 경우, 본 발명의 화합물, 전구약물 및 약학적으로 허용가능한 염을 다양한 감미제, 조미제, 착색제, 유화제 및/또는 현탁제 뿐만 아니라 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린 및 이의 다양한 혼합물과 합해질 수 있다.

이들의 투여 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 본 발명의 약학 조성물에서 가장 유리한 경구 투여형을 나타낸다.

비경구 투여 목적을 위해서, 참깨유 또는 땅콩유 또는 수성 폴리프로필렌 글리콜중의 용액을 사용할 수 있을 뿐만 아니라 상응하는 수용성 염의 멸균 수용액을 사용할 수 있다. 상기 수용액은 필요한 경우 적합하게 완충될 수 있으며, 액체 희석제를 우선 충분한 식염수 또는 글루코스를 사용하여 등장성이 되도록 한다. 이들 수용액이 특히 복강내, 근육내, 피하 및 정맥내 주사 목적에 적합하다. 이들 관계에서, 사용된 멸균 수성 매질은 당분야의 숙련자에게 공지되어 있는 표준 기법에 의해 용이하게 획득될 수 있다.

경피(예컨대, 국소) 투여 목적을 위해서, 희석된 멸균 수용액 또는 부분 수용액(통상적으로 약 0.1 내지 5%의 농도), 다르게는 상기 비경구 용액과 유사한 희석된 멸균 수용액 또는 부분 수용액을 제조한다.

국소 투여를 위해서, 본 발명의 화합물은 연고 또는 크림과 같은 부드러운 보습 베이스(base)를 사용하여 배합될 수 있다. 적합한 연고 베이스의 예로는 바셀린, 휘발성 실리콘을 더한 바셀린, 라놀린, 및 유중수적형(water in oil) 유화제가 포함된다.

특정량의 활성 성분을 갖는 다양한 약학 조성물을 제조하는 방법이 당분야에 공지되어 있거나 또는 본 개시내용의 분야에서 자명할 것이다. 약학 조성물을 제조하는 방법의 예를 위해 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975)]을 참조할 수 있다.

본 발명의 약학 조성물 및 화합물, 이성질체, 전구약물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염이 약 0.1 μ g/kg의 체중 내지 약 500mg/kg의 체중, 보다 특정하게는 약 1 μ g/kg의 체중 내지 약 250mg/kg의 체중, 및 가장 특정하게는 약 2 μ g/kg 내지 약 100mg/kg의 체중인 치료 효과량의 상기 화합물, 전구약물 또는 이의 염에서 투여 단위(예컨대, 정제, 캡슐 등)의 형태로 투여될 것이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 약 0.1 내지 약 500mg/kg의 체중, 및 가장 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50mg/kg의 체중의 양으로 투여될 것이다. 당분야의 숙련자에 의해 인지된 바와 같이, 환자에게 투여될 본 발명에 따른 약학 조성물의 특정한 양은 원하는 생물학적 활성, 환자의 증상 및 약물의 내성을 포함한(이에 제한되지 않는) 다양한 인자에 따를 것이다.

본 발명은 별도로 투여될 수 있는 활성 성분과 혼합물로 본원에 기술된 질환/증상을 치료하는데 관한 양태를 포함하며, 또한 본 발명은 키트 형태로 별도의 약학 조성물을 합하는 것에 관한 것이다. 키트는 2개의 별도의 약학 조성물을 포함한다: 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이의 전구약물 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구체의 염 및 상기 기술된 바와 같은 제 2 화합물. 키트는 분배된 병 또는 분배된 호일 파켓과 같은 용기를 포함한다. 전형적으로 키트는 별도의 성분을 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 키트 형태는 바람직하게는 별도의 성분이 상이한 투여형(예컨대, 경구 및 비경구)으로, 상이한 투여 간격으로 투여되는 경우, 또는 혼합물의 개별적인 성분의 적정이 처방 의사에 의해 요구되는 경우 특히 유리하다.

상기 키트의 예는 소위 블리스터팩(blister pack)이다. 블리스터팩은 포장 산업에 잘 알려져 있고 약학 단위 투여형(정제, 캡슐 등)의 포장에 광범위하게 사용된다. 블리스터팩은 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질인 호일로 피복된 비교적 강성인 물질의 시이트로 일반적으로 구성된다. 포장 절차 동안, 오목부가 플라스틱 호일에 형성된다. 오목부는 포장될 정제 또는 캡슐의 크기 및 형태를 갖는다. 다음으로, 정제 또는 캡슐을 오목부에 위치시키고 비교적 강성인 물질의 시이트를 오목부가 형성된 방향에 대항하는 호일면에서 플라스틱 호일에 대해 밀봉시킨다. 결과적으로, 정제 또는 캡슐이 플라스틱 호일 및 시이트 사이의 오목부내에 밀봉된다. 바람직하게는, 시이트의 강도는 정제 또는 캡슐이 오목부에 손으로 압력을 가하고, 이에 의해 오목부의 위치에서 시이트에 개구가 형성됨으로써 블리스트팩으로부터 제거될 수 있다. 정제 또는 캡슐은 상기 개구를 통해 제거될 수 있다.

예를 들면 정제 또는 캡슐 다음에 숫자 형태로 이에 의해 숫자가 특정된 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 양생법 날짜에 상응하도록 하는 기억 보조물을 키트상에 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 상기 기억 보조물의 또다른 예는 카드상에 인쇄된 달력으로, 예를 들면, "제 1 주, 월요일, 화요일,... 등... 제 2 주, 월요일, 화요일,..." 등이다. 다른 다양한 기억 보조물이 용이하게 자명할 것이다. "일일 투여량"은 주어진 날에 섭취될 단일 정제 또는 캡슐 또는 수개의 알약 또는 캡슐일 수 있다. 또한, 일일 투여량의 화학식 I의 화합물(또는 이의 이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염)은 제 2 화합물의 일일 투여량이 수개의 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있는 반면 한 개의 정제 또는 캡슐로 구성될 수 있고, 이와 상반될 수 있다. 기억 보조물은 이를 반영하여야 한다.

본 발명의 또다른 양태에서, 일일 투여량을 분배하기 위해 고안된 분배기가 이들의 의도된 용도를 위해 제공된다. 바람직하게는, 분배기는 기억 보조물이 장착되어 양생법과의 일치성을 더욱 촉진시킨다. 상기 기억 보조물의 예는 분배된 일일 투여량의 숫자를 지시하는 기계적 계수기이다. 상기 기억 보조물의 또다른 예는 액정 판독기 또는 예를 들면, 일일 투여량이 마지막으로 섭취된 날짜를 판독하고/판독하거나 다음 투여량이 섭취될 날짜를 기억시키는 청각적 기억 신호기가 장착된 배터리 구동 마이크로칩 기억물이다.

하기 단락은 인간이 아닌 동물에 유용한 예시적인 제제, 투여물 등을 기술하고 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들면 주사에 의해 경구적으로 또는 비경구적으로 효과를 나타낼 수 있다. 일정량의 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염이 투여되어 치료 효과량의 투여량, 일반적으로는 포유동물에 경구적으로 투여되는 경우 0.01 내지 500mg/kg의 체중, 바람직하게는 0.1 내지 50mg/kg의 체중이 투여된다. 통상적으로는, 약품을 음료에 담아 치료 투여량의 약제가 일일 물 공급과 함께 섭취되도록 한다. 약제는 음료에, 바람직하게는, 액체, 수용성 농축물(예컨대, 수용성 염의 수용액)의 형태에 직접 계량해 넣을 수 있다. 통상적으로, 활성 성분은, 예를 들면 동물 사료 보충물의 형태 또는 이와 같이 사료에 직접 첨가될 수 있으며, 이는 예비혼합물 또는 농축물로 지칭된다. 담체내 치료제의 예비혼합물 또는 농축물이 사료내 약제의 함유물로 보다 일반적으로 사용된다. 적합한 담체는 액체 또는 고체, 바람직

하계는, 예를 들어, 물, 알파파 먹이와 같은 다양한 먹이, 대두 먹이, 목화씨유 먹이, 아마씨유 먹이, 옥수수 속대 먹이 및 옥수수 먹이, 당밀, 우레아, 뼈가루, 및 가금류 사료에서 통상적으로 사용되는 바와 같은 미네랄 혼합물이다. 특히 효과적인 담체는 개별적인 동물 사료 그 자체인데, 즉, 소량의 상기 사료이다. 담체는 예비혼합물이 블렌딩되는 최종 사료에서 활성 물질의 분산이 균질하게 되도록 촉진시킨다. 예비혼합물, 및 후속적으로 사료에 화합물을 완전히 블렌딩하는 것이 중요하다. 이러한 양태에서, 약제는 대두유, 옥수수유, 목화씨유 등과 같은 적합한 오일성 베히클, 또는 휘발성 유기 용매중에서 분산되거나 용해될 수 있고, 그 후 담체와 블렌딩된다. 최종 사료내 약제의 양을 적당한 비율의 예비혼합물과 사료를 블렌딩함으로써 원하는 수치의 치료제를 수득할 수 있기 때문에 농축물내 활성 물질의 비율이 광범위하게 다양할 수 있음을 알아야 한다.

고효능 농축물은 상기 기술된 바와 같은 대두유 먹이 및 다른 먹이와 같은 단백질성 담체를 사용하여 사료 제조자에 의해 블렌딩되어 동물에 직접 공급하기에 적합한 농축된 보충물을 제공할 수 있다. 상기 예에서, 동물은 통상적인 식이를 소비하는 것이 허용된다. 다르게는, 상기 농축된 보충물을 사료에 직접 첨가하여 본 발명에 따른 치료 효과량의 화합물을 함유하는 영양학적으로 균형잡힌 최종 사료를 제공한다. 혼합물을 트윈 쉘 블렌더와 같은 표준 방법에 의해 완전히 블렌딩하여 균질성을 확실히 한다.

보충물이 사료를 위한 상부 드레싱으로 사용되는 경우, 드레싱된 사료의 상부를 가로질러 활성 물질이 균질하게 분산되도록 하는 것을 돕는다.

본 발명은 수개의 장점이 되는 수의학적 특성을 갖는다. 애완 동물을 마르게 하거나 원하지 않는 지방질을 제거하기를 바라는 애완 동물 소유자 또는 수의사를 위해서, 본 발명은 이를 통해 달성될 수 있는 수단을 제공한다. 가금류 및 돼지 사육자들은 본 발명의 방법을 사용하여 육류 산업에서 보다 높은 가격이 측정되는 살코기의 동물을 수득한다.

살코기 침전을 증가시키고 지방에 대한 살코기의 비율을 증가시키기 위해 효과적인 음료 및 사료는 일반적으로 본 발명의 화합물을 충분한량의 동물 사료와 혼합하여 사료 또는 물중에 약 10^{-3} 내지 500ppm의 화합물을 혼합함에 의해 제조된다.

바람직하게 약물 투여된 돼지, 소, 양 및 염소 사료는 일반적으로 사료 1톤 당 1 내지 400g의 활성 성분을 함유하며, 이들 동물에 대한 적정량은 사료 1톤 당 약 50 내지 300g이다.

고양이 및 개와 같은 가축 애완 동물의 바람직한 사료는 통상적으로 사료 1톤 당 약 1 내지 400g, 바람직하게는 10 내지 400g의 활성 성분을 함유한다.

동물에 비경구 투여하기 위해서, 본 발명의 화합물은 페이스트 또는 펠렛의 형태로 제조될 수 있거나 통상적으로 동물의 머리 또는 귀 피부 밑에서 이식물로 투여될 수 있으며, 이는 살코기 침전의 증가 및 지방에 대한 살코기의 비율이 증가되도록 한다.

일반적으로, 비경구 투여는 동물에 0.01 내지 500mg/kg/일의 체중의 활성 성분을 동물에 제공하기 위한 충분한량의 본 발명의 화합물의 주사를 포함한다. 가금류, 돼지, 소, 양, 염소 및 가정에서 기르는 애완 동물을 위해 바람직한 투여량은 0.1 내지 50mg/kg/일의 체중의 활성 성분이다.

페이스트 제제는 땅콩유, 참깨유, 옥수수유 등과 같은 약학적으로 허용가능한 오일중에 활성 성분을 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물을 카보왁스, 카누바 왁스 등과 같은 희석제, 및 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트와 같은 윤활제와 혼합하여 제조될 수 있는 효과량의 본 발명의 화합물을 함유하는 펠렛이 펠렛화 과정을 개선시키기 위해 첨가될 수 있다.

또한, 하나 이상의 펠렛이 동물에 투여되어 살코기 침전을 증가시키고 원하는 지방 대 살코기의 비율을 개선시킬 바람직한 투여 수치를 달성함이 알려져 있다. 더욱이, 동물 체내에서 적당한 약물 수치를 유지하도록 하기 위해 동물 처치 기간 동안 이식물을 정기적으로 제조할 수 있음이 발견되었다.

본 발명의 화합물의 활성이 하기 기술된 하나 이상의 분석법에 의해 설명된다:

다음은 글루코코르티코이드 수용체 길항제/작용제를 확인하기 위한 분석법의 기술내용이다: 내생성 인간 글루코코르티코이드 수용체를 함유하는 HeLa 세포를 표준 방법에 의해 생성된 3×GRE - 루시퍼라제 플라스미드 및 네오마이신 내성을 갖는 플라스미드로 형질감염한다. 신규한 글루코코르티코이드 반응성 세포주가 생성되고 특성화된다. HeLa - GRE9로 명명된 상기와 같은 하나의 세포주가 글루코코르티코이드 수용체에서 화합물의 활성을 결정하는데 사용된다. 세포는 활성탄으로 제거된 혈청에서 유지되고 공지되어 있는 글루코코르티코이드 수용체 작용제(즉, 덱사메타손, 하이드로코르티손)이 부재하거나 존재하는 상태에서 24 이하의 시간 동안 다양한 농도(10^{-12} 내지 10^{-5})의 시험 화합물로 처리하기 하루 전에 96 - 웰 미세적정 플레이트에 옮긴다. 처리는 삼중으로 수행된다. 세포 용해질을 제조하고 루시퍼라제 활성을 광도계를 사용하여 결정한다. 작용제 활성을 시험 화합물로 처리된 세포로부터의 루시퍼라제 활성을 작용제 덱사메타손으로 처리된 세포와 비교함으로써 평가된다. 길항제 활성은 시험 화합물이 부재하거나 존재하는 상태에서 EC_{50} 농도의 덱사메타손의 루시퍼라제 활성을 비교함으로써 평가된다. 덱사메타손의 EC_{50} (최대 반응의 50%를 나타내는 농도)이 투여 반응 곡선으로부터 계산된다.

다음은 Sf9 세포에서 발현되는 인간 II형 글루코코르티코이드 수용체의 경쟁 저해 결합을 측정하기 위한 분석법의 기술 내용이다:

결합 방법: 리간드로 ^3H - 덱사메타손을 갖는 Sf9 세포에서 발현되는 인간 글루코코르티코이드 수용체를 사용하여 결합 치환 분석법으로 화합물을 시험한다. 인간 글루코코르티코이드 수용체는 문헌[Mol. Endocrinology 4: 209, 1990]에 기술된 바와 같이 Sf9 세포에서 발현된다. 1 l 통으로부터 인간 GR 수용체를 발현하는 Sf9 세포를 함유하는 펠렛을 50mg/ml의 류페틴을 함유하는 40μl의 20mM의 AEBSF 스톡[캘바이오켄(Calbiochem), 미국 캘리포니아 라줄라 소재]으로 용해시키고 40ml의 균질화 완충액을 첨가한다. 적당한 부피의 분석 완충액중에서 시험 화합물, 시험 화합물 베히클(총 계수를 위함) 또는 과량의 덱사메타손($7\mu M$ 의 비방사능, 비특이적 결합을 결정하기 위함)의 존재하에서 200μg의 Sf9 용해질 단백질, $6.9nM$ ^3H - 덱사메타손[아머샴(Amersham), 미국 일리노이주 알링턴 하이츠 소재]를 함유하는 130μl의 최종 부피로 96 - 웰 폴리프로필렌 플레이트에서 분석을 수행한다. 모든 화합물은 6개의 농도에서 이중(농도 범위는 0.1 내지 30nM 또는 3 내지 1000nM임)으로 시험된다. 시험 화합물을 70%의 EtOH를 함유하는 100%의 DMSO중의 25mM 스톡으로부터 희석하고 2μl의 부피로 첨가한다. 일단 모두 첨가한 후 플레이트를 진탕하고 밀봉 테이프로 밀봉하고 4°C에서 밤새 배양한다.

밤새 배양한 후, 결합되지 않은 계수를 다음과 같은 텍스트란으로 피복된 활성탄으로 제거한다: 75μl의 텍스트란으로 피복된 활성탄(5.0g의 활성화된 활성탄, 분석 완충액으로 100ml의 부피로 조절된 0.5g의 텍스트란)을 첨가하고, 플레이트를 진탕하고 4°C에서 5분 동안 항온배양한다. 이어서 플레이트를 15분 동안 최고 속도에서 냉각된 벤치탑 원심분리기에서 원심분리한다. 각각의 웰로부터의 100μl의 상청액을 200μl의 섬광 각테일을 갖는 96 - 웰 PET 플레이트에 위치시키고 베타 계수기 상에서 계수한다[1450 마이크로베타 트릴룩스(1450 MicroBeta Trilux), 핀란드 투르쿠 왈락 소재].

자료 분석: 비특이적 결합을 공제한 후, 계수 결합을 총 계수의 %로 표현한다. 시험 화합물에 대한 농도 반응은 S자 곡선에 일치하여 IC_{50} (결합 계수의 50%를 나타내는 화합물의 농도)을 결정한다.

시약: 분석 완충액: 100ml 부피 물중의 2.0ml의 1M 트리스(Tris), 0.2ml의 0.5mM EDTA, 77.1mg의 DTT, 0.243g의 소듐 몰리브데이트; 균질화 완충액: 100ml 부피의 물중의 2.0ml의 0.5M K_2HPO_4 (pH 7.6), 20μl의 0.5M EDTA (pH 8.0), 77.1mg의 DTT, 0.486g의 소듐 몰리브데이트.

다음은 수용체 선택성을 측정하기 위한 분석법의 기술내용이다:

내생성 인간 프로게스테론 및 미네랄로코르티코이드 수용체를 함유하는 ATCC로부터의 T47D 세포를 리포펙타민 플러스[Lipofectamine Plus; 집코 디알엘(GIBCO - DRL), 미국 메릴랜드주, 게이처스부르크 소재]를 사용하여 $3 \times \text{GRE}$ - 루시퍼라제로 일시적으로 형질감염한다. 형질감염 24시간 후 세포를 활성탄으로 제거된 혈청에서 유지하고 96 - 웰 미세정적 플레이트로 옮긴다. 다음날, 세포를 공지된 프로게스테론 수용체 작용제(프로게스테론) 및 공지된 미네랄로코르티코이드 수용체 작용제(알도스테론)가 부재하거나 존재하는 상태에서 다양한 농도(10^{-12} 내지 10^{-5})의 시험 화합물로 24시간 이하로 처리한다. 처리는 삼중으로 수행된다. 세포 용해질을 제조하고 루시퍼라제 활성을 광도계를 사용하여 결정한다. 작용제 활성을 화합물 단독으로 처리된 세포로부터의 루시퍼라제 활성을 작용제 프로게스테론 또는 알도스테론중 하나로 처리된 세포와 비교함으로써 평가한다. 길항제 활성은 화합물이 부재하거나 존재하는 상태에서 프로게스테론 또는 알도스테론의 EC_{50} 농도의 루시퍼라제 활성을 비교함으로써 평가한다. 프로게스테론 및 알도스테론의 EC_{50} (최대 반응의 50%를 나타내는 농도)을 투여 반응 곡선으로부터 계산한다.

다음은 항당뇨병 및 항비만 활성을 결정하기 위한 분석법의 기술내용이다: 비만하고 당뇨병이 있는 ob/ob 마우스를 화합물의 항당뇨병 및 항비만 활성을 평가하기 위해 사용한다. 6 내지 10주령의 ob/ob 수컷 마우스[잭슨 랩스(Jackson Labs), 미국 메인주 바 하버 소재]에 시험 화합물을 2 내지 10일 동안 투여한다. 안와(眼窩) 블리딩에 의해 수득된 시료로부터 글루코스를 측정함으로써 혈장 글루코스 수치를 결정한다. 글루코스는 애보트 오토애널라이저[Abbott Auto analyzer; 애보트 인코포레이티드(Abott, Inc.), 미국 일리노이주 애보트 파크 소재]를 사용하여 정량한다. 사료 섭취는 차이를 나타내는 체중에 의해 매일을 기준으로 모니터링한다.

다음은 인식이 있는 래트에서 간 티로신 아미노 트랜스퍼라제(TAT; tyrosine amino transferase)의 글루코코르티코이드 작용제 도입을 저해하기 위한 화합물의 능력을 측정하기 위한 분석법의 기술내용이다:

동물: 약 90g의 수컷 스프라그 다울레이(Sprague Dawley) 래트[찰스 리버(Charles River), 미국 매사추세츠 윌밍톤 소재; 선별 전 1주일 이상에서 부신을 손상시키지 않거나 또는 부신을 해부함]를 사용한다. 선별에서 사용하기 7 내지 10일 전 표준 조건하에서 래트를 사육한다.

실험 방법: 래트(통상적으로 처치군마다 3마리)를 시험 화합물, 베히클 또는 양성 대조군(Ru486)을 사용하여 복강내, 경구내, 피하내 또는 정맥내(꼬리 정맥) 중 하나로 투여한다. 시험 화합물을 위한 투여 베히클은 전형적으로 하기중 하나이다: 100%의 PEG 400, 물중 0.25%의 메틸 셀룰로즈, 70%의 에탄올 또는 0.1N HCl 및 화합물을 10 내지 125mg/kg의 범위의 투여량으로 시험한다. 화합물을 1.0ml/100g의 체중(경구 투여) 또는 1.0ml/100g의 체중(다른 투여 경로)의 부피로 투여한다. 시험 화합물의 투여 10분 후, 래트에 덱사메타손(0.30mg/kg, 복강내, 0.1ml/100g의 부피) 또는 베히클을 주사한다. 덱사메타손 투여 용액을 제조하기 위해서, 덱사메타손[시그마(Sigma), 미국 미조리주 세인트 루이스 소재]를 100%의 에탄올에 용해시키고 물로 희석시킨다(최종: 10%의 에탄올: 90%의 물, 부피:부피). 베히클 - 베히클, 베히클 - 덱사메타손, 및 Ru486 - 덱사메타손으로 처리한 군이 각 선별에 포함된다. 덱사메타손만으로 처리한 군에 대해 화합물을 시험한다. 래트에 덱사메타손을 주사한 3시간 후, 래트를 단두하여 희생시킨다. 간(0.3g) 시료를 절제하고 2.7ml의 빙냉 완충액에 위치시키고 폴리트론으로 균질화한다. 사이토졸을 수득하기 위해서, 간 균질물을 105,000g에서 60분 동안 원심분리하고 상청액을 분석할때까지 -80°C 에서 저장한다. 그라너(Granner) 및 톰킨스(Tomkins)의 문헌[Methods in Enzymology 17A: 633 - 637, 1970]의 방법 및 8 내지 10분의 반응 시간을 사용하여 105,000g의 상청액을 1:20을 희석시킨 100 μl 상에서 TAT를 분석한다. TAT 활성은 μmol 의 생성물/분/g의 간으로 나타낸다.

해석: PLSD(protected least significant difference)로 인한 분석을 포함한 다양성 분석(ANONVA)을 사용함으로써 처치 자료를 분석한다. 덱사메타손 투여 전 화합물로 예비처리된 군에서의 TAT 활성이 베히클 - 덱사메타손 처리된 군에서의 TAT 활성에 비해 상당히 감소되는 경우($P < 0.05$) 이 시험에서 화합물은 활성이 있는 것으로 사료된다.

다음은 염증 반응 동안 상승조절된 2개의 전형적인 유전자상에서의 화합물의 효과를 결정하기 위한 분석법의 기술내용이다. 이 분석법에서, 인간 연골 육종 세포에서 MMP-1(Matrix Metalloproteinase-1) 및 IL-8(Interleukin-8) 생산으로 유도된 IL-1(Interleukin-1)의 글루코코르티코이드 저해가 다음과 같이 수행된다: 12 계대 내지 19 계대의 SW1353 인간 연골 육종 세포(ATCC에서 취득됨)를 96웰 포맷 분석법에서 사용한다. 세포를 10%의 태아 소 혈청을 포함하는 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium) 중에서 96웰 플레이트에 가득하게 플레이팅하고 37°C, 5%의 CO₂에서 항온배양한다. 24시간 후, 혈청을 함유하는 배지를 제거하고 1mg/ℓ의 인슐린, 2g/ℓ의 락트알부민 하이드로실레이트, 및 0.5mg/ℓ의 아스코르브산을 함유하는 200μℓ/웰의 DMEM으로 치환하고 37°C, 5%의 CO₂에서 다시 항온배양시킨다. 다음날 아침, 혈청이 없는 배지를 제거하고 +/- 20ng/ml의 1L-1 베타, +/- 5nM 덱사메타손, +/- 화합물을 함유하는 신선한 혈청이 없는 150μℓ/웰의 배지로 치환한다. 모든 조건은 96웰 플레이트의 내부 60웰만을 사용하여 삼중으로 완결된다. 플레이트의 웰을 둘러싸는 외부는 200μℓ의 혈청이 없는 DMEM을 함유한다. 플레이트를 37°C, 5%의 CO₂에서 항온배양한다. 1L-1을 첨가하고 24시간 후, 각 웰로부터의 25μℓ의 시료를 IL-8 생산 분석을 위한 멸균 조건하에서 제거한다. 시료를 분석때까지 -20°C에서 저장한다. RD5P 캘리브레이터 딜루언트(Calibrator Diluent)내에서 60배 희석된 시료상에서 R&D 시스템스(D8050)제 퀀티카인(Quantikine) 인간 IL-8 ELISA 키트를 제조자의 방법에 따라 사용하여 IL-8 생산을 평가한다. 처리되지 않은 세포로부터 평균 시그널(signal)을 뺀 후 삼중 시료 각각의 평균에 대해 평균 IL-1 대조군 퍼센트를 결정한다. IC₅₀을 저해제 농도에 대한 대조군 퍼센트의 로그 직선 플롯으로부터 결정한다. IL-1 첨가 72시간 후, 나머지 배지를 제거하고 MMP-1 생산 분석때까지 -20°C에서 저장한다. MMP-1 생산을 제조자 방법에 따라 100μℓ의 니트 시료상에서 아머삼(RPN2610)제 바이오-트랙(Bio-Tra k) MMP-1 ELISA 키트를 통해 평가한다.

처리되지 않은 세포로부터 평균 시그널을 뺀 후 각 삼중 시료의 평균으로부터 평균 IL-1 대조군 퍼센트를 결정한다. IC₅₀을 저해제 농도 대 대조군 퍼센트의 로그 직선 플롯으로부터 결정한다. 덱사메타손은 IL-8 및 MMP-1 발현 둘다의 우수한 양성 대조군 저해제로 판명되었다(IC₅₀=5nM).

본 발명의 하기 화합물이 바람직하다:

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(4-피리디닐메틸)-,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(2-피리디닐메틸)-,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(3-피리디닐메틸)-,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

카바산,[2-(디메틸아미노)에틸]-,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-펜안트레닐 에스테르,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-피라지닐-,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(4-피리디닐메톡시)-,[2R-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(2-피리디닐메톡시)-,[2R-(2α,4aα,10aβ)]-;

2-펜안트렌카보니트릴,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,[4bS-(4bα,7α,8aβ)]-;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - 2 - (3, 3, 3 - 트리플루오로프로필) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - ;

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (3, 3, 3 - 트리플루오로프로필) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (3, 3, 3 - 트리플루오로프로필) - , (4bS, 7S, 8aR);

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - N - 3 - 피리디닐 - , (4bS, 7R, 8aR) - ;

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (트리플루오로메틸) - , (2R, 4aS, 10aR) - ; 및

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (트리플루오로메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - .

실시예

제조예 1

1 - 벤질 - 6 - 메톡시 - 3, 4 - 디하이드로 - 1H - 나프탈렌 - 2 - 온

1.5 l의 톨루엔중의 51g(0.289mol)의 화학식 A-1(이때, D는 C이고, R₁₀은 메톡시이고; R₁₄, R₁₅ 및 R₁₆은 각각 H임)의 6 - 메톡시 - 2 - 테트라론 및 24.2ml(0.289mol)의 피롤리딘을 딘 - 스타크(Dean - Stark) 트랩 상에서 밤새 환류 가열시켰다. 공비된 물을 제거한 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 오일로 농축시키고 725ml의 디옥산에 용해시켰다. 이 용액에 52ml(0.434mol)의 벤질 브로마이드를 첨가하고 생성된 용액을 밤새 환류 가열시켰다. 물(100ml)을 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 추가로 2시간 동안 환류 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 1N HCl 용액에 붓고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 H₂O 및 포화된 NaHCO₃로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 증발시켰다. 조질 생성물을 구배 용출액으로 헥산중의 10 내지 15%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 65.2g의 이 제조예의 표제 화합물을 황색 오일(85%)로 수득하였다.

IR (네트) 2937, 1712, 1500 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.41-2.59 (m, 3H), 2.76 (dt, 1H, J = 5.4, 15.5), 3.15-3.70 (m, 2H), 3.67 (t, 1H, J = 6.3), 3.77 (s, 3H), 6.67-6.70 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J = 8.1), 6.87-6.89 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.44, 38.19, 39.19, 54.13, 55.14, 112.11, 112.96, 126.30, 128.07, 128.26, 129.35, 129.53, 138.05, 138.20, 158.30, 212.41; MS m/z 267 (M+H)⁺.

제조예 2

1(R) - 벤질 - 6 - 메톡시 - 1(S) - (3 - 옥소 - 부틸) - 3,4 - 디하이드로 - 1H - 나프탈렌 - 2 - 온

100ml의 톨루엔중의 62g(0.23mol)의 제조예 1의 표제 생성물 및 28ml(0.23mol)의 새롭게 증류된 (S) - (-) - 알파 - 메틸 벤질아민을 딥 - 스타크 트랩 상에서 밤새 환류 가열시켰다. 공비된 물을 제거한 후, 이민 용액을 0°C까지 냉각시키고 21ml(0.26mol)의 새롭게 증류된 메틸비닐케톤을 용액에 점적하였다. 용액을 0°C에서 30분 동안 교반시킨 후, 40°C에서 밤새 가열시켰다. 반응 용액을 0°C까지 냉각시키고 17ml의 아세트산 및 14ml의 H₂O를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 가열되도록 한다. 용액을 H₂O에 붓고 EtOAc로 3회 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1N HCl, H₂O, 포화된 NaHCO₃로 세척한 후, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 증발시켰다. 조질 생성물을 구배 용출액으로 헥산중의 15 내지 35%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 48g의 이 제조예의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (ddd, 1H, J = 2.1, 4.5, 13), 1.97 (광범위한 s, 1H), 2.20 (dt, 1H, J = 4.5, 13), 2.59 (d, 1H, J = 6.6), 3.08 (d, 1H, J = 18), 3.16 (d, 1H, J = 16), 3.33 (dd, 1H, J = 6.6, 18), 3.62 (d, 1H, J = 16), 3.72 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, J = 2.5), 6.67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.8), 7.00-7.23 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.90, 32.79, 34.40, 38.43, 41.49, 53.51, 55.12, 58.47, 79.06, 112.05, 113.09, 125.37, 127.63, 127.69, 130.27, 132.21, 135.45, 138.65, 157.88, 213.49; MS m/z 337 (M+H)⁺, 319 (M-OH)⁺.

제조예 3

1(S) - 벤질 - 6 - 메톡시 - 1(S) - (3 - 옥소 - 부틸) - 3,4 - 디하이드로 - 1H - 나프탈렌 - 2 - 온

초기 이민 형성에서 (R) - (+) - 알파메틸 벤질아민을 사용하여 제조예 2와 유사한 방법을 사용하여 이 제조예의 표제 화합물을 제조하였다. 4.64g의 1 - 벤질 - 6 - 메톡시 - 3,4 - 디하이드로 - 1H - 나프탈렌 - 2 - 온으로 출발하여 3.58g의 이 제조예의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 2H), 1.64 (ddd, 1H, J = 2.1, 4.5, 13), 1.97 (광범위한 s, 1H), 2.20 (dt, 1H, J = 4.5, 13), 2.59 (d, 1H, J = 6.6), 3.08 (d, 1H, J = 18), 3.16 (d, 1H, J = 16), 3.33 (dd, 1H, J = 6.6, 18), 3.62 (d, 1H, J = 16), 3.72 (s, 3H), 6.57 (d, 1H, J = 2.5), 6.67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.8), 7.00-7.23 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 27.90, 32.79, 34.40, 38.43, 41.49, 53.51, 55.12, 58.47, 79.06, 112.05, 113.09, 125.37, 127.63, 127.69, 130.27, 132.21, 135.45, 138.65, 157.88, 213.49; MS m/z 337 (M+H)⁺, 319 (M-OH)⁺.

제조예 4

2(3H) - 펜안트렌온, 4a - [(4 - 이소프로필아미노페닐)메틸] - 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 -, (S) -

N₂ 분위기하에서 0.216ml의 AcOH, 3ml의 아세톤 및 3ml의 디클로로에탄중의 200mg의 제조예 18의 표제 화합물의 교반된 용액에 373mg의 NaBH(OAc)₃을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, NaHCO₃ (포화)로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 30%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 108mg의 이 제조예의 표제 화합물을 백색 분말(47%)로 수득하였다. MS m/z 362 (M+H)⁺.

제조예 5

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - , (4aS - 시스) -

50psi(약 3.3atm)의 H₂ 압력하에서 0.11ml의 포름알데히드(37%의 중량/중량)중 255mg의 제조예 19의 표제 생성물, 255mg의 5% Pd(OH)₂/C 및 10ml의 EtOH를 2일 동안 진탕시켰다. 혼합물을 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 핵산중의 2 내지 40%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 133g(48%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 450 (M+H)⁺.

