



공개특허 10-2025-0054838

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0054838
(43) 공개일자 2025년04월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 9/00 (2006.01) *A61K 31/575* (2006.01)
A61K 31/58 (2021.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 9/14 (2006.01) *C07J 17/00* (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

- C07J 9/00* (2013.01)
A61K 31/575 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7012306(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년10월18일
심사청구일자 2025년04월15일
- (62) 원출원 특허 10-2023-7012221
원출원일자(국제) 2017년10월18일
심사청구일자 2023년04월10일

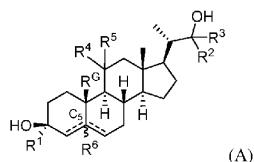
- (85) 번역문제출일자 2025년04월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/057276
- (87) 국제공개번호 WO 2018/075698
국제공개일자 2018년04월26일
- (30) 우선권주장
62/409,768 2016년10월18일 미국(US)
62/409,756 2016년10월18일 미국(US)

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 옥시스테롤 및 그의 사용 방법

(57) 요약

화학식 (A)에 따른 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제약 조성물이 제공되며; 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^G 는 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 다양한 상태의 예방 및 치료에 유용한 것으로 고려된다.



- (71) 출원인
세이지 테라퓨티스, 인크.
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 캠브리지 파크웨이 55
- (72) 발명자
살리튜로, 프란체스코, 지.
미국 01752 매사추세츠주 말보로 베이커 드라이브 25
로비쇼, 앤버트, 제이.
미국 02141 매사추세츠주 케임브리지 915 에어하트 스트리트 2
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

(52) CPC특허분류

A61K 31/58 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

A61P 1/04 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 9/14 (2018.01)

C07J 17/00 (2013.01)

C07J 43/003 (2013.01)

(72) 발명자

마르티네즈 보텔라, 가브리엘

미국 01778 매사추세츠주 웨이랜드 패멘터 로드 17

해리슨, 보이드, 엘.

미국 08550 뉴저지주 프린스턴 정션 위트스톤 코트

9

그리핀, 앤드류

캐나다 에이치9씨2와이 퀘벡주 릴 비자호 르 바렛
232

라, 대니얼

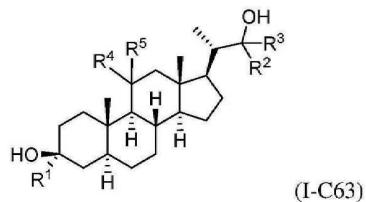
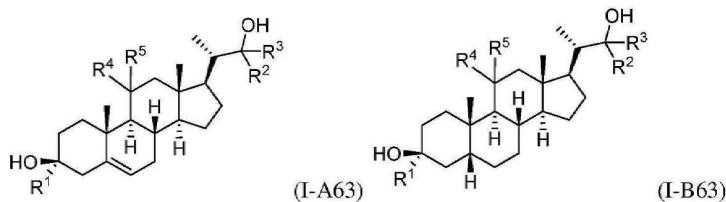
미국 02467 매사추세츠주 체스트넛 힐 랜돌프 로드
51

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I-A63), (I-B63) 또는 (I-C63)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2OCH_3$ 이 고;

R^2 는 치환된 또는 비치환된 $C_1\text{--}C_6$ 알킬, $C_1\text{--}C_6$ 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 카르보시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아르알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아르알케닐, 치환된 또는 비치환된 $C_2\text{--}C_6$ 알키닐, 치환된 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환된 또는 비치환된 헤�테로시클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소이고;

각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소이거나, 또는

R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^2 가 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 가 치환되 또는 비치환되 카르보시클릴알킬인 화합물.

첨구항 4

제1항에 있어서, R^2 가 치환된 또는 비치환된 아르알킬인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R²가 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2 가 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 치환된 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환된 또는

비치환된 카르보시클릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아르알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R²가 피리딜인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 각각의 R²가 이소펜틸이고, R³이 수소인 화합물.

청구항 9

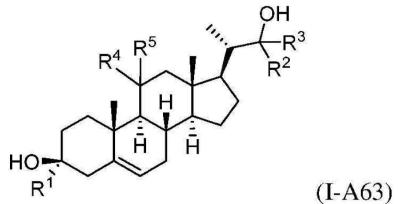
제1항에 있어서, R²가 -CF₃ 또는 -CH₃인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R⁴ 및 R⁵가 수소인 화합물.

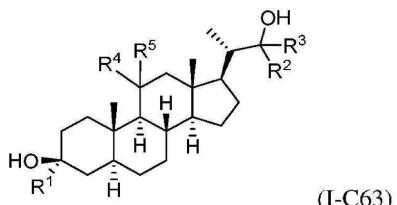
청구항 11

제1항에 있어서, 화학식 (I-A63)의 화합물인 화합물.



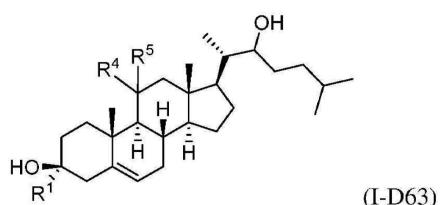
청구항 12

제1항에 있어서, 화학식 (I-C63)의 화합물인 화합물.



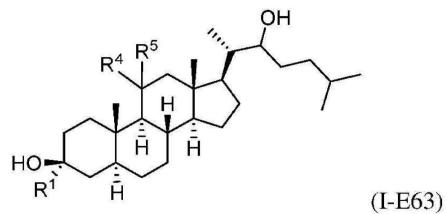
청구항 13

제1항에 있어서, 화학식 (I-A63)의 화합물이 화학식 (I-D63)의 화합물인 화합물.



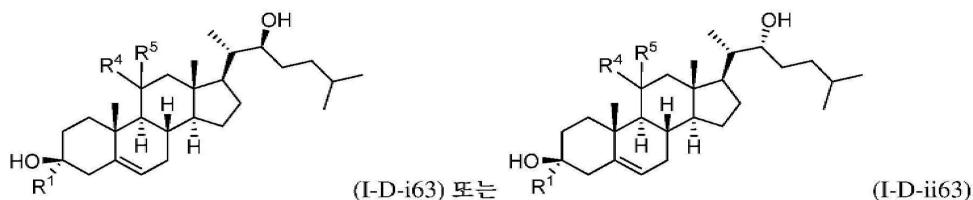
청구항 14

제1항에 있어서, 화학식 (I-C63)의 화합물이 화학식 (I-E63)의 화합물인 화학식 (I-63)의 화합물.



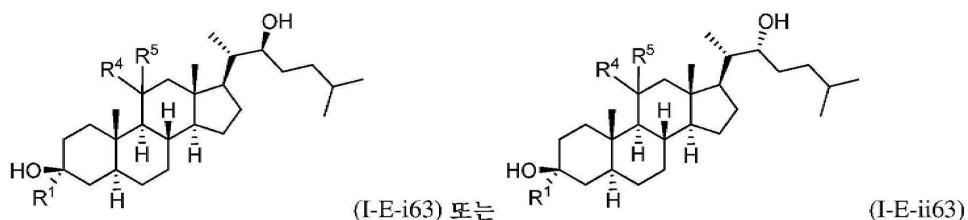
청구항 15

제1항에 있어서, 화학식 (I-A63)의 화합물이 화학식 (I-D-i63) 또는 (I-D-ii63)의 화합물로부터 선택된 것인 화합물.



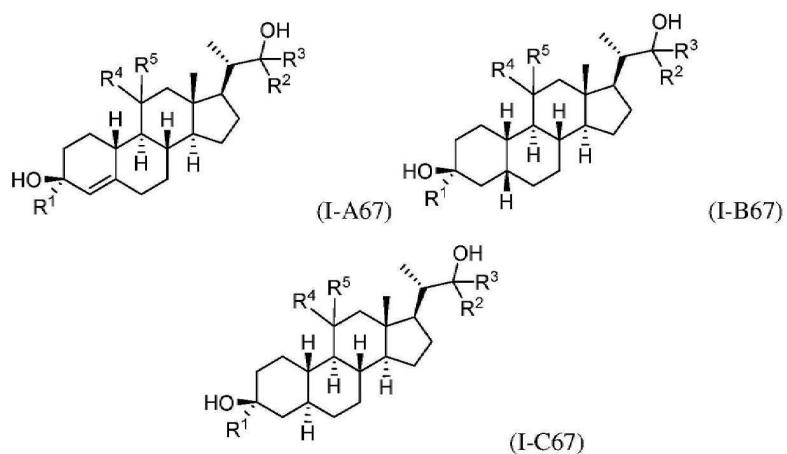
청구항 16

제1항에 있어서, 화학식 (I-C63)의 화합물이 화학식 (I-E-i63) 또는 (I-E-ii63)의 화합물로부터 선택된 것인 화합물.



청구항 17

화학식 (I-A67), (I-B67) 또는 (I-C67)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서

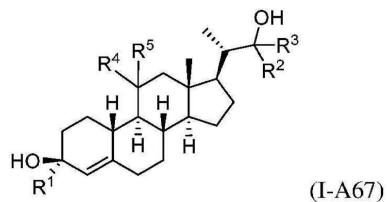
R^1 은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2OCH_3$]고;

R^2 는 비치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 할로알킬이고, R^3 은 수소이고;

각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소이다.

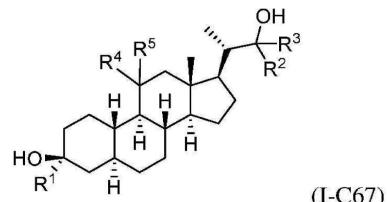
청구항 18

제17항에 있어서, 화학식 (I-A67)의 화합물인 화합물.



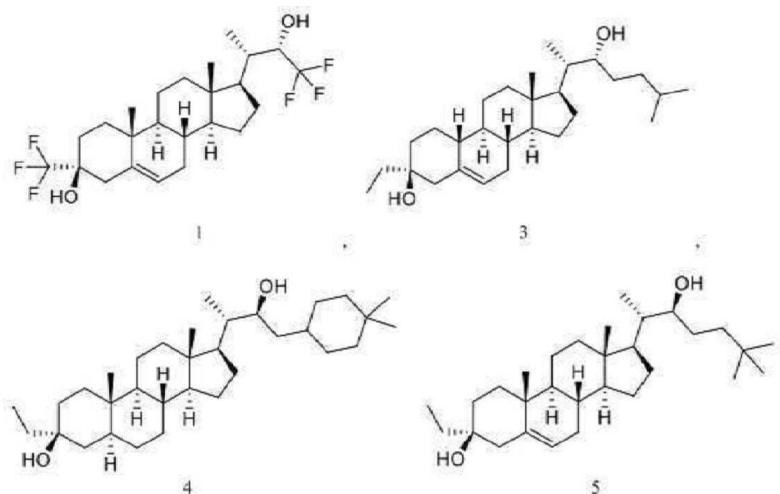
청구항 19

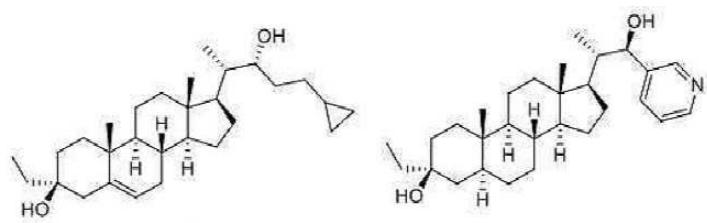
제17항에 있어서, 화학식 (I-C67)의 화합물인 화합물.



청구항 20

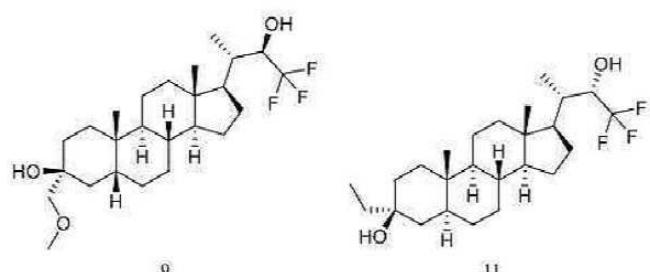
하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.





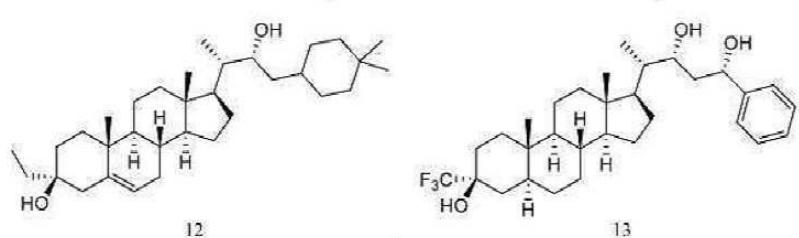
6

7



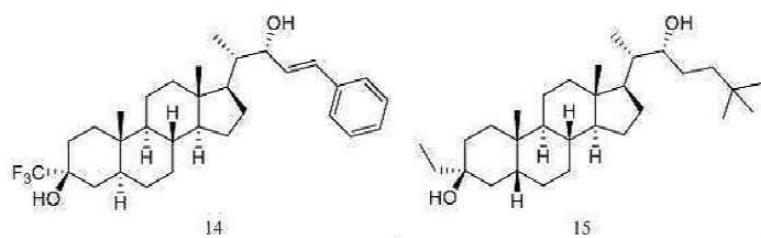
9

11



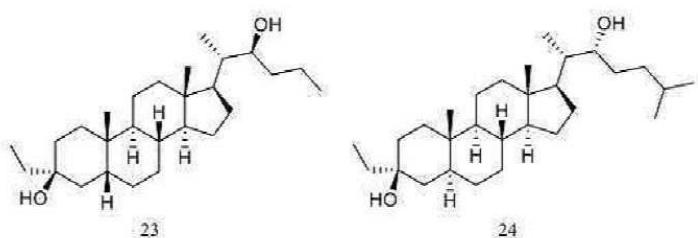
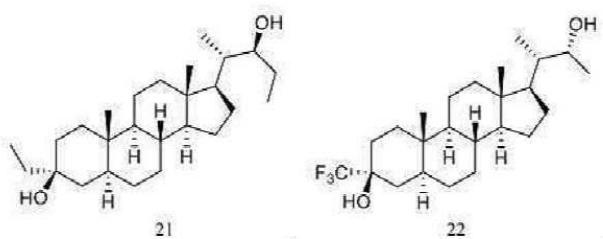
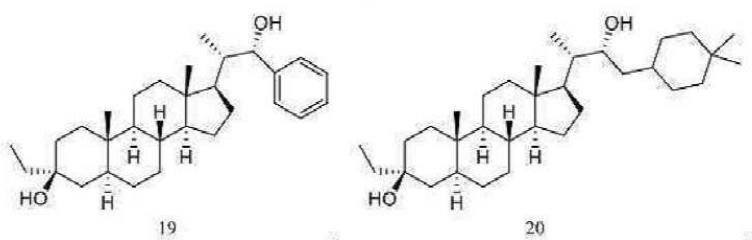
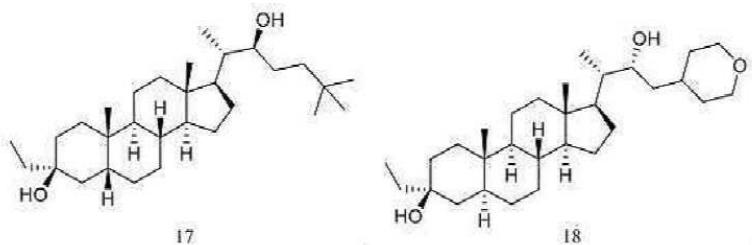
12

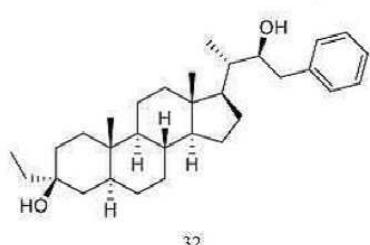
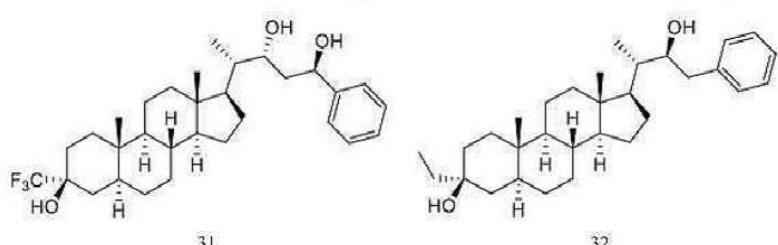
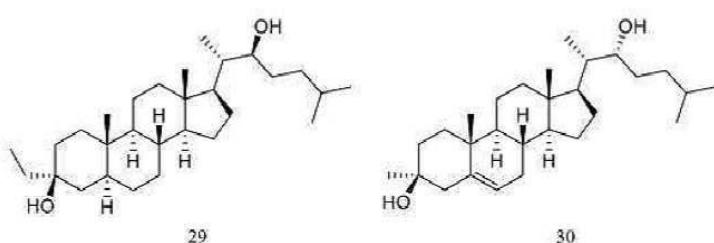
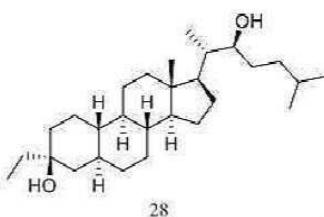
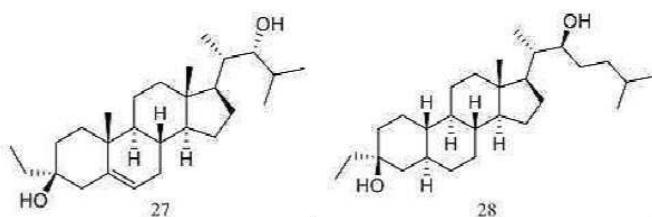
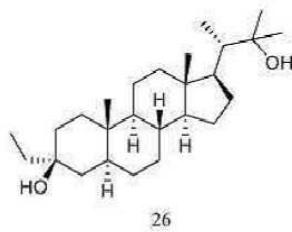
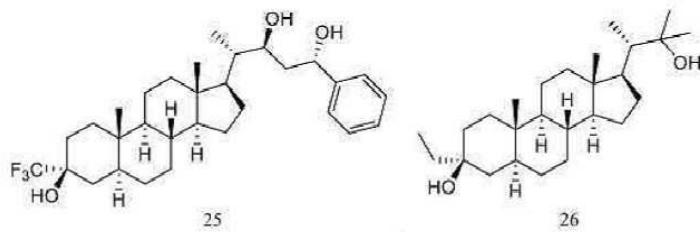
13

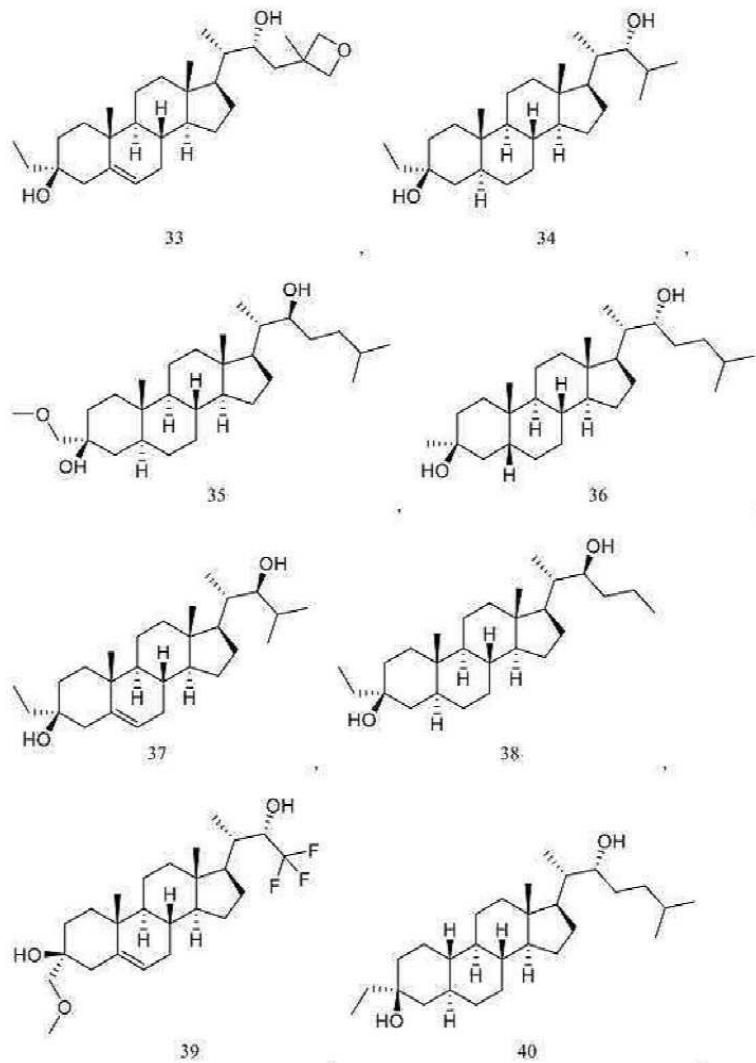


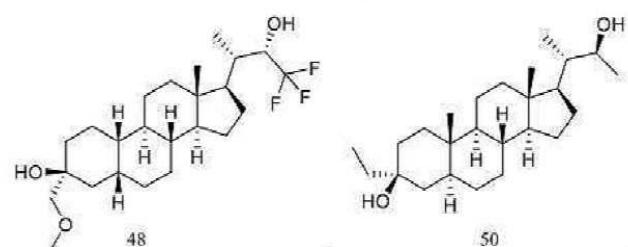
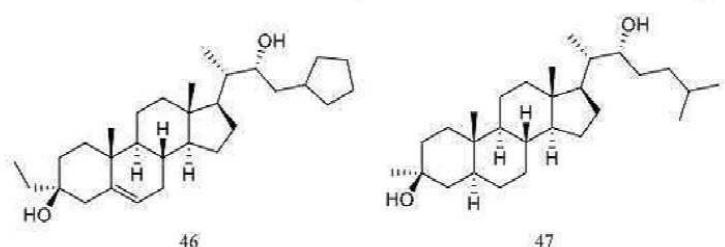
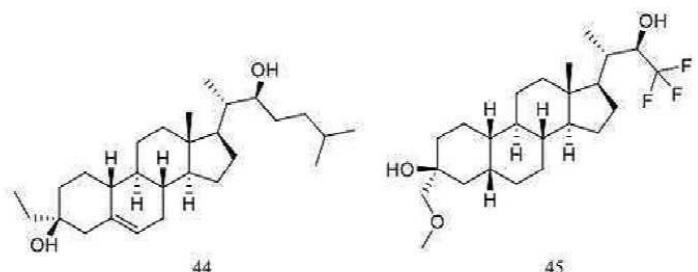
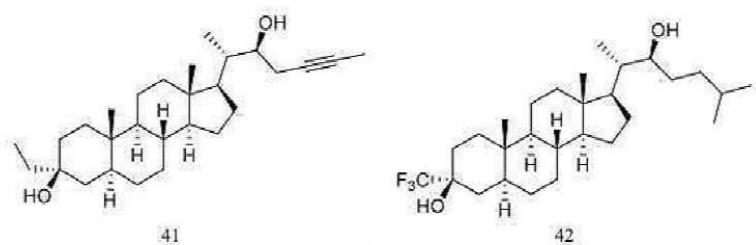
14

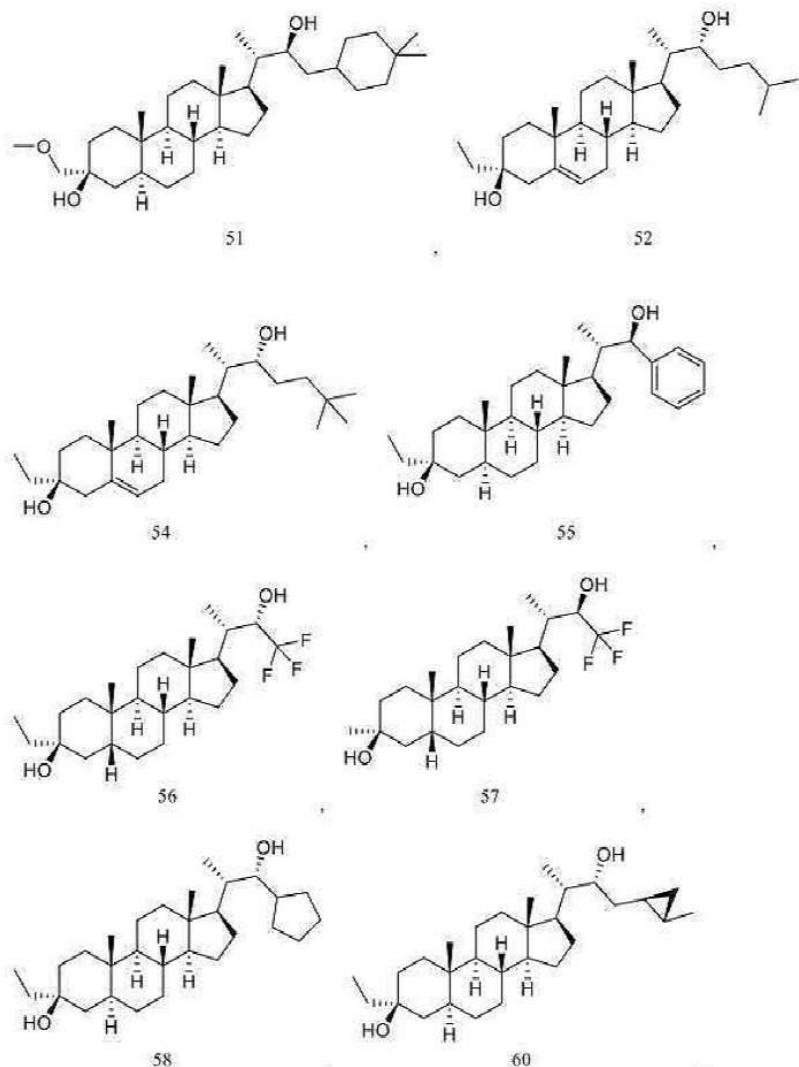
15

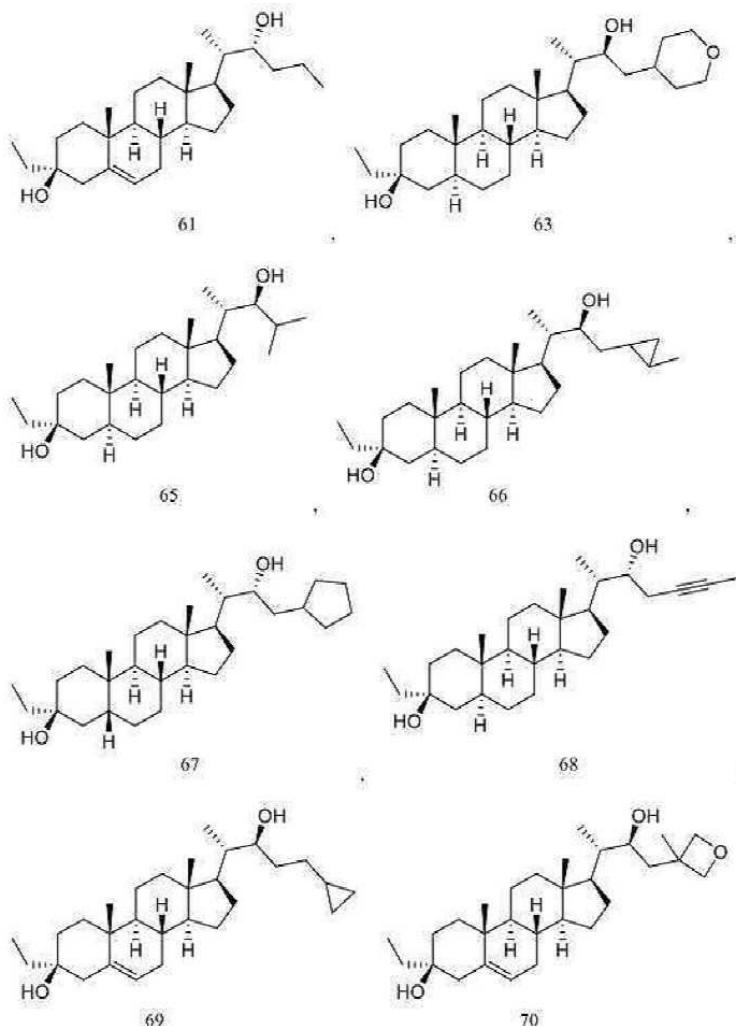


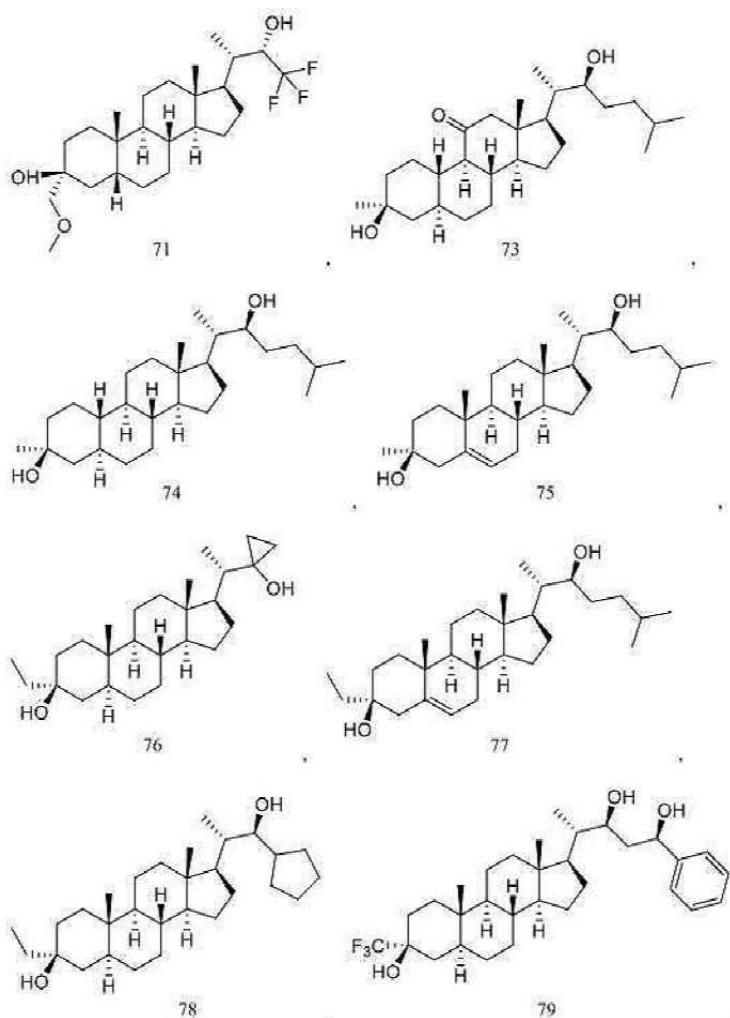


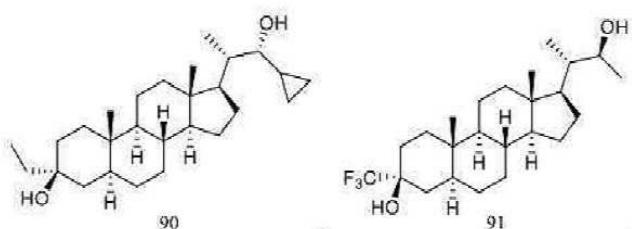
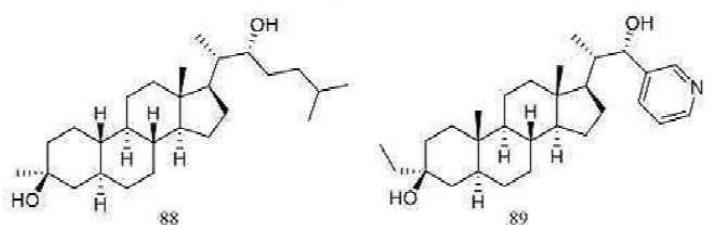
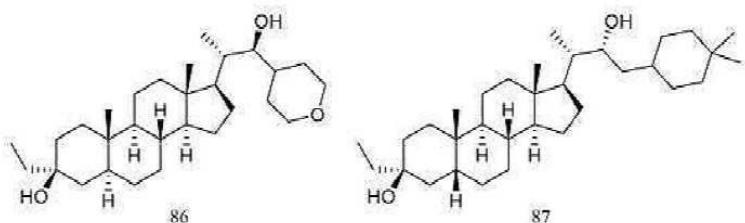
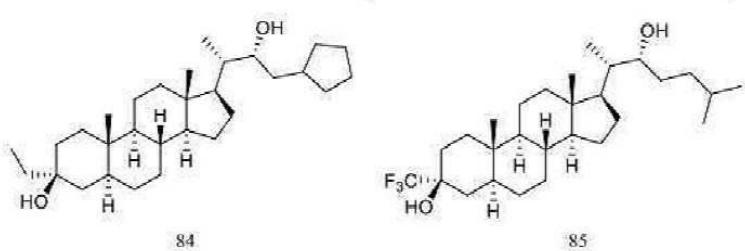
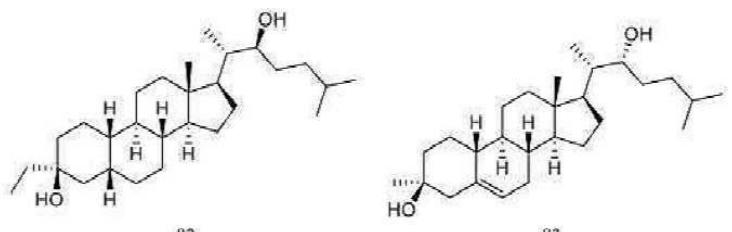


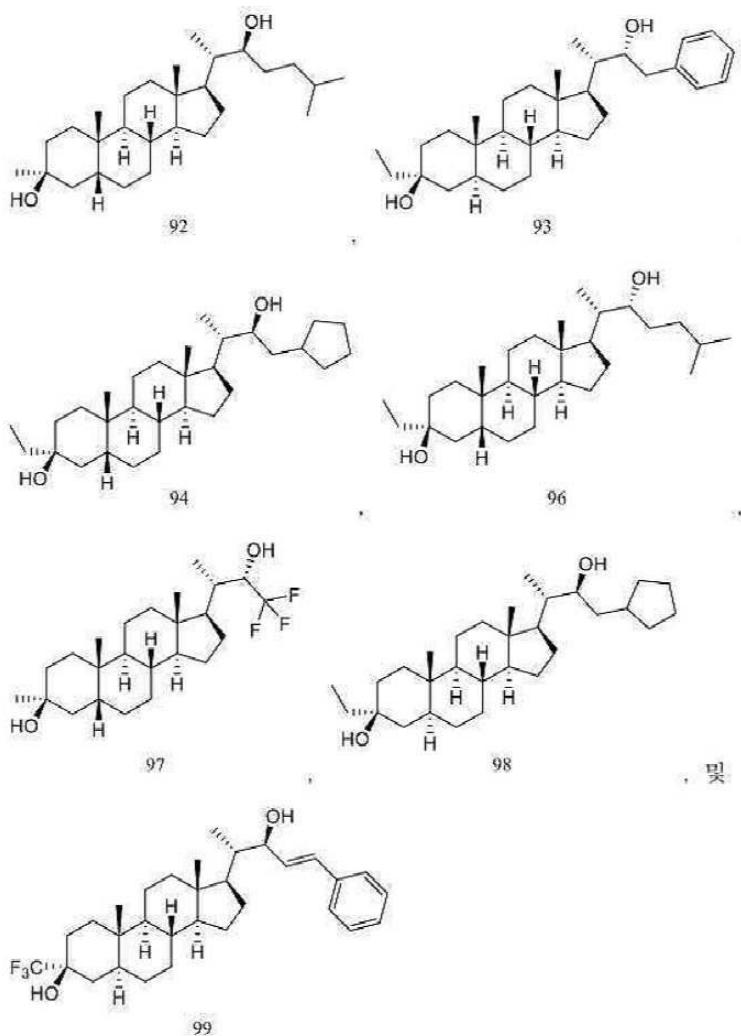






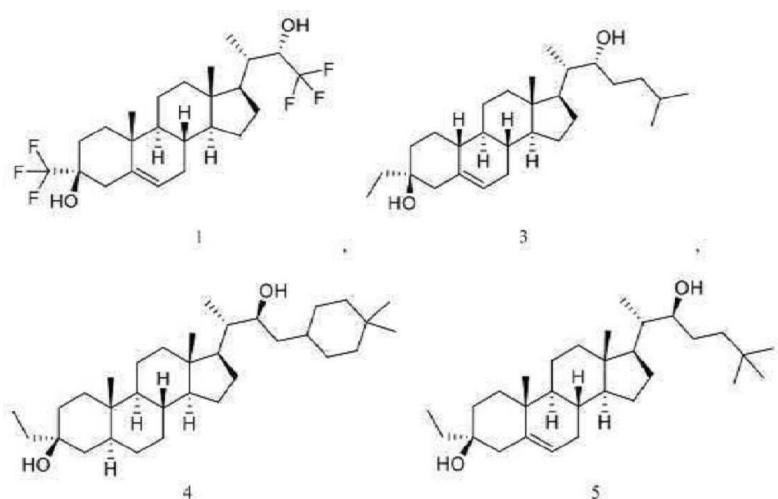


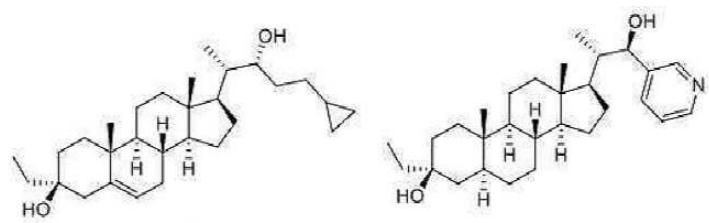




청구항 21

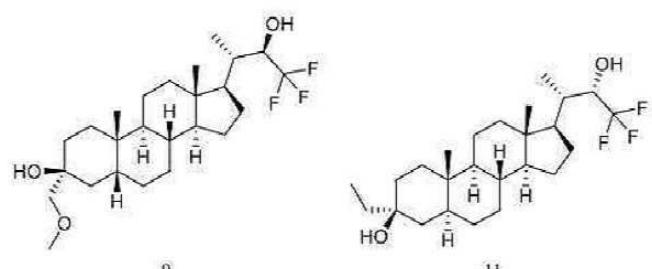
제20항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.





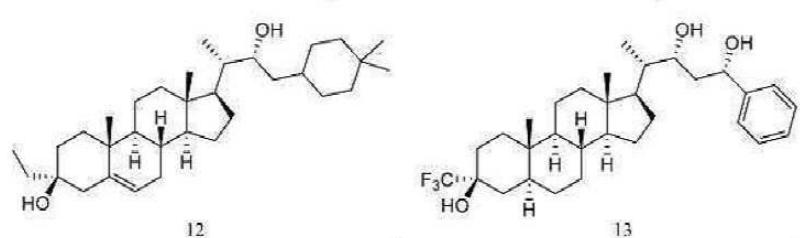
6

7



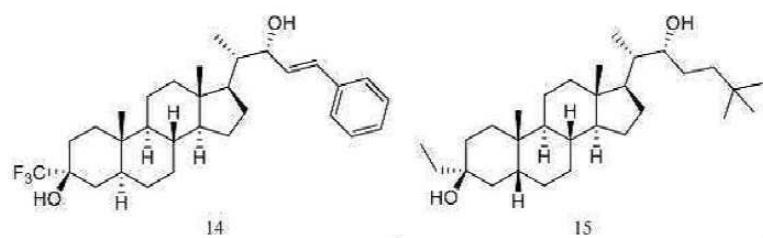
9

11



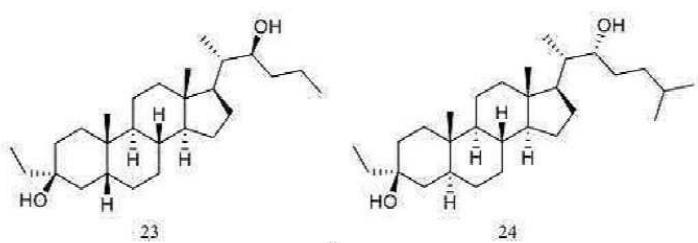
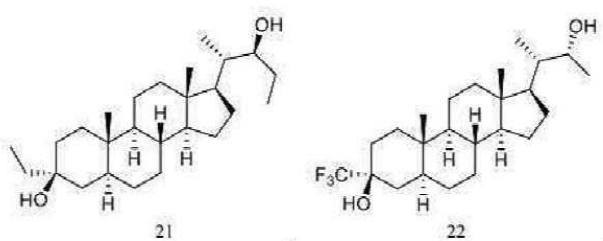
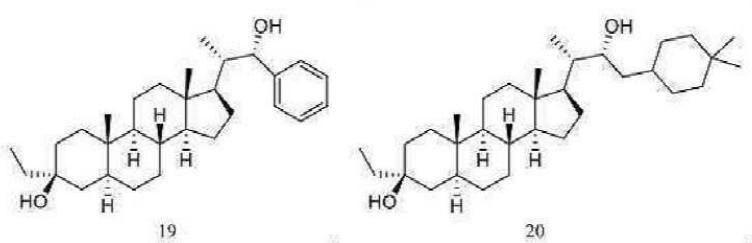
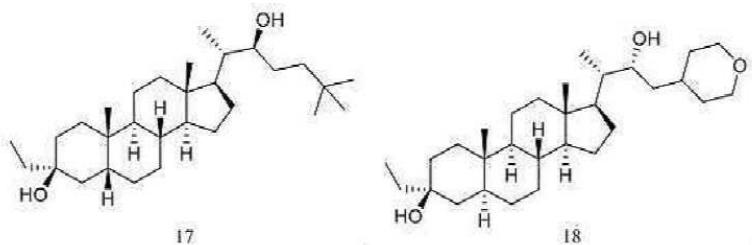
12

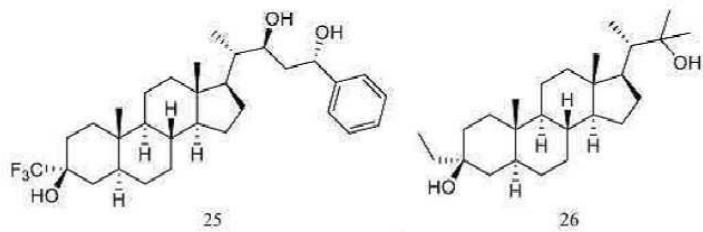
13



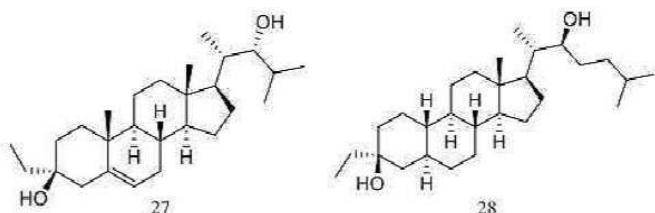
14

15

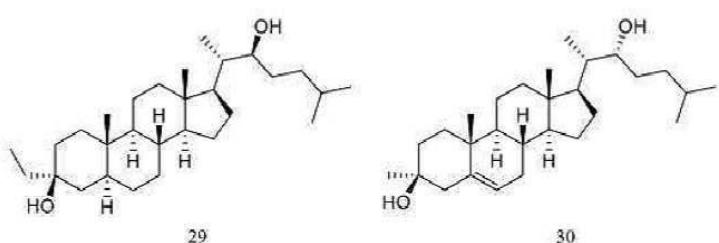




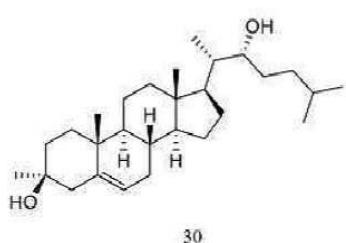
26



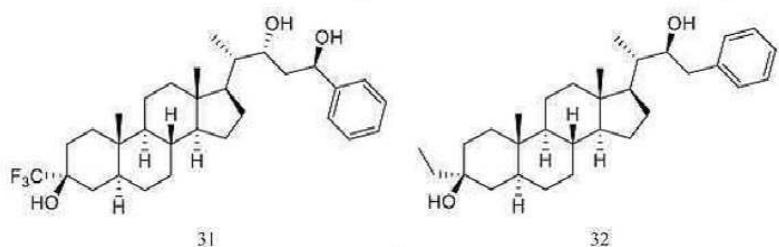
28



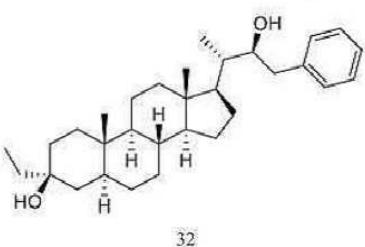
29



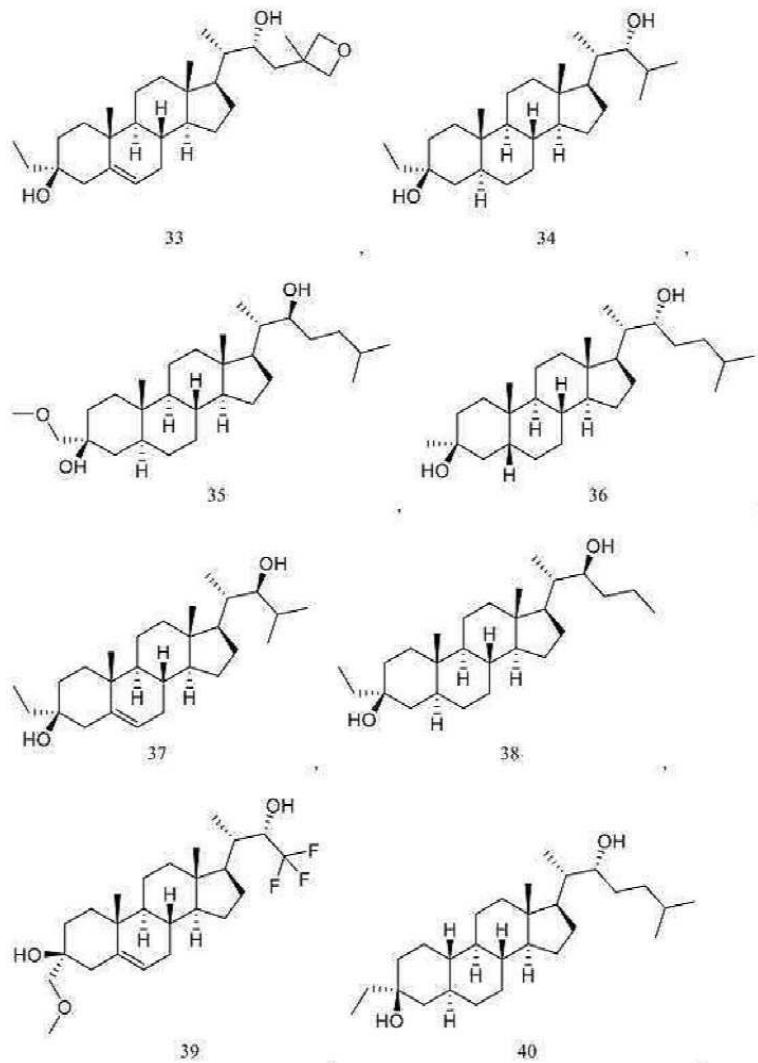
30

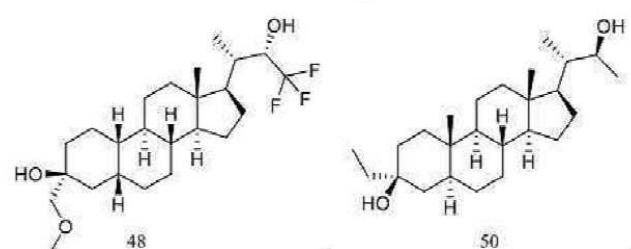
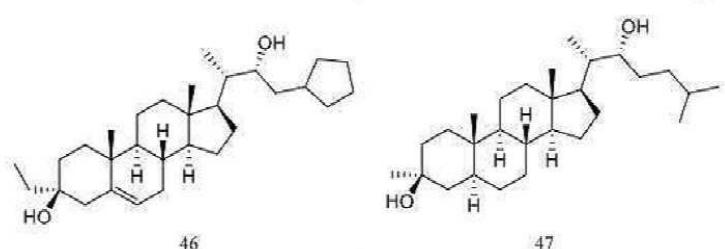
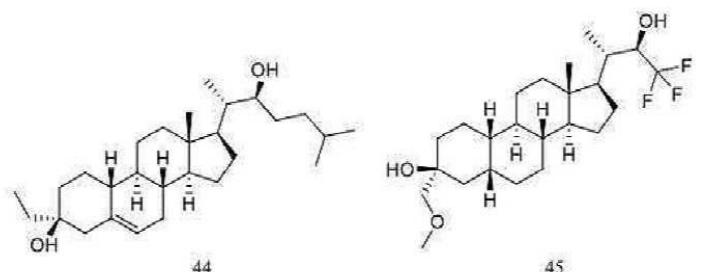
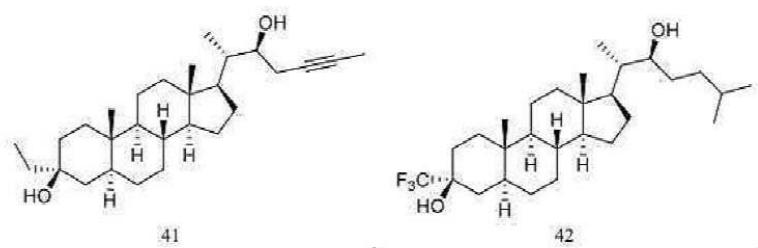