제조예 6

1 - 나프탈렌프로판산, 1,2,3,4 - 테트라하이드로 - 6 - 메톡시 - 2 - 옥소 - 1 - (페닐메틸) - , 메틸 에스테르

N₂ 분위기하에서 - 15°C에서 30ml의 무수 MeOH중의 3.18g의 제조예 1의 표제 화합물 용액에 31ml의 0.5M의 NaOMe/MeOH를 첨가하였다. 1.5ml의 새롭게 증류된 메틸 아크릴레이트를 - 15°C에서 점적하는 동안 이 용액을 격렬하게 교반시켰다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시킨 후, 5분 동안 침전시켰다. 침전물을 여과로 수집하고 여액 압분을 MeOH로 세척하여 2g(52%)의 이 제조예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS m/z 353 (M+H)⁺.

제조예 7

1 - 나프탈렌프로판산, 1,2,3,4 - 테트라하이드로 - 6 - 메톡시 - 2 - 옥소 - 1 - (페닐메틸) -

8ml의 MeOH 및 10ml의 물중의 200mg의 제조예 6의 표제 생성물 및 92mg의 Na₂CO₃ 용액을 30분 동안 환류 가열시켰다. 혼합물을 냉각시키고 1N HCl 용액으로 대략 5로 pH를 조정하였다. NaCl을 첨가하여 포화된 용액을 제조하였다. 용액을 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 이 제조예의 표제 생성물을 98%의 수율로 백색 고체로 수득하였다. MS m/z 339 (M+H)⁺.

제조예 8

3H - 나프토[2,1 - b]피란 - 3 - 온, 1,2,4a,5,6,10b - 헥사하이드로 - 8 - 메톡시 - 10b - (페닐메틸) -

N₂ 분위기하에서 0°C에서 5ml의 에탄올중의 199mg의 제조예 7의 표제 화합물 용액에 67mg의 소듐 보로하이드리드를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 이어서 용액을 1N HCl 용액으로 pH를 1로 산성화하고 EtOAc(×3)로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 35%의 EtOAc를 사용하여 준비용 TLC SiO₂에 의해 정제하여 73mg(37%)의 이 제조예의 표제 화합물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 323 (M+H)⁺.

제조예 9

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - [4 - (t - 부틸디메틸실옥시메틸)페닐] - 2 - 프로페닐] - , [2R - (2α, 4aα (E), 10aβ)] -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 35에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

제조예 9a

카바산, 디메틸 - , 4b - [2 - 아세트알데하이드로] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4bα, 7α, 8aβ)] -

THF중의 4a(2H) - 펜안트렌아세트알데히드, 2 - (1 - 프로피닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - (1.5g)의 교반된 용액에 후속적으로 4 - 디메틸아미노피리딘(0.12g), 트리에틸아민(1.8g) 및 디메틸카바밀 클로라이드(1.6g)를 첨가하였다. 18시간 후, 이종 혼합물을 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(30 내지 50%의 에틸 아세테이트/헥산) 이 제조예의 표제 화합물을 무색 고체 2.3g로 수득하였다.

제조예 10

카바산, 디메틸 - , 4b - [2 - 하이드록시에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

테트라하이드로푸란(60ml)중의 제조예 9a의 표제 생성물(2.3g)의 냉각되고(-78°C) 교반된 용액에 사이클로헥산(8 ml)중의 디이소부틸알루미늄 하이드리드 1M 용액을 첨가하였다. 2.5시간 후, 반응물을 0.5M 나트륨 칼륨 타르트레이트로 급냉시키고 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 2상 혼합물을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고 합쳐진 추출물을 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 무색 발포체를 수득하였다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(50 내지 75%의 에틸 아세테이트/헥산)이 제조예의 표제 화합물을 무색 발포체 1.9g으로 수득하였다.

제조예 11

8 - R, Sa - 벤질 - 6 - 에톡시 - 3, 7, 8, 8a - 테트라하이드로 - 2H - 나프탈렌 - 1 - 온

톨루엔(100ml)중의 8 - R, Sa - 벤질 - 3, 4, 8, 8a - 테트라하이드로 - 2H, 7H - 나프탈렌 - 1, 6 - 디온(5.0g), 트리에틸오르토포르메이트(13ml), p - 톨루엔설폰산(200mg), 에탄올(1.5ml) 용액을 80°C에서 1.5시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 에틸 에테르로 희석시키고 1N NaOH, 물, 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 적색 오일을 수득하였다. 플로리실(Florisil; 등록상표)의 패드를 통해 여과시켜(20%의 에틸 에테르/헥산) 이 제조예의 표제 생성물을 적색 고체 5.7g으로 수득하였다.

제조예 12

(시스/트랜스) - 8 - R, Sa - 벤질 - 6 - 에톡시 - 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - 헥사하이드로 - 2H - 나프탈렌 - 1 - 온

1atm의 수소압에서 에탄올(56ml)중의 제조예 11의 표제 생성물(2g) 용액을 2%의 탄산스트로튬(0.2g) 상에서 4.5시간 동안 수소화하였다. 여과로 촉매를 제거한 후, 여액을 진공 농축시켜 이 제조예의 표제 생성물의 트랜스 및 시스 이성질체를 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여(0 내지 2%의 에틸 아세테이트/헥산) 분리하였다. 시스 이성질체(0.1 g)가 먼저 용출되었고 트랜스 이성질체(1.2g)가 우세하였다.

제조예 13

(트랜스) - 8 - R, Sa - 벤질 - 2 - 브로모 - 6 - 에톡시 - 3, 4, 4a, 5, 8, 8a - 헥사하이드로 - 2H - 나프탈렌 - 1 - 온

테트라하이드로푸란(9ml)중의 리튬 디이소프로피아미드[다이소프로필아민 (0.17ml) 및 n - 부틸리튬(0.42ml, 헥산중

2.5M)]의 냉각되고(0°C), 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(4mℓ)중의 (트랜스) - 8 - R,Sa - 벤질 - 6 - 에톡시 - 3,4,4a,5,8,8a - 헥사하이드로 - 2H - 나프탈렌 - 1 - 온(0.25g)의 용액을 첨가하였다. 30분 후, 용액을 - 78°C까지 냉각시키고 테트라하이드로푸란(9mℓ)중의 n - 브로모숙신이미드(0.2g) 용액을 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 급냉시키고 에틸 에테르로 추출하고 유기층을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(0 내지 1%의 에틸 아세테이트/헥산) 정제하여 이 제조예의 표제 화합물을 오일(200mg)로 수득하였다. 제조예 12의 표제 생성물의 시스 - 이성질체도 유사하게 반응시킬 수 있었다.

제조예 14

(트랜스) - 8a - 벤질 - 2 - 브로모 - 헥사하이드로 - 나프탈렌 - 1,6 - 디온

2.5%의 농축 황산 및 1%의 물을 함유하는 에탄올(8mℓ) 용액중의 제조예 13의 표제 화합물(0.15g)의 용액을 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸 에테르로 희석시키고 포화된 중탄산나트륨, 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 오일을 수득하였다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(15%의 에틸 아세테이트/헥산) 이 제조예의 표제 화합물을 무색 고체 53mg으로 수득하였다. 시스 - 이성질체를 유사하게 반응시켰다.

제조예 15

(트랜스) - 8 - R,Sa - 벤질 - 6 - 에톡시 - 1 - 옥소 - 1,2,3,4,4a,5,8,8a - 옥타하이드로 - 나프탈렌 - 2 - 카브알데히드

테트라하이드로푸란(8mℓ)중의 제조예 12의 표제 생성물의 트랜스 이성질체(2.1g) 및 에틸 포르메이트(2.2g)의 냉각되고(0°C), 교반된 용액에 포타슘 t - 부톡사이드(15.6mℓ, THF중 1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안, 실온에서 6시간 동안 유지시키고 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 이 제조예의 표제 화합물을 적색 오일 2.3g으로 수득하였다.

제조예 16

페놀,4 - [4 - (클로로에티닐) - 4 - 하이드록시 - 1 - (페닐메틸)사이클로헥실] -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 8에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 342 (M+1) ⁺.

제조예 17

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , (4aS - 시스)

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 7에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS; 323 (M+1) ⁺.

제조예 18

2(3H) - 펜안트렌온,4a - [(4 - 아미노페닐)메틸] - 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - , (S) -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 3에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 321 (M+1) ⁺.

제조예 19

2(1H) - 펜안트렌온,4a - [(3 - 아미노페닐)메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - , (4aS - 시스) -

이 제조예의 표제 화합물을 제조예 5에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 322 (M+1)⁺.

제조예 20

피리딘,3 - [[[(2R,4'aS,10'aR) - 3',4',4'a,9',10',10'a - 헥사하이드로 - 4'a - (페닐메틸)스피로[옥시란 - 2,2' (1'H) - 펜안트렌] - 7' - 일]옥시]메틸] -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 76에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 413 (M+1)⁺.

제조예 21

피리딘,3 - [[[(2R,4'aS,10'aR) - 3',4',4'a,9',10',10'a - 헥사하이드로 - 4'a - (페닐메틸)스피로[옥시란 - 2,2' - (1'H) - 펜안트렌] - 7' - 일]옥시]메틸] - 2 - 메틸 -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 76에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 427 (M+1)⁺.

제조예 22

피리딘,2 - [[[(2R,4'aS,10'aR) - 3',4',4'a,9',10',10'a - 헥사하이드로 - 4'a - (페닐메틸)스피로[옥시란 - 2,2' (1'H) - 펜안트렌] - 7' - 일]옥시]메틸] -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 76에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 413 (M+1)⁺.

실시예 1

2(3H) - 펜안트레온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 메톡시 - 4a - (페닐메틸) - , (S) -

100ml의 메탄올중의 48g(143mmol)의 제조예 2의 표제 생성물 및 71ml의 1M 소듐 메톡사이드 용액을 실온에서 15분 동안 교반시킨 후 75°C에서 3시간 동안 가열시켰다. 용액을 0°C까지 냉각시키고 8.2ml의 아세트산을 점적하고 용액을 오일로 농축시켰다. 오일을 EtOAc중에 용해시키고 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 증발시켰다. 조질 생성물을 구배 용출액으로 헥산중의 15 내지 35%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하여 44g의 2(3H) - 펜안트레온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 메톡시 - 4a - (페닐메틸) - , (S) - 를 회백색 분말(1 - 벤질 - 6 - 메톡시 - 3,4 - 디하이드로 - 1H - 나프탈렌 - 2온의 60%)로 수득하였다. EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 35g의 이 실시예의 표제 화합물을 백색의 결정질 고체로 수득하였다. 융점 101 내지 102°C ;

IR (니트) 1667, 1500 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃) 1.83-1.90 (m, 1H), 2.02 (dt, 1H, J = 5.5, 14), 2.27 (dt, 1H, J = 4.3, 14) 2.44-2.51 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 3H), 3.14 (d, 1H, J=13), 3.21 (d, 1H, J = 13), 3.78 (s 3H), 5.96 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, J = 2.6), 6.71 (d, 2H, J = 7.1), 6.77 (dd, 1H, J = 2.6, 8.7), 7.06-7.23 (m, 4H) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 30.71, 32.10, 34.62, 36.09, 43.62, 46.36, 55.20, 112.78, 112.84, 125.53, 126.68, 127.96, 128.12, 130.08, 133.01, 137.24, 137.28, 157.75, 169.16, 198.81; MS m/z 319 (M+H)⁺.

C₂₂ H₂₂ O₂ 에 대한 측정치: C, 82.99; H, 6.96; N, O. 실측치: C, 83.21; H, 7.08; N, <0.10.

실시예 2

2(3H) - 펜안트레온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 메톡시 - 4a - (페닐메틸) - , (R) -

이 제조예의 표제 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 3.53g의 제조예 3의 표제 화합물에서 출발하여 2.78g의 이 실시예의 표제 생성물을 회백색 분말(1 - 벤질 - 6 - 메톡시 - 3,4 - 디하이드로 - 1H - 나프탈렌 - 2 - 온의 51%)을 생성하였다. EtOAc/헥산으로부터 재결정화하여 2.15g의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 결정질 고체로 수득하였다. 모든 물리학적 상수는 실시예 1의 표제 생성물에 대해 보고된 바와 동일하였다. $C_{22}H_{22}O_2$ 에 대한 측정치: C, 82.99; H, 6.96; N, O. 실측치: C, 83.17; H, 7.13; N, <0.10.

실시예 3

2(3H) - 펜안트레온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (S) -

N_2 분위기하에서 -78°C에서 630ml의 디클로로메탄중의 40g(0.126mol)의 실시예 1의 표제 생성물(이는 실시예 1에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 46.5g(0.126mol)의 테트라부틸암모늄 요오다이드의 교반된 용액에 300ml의 메틸렌 클로라이드중의 1M 삼염화붕소를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1.5시간 동안 가온되도록 한 후, 과량의 얼음을 붓고 밤새 신속하게 교반시켰다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조 증발시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 20 내지 60%의 EtOAc를 사용하여 SiO_2 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 33.3g의 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 분말(87%)로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.81-2.00 (m, 2H), 2.26 (dt, 1H, J = 4.2, 13), 2.40 (dd, 1H, J = 4.5, 18), 2.53 (ddd, 1H, J = 1.7, 5.6, 14), 2.58-2.80 (m, 3H), 3.20 (d, 1H, J=13), 3.26 (d, 1H, J = 13), 5.92 (s, 1H), 6.45 (d, 1H, J = 2.5), 6.67 (dd, 1H, J = 2.5, 8.5), 6.76 (d, 2H, J = 6.6), 7.05-7.14 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 30.22, 32.03, 34.08, 36.04, 43.73, 45.97, 113.76, 113.91, 124.50, 126.25, 127.49, 127.94, 129.84, 131.86, 137.0, 137.71, 155.34, 171.73, 200.33; MS m/z 305 (M+H) $^+$.

실시예 4

2(3H) - 펜안트레온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (R) -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 3과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. 1.8g의 실시예 2의 표제 생성물에서 출발하여 1.3g의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체(75%)로 생성하였다. 모든 물리학적 상수는 실시예 3의 표제 생성물에 대해 보고된 바와 동일하였다.

실시예 5

2,7 - 펜안트렌디올,2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , (2R - 시스) - 및 2,7 - 펜안트렌디올,2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , (2S - 트랜스) -

0°C에서 프로핀 기체로 포화된 5ml의 THF의 교반된 용액에 4ml의 THF중의 0.5M 리튬 디이소프로필아미드를 첨가하고 생성된 혼합물을 질소 분위기하에서 20분 동안 교반시켰다. 2ml의 THF중의 50mg(0.16mmol)의 실시예 3의 표제 생성물 용액을 점적하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 염화암모늄을 첨가하고 반응물을 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 2 내지 4%의 아세톤을 사용하여 SiO_2 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 25mg(45%)의 이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 화합물(보다 높은 R_f) 및 5mg(9%)의 이 실시예에서 두번째로 나열된 표제 화합물을 수득하였다.

이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물의 물성은 다음과 같다:

^1H NMR (400 MHz, d_6 아세톤) δ 1.67 (s, 3H), 1.67-1.80 (m, 2H), 2.00-2.22 (m, 2H + d_6 아세톤), 2.26 (ddd, 1H, $J = 2.9, 4.2, 7.0$), 2.60-2.78 (m, 3H), 3.01 (d, 1H, $J = 13$), 3.05 (d, 1H, $J = 13$), 4.30 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, $J = 2.6$), 6.55 (dd, 1H, $J = 2.6, 8.5$), 6.67 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.76-6.80 (m, 2H), 7.08-7.13 (m, 3H), 8.06 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 아세톤) δ 2.5, 31.4, 33.3, 35.6, 41.8, 46.8, 54.8, 65.8, 77.8, 83.9, 113.1, 114.4, 126.0, 127.4, 127.7, 128.4, 130.6, 134.0, 137.2, 138.7, 141.1, 155.1; MS m/z 327 (M-OH) $^+$.

이 실시예에서 두 번째로 나열된 표제 생성물의 물성은 다음과 같다:

^1H NMR (400 MHz, d_6 아세톤) δ 1.77 (s, 3H), 1.77-2.30 (m, 5H + d_6 아세톤), 2.58-2.78 (m, 3H), 2.96 (d, 1H, $J = 13$), 3.02 (d, 1H, $J = 13$), 4.06 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.47 (d, 1H, $J = 2.3$), 6.56 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$), 6.78-6.82 (m, 3H), 7.10-7.14 (m, 3H), 8.03 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, d_6 아세톤) δ 2.5, 30.9, 31.6, 35.3, 41.9, 46.3, 54.6, 63.1, 76.8, 84.7, 113.1, 114.3, 126.0, 126.7, 127.4, 128.4, 130.5, 134.0, 137.3, 138.7, 142.3, 155.1; MS m/z 327 (M-OH) $^+$.

실시예 6

2(1H) - 펜안트레온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS - 트랜스) -

암모니아(1.5 l)를 -78°C인 드라이 아이스 환류 응축기 및 기계적 교반기가 장착된 둥근 바닥 플라스크에서 -78°C로 응축시켰다. 이 플라스크에 0.7g(99mmol)의 리튬 와이어를 첨가하면 용액이 어두운 청색이 되었다. 400ml의 1:1 디옥산:에테르중의 10g(32.8mmol)의 실시예 3의 표제 생성물 용액을 혼합물에 서서히 첨가하여 반응물이 어두운 청색을 유지하도록 하였다. 청색이 분산됨에 따라, 소량의 리튬 와이어를 혼합물에 첨가하면 청색이 재생되었다. 반응 혼합물에 첨가된 리튬 총량은 3.5g(495mmol)을 넘지 않았다. 10g의 실시예 3의 표제 생성물을 완전히 첨가한 후, 반응 혼합물을 추가적으로 30분 동안 교반시키고, 이어서 14g의 고체 염화암모늄을 첨가하면 청색이 즉시 분산됨이 관찰되었다. H_2O 를 혼합물에 첨가하고 EtOAc로 추출하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 조질 생성물을 구배 용출액으로 헥산중의 15 내지 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO_2 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 8.16g의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체(81%)로 수득하였다.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.52 (dt, 1H, $J = 4.5, 13$), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.90-2.15 (m, 2H), 2.27 (ddd, 1H, $J = 2.5, 3.7, 15$), 2.39 (dm, 1H, $J = 15$), 2.48 (ddd, 1H, $J = 2.0, 6.5, 13$), 2.72 (t, 1H, $J = 14$), 2.84 (d, 1H, $J = 13$), 2.89-3.01 (m, 3H), 3.22 (d, 1H, $J = 13$), 6.17 (d, 1H, $J = 8.5$), 6.24 (dd, 1H, $J = 2.5, 8.5$), 6.53 (d, 1H, $J = 2.5$), 6.65-6.68 (m, 1H), 7.04-7.13 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 27.9, 33.7, 34.8, 36.0, 37.6, 39.4, 43.6, 44.0, 111.3, 114.6, 125.7, 127.0, 127.9, 130.5, 133.4, 136.8, 138.0, 155.1, 212.7; MS m/z 307 (M+H) $^+$.

실시예 7

2(1H) - 펜안트레온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS - 시스) -

75ml의 에탄올 및 0.27ml의 2M KOH중의 1g(3.6mmol)의 실시예 3의 표제 생성물 용액에 0.15g의 10%의 Pd/C를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 p.s.i.(약 3atm)의 H₂ 기체하에서 4시간 동안 진탕시켰다. 아세트산(0.035ml)을 첨가한 후, 혼합물을 셀라이트(Celite; 등록상표)를 통해 여과하고 에탄올을 사용하여 셀라이트(등록상표)를 세척한 후 에탄올을 감압하에서 제거하였다. 생성된 잔사를 EtOAc 및 포화된 NaHCO₃ 사이에 분배하고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 조질 생성물을 용출액으로 헥산중의 25%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 947mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체(86%)로 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.52-1.60 (m, 1H), 1.87 (ddd, 1H, J = 4.8, 11, 14), 2.00-2.35 (m, 6H), 2.39 (dt, 1H, J = 5.2, 14), 2.69-2.92 (m, 2H), 2.96 (d, 1H, J = 13), 3.00 (d, 1H, J = 13), 6.56-6.58 (m, 2H), 6.88-6.92 (m, 3H), 7.13-7.15 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 23.7, 25.3, 34.7, 37.2, 39.6, 40.3, 42.8, 47.7, 113.1, 115.1, 127.3, 128.0, 130.5, 137.2, 137.8, 155.2, 213.9; MS m/z 307 (M+H)⁺.

실시예 8

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2α, 4aα, 10aβ)] - 및 2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2α, 4aβ, 10aα)] -

0°C에서 5ml의 THF중의 95mg의 시스 - 디클로로에틸렌(0.98mM)의 교반된 용액에 2.5ml의 THF중의 0.5M 리튬 디이소프로필아미드를 첨가하고 생성된 혼합물을 질소 분위기하에서 실온에서 30분 동안 가온시켰다. 0.65ml의 THF중의 30mg(0.098mmol)의 실시예 6의 표제 생성물 용액을 점적하고 반응 혼합물을 추가적으로 2시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 초기 정제하여 30mg의 옅은 갈색 고체를 수득하였다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 2 내지 4%의 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 추가적으로 정제하여 20mg(56%)의 이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물(보다 높은 R_f) 및 7.0mg(19%)의 이 실시예에서 두 번째로 나열된 표제 생성물(보다 낮은 R_f)을 백색 고체로 수득하였다. 이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물의 물성은 다음과 같다: 융점 230 내지 232°C(분해점);

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (mt, 1H, J = 14), 1.64-1.70 (m, 1H), 1.80-2.13 (m, 7H), 2.59 (d, 1H, J = 13), 2.93-2.97 (m, 3H), 6.13 (d, 1H, J = 8.5), 6.25 (dd, 1H, J = 2.6, 8.5), 6.54-6.57 (m, 3H), 7.00-7.07 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 25.5, 28.7, 31.8, 37.2, 40.52, 41.71, 43.43, 63.1, 70.7, 74.1, 112.4, 116.1, 126.8, 128.3, 138.9, 132.1, 136.2, 138.3, 139.5, 156.3; MS m/z 366 (M+H)⁺, 349 (M-OH)⁺.

이 실시예에서 두 번째로 나열된 표제 생성물의 물성은 다음과 같다: 융점 216 내지 219°C(분해점)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (mt, 1H, J = 14), 1.56-1.62 (m, 1H), 1.80-2.00 (m, 5H), 2.08 (mt, 1H, J = 13), 2.23 (dt, 1H, J = 3.8, 14), 2.59 (d, 1H, J = 13), 2.82-2.93 (m) and 2.95 (d, 1H, J = 13), 6.08 (d, 1H, J = 8.6), 6.20 (dd, 1H, J = 2.2, 8.6), 6.50 (d, 1H, J = 2.2), 6.54-6.56 (m, 2H), 7.03-7.06 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 25.4, 28.8, 28.9, 36.0, 36.7, 40.4, 42.5, 65.1, 67.3, 75.9, 112.3, 116.1, 126.8, 128.2, 128.8, 132.2, 136.3, 138.3, 139.7, 156.2; MS m/z 366 (M+H)⁺, 349 (M-OH)⁺.

실시예 9

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - 및 2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2S - (2 α ,4a β ,10a α)] -

0°C에서 프로핀 기체로 포화된 183mL의 THF중의 교반된 용액에 143mL의 THF중의 1M 리튬 디이소프로필아미드를 첨가하고 생성된 혼합물을 질소 분위기하에서 20분 동안 교반시켰다. 250mL의 THF중의 7.3g(23.8mmol)의 표제 생성물 용액을 점적하고 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 밤새 교반시켰다. 포화된 수성 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄중의 2 내지 4 %의 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.0g(49%)의 이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물(보다 높은 R_f) 및 2.4g(29%)의 이 실시예에서 두 번째로 나열된 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다.

이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물의 물성은 다음과 같다: 융점 227 내지 229°C(분해점);

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.42 (mt, 1H, J = 14), 1.61 (ddd, 1H, J = 3.4, 4.1, 8.8), 1.72 (s, 3H), 1.73-1.82 (m, 2H), 1.84-2.10 (m, 5H), 2.55 (d, 1H, J = 13), 2.83-2.93 (m) 및 2.94 (d, 3H, J = 13), 6.10 (d, 1H, J = 8.3), 6.23 (dd, 1H, J = 2.5, 8.4), 6.52-6.55 (m, 3H), 7.00-7.05 (m, 3H); ¹³C NMR (62 MHz, CD₃OD) δ 2.5, 24.1, 27.3, 30.5, 35.8, 36.1, 39.1, 40.2, 42.4, 68.9, 79.5, 82.3, 110.9, 114.7, 125.4, 126.8, 127.5, 130.7, 135.1, 136.9, 138.3, 154.8; MS *m/z* 346 (M+H)⁺, 329 (M-OH)⁺.

이 실시예에서 두 번째로 나열된 표제 생성물의 물성은 다음과 같다: 융점 222 내지 223°C(분해점)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.46 (mt, 1H, J = 14), 1.54-1.60 (m, 1H), 1.75-1.94 (m, 5H), 1.83 (s) (m, 8H), 2.08 (mt, 1H, J = 13), 2.20 (dt, 1H, J = 4, 14), 2.57 (d, 1H, J = 13), 2.88 (t, 2H, J = 8.7), 2.94 (d, 1H, J = 13), 6.08 (d, 1H, J = 8.3), 6.20 (dd, 1H, J = 2.4, 8.3), 6.50 (d, 1H, J = 2.4), 6.53-6.56 (m, 2H), 7.01-7.06 (m, 3H); ¹³C NMR (62 MHz, CD₃OD) δ 1.7, 24.1, 27.4, 27.6, 35.0, 35.2, 36.4, 39.0, 41.6, 65.5, 76.9, 84.5, 110.8, 114.6, 125.3, 126.8, 127.4, 130.7, 135.0, 136.9, 138.4, 154.7; MS *m/z* 346 (M+H)⁺, 329 (M-OH)⁺.

실시예 10

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

40 p.s.i.(약 2.6atm임)의 H₂ 기체하에서 MeOH중의 975mg의 실시예 9의 가장 먼저 나열된 표제 생성물, 195mg의 10 % Pd/C, 및 100mg의 K₂CO₃의 혼합물을 16시간 동안 진탕시켰다. 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 농축시켜 945mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 368 (M+18)⁺.

실시예 11

펜탄알,5 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

4.8ml의 디옥산 및 1.2ml의 H₂O중의 157mg의 하기 실시예 134의 표제 화합물의 교반된 용액에 72mg의 4-메틸모르폴린-N-옥사이드, 0.003ml의 피리딘, 및 0.18ml의 t-부탄올중 2.5중량%의 OsO₄을 첨가하고 반응 생성물을 4시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 776mg의 NaIO₄를 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O에 첨가하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 25 내지 10%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 141mg의 이 실시예의 표제 생성물을 무색 오일로 수득하였다. MS: 417 (M-17)⁺.

실시예 12

2-펜탄트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[[5-(4-모르폴리닐)펜틸]옥시]-4a-(페닐메틸)-2-프로필-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

1ml의 AcOH중의 34.6mg의 실시예 11의 표제 화합물의 교반된 용액에 0.014ml의 모르폴린 및 109mg의 Na₂SO₄를 첨가하고 생성된 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 24mg의 NaHB(OAc)₃을 첨가하고 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 혼합물의 pH가 대략 8 내지 9가 될 때까지 포화된 Na₂CO₃을 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄 내지 MeOH중의 5%의 MeOH를 사용하여 SiO₂상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 26.6mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 506 (M+1)⁺.

실시예 13

메탄설폰산,트리플루오로,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-펜안트레닐 에스테르,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

질소하에서 -40°C에서 150ml의 디클로로메탄중의 4.14g의 실시예 9의 가장 먼저 나열된 표제 화합물(이는 실시예 9에 기술된 방법에 의해 제조됨), 1.95ml의 2,6-루티딘, 및 292mg의 4-디메틸아미노피리딘의 교반된 용액에 2.6ml의 트리플루오로메틸설폰산 무수물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -40°C에서 0.5시간 동안, 0°C에서 0.5시간 동안, 이어서 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 1N HCl에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물, 포화된 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 15 내지 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4.4g(77%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다.¹H NMR (400MHz, C₆D₆) δ 6.07 (d,1H,J=8.4), 6.63(d,1H,J=2.5).

실시예 14

2-펜안트렌카복실산,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,메틸 에스테르, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

40ml의 1:1 DMF/MeOH중의 1.18g의 실시예 13의 표제 생성물, 0.27g의 1,3-비스(디페닐포스포노)-프로판올, 2.54ml의 트리에틸아민, 및 0.1g의 팔라듐 아세테이트 혼합물을 60 p.s.i(약 4 atm임)의 일산화탄소하에서 70°C에서 4시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc에 붓고 50%의 염수로 세척하고 Na₂SO₄상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 23 내지 28%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.79g(82%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 371 (M-17)⁺.

실시예 15

2-펜안트렌카보니트릴,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

질소하에서 9.5ml의 1 - 메틸 - 2 - 피롤리돈(NMP; 1 - methyl - 2 - pyrrolidinone)중의 1.0g의 실시예 13의 표제 생성물, 0.4g의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 및 0.17g의 아연(II)시아나이드의 교반된 혼합물을 90°C에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NaHCO₃에 붓고 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 20 내지 30%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.64g(86%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 338 (M - 17)⁺.

실시예 16

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐) - , [2R - (2α,4α,10αβ)] -

질소 기체를 THF중의 300mg의 실시예 13의 표제 생성물, 70mg의 1,1' - 비스(디페닐포스피노)페로센, 및 28mg의 팔라듐 아세테이트 용액을 통해 5분 동안 버블링하였다. 질소 분위기하에서, 용액을 -78°C까지 냉각시키고 3.78ml의 THF중의 0.5M 브로모 - 2 - 피리디닐 아연을 첨가하였다. 용액을 실온까지 가온시킨 후, 70°C에서 밤새 가열시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 포화된 NH₄Cl을 첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 173mg(67%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 408 (M+1)⁺.

실시예 17

2 - 펜안트렌카복실산, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4bα,7α,8aβ)] -

4ml의 THF중의 170mg의 실시예 14의 표제 생성물의 교반된 용액에 0.26ml의 2N KOH를 첨가하고 생성된 용액을 3일 동안 환류 가열시켰다. 추가적으로 0.75ml의 2N KOH를 첨가하고 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 소량의 물로 희석시키고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성층을 2N HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켜 155mg의 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다. MS: 357 (M - 17)⁺.

실시예 18

2 - 펜안트렌카복사미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [3 - (1H - 이미다졸 - 1 - 일)프로필] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 피리디닐) - , [4bS - (4bα,7α,8aβ)] -

N₂ 하에서 0°C에서 1ml의 디클로로메탄중의 1 - (3 - 아미노프로필)이미다졸의 교반된 용액에 0.1ml의 헥산중의 2.0M 트리메틸알루미늄을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 1ml의 디클로로메탄중의 20mg의 실시예 14의 표제 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 환류 가열시킨 후, 열로부터 제거하고 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5 내지 10%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 22mg(88%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 19

2 - 펜안트렌메탄올, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - α,α - 디메틸 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4bα,7α,8aβ)] -

N₂ 하에서 0°C에서 2ml의 THF중의 100mg의 실시예 14의 표제 화합물의 교반된 용액에 부틸 에테르중의 0.77ml의 1 M 메틸 마그네슘 브로마이드를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반시킨 후, 실온까지 가온시키고 추가적으로 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 1.2ml의 부틸 에테르중의 1M 메틸 마그네슘 브로마이드를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 포화된 NH₄ Cl을 첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 20 내지 30%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 80.5mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 371 (M - 17)⁺.

실시예 20

2 - 펜안트렌메탄올, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α, 7 α, 8a β)] -

N₂ 하에서 - 78°C에서 2ml의 디클로로메탄중의 50mg의 실시예 14의 표제 화합물의 교반된 용액에 0.39ml의 헥산중의 1M 디이소부틸알루미늄 하이드리드를 첨가하고 생성된 혼합물을 35분 동안 교반시켰다. 메탄올(10방울)을 반응 혼합물에 점적한 후 2ml의 포화된 로셀염(Rochelle's salt)을 점적하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 생성된 고체를 소량의 EtOAc로 세척하여 18mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 343 (M - 17)⁺.

실시예 21

2 - 펜안트렌메탄올, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, α - 메탄설포네이트, [4bS - (4b α, 7 α, 8a β)] -

N₂ 하에서 0°C에서 0.5ml의 THF중의 20mg의 실시예 20의 표제 화합물(이는 실시예 20에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 교반된 용액에 0.017ml의 메탄설포닐 클로라이드 및 0.02ml의 디이소프로필에틸아민을 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고 H₂O 및 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 18mg의 이 실시예의 표제 화합물을 황색 고체로 수득하였다.¹H NMR (400MHz, C₆D₆) δ 4.79 (s, 2H).

실시예 22

2 - 펜안트렌올, 7 - (아지도메틸) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α, 4a α, 10a β)] -

0.5ml의 DMF중의 실시예 21의 표제 생성물(18mg) 및 20mg의 소듐 아자이드를 N₂ 하에서 3시간 동안 100°C까지 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc로 희석시키고 H₂O 및 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 18mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. IR(니트) 2098cm⁻¹; ¹H NMR (400MHz, C₆D₆) δ 4.24 (s, 2H).

실시예 23

2 - 펜안트렌올, 7 - (아미노메틸) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α, 4a α, 10a β)] -

1ml의 2:1:1의 THF:MeOH:H₂O중의 18mg의 실시예 22의 표제 생성물의 교반된 용액에 25mg의 트리페닐포스핀을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 백색 잔사로 농축시켰다. 이 잔사에 디에틸 에테르를 첨가하고 생성된 혼합물을 1N HCl로 추출하였다. 수성층을 15%의 NaOH를 첨가함으로써 pH를 10 이상으로 만들고 EtOH로 추출하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 1%의 트리에틸아민을 포함하는 디클로로메탄중의 5 내지 50%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 10mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 360 (M+1)⁺.

실시예 24

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (1H - 테트라졸 - 5 - 일) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 하에서 1ml의 톨루엔중의 42mg의 실시예 15의 표제 생성물의 교반된 용액에 4.7g의 디부틸틴 옥사이드 및 0.032ml의 트리메틸실릴아자이드를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90°C에서 7일 동안, 이어서 실온에서 추가적으로 7일 동안 교반시켰다. 반응 생성물을 진공 농축시키고 MeOH에 용해시키고 진공 농축시켰다. 잔사를 EtOH에 용해시키고 포화된 NaHCO₃로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄중의 10%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 4mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 399 (M+1)⁺.

실시예 25

2 - 펜안트렌카복사미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - 메톡시 - N - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

N₂ 하에서 실온에서 디클로로메탄중의 168mg의 실시예 17의 표제 화합물(이는 실시예 17에 기술된 방법에 의해 제조됨)의 교반된 용액에 후속적으로 53mg의 N,O - 디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드, 172mg의 1 - (3 - 디메틸아미노프로필) - 3 - 에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 121mg의 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 및 110mg의 4 - 디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 2N HCl을 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 2N HCl, H₂O, 및 포화된 NaHCO₃로 후속적으로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄중의 3%의 MeOH를 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 134mg(71%)의 이 실시예의 표제 생성물을 무색 오일로 수득하였다. MS: 418 (M+1)⁺.

실시예 26

1 - 프로판온, 1 - [4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

N₂ 하에서 -78°C에서 1.5ml의 THF중의 119mg의 실시예 25의 표제 화합물의 교반된 용액에 0.86ml의 THF중의 1M 에틸 마그네슘 브로마이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안, 0°C에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 EtOH중의 5%의 HCl에 붓고 5분 동안 교반시켰다. 생성된 혼합물을 염수에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 15 내지 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 49.5mg(48%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 387 (M+1)⁺.

실시예 27

2 - 펜안트렌메탄올, α - 에틸 - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

0.8ml의 MeOH중의 32.3mg의 실시예 26의 표제 생성물의 교반된 용액에 3.2mg의 NaBH₄를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 추가적인 2mg의 NaBH₄를 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류 가열시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, H₂O를 첨가하고 혼합물을 진공 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 15%의 EtOAc를 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 24mg의 이 실시예의 표제 생성물을 무색 오일로 수득하였다. MS: 371 (M-17)⁺.

실시예 28

카바산, [4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] - , 1,1 - 디메틸에틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

1ml의 t - 부탄올중의 124mg의 실시예 17의 표제 생성물, 91mg의 디페닐포스포릴 아자이드, 및 0.046ml의 트리에틸아민의 용액을 16시간 동안 환류 가열시켰다. 용액을 진공 농축시키고 생성된 잔사를 EtOAc에 용해시켰다. EtOAc 용액을 5%의 시트르산, H₂O, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 30 내지 50%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 34.1mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 328 (M - 17)⁺.

실시예 29

2 - 펜안트렌올, 7 - 아미노 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

0.5ml의 디클로로메탄중의 20mg의 실시예 28의 표제 생성물의 교반된 용액에 0.07ml의 트리플루오로아세트산을 첨가하였다. 용액을 실온에서 대략 1.5시간 동안 교반시켰다. 포화된 NaHCO₃를 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 7.5mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 328 (M+1)⁺.

실시예 30

2 - 펜안트렌카복사미드, 4b - (2,3 - 디하이드록시프로필) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

13.5ml의 디옥산 및 3.3ml의 H₂O중의 303mg의 2 - 펜안트렌카복사미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (2 - 프로페닐) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - 의 교반된 용액에 186mg의 4 - 메틸모르폴린 - N - 옥사이드, 0.008ml의 피리딘, 및 0.47ml의 t - 부탄올중의 2.5중량%의 OsO₄를 첨가하고 혼합물을 밤새 실온에서 교반시켰다. 이 혼합물에 1:1의 포화된 NaHCO₃ 및 포화된 NaHSO₃를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켜 292mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 358 (M+1)⁺.

실시예 31

2 - 펜안트렌카복사미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [(2 - 옥소 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일)메틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

N₂ 하에서 0°C에서 디클로로메탄중의 90mg의 실시예 30의 표제 화합물의 교반된 용액에 45mg의 카보닐다이미다졸을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 3시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 건조 농축시키고 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 3 내지 5%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 46mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 384 (M+1)⁺.

실시예 32

4a(2H) - 펜안트렌아세트알데히드, 2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

100ml의 디옥산 및 25ml의 H₂O중의 1.77g의 하기 실시예 172의 교반된 용액에 1.11g의 4-메틸모르폴린-N-옥사이드, 0.045ml의 피리딘, 및 2.8ml의 t-부탄올중의 2.5중량%의 OsO₄를 첨가하고 반응 혼합물을 6시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 12g의 NaIO₄를 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 H₂O에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 30%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.04g의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다.¹H NMR (400MHz, D₆-아세톤) δ 4.8 (s, 2H).

실시예 33

2,7-펜안트렌디올, 2-(클로로에티닐)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-[2-(1-피페리디닐)에티닐]-, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

1.5ml의 AcOH중의 100mg의 실시예 32의 표제 생성물의 교반된 용액에 0.062ml의 피페리딘 및 446mg의 Na₂SO₄를 첨가하고 생성된 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 100mg의 NaHB(OAc)₃을 두 부분으로 첨가하고 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 포화된 Na₂CO₃를 혼합물이 pH가 대략 8 내지 9가 될 때까지 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 95mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 388 (M+1)⁺.

실시예 34

4a(2H)-펜안트렌아세트알데히드, 2-(클로로에티닐)-1,3,4,9,10,10a-헥사하이드로-2,7-디하이드록시-, 옥심, [2R-(2α,4aα,10aβ)]-

6ml의 MeOH중의 150mg의 실시예 32의 표제 생성물의 교반된 용액에 147mg의 KHCO₃ 및 141mg의 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류 가열시키고 실온까지 냉각시킨 후 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5 내지 8%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 64mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 316 (M-17)⁺.

실시예 35

2,7-펜안트렌디올, 2-(클로로에티닐)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(3-페닐-2-프로페닐)-, [2R-[2α,4aα(E),10aβ]]-

N₂ 하에서 -78°C에서 5ml의 THF중의 410mg의 디에틸 벤질포스포네이트의 교반된 용액에 0.5ml의 헥산중의 2.5M 부틸 리튬을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 2ml의 THF중의 104mg의 실시예 32의 표제 생성물을 첨가하고 혼합물을 추가적으로 3.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 포화된 NH₄Cl에 붓고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 10 내지 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 60mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 375 (M-17)⁺.

실시예 36

2-부텐산, 4-[2-(클로로에티닐)-1,3,4,9,10,10a-헥사하이드로-2,7-디하이드록시-4a(2H)-펜안트레닐]-, [2R-[2α,4aα(E),10aβ]]-

40ml의 THF중의 하기 2.2g의 실시예 183의 표제 화합물의 교반된 용액에 11ml의 2N KOH를 첨가하고 생성된 용액을 4시간 동안 환류 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 소량의 물로 희석시키고 디에틸 에테르로 세척하였다. 수성층을 2N HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켜 1.55g의 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다.¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.66 (d, 1H, J=15), 6.67-6.80 (m, 1H).

실시예 37

피롤리딘, 1 - [4 - [2 - (클로로에틸닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 옥소 - 2 - 부테닐] -, [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - (일반식 F-12: R₂는 OH, R₃은 클로로에틸닐, R₅는 H, R₈은 H, R₉는 H, R₁₀은 OH, R₇, R₁₄, R₁₅, R₁₆은 각각 H, m은 2, R₁₂ 및 R₁₃은 N과 함께 피롤리딘임) 반응식 F를 참조.

N₂ 하에서 실온에서 디클로로메탄중의 168mg의 실시예 36의 표제 생성물의 교반된 용액에 0.67ml의 피롤리딘, 140mg의 디사이클로헥실카보다이미드, 91mg의 하이드록시벤조트리아졸 하이드레이트, 및 10mg의 4 - 디메틸아미노피리딘을 연속적으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 혼합물을 MeOH로 희석시키고 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 0.5 내지 1%의 H₂O를 포함하는 90%의 아세토니트릴 및 10%의 디클로로메탄을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 90mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 414 (M+1)⁺.

실시예 38

4H - 벤조[a]퀴놀리진 - 4 - 온, 1,2,3,6,7,11b - 헥사하이드로 - 9 - 하이드록시 - 11b - (페닐메틸) -

3ml의 이소프로판올중의 973mg의 2 - (3 - 하이드록시페닐)에틸아민 하이드로브로마이드 및 920mg의 5 - 옥소 - 6 - 페닐 - 헥산산 용액을 공기에 개방된 상태로 210°C에서 5시간 동안 가열시켰다. 생성된 잔사를 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5 내지 20%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 774mg(56%)의 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다. MS: 307 (M+1)⁺.

실시예 39

4H - 벤조[a]퀴놀리진 - 4 - 온, 1,2,3,6,7,11b - 헥사하이드로 - 9 - (페닐메톡시) - 11b - (페닐메틸) -

DMF중의 770mg의 실시예 38의 표제 화합물의 교반된 용액에 3ml의 t - 부탄올중의 1M 포타슘 t - 부톡사이드를 첨가한 후 0.35ml의 벤질 브로마이드를 후속적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 1N HCl를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 60%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 797mg(80%)의 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다. MS: 398 (M+1)⁺.

실시예 40

2H - 벤조[a]퀴놀리진 - 3 - 카복실산, 1,3,4,6,7,11b - 헥사하이드로 - 4 - 옥소 - 9 - (페닐메톡시) - 11b - (페닐메틸) - 3 - 프로필, 메틸 에스테르, (3 - 시스) -

N₂ 하에서 0°C에서 9ml의 DMF중의 0.61ml의 디이소프로필아민의 교반된 용액에 1.75ml의 헥산중 2.5M n - 부틸 리튬을 첨가하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 10분 동안 교반시킨 후 -78°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 10ml의 THF중의 790mg의 실시예 39의 표제 생성물을 30분간 걸쳐 점적하였다. 생성된 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반시키고 0°C에서 2시간 동안 가온시킨 후 -78°C까지 냉각시켰다. 이 용액에 0.17ml의 메틸 클로로포르메이트를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반시킨 후 실온까지 가온시키고 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 0.42ml의 프로필 요오다이드를 첨가하고 생성된 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시킨 후 실온에서 14시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물에 추가적인 0.5ml의 프로필 요오다이드를 첨가하고 생성된 혼합물을 55°C에서 4시간 동안 가열시켰다. 혼합물을 EtOAc에 붓고 1N HCl, H₂O, 포화된 NaHCO₃, 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 40%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 768mg(78%)의 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 고체로 수득하였다. MS: 498 (M+1)⁺.

실시예 41

2H - 벤조[a]퀴놀리진 - 3 - 메탄올, 1,3,4,6,7,11b - 헥사하이드로 - 9 - (페닐메톡시) - 11b - (페닐메틸) - 3 - 프로필, (3 - 시스) -

1ml의 THF중의 50mg의 실시예 40의 표제 생성물의 교반된 용액에 3ml의 THF중의 1.0M 리튬 알루미늄 하이드리드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에서 밤새 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고 0.12ml의 H₂O, 0.12ml의 15%의 NaOH, 및 0.36ml의 H₂O를 서서히 첨가하고 후속적으로 반응 혼합물에 교반시켰다. 신속하게 교반시키고 5분 후, 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 3 내지 10%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 36mg(79%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 456 (M+1)⁺.

실시예 42

2H - 벤조[a]퀴놀리진 - 3 - 메탄올, 1,3,4,6,7,11b - 헥사하이드로 - 9 - 하이드록시 - 11b - (페닐메틸) - 3 - 프로필 -, (3 - 시스) -

N₂ 하에서 - 78°C에서 디클로로메탄중의 31mg의 실시예 41의 표제 생성물의 교반된 용액에 0.05ml의 BBr₃을 첨가하고 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 하였다. 반응 혼합물을 - 78°C까지 냉각시키고 MeOH를 점적하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 건조 농축시키고 MeOH중에 용해시키고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 0.1%의 트리에틸아민을 포함하는 디클로로메탄중의 5 내지 10%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 고체를 수득하였다. 이 고체를 EtOAc 및 포화된 NaHCO₃ 사이에 분배하였다. EtOAc를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 10mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다.¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.45 (d, 1H, J=12), 2.66 (d, 1H, J=12).

실시예 43

2H - 벤조[a]퀴놀리진 - 3 - 카복실산, 1,3,4,6,7,11b - 헥사하이드로 - 9 - 하이드록시 - 4 - 옥소 - 11b - (페닐메틸) - 3 - 프로필 -, 메틸 에스테르, (3 - 시스) -

5ml의 MeOH중의 50mg의 실시예 40의 표제 생성물, 63mg의 암모늄 포르메이트, 및 20mg의 탄소상 20%의 팔라듐 하이드록사이드의 혼합물을 3시간 동안 환류 가열시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 50%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 41mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 408 (M+1)⁺.

실시예 44

4H - 벤조[a]퀴놀리진 - 4 - 온, 1,2,3,6,7,11b - 헥사하이드로 - 3 - (하이드록시메틸) - 9 - (페닐메톡시) - 11b - (페닐메틸) - 3 - 프로필 -, (3 - 시스) -

N₂ 하에서 5ml의 THF중의 50mg의 실시예 40의 표제 생성물의 교반된 용액에 10mg의 리튬 보로하이드리드를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후 40°C까지 가열시키고 추가적으로 2시간 동안 교반시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 포화된 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 80%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 17mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 470 (M+1)⁺.

실시예 45

2(1H) - 펜안트렌온, 7 - (아세틸옥시) - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 4a - (페닐메틸) -, (4aS - 트랜스) -

2ml의 디클로로메탄중의 54mg의 실시예 6의 표제 화합물의 교반된 용액에 0.037ml의 트리에틸아민 및 0.015ml의 아세틸 클로라이드를 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 혼합물을 1N HCl에 붓고 디클로로메탄으로 추출하였다. 디클로로메탄 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexan중의 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 55mg의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.27 (s, 3H).

실시예 46

1H - 벤즈[e]인덴 - 2 - 카복실산, 7 - (아세틸옥시) - 2,3,3a,4,5,9b - 헥사하이드로 - 9b - (페닐메틸) - , [2R - (2α,3aα,9bβ)] -

1ml의 디클로로메탄중의 50mg의 실시예 45의 표제 생성물의 교반된 용액에 75mg의 트릴륨 트리니트레이트 · 3H₂O를 N₂ 하에서 첨가하고 혼합물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물에 추가적으로 75mg의 트릴륨 트리니트레이트 · 3H₂O를 첨가하고 혼합물을 밤새 다시 교반시켰다. 혼합물을 셀라이트(등록상표)를 통해 여과하고 농축시켜 이 실시예의 표제 생성물을 회백색 고체로 수득하였다. MS: 363 (M - 1)⁺.

실시예 47

1H - 벤즈[e]인덴 - 2 - 카복실산, 2,3,3a,4,5,9b - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 9b - (페닐메틸) - , 메틸 에스테르, [2R - (2α,3aα,9bβ)] -

실시예 46의 방법을 계속하여 개시하고, 메탄올 및 촉매성 황산중의 실시예 46의 표제 생성물 용액을 3 암스트롱의 분자체로 충전된 속슬렛(soxlet) 추출기하에서 4시간 동안 환류 가열시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 소량의 고체 NaHCO₃를 용액에 첨가하고 이를 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexan중의 20%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 28mg의 이 실시예의 표제 생성물을 수득하였다. MS: 335 (M - 1)⁺.

실시예 48

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 1 - 일메틸) - , [2R - (2α,4aα,10bβ)] -

4ml의 DMF중의 50mg의 하기 실시예 79의 표제 화합물(이는 실시예 79에 기술된 방법에 따라 제조됨), 54mg의 1,2,4 - 트리아졸, 및 108mg의 탄산칼륨을 90°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 포화된 염화암모늄을 첨가하고 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. EtOAc 용액을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄중의 5%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 50mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 391 (M+1)⁺.

실시예 49

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - (2 - 부테닐) - 3,4,4a,5,8,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - 메톡시 - , [4aS - [4aα(E),10aβ]] -

-78°C인 드라이 아이스 환류 응축기 및 기계적 교반기가 장착된 둥근 바닥 플라스크내에서 암모니아(200ml)를 -78°C로 응축시켰다. 이 플라스크에 용액이 어두운 청색이 될 때까지 80ml의 t - 부탄올에 이어 리튬 와이어를 첨가하였다. 80ml의 THF중의 5g의 2(3H) - 펜안트렌온, 4a - (2 - 부테닐) - 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 메톡시 - , [S - (E)] - 를 혼합물에 서서히 첨가하여 반응물을 어두운 청색으로 유지시켰다. 청색이 사라질때까지, 소량의 리튬 와이어를 혼합물에 첨가하여 청색을 재생시켰다. 반응 혼합물에 첨가된 리튬의 총량은 4g을 넘지 않았다. 출발 화합물을 완전히 첨가한 후, 반응물을 추가로 40분 동안 교반시킨 후, 100ml의 포화된 염화암모늄을 첨가하면 청색이 바로 분산되는 것이 관찰되었다. H₂O를 혼합물에 첨가하고 이를 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 조질 생성물을 구배 용출액으로 hexan중의 10 내지 25%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.0g의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 287 (M+1)⁺.

실시예 50

2 - 펜안트렌올, 4a - (2 - 부테닐) - 1,2,3,4,4a,5,8,9,10,10a - 데카하이드로 - 7 - 메톡시 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - [2 α , 4 α (E), 10 α β]] -

0°C에서 프로핀 기체로 포화된 200ml의 THF의 교반된 용액에 16.4ml의 hexanone 2.5M n - 부틸 리튬을 첨가하고 생성된 혼합물을 20분 동안 질소 분위기하에서 교반시켰다. 50ml의 THF중의 1.96g의 실시예 49의 표제 생성물을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 40분 동안 교반시켰다. 포화된 수성 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexanone의 10 내지 15%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 879mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 327 (M+1)⁺.

실시예 51

2(3H) - 펜안트렌올, 4b - (2 - 부테닐) - 4,4a,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4aR - [4 α , 4b β (E), 7 β , 8a β]] - 및 2(1H) - 펜안트렌올, 4b - (2 - 부테닐) - 3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - [4b α (E), 7 α , 8a β]] -

실시예 50의 방법을 계속하여 개시하고, 20ml의 THF중의 실시예 50의 표제 생성물의 교반된 용액에 1ml의 2N HCl을 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 포화된 NaHCO₃를 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 hexanone의 20 내지 35%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 154mg의 이 실시예의 두 번째로 나열된 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 313 (M+1)⁺. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 3 내지 4%의 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 보다 낮은 R_f 물질을 추가로 정제하여 215mg의 이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 313 (M+1)⁺.

실시예 52

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(메틸설포닐)옥시]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , 7 - 메탄설포네이트, (4aS, 10aS) - ; 및 2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[(4 - [(메틸설포닐)옥시]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aS) -

N₂ 하에서 0°C에서 0.039ml의 트리에틸아민 및 3ml의 무수성 THF중의 50mg의 2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aS) - 의 교반된 용액에 0.011ml의 MeSO₂Cl을 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 가온되도록 한 후, 물로 급냉시켰다. 혼합물을 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 hexanone의 25 내지 45%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 18mg의 이 실시예에서 두 번째로 나열된 표제 생성물 및 35mg의 이 실시예에서 가장 먼저 나열된 표제 생성물을 백색 분말로 수득하였다. MS m/z 540 (M+NH₄)⁺.

실시예 53

1 - 피페라진카복사아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - hexahydro - 2,7 - dihydroxy - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - 4 - 메틸 - , (4aS, 10aS) -

N₂ 하에서 0.078ml의 1 - 메틸피페라진 및 5ml의 무수성 THF중의 97mg의 카바산, [4 - [[1,3,4,9,10,10a - hexahydro - 2,7 - dihydroxy - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , 1,1 - 디메틸에틸 에스테르, [2R - (2 α , 4 α , 10 α β)]의 교반된 용액에 0.56ml의 2.5M n - BuLi를 첨가하고 혼합물을 65°C까지 가열시켰다. 2시간 후, 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 5%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 40mg(40%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 472 (M - Me)⁺.

실시예 54

아세트산, [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 7 - (2 - 메톡시 - 2 - 옥소에톡시) - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페녹시] - , 메틸 에스테르, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

5ml의 무수성 CH₃ CN, 109.5mg의 Cs₂ CO₃ 및 0.067ml의 메틸 브로모아세테이트중의 50mg의 2,7 - 펜안트렌디올, 1,2, 3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2a,4aa,10ab)] - 의 용액을 실온에서 N₂ 하에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 45%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 준비용 TLC에 의해 정제하여 20mg(28%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 489 (M - 17)⁺.

실시예 55

아세트아미드, 2 - [4 - [[7 - (2 - 아미노 - 2 - 옥소에톡시) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페녹시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

2ml의 NH₄ OH(수성), 0.5ml의 톨루엔 및 10방울의 MeOH중의 17mg의 실시예 54의 표제 생성물의 용액을 60°C에서 밤새 가열시켰다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH₂ Cl₂ 중의 2 내지 4%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 5mg(30%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 478 (M+H)⁺.

실시예 56

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - , (4aS - 시스), 또는 상기 제조예 5를 참조.

실시예 57

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a - [[4 - (4H - 1,2,4 - 트리아졸 - 4 - 일)페닐]메틸] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

5ml의 톨루엔중의 50mg의 하기 실시예 776의 표제 생성물, 20mg의 디메틸 포름아미데아진 및 3mg의 p - 톨루엔설폰산을 밤새 환류시켰다. 반응물을 NaHCO₃(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH₂ Cl₂ 중의 1 내지 5%의 MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 18mg(31%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 398 (M - Me)⁺.

실시예 58

4 - 모르폴린카복실산, 7 - (클로로에티닐) - 4b, 5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aR) -

3ml의 무수성 THF중의 50mg의 2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - 의 용액에 0.019ml의 트리에틸아민, 1.7mg의 DMAP를 첨가한 후 N₂ 분위기하에서 0°C에서 0.020ml의 4 - 모르폴린카보닐 클로라이드를 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 가열시킨 후 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 2 내지 30%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 57mg(85%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 480 (M)⁺.

실시예 59

카바산, [2 - (디메틸아미노)에틸] - , 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

64mg의 트리포스젠, 0.03ml의 트리에틸아민 및 2ml의 무수성 디클로로메탄중의 68mg의 2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS, 10aR) - 을 N₂ 분위기하에서 1.5시간 동안 실온에서 교반시켰다. 이 혼합물에 0.099ml의 N,N - 디메틸에틸렌디아민을 점적하고 N₂ 분위기하에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 100%의 CHCl₃ 및 0.1%의 트리에틸아민 내지 CHCl₃ 중의 2%의 EtOH 및 0.1%의 트리에틸아민을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 20mg(23%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 504 (M+H)⁺.

실시예 60

2 - 펜안트렌올, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - (2 - 하이드록시에톡시) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

3ml의 무수성 DMF중의 76mg의 2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS, 10aR) - 의 용액에 1.4mg의 TBAI 및 17mg의 에틸렌 카보네이트를 첨가하고 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응물을 물로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 5%의 EtOAc 및 0.1%의 트리에틸아민 내지 헥산중의 40%의 EtOAc 및 0.1%의 트리에틸아민을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 30mg(36%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 435 (M+H)⁺.

실시예 61

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [(3 - 피라지닐 - 1, 2, 4 - 옥사디아졸 - 5 - 일)메톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

3ml의 무수성 THF중의 29mg의 아세트산, [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - 및 19.5mg의 피라진 - 2 - 카복시아미드 옥심의 용액에 24mg의 NaH(60%)을 첨가하고 밤새 환류시켰다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄중의 5% MeOH를 사용하여 준비용 TLC SiO₂에 의해 정제하여 7mg(20%)의 이 실시예의 표제 생성물을 수득하였다. MS m/z 507 (M+H)⁺.

실시예 62

2 - 펜안트렌올, 7 - [(5 - 아미노 - 1H - 1, 2, 4 - 트리아졸 - 3 - 일)메톡시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS, 10aR) -

7mg의 나트륨 및 1ml의 무수성 MeOH로부터 제조된 냉각된(0°C) NaOMe 용액에 40mg의 아미노 구아니딘 니트레이트를 첨가하였다. 이어서, 1ml의 무수성 MeOH중의 30mg의 아세트산, [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)]를 생성된 혼합물을 점적하고 N₂ 분위기하에서 밤새 환류시켰다. 혼합물을 건조 농축시키고 용출액으로 디클로로메탄중의 10% MeOH를 사용하여 준비용 TLC에 의해 정제하여 11mg의 이 실시예의 표제 생성물(33%)을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 443 (M+H)⁺.

실시예 63

아세트산, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] 옥시] -, [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

3ml의 MeOH 및 0.5ml의 H₂O 중의 20mg의 아세트산, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] 옥시] -, 메틸 에스테르, [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - 를 80°C에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 5%의 MeOH를 사용하여 SiO₂ 플러그에 의해 정제하여 18mg(93%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 387 (M - 17)⁺.

실시예 64

아세토니트릴, [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] 옥시] -, [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

5ml의 무수성 CH₃CN 중의 54mg의 실시예 8에 가장 먼저 나열된 표제 생성물(이는 실시예 8에 기술된 바와 유사한 방법에 따라 제조됨) 및 8mg의 60%의 NaH의 용액에 N₂ 하에서 0.056ml의 브로모아세토니트릴을 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 밤새 가열시켰다. 반응물을 NH₄Cl(포화)으로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 0.5 내지 1% 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 정제하여 플래시 크로마토그래피에 의해 46mg(76%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z (M - 17)⁺.

실시예 65

2 - 펜안트렌올, 7 - (2 - 브로모에톡시) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

5ml의 무수성 CH₃CN 중의 5mg의 실시예 8에 가장 먼저 나열된 표제 생성물 및 7mg의 60% NaH의 용액에 N₂ 하에서 0.125ml의 1,2 - 디브로모에탄을 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 밤새 가열시켰다. 반응물을 NH₄Cl(포화)으로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산 중의 2 내지 20% EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 29mg(44%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 453 (M+H)⁺.

실시예 66

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (1H - 테트라졸 - 5 - 일메톡시) -, [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - (반응식 B 참조: B - 7 → B - 10)

N₂ 분위기하에서 0°C에서 5ml의 무수성 톨루엔 중의 0.019ml의 TMSN₃ 및 0.067ml의 Me₃Al의 용액을 교반시켰다. 생성된 용액에 1ml의 톨루엔 중의 43mg의 실시예 64의 표제 생성물을 서서히 첨가하여 온도를 5°C 미만으로 유지시켰다. 이어서 반응물을 실온까지 가온시키고 80°C에서 밤새 가열시켰다. 반응물을 0°C까지 냉각시키고 5ml의 10% HCl 및 5ml의 EtOAc로 급냉시켰다. 수성상을 1N HCl로 pH가 대략 3이 되도록 산성화하고 EtOAc(×3)로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 1% MeOH 및 2방울의 AcOH 내지 CH₂Cl₂ 중의 10%의 MeOH 및 2방울의 AcOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 17mg(36%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 427 (M - H)⁺.

실시예 67

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 메틸 - 1 - 피페라지닐)에톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

2ml의 무수성 DMF중의 30mg의 실시예 65의 표제 생성물(이는 실시예 65에 기술된 방법에 의해 제조됨), 8mg의 무수성 Na_2CO_3 및 12mg의 NaI의 용액에 0.015ml의 1-메틸피페라진을 N_2 분위기하에서 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 밤새 가열시켰다. 반응물을 NaHCO_3 (포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times 3$)로 추출하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 5% MeOH를 사용하여 SiO_2 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 19mg(60%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 473 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 68

에탄이미다미드, N-하이드록시-2-[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-펜안트레닐]옥시]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

2ml의 무수성 EtOH중의 30mg의 실시예 64의 표제 생성물 및 22mg의 K_2CO_3 의 용액에 8mg의 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 를 첨가하고 6시간 동안 환류 가열시켰다. 이어서 반응물을 건조 농축시키고 용출액으로 CH_2Cl_2 중의 5% MeOH를 사용하여 11mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 분말(34%)로 수득하였다. MS m/z 419 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 69

2-펜안트레놀, 7-[[5-(디메틸아미노)메틸]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

3ml의 무수성 THF중의 30mg의 실시예 68의 표제 생성물(이는 실시예 68에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 3mg의 60% NaH의 용액을 60°C에서 20분 동안 가열시켰다. 용액을 실온까지 냉각시키고 0.02ml의 에틸-N,N-디메틸 글리신을 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류 가열시킨 후, 실온까지 냉각시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH_2Cl_2 중의 10% 아세톤 및 0.05% NH_4OH 를 사용하여 준비용 TLC에 의해 정제하여 4mg의 이 실시예의 표제 생성물(11%)을 수득하였다. MS m/z 486 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

실시예 70

1,2,4-옥사디아졸-5(2H)-온, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-펜안트레닐]옥시]메틸]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

N_2 분위기하에서 0°C에서 2ml의 크실렌중의 30mg의 실시예 68의 표제 생성물(이는 실시예 68에 기술된 방법에 의해 제조됨), 0.006ml의 피리딘 및 1ml의 무수성 DMF의 용액에 0.014ml의 2-에틸 헥실 클로로포르메이트를 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반시킨 후, 이를 물로 희석시키고 EtOAc($\times 3$)로 추출하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 잔사를 크실렌에 용해시키고 2일 동안 환류시켰다. 이어서 혼합물을 건조 농축시키고 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 5% MeOH를 사용하여 SiO_2 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 6mg(19%)의 이 실시예의 표제 생성물을 수득하였다. MS m/z 443 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

실시예 71

1,2,4-옥사디아졸-5(2H)-티온, 3-[[[4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-펜안트레닐]옥시]메틸]-, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

2ml의 무수성 CH_3CN 중의 20mg의 실시예 68의 표제 생성물(이는 실시예 68에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 0.029ml의 DBU의 용액에 14mg의 1,1-티오카보닐디이미다졸을 실온에서 첨가하고 1.5시간 동안 교반시켰다. 용액을 물로 희석시키고 10% HCl로 pH를 대략 4로 조정하고 EtOAc($\times 3$)로 추출하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 5% MeOH를 사용하여 SiO_2 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 12mg(54%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 459 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

실시예 72

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[[5-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

3ml의 무수성 THF중의 30mg의 실시예 68의 표제 생성물(이는 실시예 68에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 3mg의 60% NaH의 용액에 0.023ml의 메틸 4-모르폴린 프로피오네이트를 첨가하고 2시간 동안 환류 가열시켰다. 용액을 냉각시키고 여과하고 건조 농축시키고 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 20% 아세톤 및 몇 방울의 NH₄OH를 사용하여 준비용 TLC에 의해 정제하여 14mg의 이 실시예의 표제 생성물(36%)을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 542 (M+H)⁺.

실시예 73

카바모티온산, 디메틸-, S-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-2-펜안트레닐]에스테르, [4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

2ml의 페놀 에테르중의 55mg의 카바모티온산, 디메틸-, O-[4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피오닐)-2-펜안트레닐]에스테르, [4bS-(4ba,7a,8ab)]-을 N₂ 분위기하에서 밤새 환류시켰다. 용액을 건조 농축시키고 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 2% MeOH를 사용하여 준비용 TLC에 의해 정제하여 5mg의 이 실시예의 표제 생성물을 수득하였다. MS m/z 434 (M+H)⁺.

실시예 74

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(피라지닐옥시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

N₂ 분위기하에서 0°C에서 2ml의 무수성 DMF중의 30mg의 실시예 8의 가장 먼저 나열된 표제 생성물(이는 실시예 8에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 4mg의 60% NaH의 용액에 0.01ml의 클로로피라진을 첨가하였다. 이어서 반응물을 60°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 2 내지 25%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 20mg(54%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 426 (M+2)⁺.

실시예 75

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[[2-(4-모르폴리닐)-4-피리미디닐]옥시]-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

N₂ 분위기하에서 65°C에서 2ml의 무수성 THF중의 12mg의 2-펜안트렌올, 7-[(4-클로로-2-피리미디닐)옥시]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]- 및 0.011ml의 모르폴린을 밤새 가열시켰다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 50%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 10mg(75%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 510 (M+H)⁺.

실시예 76

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

2ml의 무수성 DMF중의 30mg의 실시예 8에 가장 먼저 나열된 표제 생성물(이는 실시예 8에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 8mg의 60% NaH의 용액에 18mg의 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 N₂ 분위기하에서 실온에서 밤새 첨가하였다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH₂ Cl₂ 중의 4% MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 32mg(80%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 438 (M+H)⁺.

실시예 77

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - ,0 - 에틸옥심

5ml의 EtOH중의 150mg의 실시예 8의 가장 먼저 나열된 표제 생성물(이는 실시예 8에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 80mg의 소듐 아세테이트의 용액에 96mg의 0 - 에틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 첨가하고 70°C에서 30분 동안 가열시켰다. 용액을 건조 농축시키고 구배 용출액으로 0.1%의 Et₃ N을 함유하는 헥산중의 5 내지 7%의 EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 148mg(86%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 350 (M+H)⁺.

실시예 78

2 - 펜안트렌올,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 프로필리덴 - ,[4bS - (4bα, 7Z,8aα)] -

3ml의 무수성 DMSO중의 170mg의 프로필트리페닐포스포늄 브로마이드의 용액을 N₂ 분위기하에서 실온에서 10분 동안 0.44ml의 1M 소듐 비스(트리메틸실란)아미드에 점적하였다. 생성된 용액에 1.5ml의 DMSO중의 35mg의 제조예 17의 표제 생성물을 점적하고 혼합물을 70°C에서 밤새 가열시켰다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 10 내지 25% EtOAc를 사용하여 플래시 크로마토그래피 SiO₂에 의해 정제하여 34mg(89%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 349 (M+H)⁺.

실시예 79

스피로[옥시란 - 2,2' (1'H) - 펜안트렌] - 7' - 올,3',4',4'a,9',10',10'a - 헥사하이드로 - 4'a - (페닐메틸) - ,[2'R - (2'α, 4'aα,10'aβ)] -

N₂ 분위기하에서 0°C에서 1ml의 무수성 DMF중의 91mg의 트리메틸 설포늄 요오다이드 용액에 55mg의 t - BuOK를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반시켰다. 생성된 용액에 1ml의 DMF중의 20mg의 실시예 6의 표제 생성물을 서서히 첨가하고 0°C에서 또다른 1시간 동안 교반시켰다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 100% CH₂ Cl₂ 내지 CH₂ Cl₂ 중의 2 % 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 13mg(70%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 303 (M - 17)⁺.