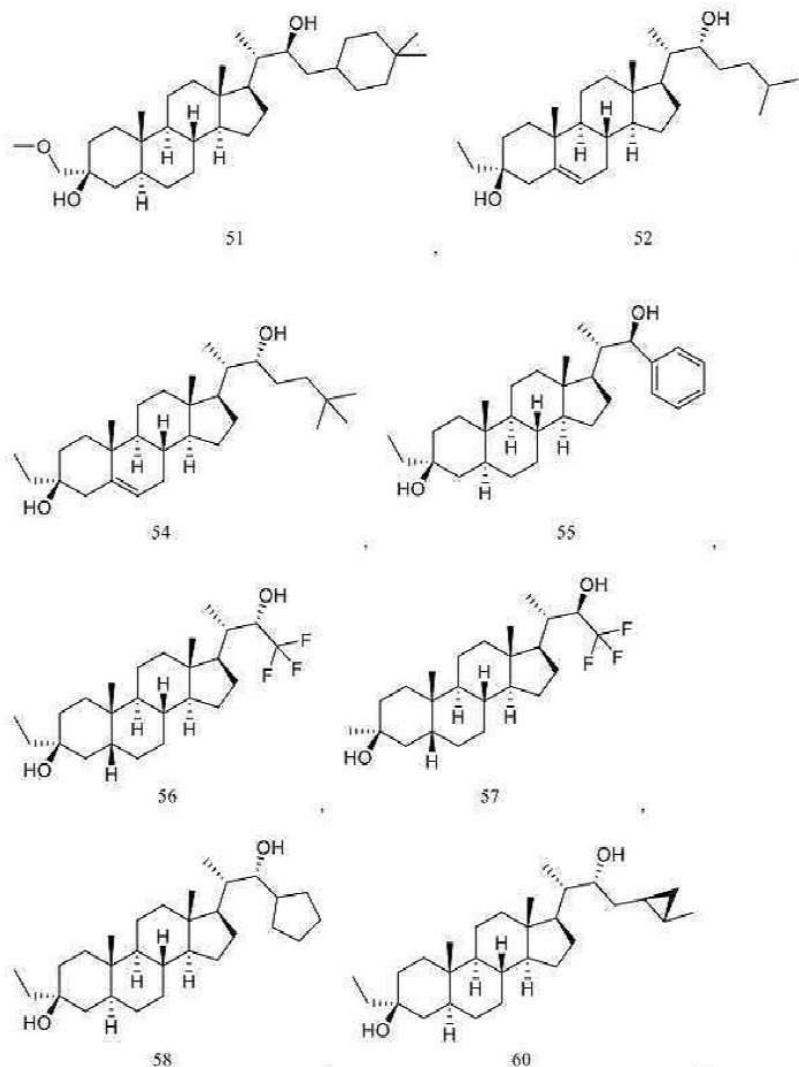
31

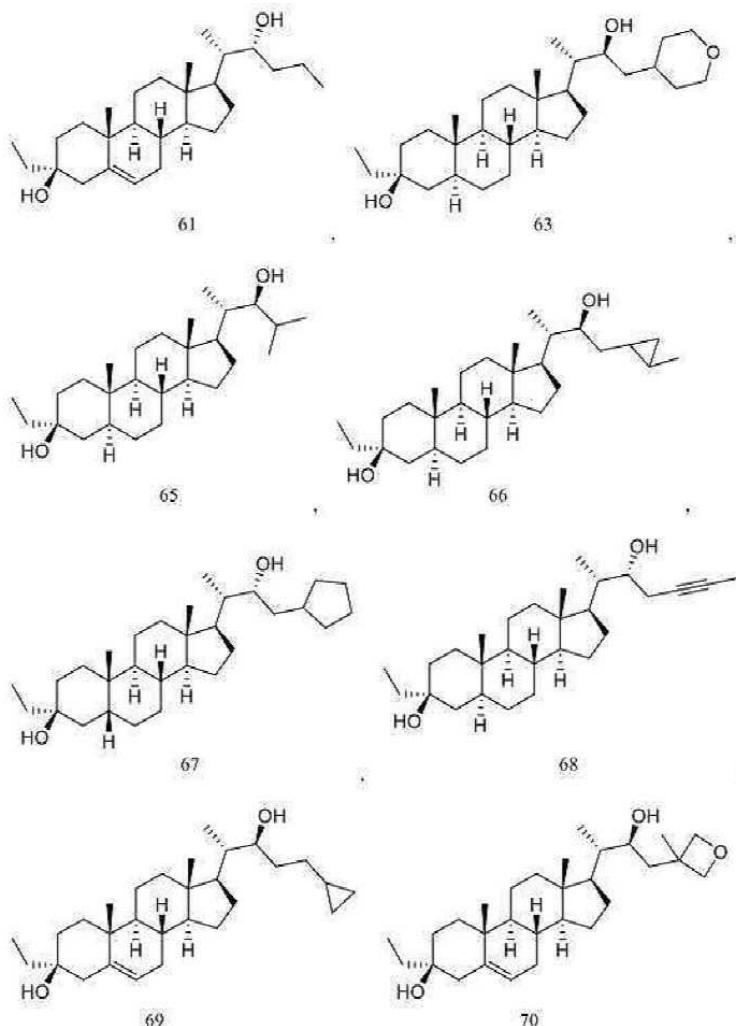


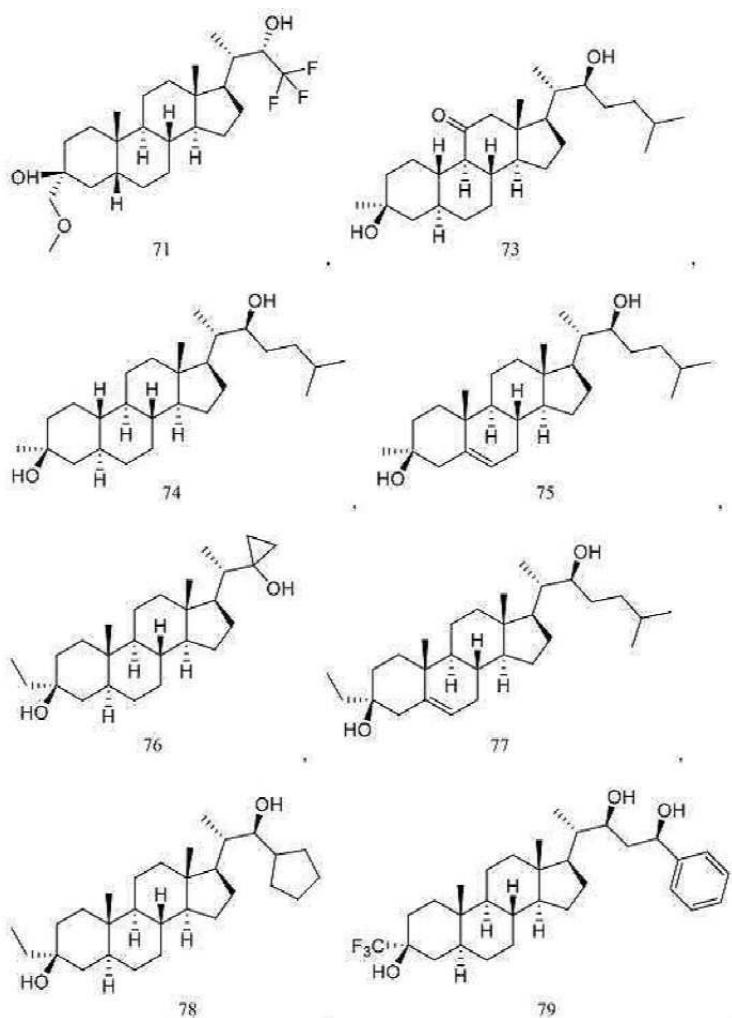
32

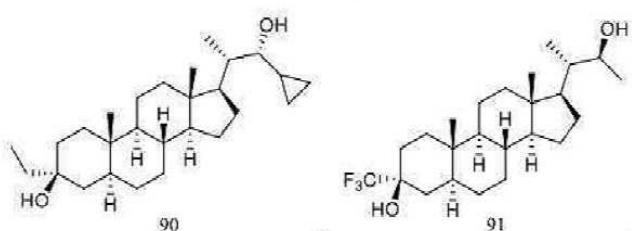
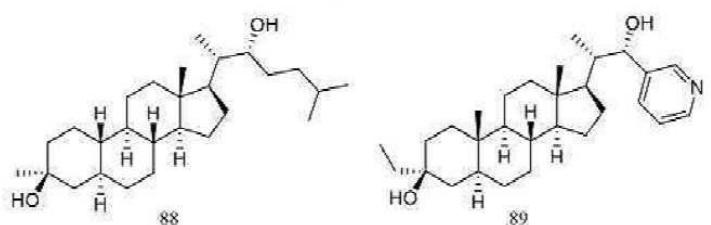
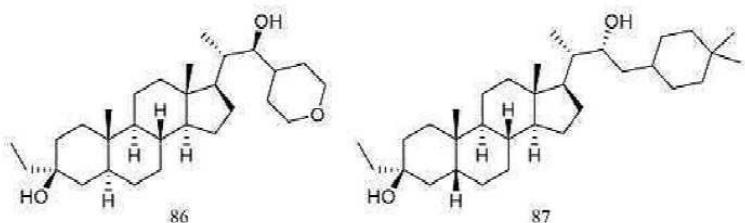
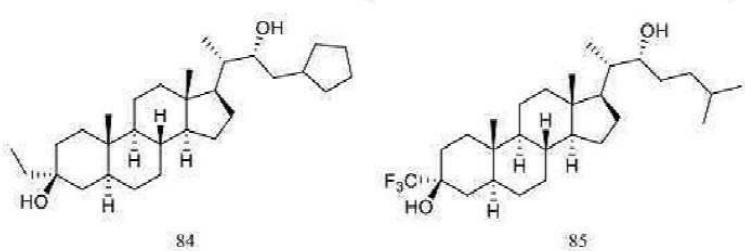
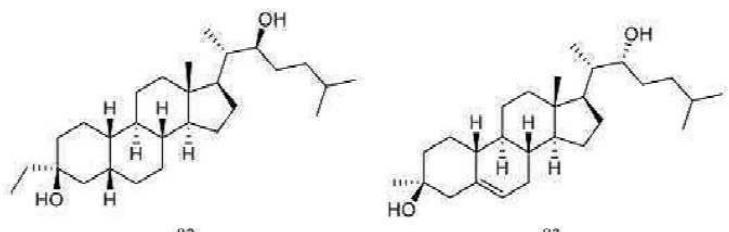


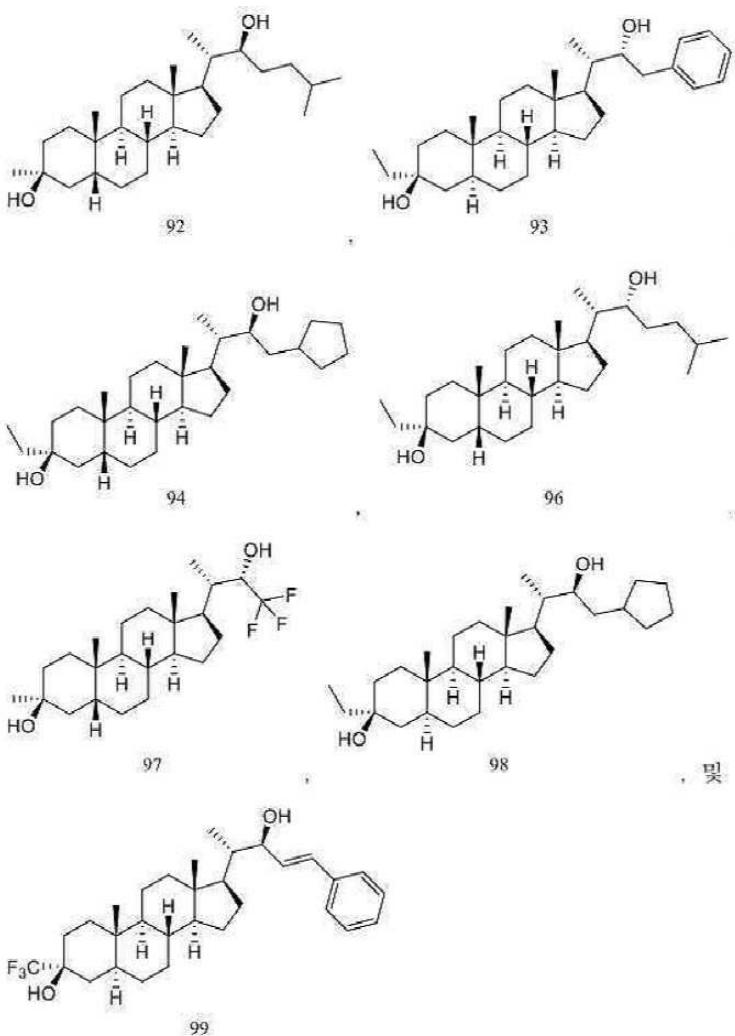










**청구항 22**

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 장애의 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물이며, 여기서:

- 장애가 위장 (GI) 장애, GI 관에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애, 결장 폴립, 암 또는 결장염이거나;
- 장애가 염증성 장 질환이거나;
- 장애가 암, 당뇨병 또는 스테로이드 합성 장애이거나;
- 장애가 대사 장애이거나;
- 장애가 자가면역 장애이거나; 또는
- 장애가 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 크론병, 궤양성 결장염 또는 관상 건선인

제약 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는, 중추 신경계(CNS)-관련

상태를 치료 또는 예방하기 위한 제약 조성물이며, 여기서:

- a) CNS-관련 상태가 적응 장애, 불안 장애, 인지 장애, 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애, 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애, 수면 장애, 물질-관련 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 신경발달 장애, 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 통증, 의학적 상태에 속발성인 뇌병증, 발작 장애, 출중, 외상성 뇌 손상, 운동 장애, 시각 장애, 청각 상실, 또는 이명이거나;
- b) CNS-관련 상태가 스테롤 합성 장애이거나;
- c) CNS-관련 상태가 기분 장애, 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 발작 장애, 헌팅턴병, 파킨슨병, 알츠하이머병, 출중, 또는 외상성 뇌 손상이거나;
- d) CNS-관련 상태가 기분 장애이고, 여기서 기분 장애가 우울증, 산후 우울증, 양극정 장애, 기분저하 장애, 또는 자살경향성이거나;
- e) CNS-관련 상태가 기분 장애이고, 여기서 기분 장애가 임상 우울증, 산후 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증, 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애, 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애, 재발성 단기 우울증, 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 만성 의학적 상태로 인한 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동이거나;
- f) CNS-관련 상태가 발작 장애이고, 여기서 발작이 대발작, 결진 발작, 근간대성 발작, 간대성 발작, 긴장성 발작, 또는 무긴장성 발작이거나;
- g) CNS-관련 상태가 헌팅턴병이거나;
- h) CNS-관련 상태가 파킨슨병이거나; 또는
- i) CNS-관련 상태가 알츠하이머병인

제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 출원은 2016년 10월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/409,756 및 2016년 10월 18일에 출원된 미국 가출원 번호 62/409,768의 우선권 및 이익을 청구하며, 각각은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0002]

NMDA 수용체는 NR1, NR2 및/또는 NR3 서브유닛으로 이루어진 이형체 복합체이며, 외인성 및 내인성 리간드에 대한 별개의 인식 부위를 갖는다. 이들 인식 부위는 글리신, 및 글루타메이트 효능제 및 조정제에 대한 결합 부위를 포함한다. NMDA 수용체는 말초 조직 및 CNS에서 발현되며, 여기서 이들은 흥분성 시냅스 전달에 관여한다. 이들 수용체의 활성화는 일부 상황에서 시냅스 가소성에 기여하며, 기타의 상황에서는 흥분독성에 기여한다. 이들 수용체는 글루타메이트 및 글리신의 결합 후 Ca^{2+} 를 허용하는 리간드-게이팅 이온 채널이며, 흥분성 신경전달 및 정상의 CNS 기능에 필수적이다. 양성 조정제는 인지 증진제로서 및 글루타메이트성 전달이 감소되거나 또는 결손성이 정신 장애의 치료에서 잠재적 임상 용도를 갖는 치료제로서 유용할 수 있다 (예를 들면 문헌 [Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325] 참조). 대조적으로, 음성 조정제는 글루타메이트성 전달이 병리학적으로 증가된 정신 장애 (예를 들면, 치료 저항성 우울증)의 치료에서 잠재적 임상 용도를 갖는 치료제로서 유용할 수 있다.

[0003]

옥시스테롤은 NMDA 수용체 기능의 조정제인 콜레스테롤 유사체이다. NMDA 발현 및 기능과 연관된 상태의 예방 및 치료를 위한, NMDA 수용체를 조정하는 신규 옥시스테롤에 대한 필요가 존재한다. 본원에 기재된 화합물, 조성물, 및 방법도 이러한 목적에 관한 것이다.

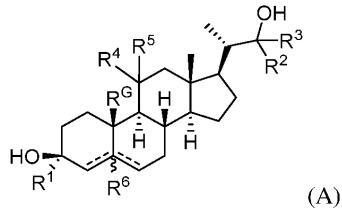
발명의 내용

[0004]

NMDA-매개 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 광범위한 장애를 예방 및/또는 치료하는데 유용한 치환된 옥시스테롤이 본원에 제공된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 및 치료 방법이 추가로

제공된다.

[0005] 한 측면에서, 화학식 (A)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0006]

[0007] 여기서

[0008] R^1 은 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 또는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; R^G 는 수소 또는 알킬이고; --- 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, 다른 --- 는 단일 결합이고, R^6 은 부재하고; --- 둘 다가 단일 결합인 경우에, R^6 은 수소이다.

[0009] 일부 실시양태에서, R^1 은 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이다.

[0010] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다.

[0011] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 할로알킬 (예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, $-CF_3$, 또는 $-CH_3$ 이다.

[0012] 일부 실시양태에서, R^4 는 $-OH$ 또는 할로 (예를 들어, $-F$)이다.

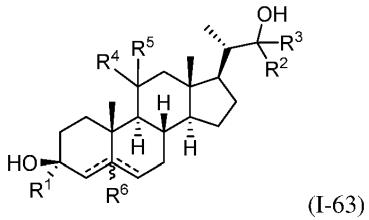
[0013] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 할로 (예를 들어, $-F$)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 할로 (예를 들어, $-F$)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다.

[0014] 일부 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 카르보시클릭 또는 헤�테로시클릭 고리를 형성한다.

[0015] 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, --- 는 단일 결합을 나타낸다.

[0016] 일부 실시양태에서, R^G 는 수소 또는 $-CH_3$ 이다.

[0017] 한 측면에서, 화학식 (I-63)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0018]

[0019] 여기서

[0020] R^1 은 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬)이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 또는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 수소 또는 $C_1\text{-}C_6$ 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_3$ 알킬)이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; --- 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, 다른 --- 는 단일 결합이고, R^6 은 부재하고; --- 둘 다가 단일 결합인 경우에, R^6 은 수소이다.

[0021] 일부 실시양태에서, R^1 은 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $C_1\text{-}C_6$ 알킬 (예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 $C_1\text{-}C_6$ 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_3$ 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 $C_1\text{-}C_6$ 알킬 (예를 들어, $-CH_3$)이다.

[0022] 일부 실시양태에서, R^2 는 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소, 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0023] 일부 실시양태에서, R^2 는 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소, 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0024] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬)이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 $C_1\text{-}C_6$ 할로알킬 (예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 C_5 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 이소펜틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, $-CF_3$, 또는 $-CH_3$ 이다.

[0026] 일부 실시양태에서, R^4 는 $-OH$ 또는 할로 (예를 들어, $-F$)이다.

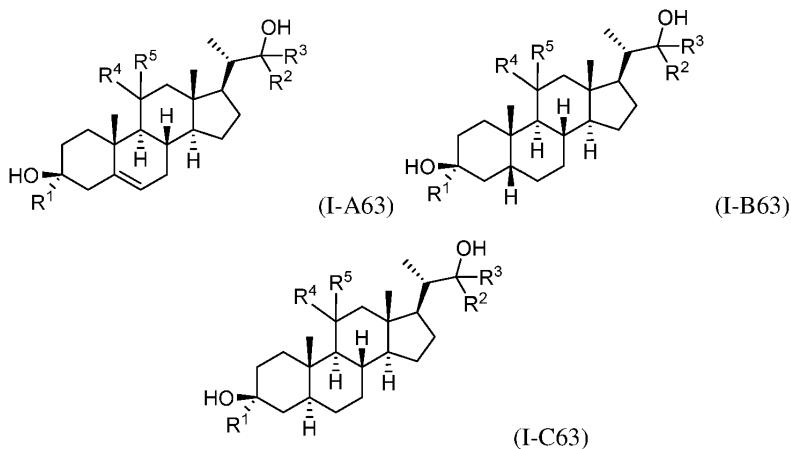
[0027] 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다.

[0028] 일부 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 이소펜틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸)이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 또는 $-CH_3$ 이고, R^3 은 수소 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0029] 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, R^2 는 이소펜틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸)이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, R^2 는 비치환된 이소펜틸이고, R^3 은 수소이다.

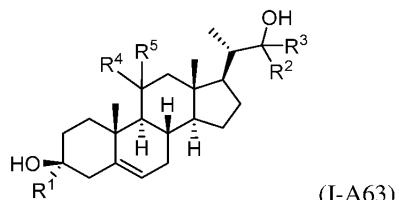
[0030] 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 퍼리딜이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 이소펜틸이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된 C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴알킬이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 아르알킬 (예를 들어, 벤질)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 헤테로시클릴알킬이다. 일부 실시양태에서, 여기서 R^2 는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아르알킬, 또는 헤�테로시클릴알킬이다.

[0031] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-A63), (I-B63), 또는 (I-C63)의 화합물로부터 선택된다:



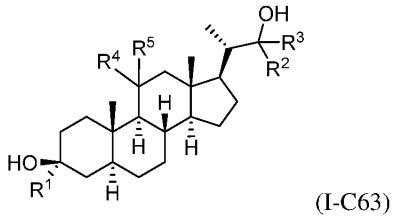
[0032]

[0033] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-A63)의 화합물로부터 선택된다:



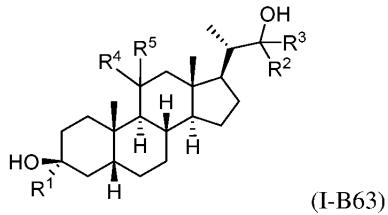
[0034]

[0035] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-C63)의 화합물로부터 선택된다:



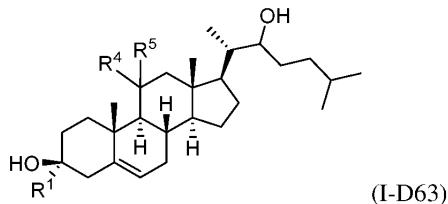
[0036]

[0037] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-B63)의 화합물로부터 선택된다:



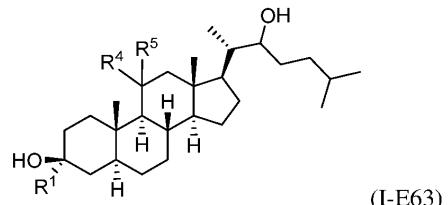
[0038]

[0039] 일부 실시양태에서, 화학식 (I63)의 화합물은 화학식 (I-D63)의 화합물로부터 선택된다:



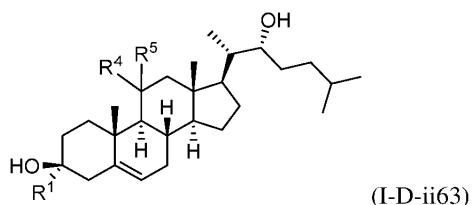
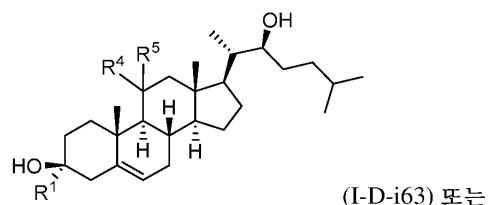
[0040]

[0041] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-E63)의 화합물로부터 선택된다:



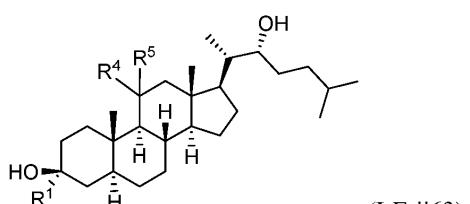
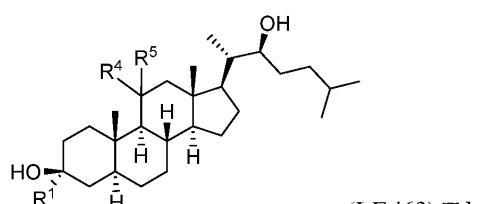
[0042]

[0043] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-D-i63) 또는 (I-D-ii63)의 화합물로부터 선택된다:



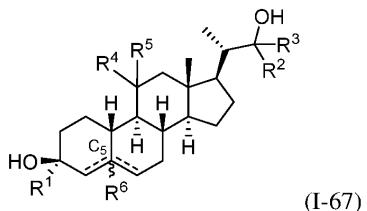
[0044]

[0045] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-E-i63) 또는 (I-E-ii63)의 화합물로부터 선택된다:



[0046]

[0047] 한 측면에서, 화학식 (I-67)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0048] [0049]

여기서

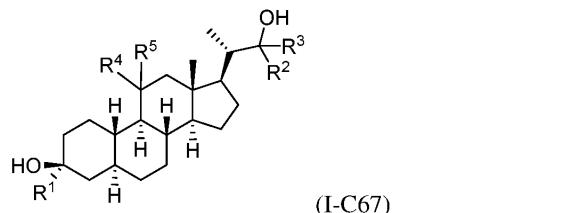
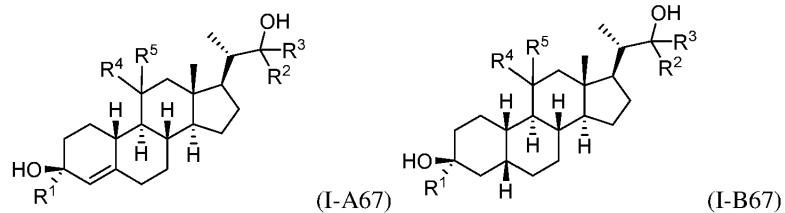
[0050] R^1 은 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 또는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; --- 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, 다른 --- 는 단일 결합이고, R^6 은 부재하고; --- 둘 다가 단일 결합인 경우에, R^6 은 수소이다.

[0051] 일부 실시양태에서, R^1 은 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, $-CH_3$)이다.

[0052] 일부 실시양태에서, R^2 는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0053] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, $-CF_3$, 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-OH$ 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴 또는 헤�테로시클릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

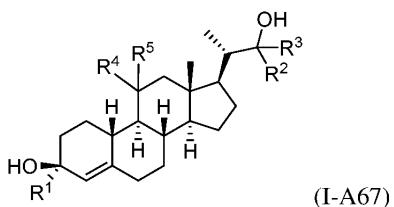
[0054] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-67)의 화합물은 화학식 (I-A67), (I-B67), 또는 (I-C67)의 화합물로부터 선택된다:



[0055]

[0056]

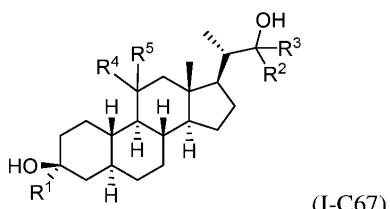
일부 실시양태에서, 화학식 (I-67)의 화합물은 화학식 (I-A67)의 화합물로부터 선택된다:



[0057]

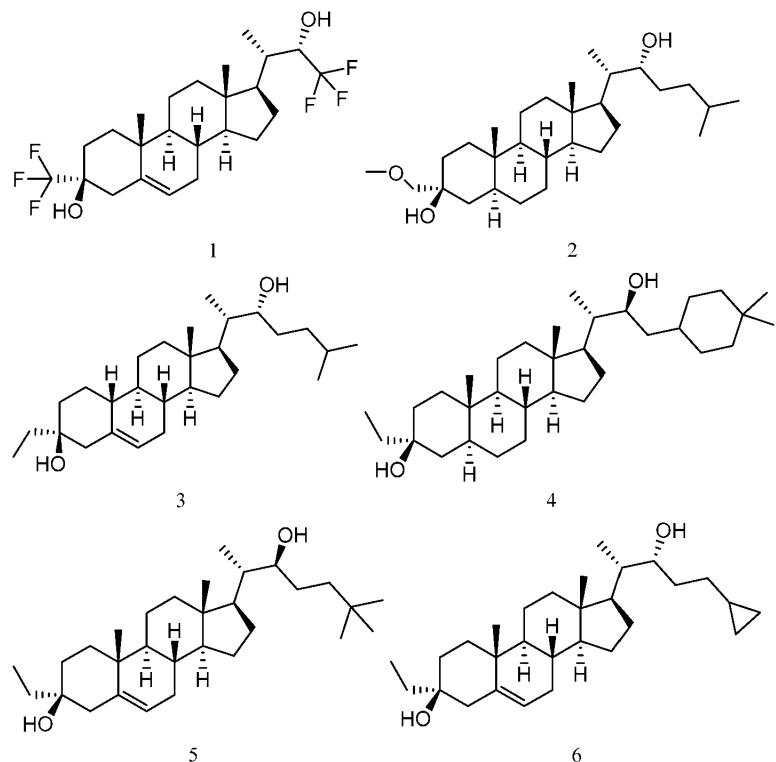
[0058]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-67)의 화합물은 화학식 (I-C67)의 화합물로부터 선택된다:

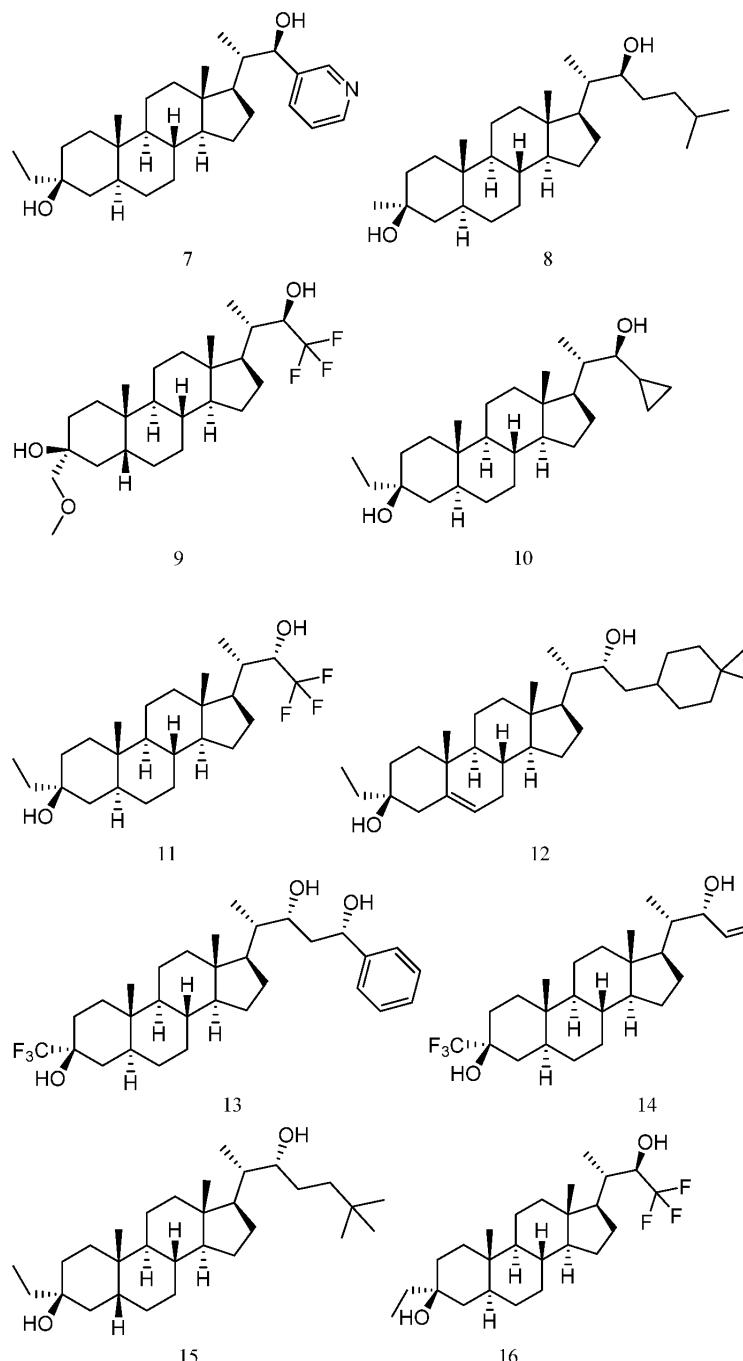


[0059]

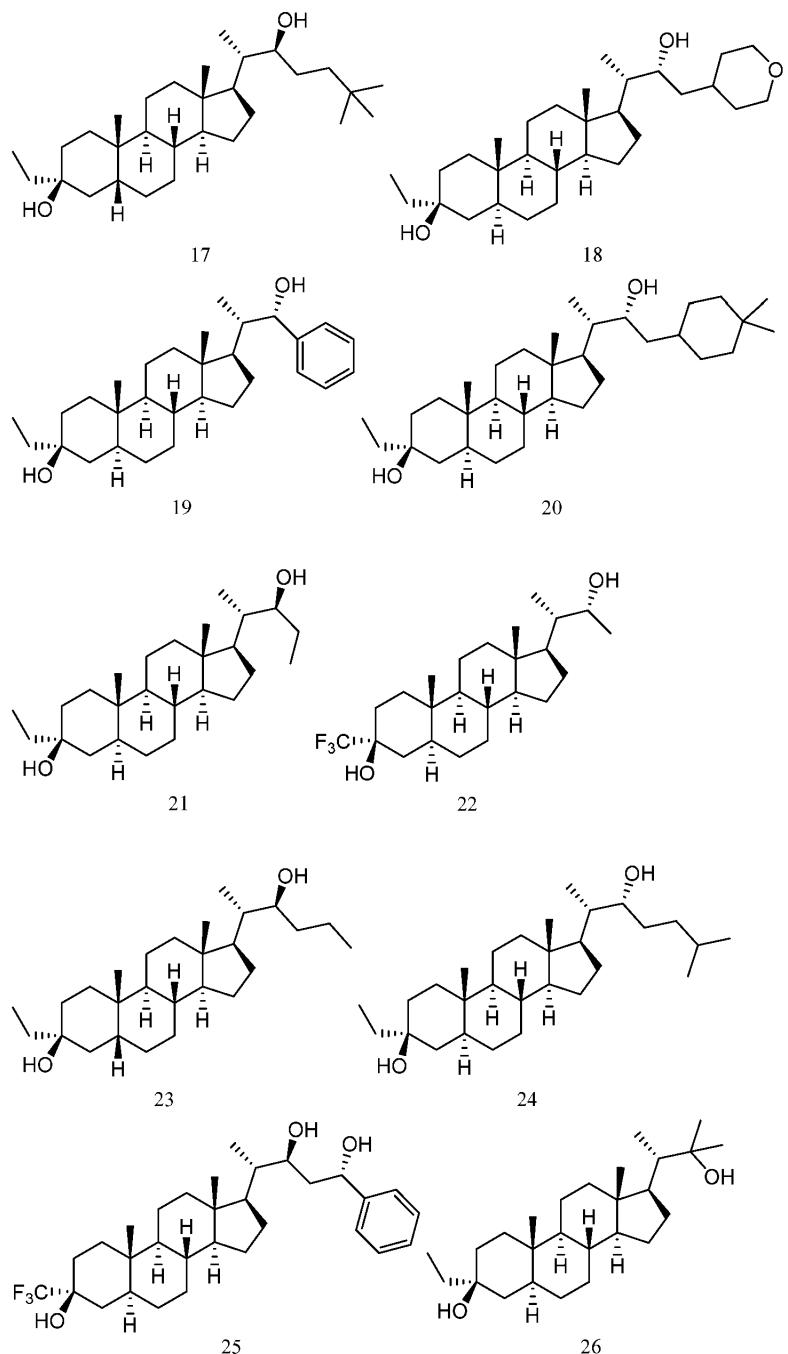
[0060] 한 측면에서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이 제공된다:



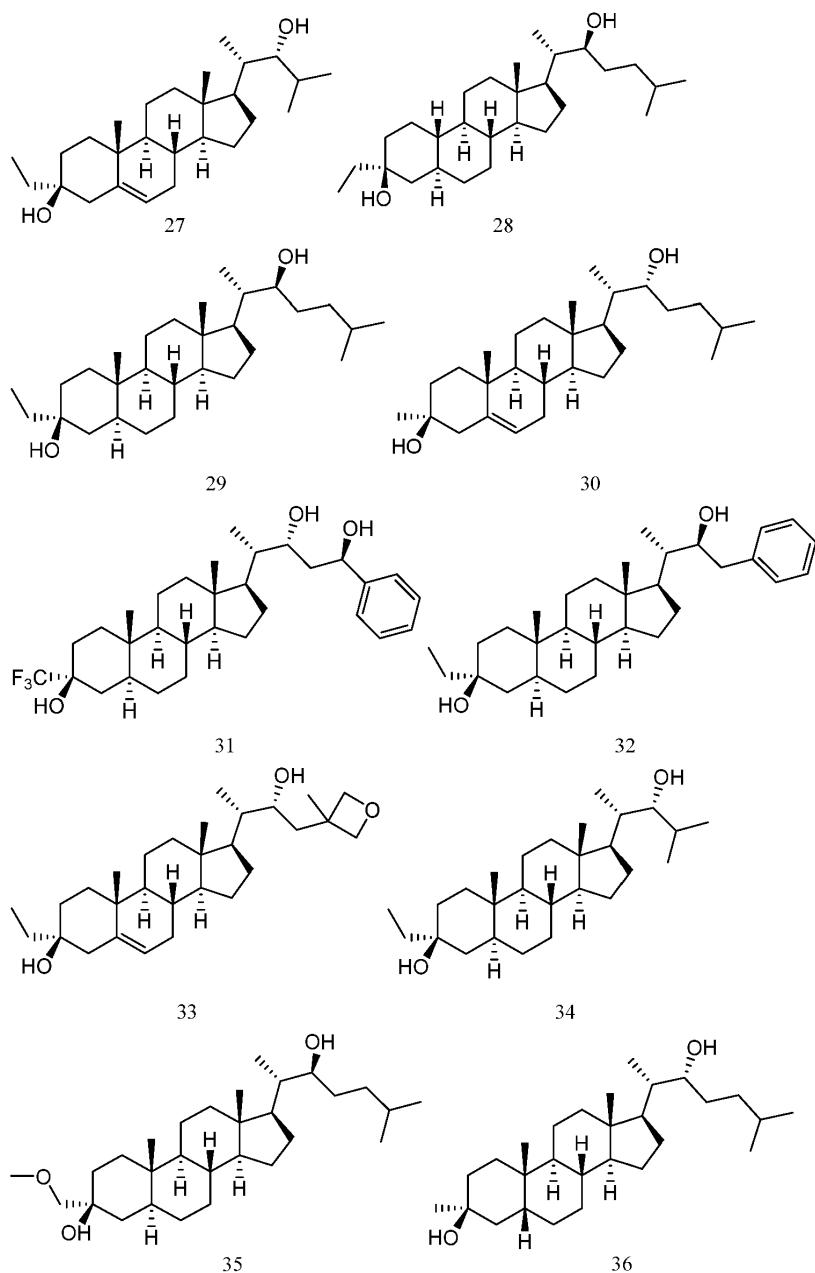
[0061]



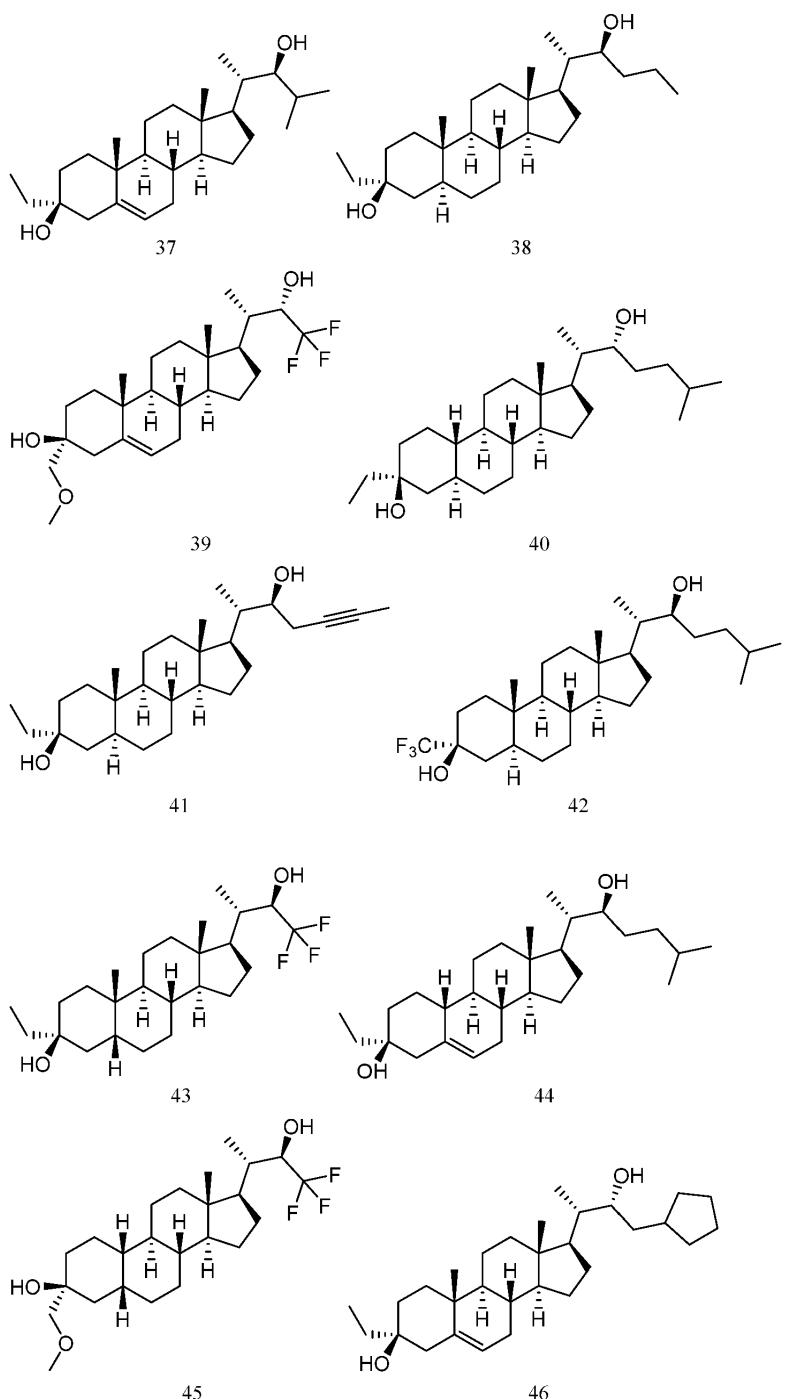
[0062]



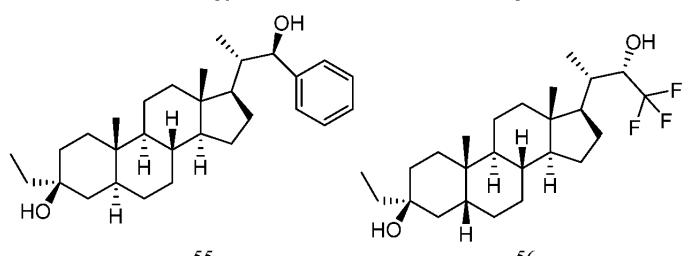
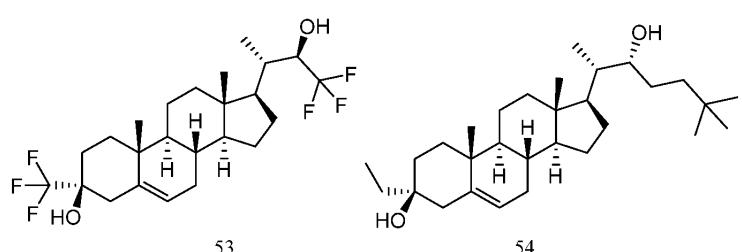
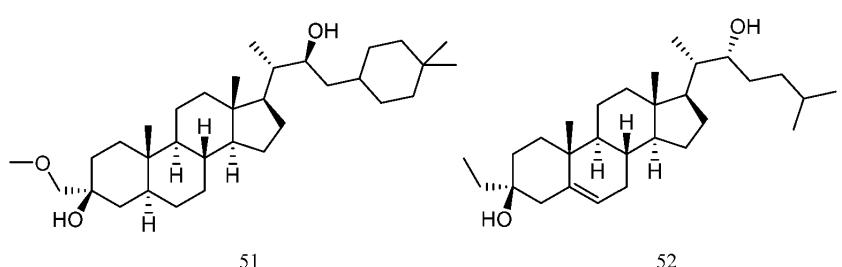
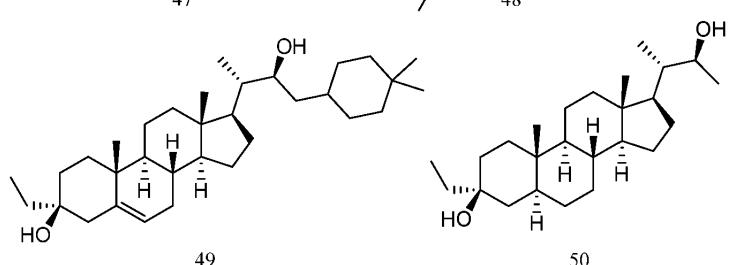
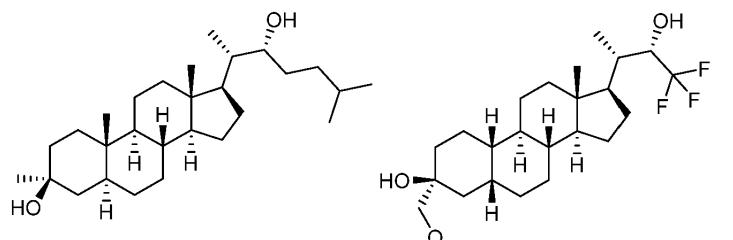
[0063]



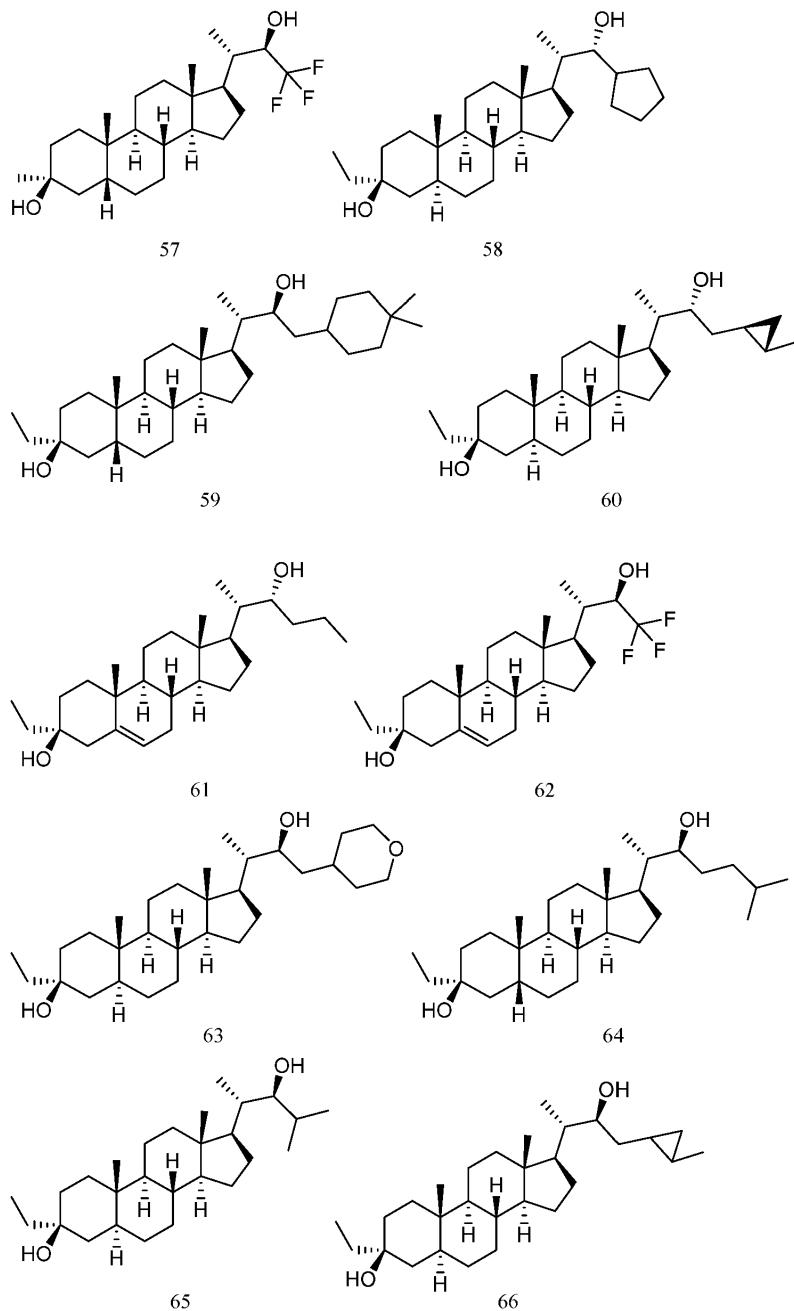
[0064]



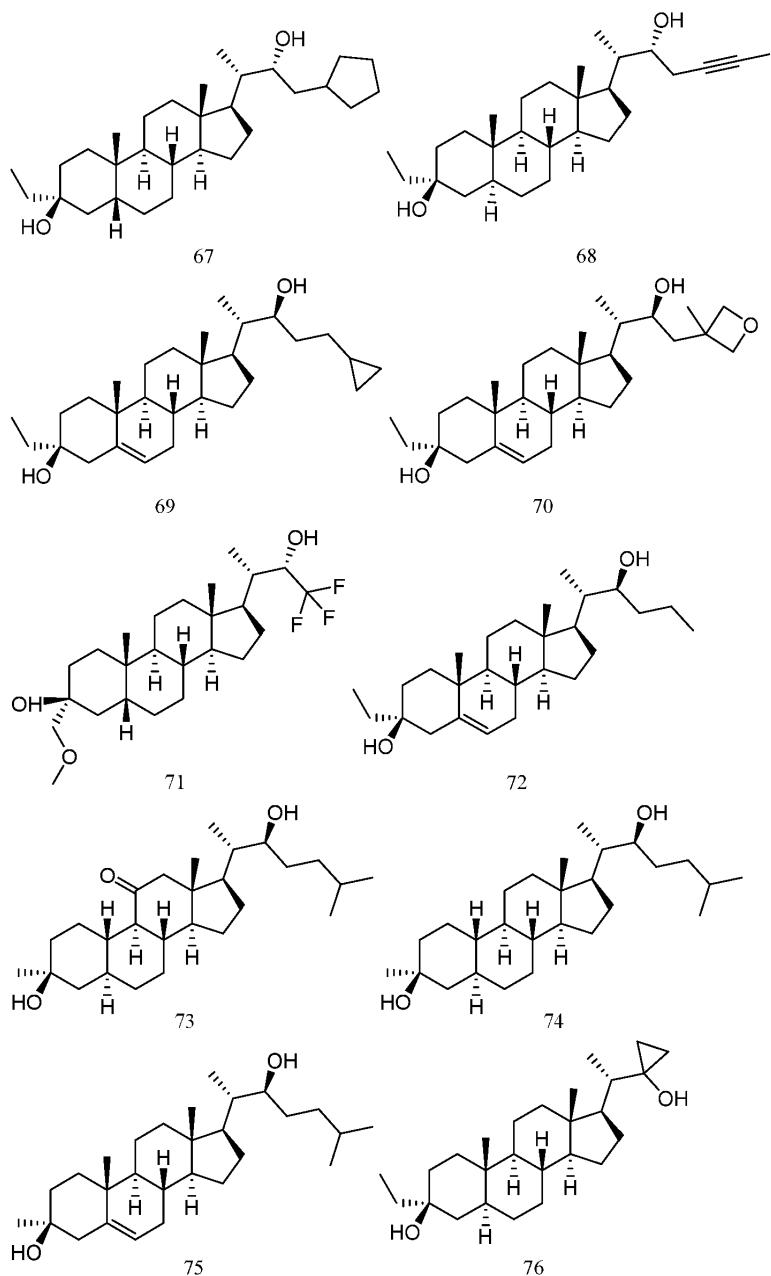
[0065]