실시예 80

2 - 펜안트렌아세토니트릴,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) - , - 2R - ,

1ml의 에틸렌 글리콜중의 9mg의 실시예 79의 표제 생성물 및 22mg의 칼륨 시아나이드의 용액을 100°C에서 2시간 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고 물로 희석시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 35% EtOAc를 사용하여 준비용 TLC SiO₂에 의해 정제하여 5mg (51%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 330 (M - 17)⁺.

실시예 81

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (메톡시메틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

5ml의 무수성 MeOH중의 20mg의 실시예 79의 표제 생성물(이는 실시예 79에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 0.071ml의 25%(중량/중량)의 소듐 메톡사이드를 3시간 동안 환류 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexan중의 30% EtOAc를 사용하여 준비용 TLC SiO₂에 의해 정제하여 15mg(69%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 335 (M - 17)⁺.

실시예 82

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (아지도메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

0.8ml의 MeOH 및 0.1ml의 물중의 20mg의 실시예 79의 표제 생성물(이는 실시예 79에 기술된 방법에 의해 제조됨), 20mg의 소듐 아자이드 및 17mg의 NH₄Cl의 용액을 3시간 동안 환류 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고 NH₄Cl(포화)로 희석시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexan중의 27% EtOAc를 사용하여 준비용 TLC SiO₂에 의해 정제하여 15mg(66%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 348 (M - 17)⁺.

실시예 83

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (4 - 모르폴리닐메틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

1ml의 무수성 MeOH중의 20mg의 실시예 79의 표제 생성물(이는 실시예 79에 기술된 방법에 의해 제조됨) 및 0.055ml의 모르폴린을 2시간 동안 환류 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 5% MeOH를 사용하여 준비용 TLC SiO₂에 의해 정제하여 14mg(55%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 408 (M+H)⁺.

하기 화합물들을 상기 실시예 8에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 84

피페리딘, 4 - [[2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸] - 1 - (메틸설포닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 융점: 124 내지 127°C.

실시예 85

피페리딘, 4 - [[2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸] - 1 - (에틸설포닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 융점: 174 내지 176°C.

실시예 86

피페리딘, 4 - [[2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸] - 1 - (2 - 티에닐설포닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 융점: 145 내지 148°C.

실시예 87 내지 90

하기 화합물을 상기 실시예 35에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 87

벤조산, 4 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - , 메틸 에스테르, [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , 융점: 199 내지 208°C(분해점).

실시예 88

벤조산, 3 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - , 메틸 에스테르, [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , 융점: 93 내지 95°C.

실시예 89

4 - 티아졸카복실산, 2 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - , 에틸 에스테르, [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 472.

실시예 90

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - [4 - (하이드록시메틸)페닐] - 2 - 프로페닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 405 (M - 18) ⁺.

실시예 91

벤조산, 4 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

메탄올(9ml)중의 실시예 87의 표제 화합물의 교반된 용액에 물(0.6ml)중의 수산화칼륨(250mg) 용액을 첨가하고 생성된 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 반응물을 실온까지 냉각되도록 하고 포화된 수성 염화암모늄을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 고체 381mg으로 수득하였다. 융점 145 내지 146°C(분해점).

실시예 92

모르폴린, 4 - [4 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐]벤조일] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

0°C에서 디옥산(2.3ml)중의 실시예 91의 표제 생성물(100mg) 및 N - 하이드록시숙신이미드(26mg)의 교반된 용액에 1,3 - 디사이클로헥실카보디이미드(47mg)를 첨가하고 생성된 용액을 실온까지 가온되도록 하고 3시간 동안 교반시켰다. 아세토니트릴(10ml)을 첨가하고 생성된 슬러리를 셀라이트(등록상표)를 통해 여과시켰다. 여액을 농축시켜 오일(170mg)을 수득한 후, 이를 세워서 서서히 결정화시켰다. 고체 잔사 및 모르폴린(0.08ml)를 아세토니트릴(3.5ml)중에 현탁시키고 50°C에서 3시간 동안 가열시켰다. 포화된 수성 염화암모늄을 첨가하고 에틸 아세테이트($\times 3$)로 추출하고 유기층을 합하고 황산나트륨 상에서 건조시켜 진공 농축시켜 발포체를 수득하였다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(1:1 내지 3:1의 에틸 아세테이트:헥산) 이 실시예의 표제 화합물을 회백색 발포체 60mg으로 수득하였다. 융점 129 내지 136°C, MS: 506.

실시예 93 내지 100

하기 스티릴 아미드 화합물을 실시예 91 및 92에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 93

피페라진, 1 - [4 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐]벤조일] - 4 - 메틸 - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 519.

실시예 94

4 - 피페리딘올, 1 - [4 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐]벤조일] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 520.

실시예 95

벤즈아미드, 4 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 436.

실시예 96

벤조산, 3 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - 융점: 101 내지 105°C

실시예 97

모르폴린, 4 - [3 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐]벤조일] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - 융점: 135 내지 141°C

실시예 98

피페라진, 1 - [3 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐]벤조일] - 4 - 메틸 - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 519.

실시예 99

4 - 피페리딘올, 1 - [3 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐]벤조일] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 520.

실시예 100

모르폴린, 4 - [[2 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - 4 - 티아졸릴]카보닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 513.

실시예 101

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - [4 - (하이드록시메틸)페닐] - 2 - 프로페닐] - , 7 - 아세테이트, [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

5°C에서 디옥산(1mL)중의 2,7-펜안트렌디올, 2-(클로로에티닐)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-[3-[4-(t-부틸디메틸실옥시메틸)페닐]-2-프로페닐]-, [2R-[2 α ,4a α (E),10a β]]-(322mg), 테트라부틸암모늄 하이드록사이드(0.7mg) 및 수산화나트륨(60mg)의 교반된 용액을 디옥산(1mL)중의 아세틸 클로라이드(57mg)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가온되도록 하고 2시간 동안 교반시켰다. 추가적인 부분의 아세틸 클로라이드(57mg)를 첨가하고 추가적으로 2시간 동안 교반시켰다. 반응물을 수성 염화암모늄으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여액을 진공 농축시켰다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(10 내지 20%의 에틸 아세테이트/헥산) 오일 91mg을 수득하였다. 테트라하이드로푸란(1.6mL)중의 냉각되고(0°C) 교반된 용액에 테트라하이드로푸란(0.23mL)중의 1M의 테트라부틸암모늄 플루오리드 용액을 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시키고 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(10 내지 50%의 에틸 아세테이트/헥산) 이 실시예의 표제 화합물 22mg을 수득하였다. 융점 73 내지 77°C.

실시예 102

2,7-펜안트렌디올, 2-(클로로에티닐)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-[3-[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-2-프로페닐]-, 7-아세테이트, [2R-[2 α ,4a α (E),10a β]]-

테트라하이드로푸란(0.9mL)중의 실시예 101의 표제 생성물(40mg, 이는 실시예 10에 기술된 방법에 의해 제조됨)의 냉각되고(0°C) 교반된 용액에 메탄설폰일 클로라이드(39mg) 및 디이소프로필에틸아민(33mg)을 후속적으로 첨가하였다. 2시간 후, 반응물을 -78°C까지 냉각시키고 모르폴린(0.12mL)을 첨가하고 반응 용액을 0°C까지 가온되도록 하였다. 4시간 후, 반응물을 수성 염화암모늄으로 급냉시키고 에틸 에테르로 추출하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 고무를 수득하였다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(40 내지 75%의 에틸 아세테이트/헥산) 이 실시예의 표제 화합물을 무색 고무 35mg으로 수득하였다. MS: 534.

실시예 103

2,7-펜안트렌디올, 2-(클로로에티닐)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-[3-[4-(4-모르폴리닐메틸)페닐]-2-프로페닐]-, [2R-[2 α ,4a α (E),10a β]]-

메탄올(0.5mL) 및 물(0.25mL)중의 실시예 102의 표제 생성물(25mg)의 현탁액에 포화된 수성 중탄산나트륨(0.25mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 포화된 수성 염화암모늄으로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하고 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 무색 고체를 수득하였다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(50 내지 100%의 에틸 아세테이트/헥산) 이 실시예의 표제 화합물을 무색 고체 15mg으로 수득하였다. MS: 492.

실시예 104 내지 106

하기 아미노메틸 치환된 스티릴 화합물을 하기 실시예 101 내지 103에 상기 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 104

2,7-펜안트렌디올, 2-(클로로에티닐)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-[3-[4-[(4-하이드록시-1-피페리디닐)메틸]페닐]-2-프로페닐]-, 7-아세테이트, [2R-[2 α ,4a α (E),10a β]]- MS: 548.

실시예 105

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - [4 - [(4 - 하이드록시 - 1 - 피페리딘)메틸]페닐] - 2 - 프로페닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 506.

실시예 106

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 4a - [3 - [4 - [(디메틸아미노)메틸]페닐] - 2 - 프로페닐] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - MS: 450.

실시예 107

카바산, 디메틸 - , 4b - [2 - (4 - 포르밀페녹시)에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

피리딘 (50ml) 중의 제조예 10의 표제 생성물 (1.9g)의 교반된 용액에 p - 톨루엔설포닐 클로라이드 (2.0g)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 후, 반응 용액을 에틸 에테르 및 0.5N의 수소화황산 나트륨 사이에 분배하고 수성상을 추가적인 에틸 에테르 (×2)로 추출하고 합쳐진 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시키고 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여 (50 내지 60%의 에틸 아세테이트/헥산) 무색 발포체 1.5g을 수득하였다. 디메틸포름아미드 (9ml) 중의 이 오일의 용액에 디메틸포름아미드 (5ml, 상온에서 0.5시간 동안 교반시킴) 중의 p - 하이드록시벤즈알데히드 (0.44 g) 및 칼슘 t - 부톡사이드 (테트라하이드로푸란 중 1M, 3.3ml)의 용액을 첨가하고 생성된 용액을 80°C에서 4시간 동안 가열시켰다. 반응물을 냉각시키고 에틸 에테르로 희석시키고 물, 여수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켰다. 생성된 오일을 플래시 크로마토그래피하여 이 실시예의 표제 화합물을 무색 발포체 1.3g으로 수득하였다. MS: 476 (M+1)⁺.

실시예 108

카바산, 디메틸 - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - (4 - 모르폴리닐메틸)페녹시]에틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , HCl 염

1,2 - 디클로로에탄 (2ml) 중의 실시예 107의 표제 생성물 (50mg), 아세트산 (7mg), 모르폴린 (18mg) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드리드 (33mg)를 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응물을 포화된 수성 중탄산나트륨으로 급냉시키고 디클로로메탄으로 추출하고 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 오일을 수득하였다. 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여 (에틸 아세테이트) 이 실시예의 표제 화합물을 무색 발포체 50mg으로 수득하였다. MS: 547.

실시예 109 내지 129

하기 실시예를 실시예 107 및 108에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 109

카바산, 디메틸 - , 4b - [2 - [4 - [(디메틸아미노)메틸]페녹시]에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , HCl 염, MS: 505.

실시예 110

카바산, 디메틸 - , 4b - [2 - [4 - [(에틸아미노)메틸]페녹시]에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - [4b α , 7 α , 8a β]] - , HCl 염, MS: 505.

실시예 111

카바산,디메틸 - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - [(메틸아미노)메틸]페녹시]에틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 491.

실시예 112

카바산,디메틸 - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - [[메틸(메틸설포닐)아미노]메틸]페녹시]에틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , 융점 82 내지 85°C.

실시예 113

카바산,디메틸 - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 4b - [2 - [4 - (1 - 피롤리디닐 메틸)페녹시]에틸] - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 531.

실시예 114

카바산,디메틸 - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - [4 - 메틸 - 1 - 피페라지닐)메틸]페녹시]에틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - [4b α ,7 α ,8a β]] - , HCl 염, MS: 560.

실시예 115

카바산,디메틸 - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - [[메틸(1 - 메틸 - 4 - 피페리디닐)아미노]메틸]페녹시]에틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - [4b α ,7 α ,8a β]] - , HCl 염, MS: 588.

실시예 116

카바산,디메틸 - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - [(2 - 메톡시에틸)아미노]메틸]페녹시]에틸] - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 535.

실시예 117

카바산,디메틸 - ,4b - [2 - [4 - [[[2 - (디메틸아미노)에틸]아미노]메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 548.

실시예 118

카바산,디메틸 - ,4b - [2 - [4 - [[[2 - (디메틸아미노)에틸]메틸아미노]메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 562.

실시예 119

카바산,디메틸 - ,4b - [2 - [4 - [(디메틸아미노)]메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 533.

실시예 120

카바산,디메틸 - ,4b - [2 - [4 - [(사이클로프로필아미노)메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 517.

실시예 121

카바산,디메틸 - ,4b - [2 - [4 - [[비스(2 - 메톡시에틸)아미노]메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 593.

실시예 122

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [2 - [4 - (4 - 모르폴리닐메틸)페녹시]에틸] - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , MS: 496.

실시예 123

카바산,디메틸 - ,7 - (클로로에티닐) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [2 - [4 - (4 - 모르폴리닐메틸)페녹시]에틸] - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 567.

실시예 124

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 4a - [2 - [4 - [(디메틸아미노)메틸]페녹시]에틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , MS: 454.

실시예 125

카바산,디메틸 - ,7 - (클로로에티닐) - 4b - [2 - [4 - [(디메틸아미노)메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7a α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 525.

실시예 126

설팜산,디메틸 - ,7 - (클로로에티닐) - 4b - [2 - [4 - [(디메틸아미노)메틸]페녹시]에틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7a α ,8a β)] - , HCl 염, MS: 561.

실시예 127

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [2 - [4 - (하이드록시메틸)페녹시]에틸] - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 융점 179 내지 186°C

실시예 128

벤즈알데히드,4 - [2 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐]에톡시] - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , MS: 407 (M - 18) ⁺.

실시예 129

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 페녹시에틸) - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , MS: 379 (M - 18) ⁺.

실시예 130

나프토[1,2 - d]티아졸 - 7 - 올,2 - 아미노 - 7 - (클로로에티닐) - 4,5,5a,6,7,8,9,9a - 옥타하이드로 - 9a - (페닐메틸) - ,[5aR,S - (5a α ,7 β ,9a β)] -

아세트니트릴(2ml)중의 제조예 14의 표제 생성물(46mg) 및 티오우레아(22mg)의 용액을 8시간 동안 환류 가열시켰다. 반응물을 진공 농축시키고 포화된 수성 중탄산나트륨 및 클로로포름 사이에 분배하고 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시키고 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피하여(40%의 에틸 아세테이트/헥산) 무색 고체 25mg을 수득하였다. 리티오 - 2 - 클로로에틴을 실시예 8에 상기 기술된 일반적인 방법을 사용하여 수행하여 이 실시예의 표제 화합물을 황갈색 고체 7mg으로 수득하였다. MS: 373.

실시예 131

포름아미드, N - [7 - (클로로에티닐) - 4,5,5a,6,7,8,9,9a - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 9a - (페닐메틸)나프토[1,2 - d]티아졸 - 2 - 일] - , [5aR, S - (5a α , 7 β , 9a β)] -

디메틸포름아미드를 티오우레아 환화 반응에서 치환하는 것을 제외하고는, 상기 제조예 11 내지 14 및 실시예 130에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 이 실시예의 표제 생성물인 상응하는 N - 포르밀 유도체를 수득하였다. MS: 401.

실시예 132

2H - 벤즈[g]인다졸 - 7 - 올, 7 - (클로로에티닐) - 4,5,5a,6,7,8,9,9a - 옥타하이드로 - 9a - (페닐메틸) - , [5aR, S - (5a α , 7 β , 9a β)] -

에탄올(7ml)/물(1ml)중의 제조예 15의 표제 생성물(244mg) 및 하이드라진(75mg)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물, 염수로 희석시키고 황산나트륨 상에서 건조시키고 플래시 크로마토그래피하여 무색 발포체 190mg을 수득하였다. 이 발포체에 에탄올(10ml), 20%의 황산/물(부피/부피)을 첨가하고 생성된 용액을 5시간 동안 환류시켰다. 반응물을 에틸 에테르로 희석시키고 포화된 수성 중탄산나트륨, 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 농축시켜 금색 오일을 수득하였다. 리티오 - 2 - 클로로에틴을 실시예 8에 상기 기술된 일반적인 방법을 사용하여 첨가하여 이 실시예의 표제 화합물을 황갈색 발포체 129mg으로 수득하였다. MS: 341.

실시예 133

2H - 벤즈[g]인다졸 - 7 - 올, 7 - (클로로에티닐) - 4,5,5a,6,7,7,9,9a - 옥타하이드로 - 9a - (페닐메틸) - , [5aR, S - (5a α , 7 β , 9a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 132에 상기 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. MS: 341.

실시예 134

벤조[h]퀴나졸린 - 8 - 올, 2 - 아미노 - 8 - (클로로에티닐) - 5,6,6a,7,8,9,10,10a - 옥타하이드로 - 10a - (페닐메틸) - , [6aR, S - (6a α , 8 β , 10a β)] -

이소프로필 알콜(1.5ml)중의 나트륨 금속(25mg) 및 퀴아니딘 설페이트(107mg)의 용액을 1시간 동안 환류시킨 후, 제조예 15의 표제 생성물(154mg)을 첨가하고 24시간 동안 계속하여 환류시켰다. 실시예 132에 기술된 방법과 유사한 방법에 따라 마무리처리하고 후속적으로 합성하여 이 실시예의 표제 화합물을 무색 발포체 43mg으로 수득하였다. MS : 368.

실시예 135

2 - 펜안트렌올, 2 - (클로로에틸) - 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 7 - 메톡시 - 4a - (페닐메틸) - , (2R - 시스) -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 361 (M - 17) ⁺.

실시예 136

2 - 펜안트렌올, 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 7 - 메톡시 - 2 - 페닐 - 4a - (페닐메틸) - , (2R - 시스) -

화염으로 건조시킨 플라스크에 5ml의 THF 및 1.3ml의 페닐마그네슘 클로라이드를 첨가하였다. 5ml의 THF중의 실시예 3의 표제 생성물(200mg)을 0°C에서 용액(포화)에 점적하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고 NH₄Cl로 급냉시키고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 혼합물을 실리카 겔상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여(헥산중 25%의 EtOAc) 이 실시예의 표제 생성물을 담황색 고체 245mg으로 수득하였다. 수율 98%, MS: 379 (M - 17) ⁺.

실시예 137

2,7 - 펜안트렌디올, 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 2,4a - 비스(페닐메틸) - , (2S - 시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 379 (M - 17) ⁺.

실시예 138

2,7 - 펜안트렌디올, 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (2 - 피리디닐) - , (2R - 시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 383 (M+1) ⁺.

실시예 139

2(3H) - 펜안트렌온, 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - (4 - 니트로페녹시) - 4a - (페닐메틸) - , (R) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 426 (M+1) ⁺.

실시예 140 내지 143

실시예 140 내지 143의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 140

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1,2 - 프로파디에닐) - (4aS,10aR) - , MS: 329 (M - 17) ⁺.

실시예 141

2,7 - 펜안트렌디올, 2,3,4,4a,9,10 - 옥타하이드로 - 2 - (2 - 나프탈레닐메틸) - 4a - (페닐메틸) - , (4aS) - , MS: 429 (M - 17) ⁺.

실시예 142

2,7 - 펜안트렌디올, 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 2 - (2 - 나프탈레닐메틸) - 4a - (페닐메틸) - , (4aS) - , MS: 429 (M - 17) ⁺.

실시예 143

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,4a - 비스(페닐메틸) - , (4aS) - , MS: 416 (M+18)⁺.

실시예 144

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (2R - 시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 347 (M - 17)⁺.

실시예 145

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 에티닐 - 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (2R - 시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 5에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 313 (M - 17)⁺.

실시예 146 내지 147

실시예 146 내지 147의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

실시예 146

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 페닐 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) - , MS: 367 (M - 17)⁺.

실시예 147

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 페닐 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) - , MS: 367 (M - 17)⁺.

실시예 148

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 에티닐 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 350 (M+18)⁺.

실시예 149

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 사이클로프로필 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 331 (M - 17)⁺.

실시예 150

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (사이클로프로필에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 355 (M - 17)⁺.

실시예 151

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 382 (M+18) ⁺.

실시예 152 내지 153

실시예 152 내지 153의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 152

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (2 - 티에닐) - , (4aS,10aR) - , MS: 373 (M - 17) ⁺.

실시예 153

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (2 - 피리딜) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 386 (M+1) ⁺.

실시예 154

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 309 (M+1) ⁺.

실시예 155

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 156

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (3,3,3 - 트리플루오로 - 1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

5ℓ의 3목 둥근 바닥 플라스크에 드라이 아이스 응축기 및 점적 깔대기를 장착시켰다. 플라스크를 1000ml의 무수성 THF로 충전시키고 3,3,3 - 트리플루오로프로판 기체를 10분 동안 버블링하였다. 약 100g(대략 15당량)의 기체를 이 기간 동안 응축시켰다. 이어서 용액을 -78°C까지 냉각시키고 200ml의 n - BuLi(헥산중 2.5M 용액, 대략 8당량)을 점적 깔대기를 통해 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 이어서 300ml의 무수성 THF를 반응 플라스크에 첨가하였다. 200ml의 THF중의 20g의 출발 화합물인 2(1H) - 펜안트렌온, 4a - (벤질) - 3,4,4a,5,8,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - , [4aS - [4a α [E], 10a β]] - 용액을 점적시킨 후, 또다른 500ml의 무수성 THF를 첨가하고 반응 혼합물을 -78°C에서 또다른 1시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 염화암모늄 용액을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고 건조시키고 농축시켰다. 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 2 내지 5% 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 20.8g의 이 실시예의 표제 생성물을 황색 - 백색 고체로 수득하였다. MS: 399 (M - 1) ⁺.

실시예 157

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aR - ,시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 7에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 307 (M+1) ⁻.

실시예 158 내지 159

실시예 158 내지 159의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 158

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α ,4a α ,10a α)] - , MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 159

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α ,4a β ,10a β)] - , MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 160

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (2 - 티아졸릴) - , (4aS,10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. MS: 392 (M+1) ⁺.

실시예 161

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α ,4a β ,10a α)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 162

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2S - (2 α ,4a β ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 163 내지 164

실시예 163 내지 164의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 163

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a α)] - , MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 164

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α ,4a β ,10a β)] - , MS: 349 (M - 17) ⁺.

실시예 165

2 - 펜안트렌카보니트릴, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

실온 및 질소 분위기하에서 159mg의 KCN을 메탄올(4ml) 중의 75mg의 실시예 6의 표제 생성물 및 이어서 0.070ml의 HOAc에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고 NaHCO₃ (포화)로 급냉시키고 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 조질 생성물을 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 0.5% 아세톤으로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 20.4mg의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다.

MS: 322 (M+1) ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 24.8, 27.8, 33.6, 36.0, 37.6, 39.3, 43.6, 44.0, 74.6, 111.3, 114.6, 125.6, 126.8, 127.0, 127.9, 130.7, 133.8, 136.8, 138.0, 155.1.

실시예 166

2 - 펜안트렌카보니트릴, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 165에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 26.2, 29.3, 35.1, 37.4, 39.1, 41.6, 45.1, 45.5, 71.5, 112.7, 116.0, 127.1, 128.3, 128.4, 129.4, 132.1, 134.9, 138.6, 139.5, 156.5.

실시예 167

2 - 펜안트렌카보니트릴, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [[(4 - 메틸페닐) 설포닐] 옥시] - 4a - (페닐메틸) - , (4aS, 10aR) -

질소 분위기하에서 0°C에서 토실 클로라이드(0.13ml)를 0.1ml의 트리에틸아민 및 1ml의 무수성 CH₂Cl₂ 중의 106mg의 상응하는 페놀의 교반된 용액에 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안, 40°C에서 밤새 가온시켰다. 이를 물로 급냉시켰다. 혼합물을 CH₂Cl₂ ($\times 3$)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 20% EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 63mg의 이 실시예의 순수한 표제 생성물을 백색 결정질 고체로 수득하였다. MS: 489 (M+18) ⁺.

실시예 168

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - (2,3 - 디하이드록시프로필) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. IR(니트) 3380, 2929, 1612 cm⁻¹.

실시예 169

아세트아미드, N - [5 - [3 - (3,4,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 메톡시 - 2 - 옥소 - 4a(2H) - 펜안트레닐) - 1 - 프로페닐] - 2 - 피리디닐] - , [S - (E)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 35에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 403 (M+1)⁺.

실시예 170

2 - 펜안트렌카보니트릴, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) -

EtOH(0.7ml) 및 물(0.7ml)중의 실시예 167의 표제 생성물(20mg) 및 KOH(38mg)을 혼합하였다. 혼합물을 밤새 환류시킨 후 HOAc로 중성화하고 EtOAc로 추출하고 건조시키고 건조 농축시켰다. 조질 혼합물을 용출액으로 헥산중 5% 이소프로판올로 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.2mg의 이 실시예의 순수한 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 318 (M+1)⁺.

실시예 171 내지 174의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 171

아세트아미드, N - [5 - [3 - [2 - (클로로에티닐) - 3,4,9,10 - 테트라하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 프로페닐] - 2 - 피리디닐] - , [2R,4a(E)] - , MS: 449 (M+1)⁺.

실시예 172

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 프로페닐) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.90 - 4.97 (m, 2H), 5.45 - 5.61 (m, 1H), 6.51 - 6.53 (m, 2H), 6.95 (d, 1H, J=9).

실시예 173

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 프로페닐) - , [2S - (2 α ,4a β ,10a α)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.90 - 4.96 (m, 2H), 5.53 - 5.60 (m, 1H), 6.48 - 6.51 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J=9).

실시예 174

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 프로페닐) - , [2R - (2 α ,4a β ,10a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.87 - 5.46 (m, 2H), 5.70 - 5.80 (m, 1H), 6.50 (d, 1H, J=2.7), 6.57 (dd, 1H, J=2.7, 8.5), 7.04 (d, 1H, J=8.5).

실시예 175

2(3H) - 펜안트렌온, 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (2 - 프로페닐) - , (S) - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.95 - 5.01 (m, 2H), 5.60 - 5.75 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 6.58 (d, 1H, J=2.6), 6.73 (dd, 1H, J=2.6, 8.5), 7.12 (d, 1H, J=8.5).

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 3에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 176

2(1H) - 펜안트렌온, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (2 - 프로페닐) - , (4aS - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 또는 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 357 (M+1)⁺.

실시예 177

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - , (4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 33에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 390 (M+1)⁺.

실시예 178

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 프로페닐) - , [2R - (2α, 4aα, 10aα)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 8의 표제 화합물을 제조를 위해 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.95-4.99 (m, 2H), 5.60-5.80 (m, 2H), 6.50 (d, 1H, J = 2.4), 6.57 (dd, 1H, J = 2.4, 8.5), 7.03 (d, 1H, J = 8.5).

실시예 179 내지 181

실시예 179 내지 181의 표제 화합물을 실시예 33에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 179

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [2 - (4 - 하이드록시 - 1 - 피페리디닐)에틸] - , [2R - (2α, 4aα, 10aβ)] - , MS: 404 (M+1)⁺.

실시예 180

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [2 - (4 - 메틸 - 1 - 피페라지닐)에틸] - , [2R - (2α, 4aα, 10aβ)] - , MS: 403 (M+1)⁺.

실시예 181

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [2 - [4 - [2 - (2 - 하이드록시에톡시)에틸] - 1 - 피페라지닐]에틸] - , [2R - (2α, 4aα, 10aβ)] - , MS: 477 (M).

실시예 182

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 하이드록시 - 2 - 페닐에틸) - , [2R - (2α, 4aα, 10aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 396 (M).

실시예 183

2 - 부텐산, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - , 에틸 에스테르, [2R - [2α, 4aα (E), 10aβ]] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 35에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 406 (M+18)⁺.

실시예 184

4a(2H) - 펜안트렌아세트알데히드, 2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - , O - 메틸 옥심, [2R - [2 α , 4a α , 10a β]] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 34에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 3.70 (s) 및 3.74 (s, 3H).

실시예 185

2(1H) - 펜안트렌온, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - 프로필 - , (4aR - 시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 7에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.826 (t, 3H, J=7). MS: 276 (M+18)⁺.

실시예 186

2 - 펜안트렌올, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b - 프로필 - 7 - 프로필리덴 - , [4bR - (4b α , 7Z, 8a α)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 78에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 285 (M+1)⁺.

실시예 187

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (2 - 프로페닐) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 279 (M-17)⁺.

실시예 188 내지 189

실시예 188 내지 189의 표제 화합물을 실시예 7에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 188

2(1H) - 펜안트렌올, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - 프로필 - , (4aR - 트랜스) - , MS: 259 (M+1)⁺.

실시예 189

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,4a - 디프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 285 (M-17)⁺.

실시예 190

피페라진, 1 - [4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 옥소 - 2 - 부테닐] - 4 - [2 - (2 - 하이드록시에톡시)에틸] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 37에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 517 (M).

실시예 191

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - , [2S - (2 α , 4a β , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 7에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 243 (M - 17)⁺.

실시예 192 내지 193

실시예 192 내지 193의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 192

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,4a - 디프로필 - , [2R - (2 α , 4a β , 10a β)] - , MS: 285 (M - 17)⁺.

실시예 193

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,4a - 디프로필 - , [2S - (2 α , 4a β , 10a β)] - , MS: 285 (M - 17)⁺.

실시예 194

피페라진, 1 - [4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 옥소 - 2 - 부테닐] - 4 - 메틸 - , [2R - (2 α , 4a α (E), 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 37에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 443 (M+1)⁺.

실시예 195

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - (2 - 티에닐) - 2 - 프로페닐] - , [4aS(E)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 35에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 382 (M - 18)⁺.

실시예 196

2 - 펜안트렌올, 4b,5,6,7,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b,7 - 디프로필 - , (4bR,8aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 287 (M+1)⁺.

실시예 197 내지 202

실시예 197 내지 202의 표제 화합물을 실시예 37에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 197

4 - 피페리딘올, 1 - [4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - 1 - 옥소 - 2 - 부테닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 426 (M - 17)⁺.

실시예 198

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N - [3 - (디메틸아미노)프로필] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 446 (M+1)⁺.

실시예 199

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N,N - 디에틸 - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 416 (M+1)⁺.

실시예 200

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N - [3 - (4 - 모르폴리닐)프로필] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 487 (M).

실시예 201

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 452 (M+1)⁺.

실시예 202

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N - (4 - 피리디닐메틸) - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] - , MS: 451 (M+1)⁺.

실시예 203

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - (2 - 피리디닐) - 2 - 프로페닐] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 35에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 394 (M+1)⁺.

실시예 204

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N - [2 - (4 - 피리디닐)에틸] - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 37에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 205

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [3 - (5 - 이속사졸릴) - 2 - 프로페닐] - , [4aS(E), 10aR] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 35에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 366 (M - 17)⁺.

실시예 206

2 - 부텐아미드, 4 - [2 - (클로로에티닐) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a(2H) - 펜안트레닐] - N - 에틸 - , [2R - [2 α , 4a α (E), 10a β]] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 37에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 370 (M - 17)⁺.

실시예 207

2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (2 - 프로페닐) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b, 7 α , 8a β)] -, ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 116.6, 168.5

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 208 내지 209

실시예 208 내지 209의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 208

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (3 - 페닐프로필) -, (4aR) -, MS: 377 (M - 17) $^{+}$.

실시예 209

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (3 - 페닐프로필) -, [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] -, MS: 377 (M - 17) $^{+}$.

실시예 210 내지 212

실시예 210 내지 212의 표제 화합물을 실시예 18에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 210

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (2 - 프로페닐) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 324 (M+1) $^{+}$.

실시예 211

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N,N - 디메틸 - 4b - (2 - 프로페닐) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 353 (M+1) $^{+}$.

실시예 212

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 374 (M+1) $^{+}$.

실시예 213 내지 214

실시예 213 내지 214의 표제 화합물을 실시예 9의 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 213

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -, MS: 313 (M - 17) $^{+}$.

실시예 214

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 313 (M - 17)⁺ .

실시예 215 내지 216

실시예 215 내지 216의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 215

2 - 펜안트렌올, 7 - 플루오로 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aS) - , MS : 352 (M) .

실시예 216

2 - 펜안트렌올, 7 - 플루오로 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aS) - , MS : 352 (M) .

실시예 217

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 388 (M+1)⁺ .

실시예 218 내지 219

실시예 218 내지 219의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법에 의해 제조하였다.

실시예 218

2 - 펜안트렌올, 7 - 플루오로 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 331 (M - 17)⁺ .

실시예 219

2 - 펜안트렌올, 7 - 플루오로 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 331 (M - 17)⁺ .

실시예 220

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b - [(2,2 - 디메틸 - 1,3 - 디옥솔란 - 4 - 일)메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 18에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 398 (M+1)⁺ .

실시예 221

2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 14에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 371 (M - 17) ⁺.

실시예 222

2 - 펜안트렌메탄올, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - a, a - 디메틸 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 19에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 371 (M - 17) ⁺.

실시예 223

카바산, [4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] - , 2 - (디메틸아미노)에틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 28에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 461 (M + 1) ⁺.

실시예 224

2 - 펜안트렌올, 7 - (클로로메틸) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 361 (M - 17) ⁺.

실시예 225 내지 231

실시예 225 내지 231의 표제 화합물을 실시예 18에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 225

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (3 - 페닐 - 2 - 프로페닐) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 400 (M + 1) ⁺.

실시예 226

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - [2 - (디메틸아미노)에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 445 (M + 1) ⁺.

실시예 227

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - [6 - (디메틸아미노)헥실] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 501 (M + 1) ⁺.

실시예 228

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 471 (M + 1) ⁺.

실시예 229

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [3 - (4 - 메틸 - 1 - 피페라지닐)프로필] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 514 (M + 1) ⁺.

실시예 230

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - [3 - (디메틸아미노)프로필] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 459 (M+1)⁺.

실시예 231

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 487 (M+1)⁺.

실시예 232

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 231의 표제 화합물의 HCl 염이다. MS: 487 (M+1)⁺.

실시예 233 내지 237

실시예 233 내지 237의 표제 화합물을 실시예 18에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 233

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 374 (M+1)⁺.

실시예 234

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [3 - (1H - 이미다졸 - 1 - 일)프로필] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, HCl 염, MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 235

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - [4 - (디메틸아미노)부틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 473 (M+1)⁺.

실시예 236

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [3 - (4 - 모르폴리닐)프로필] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 501 (M+1)⁺.

실시예 237

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [3 - (4 - 모르폴리닐)프로필] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, HCl 염, MS: 501 (M+1)⁺.

실시예 238

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 281 (M-17)⁺.

실시예 239 내지 240

실시예 239 내지 240의 표제 화합물을 실시예 18에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 239

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-(3-메톡시프로필)-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-, MS: 446 (M+1)⁺.

실시예 240

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[3-(2-메톡시에톡시)프로필]-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-, MS: 490 (M+1)⁺.

실시예 241

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(4-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-

N₂ 하에서 0°C에서 10ml의 디클로로메탄중의 779mg의 4-아미노메틸피리딘의 교반된 용액에 3.6ml의 톨루엔중의 2.0 M 트리에틸알루미늄을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 5ml의 디클로로메탄중의 350mg의 실시예 14의 표제 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 이 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5 내지 10% MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 362mg(87%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 242

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(4-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-, HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 241의 표제 화합물의 HCl 염이다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 243

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-[2-(4-피리디닐)에틸]-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 241에 상기 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 244

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-N-(2-피리디닐메틸)-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-

N₂ 하에서 0°C에서 80ml의 디클로로메탄중의 6.2g의 2 - 아미노메틸피리딘의 교반된 용액에 26ml의 톨루엔중의 2.0M 트리메틸알루미늄을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 2.2g의 실시예 14의 표제 화합물(이는 실시예 14에 기술된 방법에 의해 제조됨)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5 내지 10% MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.4g(53%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 245 내지 247

실시예 245 내지 247의 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 245

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 244의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 246

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [2 - (2 - 피리디닐)에틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 247

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [(테트라하이드로 - 2 - 푸라닐)메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 458 (M+1)⁺.

실시예 248

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

N₂ 하에서 0°C에서 1ml의 디클로로메탄중의 0.21ml의 3 - 아미노메틸피리딘의 교반된 용액에 0.1ml의 헥산중의 2.0M 트리메틸알루미늄을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 1ml의 디클로로메탄중의 20mg의 실시예 14의 표제 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 이 혼합물에 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 디클로로메탄중의 5 내지 10% MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 18mg(75%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 249

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl - 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 248의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 250

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [2 - (1 - 메틸 - 2 - 피롤리디닐)에틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 485 (M+1) ⁺.

실시예 251

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [2 - (1 - 메틸 - 2 - 피롤리디닐)에틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 251의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 485 (M+1) ⁺.

실시예 252 내지 253

실시예 252 내지 253의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 252

2,7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 309 (M - 17) ⁺.

실시예 253

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - 부틸 - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 295 (M - 17) ⁺.

실시예 254

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [3 - (1 - 피롤리디닐)프로필] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 485 (M+1) ⁺.

실시예 255

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [3 - (1 - 피롤리디닐)프로필] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 254의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 485 (M+1) ⁺.

실시예 256

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [3 - (1H - 1, 2, 4 - 트리아졸 - 1 - 일)프로필] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 483 (M+1) ⁺.

실시예 257

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [3 - (1H - 1, 2, 4 - 트리아졸 - 1 - 일)프로필] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 256의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 258

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - (3 - 부테닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 293 (M - 17)⁺.

실시예 259

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [5 - (4 - 모르폴리닐)펜틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 529 (M+1)⁺.

실시예 260

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [5 - (4 - 모르폴리닐)펜틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 259의 표제 화합물의 HCl 염이다. MS: 529 (M+1)⁺.

실시예 261

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [3 - (1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 1 - 일)프로필] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 463 (M+1)⁺.

실시예 262

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - N - [3 - (1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 1 - 일)프로필] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 261의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 463 (M+1)⁺.

실시예 263 내지 265

실시예 263 내지 265의 표제 화합물을 실시예 59의 표제 화합물을 제조하기 위해 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 263

카바산, 디메틸 - , 7 - (클로로에티닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 메톡시 - 4b - (2 - 메톡시에틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 420 (M+1)⁺.

실시예 264

카바산, 디메틸 - , 7 - (클로로에티닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (2 - 메톡시에틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 406 (M+1)⁺.

실시예 265

카바산, 디메틸 - , 7 - (클로로에티닐) - 4b - [2 - [2 - (디메틸아미노) - 2 - 옥소에톡시]에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.94 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 4.34 (s, 2H).

실시예 266 내지 267

실시예 266 내지 267의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 266

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 2 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 451 (M+1) $^{+}$.

실시예 267

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 2 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염, MS: 451 (M+1) $^{+}$.

실시예 268

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 452 (M+1) $^{+}$.

실시예 269 내지 270

실시예 269 내지 270의 표제 생성물은 각각 실시예 268의 표제 생성물의 HCl 염 및 p - 메탄설폰산 염이다.

실시예 269

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염, MS: 452 (M+1) $^{+}$.

실시예 270

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - p - 메탄설폰산 염, MS: 452 (M+1) $^{+}$.

실시예 271

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 3 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 450 (M).

실시예 272

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 3 - 피리디닐 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 271의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 451 (M+1)⁺.

실시예 273 내지 274

실시예 273 내지 274의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 273

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 4 - 피리디닐 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 452 (M+1)⁺.

실시예 274

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (4 - 피리디닐메틸) -, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 417 (M+1)⁺.

실시예 275

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (4 - 피리디닐메틸) -, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 274의 표제 화합물의 HCl 염이다. MS: 417 (M+1)⁺.

실시예 276

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 1,3,4 - 트리아디아졸 - 2 - 일 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 458 (M+1)⁺.

실시예 277

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 1,3,4 - 티아디아졸 - 2 - 일 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 276의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 458 (M+1)⁺.

실시예 278

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 2 - 피리미디닐 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 248에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 452 (M+1)⁺.

실시예 279

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 2 - 피리미디닐 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 278의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 452 (M+1)⁺.

실시예 280 내지 283

실시예 280 내지 283의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 280

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - (시아노메틸) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 413 (M+1)⁺.

실시예 281

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (1H - 테트라졸 - 5 - 일메틸) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 454 (M - 1)⁺.

실시예 282

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 1, 2, 4 - 트리아진 - 3 - 일, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 453 (M+1)⁺.

실시예 283

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 메톡시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 466 (M+1)⁺.

실시예 284

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 메톡시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 283의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 466 (M+1)⁺.

실시예 285

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 티아졸릴) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 16에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 366 (M+1)⁺.

실시예 286 내지 287

실시예 286 내지 287의 표제 화합물을 실시예 248에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 286

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - (5 - 메틸 - 1H - 피라졸 - 3 - 일) - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 454 (M+1)⁺.

실시예 287

1H - 피라졸 - 3 - 아민, 5 - 메틸 - 1 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐] 카보닐] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 454 (M+1) ⁺ .

실시예 288

2 - 펜안트레놀, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (3 - 피리디닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 16에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 360 (M+1) ⁺ .

실시예 289

2 - 펜안트레놀, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (3 - 피리디닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 288의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 360 (M+1) ⁺ .

실시예 290

카바산, [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - , 4b - 부틸 - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 469 (M+1) ⁺ .

실시예 291

카바산, [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - , 4b - 부틸 - 4b, 5, 6, 7, 8, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 290의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 469 (M+1) ⁺ .

실시예 292

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b - 부틸 - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 453 (M+1) ⁺ .

실시예 293

2(3H) - 펜안트레논, 7 - 플루오로 - 4, 4a, 9, 10 - 테트라하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (S) - , ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.99 (s, 1H), 6.88 - 6.93 (m, 1H)

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 1에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 294

카바산, [2 - (디메틸아미노)에틸] - , 4b - 부틸 - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 생성물을 실시예 59에 상기 기술된 방법에 의해 제조하였다. MS: 427 (M+1)⁺.

실시예 295 내지 296

실시예 295 내지 296의 표제 화합물을 실시예 16에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 295

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - (5 - 메틸 - 1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 3 - 일) - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - 및 2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - (5 - 메틸 - 1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 3 - 일) - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -, MS: 413 (M+2)⁺.

실시예 296

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 290 (M - 17)⁺.

실시예 297

2 - 펜안트렌올, 4a - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (피라지닐옥시) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 391 (M+1)⁺.

실시예 298 내지 299

실시예 298 내지 299의 표제 화합물을 실시예 16에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 298

2 - 펜안트렌올, 4a - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 티아졸릴) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -, MS: 380 (M+1)⁺.

실시예 299

2 - 펜안트렌올, 4a - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -, MS: 3374 (M+1)⁺.

실시예 300

2 - 펜안트렌올, 4a - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 299의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 3374 (M+1)⁺.

실시예 301

2 - 펜안트렌올, 4a - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐옥시) -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 391 (M+1)⁺.

실시예 302

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(2-티아졸릴)-,[2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 16에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 414 (M+1)⁺.

실시예 303

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(2-피리디닐)-,[2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 16의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 408 (M+1)⁺.

실시예 304

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(3-피리디닐)-,[2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 16에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 408 (M+1)⁺.

실시예 305

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(3-피리디닐)-,[2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 304의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 408 (M+1)⁺.

실시예 306

2-펜안트렌올,4a-부틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-2-(1-프로피닐)-7-(피라지닐메톡시)-,[2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 405 (M+1)⁺.

실시예 307

2-펜안트렌올,4a-부틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-2-(1-프로피닐)-7-(피라지닐메톡시)-,[2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 306의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 405 (M+1)⁺.

실시예 308

4H-벤조[a]퀴놀리진-4-온,1,2,3,6,7,11b-헥사하이드로-9-하이드록시-11b-(페닐메틸)-3-프로필-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 40에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 350 (M+1)⁺.

실시예 309 내지 311

실시예 309 내지 311의 표제 화합물을 실시예 15에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 309

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b - 부틸 - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 322 (M+1)⁺.

실시예 310

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - (2 - 프로페닐옥시) - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 5.88 - 5.97 (m, 1H).

실시예 311

아세트산, [[7 - (시아노 - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , 에틸 에스테르, [2R - (4b α , 7 α , 10a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.25 (s, 1H).

실시예 312

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (4 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - ,

4 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 표제 화합물을 하기 실시예 627에 기술된 바와 같이 수득하였다. 질량: 442 (M+1)⁺.

실시예 313

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 0.88 (t, 3H, J=7.3), 6.43 (d, 1H, J=8.3)

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 15에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 314

2 - 펜안트렌올, 7 - (5 - 헥세닐옥시) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 63에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 415 (M - 17)⁺.

실시예 315

2 - 펜안트렌올, 7 - [(4 - 에테닐페닐)메톡시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , (4a S, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 39에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 449 (M - 17)⁺.

실시예 316

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - (6 - 메틸 - 2 - 피리디닐) - 4b - (페닐 메틸) - 7 - 프로필 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 469 (M+1)⁺.

실시예 317

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - (6 - 메틸 - 2 - 피리디닐) - 4b - (페닐 메틸) - 7 - 프로필 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 316의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 534 (M+1)⁺.

실시예 318

2 - 펜안트렌올, 7 - [[5 - (2, 6 - 디메틸 - 4 - 모르폴리닐) 펜틸] 옥시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐 메틸) - 2 - 프로필 -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 12에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 469 (M+1)⁺.

실시예 319 내지 320

실시예 319 내지 320의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 319

2, 7 - 펜안트렌디올, 2 - (4 - 플루오로페닐) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐 메틸) -, (4aS, 10aR) -, M S: 385 (M - 17)⁺.

실시예 320

2, 7 - 펜안트렌디올, 2 - (4 - 플루오로페닐) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐 메틸) -, (4aS, 10aR) -, M S: 385 (M - 17)⁺.

실시예 321

2 - 펜안트렌올, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 페닐 - 4b - (페닐 메틸) -, (4aS, 8aR) -, ¹H NMR (400MHz, C DCl₃) δ 6.58 - 6.63 (m, 2H)

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 322 내지 323

실시예 322 내지 323의 표제 화합물을 실시예 12에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 322

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐 메틸) - 7 - [[5 - (1 - 피페리디닐) 펜틸] 옥시] - 2 - 프로 필 -, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -, MS: 504 (M+1)⁺.

실시예 323

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-프로필-7-[[5-(1-피롤리디닐)펜틸]옥시]-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-, MS: 490 (M+1)⁺.

실시예 324

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(6-(메틸-2-피리디닐)메틸)-4b-(페닐메틸)-7-프로필-],[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 332에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 483 (M-17)⁺.

실시예 325

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(6-(메틸-2-피리디닐)메틸)-4b-(페닐메틸)-7-프로필-],[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 324의 표제 화합물의 HCl 염이다. MS: 483 (M-17)⁺.

실시예 326

2-펜안트렌카복스아미드,7-(4,6-디메틸-2-피리디닐)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-프로필-,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 332에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 483 (M-17)⁺.

실시예 327

2-펜안트렌카복스아미드,N-(4,6-디메틸-2-피리디닐)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-프로필-,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-HCl 염

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 326의 표제 화합물의 HCl 염이다. MS: 483 (M-17)⁺.

실시예 328 내지 331

실시예 328 내지 331의 표제 화합물을 실시예 332에 하기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 328

2-펜안트렌카복스아미드,7-(4,6-디메틸-2-피리디닐)-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 329

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-(6-메틸-2-피리디닐)-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 465 (M+1)⁺.

실시예 330

2-펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로-7-하이드록시-N-[(6-메틸-2-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-7-(1-프로피닐)-,[4bS-(4b α ,7 α ,8a β)]-, MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 331

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(6 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 332

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

N₂ 하에서 0°C에서 5ml의 디클로로메탄중의 250mg의 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘의 교반된 용액에 1.02ml의 톨루엔중의 2.0M 트리메틸알루미늄을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 5ml의 디클로로메탄중의 100mg의 실시예 14의 표제 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 90% EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 99mg(80%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 333 내지 336

실시예 333 내지 336의 화합물을 실시예 244에 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 333

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - (4, 6 - 디메틸 - 2 - 피리미디닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 480 (M+1)⁺.

실시예 334

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - (4 - 메틸 - 2 - 피리미디닐) - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 466 (M+1)⁺.

실시예 335

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - (2, 6 - 디메틸 - 4 - 피리미디닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 480 (M+1)⁺.

실시예 336

2, 7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로페닐) -, [2R - [2 α , 2(E), 4a α , 10a β]] -, MS: 347 (M-1)⁺.

실시예 337

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 332에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 338

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

N₂ 하에서 0°C에서 10ml의 디클로로메탄중의 232mg의 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘의 교반된 용액에 0.95ml의 톨루엔중의 2.0M 트리메틸알루미늄을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 10ml의 디클로로메탄중의 300mg의 2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로필) -, 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - 을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 이 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 10%의 이소프로판올 및 1%의 아세톤 내지 30%의 이소프로판올 및 5%의 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 303mg(80%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.56 (s, 2H), MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 339

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 338의 표제 생성물의 HCl 염이다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 2.56 (s, 2H), MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 340 내지 342

실시예 340 내지 342의 표제 화합물을 실시예 338에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 340

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - [(2 - 클로로 - 6 - 메틸 - 4 - 피리디닐)메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 517 (M).

실시예 341

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 4 - 피리디닐)메틸] 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 342

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (2 - 피리디닐메틸) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -, MS: 469 (M+1)⁺.

실시예 343

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (2 - 피리디닐메틸) -, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl 염

이 실시예의 표제 생성물은 실시예 342의 표제 생성물의 HCl 염이다. MS: 469 (M+1)⁺.

실시예 344 내지 345

실시예 344 내지 345의 표제 화합물을 실시예 338에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 344

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (4 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 469 (M+1) ⁺ .

실시예 345

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 469 (M+1) ⁺ .

실시예 346 내지 347

실시예 346 내지 347의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 346

2,7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (4 - 메틸 - 1 - 펜티닐) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 371 (M - 17) ⁺ .

실시예 347

2,7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메틸 - 1 - 부티닐) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 357 (M - 17) ⁺ .

실시예 348

2,7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (3,3,3 - 트리플루오로프로필) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 487 (M - 17) ⁺ .

실시예 349 내지 350

실시예 349 내지 350의 표제 화합물을 실시예 338에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 349

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 456 (M+1) ⁺ .

실시예 350

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 2 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.22 (d, 1H, J=1).

실시예 351 내지 353

실시예 351 내지 353의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 351

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (2 - 메틸프로필) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a β , 10 α)] - , MS: 347 (M - 17) ⁺ .

실시예 352

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (2 - 메틸프로필) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a β , 10 α)] - , MS: 347 (M - 17) ⁺ .

실시예 353

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메틸부틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 361 (M - 17) ⁺ .

실시예 354 내지 355

실시예 354 내지 355의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 354

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메틸 - 1 - 부티닐) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 448 (M - 17) ⁺ .

실시예 355

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - 2 - (3,3,3 - 트리플루오로프로필) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 496 (M+1) ⁺ .

실시예 356

4H - 벤조[a]퀴놀리진 - 4 - 온,1,2,3,6,7,11b - 헥사하이드로 - 9 - 하이드록시 - 3 - (하이드록시메틸) - 11b - (페닐메틸) - 3 - 프로필 - (3S - 시스) - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.53 (dm, 1H, J=13).

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 42에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 357 내지 358

실시예 357 내지 358의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 357

2 - 펜안트렌아세트니트릴,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS, 10aR) - , MS: 346 (M - 1) ⁺ .

실시예 358

2 - 펜안트렌아세트니트릴,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS, 10aR) - , MS: 346 (M - 1) ⁺ .

실시예 359 내지 360

실시에 359 내지 360의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 359

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 사이클로펜틸 - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS, 10aR) - , MS: 359 (M - 17)⁺.

실시예 360

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 사이클로헥실 - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS, 10aR) - , MS: 389 (M - 1)⁺.

실시예 361 내지 363

실시예 361 내지 363의 표제 화합물을 실시예 332에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 361

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 4 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 455 (M+1)⁺.

실시예 362

2 - 펜안트렌카복스아미드, N - (2, 6 - 디클로로 - 4 - 피리디닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 523 (M).

실시예 363

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 3 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 455 (M+1)⁺.

실시예 364 내지 365

실시예 364 내지 365의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 364

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (2 - 메틸프로필) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 456 (M+1)⁺.

실시예 365

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메틸부틸) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 370 (M+1)⁺.

실시예 366 내지 368

실시예 366 내지 368의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 366

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (4 - 메틸펜틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 391 (M - 1) ⁺ .

실시예 367

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (4 - 메틸펜틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 391 (M - 1) ⁺ .

실시예 368

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 하이드록시 - 3 - 메틸부틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 393 (M - 1) ⁺ .

실시예 369 내지 370

실시예 369 내지 370의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 369

2 - 펜안트렌프로판올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 하이드록시 - a,a - 디메틸 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 486 (M+1) ⁺ .

실시예 370

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (4 - 메틸펜틸) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 484 (M+1) ⁺ .

실시예 371 내지 372

실시예 371 내지 372의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 371

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (사이클로프로필메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 363 (M+1) ⁺ .

실시예 372

2,7 - 펜안트렌디올,2 - (사이클로프로필메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 363 (M+1) ⁺ .

실시예 373

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 하이드록시프로필) - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 365 (M - 1) ⁺ .

실시예 374 내지 375

실시예 374 내지 375의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 374

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (3,3 - 디메틸 - 1 - 부티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 387 (M - 1)⁺.

실시예 375

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (3,3 - 디메틸 - 1 - 부티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 387 (M - 1)⁺.

실시예 376

2 - 펜안트렌올, 2 - (사이클로프로필에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐 메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 464 (M+1)⁺.

실시예 377

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (2 - 사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 361 (M - 17)⁺.

실시예 378 내지 379

실시예 378 내지 379의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 378

2 - 펜안트렌올, 2 - (3,3 - 디메틸 - 1 - 부티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐 메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H).

실시예 379

2 - 펜안트렌프로판올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐 메톡시) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 458 (M+1)⁺.

실시예 380 내지 381

실시예 380 내지 381의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 380

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (페닐에티닐) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 407 (M - 1)⁺.

실시예 381

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (페닐에티닐) - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 407 (M - 1)⁺ .

실시예 382

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (3,3 - 디메틸부틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 391 (M - 1)⁺ .

실시예 383

2 - 펜안트렌올, 2 - (2 - 사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐 메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 450 (M - 17)⁺ .

실시예 384

2(3H) - 펜안트렌온, 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , (S) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 3에 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 321 (M+1)⁺ .

실시예 385

(3H) - 펜안트렌온, 4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 메톡시 - , (S) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 1에 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 335 (M+1)⁺ .

실시예 386 내지 387

실시예 386 내지 387의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 386

2(1H) - 펜안트렌온, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , (4aS) - , 질량: 321 (M - 1)⁺ .

실시예 387

2(1H) - 펜안트렌온, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 메톡시 - , (4aS) - , 질량: 335 (M - 1)⁺ .

실시예 388

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (클로로에티닐) - 2,3,4,4a,9,10 - 헥사하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , (2R - 시스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 363 (M - 17)⁺ .

실시예 389

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10 - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , (4aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다

실시예 390 내지 391

실시예 390 내지 391의 표제 화합물을 실시예 8에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 390

2 - 펜안트렌올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 메톡시, 질량: 397 (M+1)⁺.

실시예 391

2 - 펜안트렌올, 2 - (클로로에티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 메톡시 -, 질량: 397 (M+1)⁺.

실시예 392 내지 393

실시예 392 내지 393의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법에 의해 제조하였다.

실시예 392

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - 프로필 -, (4aS) -, 질량 : 366 (M), 384 (M+18)⁺.

실시예 393

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - 프로필 -, (4aS) -, 질량 : 366 (M), 384 (M+18)⁺.

실시예 394 내지 406

실시예 394 내지 406의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 394

2(1H) - 펜안트렌온, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) -, 옥심, (4aS) -, 질량: 322 (M+1)⁺.

실시예 395

2(1H) - 펜안트렌온, 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) -, 0 - (페닐메틸)옥심, (4aS) -, 질량: 412 (M+1)⁺.

실시예 396

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - ,O - [(4 - 니트로페닐)메틸]옥심,(4aS) - , 질량: 457 (M+1) ⁺ .

실시예 397

2(3H) - 펜안트렌온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - 에틸옥심,(S) - , 질량: 364 (M+1) ⁺ .

실시예 398

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 1,7,10a - 트리하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - 에틸옥심, 질량: 398 (M+1) ⁺ .

실시예 399

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 1,7,10a - 트리하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - 에틸옥심, 질량: 398 (M+1) ⁺ .

실시예 400

벤조산,[3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(1H) - 펜안트레닐리덴]하이드라지드,(4aS - 트랜스) - , 질량: 441 (M+1) ⁺ .

실시예 401

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , - O - 2 - 프로페닐옥심,(4aS - 트랜스) - , 질량: 378 (M+1) ⁺ .

실시예 402

아세트산,[[(3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(1H) - 펜안트레닐리덴]아미노]옥시] - ,(4aS - 트랜스) - , 질량: 396 (M+1) ⁺ .

실시예 403

하이드라진카복실산,[3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(1H) - 펜안트레닐리덴] - ,에틸 에스테르,(4aS - 트랜스) - , 질량: 409 (M+1) ⁺ .

실시예 404

아세트산,[[(3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(1H) - 펜안트레닐리덴]아미노]옥시] - ,메틸 에스테르,(4aS - 트랜스) - , 질량: 410 (M+1) ⁺ .

실시예 405

2(3H) - 펜안트렌온,4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - 메틸옥심, 질량: 350 (M+1) ⁺ .

실시예 406

3 - 피리딘카복실산, [3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(1H) - 펜안트레닐리덴]하이드라지드, (4aS - 트랜스) -, 질량: 442 (M+1)⁺.

실시예 407

아세트산, [4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(3H) - 펜안트레닐리덴] -, 에틸 에스테르, [S - (E)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 78에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 391 (M+1)⁺.

실시예 408

아세트산, 시아노 -, [3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(1H) - 펜안트레닐리덴]하이드라지드, (4aS - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 404 (M+1)⁺.

실시예 409

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [(4 - 아미노페닐)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 322 (M-1)⁺.

실시예 410 내지 411

실시예 410 내지 411의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 410

하이드라진카복실산, [4,4a,9,10 - 테트라하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2(3H) - 펜안트레닐리덴] -, 에틸 에스테르, (S) -, 질량: 407 (M+1)⁺.

실시예 411

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - [(4 - 아미노페닐)메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 -, O - 에틸옥심, 질량: 365 (M+1)⁺.

실시예 412 내지 413

실시예 412 내지 413의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 412

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 -, (4aS, 10aR) -, 질량: 408 (M+1)⁺.

실시예 413

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 -, (4aS, 10aR) -, 질량: 408 (M+1)⁺.

실시예 414 내지 415

실시예 414 내지 415의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 414

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - ,
O - 에틸옥심,(4aS - 트랜스) - , 질량: 407 (M+1)⁺.

실시예 415

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - ,
O - 메틸옥심,(4aS - 트랜스) - , 질량: 393 (M+1)⁺.

실시예 416 내지 418

실시예 416 내지 418의 표제 화합물을 실시예 78에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 416

2 - 펜안트렌올,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 프로필리덴 - ,(4bS,7Z) - ,
질량: 349 (M+1)⁺.

실시예 417

2 - 펜안트렌올,7 - 부틸리덴 - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,(4bS,7Z) - , 질
량: 363 (M+1)⁺.

실시예 418

아세토니트릴,[3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸 - 2(1H) - 펜안트레닐
리덴] - ,[4aS - (2Z,4a α ,10a β)] - , 질량: 363 (M+18)⁺.

실시예 419 내지 421

실시예 419 내지 421의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 419

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(테트라하이드로 - 2H - 피란 - 4 - 일)아미노]페닐
]메틸] - 2 - 프로필 - ,(4aS,10aR) - , 질량: 450 (M+1)⁺.

실시예 420

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(테트라하이드로 - 2H - 피란 - 4 - 일)아미노]페닐
]메틸] - 2 - 프로필 - ,(4aS,10aR) - , 질량: 450 (M+1)⁺.

실시예 421

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - ,
(4aS,10aR) - , 질량: 409 (M+1)⁺.

실시예 422

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - (1 - 하이드록시프로필) - , (4aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 30에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 400 (M+18) ⁺.

실시예 423 내지 426

실시예 423 내지 426의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 423

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aR) - , 질량: 349 (M+17) ⁺.

실시예 424

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aR) - , 질량: 349 (M+17) ⁺.

실시예 425

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [[1 - (1 - 메틸에틸) - 4 - 피페리디닐]아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aR) - , 질량: 491 (M+1) ⁺.

실시예 426

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aR) - , 질량: 408 (M+1) ⁺.

실시예 427

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - (1 - 하이드록시프로필) - , (4aS, 10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 30에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 382 (M).

실시예 428 내지 429

실시예 428 내지 429의 표제 화합물을 실시예 78에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 428

2 - 펜안트렌올, 7 - 부틸리덴 - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 4b - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , [4bS - (4b α , 7Z, 8a α)] - , 질량: 363 (M+1) ⁺.

실시예 429

2 - 펜안트렌올, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 4b - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 펜틸리덴 - , [4bS - (4b α , 7Z, 8a α)] - , 질량: 377 (M+1) ⁺.

실시예 430 내지 432

실시예 430 내지 432의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 430

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - (페닐메틸)옥심,(4aS - 시스) - , 질량: 428 (M+1)⁺.

실시예 431

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - 2 - 프로페닐옥심,(4aS - 시스) - , 질량: 378 (M+1)⁺.

실시예 432

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - ,O - 에틸옥심,(4aS - 시스) - , 질량: 366 (M+1)⁺.

실시예 433

2,7 - 펜안트렌디올,4a - [(3 - 아미노페닐)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - ,(4aS,10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 366 (M+1)⁺.

실시예 434 내지 435

실시예 434 내지 435의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 434

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - [3 - [(테트라하이드로 - 2H - 피란 - 2 - 일)옥시] - 1 - 프로피닐] - ,(4aS,10aS) - , 질량: 481 (M+18)⁺.

실시예 435

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - [3 - [(테트라하이드로 - 2H - 피란 - 2 - 일)옥시] - 1 - 프로피닐] - ,(4aS,10aS) - , 질량: 481 (M+18)⁺.

실시예 436 내지 438

실시예 436 내지 438의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 436

2,7 - 펜안트렌디올,2 - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - ,(4aS,10aS) - , 질량: 380 (M).

실시예 437

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 부틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - , (4aS,10aS) - , 질량: 381 (M+1)⁺ .

실시예 438

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - [(1 - 메틸 - 4 - 피페리디닐)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS,10aR) - , 질량: 463 (M+1)⁺ .

실시예 439

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [(3 - 아미노페닐)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS,10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 362 (M+1)⁺ .

실시예 440 내지 442

실시예 440 내지 442의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 440

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - (메틸아미노)페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS,10aS) - , 질량: 380 (M+1)⁺ .

실시예 441

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS,10aR) - , 질량: 408 (M+1)⁺ .

실시예 442

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS,10aR) - , 질량: 408 (M+1)⁺ .

실시예 443 내지 444

실시예 443 내지 444의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 443

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS,10aS) - , 질량: 404 (M+1)⁺ .

실시예 444

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - 에틸 - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[3 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - , (4aS,10aS) - , 질량: 390 (M+1)⁺ .

실시예 445

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(메틸설포닐)옥시]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4a S,10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 462 (M+14)⁺.

실시예 446 내지 447

실시예 446 내지 447의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 446

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - ,0 - 에틸옥심,(4aS - 트랜스) - , 질량: 350 (M+1)⁺.

실시예 447

2(1H) - 펜안트렌온,3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - ,0 - 에틸옥심,(4aS - 트랜스) - , 질량: 350 (M+1)⁺.

실시예 448 내지 449

실시예 448 내지 449의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 448

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (2 - 피리디닐에티닐) - , (4aS,10aR) - , 질량: 410 (M+1)⁺.

실시예 449

2,7 - 펜안트렌디올,4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS,10aR) - , 질량: 390 (M+1)⁺.

실시예 450

2 - 펜안트렌디올,4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 7,7 - 디에톡시 - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - , (4aS - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 제조예 5에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 424 (M+1)⁺.

실시예 451

2 - 펜안트렌올,7,7 - 디에톡시 - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b - (페닐메틸) - , (4bS - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 335 (M - 45)⁺.

실시예 452

2,7 - 펜안트렌디올,2 - [3 - (디메틸아미노) - 1 - 프로피닐] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 390 (M+1) ⁺.

실시예 453

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시, O - 에틸옥심, (4aS - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 393 (M+1) ⁺.

실시예 454 내지 456

실시예 454 내지 456의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 454

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [(4 - 아미노페닐)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - , (4aS,10aS) - , 질량: 348 (M - 17) ⁺.

실시예 455

아세트아미드, N - [4 - [(1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - 프로필 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , (4aS,10aS) - , 질량: 407 (M).

실시예 456

아세트아미드, N - [3 - [[2 - (아세틸옥시) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 2 - 프로필 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , (4aS,10aS) - , 질량: 450 (M+1) ⁺.

실시예 457

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [[4 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , (4aS,10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 390 (M+1) ⁺.

실시예 458

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS,10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 408 (M+1) ⁺.

실시예 459

카바산, 디메틸 - , 7 - (클로로에티닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 438 (M+1) ⁺.

실시예 460

아세트아미드, N - [3 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 386 (M - 17) ⁺.

실시예 461

1 - 피롤리딘카복실산, 7 - (클로로에티닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 464 (M).

실시예 462 내지 465

실시예 462 내지 465의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 462

시안아미드, [3 - [(1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - 프로필 - 4a(2H) - 펜안트레닐)메틸]페닐] - , (4aS, 10aS) - , 질량: 389 (M - 1) ⁺.

실시예 463

시안아미드, [3 - [(1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - 프로필 - 4a(2H) - 펜안트레닐)메틸]페닐] - , (4aS, 10aS) - , 질량: 389 (M - 1) ⁺.

실시예 464

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - 4a - [[3 - [(테트라하이드로 - 2H - 피란 - 4 - 일)아미노]페닐]메틸] - , (4aS, 10aS) - , 질량: 450 (M+1) ⁺.

실시예 465

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - 4a - [[3 - [(테트라하이드로 - 2H - 피란 - 4 - 일)아미노]페닐]메틸] - , (4aS, 10aS) - , 질량: 450 (M+1) ⁺.

실시예 466

카바산, 디메틸 - , 4 - [[7 - [(디메틸아미노)카보닐]옥시] - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 2 - 프로필 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐 에스테르, (4aS, 10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 526 (M+18) ⁺.

실시예 467

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [[4 - [(1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 2 - 프로필 - , (4aS, 10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 408 (M+1) ⁺.

실시예 468

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - [(3 - 아미노페닐)메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 -, 0 - 에틸옥심, (4a S - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 365 (M+1)⁺.

실시예 469

카바산, 디메틸 -, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - [[4 - (1 - 메틸에틸)아미노]페닐]메틸] - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 479 (M+1)⁺.

실시예 470

2 - 펜안트렌올, 4b - [(3 - 아미노페닐)메틸] - 7 - (에톡시아미노) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 -, (4bS, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 367 (M+1)⁺.

실시예 471 내지 472

실시예 471 내지 472의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 471

카바산, 디메틸 -, 4b - [(3 - 아미노페닐)메틸] - 7 - (에톡시아미노) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4aS - 트랜스) -, 질량: 436 (M+1)⁺.

실시예 472

카바산, 디메틸 -, 4b - [[3 - [[(디메틸아미노)카보닐]아미노]페닐]메틸] - 7 - (에톡시아미노) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4aS - 트랜스) -, 질량: 407 (M+1)⁺.

실시예 473

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [[4 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) -, (4aS, 10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 390 (M+1)⁺.

실시예 474

카바산, 디메틸 -, 4b - [[4 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4aS, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 461 (M+1)⁺.