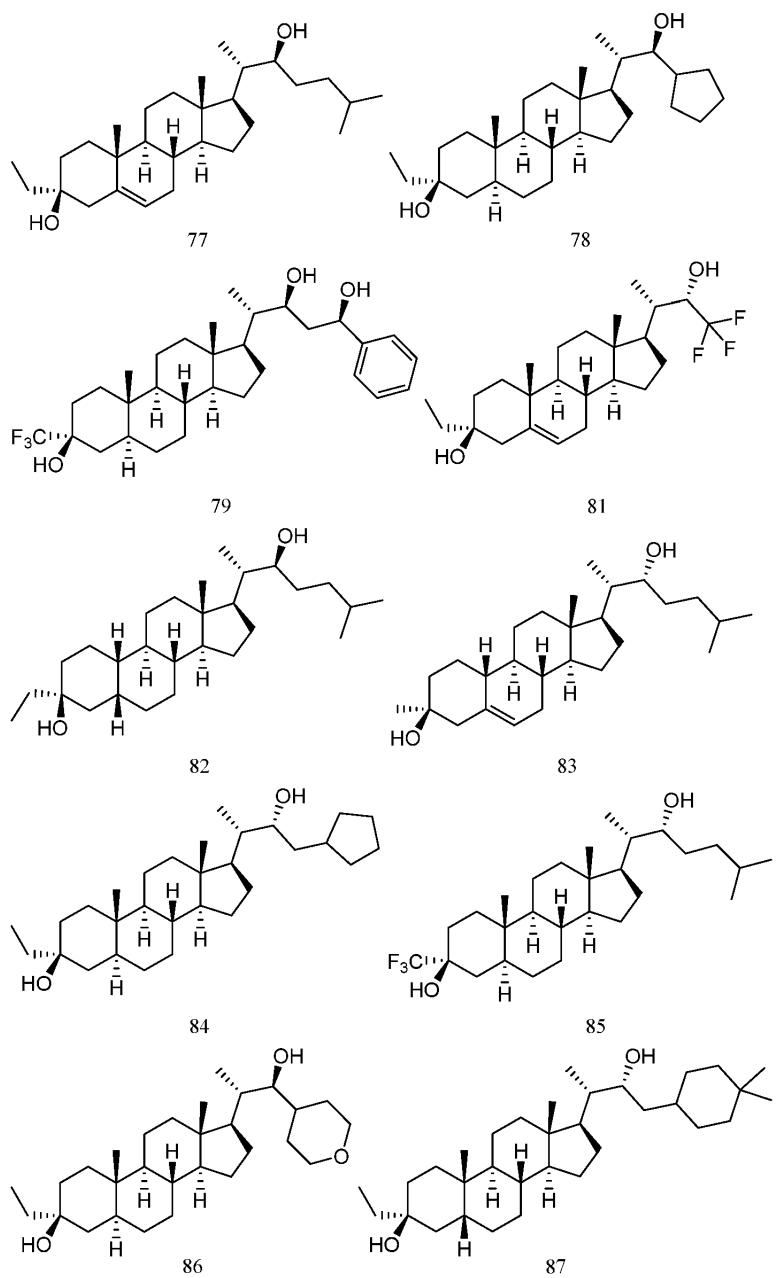
[0066]



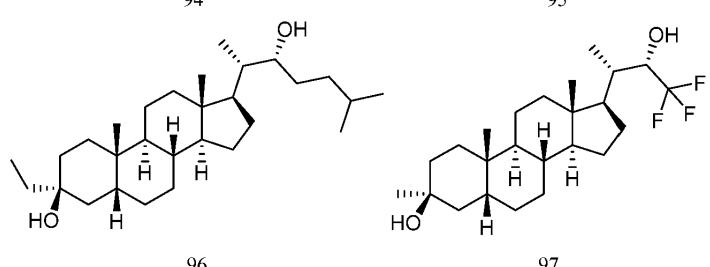
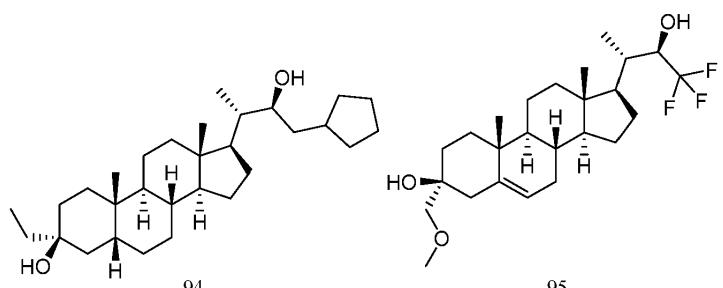
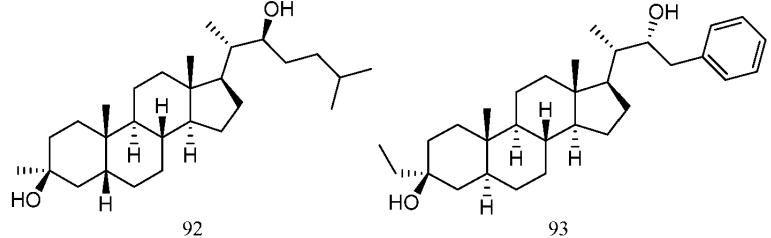
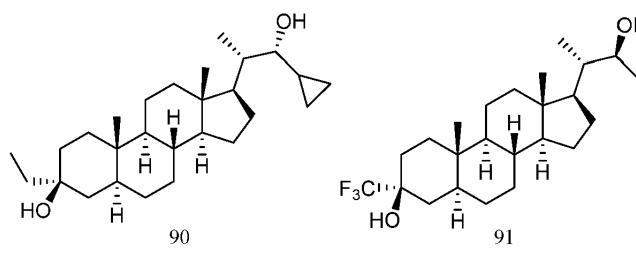
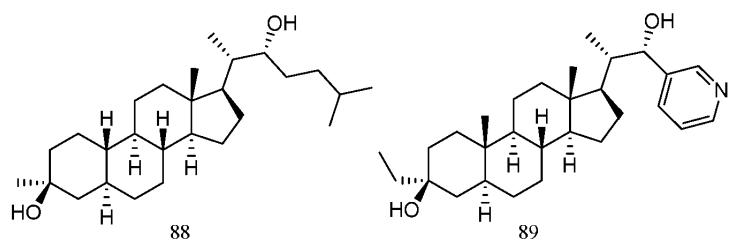
[0067]



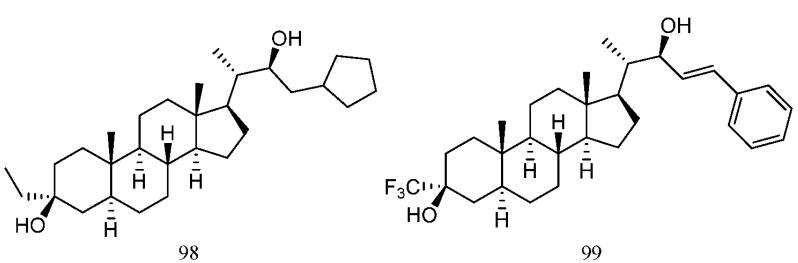
[0068]



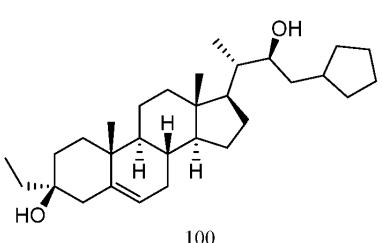
[0069]



[0070]



및



[0071]

- [0072] 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.
- [0073] 한 측면에서, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 진정 또는 마취를 유도하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0074] 한 측면에서, 본원에 기재된 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 장애는 대사 장애이다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 장애는 자가면역 장애이다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 장애는 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 크론병, 케양성 결장염 및 판상 건선이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 장애는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 케양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염이다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 장 질환이다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 장애는 암, 당뇨병, 또는 스테롤 합성 장애이다.
- [0081] 한 측면에서, CNS-관련 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CNS-관련 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, CNS-관련 상태는 적응 장애, 불안 장애 (장박 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 사회 공포증 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 (예를 들어, 전두측두엽 치매) 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질-관련 장애, 인격 장애 (장박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 (Shank) 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군, 결절성 경화증 복합증 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 통증 (급성 및 만성 통증; 두통, 예를 들어 편두통 포함), 의학적 상태에 속발성인 뇌병증 (간성 뇌병증 및 항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 급성 간부전, 글리신 뇌병증, 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병 포함), 출중, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (현팅턴병 및 파킨슨병 포함), 시각 장애, 청각 상실, 및 이명이다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 장애는 현팅턴병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 파킨슨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 질환 (예를 들면, 루푸스)이다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 장애는 스테롤 합성 장애이다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 장애는 스미스-램리-오피츠 증후군 (SLOS)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 데스모스테롤로시스이다. 일부 실시양태에서, 장애는 시토스테롤혈증이다. 일부 실시양태에서, 장애는 뇌건성 황색종증 (CTX)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 메발로네이트 키나제 결핍 (MKD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 SC4MOL 유전자 돌연변이 (SMO 결핍)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 니만-핀병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 페닐케톤뇨증과 연관된다.
- [0085] 한 측면에서, 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물, 또는 화학식 (I-67)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 NMDA 수용체의 음성 알로스테릭 조정을 실시하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0086] 정의
- [0087] 화학적 정의
- [0088] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세히 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로, 상기 문헌에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리,

뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

[0089] 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.

[0090] 본원에 사용된 조성물의 "거울상이성질체 과잉률" ("e.e.") 또는 "% 거울상이성질체 과잉률" ("%e.e.")은 조성물 중에 존재하는 다른 거울상이성질체에 대한 1종의 거울상이성질체의 과잉률을 지칭한다. 예를 들면, 조성물은 90%의 1종의 거울상이성질체, 예를 들어, S 거울상이성질체 및 10%의 다른 거울상이성질체 즉, R 거울상이성질체를 함유할 수 있다.

$$e.e. = (90-10)/100 = 80\%.$$

[0092] 따라서, 90%의 1종의 거울상이성질체 및 10%의 다른 거울상이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다고 한다.

[0093] 본원에 사용된 조성물의 "부분입체이성질체 과잉률" ("d.e.") 또는 "% 부분입체이성질체 과잉률" ("%d.e.")은 조성물 중에 존재하는 1종 이상의 상이한 부분입체이성질체에 대한 1종의 부분입체이성질체의 과잉률을 지칭한다. 예를 들면, 조성물은 90%의 1종의 부분입체이성질체, 및 10%의 1종 이상의 상이한 부분입체이성질체를 함유할 수 있다.

$$d.e. = (90-10)/100 = 80\%.$$

[0095] 따라서, 90%의 1종의 부분입체이성질체 및 10%의 1종 이상의 상이한 부분입체이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 부분입체이성질체 과잉률을 갖는다고 한다.

[0096] 비대칭 중심의 절대 배위는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 중의 비대칭 중심의 절대 배위는 화합물의 X선 단일-결정 구조로부터 규명될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물의 X선 결정 구조로 규명된 비대칭 중심의 절대 배위는 동일하거나 또는 유사한 합성 방법론으로부터 수득된 또 다른 화합물 중의 상응하는 비대칭 중심의 절대 배위를 추론하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물의 X선 결정 구조로 규명된 비대칭 중심의 절대 배위는 분광학적 기술, 예를 들어 NMR 분광분석법, 예를 들어, ^1H NMR 분광분석법 또는 ^{19}F NMR 분광분석법에 의해 결합된 또 다른 화합물의 상응하는 비대칭 중심의 절대 배위를 추론하는데 사용될 수 있다.

[0097] 일정 범위의 값이 열거되는 경우, 이는 이러한 범위 내의 각각의 값과 하위 범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어 " C_{1-6} 알킬"은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , 및 C_{5-6} 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0098] 하기 용어는 하기에 제시된 의미를 갖도록 의도되며, 상세한 설명 및 본 발명의 의도하는 범주를 이해하는데 있어서 유용하다. 화합물, 그러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 그러한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 발명의 기재시, 하기 용어는 존재할 경우 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다. 또한, 본원에서 기재시 하기에서 정의된 임의의 모이어티는 다양한 치환기로 치환될 수 있으며, 각각의 정의는 하기 명시된 바와 같은 그의 범주 내에서 상기 치환된 모이어티를 포함하는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, 용어 "치환된"은 하기 명시된 바와 같이 정의하고자 한다. 추가로, 용어 "기" 및 "라디칼"은 본원에서 사용시 상호교환가능한 것으로 간주될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 단수 관사는 그 관사의 문법적 대상 중 하나 이상 (즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있다. 예를 들어, "유사체"는 1종의 유사체

또는 1종 초과의 유사체를 의미한다.

[0099] "지방족"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 카르보시클릴 기를 지칭한다.

[0100] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₁₋₂₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₁₂ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₁₀ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₉ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₈ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₇ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₆ 알킬", 또한 본원에서 "저급 알킬"로 지칭됨). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₅ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₄ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₋₃ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₁ 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알킬"). C₁₋₆ 알킬 기의 예는 메틸 (C₁), 에틸 (C₂), n-프로필 (C₃), 이소프로필 (C₃), n-부틸 (C₄), tert-부틸 (C₄), sec-부틸 (C₄), 이소-부틸 (C₄), n-펜틸 (C₅), 3-펜타닐 (C₅), 아밀 (C₅), 이소펜틸 (C₅), 네오펜틸 (C₅), 3-메틸-2-부타닐 (C₅), 3급 아밀 (C₅), 및 n-헥실 (C₆)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C₇), n-옥틸 (C₈) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C₁₋₁₀ 알킬 (예를 들어, -CH₃)이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C₁₋₁₀ 알킬이다. 통상의 알킬 약어는 Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃), 또는 i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂)를 포함한다.

[0101] "알킬렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하며, 치환 또는 비치환될 수 있는 알킬 기를 지칭한다. 비치환된 알킬렌 기는 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), 프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 부틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 펜틸렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), 헥실렌 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면 1개 이상의 알킬 (메틸) 기로 치환된 예시의 치환된 알킬렌 기는 치환된 메틸렌 (-CH(CH₃)-, (-C(CH₃)₂)-), 치환된 에틸렌 -CH(CH₃)CH₂-,-CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂-,-CH₂C(CH₃)₂-), 치환된 프로필렌 (-CH(CH₃)CH₂CH₂-,-CH₂CH₂CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂CH₂CH₂-,-CH₂C(CH₃)₂CH₂-,-CH₂CH₂C(CH₃)₂-) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 탄소의 범위 또는 개수가 특정한 알킬렌 기에 대해 제공되는 경우에, 범위 또는 개수는 선형 탄소 2가 쇄에서 탄소의 범위 또는 개수를 지칭하는 것으로 이해된다. 알킬렌 기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0102] "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합) 및 임의로 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 ("C₂₋₂₀ 알케닐")을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 삼중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₁₀ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₉ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₈ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₇ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₆ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₅ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₄ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂₋₃ 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C₂ 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부이거나 (예컨대, 2-부테닐에서와

같음) 또는 말단 (예컨대, 1-부테닐에서와 같음)일 수 있다. C_{2-4} 알케닐 기의 예는 에테닐 (C_2), 1-프로페닐 (C_3), 2-프로페닐 (C_3), 1-부테닐 (C_4), 2-부테닐 (C_4), 부타디에닐 (C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C_{2-4} 알케닐 기뿐만 아니라 펜테닐 (C_5), 펜타디에닐 (C_5), 헥세닐 (C_6) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C_7), 옥테닐 (C_8), 옥타트리에닐 (C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C_{2-10} 알케닐이다.

[0103] "알키닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합) 및 임의로 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 (" C_{2-20} 알키닐")을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알키닐은 이중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-10} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-9} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-8} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-7} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-6} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-5} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-4} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_{2-3} 알키닐"). 일부 실시양태에서, 알키닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" C_2 알키닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부이거나 (예컨대, 2-부티닐에서와 같음) 또는 말단 (예컨대, 1-부티닐에서와 같음)일 수 있다. C_{2-4} 알키닐 기의 예는 에티닐 (C_2), 1-프로페닐 (C_3), 2-프로페닐 (C_3), 1-부티닐 (C_4), 2-부티닐 (C_4) 등을 비제한적으로 포함한다. C_{2-6} 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C_{2-4} 알키닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C_5), 헥시닐 (C_6) 등을 포함한다. 알키닐의 추가의 예는 헵티닐 (C_7), 옥티닐 (C_8) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알키닐 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알키닐") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기; 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알키닐"). 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 비치환된 C_{2-10} 알키닐이다. 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 치환된 C_{2-10} 알키닐이다.

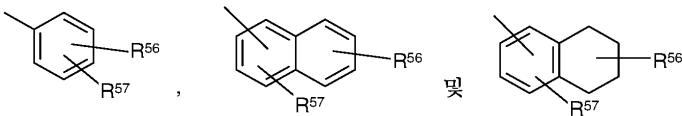
[0104] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 모 쇄 내에 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자 (예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 인)를 추가로 포함하며, 여기서 1개 이상의 헤테로원자가 모 탄소쇄 내에서 이웃하는 탄소 원자 사이에 삽입되고/거나 1개 이상의 헤테로원자가 탄소 원자 및 모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입되는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-10} 알킬")를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-9} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-8} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-7} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-6} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-5} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-4} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-3} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로 C_{1-2} 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로 C_1 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬

기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C₂₋₆ 알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C₁₋₁₀ 알킬이다.

[0105] "아릴"은 방향족 고리계에 제공되는 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들면, 비시클릭 또는 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("C₆₋₁₄ 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₆ 아릴"; 예를 들면, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₀ 아릴"; 예를 들면, 나프틸 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₁₄ 아릴"; 예를 들면, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 또한 포함하고, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 전형적인 아릴 기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥실렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페닐렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌 및 트리나프탈렌으로부터 유도된 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉, 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C₆₋₁₄ 아릴이다.

[0106] 특정 실시양태에서, 아릴 기는 할로, C_{1-C₈} 알킬, C_{1-C₈} 할로알킬, 시아노, 히드록시, C_{1-C₈} 알콕시, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환된다.

[0107] 대표적인 치환된 아릴의 예는 하기를 포함하고,



[0108] 여기서 R⁵⁶ 및 R⁵⁷ 중 1개는 수소일 수 있으며, R⁵⁶ 및 R⁵⁷ 중 적어도 1개는 각각 독립적으로 C_{1-C₈} 알킬, C_{1-C₈} 할로알킬, 4-10-원 헤테로시클릴, 알카노일, C_{1-C₈} 알콕시, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, COO알킬, COO아릴, CONR⁵⁸⁻⁵⁹R⁶⁰, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-알킬, SO₂알킬, S아릴, SO아릴, SO₂아릴로부터 선택되거나; 또는 R⁵⁶ 및 R⁵⁷은 연결되어 N, O 또는 S의 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 8개의 원자의 시클릭 고리 (포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다. R⁶⁰ 및 R⁶¹은 독립적으로 수소, C_{1-C₈} 알킬, C_{1-C₄} 할로알킬, C_{3-C₁₀} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C_{6-C₁₀} 아릴, 치환된 C_{6-C₁₀} 아릴, 5-10원 헤테로아릴 또는 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.

[0110] "융합된 아릴"은 그의 고리 탄소 중 2개를 제2의 아릴 또는 헤테로아릴 고리 또는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 고리와 공동으로 갖는 아릴을 지칭한다.

[0111] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-10원 모노시클릭 또는 비시클릭 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 1 또는 2개의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로

시클릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 존재할 수 있다.

[0112]

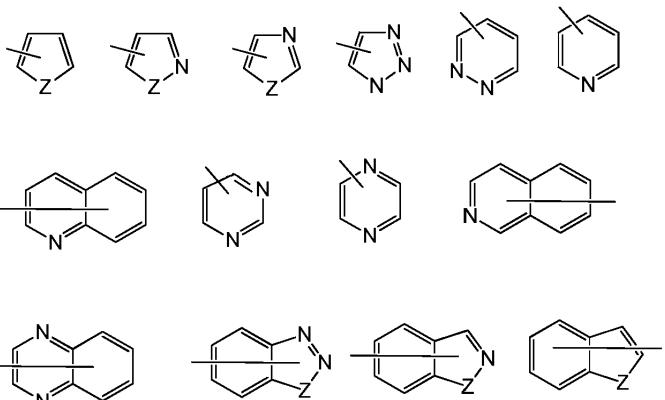
일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 10원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 8원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 6원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0113]

1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 각각 트리아지닐 및 테트라아지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오페닐, 이소벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤족이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 비제한적으로 포함한다.

[0114]

대표적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:



[0115]

[0116] 여기서 각각의 Z는 카르보닐, N, NR⁶⁵, O, 및 S로부터 선택되고; R⁶⁵는 독립적으로 수소, C₁-C₈ 알킬, C₃-C₁₀ 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C₆-C₁₀ 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴이다.

[0117] "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C₃₋₁₀ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 카르보시클릴"). 예시적인 C₃₋₆ 카르보시클릴 기는 시클로프로필 (C₃), 시클로프로페닐 (C₃), 시클로부틸 (C₄), 시클로부테닐 (C₄), 시클로펜틸 (C₅), 시클로펜테닐 (C₅), 시클로헥실 (C₆), 시클로헥세닐 (C₆), 시클로헥사디에닐 (C₆) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C₃₋₈ 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C₃₋₆ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇), 시클로헵테닐 (C₇), 시클로헵타디에닐 (C₇), 시클로헵타트리에닐 (C₇), 시클로옥틸 (C₈), 시클로옥테닐 (C₈), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C₇), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C₈) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C₃₋₁₀ 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C₃₋₈ 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C₉), 시클로노네닐 (C₉), 시클로데실 (C₁₀), 시클로데세닐 (C₁₀), 옥타히드로-1H-인덴닐 (C₉), 데카히드로나프탈레닐 (C₁₀), 스피로[4.5]데카닐 (C₁₀) 등을 비제한적으로 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나, 또는 융합, 가교된 고리계 또는 스피로 고리계 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하며, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. "카르보시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C₃₋₁₀ 카르보시클릴이다.

[0118] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릴 기이다 ("C₃₋₁₀ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₈ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₃₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₆ 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C₅₋₁₀ 시클로알킬"). C₅₋₆ 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C₅) 및 시클로헥실 (C₆)을 포함한다. C₃₋₆ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₅₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로프로필 (C₃) 및 시클로부틸 (C₄)을 포함한다. C₃₋₈ 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₆ 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C₇) 및 시클로옥틸 (C₈)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C₃₋₁₀ 시클로알킬이다.

[0119] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴")이거나, 또는 융합, 가교된 고리계 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 헤�테로시클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1 또는 2개의 고리 내에 1개 이상의 헤�테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤�테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합되며, 여기서, 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상 또는 헤�테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계; 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시

클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서, 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-10원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10원 헤테로시클릴이다.

[0120] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 8원 비-방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 6원 비-방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0121] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아지리디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 디히드로티오페닐, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 디옥솔라닐, 옥사술푸라닐, 디술푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C₆ 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0122] "질소-함유 헤테로시클릴" 기는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 비-방향족 시클릭 기, 예를 들어 비제한적으로, 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘 (예를 들어 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸린, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진 예컨대 N-메틸 피페라진을 의미한다. 특정한 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0123] 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 기재하기 위해 사용되는 경우에 "헤테로"는, 상기 화합물 또는 기 내의 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 대체된 것을 의미한다. 헤테로는 1 내지 5개, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 상기 기재된 임의의 허드로카르빌 기, 예컨대 알킬, 예를 들면 헤테로알킬, 시클로알킬, 예를 들면 헤테로시클릴, 아릴, 예를 들면 헤테로아릴, 시클로알케닐, 예를 들면 시클로헤테로알케닐 등에도 적용될 수 있다.

[0124] "아실"은 라디칼 $-C(O)R^{20}$ 을 지칭하고, 여기서 R²⁰은 수소, 본원에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알ки닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. "알카노일"은 R²⁰이 수소 이외의 것인 아실 기이다. 대표적인 아실 기는 포르밀 (-CHO), 아세틸 (-C(=O)CH₃), 시클로헥실카르보닐,

시클로헥실메틸카르보닐, 벤조일 ($-C(=O)Ph$), 벤질카르보닐 ($-C(=O)CH_2Ph$), $-C(O)-C_1-C_8$ 알킬, $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(O)-(CH_2)_t(5-10\text{원 헤테로아릴})$, $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 시클로알킬), 및 $-C(O)-(CH_2)_t(4-10\text{원 헤테로시클릴})$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t 는 0 내지 4의 정수이다. 특정 실시양태에서, R^{21} 은 할로 또는 히드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C_6-C_{10} 아릴, 아릴알킬, 5-10원 헤�테로아릴 또는 헤�테로아릴알킬이며, 이들 각각은 비치환된 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환된 C_1-C_4 알콕시, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 비치환된 C_1-C_4 히드록시알킬, 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알콕시 또는 히드록시로 치환된다.

[0125] "알콕시"는 기 $-OR^{29}$ 를 지칭하고, 여기서 R^{29} 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴이다. 특정한 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, n-프로포시, 이소프로포시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, 및 1,2-디메틸부톡시이다. 특정한 알콕시 기는 저급 알콕시, 즉 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 추가의 특정한 알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0126] 특정 실시양태에서, R^{29} 는 아미노, 치환된 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 아릴옥시, 카르복실, 시아노, C_3-C_{10} 시클로알킬, 4-10원 헤�테로시클릴, 할로겐, 5-10원 헤�테로아릴, 히드록실, 니트로, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티올, 알킬-S(0)-, 아릴-S(0)-, 알킬-S(0)₂- 및 아릴-S(0)₂-로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 특히 1 내지 3개의 치환기, 특히 1개의 치환기를 갖는 기이다. 예시적인 '치환된 알콕시' 기는 $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-O-(CH_2)_t(5-10\text{원 헤�테로아릴})$, $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 시클로알킬), 및 $-O-(CH_2)_t(4-10\text{원 헤�테로시클릴})$ (여기서 t 는 0 내지 4의 정수이고, 존재하는 임의의 아릴, 헤�테로아릴, 시클로알킬 또는 헤�테로시클릴 기는 그 자체로 비치환된 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환된 C_1-C_4 알콕시, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 비치환된 C_1-C_4 히드록시알킬 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알콕시 또는 히드록시로 치환될 수 있음)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정한 예시적인 '치환된 알콕시' 기는 $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2Ph$, $-OCH_2-$ 시클로프로필, $-OCH_2CH_2OH$ 및 $-OCH_2CH_2NMe_2$ 이다.

[0127] "아미노"는 라디칼 $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0128] "옥소 기"는 $-C(=O)-$ 를 지칭한다.

[0129] "치환된 아미노"는 화학식 $-N(R^{38})_2$ 의 아미노 기를 지칭하고, 여기서 R^{38} 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알키닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤�테로아릴, 또는 아미노 보호기이고, R^{38} 중 적어도 1개는 수소가 아니다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{38} 은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 알케닐, C_3-C_8 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, 5-10원 헤�테로아릴, 4-10원 헤�테로시클릴, 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬; 또는 할로 또는 히드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 할로 또는 히드록시로 치환된 C_3-C_8 알케닐; 할로 또는 히드록시로 치환된 C_3-C_8 알키닐; 또는 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-(CH_2)_t(5-10\text{원 헤�테로아릴})$, $-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 시클로알킬), 또는 $-(CH_2)_t(4-10\text{원 헤�테로시클릴})$ (여기서, t 는 0 내지 8의 정수이고, 이들 각각은 비치환된 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환된 C_1-C_4 알콕시, 비치환된 C_1-C_4 할로알킬, 비치환된 C_1-C_4 히드록시알킬, 또는 비치환된 C_1-C_4 할로알콕시 또는 히드록시에 의해 치환됨)으로부터 선택되거나; 또는 2개의 R^{38} 기가 연결되어 알킬렌 기를 형성한다.

[0130] 예시의 "치환된 아미노"기는 $-NR^{39}-C_1-C_8$ 알킬, $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-NR^{39}-(CH_2)_t(5-10\text{원 헤�테로아릴})$, $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 시클로알킬) 및 $-NR^{39}-(CH_2)_t(4-10\text{원 헤�테로시클릴})$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t 는 0 내지 4의 정수, 예를 들면 1 또는 2이며, 각각의 R^{39} 는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬을 나타내며; 존재하는 임의의 알킬 기는 그 자체가 할로, 치환 또는 비치환된 아미노 또는 히드록시에 의하여 치환될 수 있으

며; 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기는 그 자체가 비치환된 C₁-C₄ 알킬, 할로, 비치환된 C₁-C₄ 알콕시, 비치환된 C₁-C₄ 할로알킬, 비치환된 C₁-C₄ 히드록시알킬 또는 비치환된 C₁-C₄ 할로알콕시 또는 히드록시에 의하여 치환될 수 있다. 의심을 피하기 위해 용어 '치환된 아미노'는 하기 정의된 바와 같은 기 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 알킬아릴아미노, 치환된 알킬아릴아미노, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 디알킬아미노, 및 치환된 디알킬아미노를 포함한다. 치환된 아미노는 일치환 아미노 및 이치환 아미노가 둘 다를 포함한다.

[0131] "카르복시"는 라디칼 -C(0)OH를 지칭한다.

[0132] "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.

[0133] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 할로 기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0134] "할로알킬"은 알킬 기가 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 할로알킬 기는 트리플루오로메틸 (-CF₃), 디플루오로메틸 (-CHF₂), 플루오로메틸 (-CH₂F), 클로로메틸 (-CH₂Cl), 디클로로메틸 (-CHCl₂), 트리브로모메틸 (-CH₂Br) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0135] "히드록시"는 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0136] "니트로"는 라디칼 -NO₂를 지칭한다.

[0137] "티오케토"는 기 =S를 지칭한다.

[0138] "카르보시클릴알킬"은 알킬 기가 시클로알킬 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 카르보시클릴알킬 기는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 시클로옥틸메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸에틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실에틸, 시클로헵틸에틸 및 시클로옥틸에틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0139] "헤테로시클릴알킬"은 알킬 기가 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로시클릴알킬 기는 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피롤리디닐에틸, 피페리디닐에틸, 피페라지닐에틸, 모르폴리닐에틸 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0140] "아르알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 및 아릴의 하위세트이며, 임의로 치환된 아릴 기에 의해 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0141] 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환" 또는 "비치환된" 알킬, "치환" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 선행하지 않든지 간에, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어, 예컨대 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성시키는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 이러한 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과의 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 가져오는 본원에 기재된 임의의 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 상기 조합을 고려한다. 본 발명의 목적상, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 유도하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.

[0142] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로겐, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa},

$-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$
 $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$,
 $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$,
 $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$,
 $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14
 원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤�테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬,
 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의
 R^{dd} 기로 치환되거나; 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 $=O$, $=S$, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$,
 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, 또는 $=NOR^{cc}$ 로 대체되고;

각 경우의 R^{aa}는 독립적으로 C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa}가 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

각 경우의 R^{bb} 는 독립적으로 수소, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤�테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb} 기는 연결되어 3-14원 헤�테로시클릴 또는 5-14원 헤�테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

각 경우의 R^{cc} 는 독립적으로 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{3-10} 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤�테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc} 기는 연결되어 3-14원 헤�테로시클릴 또는 5-14원 헤�테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고;

각 경우의 R^{dd} 는 독립적으로 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3X^+$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알카닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알카닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

- [0147] 각 경우의 R^{ee}는 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤�테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;
- [0148] 각 경우의 R^{ff}는 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-10원 헤�테로시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 및 5-10원 헤�테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff}기는 연결되어 3-14원 헤�테로시클릴 또는 5-14원 헤�테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{gg} 기로 치환되고;
- [0149] 각 경우의 R^{gg}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OC₁₋₆ 알킬, -ON(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₂, -N(C₁₋₆ 알킬)₃X⁻, -NH(C₁₋₆ 알킬)₂X⁻, -NH₂(C₁₋₆ 알킬)X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(OC₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬), -N(OH)(C₁₋₆ 알킬), -NH(OH), -SH, -SC₁₋₆ 알킬, -SS(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆ 알킬), -OC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -OCO₂(C₁₋₆ 알킬), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)(C₁₋₆ 알킬), -N(C₁₋₆ 알킬)C(=O)(C₁₋₆ 알킬), -NHCO₂(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=O)NH(C₁₋₆ 알킬), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)(C₁₋₆ 알킬), -OC(=NH)OC₁₋₆ 알킬, -C(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -C(=NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -OC(NH)NH(C₁₋₆ 알킬), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(C₁₋₆ 알킬)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(C₁₋₆ 알킬), -SO₂N(C₁₋₆ 알킬)₂, -SO₂NH(C₁₋₆ 알킬), -SO₂NH₂, -SO₂C₁₋₆ 알킬, -SO₂OC₁₋₆ 알킬, -OSO₂C₁₋₆ 알킬, -SOC₁₋₆ 알킬, -Si(C₁₋₆ 알킬)₃, -OSi(C₁₋₆ 알킬)₃, -C(=S)N(C₁₋₆ 알킬)₂, C(=S)NH(C₁₋₆ 알킬), C(=S)NH₂, -C(=O)S(C₁₋₆ 알킬), -C(=S)SC₁₋₆ 알킬, -SC(=S)SC₁₋₆ 알킬, -P(=O)₂(C₁₋₆ 알킬), -P(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(C₁₋₆ 알킬)₂, -OP(=O)(OC₁₋₆ 알킬)₂, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 3-10원 헤�테로시클릴, 5-10원 헤�테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환기는 결합하여 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X-는 반대이온이다.
- [0150] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양이온성 4급 아미노 기와 회합되는 음으로 하전된 기이다. 예시적 반대이온으로는 할라이드 이온 (예를 들어, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HS₄⁻², SO₄⁻² 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술폰산-5-술포네이트, 에탄-1-술폰산-2-술포네이트 등) 및 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 들 수 있다.
- [0151] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1급, 2급, 3급 또는 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, C₁₋₁₀ 알킬, C₁₋₁₀ 할로알킬, C₂₋₁₀ 알케닐, C₂₋₁₀ 알키닐, C₃₋₁₀ 카르보시클릴, 3-14원 헤�테로시클릴, C₆₋₁₄ 아릴, 및 5-14원 헤�테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R^{cc}기는 연결되어 3-14원 헤�테로시클릴 또는 5-14원 헤�테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R^{dd} 기로 치환되고, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, 및 R^{dd}는 상기에 정의된 바와 같다.
- [0152] 이들 및 다른 예시적인 치환기가 상세한 설명, 실시예, 및 청구범위에 보다 상세히 기재된다. 본 발명은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.

[0153]

다른 정의

[0154]

용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Berge *et al.*, describes pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19]. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산을 사용하거나 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠슬포네이트, 벤조에이트, 비슬레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르슬포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실슬레이트, 에탄슬포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미슬레이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄슬포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 슬레이트, 말레이트, 말레이트, 말로네이트, 메탄슬포네이트, 2-나프탈렌슬포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 페티네이트, 퍼슬레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 속시네이트, 술레이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔슬포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에, 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술레이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 슬포네이트, 및 아릴 슬포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

[0155]

투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 이러한 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다.

[0156]

질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0157]

본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 자연시키거나 또는 느리게 하는, 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있는 동안 발생하는 작용을 고려하고 ("치료적 치료"), 또한 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 이전에 발생하는 작용을 고려한다 ("예방적 치료").

[0158]

일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식 및 대상체의 연령, 건강 및 상태와 같은 인자에 의존하여 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포함한다.

[0159]

본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 자연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포함할 수 있다.

[0160]

본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질환, 장애 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나, 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포함할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0161]

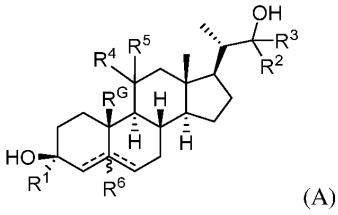
본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은 NMDA-매개 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 광범위한 장애를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 치환된 옥시스테롤을 제공한다. 이들 화합물은 다른 옥시스테롤과 비교하여 개선된 생체내 효력, 약동학적 (PK) 특성, 경구 생체이용률, 제제화 가능성, 안정성 및/또는 안전성을 나타내는 것으로 기대된다.

[0162]

화합물

[0163]

한 측면에서, 화학식 (A)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0164]

여기서

[0166]

R^1 은 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 또는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; R^6 은 수소 또는 알킬이고; --- 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, 다른 --- 는 단일 결합이고, R^6 은 부재하고; --- 둘 다가 단일 결합인 경우에, R^6 은 수소이다.

[0167]

일부 실시양태에서, R^1 은 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, 또는 $-CH_2CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이다.

[0168]

일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다.

[0169]

일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 할로알킬 (예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, $-CF_3$, 또는 $-CH_3$ 이다.

[0170]

일부 실시양태에서, R^4 는 $-OH$ 또는 할로 (예를 들어, $-F$)이다.

[0171]

일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 할로 (예를 들어, $-F$)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 할로 (예를 들어, $-F$)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다.

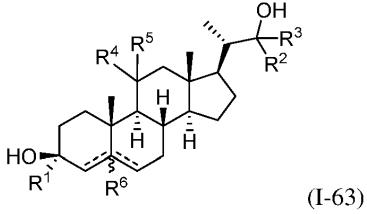
[0172]

일부 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0173] 일부 실시양태에서, R^6 은 수소이고, --- 는 단일 결합을 나타낸다.

[0174] 일부 실시양태에서, R^G 는 수소 또는 $-CH_3$ 이다.

[0175] 한 측면에서, 화학식 (I-63)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0176]

[0177] 여기서

[0178] R^1 은 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 알케닐 (예를 들어, C_2-C_6 알케닐), 알키닐 (예를 들어, C_2-C_6 알키닐), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 또는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; --- 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, 다른 --- 는 단일 결합이고, R^6 은 부재하고; --- 둘 다가 단일 결합인 경우에, R^6 은 수소이다.

[0179] 일부 실시양태에서, R^1 은 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, 또는 $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, C_1-C_3 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서 R^A 는 C_1-C_6 알킬 (예를 들어, $-CH_3$)이다.

[0180] 일부 실시양태에서, R^2 는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0181] 일부 실시양태에서, R^2 는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소, 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

[0182] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다.

[0183] 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 알킬 (예를 들어, C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 할로알킬 (예를 들어, $-CF_3$)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 C_5 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 이소펜틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸) 또는 수소이다. 일

부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, $-CF_3$, 또는 $-CH_3$ 이다.

일부 실시양태에서, R^4 는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다.

일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 할로 (예를 들어, $-F$)이다.

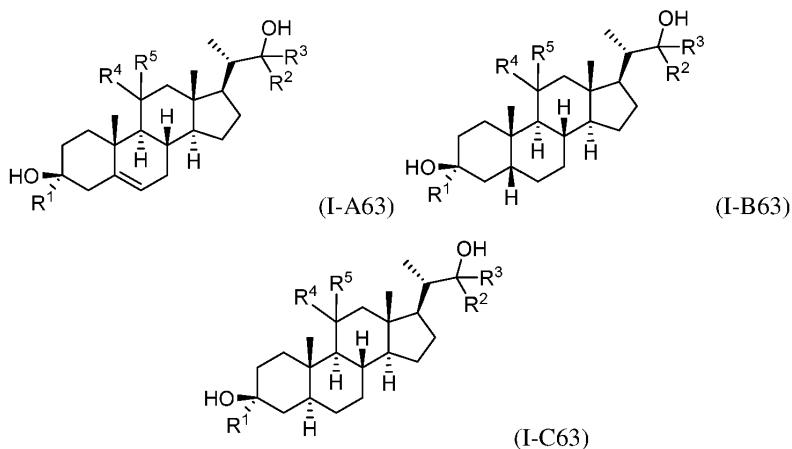
일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 할로 (예를 들어, $-F$)이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다.

일부 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 헤테로아릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 이소펜틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸)이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 또는 $-CH_3$ 이고, R^3 은 수소 또는 $-CH_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, R^2 는 이소펜틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소펜틸)이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$ 이고, R^2 는 비치환된 이소펜틸이고, R^3 은 수소이다.

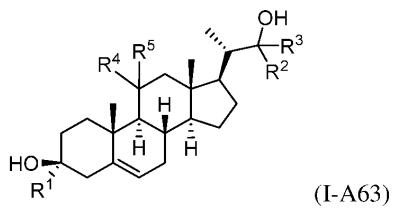
일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 피리딜이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 는 이소펜틸이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 $-CF_3$ 이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된 C_1-C_6 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴알킬이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴알킬이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 아르알킬 (예를 들어, 벤질)이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 혜테로시클릴알킬이다. 일부 실시양태에서, 여기서 R^2 는 비치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 아르알킬, 또는 혜테로시클릴알킬이다.

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-A63), (I-B63), 또는 (I-C63)의 화합물로부터 선택된다:



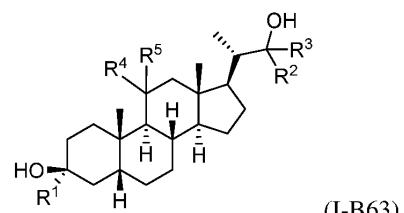
[0192]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-A63)의 화합물로부터 선택된다:



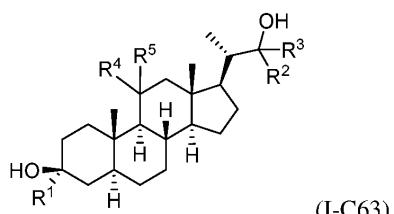
[0193]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-B63)의 화합물로부터 선택된다:



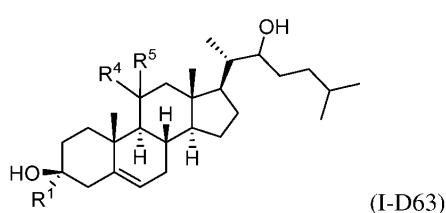
[0195]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-C63)의 화합물로부터 선택된다:



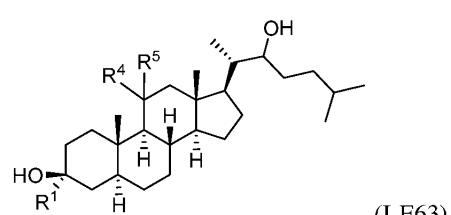
[0197]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-D63)의 화합물로부터 선택된다:



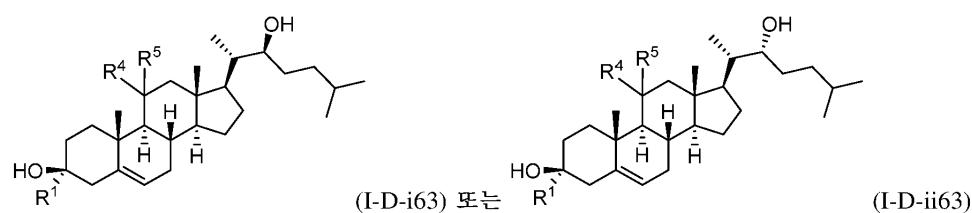
[0199]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-E63)의 화합물로부터 선택된다:



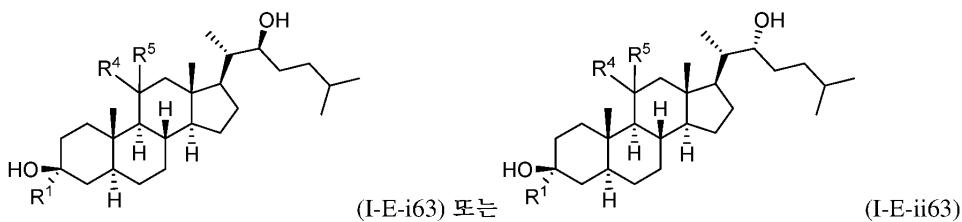
[0201]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-D-i63) 또는 (I-D-ii63)의 화합물로부터 선택된다:

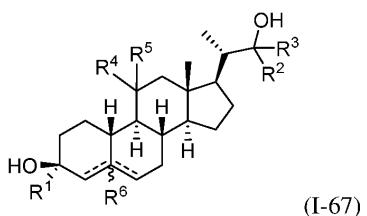


[0203]

[0204] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-63)의 화합물은 화학식 (I-E-i63) 또는 (I-E-ii63)의 화합물로부터 선택된다:



[0205] [0206] 한 측면에서, 화학식 (I-67)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다.



[0207] [0208] 여기서

[0209] R^1 은 수소 또는 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬)이고; 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성하고; 각각의 R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, 할로, 또는 $-OR^C$ 이고, 여기서 R^C 는 수소 또는 $C_1\text{-}C_6$ 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_3$ 알킬)이거나, 또는 R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성하고; R^6 은 부재하거나 또는 수소이고; --- 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 --- 중 1개가 이중 결합인 경우에, 다른 --- 는 단일 결합이고, R^6 은 부재하고; --- 둘 다가 단일 결합인 경우에, R^6 은 수소이다.

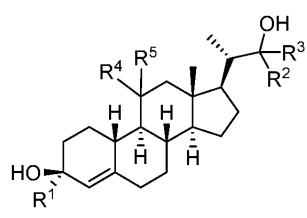
[0210] 일부 실시양태에서, R^1 은 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 비치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $C_1\text{-}C_6$ 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^1 은 $-\text{CH}_2\text{OR}^A$ 이고, 여기서 R^A 는 $C_1\text{-}C_6$ 알킬 (예를 들어, $-\text{CH}_3$)이다.

[0211] 일부 실시양태에서, R^2 는 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소, 알킬 (예를 들어, $C_1\text{-}C_6$ 알킬), 카르보시클릴, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 헤�테로아릴이거나, 또는 R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 고리를 형성한다.

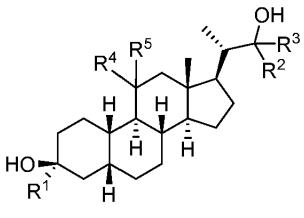
[0212] 일부 실시양태에서, R^2 는 수소 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소 또는 $C_1\text{-}C_6$ 할로알킬이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^2 및 R^3 은 독립적으로 수소, $-\text{CF}_3$, 또는 $-\text{CH}_3$ 이다. 일부 실시양태에서, R^4 는 $-\text{OH}$ 또는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R^4 는 수소이고, R^5 는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 할로이다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5 는 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 헤�테로아릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 는 카르보시클릴 또는 헤�테로시클릴이고, R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 수소이다. 일부 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 3-8원 카르보시클릭 또는 헤테

로시클릭 고리를 형성한다.