실시예 475

2 - 펜안트렌올, 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 7 - (에틸아미노) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - , (4bS, 8aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 제조예 4에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 379 (M+1)⁺.

실시예 476

아세트아미드, N - [4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 3 - 펜안트레닐] - N - 에틸 - , (4aR, 10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 47에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 421 (M+1)⁺.

실시예 477

아세트아미드, N - [4 - [[1, 3, 4, 9, 10, 10a - 헥사하이드로 - 2, 7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , (4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 404 (M+1)⁺.

실시예 478 내지 479

실시예 478 내지 479의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 478

1 - 피페라진카복실산, 4 - 메틸 - , 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aR) - , 질량: 516 (M+1)⁺.

실시예 479

2, 7 - 펜안트렌디올, 4a - [[3 - [[(디메틸아미노)페닐]메틸] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , 7 - 카바메이트, (4aS, 10aR) - , 질량: 433 (M+1)⁺.

실시예 480

4 - 모르폴린카복사미드, N - [4 - [[1, 3, 4, 9, 10, 10a - 헥사하이드로 - 2, 7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 476 (M+2)⁺.

실시예 481

카바산, [3 - (디메틸아미노)프로필] - , 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 518 (M+1)⁺.

실시예 482

아세트아미드, N - [4 - [[7 - [(아미노카보닐)옥시] - 1, 3, 4, 9, 10, 10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , (4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 55에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 447 (M+1)⁺.

실시예 483

벤조니트릴, 4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - 프로필 - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸] - , (4aS, 10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 375 (M).

실시예 484 내지 487

실시예 484 내지 487의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 484

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 530 (M+1)⁺.

실시예 485

1 - 피페리딘카복실산, 4 - (디메틸아미노) - , 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 544 (M+1)⁺.

실시예 486

1 - 피페라진카복실산, 4 - 아세틸 - , 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 544 (M+1)⁺.

실시예 487

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , 7 - (메틸카바메이트), [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 447 (M+1)⁺.

실시예 488 내지 489

실시예 488 내지 489의 표제 화합물을 실시예 6에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 488

2(1H) - 펜안트렌온, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 3,4,4a,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - , (4aS - 트랜스) - , 질량: 350 (M+1)⁺.

실시예 489

카바산, [4 - [(1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 7 - 하이드록시 - 2 - 옥소 - 4a(2H) - 펜안트레닐)메틸]페닐] - , 1,1 - 디메틸에틸 에스테르, (4aS - 트랜스) - , 질량: 423 (M+2)⁺.

실시예 490

카바산, 1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 3 - 일, 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, (4bS, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 500 (M+1)⁺.

실시예 491

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a α)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 395 (M+2)⁺.

실시예 492 내지 495

실시예 492 내지 495의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 492

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 362 (M).

실시예 493

글리신, N - [3 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 7 - (2 - 메톡시 - 2 - 옥소에톡시) - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - N - 메틸 - , 메틸 에스테르, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)], 질량: 521 (M+2)⁺.

실시예 494

글리신, N - [3 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 7 - (2 - 메톡시 - 2 - 옥소에톡시) - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - N - (2 - 메톡시 - 2 - 옥소에틸) - , 메틸 에스테르, [2R - (2 α , 4a α , 10a β)], 질량: 579 (M+2)⁺.

실시예 495

우레아, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - N, N - 디메틸 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)], 질량: 435 (M+2)⁺.

실시예 496

아세트아미드, 2 - [[3 - [[7 - (2 - 아미노 - 2 - 옥소에톡시) - 1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2 - 하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐]메틸아미노] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)]

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 55에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 491 (M+2)⁺.

실시예 497 내지 499

실시예 497 내지 499의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 497

메탄설폰아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 442 (M+3)⁺.

실시예 498

아세트아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 404 (M+1)⁺.

실시예 499

아세트아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 404 (M+1)⁺.

실시예 500

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 470 (M - 16)⁺.

실시예 501

2 - 피리딘카복스아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 434 (M - 32)⁺.

실시예 502

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, 모노하이드로클로라이드, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 506 (M - 17)⁺.

실시예 503

5 - 이속사졸카복스아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 459 (M+3)⁺.

실시예 504

아세트아미드, 2 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 55에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 404 (M+1)⁺.

실시예 505

1(2H) - 피리미딘아세트아미드, N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - 3,4 - 디하이드로 - 5 - 메틸 - 2,4 - 디옥소 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 546 (M+18) ⁺.

실시예 506

카바산,디메틸 - ,2 - [[7 - [[(디메틸아미노)카보닐]옥시] - 4b - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시]에틸 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 576 (M+1) ⁺.

실시예 507

아세트아미드,N - [2 - (디메틸아미노)에틸] - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - ,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 476 (M+2) ⁺.

실시예 508 내지 511

실시예 508 내지 511의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 508

카바산,[3 - (디메틸아미노)프로필] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , 질량: 457 (M - 17) ⁺.

실시예 509

카바산,디메틸 - ,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 2,7 - 펜안트레닐 에스테르,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 489 (M+1) ⁺.

실시예 510

카바산,[2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , 질량: 485 (M - 17) ⁺.

실시예 511

카바산,[3 - (1H - 이미다졸 - 1 - 일)프로필] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - , 질량: 498 (M+1) ⁺.

실시예 512

아세트산,[[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - ,메틸 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 54에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 418 (M).

실시예 513

1H - 이미다졸 - 4 - 설폰아미드,N - [4 - [[1,3,4,9,10,10a - 헥사하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸]페닐] - 1 - 메틸 - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 523 (M+18)⁺.

실시예 514

아세트아미드, N - [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 517 (M+1)⁺.

실시예 515

아세트아미드, 2,2' - [[1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 2,7 - 펜안트렌디일]비스(옥시)]비스 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 55에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 459 (M - 1)⁺.

실시예 516

아세트아미드, N - [3 - (1H - 이미다졸 - 1 - 일)프로필] - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 512 (M+1)⁺.

실시예 517

카바산, [2 - (디메틸아미노)에틸] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 461 (M+1)⁺.

실시예 518

카바산, [2 - (디메틸아미노)에틸] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - HCl

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 517의 표제 생성물의 HCl 염이다. 질량: 498 (M+1)⁺.

실시예 519 내지 523

실시예 519 내지 523의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 519

아세트아미드, 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - [2 - (3 - 피리디닐)에틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 509 (M+1)⁺.

실시예 520

피페라진, 1 - 메틸 - 4 - [[[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시]아세틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 487 (M+1)⁺.

실시예 521

아세트아미드, N - [3 - (4 - 메틸 - 1 - 피페라지닐)프로필] - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 544 (M+1)⁺.

실시예 522

피페리딘, 1 - [[[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시]아세틸] - 4 - (1 - 피롤리디닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 541 (M+1)⁺.

실시예 523

아세트아미드, N - 메톡시 - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 432 (M - 1)⁺.

실시예 524

2 - 펜안트렌올, 7 - [(4,5 - 디하이드로 - 1H - 이미다졸 - 2 - 일)메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 429 (M+1)⁺.

실시예 525 내지 526

실시예 525 내지 526의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 525

카바산, [3 - (1 - 피롤리디닐)프로필] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 501 (M+1)⁺.

실시예 526

아세트아미드, N - 하이드록시 - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 418 (M - 1)⁺.

실시예 527 내지 528

실시예 527 내지 528의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 527

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [2 - (1 - 피롤리디닐)에톡시] - , 질량: 444 (M+1)⁺, 실시예 528의 표제 화합물의 이성질체.

실시예 528

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [2 - (1 - 피롤리디닐)에톡시] - , 질량: 444 (M+1)⁺, 실시예 527의 표제 화합물의 이성질체.

실시예 529 내지 535

실시예 529 내지 535의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 529

아세트아미드, N - (메틸설포닐) - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 480 (M - 1) ⁺.

실시예 530

아세트아미드, 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 495 (M+1) ⁺.

실시예 531

아세트아미드, 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 495 (M+1) ⁺.

실시예 532

아세트아미드, 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - 3 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 481 (M+1) ⁺.

실시예 533

아세트아미드, 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 482 (M+1) ⁺.

실시예 534

에탄아미드, 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 403 (M+1) ⁺.

실시예 535

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b - [[4 - (아세트아미노)페닐]메틸] - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 544 (M+1) ⁺.

실시예 536

카바모티온산, 디메틸 - , 0 - [4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 434 (M+1) ⁺.

실시예 537 내지 538

실시예 537 내지 538의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 537

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리미디닐옥시) - ,
[2R - (2 α ,4 α ,10 α β)] - , 질량: 425 (M+1)⁺.

실시예 538

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2 - 아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 피리미디닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) -
2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4 α ,10 α β)] - , 질량: 454 (M+1)⁺.

실시예 539

아세트아미드, N - [2 - (1 - 메틸 - 2 - 피롤리디닐)에틸] - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b -
(페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 515 (M+1)⁺.

실시예 540

카바산, [2 - (1 - 메틸 - 2 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) -
7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 501 (M+1)⁺.

실시예 541

3 - 피리딘카복사미드, 6 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) -
2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 467 (M+1)⁺.

실시예 542

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (2 - 프로페닐) - 7 - (1 -
프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 437 (M+1)⁺.

실시예 543 내지 544

실시예 543 내지 544의 표제 화합물을 실시예 69에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 543

2 - 펜안트렌올, 7 - [[5 - [2 - (디메틸아미노)에틸] - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 3 - 일]메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하
이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4 α ,10 α β)] - , 질량: 500 (M+1)⁺.

실시예 544

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - [[5 - (1 - 피페리디닐메틸) - 1,2,4 - 옥사디
아졸 - 3 - 일]메톡시] - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4 α ,10 α β)] - , 질량: 526 (M+1)⁺.

실시예 545

2 - 펜안트렌올, 7 - [(4,6 - 디메톡시 - 1,3,5 - 트리아진 - 2 - 일)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 486 (M+1)⁺.

실시예 546 내지 547

실시예 546 내지 547의 표제 화합물을 실시예 72에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 546

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - [[3 - (1 - 피페리디닐메틸) - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 5 - 일]메톡시] - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 526 (M+1)⁺.

실시예 547

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[3 - (2 - 피리디닐) - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 5 - 일]메톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 506 (M+1)⁺.

실시예 548 내지 550

실시예 548 내지 550의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 548

카바산, [2 - (3 - 피리디닐)에틸] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 495 (M+1)⁺.

실시예 549

카바산, (2 - 피리디닐메틸) - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 481 (M+1)⁺.

실시예 550

카바산, [2 - (2 - 피리디닐)에틸] - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 495 (M+1)⁺.

실시예 551

2 - 펜안트렌올, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 4b - 펜틸 - 7 - 프로필 - , (4bR, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 313 (M - 1)⁺.

실시예 552 내지 553

실시예 552 내지 553의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 552

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 439 (M+1)⁺.

실시예 553

카바산, [2 - (디메틸아미노)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 413 (M+1)⁺.

실시예 554

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (피라지닐옥시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 377 (M+1)⁺.

실시예 555

카바산, (1H - 테트라졸 - 5 - 일메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 470 (M-1)⁺.

실시예 556

2 - 펜안트렌올, 7 - [(4 - 클로로 - 2 - 피리미디닐)옥시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 460 (M+1)⁺.

실시예 557 내지 558

실시예 557 내지 558의 표제 화합물을 실시예 72에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 557

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [[3 - (1 - 피페리디닐메틸) - 1, 2, 4 - 옥사디아졸 - 5 - 일]메톡시] - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 478 (M+1)⁺.

실시예 558

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[3 - (2 - 피리디닐) - 1, 2, 4 - 옥사디아졸 - 5 - 일]메톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 458 (M+1)⁺.

실시예 559 내지 561

실시예 559 내지 561의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 559

카바산, (4 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 481 (M+1) ⁺ .

실시예 560

카바산, (3 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 481 (M+1) ⁺ .

실시예 561

카바산, (3 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 433 (M+1) ⁺ .

실시예 562

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(5 - 메톡시 - 2 - 피리미디닐)옥시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 455 (M+1) ⁺ .

실시예 563

모르폴린, 4 - [[6 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - 3 - 피리디닐]카보닐] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 537 (M+1) ⁺ .

실시예 564 내지 565

실시예 564 내지 565의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 564

카바산, (2 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 433 (M+1) ⁺ .

실시예 565

카바산, (4 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 프로필 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 433 (M+1) ⁺ .

실시예 566

2 - 펜안트렌올, 7 - [(5 - 아미노 - 1H - 1, 2, 4 - 트리아졸 - 3 - 일)메톡시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 62에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 567 내지 568

실시에 567 내지 568의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 395 (M+1)⁺.

실시예 567

피리딘,3,3' - [[1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 2,7 - 펜안트렌디일]비스(옥시메틸렌)비스 - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 529 (M+1)⁺.

실시예 568

피리딘,4,4' - [[1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 2,7 - 펜안트렌디일]비스(옥시메틸렌)]비스 - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 529 (M+1)⁺.

실시예 569

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (4 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

4 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 표제 화합물을 실시예 76에 기술된 바와 같이 수득하였다. MS m/z 438 (M+H)⁺.

실시예 570

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α ,4a α ,10a α)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 313 (M - 17)⁺.

실시예 571

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (피라지닐옥시) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 405 (M+1)⁺.

실시예 572

카바산, [2 - (1 - 피롤리디닐)에틸] - , 4b,5,6,7,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α ,7 α ,8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 467 (M+1)⁺.

실시예 573

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 프로필 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (4 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 390 (M+1)⁺.

실시예 574

카바산, [2 - (4 - 피리디닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 495 (M+1)⁺.

실시예 575

2 - 펜안트레놀, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 분위기하에서 실온에서 2ml의 무수성 DMF중의 50mg의 실시예 252의 표제 화합물 및 9.2mg의 60% NaH의 용액에 밤새 30mg의 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc (×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 CH₂Cl₂ 중의 4% MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 40mg(65%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. 질량: 419 (M+2)⁺.

실시예 576 내지 577

실시예 576 내지 577의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 576

아세트아미드, 2 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - [2 - (4 - 피리디닐)에틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 509 (M+1)⁺.

실시예 577

아세트아미드, 2 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - N - [2 - (2 - 피리디닐)에틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 509 (M+1)⁺.

실시예 578

2 - 펜안트레놀, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 표제 화합물을 실시예 76에 기술된 바와 같이 제조하였다. MS m/z 438 (M+H)⁺.

실시예 579 내지 580

실시예 579 내지 580의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 579

카바산, [2 - (2 - 피리디닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 476 (M+2)⁺.

실시예 580

카바산, [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 483 (M+1)⁺.

실시예 581

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 460 (M+1)⁺.

실시예 582

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2,6 - 디메톡시 - 4 - 피리미디닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 485 (M+1)⁺.

실시예 583 내지 584

실시예 583 내지 584의 표제 화합물을 실시예 59에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 583

카바산, (4 - 피리디닐메틸) - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 461 (M+1)⁺.

실시예 584

카바산, (3 - 피리디닐메틸) - , 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 461 (M+1)⁺.

실시예 585 내지 588

실시예 585 내지 588의 표제 화합물을 실시예 75에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 585

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[3 - (1 - 피롤리디닐)피라지닐]옥시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 494 (M+1)⁺.

실시예 586

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[6 - (1 - 피롤리디닐) - 4 - 피리미디닐]옥시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 494 (M+1)⁺.

실시예 587

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[6 - (1 - 피롤리디닐) - 2 - 피리디닐]옥시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 493 (M+1)⁺.

실시예 588

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[6 - (1 - 피롤리디닐)피라지닐]옥시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 494 (M+1)⁺.

실시예 589

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (피라지닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 439 (M+1)⁺.

실시예 590 내지 591

실시예 590 내지 591의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 590

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - [2 - (1 - 피페라지닐)에톡시] - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 459 (M+1)⁺.

실시예 591

피페라진, 1 - 아세틸 - 4 - [2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시]에틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 501 (M+1)⁺.

실시예 592

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리미디닐옥시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 405 (M+1)⁺.

실시예 593

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (피라지닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 419 (M+1)⁺.

실시예 594

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 표제 화합물을 실시예 575에 기술된 바와 같이 제조하였다. 질량: 481 (M+1)⁺.

실시예 595

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (4 - 피리미디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

4 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 표제 화합물을 실시예 575에 기술된 바와 같이 제조하였다. 질량: 418 (M+1)⁺.

실시에 596 내지 599

실시에 596 내지 599의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시에 596

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [2 - [4 - (2 - 피리미디닐) - 1 - 피페라지닐]에톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 537 (M+1) ⁺ .

실시에 597

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [2 - (4 - 피리디닐아미노)에톡시] - , 질량: 467 (M+1) ⁺ ; 실시예 598의 표제 화합물의 이성질체.

실시에 598

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [2 - (4 - 피리디닐아미노)에톡시] - , 질량: 467 (M+1) ⁺ ; 실시예 597의 표제 화합물의 이성질체.

실시에 599

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 441 (M+2) ⁺ .

실시에 600 내지 601

실시에 600 내지 601의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시에 600

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (5 - 피리미디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 419 (M+1) ⁺ .

실시에 601

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (4 - 피리미디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 439 (M+1) ⁺ .

실시에 602 내지 603

실시에 602 내지 603의 표제 화합물을 실시예 75에 상기 기술된 바와 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시에 602

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[2 - (1 - 피롤리디닐) - 4 - 피리디닐]메톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 507 (M+1) ⁺ .

실시에 603

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[6 - (1 - 피롤리디닐) - 3 - 피리디닐]메톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 487 (M+1) ⁺ .

실시예 604

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 15에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 335 (M).

실시예 605

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 464 (M+1)⁺.

실시예 606

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - HCl

이 실시예의 표제 화합물은 실시예 605의 표제 생성물의 HCl 염이다. 질량: 464 (M+1 - HCl)⁺.

실시예 607

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 2, 4a - 디프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 416 (M+1)⁺.

실시예 608 내지 609

실시예 608 내지 609의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 608

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 7 - (2 - 피페리디닐메톡시) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 428 (M+1)⁺.

실시예 609

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - [1 - (4 - 피리디닐)에톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 456 (M+1)⁺.

실시예 610

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 4a - 펜틸 - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 444 (M+1)⁺.

실시예 611

아세트아미드, N - [2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 521 (M+1)⁺.

실시예 612

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - 펜틸 - 2 - 프로필 - 7 - (4 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 422 (M+1)⁺.

실시예 613 내지 614

실시예 613 내지 614의 표제 화합물을 실시예 15에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 613

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 메톡시 - 4b - 펜틸 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 367 (M+18)⁺.

실시예 614

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 메톡시 - 4b - 펜틸 - 7 - 프로필 - , [4bR - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 371 (M+18)⁺.

실시예 615 내지 619

실시예 615 내지 619의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 615

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (피라지닐옥시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 429 (M+1)⁺.

실시예 616

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (2 - 피리미디닐옥시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 429 (M+1)⁺.

실시예 617

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(3 - 메틸피라지닐)옥시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 439 (M+1)⁺.

실시예 618

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(3 - 메틸 - 2 - 퀴녹살리닐)옥시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 489 (M+1)⁺.

실시예 619

2 - 펜안트렌올, 7 - [(3,6 - 디메틸피라지닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 453 (M+1)⁺.

실시예 620

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 452 (M+1)⁺.

실시예 621

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

2 - 메틸 - 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 627에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. 질량: 456 (M+1)⁺.

실시예 622

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2 - 아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 피리미디닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 458 (M+1)⁺.

실시예 623

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(6 - 메틸 - 2 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 456 (M+1)⁺.

실시예 624

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(6 - 메틸 - 2 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

3 - 메틸 - 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 76에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. MS m/z 452 (M+H)⁺.

실시예 625 내지 626

실시예 625 내지 626의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 625

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - [[4 - (트리플루오로메틸) - 2 - 피리미디닐]옥시] - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 479 (M - 17)⁺.

실시예 626

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[4 - (트리플루오로메틸) - 2 - 피리미디닐]옥시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 493 (M+1) ⁺.

실시예 627

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 분위기하에서 실온에서 2ml의 무수성 DMF중의 30mg의 실시예 10의 표제 화합물 및 8mg의 60% NaH의 용액에 17mg의 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 밤새 첨가하였다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 30% EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 32mg(84%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. 질량: 442 (M+1) ⁺.

실시예 628

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 627에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. 질량: 442 (M+1) ⁺.

실시예 629 내지 633

실시예 629 내지 633의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 629

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(6 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 456 (M+1) ⁺.

실시예 630

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(6 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 452 (M+1) ⁺.

실시예 631

피리딘,3,3' - [[1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 2,7 - 펜안트렌디일]비스(옥시메틸렌)]비스[6 - 메틸 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 557 (M+1) ⁺.

실시예 632

2 - 피리딘카보니트릴,6 - [[[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트렌일]옥시]메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 467 (M+1) ⁺.

실시예 633

2 - 피리딘카보니트릴, 6 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시]메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 481 (M+18)⁺.

실시예 634 내지 646

실시예 634 내지 646의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 634

2 - 펜안트렌올, 7 - [(3 - 아미노 - 4 - 메틸 - 2 - 피리디닐)옥시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 457 (M+1)⁺.

실시예 635

2 - 펜안트렌올, 7 - [(3 - 아미노 - 2 - 피리디닐)옥시] - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 443 (M+1)⁺.

실시예 636

3 - 피리딘카보니트릴, 6 - 메틸 - 2 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 463 (M+1)⁺.

실시예 637

3 - 피리딘카보니트릴, 6 - 메틸 - 2 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 467 (M+1)⁺.

실시예 638

3 - 피리딘카보니트릴, 2 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 453 (M+1)⁺.

실시예 639

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - [2 - (트리플루오로메틸)페녹시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 496 (M+1)⁺.

실시예 640

2 - 피리딘카보니트릴, 6 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , 질량: 449 (M+1)⁺.

실시예 641

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - [[6 - (트리플루오로메틸) - 2 - 피리디닐]옥시] - , 질량: 492 (M+1)⁺.

실시예 642

2 - 피리딘카보니트릴, 6 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 471 (M+18)⁺.

실시예 643

3 - 피리딘카보니트릴, 4,6 - 디메틸 - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 477 (M+1)⁺.

실시예 644

3 - 피리딘카보니트릴, 6 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 449 (M+1)⁺.

실시예 645

3 - 피리딘카보니트릴, 6 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 453 (M+1)⁺.

실시예 646

3 - 피리딘카보니트릴, 4,6 - 디메틸 - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 481 (M+1)⁺.

실시예 647 내지 649

실시예 647 내지 649의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 647

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2,6 - 디클로로 - 4 - 피리미디닐)메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 511 (M).

실시예 648

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2,6 - 디메톡시 - 4 - 피리미디닐)메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 503 (M+1)⁺.

실시예 649

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2 - 클로로 - 6 - 메틸 - 4 - 피리디닐)메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 490 (M).

실시예 650

2 - 펜안트렌올, 7 - [(6 - 클로로 - 2 - 피리디닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 444 (M - 18)⁺.

실시예 651

2 - 피리딘카보니트릴, 3 - [[[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐]옥시]메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

2 - 시아노 - 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 76에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. 수율 90%. MS m/z 463 (M+H)⁺.

실시예 652

2 - 피리딘카보니트릴, 3 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시]메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

2 - 시아노 - 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 627에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. 질량: 449 (M - 17)⁺.

실시예 653 내지 660

실시예 653 내지 660의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 653

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메톡시 - 6 - 메틸 - 4 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 486 (M+1)⁺.

실시예 654

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 4 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 456 (M+1)⁺.

실시예 655

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 퀴놀리닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 488 (M+1)⁺.

실시예 656

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (2 - 퀴놀리닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 492 (M+1)⁺.

실시예 657

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메톡시 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 472 (M+1)⁺.

실시예 658

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (피라지닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 443 (M+1)⁺.

실시예 659

2(1H) - 피리디논, 3 - [[4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시]메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 458 (M+1)⁺.

실시예 660

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (4 - 피리미디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 443 (M+1)⁺.

실시예 661

2,7 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메톡시 - 1 - 프로피닐) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 359 (M - 17)⁺.

실시예 662

3 - 피리딘카복사미드, 6 - 메틸 - 2 - [[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 485 (M+1)⁺.

실시예 663 내지 665

실시예 663 내지 665의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 663

2 - 펜안트렌올, 7 - [(4,6 - 디메틸 - 2 - 피리미디닐)메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 471 (M+1)⁺.

실시예 664

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (3 - 퀴놀리닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 492 (M+1)⁺.

실시예 665

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - 7 - (4 - 퀴놀리닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 492 (M+1)⁺.

실시예 666

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(3 - 메틸 - 2 - 퀴녹살리닐)옥시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 493 (M+1)⁺.

실시예 667

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 428 (M - 17) ⁺.

실시예 668

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메톡시프로필) - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 363 (M - 17) ⁺.

실시예 669

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (에톡시에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 359 (M - 17) ⁺.

실시예 670 내지 671

실시예 670 내지 671의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 670

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (3 - 페닐 - 2 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 405 (M - 17) ⁺.

실시예 671

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (2 - 에톡시에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 363 (M - 17) ⁺.

실시예 672

3 - 피리딘카보니트릴, 6 - [[[4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - 2 - 펜안트레닐]옥시]메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 467 (M+1) ⁺.

실시예 673

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메톡시프로필) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 분위기하에서 실온에서 2ml의 무수성 DMF중의 28mg의 실시예 668의 표제 화합물 및 7mg의 60% NaH의 용액에 밤새 15mg의 3 - 피롤릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 35% EtOAc를 사용하여 SiO₂ 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 30mg(87%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털 같은 분말로 수득하였다. 질량: 472 (M+1) ⁺.

실시예 674

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(6 - 메톡시 - 2 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 472 (M+1)⁺.

실시예 675 내지 677

실시예 675 내지 677의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 675

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 375 (M - 17)⁺.

실시예 676

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 349 (M - 17)⁺.

실시예 677

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - [(2,2,2 - 트리플루오로에톡시)메틸] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 403 (M - 17)⁺.

실시예 678

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 피페리디닐메틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 83에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 406 (M+1)⁺.

실시예 679 내지 682

실시예 679 내지 682의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 679

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [[2 - (1 - 메틸에톡시)에톡시]메틸] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 423 (M+1)⁺.

실시예 680

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (메톡시메틸) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 444 (M+1)⁺.

실시예 681

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 458 (M+1)⁺.

실시예 682

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [(2 - 메톡시에톡시)메틸] - 4a - (페닐메틸) - , (4aS,10aR) - , 질량: 397 (M+1) ⁺ .

실시예 683

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 5 - 티아졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 462 (M+1) ⁺ .

실시예 684 내지 685

실시예 684 내지 685의 표제 화합물을 실시예 72에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 684

2 - 펜안트렌올,7 - [[5 - (1,1 - 디메틸에틸) - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 3 - 일]메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 489 (M+1) ⁺ .

실시예 685

2 - 펜안트렌올,7 - [[5 - (3,5 - 디메틸 - 4 - 이속사졸릴) - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 3 - 일]메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 510 (M - 17) ⁺ .

실시예 686

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메톡시 - 1 - 프로피닐) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐 메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76의 표제 화합물의 제조를 위해 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 468 (M+1) ⁺ .

실시예 687

2 - 펜안트렌올,4b,5,6,10 - 테트라하이드로 - 7 - 페닐 - 4b - (페닐메틸) - , (S) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 364 (M+1) ⁺ .

실시예 688 내지 691

실시예 688 내지 691의 표제 화합물을 실시예 51에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 688

2(1H) - 펜안트렌올,4b - (2 - 부테닐) - 3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - [4b α (E), 7 α , 8a β]] - ; 또한 실시예 51을 참조.

실시예 689

2(3H) - 펜안트렌온,4b - (2 - 부테닐) - 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS(E),7S,8aR] - , MS: 312 (M+1)⁺ .

실시예 690

2(3H) - 펜안트렌온,4b - (2 - 부테닐) - 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4aR - [4a α ,4b β (E),7 α ,8a α]] - ; 또한 실시예 51을 참조.

실시예 691

2(1H) - 펜안트렌온,4b - (2 - 부테닐) - 3,4,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4aS - [4a α (E),7 β ,8a β]] - , MS: 313 (M+1)⁺ .

실시예 692

2(3H) - 펜안트렌온,4b - (2 - 부테닐) - 4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 데카하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , 옥심,[4aS(E),7R,8aR] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 328 (M+1)⁺ .

실시예 693 내지 695

실시예 693 내지 695의 표제 화합물을 실시예 136에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 693

2 - 펜안트렌올,4b,5,6,8a,9,10 - 헥사하이드로 - 4b - [(4 - 하이드록시페닐)메틸] - 7 - 프로필 - ,(4bS - 시스),MS: 349 (M+1)⁺ .

실시예 694

2,7 - 펜안트렌디올,4a - [[4 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - ,(4aS,10aS) - , MS: 370 (M+1)⁺ ; 실시예 695의 표제 생성물의 이성질체.

실시예 695

2,7 - 펜안트렌디올,4a - [[4 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 프로필 - ,(4aS,10aS) - , MS: 370 (M+1)⁺ ; 실시예 694의 표제 생성물의 이성질체.

실시예 696

2 - 펜안트렌올,4a - [[3 - (디메틸아미노)페닐]메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - (2 - 하이드록시에톡시) - 2 - (1 - 프로피닐) - ,[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] ; 또한 실시예 60을 참조.

실시예 697 내지 699

실시예 697 내지 699의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 697

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 1,1,4a - 트리메틸 - 2 - (1 - 프로피닐) - , MS: 299 (M+1)⁺.

실시예 698

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (3 - 플루오로 - 3 - 메틸 - 1 - 부티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - MS: 394 (M+1)⁺.

실시예 699

2,7 - 펜안트렌디올, 2 - (3 - 플루오로 - 3 - 메틸 - 1 - 부티닐) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2S - (2 α , 4a β , 10a α)] - , MS: 394 (M+1)⁺.

실시예 700

2 - 펜안트렌디올, 2 - (3,3 - 디메틸부틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 485 (M+1)⁺.

실시예 701

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (2 - 페닐에틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 414 (M+1)⁺.

실시예 702

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [(메틸티오)메틸] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 370 (M+1)⁺.

실시예 703 내지 705

실시예 703 내지 705의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 703

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (2 - 페닐에틸) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 505 (M+1)⁺.

실시예 704

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 5 - 티아졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 463 (M+1)⁺.

실시예 705

2 - 펜안트렌올, 7 - [[5 - (1,1 - 디메틸에틸) - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 3 - 일]메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 490 (M+1)⁺.

실시예 706

2 - 펜안트렌올, 7 - [[5 - (3,5 - 디메틸 - 4 - 이속사졸릴) - 1,2,4 - 옥사디아졸 - 3 - 일]메톡시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - 프로필 - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 69에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 529 (M+1)⁺.

실시예 707

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (3 - 메톡시 - 1 - 프로피닐) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 469 (M+1)⁺.

실시예 708 내지 710

실시예 708 내지 710의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 708

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 485 (M+1)⁺.

실시예 709

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - 2 - [(2,2,2 - 트리플루오로에톡시)메틸] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 513 (M+1)⁺.

실시예 710

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [(1 - 메틸에톡시)메틸] - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 458 (M+1)⁺.

실시예 711

2 - 펜안트렌올, 2 - (아지도메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 82에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 473 (M+1)⁺.

실시예 712 내지 717

실시예 712 내지 717의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 712

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - 2 - [(2 - 피리디닐메톡시)메틸] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 522 (M+1)⁺.

실시예 713

프로판니트릴, 3 - [[1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 하이드록시 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - 2 - 펜안트레닐]메톡시] - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 484 (M+1) ⁺ .

실시예 714

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로펜틸옥시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 499 (M+1) ⁺ .

실시예 715

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [(3 - 메틸 - 3 - 옥세타닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 515 (M+1) ⁺ .

실시예 716

2 - 펜안트렌올, 2 - [(1,1 - 디메틸에톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 487 (M+1) ⁺ .

실시예 717

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (페녹시메틸) - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 507 (M+1) ⁺ .

실시예 718

1H - 벤즈[e]인텐 - 2 - 카복실산, 2,3,3a,4,5,9b - 헥사하이드로 - 9b - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , 메틸 에스테르, [2R - (2 α , 3a α , 9b β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 429 (M+1) ⁺ .

실시예 719

스피로[1,3 - 디옥솔란 - 2,2' (1'H) - 펜안트렌] - 7' - 올, 3',4',4'a,9',10',10'a - 헥사하이드로 - 4'a - (페닐메틸) - , (4'aS - 트랜스) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 7에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 351 (M+1) ⁺ .

실시예 720

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (1H - 이미다졸 - 1 - 일메틸) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 48에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 390 (M+1) ⁺ .

실시예 721

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1H - 1,2,4 - 트리아졸 - 1 - 일메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - ; 또한 실시예 48을 참조.

실시예 722

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - [2 - (2 - 피리디닐)에틸] - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 415 (M+1)⁺.

실시예 723 내지 724

실시예 723 내지 724의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 506 (M+1)⁺.

실시예 723

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - [2 - (2 - 피리디닐)에틸] - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

실시예 724

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [(메틸티오)메틸] - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 461 (M+1)⁺.

실시예 725

2 - 펜안트렌올,2 - [(사이클로부틸옥시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 분위기하에서 85°C에서 1ml의 무수성 DMF중의 20mg의 제조예 20의 표제 화합물 및 6mg의 Na의 용액에 밤새 0.0 19ml의 사이클로부탄올을 첨가하였다. 반응물을 NH₄ Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂ SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 8%의 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 준비용 TLC에 의해 정제하여 18mg(76%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. 질량: 484 (M+1)⁺.

실시예 726 내지 734

실시예 726 내지 734의 표제 화합물을 실시예 725에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 726

2 - 펜안트렌올,2 - [(2 - 플루오로에톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 477 (M+1)⁺.

실시예 727

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [[2 - (메틸티오)에톡시]메틸] - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 505 (M+1)⁺.

실시예 728

2 - 펜안트렌올,2 - [(2,2 - 디메틸프로폭시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 501 (M+1)⁺.

실시예 729

2-펜안트렌올, 2-[(2-에틸부톡시)메틸]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 515 (M+1)⁺.

실시예 730

2-펜안트렌올, 2-[(2-부틸옥시)메틸]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 731

2-펜안트렌올, 2-[(사이클로헥실메톡시)메틸]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 527 (M+1)⁺.

실시예 732

2-펜안트렌올, 2-[(사이클로펜틸메톡시)메틸]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 513 (M+1)⁺.

실시예 733

2-펜안트렌올, 2-[(사이클로부틸메톡시)메틸]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 499 (M+1)⁺.

실시예 734

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-[(3-페닐-1-프로피닐)옥시]메틸]-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 545 (M+1)⁺.

실시예 735

2-펜안트렌올, 2-(3-플루오로-3-메틸-1-부틸)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 485 (M+1)⁺.

실시예 736 내지 738

실시예 736 내지 738의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 736

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-2-(1H-이미다졸-1-일메틸)-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 481 (M+1)⁺.

실시예 737

2-펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-2-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일메틸)-, [2R-(2 α ,4 α ,10 α β)]-, MS: 482 (M+1)⁺.

실시예 738

피리딘, 3 - [[3', 4', 4'a, 9', 10', 10'a - 헥사하이드로 - 4'a - (페닐메틸)스피로[1,3 - 디옥솔란 - 2,2' (1'H) - 펜안트렌] - 7' - 일]옥시]메틸] - , (4'aS - 트랜스) - , MS: 443 (M+1)⁺.

실시예 739

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 분위기하에서 실온에서 2ml의 무수성 DMF중의 20mg의 실시예 676의 표제 화합물 및 5mg의 60% NaH의 용액에 11mg의 2 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 밤새 첨가하였다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 45% EtOAc를 사용하여 준비용 TLC (SiO₂)에 의해 정제하여 24mg(96%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. 질량: 458 (M+1)⁺.

실시예 740

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 463 (M+1)⁺.

실시예 741

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [2 - (4 - 모르폴리닐)에톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 67에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 481 (M+1)⁺.

실시예 742 내지 744

실시예 742 내지 744의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 742

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (피라지닐옥시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 446 (M+1)⁺.

실시예 743

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2 - 아미노 - 6 - 메틸 - 4 - 피리미디닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , 질량: 475 (M+1)⁺.

실시예 744

3 - 피리딘카복사미드, 6 - [[7 - (에톡시메틸) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐]옥시] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , 질량: 488 (M+1)⁺.

실시예 745

2,7 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - [(메틸설포닐)메틸] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

실온에서 질소하에서 메타 - 클로로퍼옥시벤조산(58mg)을 CH₂Cl₂ 중의 실시예 702의 표제 생성물(20mg)에 첨가하고 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 남아있지 않은 경우, 반응물을 10% 소듐 비설피트 용액으로 급냉시키고 C H₂Cl₂ (×3)로 추출하였다. 유기물을 합하고 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하고 농축시켰다. CH₂Cl₂ 중의 10% MeOH를 사용하여 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 15mg의 백색 고체를 수득하였다. 질량: 402 (M+1)⁺.

실시예 746

2 - 펜안트렌올,2 - (사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

실시예 150의 표제 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 제외하고는 실시예 764에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. 질량: 478 (M+1)⁺.

실시예 747 내지 748

실시예 747 내지 748의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 747

2 - 펜안트렌올,2 - (사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐 메톡시) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 465 (M+1)⁺.

실시예 748

2 - 펜안트렌올,2 - (2 - 사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐 메톡시) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - , 질량: 469 (M+1)⁺.

실시예 749

2 - 펜안트렌올,2 - (2 - 사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α ,4a α ,10a β)] -

실시예 377의 표제 생성물을 출발 물질로 사용하는 것을 제외하고는 실시예 764에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. MS: 482 (M+1)⁺.

실시예 749a

2 - 펜안트렌디올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (트리플루오로메틸) - , (2R,4aS,10aR) -

실시예 799의 표제 생성물을 출발 물질로 사용하는 것을 제외하고는 실시예 764에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. MS: 482 (M+1)⁺.

실시예 749b

2 - 피리딘카보니트릴,3 - [[[(4bS,7R,8aR) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐]옥시]메틸] -

N₂ 분위기하에서 실온에서 5ml의 무수성 DMF중의 222mg의 실시예 750의 표제 화합물 및 55mg의 60% NaH의 용액에 400mg의 2 - 시아놀 - 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 밤새 첨가하였다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexan중의 35% EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 220mg(74%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. 질량: 439 (M+1)⁺.

실시예 750

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 2 - 메틸 - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2α,4aα,10aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 323 (M+1)⁺.

실시예 751

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로부틸옥시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(1 - 옥시도 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2α,4aα,10aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 503 (M+1)⁺.

실시예 752

카바산, 디메틸 - , 7 - (에톡시메틸) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트렌올 에스테르, [4bS - (4bα,7α,8aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 58에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 439 (M+1)⁺.

실시예 753

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - (1 - 메틸에톡시) - 4a - (페닐메틸) - 2 - [(2 - 피리디닐메톡시)메틸] - , [2R - (2α,4aα,10aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 473 (M+1)⁺.

실시예 754

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - [[2 - (1H - 피라졸 - 1 - 일)에톡시]메틸] - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2α,4aα,10aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 725에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 525 (M+1)⁺.

실시예 755

2 - 펜안트렌카복실산, 7 - (사이클로프로필에티닐) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4bα,7α,8aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 14에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 416 (M+1)⁺.

실시예 756

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (3,3 - 트리플루오로프로필) - , [2S - (2α,4aα,10aβ)] -

실시에 348의 표제 생성물을 출발 물질로 사용하는 것을 제외하고는 실시예 764에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. MS: 510 (M+1)⁺.

실시예 757

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - 2 - (3,3,3 - 트리플루오로프로필) - , [2S - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 497 (M+1)⁺.

실시예 758

2 - 펜안트렌메탄올, 7 - (사이클로프로필에틸) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - α , α - 디메틸 - 4b - (페닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 19에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 415 (M+1)⁺.

실시예 759 내지 760

실시예 759 내지 760의 표제 화합물을 실시예 725에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 759

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 4 - 티아졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 505 (M+1)⁺.

실시예 760

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(5 - 메틸 - 3 - 이속사졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - , MS: 489 (M+1)⁺.

실시예 761

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 4 - 티아졸릴)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 479 (M+1)⁺.

실시예 762

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 725에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 485 (M+1)⁺.

실시예 763

2 - 펜안트렌올, 2 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

실시에 675의 표제 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 제외하고는 실시예 764에 기술된 바와 같이 표제 화합물을 수득하였다. MS: 498 (M+1)⁺.

실시예 764

2 - 펜안트렌올, 2 - (에톡시메틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

N₂ 분위기하에서 실온에서 2ml의 무수성 DMF중의 20mg의 실시예 676의 표제 화합물 및 3mg의 60% NaH의 용액에 9mg의 2 - 메틸 - 3 - 피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드를 밤새 첨가하였다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc(×3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 hexan중의 55% EtOAc를 사용하여 준비용 TLC (SiO₂)에 의해 정제하여 21mg(81%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색의 숨털같은 분말로 수득하였다. 질량: 472 (M+1)⁺.

실시예 765

2 - 펜안트렌카복사미드, 7 - (에톡시메틸) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - N - 3 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 472 (M+1)⁺.

실시예 766

2 - 펜안트렌올, 2 - (2 - 사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸페닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 482 (M+1)⁺.

실시예 767

2 - 펜안트렌올, 2 - (2 - 사이클로프로필에틸) - 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - (페닐메톡시) - 4a - (페닐메틸) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 10에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 468 (M+1)⁺.

실시예 768

2 - 펜안트렌카보니트릴, 7 - (에톡시메틸) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 377 (M+1)⁺.

실시예 769 내지 770

실시예 769 내지 770의 표제 화합물을 실시예 725에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 769

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - [(2,2,2 - 트리플루오로에톡시)메틸] - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 430 (M+1)⁺.

실시예 770

2 - 펜안트렌카보니트릴, 7 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - , MS: 403 (M+1)⁺.

실시예 771

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - (2 - 펜틸) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

7ml의 디클로로메탄중의 150mg의 2 - 펜탄카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (펜틸) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)]의 교반된 용액에 실시예 772에서와 같이 제조된 2ml의 0.5 M 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류 가열시켰다. 추가적인 1ml의 0.5M 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하고 혼합물을 추가적으로 2시간 동안 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 디클로로메탄중의 10% MeOH를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 172mg(94%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 511 (M+1)⁺.

실시예 771A - 1

2(2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (부틸) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 14에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. 질량: 421 (M+1)⁺.

실시예 771A - 2

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - 부틸 - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) -

10ml의 디클로로메탄중의 210mg의 실시예 771A - 1의 표제 화합물의 교반된 용액에 실시예 772에서와 같이 제조된 3ml의 0.5M 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 50% 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 163mg(63%)의 이 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 497 (M+1)⁺.

실시예 771B

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - (사이클로프로필에티닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - (반응식 C를 참조: C - 5 - →C - 8)

10ml의 디클로로메탄중의 200mg의 2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (사이클로프로필 - 에티닐) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - 의 교반된 용액에 실시예 772에서 제조된 바와 같은 3ml의 0.5M 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 50% 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 196mg(81%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 505 (M+1)⁺.

실시예 771C - 1

메탄설폰산,트리플루오로,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (3,3,3 - 트리플루오로프로필) - 2 - 펜안트레닐에스테르, [4bS,7R,8aR] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 13의 표제 화합물을 제조를 위해 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 537 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, d₆ - 아세톤) δ 7.18 (d, 1H, J=2.9) 6.83 (dd, 1H, J=2.9, 8.7), 6.43 (d, 1H, J=8.7).

실시예 771C - 2

2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (3, 3, 3 - 트리플루오로프로필) - , 메틸 에스테르, [4bS, 7R, 8aR] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 14의 표제 화합물을 제조를 위해 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 447 (M+1)⁺; ¹H NMR (400MHz, CDOD₃) δ 7.75 (d, 1H, J=1.7), 7.40 (dd, 1H, J=1.7, 8.2), 6.39 (d, 1H, J=8.2).

실시예 771C - 3

2 - 펜안트렌카복사미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (3, 3, 3 - 트리플루오로프로필) - , (4bS, 7S, 8aR) -

12ml의 디클로로메탄중의 286mg의 실시예 771C - 2의 표제 화합물의 교반된 용액에 실시예 772에서와 같이 제조된 4ml의 0.5M 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘 알루미늄 아마이드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 점적하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 50% 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 272mg(79%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 537 (M+1)⁺.

실시예 771D

2 - 펜안트렌카복사미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (프로폭시메틸) - N - 3 - 피리디닐 - , (4bS, 7R, 8aR) -

5ml의 디클로로메탄중의 50mg의 2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (프로폭시메틸) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4bα, 7α, 8aβ)]의 교반된 용액에 실시예 772에서와 같이 제조된 4ml의 0.5M 3 - 아미노피리딘 알루미늄 아마이드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 디클로로메탄중의 3% MeOH를 사용하여 준비용 TLC (SiO₂)에 의해 정제하여 9mg(16%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 485 (M+1)⁺.

실시예 771E - 1

(2 - 펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (메틸) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4bα, 7α, 8aβ)] -)

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 14의 표제 화합물을 제조를 위해 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H) 3.90 (s, 1H), 1.29 (s, 1H); MS: 365 (M+1)⁺.

실시예 771E-2

2-펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-7-메틸-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-, (4bS, 7R, 8aR)-

16ml의 디클로로메탄중의 300mg의 실시예 771E-1의 표제 화합물의 교반된 용액에 실시예 772에서와 같이 제조된 8.2ml의 0.5M 2-메틸-3-아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 50% 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 344mg(92%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 455 (M+1)⁺.

실시예 772

2-펜안트렌카복스아미드, 7-(에톡시메틸)-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-8a-메틸-N-[(2-메틸-3-피리디닐)메틸]-4b-(페닐메틸)-, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-

N₂ 하에서 0°C에서 31ml의 톨루엔중의 2.0M 트리메틸알루미늄 및 24ml의 디클로로메탄의 교반된 용액에 80ml의 디클로로메탄중의 8.25g의 2-메틸-3-아미노메틸피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안, 이어서 실온에서 1시간 동안 교반시켜 2-메틸-3-아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 수득하였다. 별도의 플라스크를 80ml의 디클로로메탄중의 1.68g의 2-펜안트렌카복실산, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로-7-하이드록시-4b-(페닐메틸)-7-(에톡시메틸)-, 메틸 에스테르, [4bS-(4b α , 7 α , 8a β)]-로 충전시켰다. 이 용액에 상기 기술된 바와 같이 32ml의 2-메틸-3-아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 50% 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.9g(96%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 499 (M+1)⁺.

실시예 773

2-펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-옥타하이드로-2-[(1-메틸에톡시)메틸]-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-, [2R-(2 α , 4a α , 10a β)]-

N₂ 분위기하에서 85°C에서 5ml의 무수성 DMF중의 500mg의 제조예 21의 표제 생성물 및 135mg의 Na의 용액에 10ml의 이소프로판올을 첨가하였다. 반응물을 NH₄Cl(포화)로 급냉시키고 EtOAc($\times$ 3)로 추출하고 염수로 세척하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 메틸렌 클로라이드중의 1.5%의 메탄올을 사용하여 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 528mg(93%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. 질량: 486 (M+1)⁺.

실시예 774

2-펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-[(2,2-트리플루오로에톡시)메틸]-, [2R-(2 α , 4a α , 10a β)]-

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 773에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 525.6 (M+1)⁺.

실시예 775

2(3H)-펜안트렌온, 4a-[(4-이소프로필아미노페닐)메틸]-4, 4a, 9, 10-테트라하이드로-7-하이드록시-, (S)-; MS: 362 (M+H)⁺; 또한 제조예 4를 참조.

실시예 776

2,7 - 펜안트렌디올, 4a - [(4 - 아미노페닐)메틸] - 1,2,3,4,4a,9,10 - 옥타하이드로 - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 462 (M+1)⁺.

실시예 777

2 - 펜안트렌올, 7 - [(2 - 클로로 - 4 - 피리미디닐)옥시] - 1,2,3,4,4a,9,10 - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 74에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 460 (M+1)⁺.

실시예 778

3H - 나프토[2,1 - b]피란 - 3 - 온, 1,2,4a,5,6,10b - 헥사하이드로 - 8 - 하이드록시 - 10b - (페닐메틸) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 3에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 309 (M+1)⁺.

실시예 779

1H - 나프토[2,1 - b]피란 - 3,8 - 디올, 2,3,4a,5,6,10b - 헥사하이드로 - 10b - (페닐메틸) - 3 - (1 - 프로피닐) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 349 (M+1)⁺.

실시예 780

1H - 나프토[2,1 - b]피란 - 8 - 올, 2,3,4a,5,6,10b - 헥사하이드로 - 10b - (페닐메틸) - 3 - [(페닐메틸)이미노] - , (4aS, 10bR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 77에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 397 (M+1)⁺.

실시예 781

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - (메톡시메틸) - 4a - (페닐메틸) - , (2S, 4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 353 (M+1)⁺.

실시예 782

벤조니트릴, 4 - [(2R, 4aS) - 3,4,9,10 - 테트라하이드로 - 2,7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐]메틸] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 5에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 370 (M+1)⁺.

실시예 783

2 - 펜안트렌카보니트릴, 4b - [(4 - 시아노페닐)메틸] - 4b, 5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (1 - 프로피닐) - , (4bS, 7R, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 381 (M+1)⁺.

실시예 784

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (프로폭시메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 514 (M+1)⁺.

실시예 785

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 2 - (1 - 펜티닐) - 4a - (페닐메틸) - , (2R, 4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 481 (M+1)⁺.

실시예 786 내지 793

실시예 786 내지 793의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 786

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - (1 - 부티닐) - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 494 (M+1)⁺.

실시예 787

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - [(2, 2, 2 - 트리플루오로에톡시)메틸] - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 554 (M+1)⁺.

실시예 788

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 526 (M+1)⁺.

실시예 789

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - [(사이클로프로필메톡시)메틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - N - 3 - 피리디닐 - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 498 (M+1)⁺.

실시예 790

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - [(1 - 메틸에톡시)메틸] - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 514 (M+1)⁺.

실시예 791

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - N - 3 - 피리디닐 - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 428 (M+1)⁺.

실시예 792

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (3 - 메틸부틸) - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 512 (M+1)⁺.

실시예 793

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - (3 - 메틸 - 1 - 부티닐) - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ; MS: 508 (M+1)⁺.

실시예 794

2 - 펜안트렌올, 2 - (1 - 부티닐) - 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , (2R, 4aS, 10aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 467 (M+1)⁺.

실시예 795

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - [(2 - 메틸프로폭시)메틸] - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 81에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 528 (M+1)⁺.

실시예 796 내지 798

실시예 796 내지 798의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

실시예 796

2, 7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - 메틸 - 4a - (페닐메틸) - , (2R, 4aS, 10aS) - ; MS: 323 (M+1)⁺.

실시예 797

2, 7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - 메틸 - 4a - (페닐메틸) - , (2S, 4aS, 10aS) - ; MS: 323 (M+1)⁺.

실시예 798

2, 7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 2 - 메틸 - 4a - 프로필 - , (2R, 4aR, 10aS) - ; MS: 275 (M+1)⁺.

실시예 799

2, 7 - 펜안트렌디올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (트리플루오로메틸) - , (2R, 4aS, 10aR) -

질소 분위기하에서 0°C에서 20ml의 무수성 THF 및 15ml의 1M 트리플루오로메틸 트리메틸실란중의 455mg의 실시예 6의 표제 생성물의 용액에 194mg의 TBAF를 10분 동안 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 2당량의 TBAF를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시키고 구배 용출액으로 100%의 헥산 내지 헥산중의 20%의 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 518mg(93%)의 표제 생성물을 백색의 솜털같은 분말로 수득하였다. MS m/z 375 (M - 1)⁺.

실시예 800

2,7 - 펜안트렌디올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (트리플루오로메틸) - , (4aS,10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 799에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 377 (M+1)⁺.

실시예 801

2 - 펜안트렌올, 1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 2 - 메틸 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - , (2R,4aS,10aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 76에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 429 (M+1)⁺.

실시예 802

2 - 펜안트렌카복스아미드, 7 - (에톡시이미노) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4aS,7Z,8aR) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 483 (M+1)⁺.

실시예 803A

메탄설폰산, 트리플루오로, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b(페닐메틸) - 7 - (트리플루오로메틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르[(4b α , 7 α , 8a β)]

N₂ 하에서 실온에서 5ml의 무수성 DMF중의 50mg의 실시예 799의 표제 생성물, 55mg의 K₂CO₃, 43mg의 4 - 니트로페닐트리플레이트의 용액을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ (포화)로 급냉시키고 EtOAc로 추출하고 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 용출액으로 헥산중의 25%의 EtOAc를 사용하여 준비용 TLC에 의해 정제하여 45mg(66%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 509 (M+1)⁺.

실시예 803B

2 - 펜안트렌카복실산, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b(페닐메틸) - 7 - (트리플루오로메틸) - , 메틸 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)]

실시예 803A의 표제 생성물로 출발하고 실시예 14에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 이 실시예의 표제 화합물을 수득하였다. MS: 419 (M+1)⁺.

실시예 803C

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (트리플루오로메틸) - , (4bS,7R,8aR) -

12ml의 디클로로메탄중의 300mg의 실시예 803B의 표제 화합물의 교반된 용액에 실시예 772에서와 같이 제조된 4ml의 0.5M 2 - 메틸 - 3 - 아미노메틸피리딘 알루미늄 아미드 용액을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류 가열시켰다. 혼합물을 0°C까지 냉각시켰다. 수성층이 대략 pH 4가 될 때까지 반응 혼합물에 1N HCl을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하고 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하고 건조 농축시켰다. 구배 용출액으로 헥산중의 40 내지 50%의 아세톤을 사용하여 SiO₂ 상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 290mg(80%)의 이 실시예의 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. MS: 509 (M+1)⁺.

실시예 804

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐) 메틸] - 4b - 프로필 - , (4bR, 7R, 8aS) -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 244에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 408 (M+1)⁺.

실시예 805

2(3H) - 펜안트렌온, 4a - (2 - 부테닐) - 4, 4a, 9, 10 - 테트라하이드로 - 7 - 메톡시 - , [S - (E)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 1에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 283 (M+1)⁺.

실시예 806

카바산, [4 - [[1, 3, 4, 9, 10, 10a - 헥사하이드로 - 2, 7 - 디하이드록시 - 2 - (1 - 프로피닐) - 4a(2H) - 펜안트레닐] 메틸] 페닐] - 1, 1 - 디메틸에틸 에스테르, [2R - (2α, 4α, 10aβ)] -

이 실시예의 표제 화합물을 실시예 9에 상기 기술된 방법과 유사한 방법에 의해 제조하였다. MS: 463 (M+1)⁺.

단독으로 또는 각각 다른 화합물 또는 기타 화합물과 조합된 본 발명의 화합물은 일반적으로 통상적인 제제로 투여될 것이다. 하기 제제의 예는 예시만을 위한 것이며 본 발명의 범위를 한정하려는 의도는 아니다.

하기 제형예에서, " 활성 성분" 은 본 발명의 화합물을 의미한다.

제형예 1: 젤라틴 캡슐

경질 젤라틴 캡슐을 다음을 사용하여 제조하였다:

[표 1]

성분	양(mg/캡슐)
활성 성분	0.25 내지 100
전분, NF	0 내지 650
전분 유동성 분말	0 내지 50
실리콘 유체 350 센티스토크	0 내지 15

정제 제제를 하기 성분을 사용하여 제조하였다:

제형예 2: 정제

[표 2]

성분	양(mg/정제)
활성 성분	0.25 내지 100
셀룰로즈, 미세결정질	200 내지 650
이산화규소, 훈증	10 내지 650
스테아르산	5 내지 15

성분을 블렌딩하고 압축하여 정제를 형성하였다.

다르게는, 활성 성분을 각각 0.25 내지 100mg 함유하는 정제 각각을 다음과 같이 제조하였다:

제형예 3: 정제

[표 3]

성분	양(mg/정제)
활성 성분	0.25 내지 100
전분	45
셀룰로즈, 미세결정질	35
폴리비닐피롤리돈(물중 10% 용액)	4
소듐 카복시메틸 셀룰로즈	4.5
마그네슘 스테아레이트	0.5
활석	1

활성 성분, 전분 및 셀룰로즈를 45번 메시 U.S. 시브에 통과시키고 완전히 혼합하였다. 폴리비닐피롤리돈 용액을 생성된 분말과 혼합한 후, 이를 14번 메시 U.S. 시브에 통과시켰다. 이렇게 제조된 과립을 50 내지 60°C에서 건조시키고 18번 메시 U.S. 시브에 통과시켰다. 소듐 카복시메틸 전분, 마그네슘 스테아레이트, 및 활석을 60번 U.S. 시브에 미리 통과시킨 후, 과립에 첨가하고 혼합한 후 정제기 상에서 압축시켜 정제를 수득하였다.

5ml의 투여량마다 각각 0.25 내지 100mg의 활성 성분을 함유하는 현탁액을 다음과 같이 제조하였다:

제형예 4: 현탁액

[표 4]

성분	양(mg/5ml)
활성 성분	0.25 내지 100
소듐 카복시메틸 셀룰로즈	50
시럽	1.25
벤조산 용액	0.10ml
향미료	임의의 분량
착색제	임의의 분량
정제수	5ml

활성 성분을 45번 메시 U.S. 시브에 통과시키고 소듐 카복시메틸 셀룰로즈 및 시럽과 함께 혼합하여 부드러운 페이스트를 형성하였다. 벤조산 용액, 향미료, 및 착색제를 물 일부로 희석시키고 교반시키면서 첨가하였다. 이어서 충분한 물을 첨가하여 요구되는 부피를 생성하였다. 하기 성분을 함유하는 에어로졸 용액을 제조하였다:

제형예 5: 에어로졸

[표 5]

성분	양(중량%)
활성 성분	0.25
에탄올	25.75
추진제 22(클로로디플루오로메탄)	70.00

활성 성분을 에탄올과 혼합하고 혼합물을 추진제 22의 일부에 첨가하고 30°C까지 냉각시키고 충전기에 옮겼다. 이어서 요구량을 스테인레스 스틸 용기에 옮기고 남은 추진제로 희석시켰다. 이어서 밸브 유닛을 용기에 고정시켰다. 좌약을 다음과 같이 제조하였다:

제형예 6: 좌약

[표 6]

성분	양(mg/좌약)
활성 성분	250
포화된 지방산 글리세라이드	2,000

활성 성분을 60번 메시 U.S. 시브에 통과시키고 최소량의 열을 사용하여 미리 용융시킨 포화된 지방산 글리세라이드에 현탁시켰다. 이어서 혼합물을 통상 2g의 용량의 좌약 주형에 주입하고 냉각되도록 하였다.

정맥내 제제를 다음과 같이 제조하였다:

제형예 7: 정맥내 용액

[표 7]

성분	양
활성 성분	20mg
등장성 식염수	1,000ml

상기 성분의 용액을 약 1ml/분의 속도로 환자에게 정맥내 투여하였다.

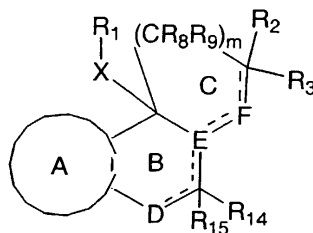
또한, 상기 임의의 제제중 활성 성분이 약제의 혼합물일 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



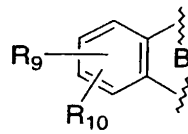
상기 식에서,

m은 1 또는 2이고;

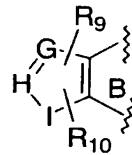
- - -은 임의의 결합을 나타내고;

A는 하기 화학식 A - 1, A - 2, A - 3, A - 4 및 A - 5로 구성된 군에서 선택되고;

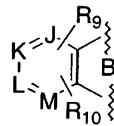
화학식 A - 1



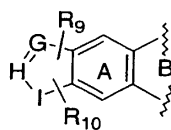
화학식 A - 2



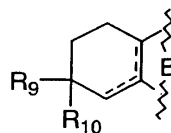
화학식 A - 3



화학식 A - 4



화학식 A - 5



D는 CR₇, CR₇R₁₆, N, NR₇ 또는 O이고;

E는 C, CR₆ 또는 N이고;

F는 CR₄, CR₄R₅ 또는 O이고;

G, H 및 I는 A-고리의 2개의 탄소 원자 또는 B-고리의 2개의 탄소 원자와 함께 하나 이상의 N, O 또는 S 원자를 포함하는 5원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고; 단, 고리마다 하나 이하의 O 및 S가 존재하고;

J, K, L 및 M은 B-고리의 2개의 탄소 원자와 함께 1개 이상의 N 원자를 포함하는 6원 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

X는 a) 존재하지 않거나, b) -CH₂-, c) -CH(OH)- 또는 d) -C(O)- 이고;

R₁은 a) -H, b) -Z-CF₃, c) -(C₁-C₆)알킬, d) -(C₂-C₆)알케닐, e) -(C₂-C₆)알키닐, f) -CHO, g) -CH=N-OR₁₂, h) -Z-C(O)OR₁₂, i) -Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, j) -Z-C(O)-NR₁₂-Z-het, k) -Z-NR₁₂R₁₃, l) -Z-NR₁₂het, m) -Z-het, n) -Z-O-het, o) -Z-아릴', p) -Z-O-아릴', q) -CHOH-아릴' 또는 r) -C(O)-아릴' 이고; 이때, o) 내지 r) 치환체중 아릴'은 -Z-OH, -Z-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-het, -C(O)NR₁₂R₁₃, -C(O)O(C₁-C₆)알킬, -C(O)OH, -C(O)-het, -NR₁₂-C(O)-(C₁-C₆)알킬, -NR₁₂-C(O)-(C₂-C₆)알케닐, -NR₁₂-C(O)-(C₂-C₆)알키닐, -NR₁₂-C(O)-Z-het, -CN, -Z-het, -O-(C₁-C₃)알킬-C(O)-NR₁₂R₁₃, -O-(C₁-C₃)알킬-C(O)O(C₁-C₆)알킬, -NR₁₂-Z-C(O)O(C₁-C₆)알킬, -N(Z-C(O)O(C₁-C₆)알킬)₂, -NR₁₂-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-SO₂-R₁₃, -NR₁₂-SO₂-het, -C(O)H, -Z-NR₁₂-Z-O(C₁-C₆)알킬, -Z-NR₁₂-Z-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-(C₃-C₆)사이클로알킬, -Z-N(Z-O-(C₁-C₆)알킬)₂, -SO₂R₁₂, -SOR₁₂, -SR₁₂, -SO₂NR₁₂R₁₃, -O-C(O)-(C₁-C₄)알킬, -O-SO₂-(C₁-C₄)알킬, -할로 및 -CF₃로 구성된 군에서 선택된 0, 1 또는 2개로 독립적으로 치환되고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 a) -(C₀-C₆)알킬, b) -(C₂-C₆)알케닐 또는 c) -(C₂-C₆)알키닐이고;

R₂는 a) -H, b) -할로, c) -OH, d) 0 또는 1개의 -OH로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, e) -NR₁₂R₁₃, f) -Z-C(O)O(C₁-C₆)알킬, g) -Z-C(O)NR₁₂R₁₃, h) -O-(C₁-C₆)알킬, i) -Z-O-C(O)-(C₁-C₆)알킬, j) -Z-O-(C₁-C₃)알킬-C(O)-NR₁₂R₁₃, k) -Z-O-(C₁-C₃)알킬-C(O)-O(C₁-C₆)알킬, l) -O-(C₂-C₆)알케닐, m) -O-(C₂-C₆)알키닐, n) -O-Z-het, o) -COOH, p) -C(OH)R₁₂R₁₃ 또는 q) -Z-CN이고;

R₃은 a) -H, b) -(C₁-C₁₀)알킬(이때, 연결 탄소 원자 이외의 1 또는 2개의 탄소 원자는 S, O 및 N으로 구성된 군에서 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 이때 각각의 탄소 원자는 0, 1 또는 2개의 R_y로 치환됨), c) 0, 1 또는 2개의 R_y로 치환된 -(C₂-C₁₀)알케닐, d) -(C₂-C₁₀)알키닐(이때, 연결 탄소 원자 이외의 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 각각의 탄소 원자는 0, 1 또는 2개의 R_y로 치환됨), e) -CH=C=CH₂, f) -CN, g) -(C₃-C₆)사이클로알킬, h) -Z-아릴, i) -Z-het, j) -C(O)O(C₁-C₆)알킬, k) -O(C₁-C₆)알킬, l) -Z-S-R₁₂, m) -Z-S(O)-R₁₂, n) -Z-S(O)₂-R₁₂, o) -CF₃, p) -NR₁₂O-(C₁-C₆)알킬 또는 q) -CH₂OR_y 이고;

단, C-고리의 CR₂R₃ (7 위치) 및 F 잔기(8 위치) 사이에 이중 결합이 있는 경우 R₂ 및 R₃ 중 하나가 없고;

각 경우에서 R_y는 독립적으로 a) -OH, b) -할로, c) -Z-CF₃, d) -Z-CF(C₁-C₃알킬)₂, e) -CN, f) -NR₁₂R₁₃, g) -(C₃-C₆)사이클로알킬, h) -(C₃-C₆)사이클로알케닐, i) -(C₀-C₃)알킬-아릴, j) -het 또는 k) -N₃ 이고;

또는 R₂ 및 R₃은 함께 a) =CHR₁₁, b) =NOR₁₁, c) =O, d) =N-NR₁₂, e) =N-NR₁₂-C(O)-R₁₂, f) 옥시라닐 또는 g) 1,3-디옥솔란-4-일을 형성하고;

각 경우에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 a) -H, b) -CN, c) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_1 - C_6)$ 알킬, d) 0 또는 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알케닐, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알키닐, f) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-O-(C_1 - C_6)$ 알킬, g) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-O-(C_2 - C_6)$ 알케닐, h) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-O-(C_2 - C_6)$ 알키닐, i) 할로, j) -OH, k) $(C_3 - C_6)$ 사이클로알킬 또는 l) $(C_3 - C_6)$ 사이클로알케닐이거나;

또는 R_4 및 R_5 는 함께 =O를 형성하고;

R_6 은 a) -H, b) -CN, c) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_1 - C_6)$ 알킬, d) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알케닐, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알키닐 또는 f) -OH이고;

각 경우에서 R_7 및 R_{16} 은 독립적으로 a) -H, b) -할로, c) -CN, d) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_1 - C_6)$ 알킬, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알케닐, f) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알키닐이고; 단, D가 NR_7 인 경우 R_7 은 -CN 또는 -할로 이외이거나;

또는 R_7 및 R_{16} 은 함께 =O를 형성하고;

각 경우에서 R_8, R_9, R_{14} 및 R_{15} 는 독립적으로 a) -H, b) -할로, c) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_1 - C_6)$ 알킬, d) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알케닐, e) 0 내지 3개의 할로로 치환된 $-(C_2 - C_6)$ 알키닐, f) -CN, g) $-(C_3 - C_6)$ 사이클로알킬, h) $-(C_3 - C_6)$ 사이클로알케닐, i) -OH, j) $-O-(C_1 - C_6)$ 알킬, k) $-O-(C_1 - C_6)$ 알케닐, l) $-O-(C_1 - C_6)$ 알키닐, m) $-NR_{12} R_{13}$, n) $-C(O)OR_{12}$ 또는 o) $-C(O)NR_{12} R_{13}$ 이거나;

또는 R_8 및 R_9 는 C-고리 상에서 함께 =O를 형성하고; 단, m이 2인 경우 R_8 및 R_9 의 하나의 세트만이 함께 =O를 형성하거나;

또는 R_{14} 및 R_{15} 는 함께 =O를 형성하고; 단, R_{14} 및 R_{15} 가 함께 =O를 형성하는 경우 D는 CR_7 이외이고 E는 C 이외이고;