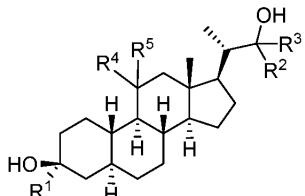
- [0213] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-67)의 화합물은 화학식 (I-A67), (I-B67), 또는 (I-C67)의 화합물로부터 선택된다:



(I-A67)



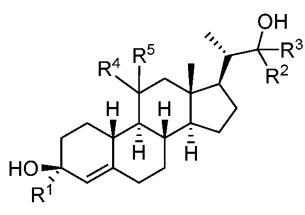
(I-B67)



(I-C67)

[0214]

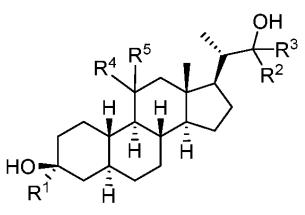
일부 실시양태에서, 화학식 (I-67)의 화합물은 화학식 (I-A67)의 화합물로부터 선택된다:



(I-A67)

[0216]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-67)의 화합물은 화학식 (I-C67)의 화합물로부터 선택된다:

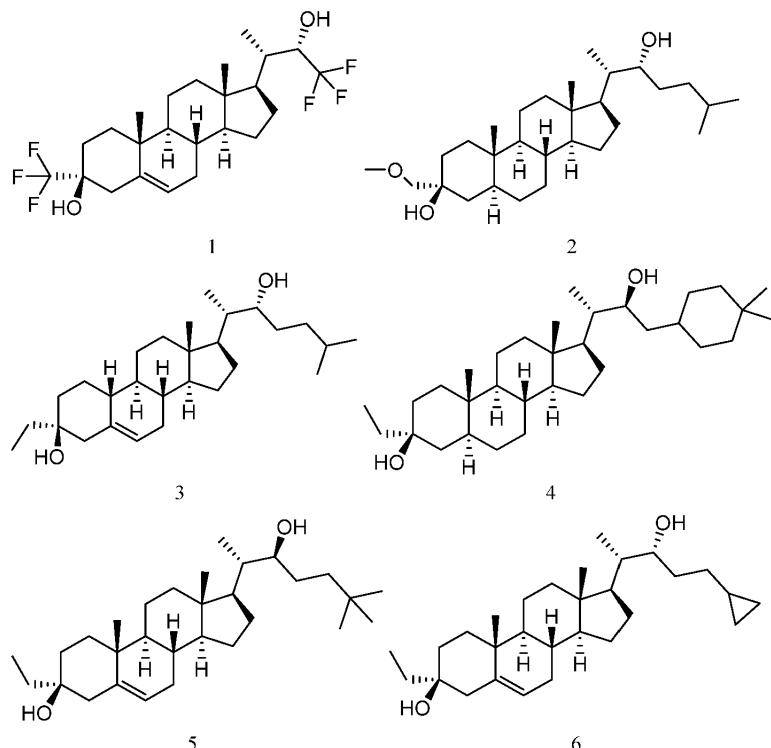


(I-C67)

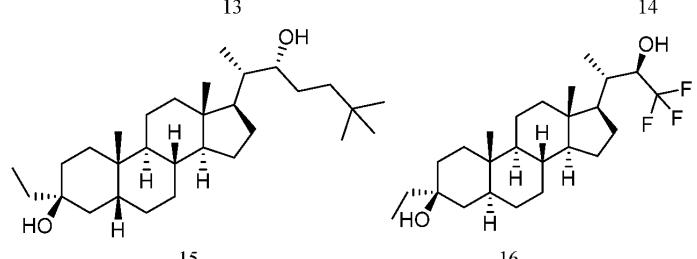
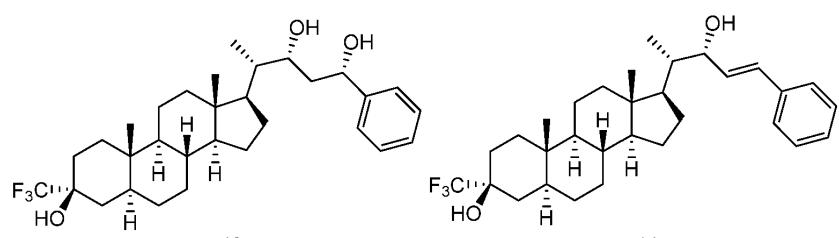
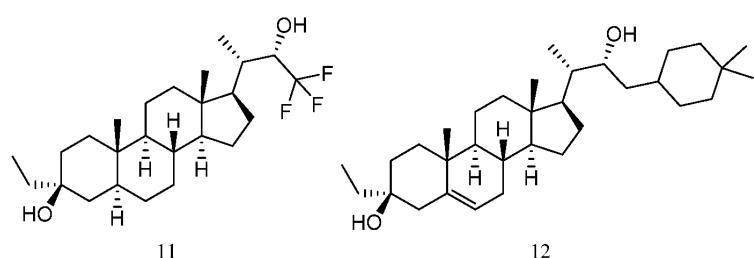
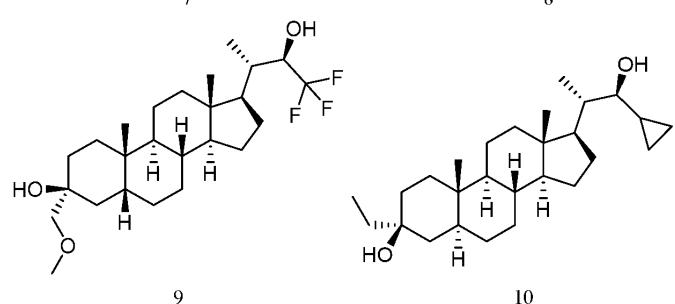
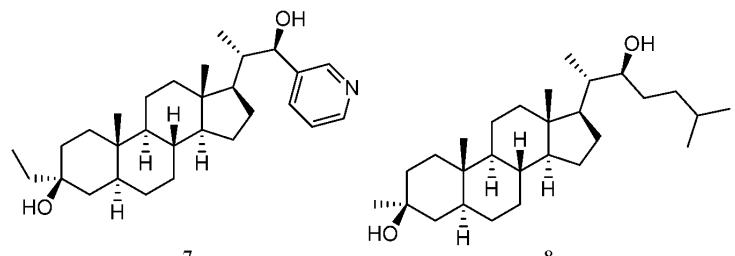
[0218]

[0219]

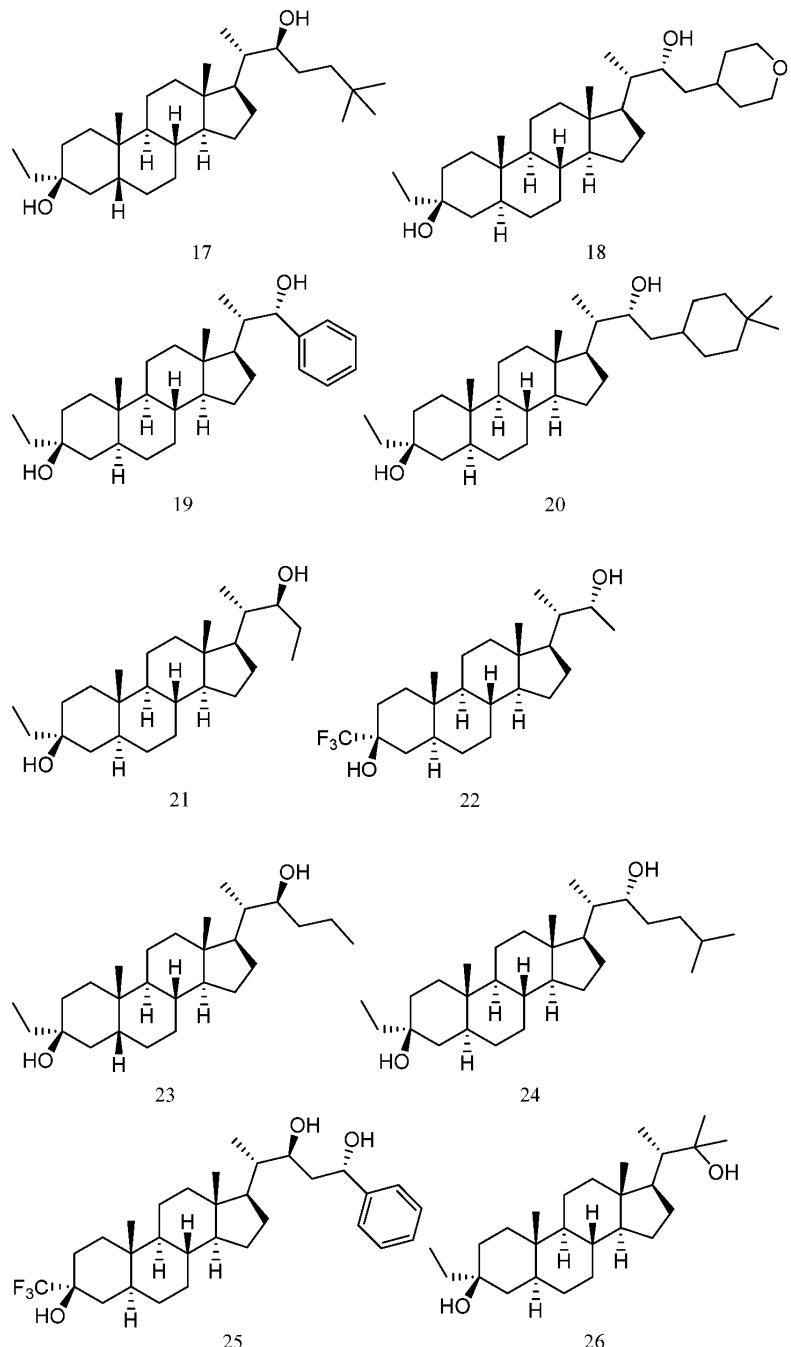
예시적인 본 발명의 화합물은 하기를 포함한다:



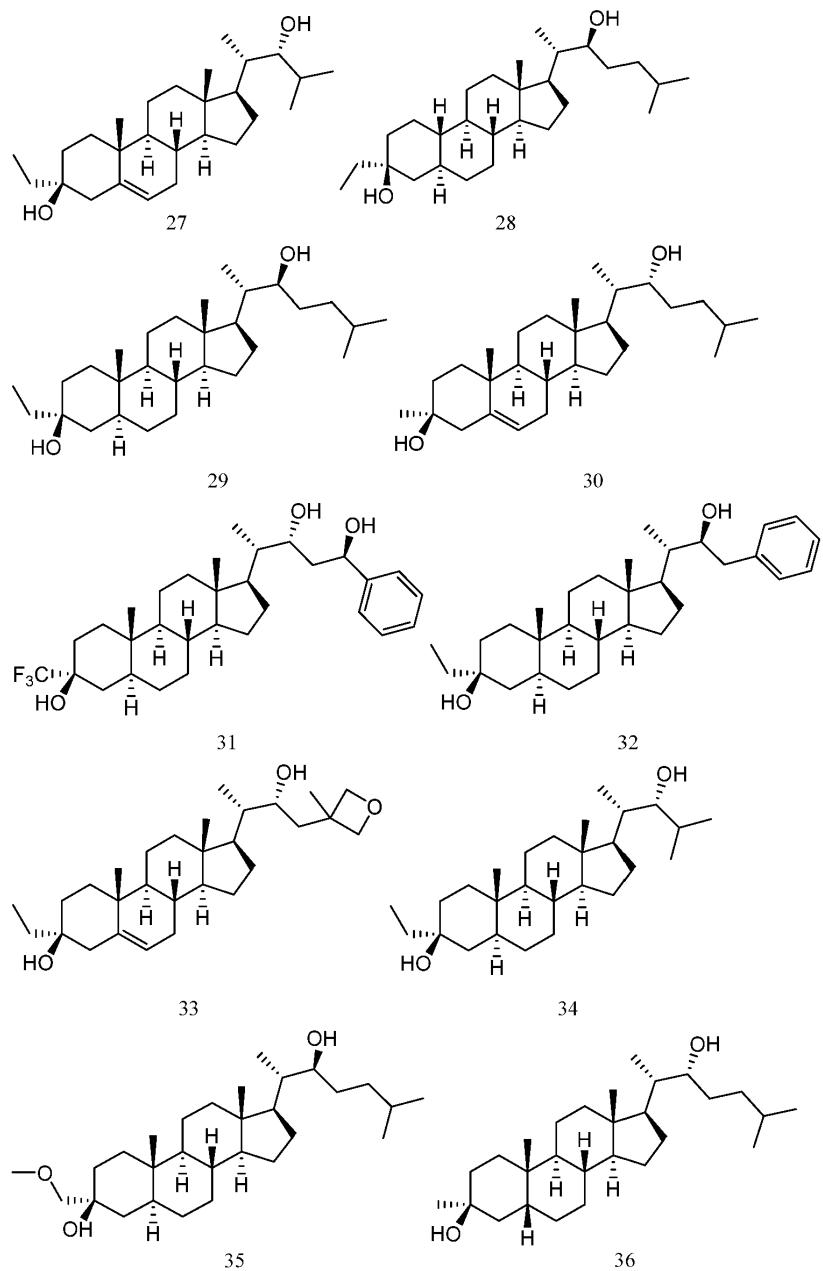
[0220]



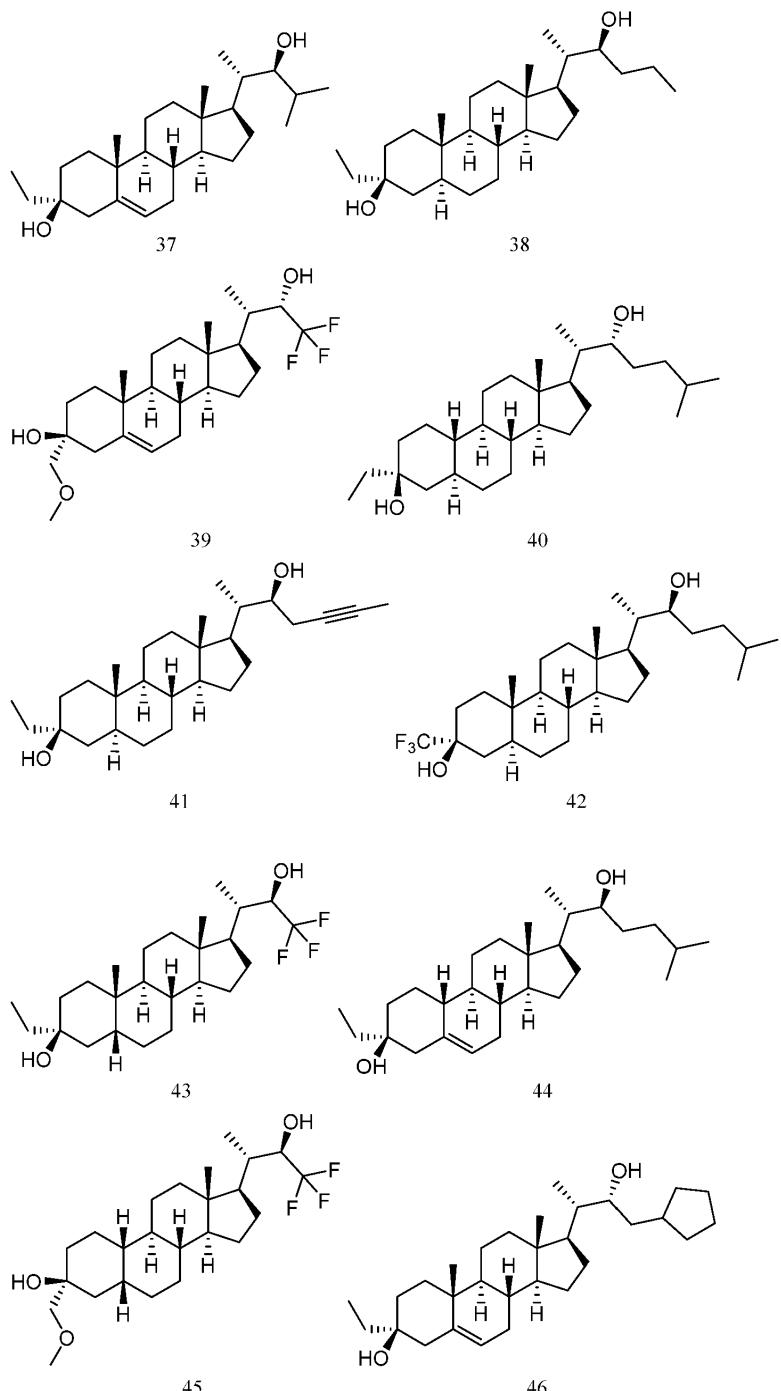
[0221]



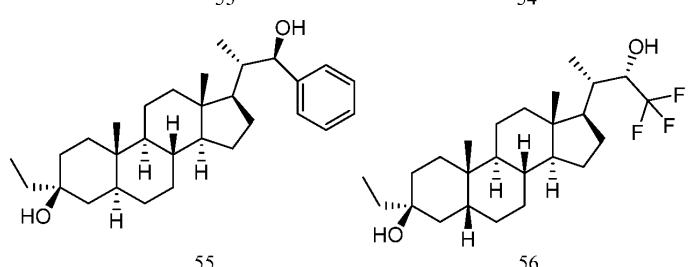
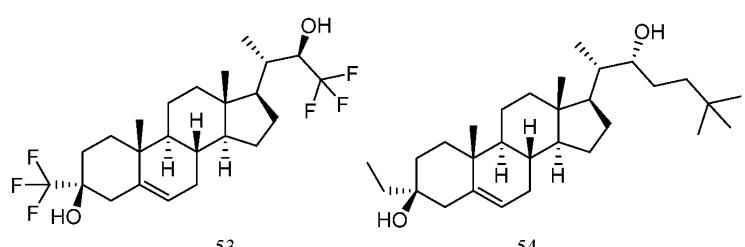
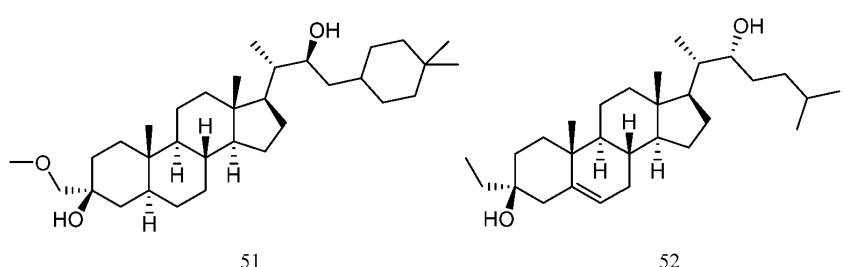
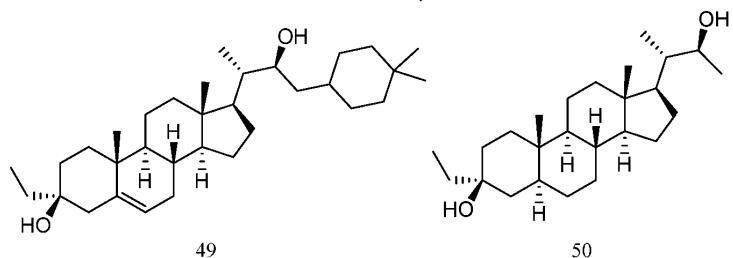
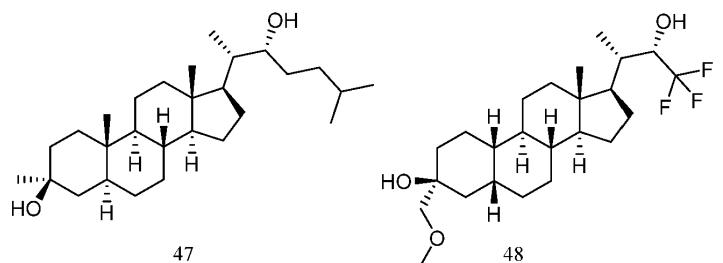
[0222]



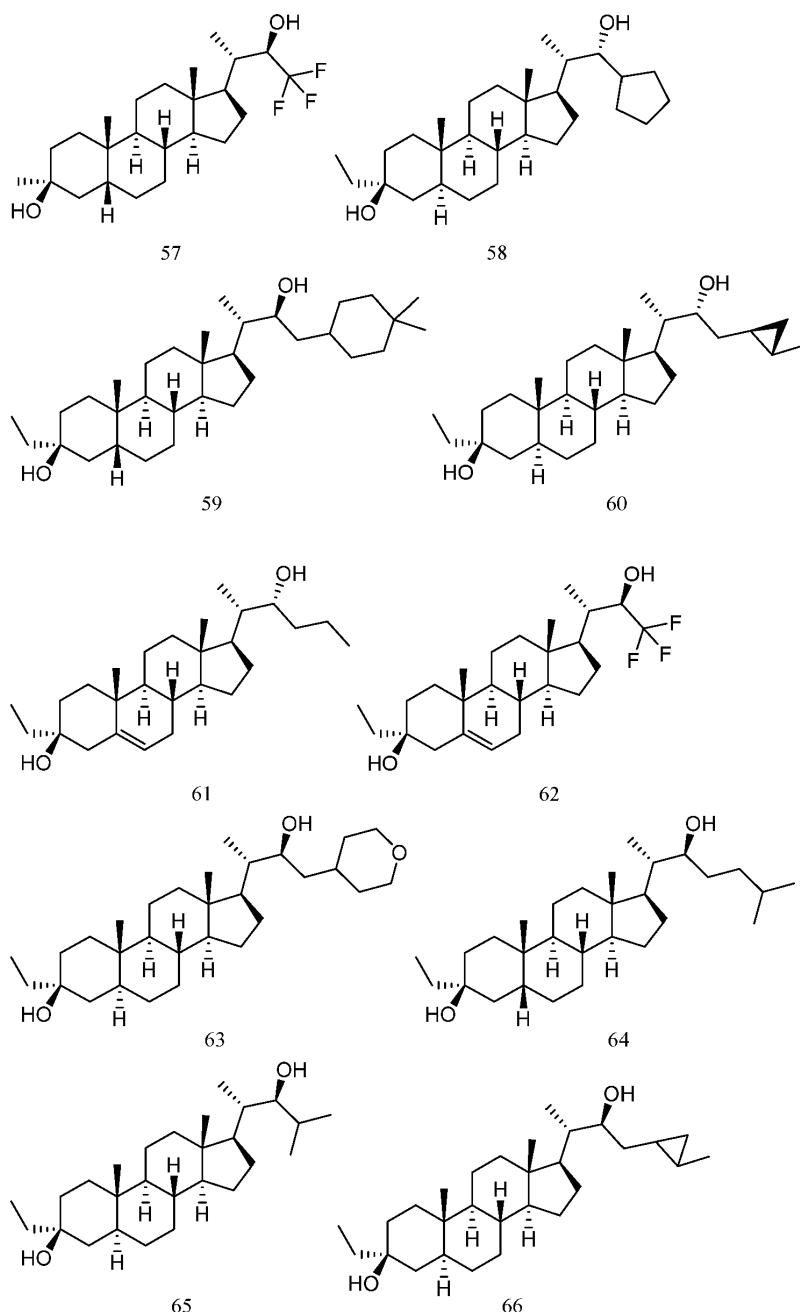
[0223]



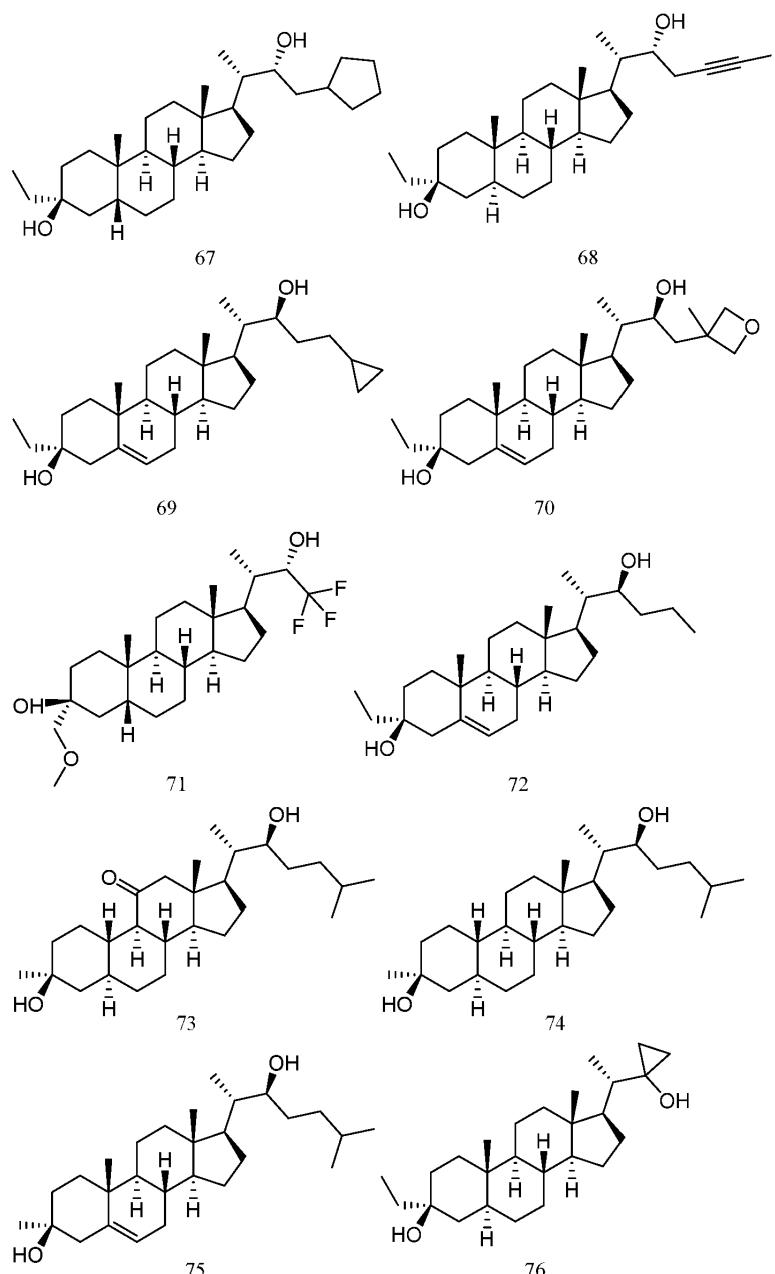
[0224]



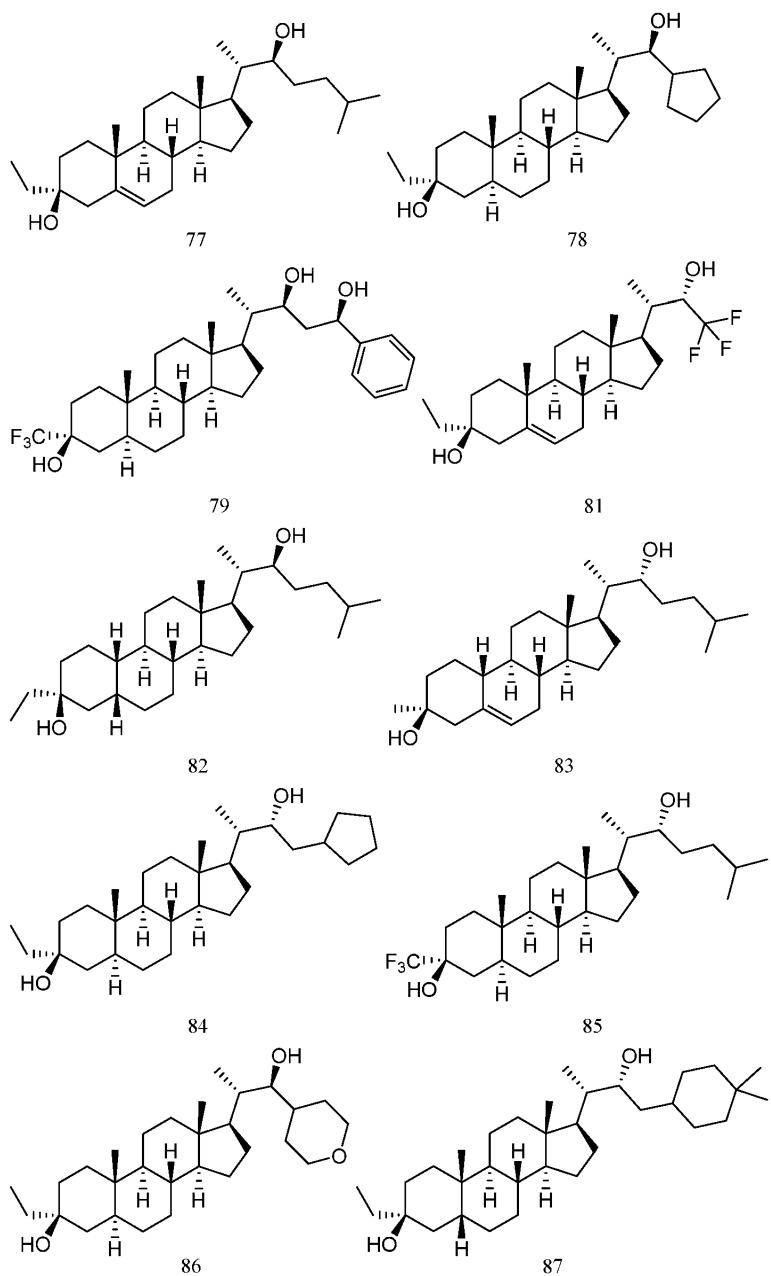
[0225]



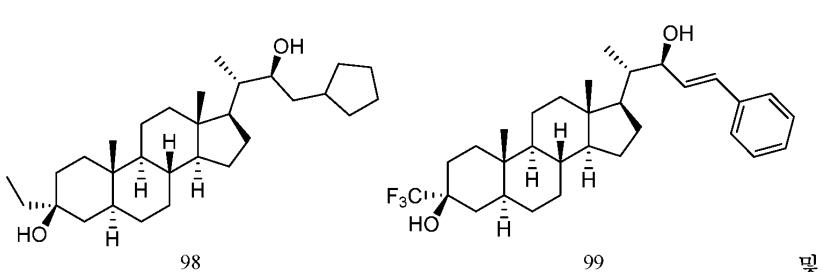
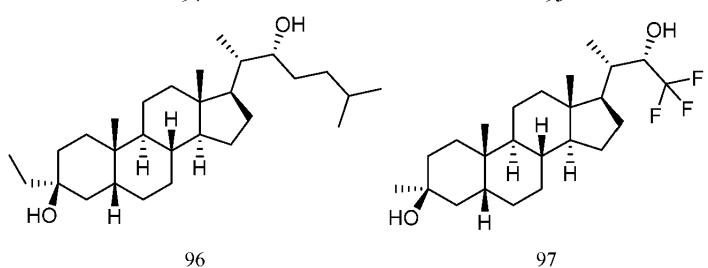
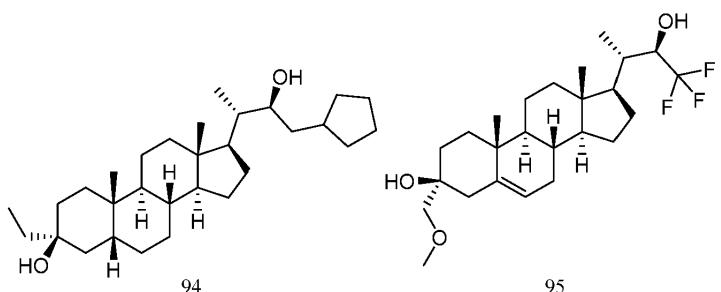
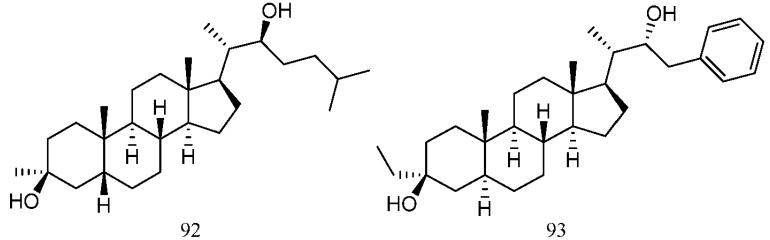
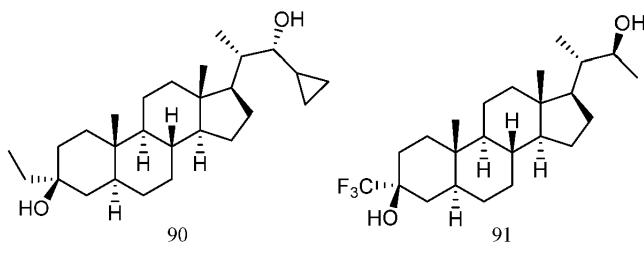
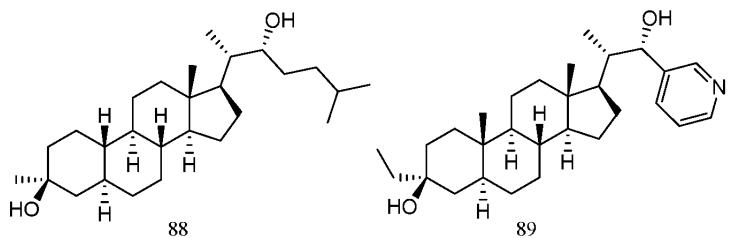
[0226]



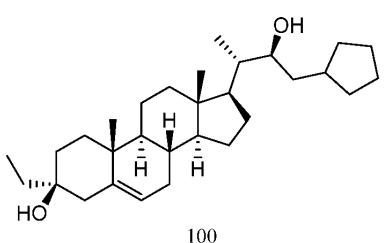
[0227]



[0228]



및



[0229]

[0231] 대안적 실시양태

[0232] 대안적 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 1개 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들면, 수소는 ^2H (D 또는 중수소) 또는 ^3H (T 또는 삼중수소)일 수 있고; 탄소는 예를 들어 ^{13}C 또는 ^{14}C 일 수 있고; 산소는 예를 들어 ^{18}O 일 수 있고; 질소는 예를 들어 ^{15}N 등일 수 있다. 다른 실시양태에서, 특정한 동위원소 (예를 들어, ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}O , 또는 ^{15}N)는 화합물의 특정한 부위를 차지하는 원소의 총 동위원소 존재비의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99%, 또는 적어도 99.9%를 나타낼 수 있다.

[0233] 제약 조성물

[0234] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0235] 약제로서 사용될 경우, 본원에 제공된 화합물은 제약 조성물의 형태로 전형적으로 투여된다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 방식으로 제조되고 적어도 1종의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0236] 한 실시양태에서, 제약 조성물과 관련하여 담체는 비경구 담체, 경구 또는 국소 담체이다.

[0237] 본 발명은 또한 약제 또는 의약으로 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약 조성물에 관한 것이다.

[0238] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 치료 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0239] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 및 비강내를 포함한 다양한 경로에 의하여 투여될 수 있다. 의도한 전달 경로에 의존하여, 본원에 제공된 화합물은 바람직하게는 주사가능한 또는 경구 조성물로서 또는 경피 투여를 위한 살브로서, 로션으로서 또는 패치로서 제제화된다.

[0240] 경구 투여를 위한 조성물은 벌크 액체 용액 또는 혼탁액 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로, 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 예비충전된 미리 측정된 앰플 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우에는 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 보통 소량 성분 (약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 각종 비히클 또는 담체 및 원하는 투여 형태를 형성하는 것을 돋는 가공 보조제이다.

[0241] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 완충제, 혼탁화제 및 분배제, 착색제, 향미제 등과 함께 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어, 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 어느 것을 포함할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 전분 또는 락토스, 봉해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘; 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.

[0242] 주사가능한 조성물은 전형적으로 관련 기술분야에 공지된 주사가능한 무균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 다른 주사가능한 담체를 기재로 한다. 상기와 같이, 이러한 조성물 중의 활성 화합물은 전형적으로 종종 약 0.05 내지 10 중량%인 소량 성분이며, 나머지는 주사가능한 담체 등이다.

[0243] 경피 조성물은 전형적으로 활성 성분(들)을 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제제화된다. 연고로서 제제화되는 경우, 활성 성분은 전형적으로 파라핀계 또는 수흔화성 연고 베이스와 조합될 것이다. 대안적으로, 활성 성분은, 예를 들어 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다. 이러한 경피 제제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제제의 피부 침투 안정성을 증진시키기 위한 추가의 성분을 포함한다. 모든 이러한 공지된 경피

제제 및 성분이 본원에 제공된 범주 내에 포함된다.

- [0244] 본원에 제공된 화합물은 또한 경피 장치에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0245] 경구로 투여가능한, 주사가능한 또는 국소로 투여가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표예이다. 다른 물질뿐만 아니라 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 제시되어 있다.
- [0246] 경구 투여가능한, 주사 가능한 또는 국소 투여가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표예이다. 다른 물질뿐만 아니라, 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins]의 파트 8에 제시되어 있다.
- [0247] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾아볼 수 있다.
- [0248] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 제제에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 제제는 물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 시클로덱스트린 유도체를 포함한다. 가장 흔한 시클로덱스트린은, 연결된 당 모이아티 상에, 메틸화, 히드록시알킬화, 아실화, 및 술포알킬에테르 치환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1개 이상의 치환기를 임의로 포함하는 6, 7 및 8개의 α -1,4-연결된 글루코스 단위로 각각 이루어진 α -, β - 및 γ -시클로덱스트린이다. 특정 실시양태에서, 시클로덱스트린은 술포알킬 에테르 β -시클로덱스트린, 예컨대 예를 들어, 또한 캡티솔®로 공지된 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린이다. 예를 들면, 미국 5,376,645 참조. 특정 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- β -시클로덱스트린을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- β -시클로덱스트린 (물 중 10-50%)을 포함한다.
- [0249] 본 발명은 또한 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 약리학상 허용되는 음이온, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 비설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 말레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔су포네이트 등을 함유하는 염을 형성하는 것이다.
- [0250] 하기 제제예는 본 발명에 따라 제조될 수 있는 대표적인 제약 조성물을 예시한다. 그러나, 본 발명은 하기 제약 조성물로 제한되지는 않는다.
- [0251] 예시적인 제제 1 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 240-270 mg 정제 (정제당 활성 화합물 80-90 mg)로 형성된다.
- [0252] 예시적인 제제 2 - 캡슐: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:1 중량비로 전분 희석제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 혼합물은 250 mg 캡슐 (캡슐당 활성 화합물 125 mg)에 채워진다.
- [0253] 예시적인 제제 3 - 액체: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (125 mg)을 수크로스 (1.75 g) 및 크산탄 검 (4 mg)과 혼합할 수 있고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, No. 10 메쉬 U.S. 체에 통과시킨 후, 물 중의 미정질 셀룰로스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (11:89, 50 mg)의 미리 제조한 용액과 혼합할 수 있다. 벤조산나트륨 (10 mg), 향미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가한다. 이어서, 5 mL의 총 부피를 생성시키도록 충분한 물을 첨가할 수 있다.
- [0254] 예시적인 제제 4 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 450-900 mg 정제 (활성 화합물 150-300 mg)로 형성된다.
- [0255] 예시적인 제제 5 - 주사: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 5 mg/mL의 농도로 완충무균 염수 주사가능한 수성 매질 중에 용해 또는 혼탁될 수 있다.
- [0256] 예시적인 제제 6 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 90-150 mg 정제 (정제당 활성 화합물 30-50 mg)로 형성된다.
- [0257] 예시적인 제제 7 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라-

틴 결합체와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 30-90 mg 정제 (정제당 활성 화합물 10-30 mg)로 형성된다.

[0258] 예시적인 제제 8 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합체와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 0.3-30 mg 정제 (정제당 활성 화합물 0.1-10 mg)로 형성된다.

[0259] 예시적인 제제 9 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합체와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 150-240 mg 정제 (정제당 활성 화합물 50-80 mg)로 형성된다.

[0260] 예시적인 제제 10 - 정제: 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합체와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 270-450 mg 정제 (정제당 활성 화합물 90-150 mg)로 형성된다.

[0261] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120시간, 특히 24 내지 96시간 동안 약 0.1 mg/kg/시 내지 적어도 10 mg/kg/시 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과의 사전로딩 블루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 2 g/일을 초과하는 것으로는 예상되지 않는다.

[0262] 장기간 상태의 예방 및/또는 치료의 경우, 치료 요법은 일반적으로 수개월 또는 수년에 걸쳐 연장되므로 환자 편의성 및 용인성을 위하여 경구 투여가 바람직하게 된다. 경구 투여의 경우, 1일 1 내지 5회, 특히 2 내지 4 회, 전형적으로 3회의 경구 용량이 대표적인 요법이다. 이들 투여 패턴을 사용하면, 각각의 용량은 본원에 제공된 화합물 약 0.01 내지 약 20 mg/kg을 제공하며, 바람직한 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공한다.

[0263] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 달성되는 것과 유사하거나 그보다 더 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다.

[0264] CNS-장애의 발병을 예방하는데 사용되는데 경우에, 본원에 제공된 화합물은 상태가 발생할 위험이 있는 대상체에게, 전형적으로 의사의 권고 감독 하에 상기 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 상태가 발생할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 이러한 상태의 가족력을 갖는 대상체, 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 이러한 상태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

치료 방법 및 용도

[0265] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 (A), (I-63) 또는 (I-67)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA 기능을 조정하고 따라서 예를 들어, 대상체에서 CNS-관련 상태의 치료 및 예방을 위한 옥시스테롤로서 작용하도록 일반적으로 설계된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A), (I-63) 또는 (I-67)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 일반적으로 혈액 뇌 장벽을 침투하도록 설계된다 (예를 들어, 혈액 뇌 장벽을 가로질러 수송되도록 설계된다). 본원에 사용된 조정은, 예를 들어, NMDA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A), (I-63) 또는 (I-67)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA 수용체 기능의 음성 알로스테릭 조정제 (NAM)로서 작용하고, NMDA 수용체 기능을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A), (I-63) 또는 (I-67)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA 수용체 기능의 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)로서 작용하고, NMDA 수용체 기능을 강화한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A), (I-63) 또는 (I-67)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염은 자연-발생 기질에 의해 NMDA 수용체 기능의 강화 또는 억제를 차단하거나 또는 감소시킨다. 이러한 화합물은 NMDA 수용체 기능의 음성 알로스테릭 조정제 (NAM) 또는 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)로서 작용하지 않는다 - 이들 화합물은 중성 알로스테릭 리간드 (NAL)로서 지정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 장애는 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 스테롤 합성 장애이다. 일부 실시양태에서, 장애는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 케양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 또는 결장염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 장 질환이다.

[0267] NMDA-조정과 관련된 예시적인 상태는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 케양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵,

내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염, 및 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CNS 상태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0268] NMDA-조정과 관련된 예시적인 상태 (예를 들면, CNS 상태)는, 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질 오용-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 스미스-램리-오피츠 증후군, 통증 (급성 통증, 만성 통증, 및 신경병증성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 결절성 경화증 복합증 (TSC), 및 영아 연축 포함), 출중, 지주막하 출혈, 뇌내 출혈, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (현팅تون병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 산후 정신병, 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 신경변성 장애, 신경염증, 신경정신병성 루푸스, 니만-푀 C 장애, 및 이명을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0269] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화학식 (A), (I-63) 또는 (I-67)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 진정 또는 마취를 유도하는데 사용될 수 있다.

[0270] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질 오용-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 스미스-램리-오피츠 증후군, 통증 (급성 통증, 만성 통증, 및 신경병증성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 결절성 경화증 복합증 (TSC), 및 영아 연축 포함), 출중, 지주막하 출혈, 뇌내 출혈, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (현팅تون병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 산후 정신병, 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 신경변성 장애, 신경염증, 신경정신병성 루푸스, 니만-푀 C 장애, 및 이명의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0271] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 물질 오용-관련 장애, 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함) 또는 산후 정신병의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0272] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 스미스-램리-오피츠 증후군, 통증 (급성 통증, 만성 통증, 및 신경병증성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 결절성 경화증 복합증 (TSC), 및 영아 연축 포함), 출중, 지주막하 출혈, 뇌내 출혈, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (현팅تون병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 신경변성 장애, 신경염증, 신경정신병성 루푸스, 니만-푀 C 장애 또는 이명의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0273] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 강박 장애, 우울증, 신경정신병성 루푸스 또는 정신분열증의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0274] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 현팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 치매, 파킨슨병, 운동실조, 유약 X 증후군, 투렛 증후군, 레보도파-유발 이상운

동증, 레트 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애 또는 외상성 뇌 손상의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0275] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 이명, 신경병증성 통증 또는 편두통의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0276] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 급성 간부전 또는 글리신 뇌병증의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0277] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 발작 또는 유전적 간질의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0278] 일부 실시양태에서, NMDA 수용체 기능의 PAM으로서 작용하는 본 발명의 화합물, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물 또는 화학식 (I-67)의 화합물은 정신분열증 또는 다른 정신 병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 다발성 경화증, 운동 장애 (현팅톤병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 산후 정신병 및 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함)을 포함한 상태 (예를 들면, CNS-관련 상태)의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0279] 일부 실시양태에서, NMDA 수용체 기능의 NAM으로서 작용하는 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물 또는 화학식 (I-67)의 화합물은 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 통증 (급성 및 만성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 및 결절성 경화증 복합증 (TSC) 포함), 졸중, 외상성 뇌 손상, 적응 장애, 신경정신병성 루푸스, 및 이명을 포함한 상태 (예를 들면, CNS-관련 상태)의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0280] 일부 실시양태에서, NMDA 수용체 기능의 PAM 또는 NAM으로서 작용하는 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물 또는 화학식 (I-67)의 화합물은 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 괴질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 스테롤 합성 장애 및 섭식 장애를 포함한 상태 (예를 들면, CNS-관련 상태)의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0281] 또 다른 측면에서, 뇌 흥분성과 연관된 상태에 걸린 것으로 의심되거나 걸린 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물 또는 화학식 (I-67)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 흥분성을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0282] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물 또는 화학식 (I-67)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 또 다른 약리학적 활성제의 조합을 제공한다. 본원에 제공된 화합물은 단독 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 조합 투여는, 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0283] 또 다른 측면에서, 본 발명은 대상체에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (A)의 화합물, 화학식 (I-63)의 화합물 또는 화학식 (I-67)의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 NMDA 수용체의 음성 알로스테릭 조정을 실시하는 방법을 제공한다.

[0284] 운동 장애

[0285] 운동 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다. 본원에 사용된 "운동 장애"는 과다운동성 운동 장애 및 관련 근육 제어 이상과 연관된 다양한 질환 및 장애를 지칭한다. 예시적인 운동 장애는 파킨슨병 및 파킨슨증 (특히 운동완만에 의해 규정됨), 이상긴장증, 무도병 및 현팅تون병, 운동실조, 레보도파-유발 이상운동증, 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 근간대성경련 및 놀람, 턱 및 투렛 증후군, 하지 불안 증후군, 강직 인간 증후군, 및 보행 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0286] 진전은 1개 이상의 신체 부분 (예를 들어, 손, 팔, 눈, 얼굴, 머리, 성대 주름, 몸통, 다리)의 진동 또는 비틀림을 수반할 수 있는, 불수의적이며 때로는 리듬성인 근육 수축 및 이완이다. 진전은 유전성, 퇴행성 및 특발성 장애 예컨대 월슨병, 파킨슨병, 및 본태성 진전 각각; 대사 질환 (예를 들어, 갑상선-부갑상선-, 간 질환 및

저혈당증); 말초 신경병증 (샤르코-마리-투스, 루시-레비, 당뇨병, 복합 부위 통증 증후군과 연관됨); 독소 (니코틴, 수은, 납, CO, 망가니즈, 비소, 틀루엔); 약물-유발 수면발작 (트리시클릭, 리튬, 코카인, 알콜, 아드레날린, 기관지확장제, 테오필린, 카페인, 스테로이드, 밸프로에이트, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 빙크리스틴); 및 심인성 장애를 포함한다. 임상적 진전은 생리학적 진전, 증진된 생리학적 진전, 본태성 진전 증후군 (전형적 본태성 진전, 원발성 기립성 진전, 및 작업- 및 자세-특이성 진전 포함), 이상긴장성 진전, 파킨슨병 진전, 소뇌 진전, 흄스 진전 (즉, 적색핵 진전), 구개 진전, 신경병증성 진전, 독성 또는 약물-유발 진전, 및 심인성 진전으로 분류될 수 있다. 진전의 다른 형태는 소뇌 진전 또는 의도 진전, 이상긴장성 진전, 본태성 진전, 기립성 진전, 파킨슨병 진전, 생리학적 진전, 심인성 진전 또는 적색핵 진전을 포함한다.

- [0287] 소뇌 진전 또는 의도 진전은 의도적인 운동 후에 발생하는 사지의 느린 광범위한 진전이다. 소뇌 진전은, 예를 들어 종양, 출중, 질환 (예를 들어, 다발성 경화증, 유전성 퇴행성 장애)으로 인한 소뇌 내의 병변 또는 소뇌에 대한 손상에 의해 유발된다.
- [0288] 이상긴장성 진전은, 지속적인 불수의근 수축이 비틀림 및 반복적인 움직임 및/또는 통증성 및 비정상적 체위 또는 자세를 유발하는 운동 장애인 이상긴장증에 이환된 개체에서 발생한다. 이상긴장성 진전은 신체 내의 임의의 근육에 영향을 미칠 수 있다. 이상긴장성 진전은 불규칙적으로 발생하며, 종종 절대 안정에 의해 완화될 수 있다.
- [0289] 본태성 진전 또는 양성 본태성 진전은 진전의 가장 흔한 유형이다. 본태성 진전은 일부에서는 경증이고 비진행성일 수 있으며, 천천히 진행될 수 있는데 신체의 한 측면에서 시작하지만 3년 내에 양 측면에 영향을 미친다. 손은 가장 종종 영향을 받지만, 머리, 음성, 혀, 다리 및 몸통이 또한 수반될 수 있다. 사람이 노화함에 따라, 진전 빈도가 감소될 수 있지만, 중증도가 증가될 수 있다. 고조된 감정, 스트레스, 열, 신체적 소진, 또는 저혈당은 진전을 촉발하고/거나 그의 중증도를 증가시킬 수 있다. 증상은 일반적으로 시간 경과에 따라 진화하며, 발병 후 가시적이면서도 지속성일 수 있다.
- [0290] 기립성 진전은 기립 직후에 다리 및 몸통에서 발생하는 빠른 (예를 들어, 12 Hz 초파) 리듬성 근육 수축을 특징으로 한다. 넓적다리 및 다리에서 경련이 느껴지며, 환자는 한 지점에서 기립하도록 요청된 경우에 제어불가능하게 흔들릴 수 있다. 기립성 진전은 본태성 진전을 갖는 환자에서 발생할 수 있다.
- [0291] 파킨슨병 진전은 운동을 제어하는 뇌 내의 구조에 대한 손상에 의해 유발된다. 파킨슨병 진전은 종종 파킨슨병의 전조이며, 전형적으로 턱, 입술, 다리 및 몸통에도 영향을 미칠 수 있는 손의 "환약말이(pill-rolling)" 행동으로 나타난다. 파킨슨병 진전의 발병은 전형적으로 60세 이후에 시작된다. 운동은 한쪽 사지 또는 신체의 한 측면에서 시작되고, 다른 측면을 포함하도록 진행될 수 있다.
- [0292] 생리학적 진전은 정상 개체에서 발생할 수 있고, 임상 유의성을 갖지 않을 수 있다. 이는 모든 수의근 군에서 나타날 수 있다. 생리학적 진전은 특정 약물, 알콜 금단, 또는 과다활동 갑상선 및 저혈당증을 포함한 의학적 상태에 의해 유발될 수 있다. 진전은 통상적으로 약 10 Hz의 진동수를 갖는다.
- [0293] 심인성 진전 또는 히스테리성 진전은 안정시에 또는 체위 또는 동적 운동 도중에 발생할 수 있다. 심인성 진전을 갖는 환자는 전환 장애 또는 또 다른 정신 질환을 가질 수 있다.
- [0294] 적색핵 진전은 안정시에, 체위시에, 및 의도시에 존재할 수 있는 거칠고 느린 진전을 특징으로 한다. 진전은 중뇌에서의 적핵에 영향을 미치는 상태, 전형적 비통상적 출중과 연관되어 있다.
- [0295] 파킨슨병은 도파민을 생산하는 뇌 내의 신경 세포에 영향을 미친다. 증상은 근육 강직성, 진전, 및 언어 및 보행의 변화를 포함한다. 파킨슨증은 진전, 운동완만, 강직성, 및 체위 불안정성을 특징으로 한다. 파킨슨증은 파킨슨병에서 발견되는 증상들을 공유하지만, 진행성 신경변성 질환이 아니라 증상 복합군이다.
- [0296] 이상긴장증은, 비정상적이며 종종 반복적인 운동 또는 체위를 유발하는 지속적 또는 간헐적 근육 수축을 특징으로 하는 운동 장애이다. 이상긴장성 운동은 패턴화된 비틀림일 수 있으며, 진전성일 수 있다. 이상긴장증은 종종 자발적 행위에 의해 개시 또는 악화되며, 오버플로우 근육 활성화와 연관되어 있다.
- [0297] 무도병은 전형적으로 어깨, 둔부 및 얼굴에 영향을 미치는 갑작스러운 불수의 운동을 특징으로 하는 신경계 장애이다.
- [0298] 헌팅تون병은 뇌 내의 신경 세포가 소모되도록 하는 유전성 질환이다. 증상은 비제어된 운동, 둔함(clumsiness), 및 균형 문제를 포함한다. 헌팅تون병은 걷기, 말하기 및 삼키기를 방해할 수 있다.

- [0299] 운동실조는 신체 운동의 완전한 제어가 상실되는 것을 지칭하고, 손가락, 손, 팔, 다리, 신체, 언어, 및 안구 운동에 영향을 미칠 수 있다.
- [0300] 근간대성경련 및 놀람은, 음향, 촉각, 시각 또는 전정 자극일 수 있는 돌발적인 예상외의 자극에 대한 반응이다.
- [0301] 턱은 통상적으로 돌발적으로 발생되고 짧고 반복적이지만 비-리듬성인 불수의 운동이며, 전형적으로 정상 행동을 모방하고, 종종 정상 활동의 배경에서 벗어나 발생한다. 턱은 운동 또는 음성 턱으로서 분류될 수 있으며, 운동 턱은 운동과 연관되어 있고, 음성 턱은 소리와 연관되어 있다. 턱은 단순 또는 복합으로 특징화될 수 있다. 예를 들어, 단순 운동 턱은 특정한 신체 부분에 한정된 몇 개의 근육만을 수반한다.
- [0302] 투렛 증후군은 다수의 운동 턱 및 적어도 1종의 음성 턱을 특징으로 하는, 소아기에 발생되는 유전성 신경정신 장애이다.
- [0303] 하지 불안 증후군은 안정시에 하지를 움직이고자 하는 압도적인 충동을 특징으로 하는 신경계 감각운동 장애이다.
- [0304] 강직 인간 증후군은 통상적으로 하배부 및 하지에 수반되는 근육의 불수의 통증성 연축 및 강직성을 특징으로 하는 진행성 운동 장애이다. 과도한 요추 과전만을 동반하는 강직-하지 보행이 전형적으로 발생한다. 척추주위 측 근육의 연속 운동 단위 활동에 대한 EMG 기록 상의 특징적인 이상이 전형적으로 관찰된다. 변이형은, 전형적으로 원위 하지 및 발에 영향을 미치는 초점성 강직을 유발하는 "강직-사지 증후군"을 포함한다.
- [0305] 보행 장애는 신경근육, 관절염성, 또는 다른 신체 변화로부터 유발되는 걷는 방식 또는 스타일에서의 이상을 지칭한다. 보행은 비정상적 이동의 원인이 되는 시스템에 따라 분류되며, 편마비성 보행, 양마비성 보행, 신경병증성 보행, 근병증성 보행, 과Kinus 병 보행, 무도병형 보행, 운동실조성 보행, 및 감각 보행을 포함한다.
- [0306] 기분 장애
- [0307] 기분 장애, 예를 들어 임상 우울증, 출산후 우울증 또는 산후 우울증, 주산기 우울증, 비정형 우울증, 멜랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증, 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애, 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격장애, 재발성 단기 우울증, 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 만성 의학적 상태로 인한 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동을 치료하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0308] 임상 우울증은 주요 우울증, 주요 우울 장애 (MDD), 중증 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 및 재발성 우울증으로도 공지되어 있으며, 낮은 자존감 및 일상적인 즐거운 활동에 대한 흥미 또는 기쁨의 상실을 동반하는, 전반적이고 지속적인 저조한 기분을 특징으로 하는 정신 장애를 지칭한다. 임상 우울증을 갖는 일부 사람들은 수면 곤란, 체중 감소, 및 일반적으로 흥분되고 과민한 느낌을 갖는다. 임상 우울증은 개체가 느끼고 생각하고 행동하는 방식에 영향을 미치며, 다양한 정서적 및 신체적 문제를 초래할 수 있다. 임상 우울증을 갖는 개체는 일상 활동을 하기에 곤란할 수 있으며, 개체가 삶을 더 이상 살아갈 가치가 없는 것으로 느끼도록 할 수 있다.
- [0309] 출산후 우울증 (PND)은 산후 우울증 (PPD)으로도 지칭되며, 출산 후 여성에게 이환되는 임상 우울증의 유형을 지칭한다. 증상은 슬픔, 피로, 수면 및 식사 습관의 변화, 감소된 성욕, 울음 삽화, 불안, 및 과민성을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, PND는 치료-저항성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료-저항성 우울증)이다. 일부 실시양태에서, PND는 불응성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 불응성 우울증)이다.
- [0310] 일부 실시양태에서, PND를 갖는 대상체는 임신 동안 우울증 또는 우울증의 증상을 또한 경험하였다. 이러한 우울증은 본원에서 주산기 우울증으로 지칭된다. 한 실시양태에서, 주산기 우울증을 경험한 대상체는 PND를 경험할 위험이 증가된다.
- [0311] 비정형 우울증 (AD)은 기분 반응성 (예를 들어, 역설적 무쾌감증) 및 긍정성, 유의한 체중 증가 또는 증가된 식욕을 특징으로 한다. AD를 앓고 있는 환자는 과도한 수면 또는 졸립 (과다수면), 사지가 무거운 감각, 및 지각된 대인관계 거부에 대한 과민성의 결과로서의 유의한 사회적 장애를 또한 가질 수 있다.
- [0312] 멜랑콜리성 우울증은 대부분의 또는 모든 활동에서의 기쁨의 상실 (무쾌감증), 즐거운 자극에 반응하는 것에 대한 실패, 슬픔 또는 상실감보다 더 현저한 우울한 기분, 과도한 체중 감소, 또는 과도한 죄책감을 특징으로 한다.

- [0313] 정신병적 주요 우울증 (PMD) 또는 정신병적 우울증은 개체가 정신병적 증상 예컨대 망상 및 환각을 경험하는, 특히 멜랑콜리성 성질의 주요 우울 삽화를 지칭한다.
- [0314] 긴장성 우울증은 운동 행동 장애 및 다른 증상을 수반하는 주요 우울증을 지칭한다. 개체는 묵언 및 혼미상태가 될 수 있고, 부동이거나 목적없는 또는 기이한 운동을 나타낸다.
- [0315] 계절성 정동 장애 (SAD)는 개체가 가을 또는 겨울에 오는 우울 삽화의 계절성 패턴을 갖는 계절성 우울증의 유형을 지칭한다.
- [0316] 기분저하증은 동일한 신체적 및 인지 문제가 명백한 단극성 우울증과 관련된 상태를 지칭한다. 이들은 중증이 아니며, 더 장기간 (예를 들어, 적어도 2년) 지속되는 경향이 있다.
- [0317] 이중 우울증은 적어도 2년 동안 지속되고 주요 우울증의 기간이 간간이 끼어드는 매우 우울한 기분 (기분저하증)을 지칭한다.
- [0318] 우울성 인격 장애 (DPD)는 우울 양상을 갖는 인격 장애를 지칭한다.
- [0319] 재발성 단기 우울증 (RBD)은, 개체가 1개월에 약 1회의 우울 삽화를 가지며 각각의 삽화가 2주 이하, 전형적으로 2-3일 미만 지속되는 것인 상태를 지칭한다.
- [0320] 경도 우울 장애 또는 경도 우울증은 적어도 2종의 증상이 2주 동안 존재하는 우울증을 지칭한다.
- [0321] 양극성 장애 또는 조울 장애는 감정의 고조 (조증 또는 경조증) 및 저조 (우울증)를 포함한 극단적인 기분 동요를 유발한다. 조증 기간 동안 개체는 비정상적으로 행복하거나, 활기차거나 또는 과민한 느낌을 갖거나 이러한 행동을 할 수 있다. 이들은 종종 결과를 거의 고려하지 않고 의사 결정을 제대로 하지 못하게 된다. 수면 욕구가 통상적으로 감소한다. 우울증 기간 동안 울고, 다른 사람과 눈을 잘 맞추지 못하고, 삶에 대한 부정적 견해를 가질 수 있다. 이러한 장애를 갖는 사람에서의 자살 위험은 20년 동안 6%보다 훨씬 더 많이 높고, 자해는 30-40%로 발생한다. 다른 정신 건강 문제, 예컨대 불안 장애 및 물질 사용 장애는 흔히 양극성 장애와 연관된다.
- [0322] 만성 의학적 상태로 인한 우울증은 만성 의학적 상태 예컨대 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스로 인한 우울증을 지칭한다.
- [0323] 치료-저항성 우울증은 개체가 우울증에 대해 치료받았으나 증상이 개선되지 않은 상태를 지칭한다. 예를 들어, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체의 경우에는 항우울제 또는 심리 상담 (정신요법)이 우울증 증상을 경감시키지 못한다. 일부 경우에, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체에서는 증상이 개선되더라도 복귀된다. 불응성 우울증은 삼환계 항우울제, MAOI, SSRI, 및 이중 및 삼중 흡수 억제제 및/또는 불안완화제 약물을 포함한 표준 약리학적 치료, 뿐만 아니라 비-약리학적 치료 (예를 들어, 정신요법, 전기경련 요법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개자기 자극)에 대해 저항성인 우울증을 앓고 있는 환자에서 발생한다.
- [0324] 자살경향성, 자살 관념, 자살 행동은 개체가 자살하려는 경향을 지칭한다. 자살 관념은 자살에 대한 생각 또는 비통상적인 집착에 관한 것이다. 자살 관념의 범위는 매우 넓으며, 예를 들어 잠깐의 생각에서부터 광범위한 생각, 상세한 계획, 역할 수행, 불완전한 시도에 이른다. 증상은 자살에 대해 말하는 것, 자살 수단을 구하는 것, 사회적 접촉으로부터 회피하는 것, 죽음에 대해 집착하는 것, 특정 상황에 대해 갇혀있거나 희망없는 것으로 느끼는 것, 알콜 또는 약물의 사용이 증가하는 것, 위험하거나 자기-파괴적인 일들을 행하는 것, 사람들에게 다시 보지 못할 것처럼 작별을 고하는 것을 포함한다.
- [0325] 우울증의 증상은 지속적인 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 절망, 비관, 무가치, 낮은 활력, 안절부절, 수면 곤란, 불면, 과민성, 피로, 운동 문제, 즐거운 활동 또는 취미에 대한 흥미의 상실, 집중력 상실, 활력 상실, 부족한 자존감, 긍정적 생각 또는 계획의 부재, 과도한 수면, 과식, 식욕 상실, 불면증, 자해, 자살 생각, 및 자살 시도를 포함한다. 증상의 존재, 중증도, 빈도 및 지속기간은 사례별로 달라질 수 있다. 우울증의 증상 및 그의 완화는 의사 또는 심리학자에 의해 (예를 들어, 정신 상태 검사에 의해) 확인될 수 있다.
- [0326] 불안 장애
- [0327] 불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 불안 장애는 비정상적 및 병리학적 공포 및 불안의 여러 다양한 형태를 포괄하는 포괄적 용어이다. 현행 정신과 진단 기준은 매우 다양한 불안 장애를 인식하고 있다.
- [0328] 범불안 장애는 어느 하나의 대상 또는 상황에 집중하지 못하는 장기-지속성 불안을 특징으로 하는 흔한 만성 장

애이다. 범불안을 앓고 있는 환자는 비-특이적 지속적 공포 및 걱정을 경험하며, 일상 사항을 지나치게 걱정하게 된다. 범불안 장애는 노인에게 이환되는 가장 흔한 불안 장애이다.

[0329] 공황 장애에서, 사람은 종종 진전, 동요, 혼동, 어지럼증, 오심, 호흡 곤란에 의해 나타나는 강한 두려움 및 염려의 짙은 발작으로 고생한다. 갑자기 발생하고 10분 미만 내에 절정에 이르는 공포 또는 불쾌감으로서 APA에 의해 정의되는 이들 공황 발작은 수시간 동안 지속될 수 있고, 스트레스, 공포 또는 심지어 운동에 의해 촉발될 수 있으며; 구체적 원인이 항상 분명하지는 않다. 재발성의 갑작스러운 공황 발작 이외에, 공황 장애의 진단은 또한 상기 발작이 만성적인 결과: 발작의 잠재적 결과에 대한 우려, 미래 발작의 지속적 공포 또는 발작과 관련된 행동의 상당한 변화를 가지고 있을 것을 요구한다. 따라서, 공황 장애를 앓고 있는 사람은 특정한 공황 삽화를 훨씬 벗어난 증상을 경험한다. 종종, 심박동의 정상적인 변화도 공황 환자에 의해 인지되면, 환자가 자신의 심장에 문제가 있다고 생각하게 하거나 또는 또 다른 공황 발작을 가질 것이라고 생각하게 한다. 일부 경우에, 신체 기능에 대한 의식의 고조 (과다각성)가 공황 발작 동안 발생하며, 여기서 임의의 지각되는 생리학적 변화는 가능한 생명 위협 질병 (즉, 극단적인 심기증)으로서 해석된다.

[0330] 강박 장애는 주로 반복적 강박사고 (고통적, 지속적 및 침투적 사고 또는 이미지) 및 강박행위 (특정 행동 또는 의식을 수행하려는 욕구)를 특징으로 하는 불안 장애의 유형이다. OCD 사고 패턴은, 실제로는 존재하지 않는 인과 관계에서의 신념을 수반한다는 점에서, 미신에 비유될 수 있다. 종종, 과정은 전적으로 비논리적이며; 예를 들어, 임박한 피해에 대한 강박사고를 완화시키기 위해 특정 패턴으로 겪는 강박행위가 사용될 수 있다. 또한 다수의 경우에, 강박행위는 전적으로 설명불가능하며, 단순하게는 신경파민에 의해 촉발되는 의식을 완성시키려는 욕구이다. 소수의 경우에, OCD 환자는 어떠한 명백한 강박행위 없이 강박사고만을 경험할 수도 있으며; 훨씬 더 적은 수의 환자는 단지 강박행위만을 경험한다.

[0331] 불안 장애의 가장 큰 단일 카테고리는 특정한 자극 또는 상황에 의해 공포 및 불안이 촉발되는 모든 경우를 포함한 공포증 카테고리이다. 환자는 전형적으로 동물에서부터 장소 내지는 체액에 이르는 임의의 것일 수 있는 그의 두려움의 대상을 대면하는 것으로부터의 괴로운 결과를 예상한다.

[0332] 외상후 스트레스 장애 또는 PTSD는 외상 경험으로부터 발생하는 불안 장애이다. 외상후 스트레스는 극단적인 상황, 예컨대 싸움, 강간, 인질극 상황, 또는 심지어 중대 사고로부터 유발될 수 있다. 이는 또한 중증 스트레스원에 대한 장기간 (만성) 노출로부터 발생할 수 있으며, 예를 들어 개별 전투는 견뎌내지만 연속적인 싸움에 대응할 수 없는 군인이 그러하다. 흔한 증상은 플래쉬백, 회피성 행동 및 우울증을 포함한다.

[0333] 간질

[0334] 간질은 시간 경과에 따라 반복되는 발작을 특징으로 하는 뇌 장애이다. 간질의 유형은 전신 간질, 예를 들어 소아기 결신 간질, 소아 근간대성 간질, 각성시 대발작을 갖는 간질, 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 부분 간질, 예를 들어 측두엽 간질, 전두엽 간질, 소아기의 양성 초점성 간질을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0335] 간질발생

[0336] 간질발생은 정상 뇌가 간질 (발작이 발생하는 만성 상태)를 일으키는 점진적 과정이다. 간질발생은 초기 발작 (예를 들면, 간질 지속상태)에 의해 유발된 뉴런 손상으로부터 초래된다.

[0337] 간질 지속상태 (SE)

[0338] 간질 지속상태 (SE)는, 예를 들어 경련성 간질 지속상태, 예를 들어 조기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태; 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 전신 간질 지속상태, 복합 부분 간질 지속상태; 전신 주기성 간질양 뇌파; 및 주기성 편측 간질양 뇌파를 포함할 수 있다. 경련성 간질 지속상태는 경련성 간질성 발작 지속상태의 존재를 특징으로 하며, 초기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태를 포함할 수 있다. 초기 간질 지속상태는 1차 요법으로 치료된다. 확립된 간질 지속상태는 1차 요법으로의 치료에도 불구하고 지속되는 간질성 발작 지속상태를 특징으로 하며, 2차 요법이 투여된다. 불응성 간질 지속상태는 1차 및 2차 요법으로의 치료에도 불구하고 지속되는 간질성 발작 지속상태를 특징으로 하며, 전신 마취제가 일반적으로 투여된다. 초불응성 간질 지속상태는 1차 요법, 2차 요법 및 24시간 이상 동안의 전신 마취제로의 치료에도 불구하고 지속되는 간질성 발작 지속상태를 특징으로 한다.

[0339] 비-경련성 간질 지속상태는, 예를 들어 초점성 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 복합 부분 비-경련성 간질

지속상태, 단순 부분 비-경련성 간질 지속상태, 비정형적 비-경련성 간질 지속상태; 전신 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 후기 발병 결신 비-경련성 간질 지속상태, 비정형 결신 비-경련성 간질 지속상태, 또는 정형 결신 비-경련성 간질 지속상태를 포함할 수 있다.

[0340] 발작

발작은 뇌에서의 비정상적 전기 활성의 삽화 후에 발생하는 신체적 소견 또는 행동 변화이다. 용어 "발작"은 종종 "경련"과 상호교환가능하게 사용된다. 경련은 사람의 신체가 급격하고 제어불가능하게 흔들리는 경우이다. 경련 동안, 사람의 근육은 반복적으로 수축 및 이완된다.

[0342] 행동 및 뇌 활성의 유형을 기반으로, 발작은 2종의 광범위한 카테고리로 나뉘어진다: 전신 또는 부분 (또한 국부 또는 초점으로 지칭됨). 발작의 유형을 분류하는 것은 환자가 간질에 걸렸는지의 여부를 의사가 진단하는 것을 돋는다.

[0343] 전신 발작은 전체 뇌 전반에 걸쳐 전기 임펄스에 의해 유발되는 반면에, 부분 발작은 뇌의 상대적으로 작은 부분에서의 전기 임펄스에 의해 (적어도 초기에) 유발된다. 발작을 일으키는 뇌의 부분은 때때로 초점으로 칭해진다.

[0344] 전신 발작의 6종의 유형이 존재한다. 가장 흔하고 극적인, 따라서 가장 널리 공지되어 있는 것은 대발작으로도 불리는 전신 경련이다. 이러한 유형의 발작에서, 환자는 의식을 상실하고 통상적으로 쓰러진다. 의식 상실에 있어서, 30 내지 60초 동안의 전신 강직 (발작의 "긴장" 기로 칭함), 이어서 30 내지 60초 동안의 격렬한 떨림 ("간대" 기)이 후속하며, 그 후 환자는 깊은 잠에 빠진다 ("발작후" 또는 발작-후 기). 대발작 동안, 상해 및 사고, 예컨대 교설벽 및 요실금이 발생할 수 있다.

[0345] 결신 발작은 증상이 거의 또는 전혀 없는 단기 의식 상실 (단지 몇 초)을 유발한다. 환자, 매우 종종 아동은 전형적으로 활동을 중단하고 명하게 응시한다. 이를 발작은 갑자기 시작 및 종료되며, 1일 수회 발생할 수 있다. 환자는 "놓친 시간"을 인지할 수 있는 것을 제외하고는, 통상적으로 발작이 있었음을 인지하지 못한다.

[0346] 근간대성 발작은 통상적으로 신체의 양 측면 상의 산발성 떨림으로 이루어진다. 환자는 때때로 떨림을 단기 전기 충격으로도 설명한다. 격렬한 경우, 이를 발작은 물체를 떨어뜨리거나 또는 볼수의적으로 던지는 것을 유발할 수 있다.

[0347] 간대성 발작은 신체의 양 측면을 동시에 수반하는 반복적인 리듬성 떨림이다.

[0348] 긴장성 발작은 근육 강직을 특징으로 한다.

[0349] 무긴장성 발작은, 특히 팔 및 다리에서의 근긴장도의 돌발적이고 전반적인 상실로 이루어지며, 이는 종종 넘어짐을 유발한다.

[0350] 본원에 기재된 발작은 간질성 발작; 급성 반복 발작; 군발성 발작; 연속 발작; 지속 발작; 장기 발작; 재발성 발작; 간질 지속상태 발작, 예를 들어 불응성 경련성 간질 지속상태, 비-경련성 간질 지속상태 발작; 불응성 발작; 근간대성 발작; 긴장성 발작; 긴장성-간대성 발작; 단순 부분 발작; 복합 부분 발작; 속발성 전신 발작; 비정형 결신 발작; 결신 발작; 무긴장성 발작; 양성 롤란딕 발작; 열성 발작; 정서적 발작; 초점성 발작; 홍소 발작; 전신 개시 발작; 영아 연축; 책은 발작; 광범성 양측성 근간대성경련 발작; 다초점성 발작; 신생아 발병 발작; 야간 발작; 후두엽 발작; 외상후 발작; 비정형적 발작; 실반 발작; 시각 반사 발작; 또는 금단 발작을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 발작은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 결절성 경화증 복합증, 레트 증후군 또는 PCDH19 여성 소아 간질과 연관된 전신 발작이다.

[0351] 실시예

[0352] 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로도 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 하기 합성 실시예에서, 반응 순서 내의 실험 절차의 기재는 숫자로 나타낸 순서로 열거된다.

[0353] 일부 경우에, 본원에 배정된 입체화학 (예를 들어, 스테로이드의 C22 위치에 대한 "R" 또는 "S"의 배정)은 임시로 (예를 들어, 무작위로) 배정될 수 있다. 예를 들어, C22 위치는 절대 배위가 "S"인 경우에 "R" 배위로 그려질 수 있다. 또한 C22 위치는 절대 배위가 "R"인 경우에 "S" 배위로 그려질 수 있다. 이러한 임의적인 지정은 화합물 7, 13, 14, 18, 19, 22, 25, 27, 31, 37, 41, 50, 55, 60, 63, 66, 68, 73, 79, 86, 89, 91 및 99에

적용된다.

[0354] 물질 및 방법

본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정한 반응물 또는 용매에 따라 변경될 수 있으나, 이러한 조건은 상용 최적화에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

추가적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정 관능기가 바람직하지 않는 반응을 겪는 것을 방지하기 위해, 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 관능기에 대한 적합한 보호기의 선택 뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 그의 도입 및 제거는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991], 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

본원에 제공된 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 단리 및 정제될 수 있다. 이러한 절차는 재결정화, 칼럼 크로마토그래피, HPLC, 또는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 포함한다 (그러나 이에 제한되지는 않는다). 하기 반응식은 본원에 열거된 대표적인 옥시스테롤의 제조에 관하여 상세하게 제시한다. 본원에 제공된 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되거나 또는 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다. 본원에 제공된 거울상이성질체/부분입체이성질체의 분리/정제에 사용하기 위해 입수가능한 예시적인 키랄 칼럼은 키랄팩(CHIRALPAK)® AD-10, 키랄셀(CHIRALCEL)® OB, 키랄셀® OB-H, 키랄셀® OD, 키랄셀® OD-H, 키랄셀® OF, 키랄셀® OG, 키랄셀® OJ 및 키랄셀® OK를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

정제용 HPLC에 대한 예시적인 일반적 방법: 칼럼: 워터스 알브릿지(Waters RBridge) 프렙 10 μm C18, 19*250 mm. 이동상: 아세토니트릴, 물 (NH_4HCO_3) (30 L 물, 24 g NH_4HCO_3 , 30 mL $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$). 유량: 25 mL/분.

분석용 HPLC에 대한 예시적인 일반적 방법: 이동상: A: 물 (10 mM NH_4HCO_3), B: 아세토니트릴 구배: 1.6 또는 2 분 내 5%-95% B 유량: 1.8 또는 2 mL/분; 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 4.6*50mm, 3.5 μm , 45°C.

[0360] NMDA 조정

발현된 NMDA 수용체를 자동 패치-클램프 시스템을 사용하여 평가하는, 포유동물 세포에서의 NMDA 강화는 하기 기재된 바와 같은 화합물의 NAM 활성을 결정하는데 사용될 수 있다. 전세포 패치-클램프가 하기 기재된 바와 같은 화합물의 PAM 활성을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0362] 자동화 패치-클램프 시스템 (큐패치(QPatch) HTX):

본 연구에서, GRIN1/2A 하위유형의 글루타메이트-활성화 채널로 안정하게 형질감염된 HEK 293 세포를 최대 미만의 NMDA 농도 (300 μM NMDA, 8 μM 글리신과 공동-적용)와 함께 사용하여 시험 화합물의 음성 알로스테릭 조정을 조사할 것이다. 이 방법으로 수득된 퍼센트 강화 결과는 표 1에 제시된다.

[0364] 세포 배양

일반적으로, 세포는 약 80% 내지 90%의 전면생장률로 계대배양될 것이다. 전기생리학적 측정을 위해 세포는 배양 완전 배지를 함유하는 멸균 배양 플라스크로부터 약 80% 내지 90%의 전면생장률에서 수거될 것이다. 세포는 PBS 중 혼탁액으로서 큐패치 16X 또는 큐패치 HTX 시스템으로 원심분리기/세척기로 직접 옮겨질 것이다.

표준 실험실 조건: 세포는 37°C에서, 5% CO_2 (상대 습도 약 95%)를 함유하는 가습 분위기에서 인큐베이션될 것이다.

배양 배지: 세포는 10% 태아 소 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신 용액, 및 50 μM AP-5 차단제로 보충된 둘째 코 변형 이글 배지 및 영양 혼합물 F-12의 1:1 혼합물 (D-MEM/F-12 1x, 액체, L-글루타민 함유)을 함유하는 멸균 배양 플라스크에서 계속 유지될 것이고, 계대배양될 것이다.

항생제: 상기 제시된 바와 같은 완전 배지는 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 히그로마이신, 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 블라스티시딘 및 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 퓨로마이신으로 보충된다.

발현의 유도: 실험 시작 24시간 전에 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 테트라시클린이 첨가된다.

[0370] 용량 제제

[0371] 용량 수준은 공급된 그대로의 시험 화합물의 관점의 것이다. 비히클은 10 mM의 원액 농도를 달성하기 위해 첨가될 것이다 (-10°C 내지 -30°C에서 저장). 1.0 mM의 추가의 원액이 DMSO 중에서 제조될 것이다. 원액 용법의 세부사항 (해동, 용량 제제)은 미가공 데이터에 보고될 것이다. 원액 용법의 시간 주기는 보고서에 상술될 것이다.

[0372] 시험 화합물 농도

[0373] 용량 수준은 공급된 그대로의 시험 화합물의 관점의 것이다. 비히클은 10 mM의 원액 농도를 달성하기 위해 첨가될 것이다 (-10°C 내지 -30°C에서 저장). 1.0 mM의 추가의 원액이 DMSO 중에서 제조될 것이다. 원액 용법의 세부사항 (해동, 용량 제제)은 미가공 데이터에 보고될 것이다. 원액 용법의 시간 주기는 보고서에 상술될 것이다.

[0374] 1.0 μM의 1종의 시험 농도가 시험될 것이다.

[0375] 모든 시험 용액은 전기생리학적 실험 직전에 원액을 Mg-무함유 배스 용액만으로 또는 NMDA (300 μM) 및 글리신 (8.0 μM)을 함유하는 Mg-무함유 배스 용액으로 희석하는 것에 의해 제조될 것이고, 사용 중일 때 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 0.1% DMSO가 비히클로서 사용될 것이다.

[0376] 제조 빈도: 각각의 시험 농도에 대해, 새로운 시험 화합물 용액이 매일 제조될 것이다.

[0377] 용량 제제의 안정성: 모든 제조 시간이 미가공 데이터에 보고될 것이다. 시험 화합물의 불안정성에 관한 임의의 관찰사항이 미가공 데이터에 언급될 것이다.

[0378] 용량 제제의 저장: 실험 당일, 용량 제제는 사용 중일 때 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다.

[0379] 배스 용액

[0380] 실험을 준비하는 경우 및 기가-옴-밀봉을 형성하는 경우, 하기 표준 배스 용액이 사용될 것이다:

[0381] 염화나트륨: 137 mM; 염화칼륨: 4 mM; 염화칼슘: 1.8 mM; 염화마그네슘: 1 mM; HEPES: 10 mM; D-글루코스: 10 mM; 크레모포르: 0.02%; pH (NaOH): 7.4

[0382] 1x 배스 용액은, 적어도 7일마다 글루코스 무함유 10x 배스 용액 및 100x 글루코스 용액을 물로 희석하는 것에 의해 제조될 것이다. 둘 다의 원액을 본 연구의 실험 시작 전에 제조하여 1°C 내지 9°C (10x 배스 용액) 또는 -10°C 내지 -30°C (100x 글루코스 용액)에서 저장하였다. 실험에 사용된 배스 용액(들)의 배치 번호(들)는 미가공 데이터에 보고될 것이다. 사용 중일 때, 1x 배스 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 사용 중이 아닐 때, 1x 배스 용액은 1°C 내지 9°C에서 저장될 것이다.

[0383] 기가-밀봉이 형성된 후, 하기 Mg-무함유 배스 용액이 사용될 것이다:

[0384] 염화나트륨: 137 mM; 염화칼륨: 4 mM; 염화칼슘: 2.8 mM; HEPES: 10 mM; D-글루코스: 10 mM; 크레모포르: 0.02%; pH (NaOH): 7.4

[0385] 이러한 Mg-무함유 배스 용액은 1x 용액으로서 제조될 것이고, 1°C 내지 9°C에서 저장될 것이다. 이는 적어도 10일마다 새로이 제조될 것이다.

[0386] 세포내 용액

[0387] 1x 세포내 용액은, 본 연구의 실험 시작 전에 제조되고 분취되어 -10°C 내지 -30°C에서 저장된, 동결된 1x 세포내 용액으로부터 매일 해동될 것이다. 사용 중일 때, 1x 세포내 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 나머지 1x 세포내 용액은 냉장고 (1°C 내지 9°C)에서 저장될 것이다. 1x 세포내 용액은 하기 약술된 성분을 포함할 것이다:

[0388] 염화칼륨: 130 mM; 염화마그네슘: 1 mM; Mg-ATP: 5 mM; HEPES: 10 mM; EGTA: 5 mM; pH (KOH): 7.2

[0389] 세포 처리

[0390] 본 연구를 위해, 세포는 NMDA/글리신, 시험 화합물 또는 시험 화합물/NMDA/글리신에 의해 계속 관류될 것이다.

[0391] 모든 경우에, 적용 사이에는 시험 화합물에 의한 적어도 30-초 예비세척 단계가 수행될 것이다. 세부사항에 대해서는 하기 표 A를 참조한다.

[0392] 각각의 실험 유형은 적어도 n=3의 단리된 세포에서 분석될 것이다. NMDA 및 글리신 원액은 본 연구의 실험 시작 전에 제조되어 실험일까지 동결 저장될 것이다 (-10°C 내지 -30°C). 전기생리학적 실험 직전에, 동결된 원액이 해동되고 희석될 것이다.

[0393] 대조군: NMDA 수용체의 성공적인 발현을 보증하기 위해, 비히클 (0.1% DMSO) 및 D-(+)-2-아미노-5-포스포노펜탄산 (AP-5) (100 μM)의 효과가 2주마다 3개의 세포에서 측정될 것이다.

[0394] AP-5의 50 mM 원액을 본 연구의 실험 시작 전에 제조하고, 분취하고, 실험일까지 동결 저장하였다 (-10°C 내지 -30°C). 전기생리학적 실험 직전에, 동결된 원액이 해동되고, 이어서 100 μM의 최종 관류 농도를 수득하기 위해 NMDA (300 μM) 및 글리신 (8.0 μM)을 함유하는 Mg-무함유 배스 용액 중에 희석될 것이다.

[0395] 실험 절차

[0396] 세포를 무혈청 배지 중 혼탁액으로서 큐페치 HTX 시스템으로 옮기고, 실험 동안 세포 저장 탱크 / 교반기 내에 유지시켰다. 세포내 용액을 포함한 세포에 적용되는 모든 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다.

[0397] 밀봉 공정 동안 상기 기재된 표준 배스 용액이 사용될 것이다. 피펫 용액을 포함한 세포에 적용되는 모든 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 패치 전극과 형질감염된 개별 HEK293 세포 사이에서의 기가옴 밀봉의 형성 후, 오직 Mg-무함유 배스 용액만이 관류될 것이고, 세포 막은 세포 내부로의 전기적 접근을 보증하기 위해 파괴될 것이다 (전-세포 패치-구성). 내향 전류는 패치-클램핑된 세포에의 5초 동안의 300 μM NMDA (및 8.0 μM 글리신)의 적용 시 측정될 것이다. 전체 실험 동안 세포는 -80 mV의 유지 전위에서 전압-클램핑될 것이다.

[0398] 시험 화합물의 분석을 위해, NMDA 수용체는 하기 기재된 300 μM NMDA 및 8.0 μM 글리신 및 시험 화합물 조합에 의해 자극될 것이다. 시험 화합물에 의한 30-초 예비세척 단계가 적용 사이에 수행될 것이다.

[0399] 표 A: 적용 프로토콜; 시험 화합물의 사용 의존성

적용 번호	지속시간 (s)	적용
1	4	NMDA / 글리신
2	30	배스
3	4	NMDA / 글리신
2회 반복		
4	30	1 μM 시험 화합물
5	4	1 μM 시험 화합물 + NMDA / 글리신
6회 반복		
6	30	배스
7	4	NMDA / 글리신
2회 반복		

[0400]

[0401]

표 B: 적용 프로토콜; 대조군 실험

적용 번호	지속시간 (s)	적용
1	4	NMDA / 글리신
2	30	배스
3	4	NMDA / 글리신
2회 반복		
4	30	배스
5	4	NMDA / 글리신
6회 반복		
6	30	배스
7	4	NMDA / 글리신 + 100 μM AP-5
2회 반복		

[0402]

포유동물 세포 (이온웍스 바라쿠다 (IWB))의 전-세포 패치 클램프

[0404]

전-세포 패치-클램프 기술을 사용하여, 포유동물 세포에서 발현되는 GluN1/GluN2A 및 GluN2B 글루타메이트 수용체에 대한 시험 화합물의 활성을 양성 알로스테릭 조정하는 효과를 조사하였다. EC₅₀ 및 E_{max} 데이터는 표 1에 제시된다.

[0405]

HEK293 세포를 아데노바이러스 5 DNA로 형질전환시키고 인간 GRIN1/GRIN2A 유전자를 코딩하는 cDNA로 형질감염시켰다. 발현 플라스미드에 혼입된 G418 및 제오신-저항 유전자 및 배지 중 G418 및 제오신으로 유지된 선택 압력을 사용하여 안정한 형질감염체를 선택하였다. 세포를 10% 태아 소 혈청, 100 μg/ml 페니실린 G 나트륨, 100 μg/ml 스트렙토마이신 슬레이트, 100 μg/ml 제오신, 5 μg/ml 블라스티시딘 및 500 μg/ml G418로 보충된 둘 베코 변형 이글 배지/영양 혼합물 (D-MEM/F-12)에서 배양하였다.

[0406]

시험 물품 효과는 8-지점 농도-반응 포맷 (4회 반복 웰/농도)으로 평가하였다. 모든 시험 및 대조 용액은 0.3% DMSO 및 0.01% 콜리포르® EL (C5135, 시그마)을 함유하였다. 시험 물품 제제를 자동화 액체 취급 시스템 (사이클론 ALH3000, 캘리파 라이프사이언시스)을 사용하여 384-웰 화합물 플레이트에 로딩하였다. 측정은 하기 절차에 따라 이온 웍스 바라쿠다 플랫폼을 사용하여 수행하였다:

[0407]

전기생리학적 절차:

[0408]

a) 세포내 용액 (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. CsOH를 사용하여 pH 7.2로 조정한다.

[0409]

b) 세포외 용액, HB-PS (조성, mM 단위): NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl₂, 5; HEPES, 10; 글루코스, 10; pH는 NaOH에 의해 7.4로 조정됨 (사용시까지 냉장됨).

[0410]

c) 유지 전위: -70 mV, 효능제/PAM 적용 동안 전위: -40 mV.

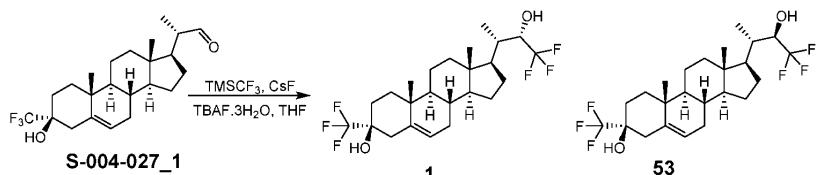
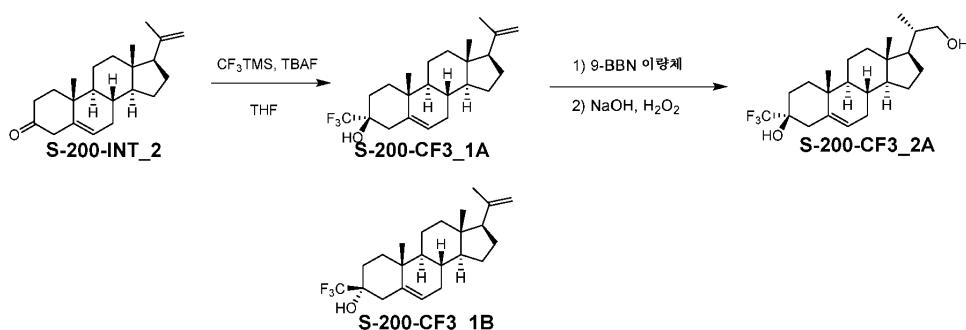
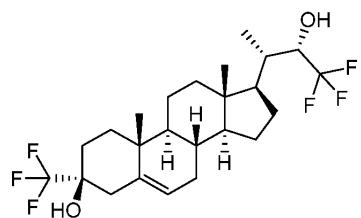
[0411]

기록 절차:

[0412]

a) 세포외 완충제를 PPC 플레이트 웰 내로 로딩할 것이다 (웰당 11 μL). 세포 혼탁액을 PPC 평면 전극의 웰 내로 피펫팅할 것이다 (웰당 9 μL).

- [0413] b) 전-세포 기록 구성을, 온-보드 패치 클램프 증폭기에 의해 막 전류를 기록하면서 패치 천공을 통해 확립할 것이다.
- [0414] c) 2가지 기록 (스캔)이 수행될 것이다. 제1은, 시험 물품 단독의 사전-적용 동안 (사전-적용 기간 - 5분) 및 제2는, 시험 물품의 양성 조정 효과를 검출하기 위한 시험 물품 및 효능제 (EC_{20} L-글루타메이트 및 $30 \mu\text{M}$ 글리신) 공동-적용 동안.
- [0415] 시험 물품 투여: 제1 사전-적용은 $20 \mu\text{L}$ 의 2X 농축 시험 물품 용액의 첨가로 이루어지고, 제2는, $10 \mu\text{L}/\text{s}$ 로의 $20 \mu\text{L}$ 의 1X 농축 시험 물품 및 효능제의 첨가 (2초의 총 적용 시간)로 이루어질 것이다.
- [0416] 채널에 대한 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)의 강화 효과
- [0417] 채널에 대한 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)의 강화 효과는 하기와 같이 계산될 것이고:
- [0418] % 활성화 = $(I_{\text{PAM}} / I_{\text{EC}10-30}) \times 100\% - 100\%$
- [0419] 여기서 I_{PAM} 은 다양한 농도의 시험 물품의 존재 하에서의 L-글루타메이트 EC_{10-30} - 도출된 전류일 것이고, $I_{\text{EC}20}$ 은 L-글루타메이트 EC_{20} 에 의해 도출된 평균 전류일 것이다.
- [0420] PAM 농도-반응 데이터는 하기 형태의 방정식에 피팅될 것이고:
- [0421] % 활성화 = % L-글루타메이트 $\text{EC}_{20} + \{(\% \text{MAX} - \% \text{L-글루타메이트 } \text{EC}_{20}) / [1 + ([\text{시험}] / \text{EC}_{50})^N]\}$,
- [0422] 여기서 [시험]은 PAM (시험 물품)의 농도일 것이고, EC_{50} 은 반수-최대 활성화를 생성하는 PAM의 농도일 것이고, N은 힐 계수일 것이고, % L-글루타메이트 EC_{20} 은 L-글루타메이트 EC_{20} 에 의해 도출된 전류의 백분율일 것이고, % MAX는 L-글루타메이트 EC_{20} 에 의해 공동-허용된 PAM의 최고 용량에 의해 활성화된 전류의 백분율이고, % 활성화는 각각의 PAM 농도에서 L-글루타메이트 EC_{10-30} 에 의해 도출된 전류의 백분율일 것이다.
- [0423] 유발된 전류의 최대 진폭이 측정되고, 피크 전류 진폭 (PCA)으로 정의된다.
- [0424] 약어
- [0425] PCC: 피리디늄 클로로크로메이트; t-BuOK: 포타슘 tert-부톡시드; 9-BBN: 9-보라비시클로[3.3.1]노난; Pd(t-Bu₃P)₂: 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0); AcCl: 아세틸 클로라이드; i-PrMgCl: 이소프로필마그네슘 클로라이드; TBSCl: tert-부틸(클로로)디메틸실란; (i-PrO)₄Ti: 티타늄 테트라이소프로포시드; BHT: 2,6-디-t-부틸-4-메틸페녹시드; Me: 메틸; i-Pr: 이소-프로필; t-Bu: tert-부틸; Ph: 페닐; Et: 에틸; Bz: 벤조일; BzCl: 벤조일 클로라이드; CsF: 플루오린화세슘; DCC: 디시클로헥실카르보디이미드; DCM: 디클로로메탄; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; DMP: 데스-마르틴 페아이오디난; EtMgBr: 에틸마그네슘 브로마이드; EtOAc: 에틸 아세테이트; TEA: 트리에틸아민; AlaOH: 알라닌; Boc: t-부톡시카르보닐; Py: 피리딘; TBAF: 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드; THF: 테트라하이드로푸란; TBS: t-부틸디메틸실릴; TMS: 트리메틸실릴; TMSCF₃: (트리플루오로메틸)트리메틸실란; Ts: p-톨루엔су포닐; Bu: 부틸; Ti(OiPr)₄: 테트라이소프로포시티타늄; LAH: 수소화알루미늄리튬; LDA: 리튬 디이소프로필아미드; LiOH·H₂O: 수산화리튬 수화물; MAD: 메틸 알루미늄 비스(2,6-디-t-부틸-4-메틸페녹시드); MeCN: 아세토니트릴; NBS: N-브로모숙신이미드; Na₂SO₄: 황산나트륨; Na₂S₂O₃: 티오황산나트륨; PE: 석유에테르; MeCN: 아세토니트릴; MeOH: 메탄올; Boc: t-부톡시카르보닐; MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르; DIAD: 디이소프로필 아조디카르복실레이트; sat.: 포화; aq.: 수성; hr/hrs: 시간/시간; min/mins: 분/분.
- [0426] 실시예 1: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올(1)의 합성



[0427]

[0428]

1. THF (100 mL) 중 TBAF (3.04 mL, THF 중 1 M, 3.04 mmol, 알드리치(Aldrich))의 용액에 TMSCF_3 (25.8 g, 182 mmol)을 첨가한 다음, THF (100 mL) 중 S-200-INT-2 (19 g, 60.8 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 TBAF (200 mL, THF 중 1 M, 200 mmol, 내부)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 NH_4Cl (100 mL, 포화, 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물에 PE/EtOAc (400 mL, 1:1)를 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 이를 다른 두 배치 (S200-INT-2의 2 x 10 g)와 합하였다. 합한 유기 층을 물 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 DCM (150 mL) 중에 용해시키고, PE (750 mL)로 희석하였다. 용액을 실리카 겔 칼럼 (500 g, 100~200 메쉬)에 붕고, PE:DCM:EtOAc = 5:1:0.05에서 5:1:0.1로 용리시켜 S200-CF3_1B (12 g, 70% 순도, 오일로서의 17% 수율) 및 불순한 S200-CF3_1A를 수득하였다. 불순물을 MeCN (250 mL)으로부터 재결정화시켜 S200-CF3_1A (6.5 g)를 고체로서 수득하였다. 여과된 형태 MeCN을 실리카 겔 칼럼 (PE:DCM:EtOAc = 50:1:1에서 20:1:1)에 의해 정제하여 조 물질을 수득하였으며, 이를 MeCN (20 mL)으로부터 재결정화하여 S-200-CF3_1A (1 g, 16% 총 수율)를 고체로서 수득하였다.

[0429]

주: 200-CF3_1A 및 200-CF3_1B를 $^3\text{JH, CF}_3$ (FDICS)로부터 확인하였다. (*J. Org. Chem.* 2015, 80, 1754.)

[0430]

S-200-CF3_1A:

[0431]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43–5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H); 2.49 (s, 2H); 2.11–1.97 (m, 4H), 1.95–1.32 (m, 14H), 1.30–0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).

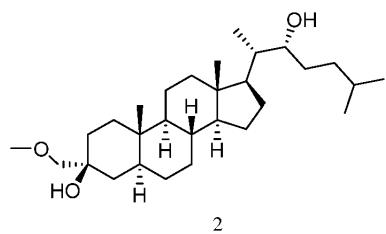
[0432]

S-200-CF3_1B:

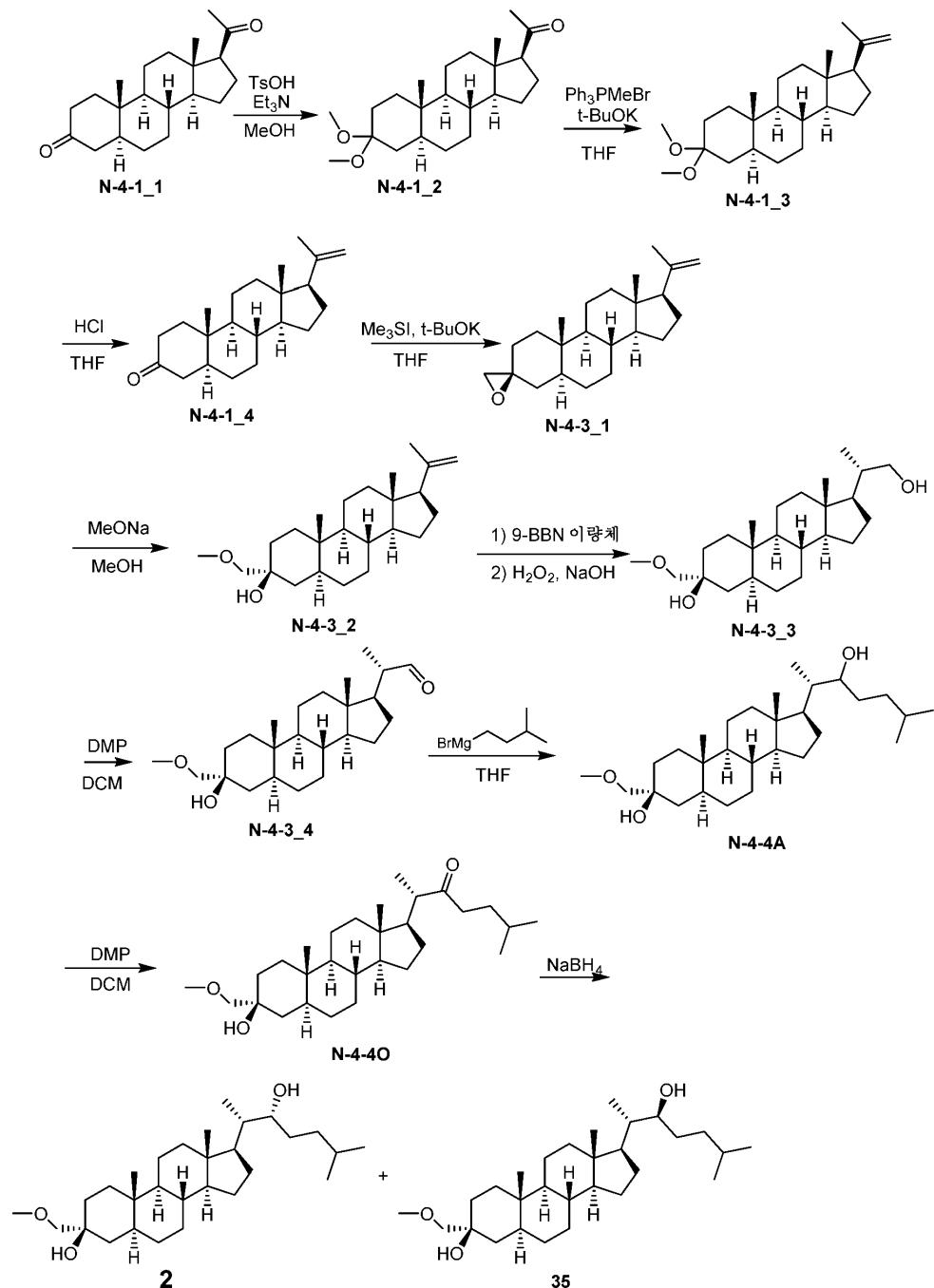
[0433]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.54–5.41 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.72 (s, 1H); 2.78–2.65 (m, 1H); 2.18–1.97 (m, 3H), 1.95–1.35 (m, 16H), 1.32–0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).

- [0434] 2. THF (80 mL) 중 S-200-CF3_1A (8 g, 20.9 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체 (5.85 g, 24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 혼합물에 EtOH (12 mL), NaOH (41.8 mL, 5 M, 수성) 및 H₂O₂ (20.9 mL, 10 M, 수성)을 적가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 냉각 후 Na₂SO₃ (100 mL, 25%, 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 실리카 젤 칼럼 (PE:EtOAc = 10:1에서 5:1)에 의해 정제하여 S-200-CF3_2A (7.1 g, 85%)를 고체로서 수득하였다.
- [0435] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.42–5.32 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.32–1.92 (m, 4H), 1.92–1.70 (m, 4H), 1.70–1.29 (m, 8H), 1.29–0.91 (m, 11H), 0.71 (s, 3H).
- [0436] 3. DMP (6.31 g, 14.9 mmol)를 25°C에서 30분 동안 교반한 후, DCM (50 mL) 중 S-200-CF3_5A (3 g, 7.49 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (100 mL)으로 켄칭하고, DCM (100 mL)을 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. DCM 상을 분리하고, 포화 수성 Na₂S₂O₃ (2 x 100 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 5~20%)에 의해 정제하여 N-004-027_1 (1.5 g, 50%)을 고체로서 수득하였다.
- [0437] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58–9.55 (m, 1H), 5.38–5.36 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.40–2.25 (m, 1H), 2.23–1.60 (m, 10H), 1.53–1.20 (m, 9H), 1.15–1.00 (m, 7H), 0.78–0.64 (m, 3H).
- [0438] 4. 무수 THF (40 mL) 중 N-004-027_1 (1.5 g, 3.76 mmol)의 용액에 CsF (1.42 g, 9.40 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, TMSCF₃ (1.33 g, 9.40 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 색상은 담황색이 되었다. TBAF·3H₂O (4.74 g, 15.0 mmol)를 첨가하고, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (100 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 이성질체 (1.45 g, 조 물질)의 혼합물을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 53 (340 mg, 24%)을 백색 고체로서, 그리고 1 (200 mg, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0439] 1:
- [0440] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38–5.36 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.06–1.61 (m, 10H), 1.53–1.29 (m, 6H), 1.27–0.98 (m, 10H), 0.71 (s, 3H).
- [0441] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.121분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%,
- [0442] MS 50-100_1_4min.m, C₂₄H₃₃F₆O [M+H-H₂O]⁺ 451, 실측치 451.
- [0443] 1:
- [0444] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38–5.36 (m, 1H), 4.10–4.00 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.06–1.61 (m, 10H), 1.53–1.29 (m, 6H), 1.27–0.98 (m, 10H), 0.71 (s, 3H).
- [0445] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.121분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%,
- [0446] MS 50-100_1_4min.m, C₂₄H₃₃F₆O [M+H-H₂O]⁺ 451, 실측치 451.
- [0447] 실시예 2: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-헵드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (2)의 합성



[0448]



[0449]

- [0450] 1. 20°C에서 무수 메탄올 (500 mL) 중 N-4-4_1 (50 g, 157 mmol)의 혼탁액에 무수 TsOH (2.84 g, 15.7 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Et₃N (1.58 g, 15.7 mmol)으로 켄칭하고, 추가로 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 메탄올 (250 mL)로 세척하고, 공기 중에 건조시켜 N-4-1_2 (51 g, 90%)를 고체로서 수득하였다.

- [0451] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (s, 3H), 3.14 (s, 3H); 2.54–2.48 (m, 1H); 2.10–2.00 (m, 4H); 1.95–1.75 (m, 2H), 1.65–1.50 (m, 7H), 1.48–0.80 (m, 11H), 0.78–0.75 (m, 4H), 0.59 (s, 3H).
- [0452] 2. 20°C 에서 N_2 하에 무수 THF (500 mL) 중 Ph_3PMeBr (75 g, 210 mmol)의 혼탁액에 $t\text{-BuOK}$ (23.5 g, 210 mmol)를 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물이 진오렌지색이 되고, 20°C 에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, N-4-1_2 (51 g, 140 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 NH_4Cl (얼음)(400 mL)에 여러 부분으로 부었다. 생성된 혼합물을 분리하고; 수성 층을 THF (200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 N-4-1_3의 용액으로서 직접 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0453] 3. THF (700 mL) 중 N-4-1_3 (50.4 g, 139 mmol)의 용액에 수성 HCl (1 M, 208 mL, 208 mmol)을 20°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C 에서 1시간 동안 교반하고, 고체가 침전하였다. 물 (200 mL)을 혼합물에 첨가하고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 N-4-1_4 (41 g, 94%)를 고체로서 수득하였다.
- [0454] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H); 2.38–2.25 (m, 3H); 2.10–1.98 (m, 3H), 1.88–1.49 (m, 10H), 1.40–1.08 (m, 11H), 0.97–0.72 (m, 2H), 0.58 (s, 3H).
- [0455] 4. N_2 하에 무수 THF (400 mL) 중 Me_3Si (101 g, 496 mmol)의 용액에 $t\text{-BuOK}$ (58.3 g, 520 mmol)를 25°C 에서 여러 부분으로 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 무수 THF (300 mL) 중 N-4-1_4 (39 g, 124 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C 로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C 로 냉각시키고, 수성 NH_4Cl (500 mL)로 처리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 ($\text{PE/EtOAc} = 20/1$ 에서 10/1)에 의해 정제하여 N-4-3_1 (35 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다.
- [0456] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H); 2.65–2.55 (m, 2H); 2.10–1.98 (m, 2H), 1.92–1.49 (m, 13H), 1.40–1.13 (m, 8H), 0.99–0.69 (m, 6H), 0.57 (s, 3H).
- [0457] 5. 무수 MeOH (500 mL) 중 N-4-3_1 (35 g, 647 mmol)의 용액에 25°C 에서 MeONa (57.2 g, 1.06 mol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 70°C 로 가온하고, N_2 하에 환류 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C 로 냉각시키고, 물 (500 mL)로 처리하였다. 수성 상을 DCM (2 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 ($\text{PE/EtOAc} = 10/1$ 에서 6/1)에 의해 정제하여 N-4-3_2 (25 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 PE (250 mL)로부터 25°C 에서 1시간 동안 연화처리하였다. 혼탁액을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 N-4-3_2 (15 g, 25%)를 고체로서 수득하였다.
- [0458] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.86 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.46–3.37 (m, 5H), 2.54 (s, 1H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.89–1.52 (m, 15H), 1.41–1.06 (m, 10H), 0.86 (s, 3H); 0.58 (s, 3H)
- [0459] 6. 무수 THF (200 mL) 중 N-4-3_2 (15 g, 41.6 mmol)의 용액에 9-BBN 이랑체 (27.7 g, 124 mmol)를 0°C 에서 첨가하고, N_2 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, EtOH (50 mL)를 첨가한 다음, NaOH (41.6 mL, 5M, 208 mmol)를 0°C 에서 매우 천천히 첨가하였다. H_2O_2 (23.5 g, 208 mmol, 물 중 30%)을 천천히 첨가하며, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 50°C 로 가온하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여러 부분으로 빙수 (500 mL)에 붓고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 N-4-3_3 (14 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 조 잔류물을 직접 후속 단계에 사용하였다.
- [0460] 7. DMP (3.35 g, 7.92 mmol)를 DCM (20 mL) 중 N-4_3 (1 g, 2.64 mmol)의 혼합물에 25°C 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH 7–8 및 10°C 미만에서 포화 수성 NaHCO_3 로 켄칭하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과물을 중 DCM 상을 분리하고, 포화 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수성 (1:1, 2 x 50 mL), 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜 고체를 수득

하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 N-4-3_4 (0.6 g, 60%)를 고체로서 수득하였다.