R_{10} 은 a) -할로, -OH 및 $-N_3$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된 $-(C_1 - C_{10})$ 알킬, b) -할로, -OH 및 $-N_3$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된 $-(C_2 - C_{10})$ 알케닐, c) -할로, -OH 및 $-N_3$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환체로 치환된 $-(C_2 - C_{10})$ 알키닐, d) -할로, e) -Z-CN, f) -OH, g) -Z-het, h) -Z- $NR_{12} R_{13}$, i) -Z-C(O)-het, j) Z-C(O)- $(C_1 - C_6)$ 알킬, k) -Z-C(O)- $NR_{12} R_{13}$, l) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-CN, m) -Z-C(O) NR_{12} -Z-het, n) -Z-C(O)- NR_{12} -Z-아릴, o) -Z-C(O)- NR_{12} -Z- $NR_{12} R_{13}$, p) -Z-C(O)- NR_{12} -Z- $O(C_1 - C_6)$ 알킬, q) $-(C_0 - C_6)$ 알킬-C(O)OH, r) -Z-C(O) $O(C_1 - C_6)$ 알킬, s) -Z-O- $(C_0 - C_6)$ 알킬-het, t) -Z-O- $(C_0 - C_6)$ 알킬-아릴, u) 0 내지 2개의 R_x 로 치환된 -Z-O- $(C_1 - C_6)$ 알킬, v) -Z-O- $(C_1 - C_6)$ 알킬-CH(O), w) -Z-O- $(C_1 - C_6)$ 알킬- NR_{12} -het, x) -Z-O-Z-het-Z-het, y) -Z-O-Z-het-Z- $NR_{12} R_{13}$, z) -Z-O-Z-het-C(O)-het, a1) -Z-O-Z-C(O)-het, b1) -Z-O-Z-C(O)-het-het, c1) -Z-O-Z-C(O)- $(C_1 - C_6)$ 알킬, d1) -Z-O-Z-C(S)- $NR_{12} R_{13}$, e1) -Z-O-Z-C(O)- $NR_{12} R_{13}$, f1) -Z-O-Z- $(C_1 - C_3)$ 알킬-C(O)- $NR_{12} R_{13}$, g1) -Z-O-Z-C(O)- $O(C_1 - C_6)$ 알킬, h1) -Z-O-Z-C(O)-OH, i1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} - $O(C_1 - C_6)$ 알킬, j1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -OH, k1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -Z- $NR_{12} R_{13}$, l1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} -Z-het, m1) -Z-O-Z-C(O)- NR_{12} - SO_2 - $(C_1 - C_6)$ 알킬, n1) -Z-O-Z-C(=NR₁₂)($NR_{12} R_{13}$), o1) -Z-O-Z-C(=NOR₁₂)($NR_{12} R_{13}$), p1) -Z- NR_{12} -C(O)-O-Z- $NR_{12} R_{13}$, q1) -Z-S-C(O)- $NR_{12} R_{13}$, r1) -Z-O- SO_2 - $(C_1 - C_6)$ 알킬, s1) -Z-O- SO_2 -아릴, t1) -Z-O- SO_2 - $NR_{12} R_{13}$, u1) -Z-O- SO_2 -CF₃, v1) -Z- NR_{12} C(O)OR₁₃ 또는 w1) -Z- NR_{12} C(O)R₁₃ 이거나;

또는 R_9 및 R_{10} 은 상기 화학식 A-5의 잔기 상에서 함께 a) =O 또는 b) =NOR₁₂ 를 형성하고;

R_{11} 은 a) -H, b) $-(C_1 - C_5)$ 알킬, c) $-(C_3 - C_6)$ 사이클로알킬 또는 d) $-(C_0 - C_3)$ 알킬-아릴이고;

각 경우에서 R_{12} 및 R_{13} 은 각각 독립적으로 a) -H, b) - ($C_1 - C_6$)알킬(이때, 연결 탄소 원자 이외의 1 또는 2개의 탄소 원자는 S, O 및 N으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 이때 각각의 탄소 원자는 0 내지 6개의 할로로 치환됨), c) 0 또는 6개의 할로로 치환된 - ($C_2 - C_6$)알케닐 또는 d) - ($C_1 - C_6$)알킬닐(이때, 연결 탄소 원자 이외의 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 이때 각각의 탄소 원자는 0 내지 6개의 할로로 치환됨)이거나;

또는 R_{12} 및 R_{13} 은 N과 함께 het를 형성하거나;

또는 R_6 및 R_{14} 또는 R_{15} 는 함께 1,3- 디옥솔라닐을 형성하고;

아릴은 a) 0 내지 3개의 R_x 로 치환된 페닐, b) 0 내지 3개의 R_x 로 치환된 나프틸 또는 c) 0 내지 3개의 R_x 로 치환된 비페닐이고;

het는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원의 포화 되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 고리이고; 상기 헤테로사이클릭 고리 중 하나가 벤젠 고리 또는 또다른 헤테로 사이클과 융합된 임의의 비사이클릭 그룹을 포함하고; 질소는 산화 상태에서 N-옥사이드 형태를 형성할 수 있고; 0 내 지 3개의 R_x 로 치환되고;

각 경우에서 R_x 는 독립적으로 a) -할로, b) -OH, c) - ($C_1 - C_6$)알킬, d) - ($C_2 - C_6$)알케닐, e) - ($C_2 - C_6$)알킬닐, f) -O($C_1 - C_6$)알킬, g) -O($C_2 - C_6$)알케닐, h) -O($C_2 - C_6$)알킬닐, i) - ($C_0 - C_6$)알킬 -NR₁₂ R₁₃, j) -C(O)-N R₁₂ R₁₃, k) -Z-SO₂ R₁₂, l) -Z-SOR₁₂, m) -Z-SR₁₂, n) -NR₁₂-SO₂ R₁₃, o) -NR₁₂-C(O)-R₁₃, p) -NR₁₂-OR₁₃, q) -SO₂-NR₁₂ R₁₃, r) -CN, s) -CF₃, t) -C(O)($C_1 - C_6$)알킬, u) =O, v) -Z-SO₂-페닐 또는 w) -Z-SO₂-het' 이고;

아릴'은 페닐, 나프틸 또는 비페닐이고;

het'는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원의 포화 되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 고리이고; 상기 헤테로사이클릭 고리 중 하나가 벤젠 고리 또는 또다른 헤테로 사이클과 융합된 임의의 비사이클릭 그룹을 포함하고;

단, 1) X-R₁은 수소 또는 메틸 이외이고;

2) R₉ 및 R₁₀ 이 A-고리상의 치환체인 경우 이들은 모노- 또는 디-메톡시 이외이고;

3) R₂ 및 R₃ 이 함께 =CHR₁₁ (이때, R₁₁은 -O($C_1 - C_6$)알킬임) 또는 =O를 형성하는 경우 -X-R₁은 ($C_1 - C_4$)알킬 이외이고;

4) R₂ 및 R₃ 이 함께 C=O이고, R₉가 A-고리상의 수소인 경우; 또는 R₂가 하이드록시이고, R₃이 수소이고 R₉가 A-고리상의 수소인 경우 R₁₀은 A-고리의 2-위치에서 -O- ($C_1 - C_6$)알킬 또는 -O-CH₂-페닐 이외이고;

5) X-R₁이 ($C_1 - C_4$)알킬, ($C_2 - C_4$)알케닐 또는 ($C_2 - C_4$)알킬닐인 경우 R₉ 및 R₁₀은 함께인 경우의 이의 디올 형태를 포함한 모노- 하이드록시 또는 =O 이외이고;

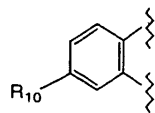
6) X가 없는 경우 R₁은 B-고리 및 C-고리의 연결부에 직접 부착된 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자를 함유하는 잔기 이외이다.

청구항 2.

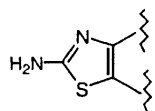
제 1 항에 있어서,

A - 고리가 하기 화학식 A - 1a, A - 2a, A - 2b, A - 3a, A - 5a, A - 5b, A - 5c 및 A - 5d로 구성된 군에서 선택된 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

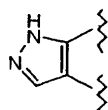
화학식 A - 1a



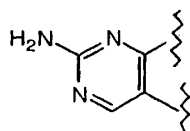
화학식 A - 2a



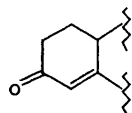
화학식 A - 2b



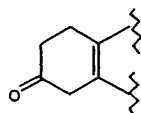
화학식 A - 3a



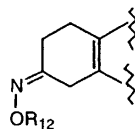
화학식 A - 5a



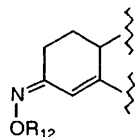
화학식 A - 5b



화학식 A - 5c



화학식 A - 5d



상기 식에서,

D는 CR₇, CR₁₆ R₇ 또는 O이고;

E는 C, CR₆ 또는 N이고;

F는 CR₄, CR₄ R₅ 또는 O이고;

X는 -CH₂ - 이다.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

D가 CH₂ 이고; E가 CH이고; F가 CH₂ 이고; R₈ 이 -H이고; R₉ 가 -H이고; m이 2이고; R₁₄ 가 -H이고; R₁₅ 가 -H이고; A - 고리가 화학식 A - 1a의 잔기인

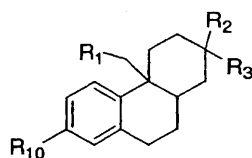
화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R_2 는 a) -OH 또는 b) -O-CH₂-het이고;

R_3 은 -CF₃, -CN, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -페닐 및 -N₃으로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 -(C₁-C₆)알킬, b) -(C₁-C₅)알킬, -Cl, -CF₃, -(C₃-C₆)사이클로알킬, -페닐 및 -벤질로 구성된 군에서 선택된 1개로 치환된 -C≡C-, c) -CH₂OH, d) -CH₂O(C₁-C₅)알킬(이때, 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음), e) -CH₂O(C₂-C₅)알케닐, f) -CH₂O(C₂-C₅)알키닐(이때, 1개의 탄소 원자는 1개의 산소 원자로 치환되거나 치환되지 않을 수 있음), g) -CH₂OR_y, h) -CN 또는 i) -CF₃이고;

R_y 는 a) -(C₁-C₃)알킬-CF₃, b) -(C₃-C₆)사이클로알킬, c) -페닐 또는 d) -벤질이거나;

또는 R_2 및 R_3 은 함께 a) -1,3-디옥솔란-4-일 또는 b) =NOR₁₁을 형성하고;

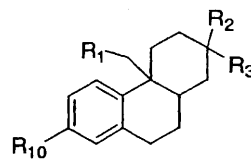
R_{11} 은 a) -H, b) -(C₁-C₅)알킬, c) -(C₃-C₆)사이클로알킬, d) -페닐 또는 e) -벤질이다.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) -(C₁-C₄)알킬, b) -(C₂-C₄)알케닐, c) -OH, -NR₁₂R₁₃, -NR₁₂-C(O)-(C₁-C₄)알킬, -CN, -Z-het, -O-(C₁-C₃)알킬-C(O)-NR₁₂R₁₃, -NR₁₂-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, -Z-NR₁₂-SO₂-R₁₃, -NR₁₂-SO₂-het, -O-C(O)-(C₁-C₄)알킬 및 -O-SO₂-(C₁-C₄)알킬로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 -페닐, d) -Z-NR₁₂R₁₃ 및 -C(O)NR₁₂R₁₃로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 -O-페닐 또는 e) -CH=CH-페닐(이때, 페닐은 -Z-NR₁₂R₁₃ 및 -C(O)NR₁₂R₁₃로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환됨)이고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 -(C₀-C₂)알킬이고;

R_{10} 은 a) -CH(OH)(C₁-C₅)알킬, b) -CN, c) -OH, d) -het, e) -C(O)-(C₁-C₄)알킬, f) -C(O)-NR₁₂R₁₃, g) -C(O)-NH-Z-het, h) -O-(C₀-C₂)알킬-het, i) -O-Z-C(O)-NR₁₂R₁₃, j) -O-Z-C(O)-NH-(C₀-C₃)알킬-het 또는 k) -O-Z-C(O)-NH-(C₀-C₃)알킬-NR₁₂R₁₃이고;

R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 a) -H 또는 b) -(C₁-C₄)알킬이거나;

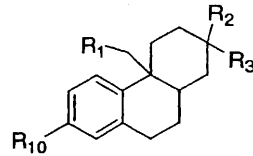
또는 R_{12} 및 R_{13} 은 N과 함께 het를 형성한다.

청구항 6.

제 5 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R₁ 은 a) - (C₂ - C₄)알킬, b) - CH₂ - CH=CH₂ 또는 c) - 페닐이고;

R₂ 는 -OH이고;

R₃ 은 a) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 - (C₁ - C₆)알킬, b) - C≡C - CH₃, c) - C≡C - Cl, d) - C≡C - CF₃, e) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 - CH₂ O(C₁ - C₃)알킬 또는 f) - CF₃ 이고;

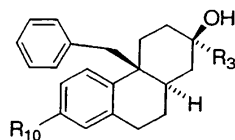
R₁₀ 은 -OH 또는 -CN이다.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 III



상기 식에서,

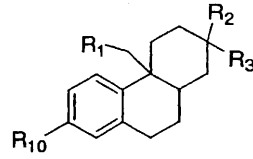
R₃ 및 R₁₀ 은 제 6 항에 정의된 바와 같다.

청구항 8.

제 5 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R₁ 은 a) - (C₂ - C₄)알킬, b) - CH₂ - CH=CH₂ 또는 c) - 페닐이고;

R₂ 는 -OH이고;

R₃ 은 a) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 - (C₁ - C₆)알킬, b) - C≡C - CH₃, c) - C≡C - Cl, d) - C≡C - CF₃, e) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 - CH₂O(C₁ - C₃)알킬 또는 f) - CF₃ 이고;

R₁₀ 은 - C(O) - NH - Z - het(이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

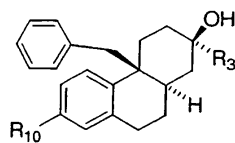
Z는 - (C₀ - C₂)알킬이다.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 III



상기 식에서,

R₃ 은 a) - (CH₂)₂ - CF₃, b) - (CH₂)₂ - CH₃, c) - CH₃, d) - C≡C - CH₃, e) - C≡C - Cl 또는 f) - CF₃ 이고;

R₁₀ 은 제 8 항에 정의된 바와 같다.

청구항 10.

제 9 항에 있어서,

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (4 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 2 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 3 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (4 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 2 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 4 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - 3 - 피리디닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (3,3,3 - 트리플루오로프로필) - , (4bS, 7S, 8aR) - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS, 7R, 8aR) - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - N - 3 - 피리디닐 -, (4bS, 7R, 8aR) - ; 및

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b - (페닐메틸) - 7 - (트리플루오로메틸) -, (4bS, 7R, 8aR) - 로 구성된 군에서 선택된 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11.

제 9 항에 있어서,

R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (4 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-$ (2 - 피라지닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-$ (3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-C(O)-NH-CH_2-$ (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염

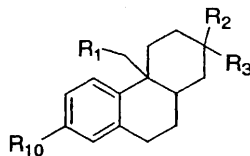
으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 12.

제 5 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R₁ 은 a) - (C₂ - C₄)알킬, b) - CH₂ - CH=CH₂ 또는 c) - 페닐이고;

R₂ 는 -OH이고;

R₃ 은 a) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 - (C₁ - C₄)알킬, b) - C≡C - CH₃, c) - C≡C - Cl, d) - C≡C - CF₃, e) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 - CH₂O(C₁ - C₃)알킬 또는 f) - CF₃ 이고;

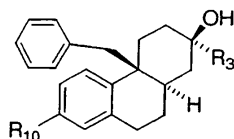
R₁₀ 은 -O - (C₁ - C₂)알킬 - het(이때, het는 a) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, b) 피리미디닐, c) 피라지닐, d) 모르폴리닐 및 e)옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이다.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 III



R₃ 은 a) - (CH₂)₂ - CF₃, b) - (CH₂)₂ - CH₃, c) - CH₃, d) - C≡C - CH₃, e) - C≡C - Cl 또는 f) - CF₃ 이고;

R₁₀ 은 -O - (C₁ - C₂)알킬 - het(이때, het는 a) 2 - 피리디닐, b) 3 - 피리디닐, c) 4 - 피리디닐, d) 2 - 메틸 - 3 - 피리디닐 및 e) 피라지닐로 구성된 군에서 선택됨)이다.

청구항 14.

제 13 항에 있어서,

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - ,
[2R - (2α,4aα,10aβ)] - ;

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (4 - 피리디닐메톡시) - ,
[2R - (2α,4aα,10aβ)] - ;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-7-(2-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(1-프로피닐)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-프로필-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-프로필-7-(2-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-프로필-7-(3-피리디닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-4-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-프로필-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-2-프로필-7-(피라지닐메톡시)-, [2R-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(3-피리디닐메톡시)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-;

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-4a-(페닐메틸)-7-(2-피리디닐메톡시)-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)-, [2S-(2 α ,4a α ,10a β)]-; 및

2-펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로-7-[(2-메틸-3-피리디닐)메톡시]-4a-(페닐메틸)-2-(트리플루오로메틸)-, (2R,4aS,10aR)-로 구성된 군에서 선택된 화합물, 또는 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15.

제 13 항에 있어서,

R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -O-CH₂-(4-피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -O-CH₂-(2-피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 -(CH₂)₂-CF₃ 이고 R₁₀ 이 -O-CH₂-(3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 -(CH₂)₂-CF₃ 이고 R₁₀ 이 -O-CH₂-(2-메틸-3-피리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2 - CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (2 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

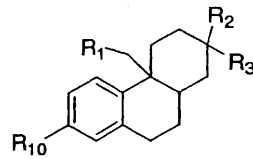
R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-O - CH_2 - (2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 16.

제 5 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R_1 은 a) $-(C_2 - C_4)$ 알킬, b) $-CH_2 - CH=CH_2$ 또는 c) $-페닐$ 이고;

R_2 $-OH$ 이고;

R_3 은 a) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 $-(C_1 - C_4)$ 알킬, b) $-C \equiv C - CH_3$, c) $-C \equiv C - Cl$, d) $-C \equiv C - CF_3$, e) 0 또는 1개의 CF_3 로 치환된 $-CH_2 O(C_1 - C_3)$ 알킬 또는 f) $-CF_3$ 이고;

R_{10} 은 a) $-O - Z - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 $-N((C_1 - C_2)$ 알킬) $_2$, b) $-O - Z - C(O) - NR_{12} R_{13}$ 또는 c) $-O - Z - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 $-het$ (이때, het 는 1) 0 또는 1개의 메틸로 치환된 피리디닐, 2) 피리미디닐, 3) 피라지닐, 4)모르폴리닐, 5) 피롤리디닐, 6) 이미다졸릴 및 7) 옥사디아졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이고;

R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 a) $-H$ 또는 b) $-(C_1 - C_2)$ 알킬이거나;

또는 R_{12} 및 R_{13} 은 N과 함께 피롤리디닐을 형성하고;

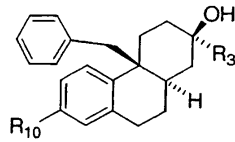
Z는 $-(C_0 - C_1)$ 알킬이다.

청구항 17.

제 16 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 III



상기 식에서,

R_3 은 a) - $(CH_2)_2 - CF_3$, b) - $(CH_2)_2 - CH_3$, c) - CH_3 , d) - $C \equiv C - CH_3$, e) - $C \equiv C - Cl$ 또는 f) - CF_3 이고;

R_{10} 은 a) - $O - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - $N((C_1 - C_2)$ 알킬) $_2$, b) - $O - C(O) - N(CH_3)_2$, c) - $O - C(O) - (1 - 피롤리딘)$ 또는 d) - $O - C(O) - NH - (C_0 - C_3)$ 알킬 - het(이때, het는 1) 2 - 피리디닐, 2) 3 - 피리디닐, 3) 4 - 피리디닐, 4) 2 - 메틸 - 3 - 피리디닐, 5) 피라지닐, 6) 모르폴리닐, 7) 모르폴리닐 및 8) 이미다졸릴로 구성된 군에서 선택됨)이다.

청구항 18.

제 17 항에 있어서,

카바산,디메틸 - 7 - (클로로에티닐) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,(4bS,8aR) - ;

1 - 피롤리딘카복실산,7 - (클로로에티닐) - 4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,(4bS,8aR) - ;

카바산,[2 - (1 - 피롤리딘)에틸] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,모노하이드로클로라이드, [4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,[2 - (4 - 모르폴리닐)에틸] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,[3 - (1H - 이미다졸 - 1 - 일)프로필] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,[2 - (디메틸아미노)에틸] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,[3 - (1 - 피롤리딘)프로필] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,[2 - (3 - 피리디닐)에틸] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,(2 - 피리디닐메틸) - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산,[2 - (2 - 피리디닐)에틸] - ,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

카바산, (4 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

카바산, (3 - 피리디닐메틸) - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ; 및

카바산, [2 - (4 - 피리디닐)에틸] - , 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - 로 구성된 군에서 선택된 화합물, 또는 이의 전구약물, 또는 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19.

제 17 항에 있어서,

R₃ 이 - C $\equiv$ C - CH₃ 이고 R₁₀ 이 - O - C(O) - NH - (CH₂)₂ - (1 - 피롤리디닐)인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 - C $\equiv$ C - CH₃ 이고 R₁₀ 이 - O - C(O) - NH - (CH₂)₂ - N(CH₃)₂ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 - C $\equiv$ C - CH₃ 이고 R₁₀ 이 - O - C(O) - NH - CH₂ - 2 - 피리딜인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 - C $\equiv$ C - CH₃ 이고 R₁₀ 이 - O - C(O) - NH - CH₂ - 4 - 피리딜인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

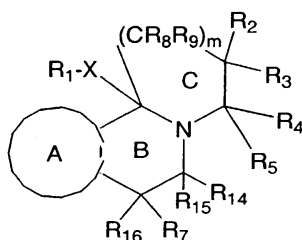
R₃ 이 - C $\equiv$ C - CH₃ 이고 R₁₀ 이 - O - C(O) - NH - CH₂ - 3 - 피리딜인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 IV의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 IV



상기 식에서,

R₈ 은 -H이고;

R₉ 는 -H이고;

m은 2이고;

R₇ 은 -H이고;

R₁₄ 는 -H이고;

R₁₅ 는 -H이고;

R₁₆ 은 -H이고;

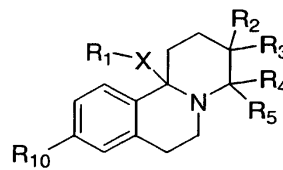
A - 고리는 화학식 A - 1a의 잔기이다.

청구항 21.

제 20 항에 있어서,

하기 화학식 V의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 V



상기 식에서,

X는 -CH₂ - 이고;

R₁ 은 a) - (C₁ - C₄)알킬, b) - (C₂ - C₄)알케닐, c) - OH, - NR₁₂ R₁₃, - NR₁₂ - C(O) - (C₁ - C₄)알킬, - CN, - Z - het, - O - (C₁ - C₃)알킬 - C(O) - NR₁₂ R₁₃, - NR₁₂ - Z - C(O) - NR₁₂ R₁₃, - Z - NR₁₂ - SO₂ - R₁₃, - NR₁₂ - SO₂ - het, - O - C(O) - (C₁ - C₄)알킬 및 - O - SO₂ - (C₁ - C₄)알킬로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 - 페닐, d) - Z - NR₁₂ R₁₃ 및 - C(O)NR₁₂ R₁₃ 로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환된 - O - 페닐 또는 e) - CH=CH - 페닐(이때, 페닐은 - Z - NR₁₂ R₁₃ 및 - C(O)NR₁₂ R₁₃ 으로 구성된 군에서 선택된 0 또는 1개로 치환됨)이고;

각 경우에서 Z는 독립적으로 - (C₀ - C₂)알킬이고;

R₄ 및 R₅ 는 각각 수소이고 함께 =O를 형성하고;

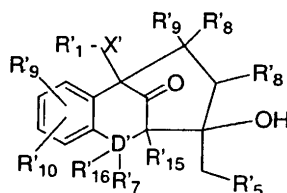
R₁₀ 은 a) - CH(OH)(C₁ - C₅)알킬, b) - CN, c) - OH, d) - het, e) - C(O) - (C₁ - C₄)알킬, f) - C(O) - NR₁₂ R₁₃, g) - C(O) - NH - Z - het, h) - O - (C₀ - C₃)알킬 - het, i) - O - Z - C(O) - NR₁₂ R₁₃, j) - O - Z - C(O) - NH - (C₀ - C₃)알킬 - het 또는 k) - O - (C₀ - C₃)알킬 - 페닐이고;

각 경우에서 R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 a) -H 또는 b) - ($C_1 - C_4$)알킬이다.

청구항 22.

하기 화학식 VIII의 화합물 또는 이의 이성질체:

화학식 VIII



상기 식에서,

D' 는 C이고;

X' 는 $-CH_2-$ 이고;

R'_1 은 0 내지 2개의 R'_x 로 치환된 페닐이고;

각 경우에서 $R'_5, R'_7, R'_8, R'_9, R'_{15}$ 및 R'_{16} 은 독립적으로 a) -H, b) -O- ($C_1 - C_6$)알킬, c) - ($C_1 - C_6$)알킬 또는 d) 할로이고;

R'_{10} 은 a) -할로, b) -CN, c) -OH, d) -C(O)- $NR'_{12}R'_{13}$, e) -C(O)- $NR'_{12}-Z'-het$ (이때, het는 0 또는 1개의 R'_x 로 치환됨), f) -C(O)- $NR'_{12}-Z'-아릴$ (이때, 아릴은 0 또는 1개의 R'_x 로 치환됨), g) -O- ($C_0 - C_6$)알킬-het(이때, het는 0 또는 1개의 R'_x 로 치환됨) 또는 h) -O- ($C_0 - C_6$)알킬-아릴(이때, 아릴은 0 또는 1개의 R'_x 로 치환됨)이고;

Z' 는 a) - ($C_0 - C_6$)알킬, b) - ($C_2 - C_6$)알케닐 또는 c) - ($C_2 - C_6$)알키닐이고;

R'_x 는 a) -할로, b) -OH, c) - ($C_1 - C_6$)알킬, d) -CN, e) - CF_3 , f) - ($C_0 - C_6$)알킬- $NR'_{12}R'_{13}$, g) -C(O)- $NR'_{12}R'_{13}$, h) - $NR'_{12}-SO_2R'_{13}$, i) - $NR'_{12}-C(O)-R'_{13}$, j) - $SO_2R'_{12}$, 또는 k) - $SO_2-NR'_{12}R'_{13}$ 이고;

각 경우에서 R'_{12} 및 R'_{13} 은 각각 독립적으로 a) -H 또는 b) - ($C_1 - C_6$)알킬이고;

아릴은 페닐이고;

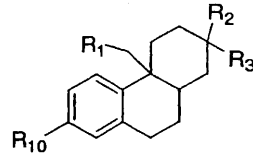
het는 N, O 및 S로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원의 포화 되거나, 일부 포화되거나, 또는 불포화된 고리이다.

청구항 23.

제 3 항에 있어서,

하기 화학식 II의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



상기 식에서,

R₁ 은 - 페닐이고;

R₂ 는 -OH이고;

R₃ 은 a) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 -(C₁ - C₆)알킬, b) -C≡C-CH₃, c) -C≡C-Cl, d) -C≡C-CF₃, e) 0 또는 1개의 CF₃ 로 치환된 -CH₂O(C₁ - C₃)알킬 또는 f) -CF₃ 이고;

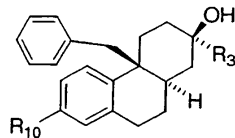
R₁₀ 은 -OH, -CN, -C(O)OH 또는 -C(O)O(C₁ - C₆)알킬이다.

청구항 24.

제 23 항에 있어서,

하기 화학식 III의 화합물, 이의 전구약물, 이러한 화합물 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 III



상기 식에서,

R₃ 은 a) -(CH₂)₂-CF₃, b) -(CH₂)₂-CH₃, c) -CH₃, d) -C≡C-CH₃, e) -C≡C-Cl 또는 f) -CF₃ 이고;

R₁₀ 은 제 23 항에 정의된 바와 같다.

청구항 25.

제 24 항에 있어서,

R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -OH인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R₃ 이 -C≡C-CH₃ 이고 R₁₀ 이 -CN인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-C\equiv C-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-COOH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-OH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CH_3$ 이고 R_{10} 은 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-COOH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-OH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-(CH_2)_2-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-COOH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-OH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CH_3$ 이고 R_{10} 이 $-COOH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-OH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-CN$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및

및 R_3 이 $-CF_3$ 이고 R_{10} 이 $-COOH$ 인 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물.

청구항 26.

포유동물에서 비만, 당뇨병, 불안증, 우울증, 신경퇴화증 및 염증성 질환으로 구성된 군에서 선택된 증상을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 27.

제 26 항에 있어서,

증상이 비만인 용도.

청구항 28.

제 27 항에 있어서,

β_3 작용제, 갑상선 유사제, 식습관 개선제 또는 NPY 길항제를 투여함을 추가로 포함하는 용도.

청구항 29.

제 28 항에 있어서,

제 2 화합물이 오를리스트트 또는 시부트라민인 용도.

청구항 30.

제 26 항에 있어서,
증상이 당뇨병인 용도.

청구항 31.

제 30 항에 있어서,
알도스 리덕타제 저해제, 글리코겐 포스포릴라제 저해제, 소르비톨 디하이드로게나제 저해제, 인슐린, 트로글리타존 설
포닐우레아, 글리피지드, 글리부리드, 또는 클로르프로프아미드를 투여함을 추가로 포함하는 용도.

청구항 32.

치료 효과량의 제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성
질체, 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클(vehicle) 또는 희석제를 포
함하는 약학 조성물.

청구항 33.

제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구
약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물;

β_3 작용제, 갑상선 유사제, 식습관 개선제 또는 NPY 길항제인 제 2 화합물; 및

약학 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 치료 효과량의 조성물을 포함하는 약학 혼합 조성물.

청구항 34.

a) 제 1 단위 투여형인 제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합
물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 베히클 또는
희석제;

b) 제 2 단위 투여형인 β_3 작용제, 갑상선 유사제, 식습관 개선제 또는 NPY 길항제인 제 2 화합물, 및 약학적으로 허
용가능한 담체, 베히클 또는 희석제;

c) 상기 일정량의 제 1 투여형 및 제 2 투여형이 치료 효과를 나타내는 상기 제 1 투여형 및 제 2 투여형을 함유하는
용기를 포함하는 키트(kit).

청구항 35.

포유동물에서 체중 감소를 유도하는 약제를 제조하기 위한 제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성
질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염의 용도.

청구항 36.

제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체 또는 전구
약물의 약학적으로 허용가능한 염인 제 1 화합물;

알도스 리덕타제 저해제, 글리코겐 포스포릴라제 저해제, 소르비톨 디하이드로게나제 저해제, 인슐린, 트로글리타존, 설포닐우레아, 글리피지드, 글리부리드 또는 클로르프로프아미드인 제 2 화합물; 및

약학 담체, 베히클 또는 희석제를 포함하는 치료 효과량의 조성물을 포함하는 약학 혼합 조성물.

청구항 37.

포유동물에서 염증성 질환을 치료하거나 또는 이러한 치료에 있어 원하지 않는 부작용을 감소시키기 위한 약제를 제조 하기 위한 글루코코르티코이드 수용체 조절물질 및 글루코코르티코이드 수용체 작용제의 용도.

청구항 38.

제 37 항에 있어서,

염증성 질환이 관절염, 천식, 비염 및 면역 제어로 구성된 군에서 선택된 용도.

청구항 39.

제 37 항에 있어서,

글루코코르티코이드 수용체 조절물질이 제 1 항의 화합물, 이의 이성질체, 이러한 화합물 또는 이성질체의 전구약물, 또는 이러한 화합물, 이성질체, 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.

청구항 40.

제 37 항에 있어서,

글루코코르티코이드 수용체 작용제가 프레드니손, 프레드닐리덴, 프레드니솔론, 코르티손, 덱사메타손 및 하이드로코르티손으로 구성된 군에서 선택된 화합물인 용도.

청구항 41.

제 39 항에 있어서,

글루코코르티코이드 수용체 조절물질이 2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (4 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (2 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - (3 - 피리디닐메틸) - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

카바산, [2 - (디메틸아미노)에틸] - 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - 2 - 펜안트레닐 에스테르, [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드, 4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - N - 피라지닐 - , [4bS - (4b α , 7 α , 8a β)] - ;

2 - 펜안트렌올, 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (4 - 피리디닐메톡시) - , [2R - (2 α , 4a α , 10a β)] - ;

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 2 - (1 - 프로피닐) - 7 - (2 - 피리디닐메톡시) - ,
[2R - (2 α ,4a α ,10a β)] - ;

2 - 펜안트렌카보니트릴,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - ,[4
bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b
- (페닐메틸) - 7 - (1 - 프로피닐) - ,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b
- (페닐메틸) - 7 - 프로필 - ,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 4b - (페닐메틸) - 7 - 프로필 - N - (2 - 피
리디닐메틸) - ,[4bS - (4b α ,7 α ,8a β)] - ;

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 4a - (페닐메틸) - 7 - (3 - 피리디닐메톡시) - 2 - (3,3,3 - 트리플루
오로프로필) - ,[2S - (2 α ,4a α ,10a β)] - ;

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (3,3,
3 - 트리플루오로프로필) - ,[2S - (2 α ,4a α ,10a β)] - ;

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b
- (페닐메틸) - 7 - (3,3,3 - 트리플루오로프로필) - , (4bS,7S,8aR);

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)
메틸리] - 4b - (페닐메틸) - , (4bS,7R,8aR);

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - 7 - 메틸 - 4b - (페닐메틸) - N - 3 - 피리
디닐 - , (4bS,7R,8aR);

2 - 펜안트렌올,1,2,3,4,4a,9,10,10a - 옥타하이드로 - 7 - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메톡시] - 4a - (페닐메틸) - 2 - (트리
플루오로메틸) - , (2R,4aS,10aR) - ; 및

2 - 펜안트렌카복스아미드,4b,5,6,7,8,8a,9,10 - 옥타하이드로 - 7 - 하이드록시 - N - [(2 - 메틸 - 3 - 피리디닐)메틸] - 4b
- (페닐메틸) - 7 - (트리플루오로메틸) - , (4bS,7R,8aR)로 구성된 군에서 선택된 화합물, 또는 이의 이성질체, 이러한
화합물 또는 이성질체의 전구약물, 이러한 화합물, 이성질체, 또는 전구약물의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.