[0461] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H), 3.40-3.34 (m, 5H); 2.38-2.28 (m, 1H); 1.94-1.76 (m, 2H), 1.74-1.35 (m, 16H), 1.06-0.82 (m, 10H), 0.73-0.64 (m, 5H).

[0462] 8. 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (4.37 mL, 8.74 mmol 디에틸 에테르 중 2 M)를 무수 THF (10 mL) 중 N-4-3_4 (0.6 g, 1.59 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl (50 mL) 용액을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-4-4A (0.5 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

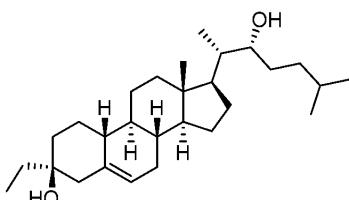
[0463] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.64-3.60 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 5H); 2.02-1.79 (m, 3H); 1.75-1.50 (m, 11H), 1.25-1.10 (m, 14H), 0.99-0.75 (m, 14H), 0.70-0.64 (m, 4H).

[0464] 9. DMP (1.88 g, 4.44 mmol)를 DCM (20 mL) 중 N-4-4A (0.5 g, 조 물질)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수성로 pH 7~8 및 10°C 미만에서 켄칭하였다. 혼탁액을 여과하였다. DCM 상을 분리하고, 포화 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수성 (1:1, 2 x 50 mL), 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-40 (0.4 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다. NaBH_4 (0.340 g, 8.95 mmol)를 MeOH (4 mL) 중 N-4-40 (0.4 g, 0.895 mmol)의 용액에 천천히 첨가하고, 25°C에서 천천히 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 수성 상을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 35 (150 mg, 불순한) 및 2 (130 mg, 불순한)를 고체로서 수득하였다. 2 (130 mg, 불순한)를 환류 하에 82°C에서 1시간 동안 MeCN (3 mL)로부터 재결정화하였다. 혼합물을 교반하고, 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 2 (50 mg, 12%)를 고체로서 수득하였다.

[0465] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63-3.61 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 5H); 2.51 (s, 1H); 1.97-1.81 (m, 2H), 1.71-1.31 (m, 15H), 1.26-1.03 (m, 10H), 0.97-0.78 (m, 14H), 0.71-0.59 (m, 4H).

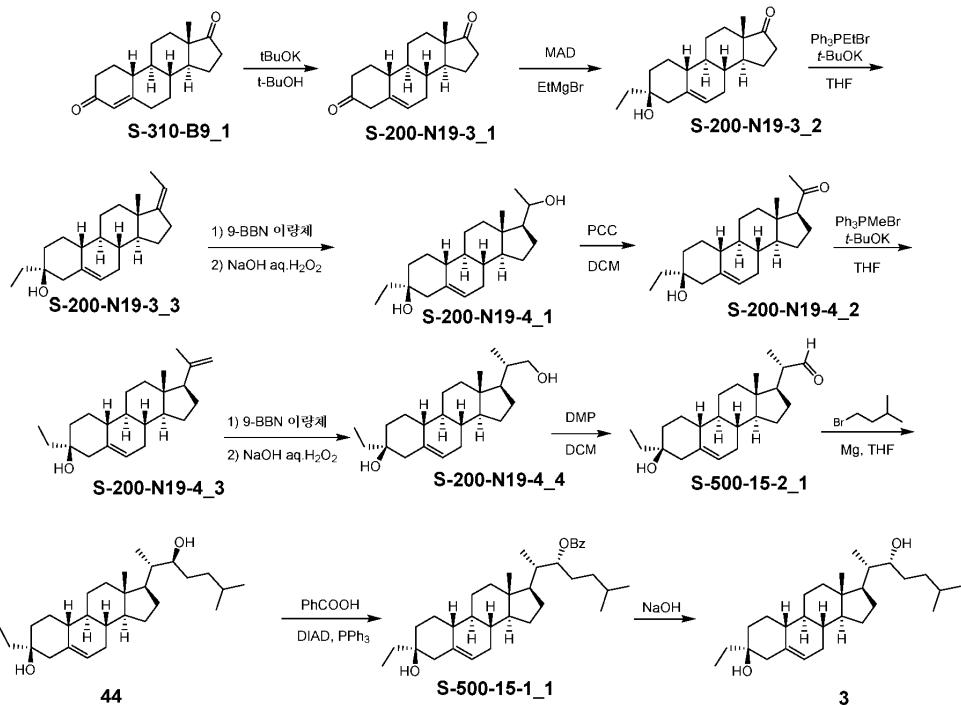
[0466] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.350분, 30-90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 413, 실패치 413.

[0467] 실시예 3: (3S,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵坦-2-일)-13-메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (3)의 합성



3

[0468]



[0469]

[0470]

1. t-BuOH (350 mL)를 질소 하에 35°C에서 3구 등근 바닥 플라스크에 충전하고, 질소 기체 하에 10분 동안 교반하였다. t-BuOK (90.5 g, 807 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 질소 기체 하에 15분 동안 교반하였다. S-310-B9_1 (20 g, 73.4 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 질소 기체 하에 35°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 아세트산 (500 mL)에 붓고, 15분 동안 및 35°C에서 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 중탄산나트륨 (500 mL)을 사용하여 7~8로 조정하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 PE (2 x 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 35°C 미만으로 농축시켜 S-200-N19-3_1 (17 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 조 잔류물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0471]

2. 톨루엔 (300 mL) 중 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀 (100 g, 453 mmol)의 용액에 AlMe₃ (113 mL, 226 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하여 MAD를 수득하였다. 톨루엔 (50 mL) 중 S-200-N19-3_1 (10 g, 36.7 mmol)의 용액을 MAD 용액에 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, MeMgBr (36.6 mL, 110 mmol, 에틸 에테르 중 3M)을 -70°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 (400 mL)으로 -70°C에서 켄칭하였다. 25°C에서 10분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 여과하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 S-200-N19-3_2 (7.6 g, 불순한)를 고체로서 수득하였다.

[0472]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45–5.40 (m, 1H), 2.51–2.38 (m, 1H), 2.49–2.21 (m, 1H), 2.14–1.88 (m, 5H), 1.86–1.77 (m, 2H), 1.73–1.38 (m, 8H), 1.34–1.22 (m, 4H), 0.95–0.81 (m, 8H).

[0473]

3. N₂ 하에 THF (200 mL) 중 PPh₃EtBr (37.1 g, 100 mmol)의 혼탁액에 40°C에서 t-BuOK (11.2 g, 100 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 10분 동안 교반한 후, S-200-N19-3_2 (7.6 g, 25.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH₄Cl (200 mL)로 0°C에서 켄칭하고, EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0%~30%)에 의해 정제하여 S-200-N19-3_3 (5 g, 63%)을 고체로서 수득하였다.

[0474]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45–5.35 (m, 1H), 5.20–5.00 (m, 1H), 2.41–2.30 (m, 1H), 2.29–2.12 (m, 3H),

2.09–1.76 (m, 6H), 1.69–1.38 (m, 15H), 1.35–0.94 (m, 7H).

[0475] 4. THF (20 mL) 중 S-200-N19-3_3 (2 g, 6.35 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 9-BNN 이량체 (3.09 g, 12.7 mmol)를 첨가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, EtOH (20 mL) 및 NaOH (12.7 mL, 5M, 63.5 mmol)의 용액을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H₂O₂ (2.15 mg, 6.35 mmol, 물 중 30%)을 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 N₂ 하에 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30°C로 재냉각시키고, 물 (100 mL)을 용액에 첨가하고, 수성 총을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 총을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하였다. 합한 유기 총을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 실리카겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 S-200-N19-4_1 (1.6 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

[0476] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45–5.35 (m, 1H), 3.75–3.62 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.10–1.75 (m, 7H), 1.71–0.97 (m, 19H), 0.92–0.75 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).

[0477] 5. DCM (20 mL) 중 S-200-N19-4_1 (1.6 g, 4.81 mmol)의 용액에 실리카겔 (2 g) 및 PCC (2.07 g, 9.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 PE (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실리카겔의 패드를 통해 여과하고, 고체를 PE/DCM (30 mL/30 mL)로 세척하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 S-200-N19-4_2 (1.2 g, 불순한)를 고체로서 수득하였으며, 이를 고체로서의 환류 하에 MeCN (10 mL)로부터 재결정화하여 S-200-N19-4_2 (1.0 g, 84.0%)를 수득하였다.

[0478] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.35 (m, 1H), 2.61–2.45 (m, 1H), 2.30–2.10 (m, 5H), 2.00–1.75 (m, 6H), 1.70–1.10 (m, 14H), 0.90–0.75 (m, 4H); 0.633 (s, 3H).

[0479] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.058분, 30–90 AB, 순도 100% MS ESI 계산치 C₂₂H₃₄ [M+H-H₂O]⁺ 313, 실효치 313.

[0480] 6. t-BuOK (3.51 g, 31.4 mmol)를 THF (50 mL) 중 Ph₃PMeBr (11.1 g, 31.4 mmol)의 혼탁액에 N₂ 하에 40°C에서 첨가하였다. 25°C에서 10분 동안 교반한 후, S-200-N19-4_2 (2.6 g, 7.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH₄Cl (100 mL)로 0°C에서 켄칭하고, 이를 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (0%~30%, PE 중 EtOAc)에 의해 정제하여 S-200-N19-4_3 (2.4 g, 93%)을 고체로서 수득하였다.

[0481] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.45–5.35 (m, 1H), 4.86–4.83 (m, 1H), 8.70–4.65 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.89–1.50 (m, 11H), 1.49–1.30 (m, 3H), 1.28–1.00 (m, 6H), 0.80–0.60 (m, 5H), 0.59 (s, 3H).

[0482] 7. 9-BBN 이량체 (9.27 g, 38.0 mmol)를 THF (60 mL) 중 S-200-N19-4_3 (5 g, 15.2 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, EtOH (60 mL) 및 NaOH (30.4 mL, 5M, 152 mmol)의 용액을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H₂O₂ (15.2 mL, 152 mmol, 물 중 30%)을 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 N₂ 하에 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30°C로 재냉각시켰다. 물 (100 mL)을 EtOH (100 mL)를 갖는 용액에 첨가하였다. 혼탁액을 수득하였으며, 이를 여과하고, 진공 하에 농축시켜 S-200-N19-4_4 (5 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0483] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.44–5.32 (m, 1H), 3.68–3.59 (m, 1H), 3.39–3.35 (m, 1H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.08–1.89 (m, 4H), 1.88–1.75 (m, 3H), 1.62–1.60 (m, 2H), 1.56–1.39 (m, 6H), 1.36–1.24 (m, 3H), 1.23–1.11 (m, 4H), 1.08–0.98 (m, 4H), 0.92–0.75 (m, 5H), 0.70 (s, 3H).

[0484] 8. 데스-마르틴 퍼아이오디난 (2.44 g, 5.76 mmol)을 25°C에서 DCM (150 mL) 중 S-200-N19-4_4 (1 g, 2.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 25°C에서 30분 동안 교반하

였다. 혼합물을 0°C에서 포화 Na₂S₂O₃ (100 mL)에 붓고, 이를 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 총을 포화 NaHCO₃ (100 mL x 2), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc=10:1)에 의해 정제하여 S-500-15-2_1 (800 mg, 80%)을 고체로서 수득하였다.

[0485] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.58–9.57 (m, 1H), 5.40–5.38 (m, 1H), 2.37–2.35 (m, 1H), 2.25–2.23 (m, 1H), 2.08–1.76 (m, 7H), 1.65–1.63 (m, 2H), 1.53–1.37 (m, 5H), 1.31–1.21 (m, 4H), 1.19–1.00 (m, 6H), 0.90–0.80 (m, 5H), 0.73 (s, 3H).

[0486] 9. THF (27 mL) 중 1-브로모-3-메틸부탄 (4 g, 26.4 mmol)의 용액을 60°C에서 THF (3 mL) 중 Mg (947 mg, 39.5 mmol) 및 I₂ (33.5 mg, 0.132 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 새로 이] 제조된 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (30 mL, THF 중 0.88 M, 26.4 mmol)를 THF (2 mL) 중 S-500-15-2_1 (800 mg, 2.32 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl (50 mL, 포화 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc=10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 44 (720 mg, 75%)를 고체로서 수득하였다.

[0487] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.38 (m, 1H), 3.63–3.61 (m, 1H), 2.23–2.21 (m, 1H), 2.10–1.74 (m, 7H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.54–1.34 (m, 8H), 1.33–1.00 (m, 11H), 0.95–0.75 (m, 14H), 0.70 (s, 3H).

[0488] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.289분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺ 381, 실측치 381.

[0489] 10a. THF (14 mL) 중 44 (300 mg, 0.720 mmol)의 용액에 N₂ 하에 벤조산 (348 mg, 2.85 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.11 g, 4.27 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 25°C에서 20분 동안 교반한 후, DIAD (780 mg, 3.86 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 다음, 25°C로 가온하고, 25°C에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (1.5 g, 조 물질)을 수득하였다.

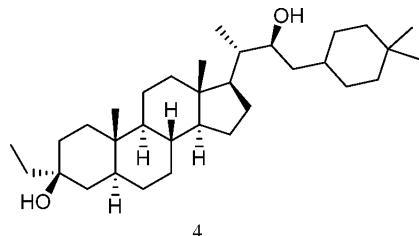
[0490] 10b. THF (70 mL) 중 44 (1.9 g, 4.55 mmol)의 용액에 N₂ 하에 벤조산 (2.19 g, 18.0 mmol) 및 트리페닐포스핀 (7.07 g, 27.0 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 25°C에서 20분 동안 교반한 후, DIAD (4.93 g, 24.4 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 다음, 25°C로 가온하고, 25°C에서 17시간 동안 교반하였다. 물 (250 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 250 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물에, 300 mg의 44로부터의 또 다른 배치와 합하고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 8/1)에 의해 정제하여 S-500-15-1_1 (1.2 g, 불순한)을 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0491] 11. THF/MeOH (2 mL/ 2 mL) 중 S-500-15-1_1 (1.2 g, 불순한)의 용액에 NaOH (400 mg) 및 H₂O (2 mL)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하여 생성물 3 (150 mg, 불순한)을 수득하였으며, 이를 MeCN (5 mL)을 사용하여 25°C에서 연화처리하여 정제하여 3 (30 mg, 순수한 및 100 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

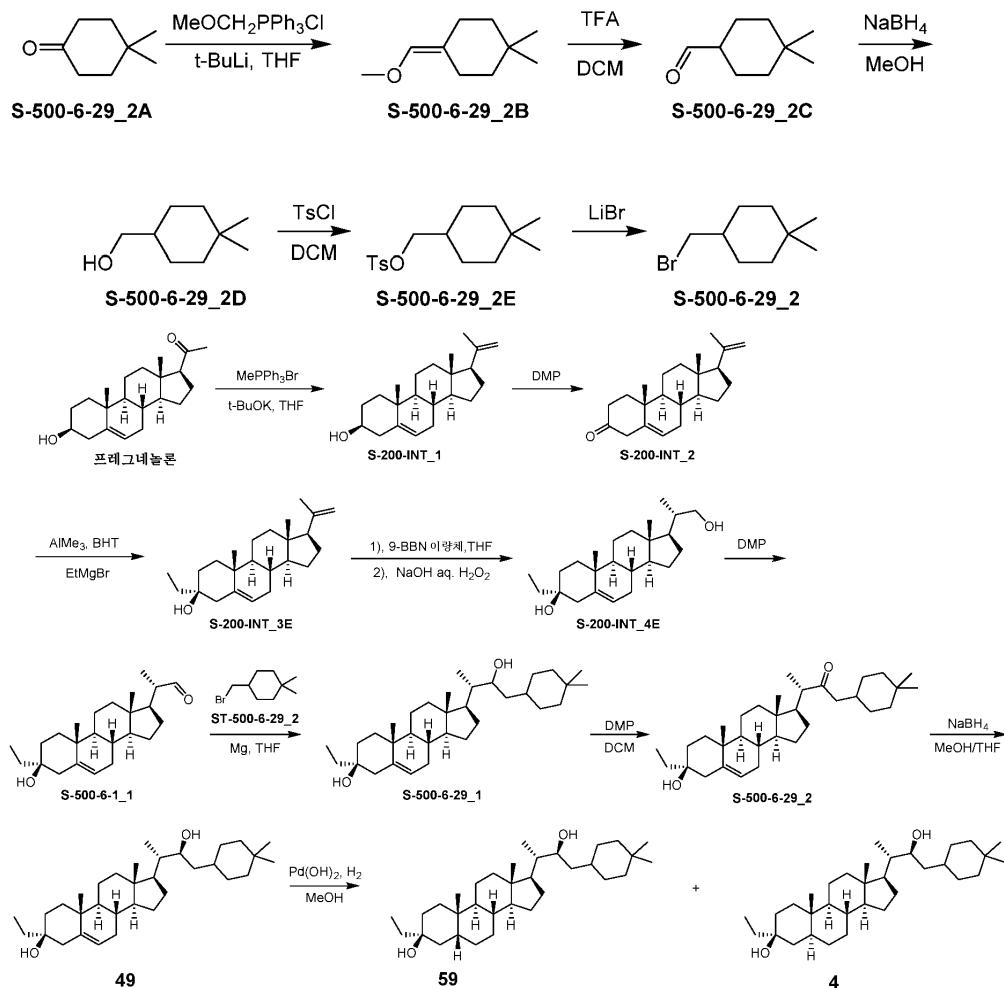
[0492] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.39–5.37 (m, 1H), 3.63–3.59 (m, 1H), 2.26–2.21 (m, 1H), 2.09–1.88 (m, 4H), 1.86–1.76 (m, 2H), 1.75–1.61 (m, 3H), 1.54–1.32 (m, 7H), 1.32–1.08 (m, 10H), 1.07–0.96 (m, 1H), 0.95–0.74 (m, 14H), 0.95–0.74 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

[0493] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.281분, 30~90 AB, 순도 98%, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{47}O$ [M+H-H₂O]⁺ 399, 실측치 399.

[0494] 실시예 4: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-하이드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (4)의 합성



[0495]



[0496]

[0497] 1. t-BuLi (90.7 mL, 118 mmol, n-헥산 중 1.3 M, 3.0 당량)을 0°C에서 THF (200 mL) 중 클로로(메톡시메틸)트리페닐포스포란 (40.4 g, 118 mmol, 3.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (50 mL) 중 S-500-6-29_2A (5 g, 39.6 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (100 mL, 10%)로 처리하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 S-500-6-29_2B (18.0 g, 조 물질)를 수득하였다.

[0498] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.20–2.15 (m, 2H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.26–1.16 (m, 4H), 0.90 (s, 6H).

- [0499] 2. TFA (21.4 mL, 290 mmol)를 DCM (25 mL) 중 S-500-6-29_2B (5.6 g, 불순한)의 교반 용액에 15°C에서 첨가하고, 15°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (10 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 S-500-6-29_2C (5.0 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.
- [0500] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (s, 1H), 2.15–2.05 (m, 1H), 1.80–1.60 (m, 2H), 1.70–1.35 (m, 4H), 1.25–1.15 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).
- [0501] 3. NaBH₄ (1.61 g, 42.7 mmol)를 MeOH (50 mL) 중 S-500-6-29_2C (5.0 g, 35.6 mmol)의 용액에 N₂ 하에 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 S-500-6-29_2D (5.6 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다.
- [0502] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.47–3.42 (m, 2H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.42–1.30 (m, 4H), 1.25–1.0 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).
- [0503] 4. TsCl (8.23 g, 43.2 mmol)을 15°C에서 피리딘 (50 mL) 중 S-500-6-29_2D (5.6 g, 39.3 mmol)의 용액에 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 수성 상을 DCM (3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL), HCl (0.5M, 50mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 헥산 (50 mL)으로부터 68°C에서 재결정화하여 S-500-6-29_2E (4.2 g, 61%)를 고체로서 수득하였다.
- [0504] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.76 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 2H), 3.86–3.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.60–1.45 (m, 3H), 1.40–1.30 (m, 2H), 1.20–1.05 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.82 (s, 3H).
- [0505] 5. LiBr (2.33 g, 26.9 mmol)을 아세톤 (50 mL) 중 S-500-6-29_2E (2 g, 6.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, MTBE (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 S-500-6-29_2 (1.3 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였다. 2.2 g의 S-500-6-29_2E로부터의 또 다른 배치와 합하고, 합한 조 생성물을 작은 실리콘 겔을 통해 여과하고, PE (100 mL)로 세척하고, 농축시켜 S-500-6-29_2 (2.6 g, 90%)를 오일로서 수득하였다.
- [0506] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.34–3.28 (m, 2H), 1.72–1.64 (m, 2H), 1.60–1.48 (m, 1H), 1.42–1.35 (m, 2H), 1.28–1.18 (m, 4H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).
- [0507] 6. THF (900 mL) 중 Ph₃PMeBr (167 g, 470 mmol)의 용액에 t-BuOK (52.7 g, 470 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 프레그네놀론 (50 g, 157 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl (900 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 1000 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 2000 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 오일로서 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 20:1에서 5:1)에 의해 정제하여 S-200-INT_1 (45 g, 91.2%)을 고체로서 수득하였다.
- [0508] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.40–5.30 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.60–3.40 (m, 1H), 2.40–2.20 (m, 2H), 2.05–1.90 (m, 2H), 1.85–1.60 (m, 9H), 1.53–1.40 (m, 5H), 1.25–0.90 (m, 9H), 0.59 (s, 3H).
- [0509] 7. DCM (1500 mL) 중 S-200-INT_1 (45 g, 143 mmol)의 용액에 DMP (108 g, 257 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (800 mL)을 첨가하고, NaHCO₃ (200 g 고체)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 포화 Na₂S₂O₃ (2 x 2000 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 DCM (100 mL) 중 S-200-INT_2의 용액을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

- [0510] 8. 틀루엔 (500 mL) 중 BHT (191 g, 866 mmol)의 용액에 AlMe₃ (틀루엔, 216 mL 중 2 M, 433 mmol)을 10°C에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (100 mL) 중 S-200-INT_2 (이론적 질량: 44.6 g)의 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. EtMgBr (141 mL, 426 mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. 포화 시트르산 (1 L)을 첨가하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (600 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE:EtOAc = 50:1에서 30:1)에 의해 정제하여 S-200-INT_3a (27 g, 55%)를 고체로서 수득하였다.
- [0511] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35–5.25 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.10–1.60 (m, 14H), 1.50–0.75 (m, 17H), 0.58 (s, 3H).
- [0512] 9. 9-BBN 이량체 (17.6 g, 72.5 mmol)를 THF (40 mL) 중 S-200-INT_3E (5 g, 14.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 60°C에서 3시간 동안 교반하고, 고체가 형성되었다. 반응 혼합물을 에탄올 (8.33 mL, 145 mmol) 및 NaOH (28.9 mL, 5 M, 145 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 투명하게 변화하였다. H₂O₂ (14.4 mL, 10 M, 145 mmol)를 25°C에서 적가하고, 내부 온도를 환류 (75°C) 하에 상승시켰다. 혼합물을 첨가 후 냉각시키고, 1시간 동안 교반하고, 고체가 형성되었다. 혼합물에 Na₂SO₃ (20 mL, 20% 수성)을 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc=10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 S-200-INT_4E (3.5 g, 67%)를 고체로서 수득하였다.
- [0513] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31–5.26 (m, 1H), 3.68–3.60 (m, 1H), 3.41–3.32 (m, 1H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 2H), 1.92–1.65 (m, 4H), 1.58–1.16 (m, 13H), 1.16–0.90 (m, 11H), 0.90–0.81 (m, 3H), 0.73–0.62 (s, 3H).
- [0514] 10. DMP (4.66 g, 11.0 mmol)를 DCM (30 mL) 중 S-200-INT_4E (2 g, 5.54 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 포화 수성 NaHCO₃ (30 mL)로 켄칭하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 Na₂SO₃ (3 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 S-200-INT_5E (2.0 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.
- [0515] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59–9.56 (m, 1H), 5.31–5.26 (m, 1H), 2.42–2.10 (m, 2H), 2.10–1.80 (m, 4H), 1.79–1.54 (m, 7H), 1.54–1.31 (m, 7H), 1.28–0.90 (m, 9H), 0.90–0.81 (m, 4H), 0.73 (s, 3H).
- [0516] 11. THF (8 mL) 중 S-500-6-29_2 (2.56 g, 12.5 mmol)의 용액을 Mg (600 mg, 25.0 mmol)의 혼탁액에 적가하고, THF (3 mL) 중 I₂ (63.4 mg, 0.25 mmol)를 75°C에서 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, THF (30 mL) 중 S-500-6-1_1 (1 g, 2.78 mmol)의 용액을 15°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NH₄Cl (40 mL) 및 포화 시트르산 (20 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축물을 여과하고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0–15%)에 의해 정제하여 S-500-6-29_1의 혼합물 (800 mg, 60%)을 고체로서 수득하였다.
- [0517] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33–5.19 (m, 1H), 3.88–3.71 (m, 1H), 2.42–2.29 (m, 1H), 2.07–1.86 (m, 4H), 1.78–1.59 (m, 4H), 1.54–1.31 (m, 13H), 1.29–1.13 (m, 8H), 1.12–0.99 (m, 8H), 0.94–0.79 (m, 13H), 0.68 (s, 3H).
- [0518] 12. DMP (1.39 g, 3.30 mmol)를 DCM (30 mL) 중 S-500-6-29_1 (800 mg, 1.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 15°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9일 때까지 포화 NaHCO₃ 수성 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na₂S₂O₃ 수성 (3 x 40mL), 포화 NaHCO₃ (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄

상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 S-500-6-29_2 (800 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0519] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31–5.25 (m, 1H), 2.54–2.43 (m, 1H), 2.40–2.21 (m, 3H), 2.07–1.87 (m, 3H), 1.81–1.57 (m, 7H), 1.53–1.39 (m, 7H), 1.38–1.29 (m, 3H), 1.27–1.16 (m, 4H), 1.15–1.04 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 1.00–0.92 (m, 2H), 0.91–0.80 (m, 9H), 0.69 (s, 3H).

[0520] 13. NaBH_4 (2.80 g, 82.5 mmol)를 5회, 5분마다, MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL) 중 S-500-6-29_2 (800 mg, 1.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C 에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0–15%)에 의해 정제하여 49 (290 mg, 36%) 및 12 (120 mg, 45%)를 고체로서 수득하였다.

[0521] 49:

[0522] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31–5.26 (m, 1H), 3.85–3.77 (m, 1H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.07–1.87 (m, 4H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.66–1.55 (m, 5H), 1.53–1.42 (m, 7H), 1.41–1.31 (m, 5H), 1.30–1.12 (m, 8H), 1.11–1.05 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01–0.92 (m, 2H), 0.91–0.82 (m, 12H), 0.68 (s, 3H).

[0523] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.718분, 30-90AB_E, 순도 98%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{53} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 449, 실측치 449.

[0524] 12:

[0525] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31–5.26 (m, 1H), 3.85–3.77 (m, 1H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 3H), 1.77–1.58 (m, 7H), 1.54–1.28 (m, 12H), 1.27–1.06 (m, 11H), 1.03 (s, 3H), 1.00–0.95 (m, 2H), 0.93–0.82 (m, 12H), 0.69 (s, 3H).

[0526] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.708분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{53} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 449, 실측치 449.

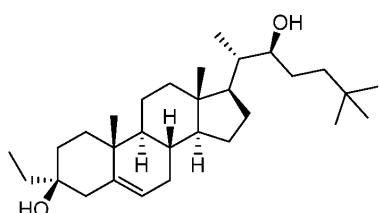
[0527] 14. Pd(OH)_2 (200 mg, 건조)을 MeOH (30 mL) 중 49 (140 mg, 0.288 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 Psi) 하에 50°C 에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0–15%)에 의해 정제하여 59 (27 mg, 19%) 및 4 (42 mg, 30%)를 고체로서 수득하였다.

[0528] 4:

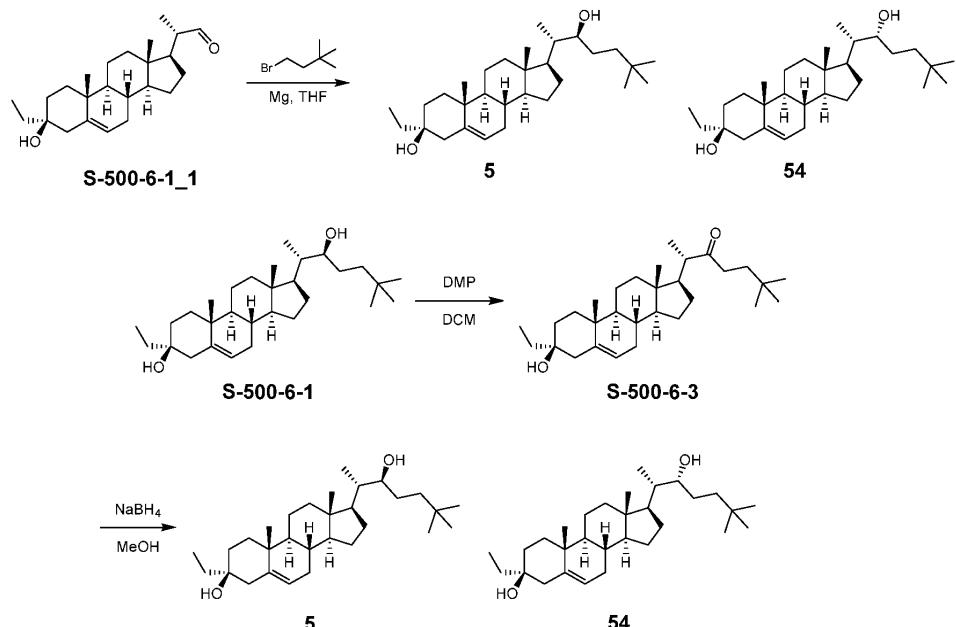
[0529] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.84–3.76 (m, 1H), 1.98–1.85 (m, 2H), 1.69–1.54 (m, 9H), 1.53–1.46 (m, 3H), 1.45–1.28 (m, 9H), 1.27–1.20 (m, 4H), 1.19–1.13 (m, 5H), 1.12–1.02 (m, 4H), 1.01–0.92 (m, 2H), 0.91–0.85 (m, 12H), 0.82 (s, 3H), 0.70–0.61 (m, 4H).

[0530] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.799분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{55} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 451, 실측치 451.

[0531] 실시예 5: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (5)의 합성



5



[0533]

[0534] 1. THF (8 mL) 중 1-브로모-3,3-디메틸부탄 (3.68 g, 22.3 mmol)의 용액을 THF (2 mL) 중 Mg (1.08 g, 44.6 mmol) 및 I₂ (1 mg)의 혼탁액에 N₂ 하에 50~55°C에서 적가하였다. 혼합물을 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, THF (5 mL) 중 S-500-6-1_1 (0.8 g, 2.23 mmol)의 용액을 0°C에서 새로이 제조된 (3,3-디메틸부틸)브로민화마그네슘 (THF 10 mL 중 22.3 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 시트르산 (20 mL, 10% 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 혼합물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)로 분리하여 5 (580 mg, P1, 58%) 및 54 (50 mg, 5%, 불순한)를 수득하였다.

[0535]

5:

[0536] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33~5.24 (m, 1H), 3.65~3.54 (m, 1H), 2.41~2.31 (m, 1H), 2.11~1.84 (m, 4H), 1.76~1.38 (m, 15H), 1.38~1.00 (m, 12H), 0.93~0.80 (m, 15H), 0.70 (s, 3H).

[0537]

54:

[0538] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33~5.24 (m, 1H), 3.62~3.52 (m, 1H), 2.41~2.31 (m, 1H), 2.11~1.90 (m, 3H), 1.75~1.00 (m, 28H), 1.00~0.75 (m, 18H), 0.70 (s, 3H).

[0539]

2. DMP (1.1 g, 2.6 mmol) 및 물 (1 방울)을 20°C에서 DCM (10 mL) 중 5 (580 mg, 1.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 NaHCO₃ 용액 (20 mL) 및 Na₂S₂O₃ (20 mL, 포화)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (20 + 20 mL, 포화) 2회로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 S-500-6-1_3 (520 mg, 90%)을 고체로서 수득하였다.

[0540]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.38~5.18 (m, 1H), 2.62~2.22 (m, 4H), 2.11~1.85 (m, 3H), 1.78~1.57 (m, 7H), 1.57~1.32 (m, 8H), 1.32~1.21 (m, 2H), 1.19~1.09 (m, 5H), 1.08~1.01 (m, 4H), 1.00~0.91 (m, 1H), 0.90~0.80 (m, 12H), 0.70 (s, 3H).

[0541]

3. NaBH₄ (1.77 g, 46.8 mmol)를 THF (5 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 S-500-6-1_3 (520 mg, 1.17 mmol)의 용액에 15°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (20 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 혼합물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)로 분리하여 5 (300 mg, 불순한) 및 54 (170 mg, 불순한)를 수득하였다.

하였다.

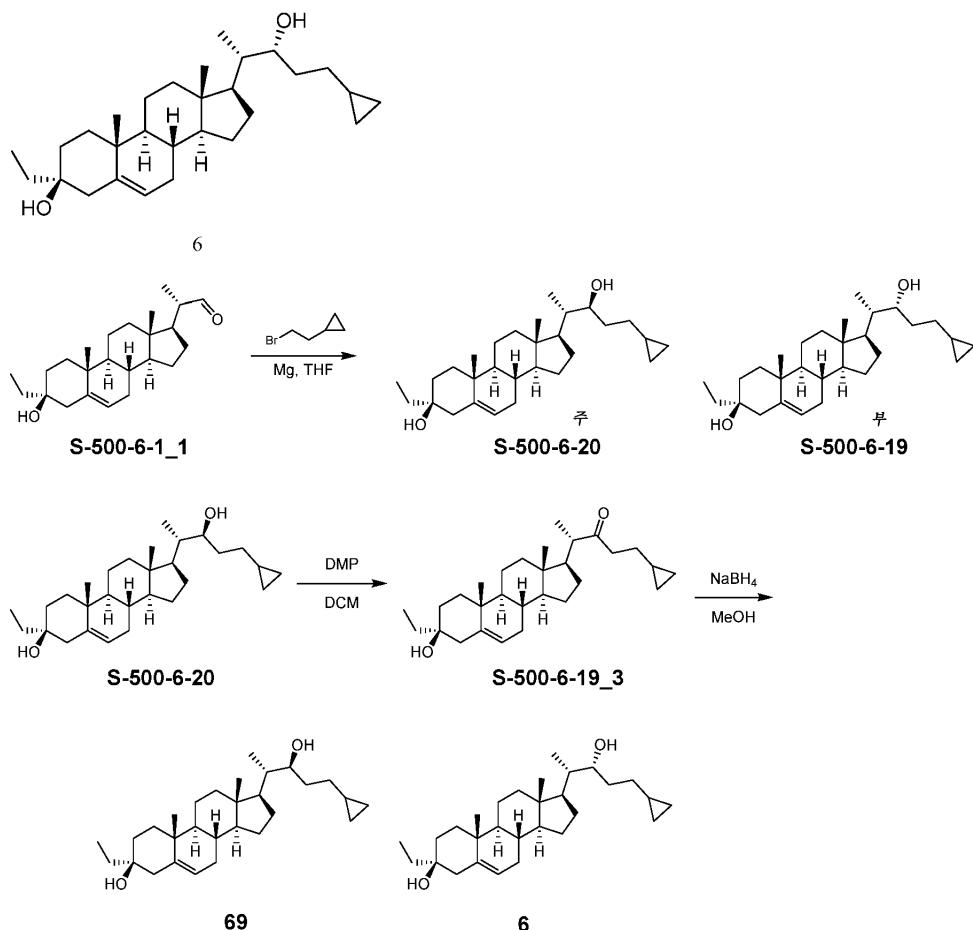
[0542] 4. 불순물 5 (300 mg, 불순한)을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~12% EtOAc)에 의해 정제하여 고체를 수득하였다. 고체를 MeCN (50 mL) 중에 60°C에서 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 5 (270 mg, 52%)를 고체로서 수득하였다.

[0543] 5:

[0544] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.24 (m, 1H), 3.67–3.54 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.11–1.84 (m, 4H), 1.78–1.57 (m, 5H), 1.55–1.38 (m, 12H), 1.38–1.07 (m, 7H), 1.03 (s, 3H), 0.93–0.89 (m, 12H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0545] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 5.587분, 30-90_AB_E, 순도 96.5%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, 실측치 409.

[0546] 실시예 6: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-5-시클로프로필-3-하이드록시펜탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (6)의 합성



[0547]

[0548] 1. THF (8 mL) 중 (2-브로모에틸)시클로프로판 (1.8 g, 12 mmol)의 용액을 THF (2 mL) 중 Mg (641 mg, 26.4 mmol) 및 I_2 (1 mg)의 혼탁액에 N_2 하에 50~55°C에서 적가하였다. 55°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하였다. 그리워 용액을 0°C에서 THF (10 mL) 중 S-500-6-1_1 (0.8 g, 2.23 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15°C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 NH_4Cl (20 mL, 10% 수성)로 켄칭하고, EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 혼합물 (1 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 PE 중 DCM/EtOAc (1/1) (0~25%로 분리하여 S-500-6-20 (700 mg, 73%, 불순한), 및 S-500-6-19 (70 mg, 7%, 불순한)를 고체로서 수득하였다.

[0549] 2. DMP (1.38 g, 3.26 mmol) 및 물 (1 방울)을 20°C에서 DCM (10 mL) 중 S-500-6-20 (700 mg, 1.63 mmol)의 용

액에 첨가하였다. 20°C에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 NaHCO₃ (20 mL, 포화) 및 Na₂S₂O₃ (20 mL, 포화)로 처리하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (2 x (20 mL/20 mL))로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 S-500-6-19_3 (700 mg, 100%)을 고체로서 수득하였다.

[0550] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35–5.20 (m, 1H), 2.72–2.26 (m, 4H), 2.17–1.87 (m, 3H), 1.82–1.35 (m, 13H), 1.35–1.20 (m, 2H), 1.20–0.91 (m, 12H), 0.85 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.80–0.62 (m, 4H), 0.53–0.33 (m, 2H), 0.12–0.00 (m, 2H).

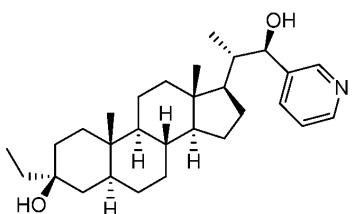
[0551] 3. NaBH₄ (2.46 g, 65.1 mmol)를 THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 S-500-6-1_3 (700 mg, 1.63 mmol)의 용액에 15 °C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 15°C에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 NH₄Cl (20 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 760 mg 혼합물을 고체로서 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~35%의 DCM/EtOAc (1/1))으로 분리하여 69 (330 mg, 47%) 및 6 (250 mg, 35%, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 불순물 6 (250 mg)을 추가로 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~35%의 DCM/EtOAc (1/1))에 의해 분리하여 6 (170 mg, 23%)을 고체로서 수득하였다.

[0552] 6:

[0553] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32–5.24 (m, 1H), 3.77–3.66 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.09–1.91 (m, 3H), 1.79–1.59 (m, 6H), 1.55–1.21 (m, 14H), 1.21–1.06 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.00–0.95 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.68–0.62 (m, 1H), 0.49–0.38 (m, 2H), 0.11–0.02 (m, 2H).

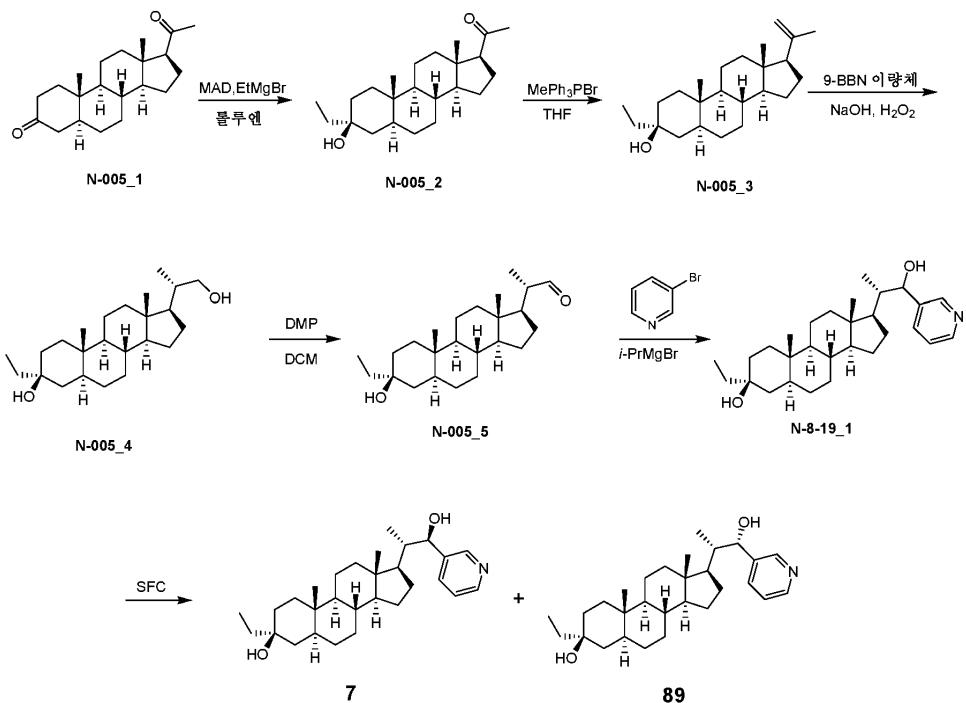
[0554] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.380분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₇O [M+H-H₂O]⁺ 411, 실측치 411.

[0555] 실시예 7: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((1R,2S)-1-히드록시-1-(페리딘-3-일)프로판-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (7)의 합성



7

[0556]



[0557]

[0558]

1. 0°C에서 N₂ 하에 툴루엔 (1500 mL) 중 BHT (416 g, 1.88 mol)의 용액에 트리메틸알루미늄 (툴루엔, 469 mL 중 2 M, 939 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 추가 정제 없이 MAD (툴루엔 중 0.47 M)의 용액을 직접 사용하였다. N₂ 하에 -70°C에서 MAD (툴루엔 중 0.47 M, 2.01 L, 945 mmol)의 용액에 툴루엔 (800 mL) 중 N-005_1 (100 g, 315 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 EtMgBr (에틸 에테르 중 3 M, 315 mL, 945 mmol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉장된 수성 시트르산 (1000 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 600 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 N-005_2를 고체로서 85 g (78% 수율) 수득하였다.

[0559]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.55–2.46 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 1H), 2.11–2.09 (m, 3H), 2.08–1.96 (m, 1H), 1.71–1.48 (m, 10H), 1.47–1.31 (m, 5H), 1.30–1.09 (m, 7H), 1.06–0.94 (m, 2H), 0.92–0.87 (m, 3H), 0.86–0.79 (m, 3H), 0.75–0.64 (m, 1H), 0.60(s, 3H).

[0560]

2. THF (1000 mL) 중 MePPh₃Br (174 g, 0.49 mol)의 혼탁액에 15°C에서 N₂ 하에 t-BuOK (54.9 g, 0.49 mol)를 첨가하였다. 50°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (800 mL) 중 N-005_2 (85 g, 245 mmol)의 용액을 65°C 미만에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하고, NH₄Cl (1000 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 900 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeOH/물 (1.5 L, 1:1)로부터 50°C에서 연화처리하였다. 혼합물을 냉각시킨 후 여과하고, 필터 케이크를 MeOH/물 (2 x 500 mL, 1:1)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 N-005_3 (75 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[0561]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.85–4.82 (m, 1H), 4.71–4.68 (m, 1H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.76–1.71 (m, 4H), 1.70–1.62 (m, 4H), 1.61–1.48 (m, 6H), 1.47–1.30 (m, 3H), 1.29–1.05 (m, 8H), 1.04–0.92 (m, 1H), 0.91–0.82 (m, 6H), 0.76–0.63 (m, 1H), 0.56 (s, 3H).

[0562]

3. THF (1800 mL) 중 N-005_3 (75 g, 217 mmol)의 용액에 N₂ 하에 9-BBN 이량체 (105 g, 434 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에탄올 (124 mL, 2.17 mol) 및 NaOH 수성 (434 mL, 5 M, 2.17 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 이어서, H₂O₂ (217 mL, 10 M, 2.17 mol)를 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 65°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 물 (1.5 L)로 회색하였다. 반응 혼합물을 EtOAc

(2 x 800 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 포화 수성 Na₂S₂O₃ (600 mL)에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 아이오딘화칼륨-전분 시험 종이로 조사하여 과량의 H₂O₂가 파괴되었음을 확인하였다. 이어서, 유기 상을 포화 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-005_4 (78 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 조 N-005_4 (78 g, 불순한)를 MeOH/H₂O = 10/1로부터 15°C에서 연화처리하여 N-005_4 (70 g, 불순한)를 고체로서 수득하였다

[0563] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68–3.60 (m, 1H), 3.41–3.32 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.88–1.75 (m, 1H), 1.69–1.45 (m, 10H), 1.44–1.29 (m, 4H), 1.28–1.15 (m, 6H), 1.14–0.91 (m, 8H), 0.90–0.79 (m, 7H), 0.67 (s, 3H).

[0564] 4. DCM (800 mL) 중 N-005_4 (70 g, 193 mmol)의 용액에 DMP (122 g, 289 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 반응물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO₃ (500 mL) 용액에 첨가하고, 15°C에서 20분 동안 교반하였다. 포화 수성 Na₂S₂O₃ (600 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 아이오딘화칼륨-전분 시험 종이로 조사하여 과량의 DMP이 파괴되었음을 확인하였다. 수성 상을 DCM (2 x 400 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 총을 수성 포화 NaHCO₃ (400 mL) 용액 및 염수 (400 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-005_5 (70 g, 불순한)를 고체로서 수득하였다.

[0565] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58–9.55 (m, 1H), 2.39–2.30 (m, 1H), 1.95–1.78 (m, 2H), 1.69–1.42 (m, 10H), 1.41–1.30 (m, 4H), 1.29–1.14 (m, 5H), 1.13–0.95 (m, 6H), 0.94–0.86 (m, 4H), 0.85–0.81 (m, 3H), 0.69 (m, 4H).

[0566] 5. i-PrMgCl (2.49 mL, 4.98 mmol, 에테르 중 2M)을 THF (5 mL) 중 3-브로모파리딘 (875 mg, 5.54 mmol)의 용액에 적가하였다. 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, THF (5 mL) 중 N-8-7_1 (200 mg, 0.554 mmol)의 용액을 첨가하였다. 25°C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 NH₄Cl (50 mL, 10% 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (DCM 중 EtOAc 0~50%)에 의해 정제하여 N-8-19_1 (100 mg, 41%)을 고체로서 수득하였다.

[0567] 6. N-8-19_1 (100 mg, 0.227 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5μm), 구배: 50–50% B (A= 0.05%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 80 mL/분)로 분리하여 7 (피크 1, 57 mg, 57%) 및 89 (피크 2, 8 mg, 8%)를 고체로서 수득하였다.

[0568] SFC 피크 1: Rt = 1.798분 및 피크 2 Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.985분, AD-H_3UM_4_5_40_4ML ("카랄팩 AD-3 50*4.6mm I.D., 3μm 이동상: A: CO₂ B: 이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 1.4분 동안 5%에서 40%의 B이고, 1.05분 동안 40%에 이어서 0.35분 동안 5%의 B를 유지 유량: 4mL/분 칼럼 온도: 40°C").

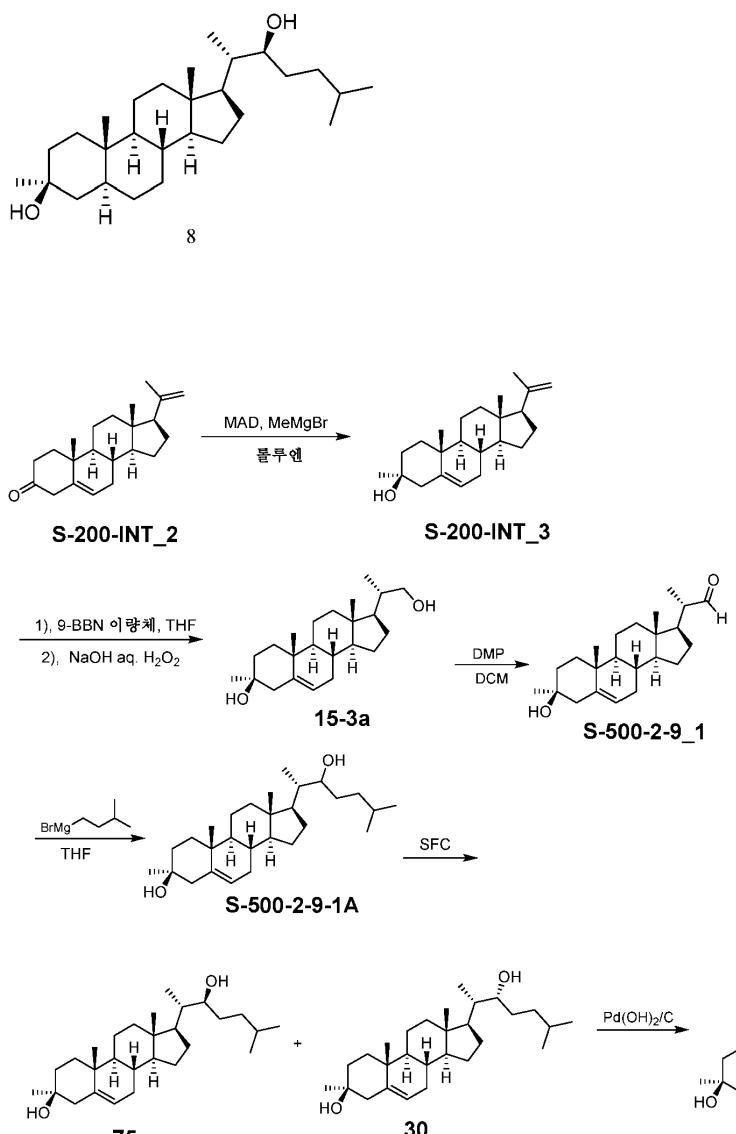
[0569] 7:

[0570] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56–8.52 (m, ¹H), 8.49–8.45 (m, 1H), 7.68–7.62 (m, 1H), 7.29–7.24 (m, 1H), 5.01–4.95 (m, ¹H), 2.11–2.01 (m, 1H), 1.96–1.89 (m, 1H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.73–1.63 (m, 4H), 1.59–1.47 (m, 6H), 1.43–1.29 (m, 4H), 1.27–1.20 (m, 4H), 1.19–1.06 (m, 4H), 1.03–0.92 (m, 1H), 0.91–0.85 (m, 4H), 0.83 (s, 3H), 0.77–0.73 (m, 3H), 0.70–0.64 (m, 4H).

[0571] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.017분, 10-80AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₆NO₂ [M+H]⁺ 440, 실측치 440.

[0572] SFC Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.780분, AD-H_3UM_4_5_40_4ML, 100%de.

[0573] 실시예 8: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,10,13-트리 메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (8)의 합성



[0574]

[0575] 1. 틀루엔 (1 L) 중 BHT (1.97 kg, 8.94 mol)의 용액에 N_2 분위기 하에 $AlMe_3$ (2.14 L, 틀루엔 중 2.0 M, 4.28 mol)을 25°C 미만에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. DCM (3 L) 중 S-200-INT_2 (794 g, 85% 퍼센트 중량, 2.16 mol)를 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. $MeMgBr$ (862 mL, 디에틸 에테르 중 3.0 M, 2.59 mol)을 -70°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 시트르산 (3 L)으로 켄칭하고, $EtOAc$ (2 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 $MeCN$ (3 L)으로부터 25°C에서 연화처리하여 S-200-INT_3 (340 g, 43%)을 고체로서 수득하였다.

[0576]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.34-5.26 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 8H), 1.58-1.33 (m, 6H), 1.27-1.13 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.92 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

[0577]

2. S-200-INT_3 (149 g, 453 mmol) 및 9-BBN 이량체 (127 g, 520 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 15°C에서 THF (1 L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. $EtOH$ (208 g, 4.53 mol)를 15°C에서 첨가하였다. $NaOH$ 수성 (906 mL, 5 M, 4.53 mol)을 15°C에서 적가하였다. H_2O_2 (514 g, 30%, 4.53 mol)를 15°C에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 고체가 생성되었다. 고체를 에탄올 (200 mL)로 세척하여 고체를 수득하였으며, 이를 환류 및 물 (2.5 L) 하에 80°C에서 $EtOH$ (2.3 L)로 연속적으로 연화처리하여 15-3b (131 g, 84%)를 고체로서 수득하였다. 에탄올로부터의 여과물을 진

공 하에 농축시켜 15-3b (30 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0578] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35–5.24 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 1H), 3.42–3.33 (m, 1H), 2.50–2.35 (m, 1H), 2.07–1.92 (m, 3H), 1.88–1.65 (m, 3H), 1.60–1.38 (m, 9H), 1.37–1.26 (m, 1H), 1.26–1.12 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00–0.91 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

[0579] 3. DMP (2.44 g, 5.76 mmol)를 DCM (10 mL) 중 15-3b (1 g, 2.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 25°C 에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 NaHCO_3 용액 (20 mL) 및 수성 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) 용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (3 x 50 mL) 용액 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 S-500-2-9_1 (1 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[0580] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (brs, 1H), 5.35–5.25 (m, 1H), 2.50–2.30 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 3H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.65–1.60 (m, 3H), 1.55–1.50 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 1H), 1.25–1.20 (m, 2H), 1.20–1.15 (m, 2H), 1.15–1.10 (m, 6H), 1.05–0.95 (m, 5H), 0.90–0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[0581] 4. 마그네슘 (641 mg, 26.4 mmol) 및 I_2 (33.5 mg, 0.132 mmol)의 혼합물을 60°C 에서 교반하고, THF (20 mL) 중 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (2 g, 13.2 mmol)의 용액을 N_2 하에 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 60°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 이소펜틸마그네슘 브로마이드 용액으로서 어떠한 정제도 없이 직접 사용하였다. 그리나르 용액을 THF (10 mL) 중 S-500-2-9_1 (1 g, 2.90 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C 에서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (50 mL) 용액에 첨가하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 ($\text{EtOAc/PE} = 1/4$)에 의해 정제하여 불순한 S-500-2-9-1A (560 mg)를 고체로서 수득하였다.

[0582] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.28–5.25 (m, 1H), 3.90–3.80 (m, 0.25H), 3.68–3.58 (m, 0.75H), 2.48–2.36 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 3H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 6H), 1.52–1.42 (m, 6H), 1.42–1.32 (m, 3H), 1.32–1.22 (m, 3H), 1.22–1.12 (m, 3H), 1.12–1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00–0.92 (m, 1H), 0.92–0.85 (m, 9H), 0.85–0.77 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

[0583] 5. S-500-2-9-1A (560 mg)를 SFC (칼럼: 키랄셀 OD-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO_2 B: 애탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5% 내지 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서 2.5분 동안 5% B에서 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C)에 의해 정제하여 불순물 30 (160 mg)을 고체로서, 그리고 75 (265 mg, 47%)를 고체로서 수득하였다.

[0584] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35–5.30 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 4H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.75–1.60 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 8H), 1.45–1.25 (m, 8H), 1.25–1.10 (m, 4H), 1.10–1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.99–0.91 (m, 3H), 0.91–0.89 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

[0585] LCMS Rt = 1.5분 크로마토그래피 중 1.162분, 5–95 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{45}[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 381, 실측치 381.

[0586] 6. 건조 $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (100 mg)를 THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 75 (230 mg, 0.551 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 및 50 Psi 하에 50°C 에서 24시간 동안 교반하였다. 그 후, HNMR은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 불순한 생성물을 수득하였다. 불순한 생성물을 MeCN (3 mL)으로 재결정화하여 8 (68 mg, 30%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

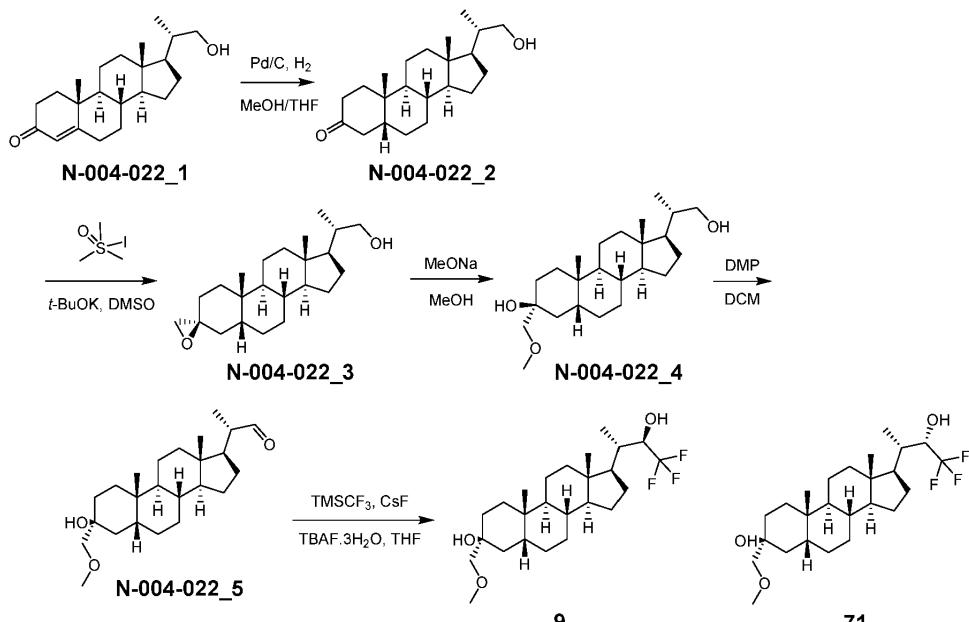
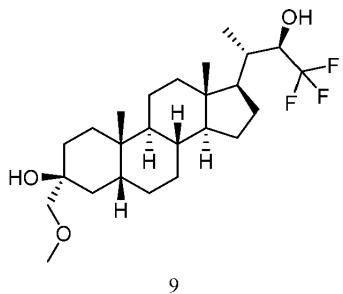
[0587] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65–3.55 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 2H), 1.76–1.60 (m, 3H), 1.55–1.48 (m, 3H), 1.48–1.38 (m, 4H), 1.38–1.26 (m, 7H), 1.26–1.23 (m, 4H), 1.23–1.06 (m, 5H), 1.06–1.02 (m, 3H), 1.02–

0.95 (m, 1H), 0.95-0.85 (m, 10H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

LCMS Rt = 1.5분 크로마토그래피 중 1.171분, 5-95 AB, 순도 100%.

MS MS ESI 계산치 $C_{28}H_{47}[M+H-2H_2O]^+$ 383, 실측치 383.

실시예 9: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (9)의 합성



[0591]

[0592]

1. Pd/C (5 g, <1% 물)을 MeOH (100 mL) 및 THF (100 mL) 중 N-004-022_1 (50 g, 151 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 용액을 30 psi의 수소 하에 25°C에서 48시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 N-004-022_2 (50 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0593]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.65–3.55 (m, 1H), 3.40–3.3 (m, 1H), 2.80–2.60 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.25–2.10 (m, 1H), 2.10–1.95 (m, 3H), 1.80–1.65 (m, 3H), 1.65–1.53 (m, 1H), 1.53–1.40 (m, 4H), 1.40–1.01 (m, 17H), 0.70 (s, 3H).

[0594]

2. DMSO (200 mL) 중 트리메틸솔포소늄 아이오다이드 (19.8 g, 90.2 mmol) 및 t-BuOK (10.1 g, 90.2 mmol)의 교반 용액을 60°C에서 N₂ 하에 1시간 동안 가열하였다. N-004-022_2 (15 g, 45.1 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 60°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1000 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (2 x 500mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-004-022_3 (15.5 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[0595]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.18–4.08 (m, 1H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.40–3.30 (m, 1H), 2.70–2.50 (m, 3H).

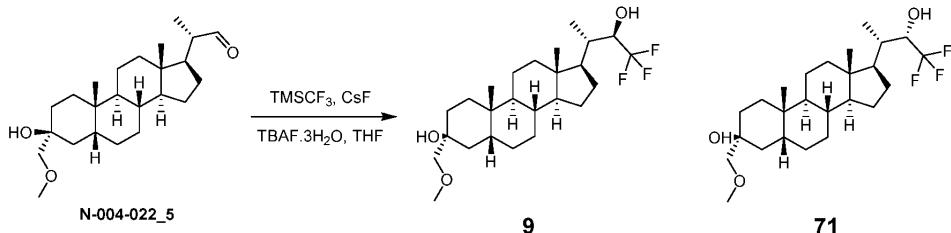
2.40-2.30 (m, 1H), 2.01-1.50 (m, 14H), 1.40-0.65 (m, 14H), 0.68 (s, 3H).

[0596] 3. MeONa (12.0 g, 223 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 MeOH (500 mL) 중 N-004-022_3 (15.5 g, 44.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 N₂ 하에 70°C 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (500 mL)로 처리하였다. 수성 상을 DCM (2 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-004-022_4 (15 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 조 N-004-022_4 (15 g)를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 N-004-022_4 (7.4 g, 50%)를 고체로서 수득하였다.

[0597] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.76-3.73 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.01-1.69 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 13H), 1.10-0.99 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

[0598] 4. DMP (1.56 g, 3.69 mmol)를 DCM (15 mL) 중 N-004-022_4 (1.4 g, 3.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수성 (20 mL)으로 pH = 9가 될 때 까지 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na₂S₂O₃ 수용액 (3 x 10 mL), 포화 NaHCO₃ 용액 (10 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (10 mL)으로 연화처리하여 N-004-022_5 (700, 불순한)를 고체로서 수득하였다.

[0599] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56-9.58 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.01-1.50 (m, 11H), 1.47-1.01 (m, 16H), 0.97 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).



[0600]

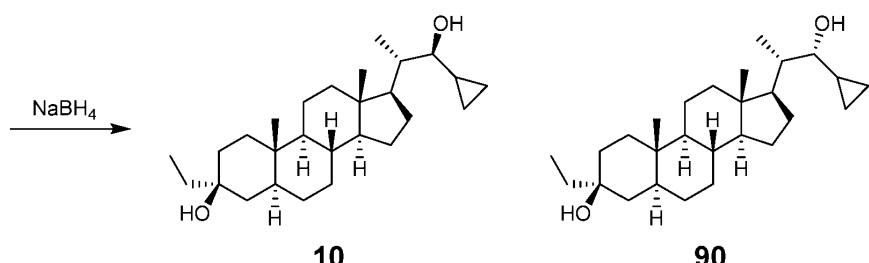
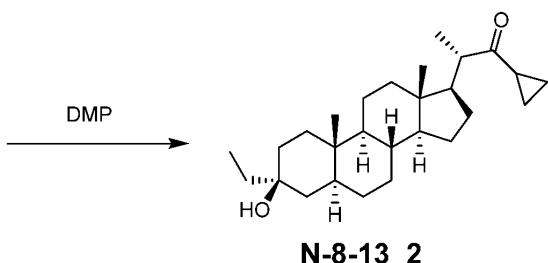
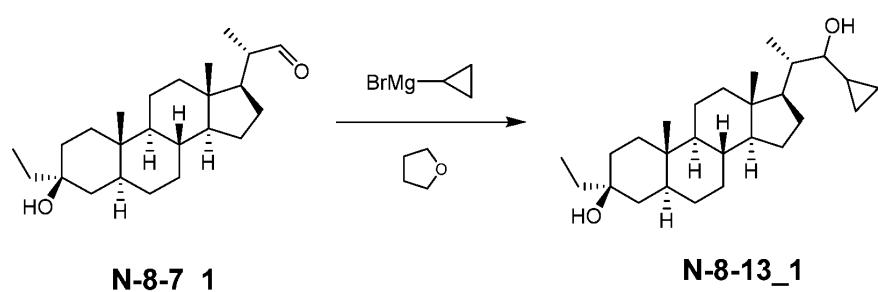
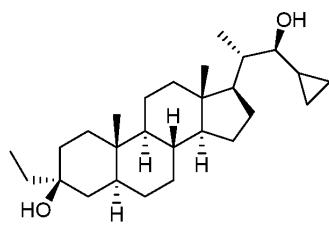
[0601] 5. THF (5 mL) 중 N-004-022_5 (200 mg, 0.531 mmol), CsF (40.2 mg, 0.265 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 TMSCF₃ (187 mg, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TBAF·3H₂O (836 mg, 2.65 mmol)를 첨가하였다. 25°C에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 50% NH₄Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카 겔, PE/EA=10/1)에 의해 정제하여 9 (56 mg, 24%) 및 71 (30 mg, 불순한)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0602] 9:

[0603] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05-3.95 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.24-3.18 (m, 2H), 2.00-1.83 (m, 5H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.64-1.47 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 5H), 1.31-1.08 (m, 6H), 1.06-1.00 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0604] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.156분, 30-90AB_2min.lcm, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₅H₄₁F₃O₃ [M+Na]⁺ 469, 실측치 469.

[0605] 실시예 10: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((1S,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시프로판-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (10)의 합성



[0606]

[0607]

1. THF (5 mL) 중 N-8-7_1 (500 mg, 1.38 mmol)을 0°C에서 THF (5 mL) 중 시클로프로필마그네슘 브로마이드 (1 g, 13.7 mL, THF 중 0.5M)의 용액에 첨가하고, 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (20 mL, 10% 수성)을 첨가하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc = 1/1로 용리시키면서 정제하여 N-8-13_1 (140 mg, 25%)을 고체로서 수득하였다.

[0608]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.192분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 99%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₃ [M+H-2H₂O]⁺ 367, 실측치 367.

[0609]

2. DMP (294 mg, 0.694 mmol)를 DCM (5 mL) 중 N-8-13_1 (140 mg, 0.347 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO₃ 수성 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na₂S₂O₃ 수용액 (3 x 100 mL), 포화 NaHCO₃ (100 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-8-13_2 (140 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0610]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.65–2.55 (m, 1H), 1.95–1.90 (m, 2H), 1.50–1.15 (m, 19H), 1.14–0.95 (m, 7H),

0.94–0.80 (m, 12H), 0.69 (s, 3H).

[0611] 3. NaBH₄ (1.18 g, 17.4 mmol)를 5회, 5분마다, MeOH (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 N-8-13_2 (140 mg, 0.347 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 10 (26 mg, 19%)을 고체로서, 그리고 90 (12 mg, 9%)을 고체로서 수득하였다.

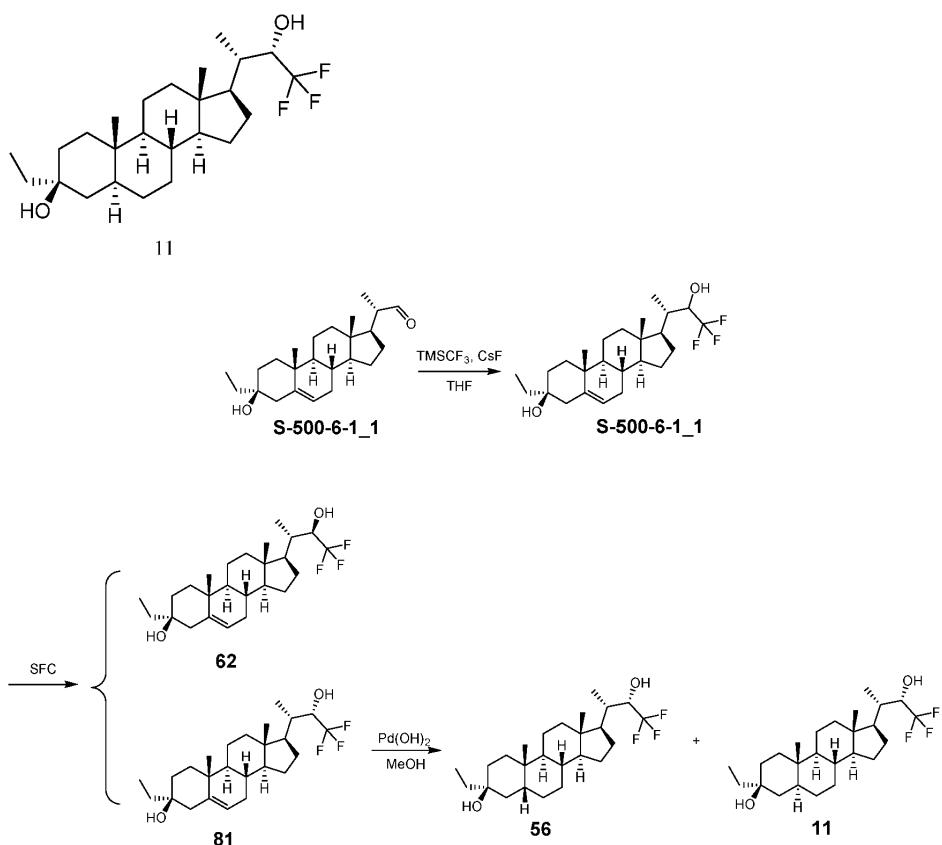
[0612] 10:

[0613] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.85–2.80 (m, 1H), 2.00–1.95 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.55–1.10 (m, 16H), 1.09–0.80 (m, 17H), 0.70–0.60 (m, 5H), 0.58–0.43 (m, 3H), 0.32–0.34 (m, 1H), 0.13–0.06 (m, 1H).

[0614] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 3.840분, 30-90AB_7MIN_E, 순도 97%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₃ [M+H-2H₂O]⁺ 367, 실측치 367.

[0615] HPLC Rt = 30분 크로마토그래피 중 13.470분, 70-90AB_1_30MIN.M, 순도 97%.

[0616] 실시예 11: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-하드록시부탄-2-일)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (11)의 합성



[0617]

[0618] 1. TMSCF₃ (493 mg, 3.47 mmol)을 THF (5 mL) 중 S-500-6-1_1 (500 mg, 1.39 mmol) 및 CsF (105 mg, 695 μmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, TBAF·3H₂O (1.09 g, 3.47 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100–200 메쉬 실리카 겔, PE/EA=10/1)에 의해 정제하여 S-500-6-1_2 (400 mg, 67%)를 고체로서 수득하였다.

[0619] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.24 (m, 1H), 4.06–4.00 (m, 1H), 2.38–2.35 (m, 1H), 2.08–1.82 (m, 6H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.62–1.20 (m, 13H), 1.16–1.00 (m, 8H), 0.99–0.92 (m, 1H), 0.87–0.83 (m, 4H), 0.74–0.64 (m, 3H).

[0620] 2. S-500-6-1_2 (350 mg)를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5um), 조건: 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ETOH, 구배: 35%에서 35%, 유량 (mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 81 (피크 1, 130 mg, 37 %) 및 62 (피크 2, 180 mg, 52%)를 고체로서 수득하였다.

[0621] 81:

[0622] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.34–5.24 (m, 1H), 4.09–4.00 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.14 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 2.07–1.80 (m, 5H), 1.77–1.55 (m, 5H), 1.53–1.30 (m, 7H), 1.28–1.00 (m, 11H), 1.00–0.91 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0623] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.220분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[0624] SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피 중 4.561분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO_2 B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B으로, 2.5분 동안 40%에 이어서, 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"), 100%de.

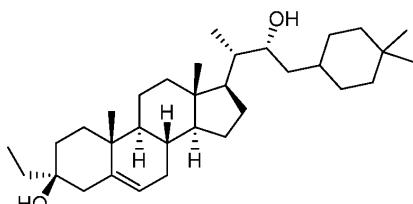
[0625] 3. Pd(OH)_2 (0.2 g, <1% 물)을 MeOH (2 mL) 및 THF (1 mL) 중 81 (110 mg, 0.256 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 50°C에서 50 psi의 수소 하에 48시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 56 (38 mg, 35%) 및 11 (42 mg, 38%)을 고체로서 수득하였다.

[0626] 11:

[0627] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.09–3.99 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H), 1.99–1.80 (m, 3H), 1.70–1.55 (m, 6H), 1.53–1.30 (m, 8H), 1.27–0.96 (m, 11H), 0.95–0.81 (m, 7H), 0.70–0.61 (m, 4H).

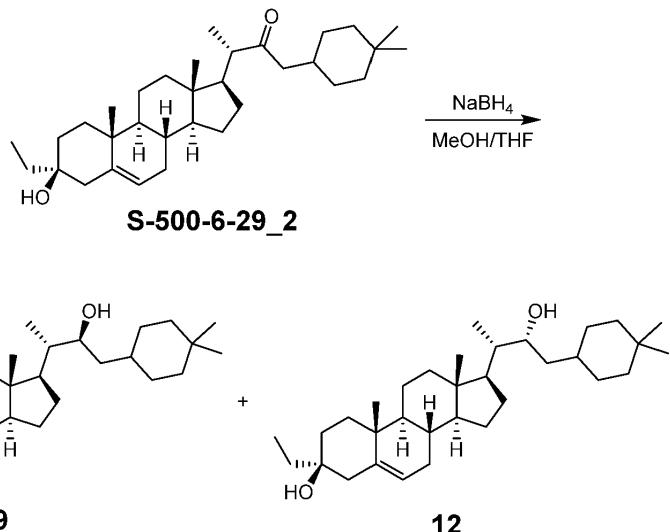
[0628] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.247분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 413, 실측치 413.

[0629] 실시예 12: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (12)의 합성



12

[0630]



[0631]

[0632]

1. NaBH₄ (2.80 g, 82.5 mmol)를 5회, 5분마다, MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL) 중 **S-500-6-29_2** (800 mg, 1.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 채우고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 **S-500-6-30** (290 mg, 36%) 및 **12** (120 mg, 45%)를 고체로서 수득하였다.

[0633]

12:

[0634]

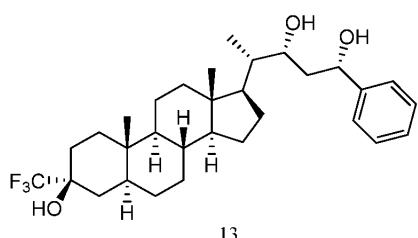
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.26 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.77-1.58 (m, 7H), 1.54-1.28 (m, 12H), 1.27-1.06 (m, 11H), 1.03 (s, 3H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.93-0.82 (m, 12H), 0.69 (s, 3H).

[0635]

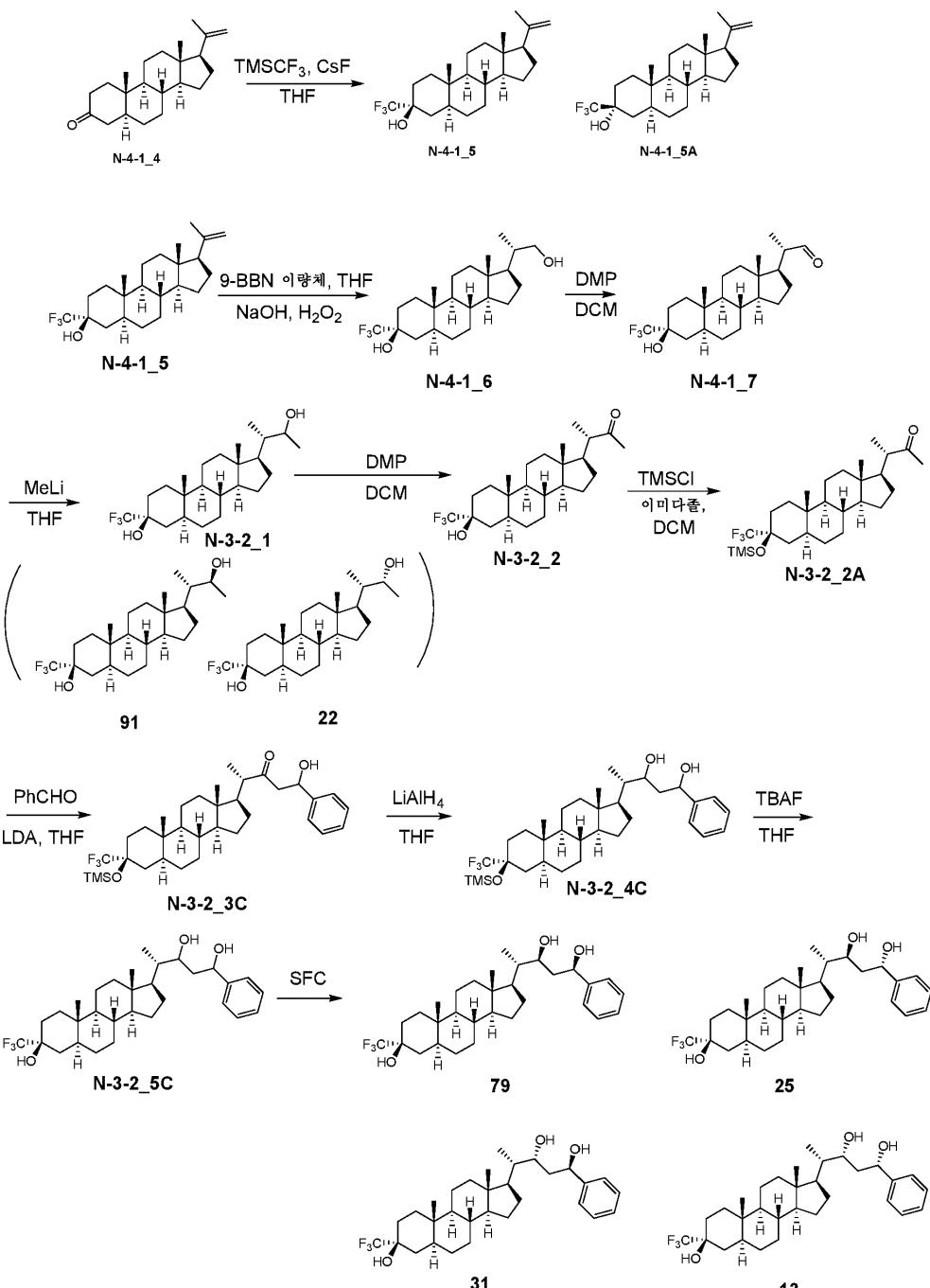
LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.708분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₃H₅₃ [M+H-2H₂O]⁺ 449, 실측치 449.

[0636]

실시예 13: (1S,3R,4S)-4-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-히드록시-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-1-페닐펜탄-1,3-디올 (13)의 합성



[0637]



[0638]

[0639]

1. THF (200 mL) 중 N-4-1_4 (27 g, 85.8 mmol)의 용액에 CsF (25.9 g, 171 mmol) 및 TMSCF₃ (24.3 g, 171 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (10 mL) 및 TBAF·3H₂O (30 g)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 500 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~10%의 DCM/EtOAc (1:1))에 의해 정제하여 N-4-1_5 (27 g, 82%) 및 N-4-1_5A (3.5 g, 11%)를 고체로서 수득하였다.

[0640]

N-4-1_5:

[0641]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.12–1.94 (m, 3H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.60 (m, 5H), 1.58–1.48 (m, 2H), 1.45–1.09 (m, 10H), 1.01–0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78–0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H).

[0642] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.52 (m, 9H), 1.45–1.06 (m, 10H), 1.00–1.81 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).

[0643] 2. THF (250 mL) 중 N-4-1_5 (23 g, 59.8 mmol)의 용액에 9-BBN 이랑체 (29 g, 119 mmol)를 첨가하고, N_2 하에 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 에탄올 (34.3 mL, 598 mmol) 및 NaOH (119 mL, 5 M, 598 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 투명하게 변화하였다. H_2O_2 (59.8 mL, 10 M, 598 mmol)를 25°C에서 적가하고, 내부 온도를 환류 (70°C) 하에 상승시켰다. 혼합물을 첨가 후 30°C로 냉각시켰다. 혼합물에 Na_2SO_3 (100 mL, 20% 수성)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (800 mL)에 부었다. 고체가 형성되었다. 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시키고, MeCN (250 mL)으로 연화처리하여 고체를 수득하였다. 고체를 MeOH/물 (250 mL/12.5 mL)로부터 60°C에서 연화처리하고, 15°C로 냉각시킨 후 여과하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 N-4-1_6 (16.4 g, 68%)을 고체로서 수득하였다.

[0644] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69–3.60 (m, 1H), 3.39–3.29 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 2H), 1.72–1.43 (m, 7H), 1.42–1.07 (m, 11H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01–0.86 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.73–0.69 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

[0645] 3. DCM (200 mL) 중 N-4-1_6 (5 g, 12.4 mmol)의 혼탁액에 물 (223 mg, 12.4 mmol) 및 DMP (10.5 g, 24.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 mL / 200 mL, 포화)로 2회 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-1_7 (4.5 g, 90%)을 고체로서 수득하였다.

[0646] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60–9.51 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.12–1.78 (m, 5H), 1.75–1.59 (m, 4H), 1.57–1.15 (m, 11H), 1.14–0.84 (m, 8H), 0.78–0.63 (m, 5H).

[0647] 4. MeLi (7.75 mL, 1.6 M, 12.4 mmol)를 THF (10 mL) 중 N-4-1_7 (1 g, 2.49 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH_4Cl (10%, 20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 혼합물 (1 g)을 검으로서 수득하였다. 혼합물 N-3-2_1 (1 g)을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 91 (450 mg) 및 22 (460 mg) 및 혼합물 130 mg을 수득하였다. 91 (450 mg)을 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화하여 91 (50 mg)을 고체로서 수득하고, 22 (460 mg)를 MeCN (10 mL)로부터 2회 재결정화하여 22 (50 mg,)를 고체로서 수득하였다.

[0648] 91:

[0649] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98–3.88 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.85–1.79 (m, 1H), 1.73–1.58 (m, 4H), 1.52–1.20 (m, 11H), 1.19–1.11 (m, 4H), 1.10–1.00 (m, 3H), 0.97–0.89 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75–0.68 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

[0650] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.155분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 399, 실측치 399.

[0651] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피 중 5.23분, 30-90_AB_E, 순도 98.88%, d.e. 100%.

[0652] 22:

[0653] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.97–3.82 (m, 1H), 2.10–1.92 (m, 3H), 1.85–1.78 (m, 1H), 1.77–1.60 (m, 5H), 1.59–1.06 (m, 13H), 1.05–0.81 (m, 12H), 0.74–0.62 (m, 4H).

[0654] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.136분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 399, 실측치 399.

[0655] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피 중 5.05분, 30-90_AB_E, 순도 100%, d.e. 100%.

- [0656] 5. DCM (20 mL) 중 N-3-2_1 (0.88 g, 2.11 mmol)의 용액에 물 (2 방울) 및 DMP (1.78 g, 4.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (30 mL / 30 mL, 포화)로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-3-2_2 (0.85 g, 97%)를 고체로서 수득하였다.
- [0657] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.53–2.42 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 4H), 1.97–1.78 (m, 2H), 1.75–1.45 (m, 9H), 1.43–1.13 (m, 9H), 1.11 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.07–1.00 (m, 1H), 0.98–0.88 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78–0.68 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).
- [0658] 6. DCM (5 mL) 중 N-3-2_2 (0.85 g, 2.05 mmol)의 용액에 0°C에서 이미다졸 (279 mg, 4.10 mmol) 및 TMSCl (333 mg, 3.07 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃ (20 mL, 포화)을 첨가하여 켄칭하고, PE (15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-3-2_2A (0.98 g, 98%)를 고체로서 수득하였다.
- [0659] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.53–2.42 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 4H), 1.97–1.78 (m, 2H), 1.75–1.31 (m, 11H), 1.31–1.00 (m, 10H), 1.00–0.88 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.75–0.61 (m, 4H), 0.15 (s, 9H).
- [0660] 7. BuLi (0.384 mL, 2.5 M, 0.615 mmol)를 -70°C에서 THF (0.5 mL) 중 i-Pr₂NH (62.2 mg, 0.615 mmol)에 첨가하고, 0°C에서 10분 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 N-3-2_2A (0.2 g, 0.41 mmol)를 -70°C에서 첨가하고, -70°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (0.5 mL) 중 벤즈알데히드 (91.3 mg, 0.861 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하고, -70°C에서 15분 동안 교반하였다. NH₄Cl (1 mL, 포화, 수성)을 혼합물에 첨가하고, EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-3-2_3C (250 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.
- [0661] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46–7.30 (m, 5H), 5.70–5.55 (m, 1H), 3.60–3.25 (m, 1H), 2.90–2.70 (m, 2H), 2.55–2.41 (m, 1H), 2.16–2.00 (m, 2H), 1.96–1.75 (m, 3H), 1.50–1.15 (m, 9H), 1.13–1.05 (m, 4H), 1.05–0.88 (m, 4H), 0.87–0.80 (m, 5H), 0.73–0.62 (m, 5H), 0.15 (s, 9H).
- [0662] 8. LiAlH₄ (159 mg, 4.20 mmol)를 THF (10 mL) 중 N-3-2_3C (250 mg, 0.421 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 5분 동안 교반하였다. 물 (0.16 mL), NaOH (0.16 mL, 15% 수성), 및 물 (0.48 mL)을 본원에 작성된 순서로 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 THF (30 mL)로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켜 N-3-2_4C (250 mg, 100%)를 고체로서 수득하였다.
- [0663] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.28 (m, 5H), 5.70–5.30 (m, 1H), 4.15–3.65 (m, 1H), 2.18–1.55 (m, 9H), 1.53–1.00 (m, 15H), 1.00–0.75 (m, 9H), 0.75–0.50 (m, 4H), 0.15 (s, 9H).
- [0664] 9. TBAF (219 mg, 0.84 mmol)를 THF (2 mL) 중 N-3-2_4C (250 mg, 0.42 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (10 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 10 mL)로 세척하고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 10~25% EtOAc)에 의해 정제하여 N-3-2_5C (150 mg, 68%)를 고체로서 수득하였다.
- [0665] 10. 혼합물 N-3-2_5C (150 mg)를 SFC (기기: MG-II; 칼럼: IC(250mm*30mm, 10μm); 조건: 0.1%NH₃H₂O MeOH; 시작 B: 30%; 종료 B: 30%; 유량 (mL/분): 60; 분사: 300)로 분리하여 불순물 79 (35 mg, 불순한), 31 및 25 (55 mg)의 혼합물 및 13 (28 mg, 불순한)을 수득하였다.
- [0666] 불순물 79 (35 mg)를 플래쉬 칼럼 (PE 중 10~30% EtOAc)에 의해 정제하고, 용리액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeCN/물 (20 mL, 4:1) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 79 (12 mg)를 고체로서 수득하였다.
- [0667] 25 및 13 (55 mg)을 SFC (기기: MG-II; 칼럼: AD(250mm*30mm, 5μm); 조건: 0.1%NH₃H₂O MeOH; 시작 B: 35%; 종료 B: 35%; 유량 (mL/분): 60; 분사: 70)로 분리하였다. 각각의 용리액을 진공 하에 각각 농축시키고, MeCN/물 (20 mL, 4:1) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 25 (28 mg) 및 13 (7 mg) 둘 다를 고체로서 수득하였다.

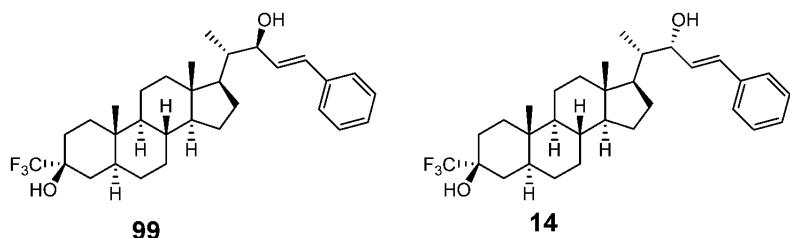
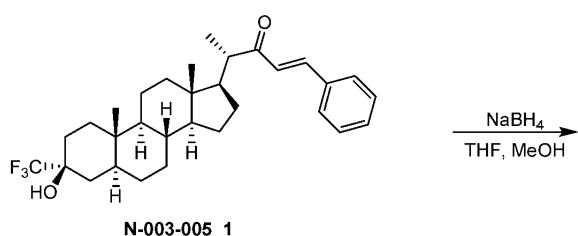
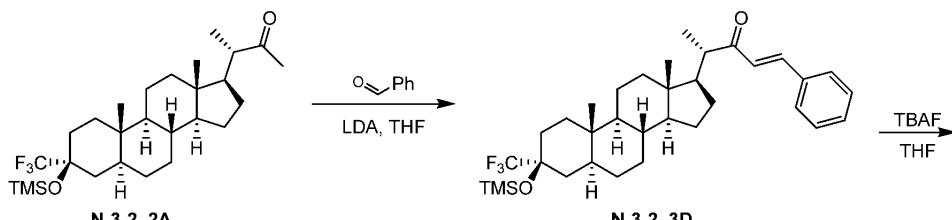
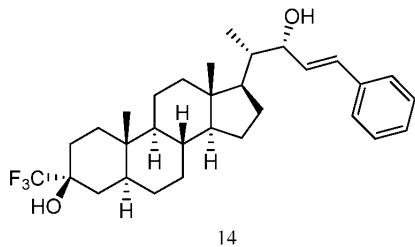
- [0668] 불순물 31 (28 mg)을 SFC (기기: SFC 17; 칼럼: AS(250mm*30mm, 5μm); 조건: 0.1%NH₃H₂O EtOH; 시작 B: 30%; 종료 B: 30%; 유량 (mL/분): 50; 분사: 60)에 의해 정제하여 고체를 수득하였다. 잔류물을 MeCN/물 (20 mL, 4:1) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 31 (9 mg)을 고체로서 수득하였다.
- [0669] 4종의 이성질체의 SFC: 피크 1: Rt = 1.501분, 피크 2: Rt = 1.730분 및 피크 3: Rt = 10분 크로마토그래피 중 1.943분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML ("칼럼: 키랄팩 IC-3 150x4.6mm I.D., 3μm; 구배:CO₂ 중 40%의 메탄올 (0.05% DEA); 유량: 2.5mL/분; 칼럼 온도: 40°C".
- [0670] 25 및 13의 SFC: 피크 1: Rt = 4.411분 및 피크 2: Rt = 8분 크로마토그래피 중 4.920분, AD_MECH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN ("칼럼: 키랄팩 AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm; 이동상: A: CO₂ B:메탄올 (0.05% DEA); 구배: 4.5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서 1분 동안 5% B 유지; 유량: 2.8mL/분; 칼럼 온도: 40°C".
- [0671] 79:
- [0672] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.28 (m, 5H), 5.05–4.94 (m, 1H), 4.04–3.91 (m, 1H), 2.51 (brs, 1H), 2.07–1.78 (m, 6H), 1.70–1.61 (m, 4H), 1.51–1.41 (m, 3H), 1.39–1.12 (m, 11H), 1.05–0.98 (m, 2H), 0.91–0.81 (m, 7H), 0.71–0.60 (m, 4H).
- [0673] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.298분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 96.7%, MS ESI 계산치 C₃₁H₄₅F₃O₃Na [M+Na]⁺ 545, 실측치 545.
- [0674] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 1.483분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 100%de.
- [0675] 25:
- [0676] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.28 (m, 5H), 4.97–4.81 (m, 1H), 4.12–3.92 (m, 1H), 3.23 (brs, 1H), 2.69 (brs, 1H), 2.10–1.88 (m, 3H), 1.82–1.62 (m, 7H), 1.48–1.18 (m, 10H), 1.10–0.88 (m, 8H), 0.87–0.78 (m, 4H), 0.70–0.58 (m, 4H).
- [0677] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.319분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 97.0%, MS ESI 계산치 C₃₁H₄₅F₃O₃Na [M+Na]⁺ 545, 실측치 545.
- [0678] SFC Rt = 5분 크로마토그래피 중 1.718분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 98.26%de.
- [0679] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 4.367분, AD_MECH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN, 100%de.
- [0680] 31:
- [0681] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.28 (m, 5H), 5.02–4.81 (m, 1H), 4.18–3.98 (m, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.15–1.72 (m, 8H), 1.53–1.31 (m, 8H), 1.30–1.03 (m, 8H), 0.99–0.89 (m, 4H), 0.89–0.78 (m, 4H), 0.75–0.60 (m, 4H).
- [0682] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.327분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₁H₄₅F₃O₃Na [M+Na]⁺ 545, 실측치 545.
- [0683] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 1.929분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 98.4%de.
- [0684] 13:
- [0685] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.28 (m, 5H), 5.12–5.07 (m, 1H), 3.95–3.88 (m, 1H), 2.76 (brs, 1H), 2.08–1.78 (m, 6H), 1.75–1.60 (m, 5H), 1.51–1.38 (m, 4H), 1.36–1.09 (m, 9H), 1.00–0.89 (m, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.71–0.64 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).
- [0686] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.309분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₁H₄₅F₃O₃Na [M+Na]⁺

545, 실측치 545.

[0687] SFC Rt = 5분 크로마토그래피 중 1.683분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 98.94%de.

[0688] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 4.785분, AD_MEOH(DEA)_5_40_2.8ML_8MIN, 94.03% de.

[0689] 실시예 14: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R,E)-3-히드록시-5-페닐펜트-4-엔-2-일)-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (14)의 합성



[0690]

[0691] 1. BuLi (0.384 mL, 2.5 M, 0.615 mmol)를 -70°C에서 THF (0.5 mL) 중 i-Pr₂NH (62.2 mg, 0.615 mmol)에 첨가하고, 0°C에서 10분 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 N-3-2_2A (0.2 g, 0.41 mmol)를 -70°C에서 첨가하고, -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (0.5 mL) 중 벤즈알데히드 (91.3 mg, 0.861 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하고, 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. NH₄Cl (1 mL, 포화, 수성)을 혼합물에 첨가하고, EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~10% EtOAc)에 의해 정제하여 N-3-2_3D (150 mg, 64%)를 고체로서 수득하였다.

[0692]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64–7.55 (m, 3H), 7.43–7.39 (m, 3H), 6.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.86–2.73 (m, 1H), 2.15–2.08 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.72–1.59 (m, 5H), 1.53–1.22 (m, 9H), 1.21–1.03 (m, 7H), 0.99–0.88 (m, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.75–0.61 (m, 4H), 0.15 (s, 9H).

[0693]

2. TBAF (135 mg, 0.52 mmol)를 THF (1 mL) 중 N-3-2_3D (150 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물에 EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 물 (2 x 5 mL), 염수 (5 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 N-003-005_1 (140 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[0694] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64–7.53 (m, 3H), 7.43–7.35 (m, 3H), 6.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.88–2.73 (m, 1H), 2.13–1.90 (m, 3H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.77–1.90 (m, 5H), 1.60–1.22 (m, 8H), 1.21–0.88 (m, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.75–0.61 (m, 4H).

[0695] 3. NaBH_4 (419 mg, 11.1 mmol)를 THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 N-003-005_1 (140 mg, 0.278 mmol)의 용액에 20°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL) 및 NH_4Cl (20 mL, 포화)로 켓팅하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 정제용-TLC (PE/ EtOAc = 4/1)에 의해 정제하여 N-003-005 (50 mg, 불순한) 및 N-003-006 (50 mg) 둘 다를 고체로서 수득하였다.

[0696] 14 (50 mg)를 MeCN (20 mL) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 14 (29 mg)를 고체로서 수득하였다.

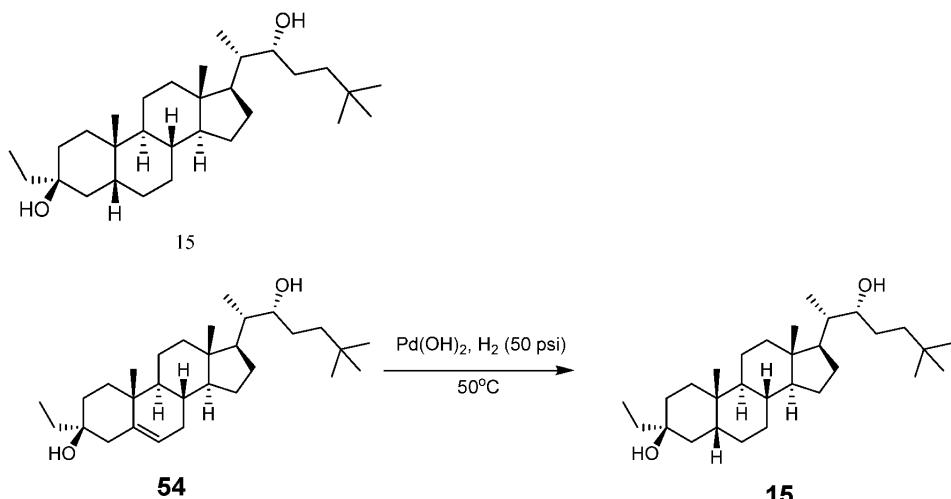
[0697] 14:

[0698] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.38 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.24 (dd, $J = 7.2, 16.0$ Hz, 1H), 4.40–4.30 (m, 1H), 2.08–1.92 (m, 3H), 1.89–1.77 (m, 3H), 1.68–1.60 (m, 3H), 1.50–1.08 (m, 13H), 1.03–0.82 (m, 9H), 0.72–0.62 (m, 4H).

[0699] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.236분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 99.0%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 487, 실측치 487.

[0700] HPLC Rt = 8분 크로마토그래피 중 5.89분, 30-90_AB_1.2ml, 98.1% d.e. (220 nm)

[0701] 실시예 15: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-6,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (15)의 합성



[0702]

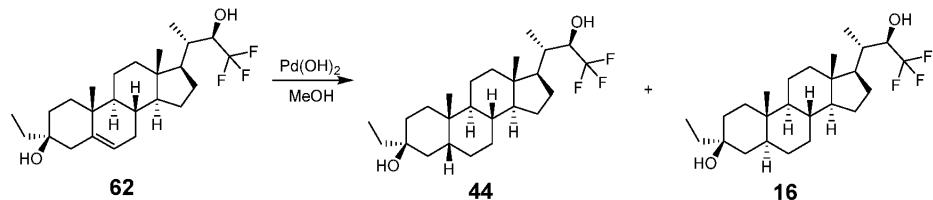
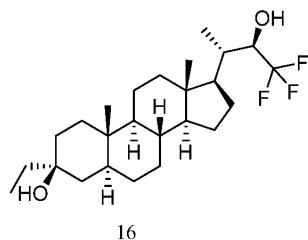
[0703] 1. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 mg)를 MeOH/THF (2 mL/2 mL) 중 44 (100 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 고체 100 mg을 수득하였다. NMR은 54가 9% 남아있음을 나타냈다. 불순한 샘플을 동일한 조건으로 추가로 3시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)으로 분리하여 5 (7 mg)를 고체로서 수득하였다.

[0704] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66–3.48 (m, 1H), 2.00–1.55 (m, 9H), 1.50–1.22 (m, 15H), 1.19–1.03 (m, 8H), 0.96 (s, 3H), 0.91–0.81 (m, 15H), 0.67 (s, 3H).

[0705] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.492분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{51} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[0706]

실시예 16: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (16)의 합성



[0707]

[0708]

1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.2 g , <1% 물)을 MeOH (2 mL) 및 THF (1 mL) 중 62 (160 mg , 0.373 mmol)의 용액에 첨가하였다. 용액을 50 psi 의 수소 하에 50°C 에서 16시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 ($\text{PE/EtOAc}=10/1$ 에서 $5/1$)에 의해 정제하여 44 (27 mg , 17%) 및 16 (117 mg , 73%)을 고체로서 수득하였다.

[0709]

16:

[0710]

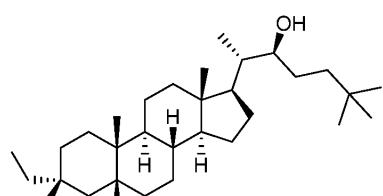
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ $4.04\text{--}3.96$ (m , 1H), $1.98\text{--}1.83$ (m , 4H), $1.69\text{--}1.59$ (m , 3H), $1.56\text{--}1.20$ (m , 13H), $1.17\text{--}0.95$ (m , 8H), $0.91\text{--}0.83$ (m , 8H), $0.70\text{--}0.62$ (m , 4H).

[0711]

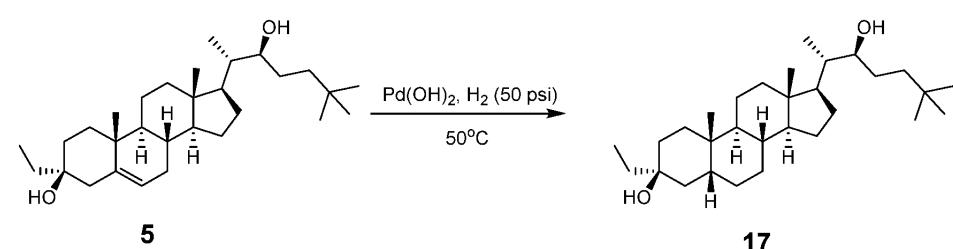
LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.240분 , $30\text{--}90\text{ AB}$, 순도 100% , MS ESI 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$] $^{+}$ 413 , 실측치 413 .

[0712]

실시예 17: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (17)의 합성



[0713]



[0714]

[0715]

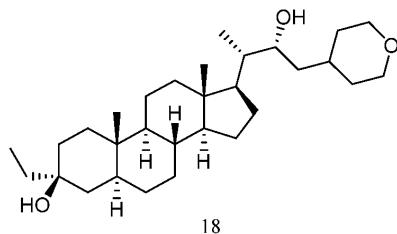
1. $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 mg)를 MeOH/THF ($2\text{ mL}/2\text{ mL}$) 중 5 (250 mg)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C 에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시켜 고체 250 mg 을 수득하였다.

NMR은 5가 70% 남아있음을 나타냈다. 불순한 샘플을 동일한 조건으로 추가로 3시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)으로 분리하여 17 (3 mg)을 고체로서 수득하였다.

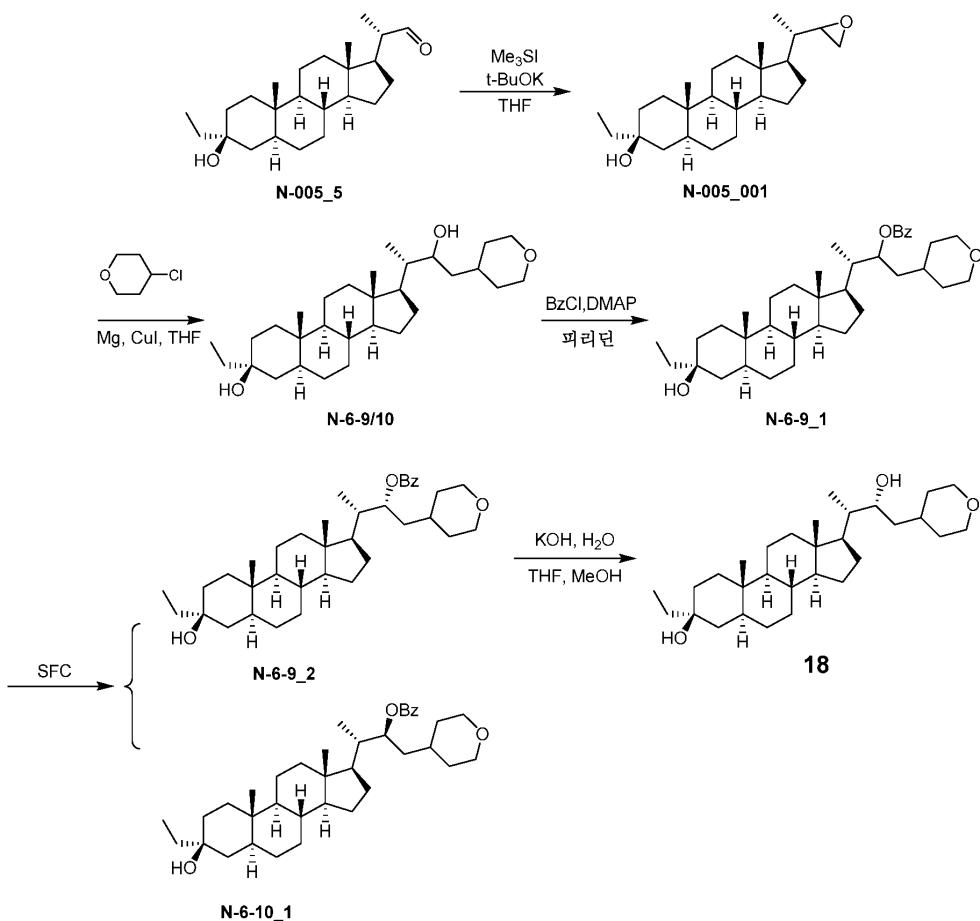
[0716] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63–3.50 (m, 1H), 1.98–1.55 (m, 8H), 1.49–1.37 (m, 8H), 1.35–1.21 (m, 8H), 1.19–1.01 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.91–0.82 (m, 15H), 0.66 (s, 3H).

[0717] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.529분, 30-90_AB_E, 순도 95.6%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{51} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[0718] 실시예 18: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-4-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (18)의 합성



[0719]



[0720]

[0721] 1. 20°C 질소 하에에서 무수 THF (50 mL) 중 Me_3Si (8.44 g, 41.4 mmol)의 혼탁액에 $t\text{-BuOK}$ (4.64 g, 41.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하고, N-005_5 (5 g, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45°C로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 (PE 중 0~10% EtOAc) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-005_001

(2.7 g, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[0722] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.324분, 30-90AB_E, 순도 92%, MS ESI 계산치 $C_{25}H_{41}O [M+H-H_2O]^+$ 357, 실측치 357.

[0723] 2. 무수 THF (8 mL) 중 4-클로로테트라히드로-2H-페란 (1 g, 8.29 mmol)의 용액을 무수 THF 2 mL) 중 Mg (401 mg, 16.5 mmol) 및 I₂ (105 mg, 0.414 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 60℃에서 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 10분 동안 교반하였다. 온도를 66℃로 상승시켰다. 반응 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 이를 (테트라히드로-2H-페란-4-일)마그네슘 클로라이드의 용액 (THF 중 0.83 M)으로서 직접 사용하였다.

[0724] 3. (테트라히드로-2H-페란-4-일)-마그네슘 클로라이드의 용액 (THF 중 0.83 M, 6.38 mL, 5.30 mmol)을 무수 THF (10 mL) 중 N-005_001 (400 mg, 1.06 mmol) 및 CuI (20.1 mg, 0.106 mmol)의 혼탁액에 질소 하에 20℃에서 적가하였다. 혼합물을 20℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL) 및 포화 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-6-9/10 (760 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[0725] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01-3.92 (m, 3H), 3.83-3.62 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.68-1.58 (m, 7H), 1.57-1.45 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 8H), 1.24-0.95 (m, 10H), 0.91-0.79 (m, 9H), 0.73-0.56 (m, 4H).

[0726] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.332분, 10-80AB, 순도 93%, MS ESI 계산치 $C_{30}H_{52}NaO_3 [M+Na]^+$ 483, 실측치 483.

[0727] 4. BzCl (691 mg, 4.92 mmol) 및 DMAP (20 mg, 0.164 mmol)를 피리딘 (10 mL) 중 N-6-9/10 (760 mg, 1.64 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 수성 HCl (2 x 20 mL), 포화 NaHCO₃ (40 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE 중 EtOAc 0~10%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-6-9_1 (400 mg, 43%)을 고체로서 수득하였다.

[0728] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.01 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 5.42-5.29 (m, 1H), 3.99-3.85 (m, 2H), 3.41-3.24 (m, 2H), 2.06-1.65 (m, 5H), 1.65-1.57 (m, 5H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.42-1.14 (m, 11H), 1.14-0.90 (m, 8H), 0.89-0.77 (m, 7H), 0.69-0.51 (m, 4H).

[0729] N-6-9_1 (400 mg, 0.708 mmol)을 분리하고, SFC (칼럼: C2 250mm*30mm, 10μm, 구배: 45-45% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 N-6-9_2 (파크 1, Rt=3.926분, 80 mg, 20%)을 고체로서, 그리고 N-6-10_1 (파크 2, Rt=4.893분, 180 mg, 45%)를 고체로서 수득하였다.

[0730] N-6-9_2:

[0731] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.00 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.35-5.28 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 5H), 1.66-1.57 (m, 4H), 1.54-1.36 (m, 10H), 1.35-1.16 (m, 8H), 1.08-0.88 (m, 8H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.80 (s, 3H), 0.64 (s, ³H), 0.61-0.54 (m, 1H).

[0732] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.540분, 30-90AB, 순도 96%, MS ESI 계산치 $C_{30}H_{49}O [M-BzOH-H_2O+H]^+$ 425, 실측치 425.

[0733] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 3.789분, 칼럼: 룩스 셀룰로스-2 150x4.6mm I.D., 3 μm; 이동상: CO₂ 중 40%의 메탄올 (0.05% DEA); 유량: 2.5mL/분; 칼럼 온도: 40℃, 97%de.

[0734] N-6-10_1:

[0735] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06-8.01 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.41-5.33 (m, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.40-3.27 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 3H), 1.55-

1.38 (m, 9H), 1.37-1.16 (m, 11H), 1.13-1.00 (m, 6H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.89-0.79 (m, 7H), 0.67 (s, 3H), 0.63-0.54 (m, 1H).

[0736] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.507분, 30-90AB, 순도 97%, MS ESI 계산치 $C_{30}H_{49}O$ [M-BzOH-H₂O+H]⁺ 425, 실측치 425.

[0737] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 4.699분, 칼럼: 룩스 셀룰로스-2 150x4.6mm I.D., 3 μm; 이동상: CO₂ 중 40%의 메탄올 (0.05% DEA); 유량: 2.5mL/분; 칼럼 온도: 40°C, 97%de.

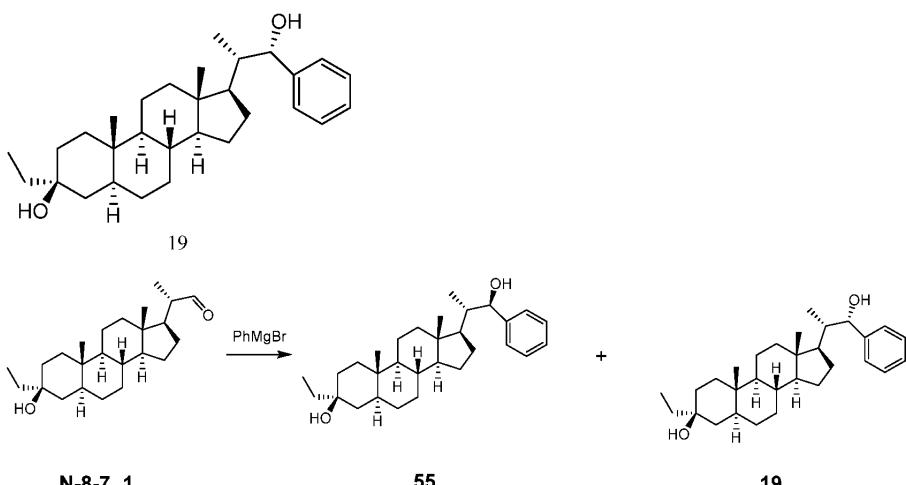
[0738] 5. 물 (1 mL) 및 KOH (78.5 mg, 1.40 mmol)를 THF (2 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-6-9_2 (80 mg, 0.141 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (5 mL)로 회석하고, 10% HCl (0.2 mL)로 산성화시키고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 (PE 중 EtOAc 10~30%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 18 (13 mg, 20%)을 고체로서 수득하였다.

[0739] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.05-3.89 (m, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 4H), 1.44-1.28 (m, 9H), 1.28-1.15 (m, 7H), 1.13-0.92 (m, 5H), 0.91-0.85 (m, 4H), 0.84-0.79 (m, 6H), 0.70-0.62 (m, 4H).

[0740] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.213분, 30-90AB, 순도 100%.

[0741] MS MS ESI 계산치 $C_{30}H_{49}O$ [M-2H₂O+H]⁺ 425, 실측치 425.

[0742] 실시예 19: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((1S,2S)-1-히드록시-1-페닐프로판-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (19)의 합성



[0743]

[0744] 1. THF (5 mL) 중 용액 N-8-7_1 (300 mg, 0.832 mmol)을 0°C에서 THF (10 mL) 중 PhMgBr (1.38 mL, 에테르 중 3 M, 4.15 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 0°C에서 켄칭하였다. 용액을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (10 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1에서 1/1)에 의해 정제하여 조 생성물 (200 mg)을 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5μm)), 구배: 25-25% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= EtOH), 유량: 60 mL/분)로 정제하여 55 (피크 2, 55 mg, 15%) 및 19 (피크 1, 21 mg, 6%)를 고체로서 수득하였다.

[0745]

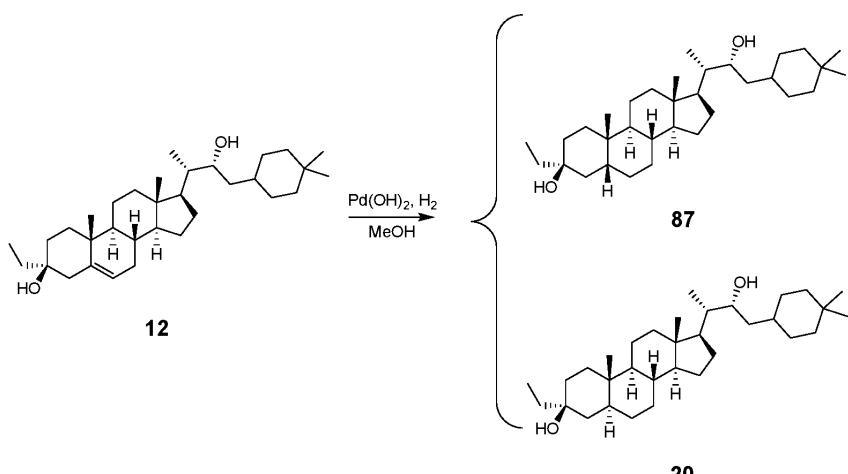
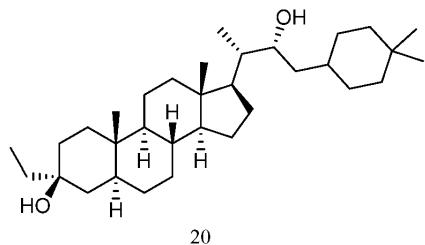
19:

[0746] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.85-4.80 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 5H), 1.55-1.05 (m, 17H), 0.95-0.75 (m, 14H), 0.71 (s, 3H), 0.60-0.50 (m, 1H).

[0747] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.208분, 30-90AB_2분, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{30}H_{43}$ [M-2H₂O+H]⁺ 403, 실측치 403.

[0748] SFC Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.047분, OJ_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 100%de.

[0749] 실시예 20: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (20)의 합성



[0750]

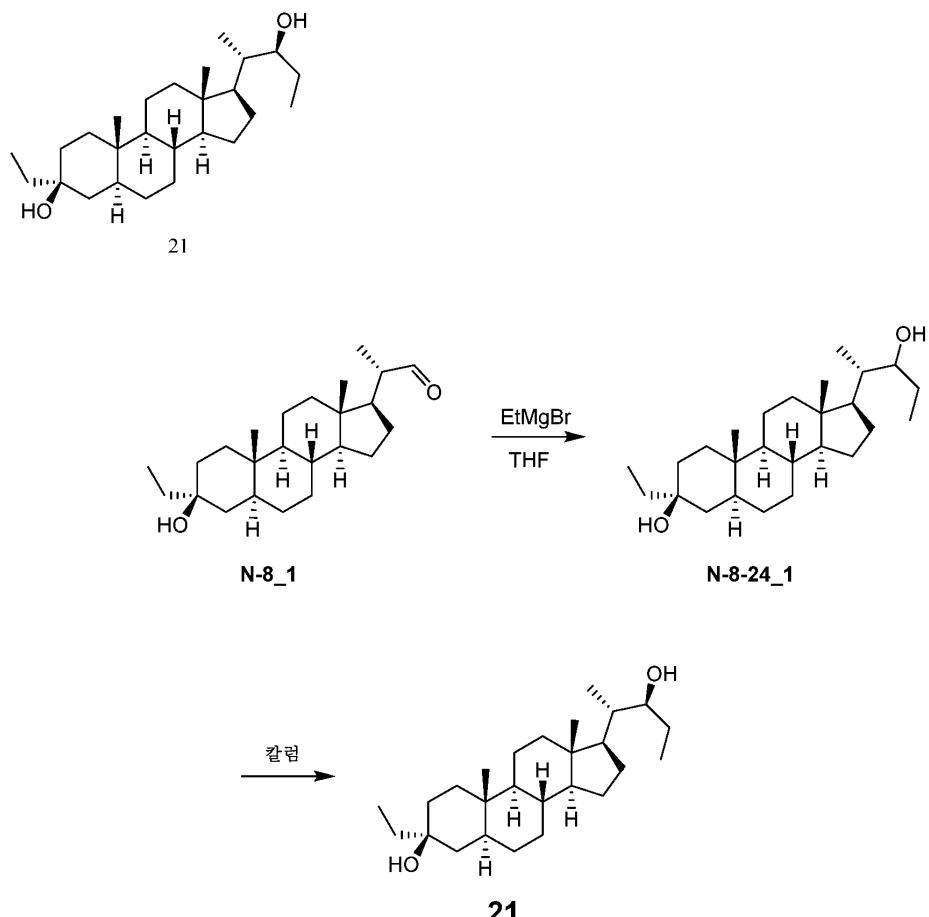
[0751] 1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (150 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 12 (100 mg, 0.206 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 Psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 87 (12 mg, 12%) 및 20 (11 mg, 11%)을 고체로서 수득하였다.

[0752]

[0753] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83–3.75 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.71–1.57 (m, 8H), 1.52–1.43 (m, 3H), 1.41–1.29 (m, 8H), 1.27–1.13 (m, 11H), 1.12–1.04 (m, 4H), 1.03–0.94 (m, 3H), 0.91–0.86 (m, 12H), 0.82 (s, 3H), 0.68–0.59 (m, 4H).

[0754] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.748분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₃H₅₅ [M+H-H₂O]⁺ 451, 실태치 451.

[0755] 실시예 21: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시펜탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (21)의 합성



[0756]

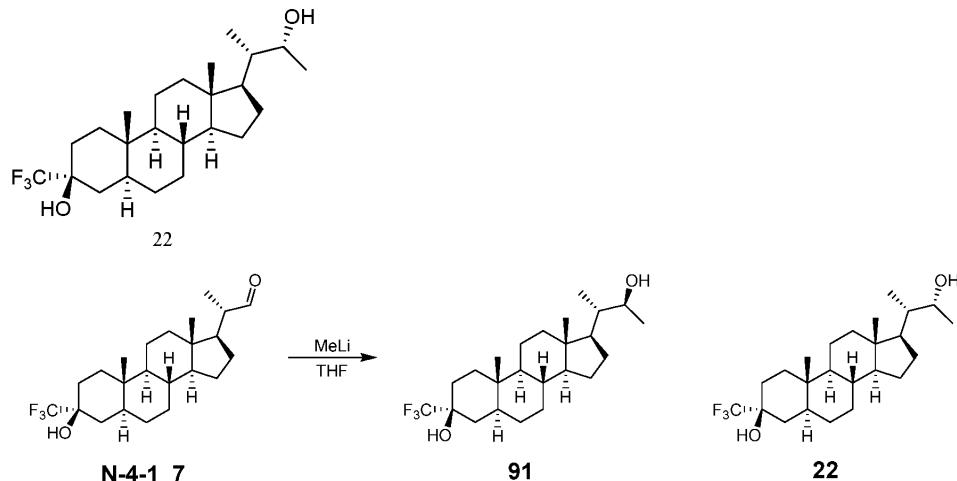
[0757] 1. EtMgBr (0.553 mL, 에테르 중 3 M, 1.66 mmol)을 25°C에서 THF (3 mL) 중 N-8_1 (250 mg, 0.8320 mmol)의 용액에 N₂ 하에 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다, 포화 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축하여 세척하여 조 생성물 N-8-24_1을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 21 (130 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 불순한 N-8-24 (130 mg, 0.3327 mmol)를 MeCN (3 mL)으로부터 85°C에서 재결정화하여 순수한 21 (111 mg, 86%)을 고체로서 수득하였다.

[0758] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62–3.50 (m, 1H), 2.02–1.81 (m, 2H), 1.72–1.59 (m, 3H), 1.56–1.46 (m, 4H), 1.45–1.17 (m, 12H), 1.16–1.00 (m, 5H), 0.99–0.85 (m, 11H), 0.84–0.78 (m, 4H), 0.66 (s, 4H).

[0759] HPLC Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.73분, 30-90 AB 1.2 mL E, 순도 100%.

[0760] MS MS ESI 계산치 $C_{26}H_{42}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 355, 실험치 355.

[0761] 실시예 22: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-히드록시부탄-2-일)-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카히드로-1H-시클로페타[a]페나트레-3-올 (22)의 합성



[0763] 1. MeLi (7.75 mL, 1.6 M, 12.4 mmol)를 THF (10 mL) 중 N-4-1_7 (1 g, 2.49 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl (10%, 20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 혼합물 (1 g)을 검으로서 수득하였다. 혼합물 (1 g)을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 혼합물 91 (450 mg) 및 22 (460 mg) 및 130 mg를 수득하였다. 91 (450 mg)을 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화하여 91 (50 mg)을 고체로서 수득하였다. 22 (460 mg)를 MeCN (10 mL)으로부터 2회 재결정화하여 22 (50 mg)를 고체로서 수득하였다.

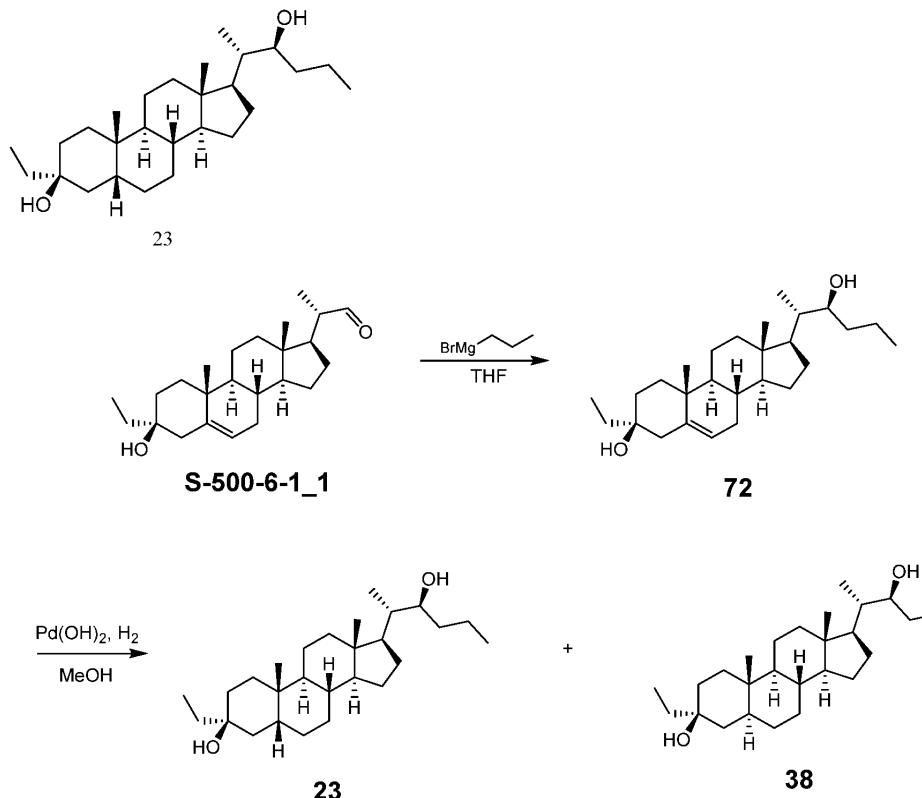
[0764] 22:

[0765] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.97–3.82 (m, 1H), 2.10–1.92 (m, 3H), 1.85–1.78 (m, 1H), 1.77–1.60 (m, 5H), 1.59–1.06 (m, 13H), 1.05–0.81 (m, 12H), 0.74–0.62 (m, 4H).

[0766] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.136분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₈F₃O [M+H-H₂O]⁺ 399, 실측치 399.

[0767] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피 중 5.05분, 30-90_AB_E, 순도 100%, d.e. 100%.

[0768] 실시예 23: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (23)의 합성



[0769]

[0770]

1. 프로필마그네슘 브로마이드 (3.34 mL, 6.69 mmol, THF 중 2M)을 0°C에서 THF (30 mL) 중 S-500-6-1_1 (800 mg, 2.23 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축을 여과하고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 72 (500 mg, 56%)를 고체로서 수득하였다.

[0771]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.26 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.07-1.85 (m, 4H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 9H), 1.37-1.16 (m, 6H), 1.15-1.01 (m, 7H), 0.99-0.88 (m, 7H), 0.87-0.82 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[0772]

LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 4.979분, 30-90AB_E, 순도 98.8%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₃ [M+H-2H₂O]⁺ 367, 실측치 367.

[0773]

2. Pd(OH)₂ (300 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 72 (150 mg, 0.372 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50Psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 23 (9 mg, 6%) 및 38 (43 mg, 29%)을 고체로서 수득하였다.

[0774]

23:

[0775]

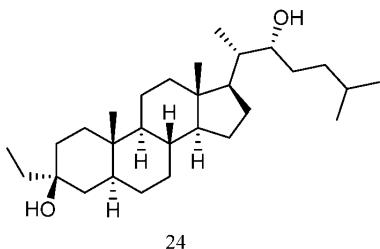
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71-3.62 (m, 1H), 2.01-1.83 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 9H), 1.36-1.22 (m, 9H), 1.20-1.00 (m, 8H), 0.97 (s, 3H), 0.94-0.87 (m, 8H), 0.66 (s, 3H).

[0776]

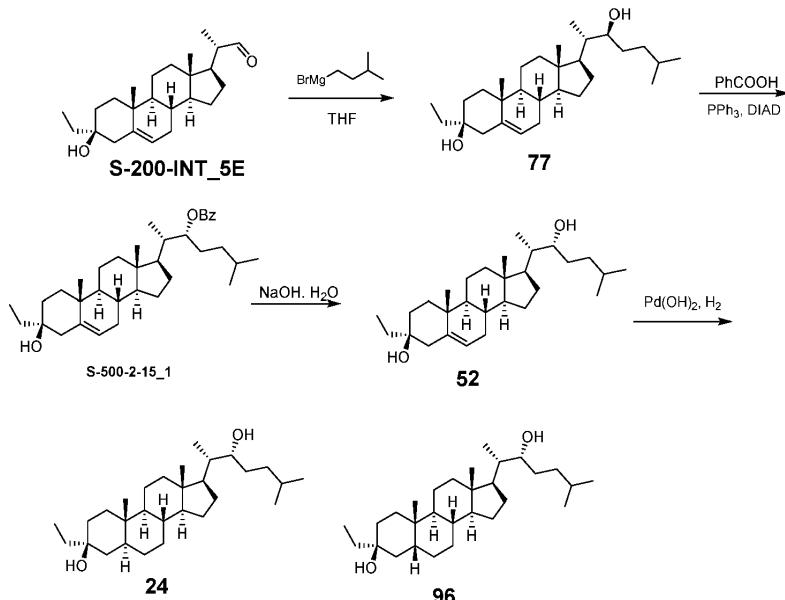
LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.440분, 30-90AB_E, 순도 98.8%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺ 369, 실측치 369.

[0777]

실시예 24: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-헵타드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (24)의 합성



[0778]



[0779]

[0780]

1. THF (8 mL) 중 1-브로모-3-메틸부탄 (11.7 g, 78 mmol)의 용액을 60°C에서 THF (2 mL) 중 Mg (4.35 g, 179 mmol) 및 I₂ (20 mg)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 직접 사용하였다. 새로이 제조된 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (19.5 mL, THF 중 3.9 M, 76 mmol)를 THF (5 mL) 중 S-200-INT_5E (1.0 g, 2.78 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. NH₄Cl (20 mL, 포화 수성)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 젤 (PE/EtOAc=20/1에서 10/1)에 의해 정제하고, CH₃CN (10 mL)로부터 재결정화하여 77 (255 mg, 21%)을 고체로서 수득하였다.

[0781]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32–5.26 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 4H), 1.77–1.58 (m, 4H), 1.55–1.38 (m, 10H), 1.38–1.19 (m, 5 H), 1.19–1.00 (m, 8H), 1.00–0.81 (m, 13H), 0.69 (s, 3H).

[0782]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.306분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 413, 실측치 413.

[0783]

2. 벤조산 (508 mg, 4.16 mmol) 및 트리페닐포스핀 (1.63 g, 6.24 mmol)을 25°C에서 THF (30 mL) 중 77 (900 mg, 2.08 mmol)의 용액에 N₂ 하에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. DIAD (1.26 g, 6.24 mmol)를 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하고, 25°C로 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)로 켄칭하고, MTBE (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0–10% EtOAc)에 의해 정제하여 불순한 생성물 S-500-2-15_1 (900 mg)을 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0784] 3. NaOH 용액 (6 mL H₂O 중 974 mg, 16.8 mmol)을 THF (10 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 S-500-2-15_1 (900 mg, 1.68 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (60 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 고체 210 mg을 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5μm), 구배: 35-35% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 80 mL/분)에 의해 정제하여 52 (150 mg, 68%)를 고체로서 수득하였다.

[0785] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.80-1.58 (m, 7H), 1.56-1.31 (m, 9H), 1.30-1.05 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 1.02-0.96 (m, 2H), 0.95-0.86 (m, 9H), 0.85-0.80 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

[0786] LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.335분, 30-90AB_ELSD, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, 실측치 395.

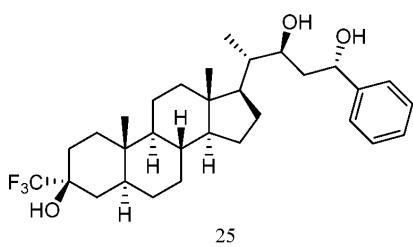
[0787] 4. Pd(OH)₂ (200 mg)를 MeOH (10 mL) 중 52 (50 mg, 0.116 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50Psi) 하에 50°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 24 (15 mg, 30%)를 고체로서, 그리고 96 (1.2 mg, 3%)을 고체로서 수득하였다.

[0788] 24:

[0789] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66-3.52 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 7H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 7H), 1.28-1.04 (m, 11H), 1.03-0.94 (m, 3H), 0.94-0.85 (m, 13H), 0.82 (s, 3H), 0.71-0.60 (m, 4H).

[0790] LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.342분, 30-90AB_ELSD, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉ [M+H-2H₂O]⁺ 397, 실측치 397.

[0791] 실시예 25: (1S,3S,4S)-4-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-하이드록시-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-1-페닐펜탄-1,3-디올 (25)의 합성



[0792]

[0793] 25의 제조를 실시예 13에서 확인할 수 있었다.

[0794] 25:

[0795] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.28 (m, 5H), 4.97-4.81 (m, 1H), 4.12-3.92 (m, 1H), 3.23 (brs, 1H), 2.69 (brs, 1H), 2.10-1.88 (m, 3H), 1.82-1.62 (m, 7H), 1.48-1.18 (m, 10H), 1.10-0.88 (m, 8H), 0.87-0.78 (m, 4H), 0.70-0.58 (m, 4H).

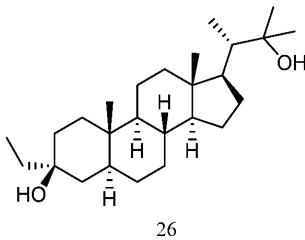
[0796] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.319분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 97.0%, MS ESI 계산치 C₃₁H₄₅F₃O₃Na [M+Na]⁺ 545, 실측치 545.

[0797] SFC Rt = 5분 크로마토그래피 중 1.718분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 98.26%de.

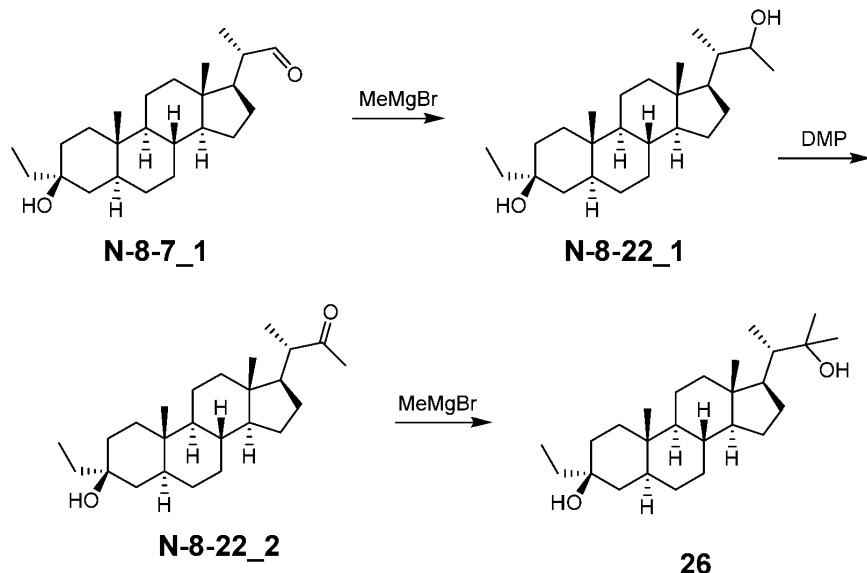
[0798] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 4.367분, AD_MEOH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN, 100%de.

[0799]

실시예 26: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((S)-3-히드록시-3-메틸부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (26)의 합성



[0800]



[0801]

[0802]

1. MeMgBr (0.83 mL, 2.49 mmol, 에테르 중 3M)을 THF (20 mL) 중 N-8-7_1 (300 mg, 0.832 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 적가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 총을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 N-8-22_1 (100 mg, 31%)을 고체로서 수득하였다.

[0803]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.99-3.88 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.69-1.57 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.44-1.28 (m, 3H), 1.26-1.17 (m, 5H), 1.16-1.11 (m, 5H), 1.10-0.95 (m, 5H), 0.93-0.86 (m, 7H), 0.84-0.80 (m, 4H), 0.69-0.62 (m, 4H).

[0804]

2. DMP (224 mg, 0.53 mmol)를 DCM (10 mL) 중 N-8-22_1 (100 mg, 0.265 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9일 때까지 포화 NaHCO₃ 용액 (30 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na₂S₂O₃ (3 x 40mL), 포화 NaHCO₃ (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (DCM 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 N-8-22_2(80 mg, 80%)를 고체로서 수득하였다.

[0805]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.54-2.42 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.29-1.16 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 5H), 1.06-0.92 (m, 4H), 0.91-0.79 (m, 7H), 0.74-0.61 (m, 4H).

[0806]

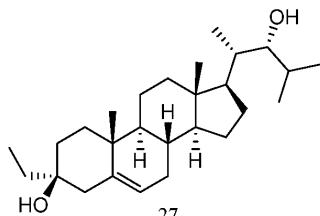
3. MeMgBr (0.353 mL, 1.06 mmol, 에테르 중 3M)을 THF (5 mL) 중 N-8-22_2(80 mg, 0.213 mmol)의 용액에 N₂ 하에 첨가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (30 mL) 용액으로 켄칭하고,

EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 젤 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 26 (7 mg, 8%)을 고체로서 수득하였다.

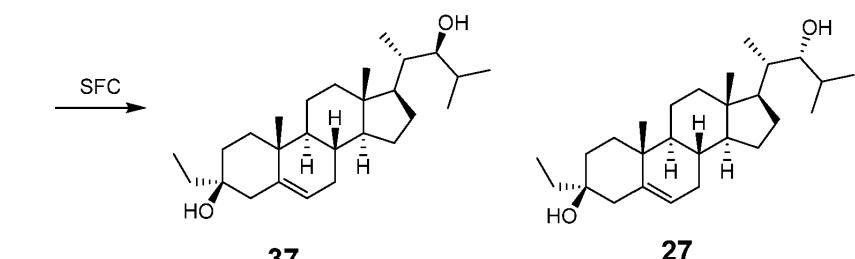
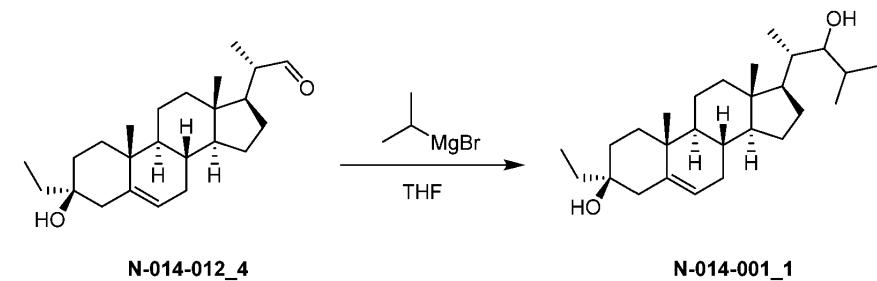
[0807] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.08–2.01 (m, 1H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.69–1.57 (m, 6H), 1.53–1.45 (m, 3H), 1.40–1.27 (m, 5H), 1.26–1.17 (m, 8H), 1.14 (s, 3H), 1.13–1.01 (m, 3H), 0.99–0.92 (m, 5H), 0.91–0.85 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.67–0.60 (m, 1H).

[0808] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.240분, 30–90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{26}\text{H}_{43} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 355, 실측치 355.

[0809] 실시예 27: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (27)의 합성



[0810]



[0811]

1. THF (20 mL) 중 N-014-012_4 (300 mg, 0.8366 mmol)의 용액에 이소프로필마그네슘 클로라이드의 용액 (1.25 mL, 2.50 mmol, 2 M)을 N_2 하에 0°C에서 30분의 기간에 걸쳐 적가하고, 그 동안 온도를 0°C 미만으로 유지하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 추가로 2시간 동안 교반하여 혼탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)에 첨가하고, 20분 동안 교반한 다음, 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-014-001_1 (360 mg, 조)을 고체로서 수득하였다. ^1H NMR은 목적 생성물을 나타내고, 후속 단계에 직접 사용하였다.

2. X1 (150 mg, 0.37 mmol)을 SFC (칼럼: 키랄팩 AS-H 250*30 5u; 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH; 시작 B: 20%; 종료 B: 20%; 유량 (mL/분): 65)에 의해 정제하여 37 (피크 2, 46 mg, 31%) 및 27 (피크 1, 27 mg, 18%)을 고체로서 수득하였다.

[0814] 37:

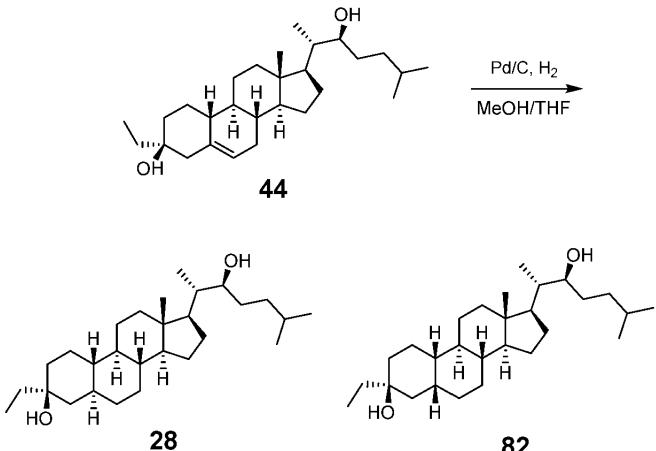
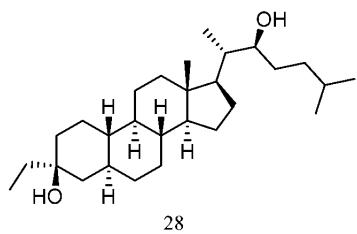
[0815] 27:

[0816] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.26 (m, 1H), 3.42–3.34 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.06–1.91 (m, 3H), 1.90–1.75 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 2H), 1.63–1.58 (m, 3H), 1.54–1.26 (m, 11H), 1.22–1.04 (m, 3H), 1.03–0.99 (m, 3H), 0.97–0.93 (m, 7H), 0.92–0.87 (m, 3H), 0.86–0.77 (m, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0817] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.228분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 385, 실측치 385.

[0818] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 2.440분, OJ_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("칼럼: 키랄셀 OJ-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO_2 B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서, 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"), 97.38%de.

[0819] 실시예 28: (3S,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-13-메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (28)의 합성



[0820]

[0821] 1. Ar 하에 Pd/C (건조, 200 mg)을 MeOH/THF (10 mL/10 mL) 중 44 (200 mg, 0.480 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼탁액을 진공 하에 탈기하고, H_2 로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하여 흑색 혼탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 28 (30 mg, 15%)을 고체로서, 그리고 82 (30 mg, 15%)를 고체로서 수득하였다.

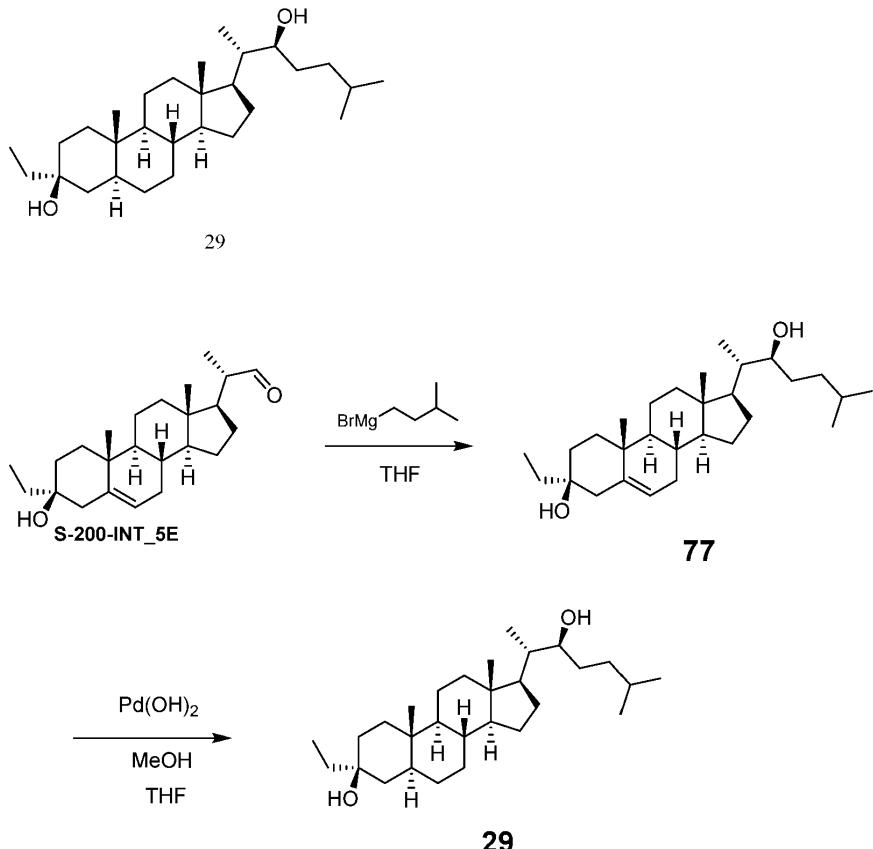
[0822] 28:

[0823] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.63–3.61 (m, 1H), 1.98–1.76 (m, 4H), 1.72–1.55 (m, 7H), 1.55–1.47 (m, 4H), 1.46–1.23 (m, 6H), 1.22–0.97 (m, 11H), 0.92–0.78 (m, 12H), 0.76–0.54 (m, 5H).

[0824] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.298분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 383, 실측치 383.

[0825] 실시예 29: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸헥

사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (29)의 합성



[0826]

[0827]

1. THF (8 mL) 중 1-브로모-3-메틸부탄 (11.7 g, 78 mmol)의 용액을 60°C에서 THF (2 mL) 중 Mg (4.35 g, 179 mmol) 및 I₂ (20 mg)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 직접 사용하였다. 새로이 제조된 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (19.5 mL, THF 중 3.9 M, 76 mmol)를 THF (5 mL) 중 S-200-INT_5E (1.0 g, 2.78 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. NH₄Cl (20 mL, 포화 수성)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 (PE/EtOAc=20/1에서 10/1)로 정제하고, CH₃CN (10 mL)으로부터 재결정화하여 77 (255 mg, 21%)을 고체로서 수득하였다.

[0828]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32–5.26 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 4H), 1.77–1.58 (m, 4H), 1.55–1.38 (m, 10H), 1.38–1.19 (m, 5 H), 1.19–1.00 (m, 8H), 1.00–0.81 (m, 13H), 0.69 (s, 3H).

[0829]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.306분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 413, 실측치 413.

[0830]

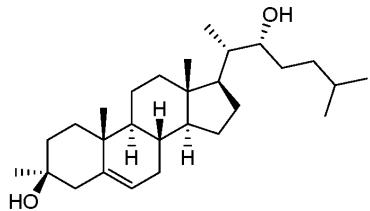
2. Ar 하에 Pd(OH)₂ (건조, 20 %, 50.0 mg)을 THF(10 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 77 (100 mg, 232 umol)의 용액에 첨가하였다. 혼탁액을 진공 하에 탈기하고, H₂로 3회 페징하였다. 혼합물을 H₂ (50 psi) 하에 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 29 (7.00 mg, 7%)를 고체로서 수득하였다.

[0831]

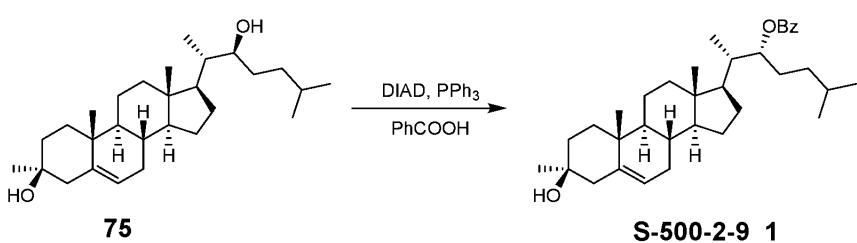
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68–3.60 (m, 1H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.68–1.60 (m, 3H), 1.53–1.47 (m, 7H), 1.39–1.23 (m, 13H), 1.16–0.95 (m, 7H), 0.90–0.86 (m, 12H), 0.83 (s, 3H), 0.66–0.63 (m, 4H).

[0832] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.603분, 30-90 AB_ELSD, 순도 97 %, MS ESI 계산치 $C_{29}H_{49} [M+H-H_2O]^+$ 397, 실측치 397.

[0833] 실시예 30: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,10,13-트리메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (30)의 합성

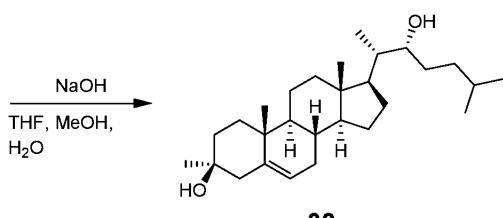


30



75

S-500-2-9_1



30

[0835]

[0836] 1. 벤조산 (2.03 g, 16.7 mmol) 및 트리페닐포스핀 (6.57 g, 25.1 mmol)을 25°C에서 THF (30 mL) 중 S-500-2-10 (3.5 g, 8.39 mmol)의 용액에 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. DIAD (5.07 g, 25.1 mmol)를 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반한 다음, 25°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 켄칭하고, MTBE (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0-10% EtOAc)에 의해 정제하여 300 mg 조 생성물 S-500-2-9_1을 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0837]

2. $NaOH$ (3 mL H_2O 중 1.14 g, 28.7 mmol)을 THF (5 mL) 및 $MeOH$ (3 mL) 중 S-500-2-9_1 (300 mg, 0.576 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 30 (12 mg, 5%)을 고체로서 수득하였다.

[0838]

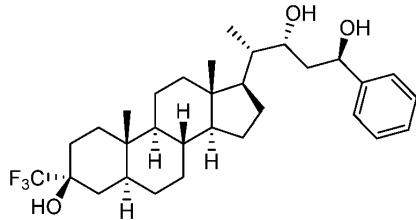
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.61-1.58 (m, 3H), 1.56-1.30 (m, 9H), 1.28-1.03 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.85 (m, 10H), 0.69 (s, 3H).

[0839]

LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.260분, 30-90AB_ELSD, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{45} [M+H-2H_2O]^+$ 381, 실측치 381.

[0840]

실시예 31: (1R,3R,4S)-4-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-히드록시-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-1-페닐펜탄-1,3-디올 (31)의 합성



31

[0841]

31의 합성을 실시예 13에서 확인할 수 있었다.

[0843]

31:

[0844]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.28 (m, 5H), 5.02–4.81 (m, 1H), 4.18–3.98 (m, 1H), 3.35 (brs, 1H), 2.47 (brs, 1H), 2.15–1.72 (m, 8H), 1.53–1.31 (m, 8H), 1.30–1.03 (m, 8H), 0.99–0.89 (m, 4H), 0.89–0.78 (m, 4H), 0.75–0.60 (m, 4H).

[0845]

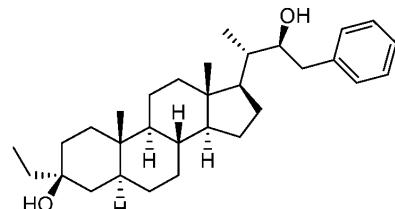
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.327분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 545, 실측치 545.

[0846]

SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 1.929분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 98.4%de.

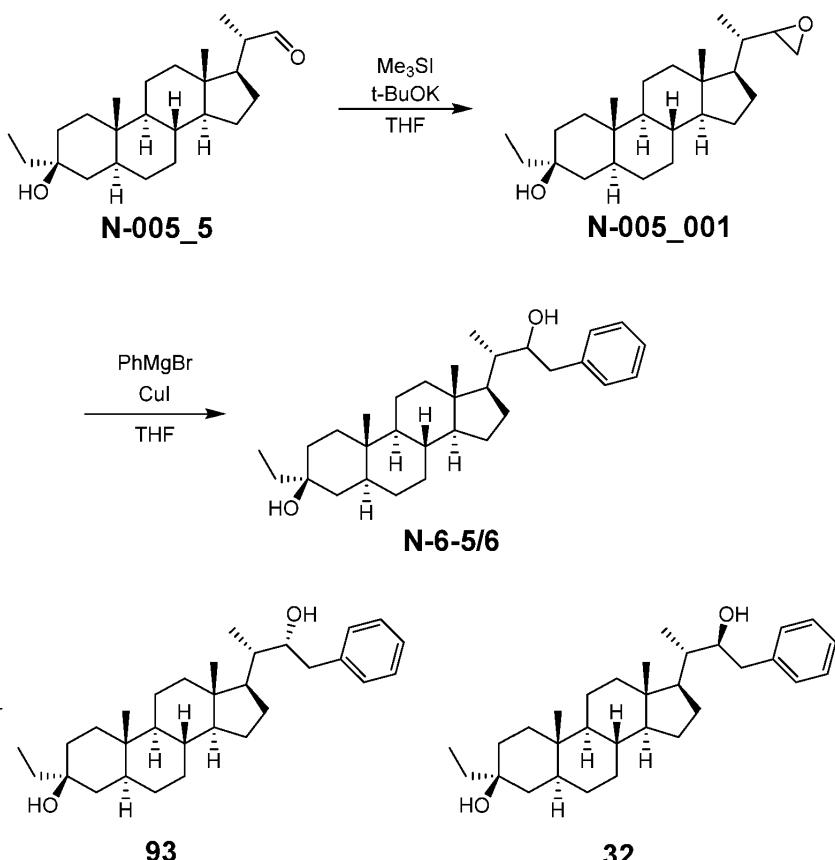
[0847]

실시예 32: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-4-페닐부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (32)의 합성



32

[0848]



[0849]

[0850]

1. $t\text{-BuOK}$ (4.64 g, 41.4 mmol)를 무수 THF (50 mL) 중 Me_3Si (8.44 g, 41.4 mmol)의 혼탁액에 질소 하에 20°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하고, N-005_5 (5 g, 13.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45°C로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE 중 0~10% EtOAc) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-005_001 (2.7 g, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[0851]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.324분, 30-90AB_E, 순도 92%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 357, 실측치 357.

[0852]

2. CuI (10.1 mg, 0.0534 mmol) 및 PhMgBr (THF 중 1 M, 2.66 mL, 2.66 mmol)을 질소 하에 0°C에서 무수 THF (20 mL) 중 N-005_001 (200 mg, 0.534 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C로 서서히 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE 중 EtOAc 0~5%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-6-5/6 (190 mg, 79%)을 고체로서 수득하였다.

[0853]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 3H), 3.95-3.81 (m, 1H), 2.87-2.39 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 5H), 1.26-1.18 (m, 4H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.06-0.96 (m, 5H), 0.92-0.79 (m, 8H), 0.73-0.55 (m, 4H).

[0854]

3. N-6-5/6 (190 mg, 0.420 mmol)을 정제용 HPLC (칼럼: YMC-액투스 트리아르트 C18 100*30mm*5um; 조건: 물 (0.05%HCl)-ACN; 구배: 90-100%; 유량: 25 mL/분)로 분리하여 93 (56 mg, 30%)을 고체로서, 그리고 32 (12 mg, 6%)를 고체로서 수득하였다.

[0855]

32:

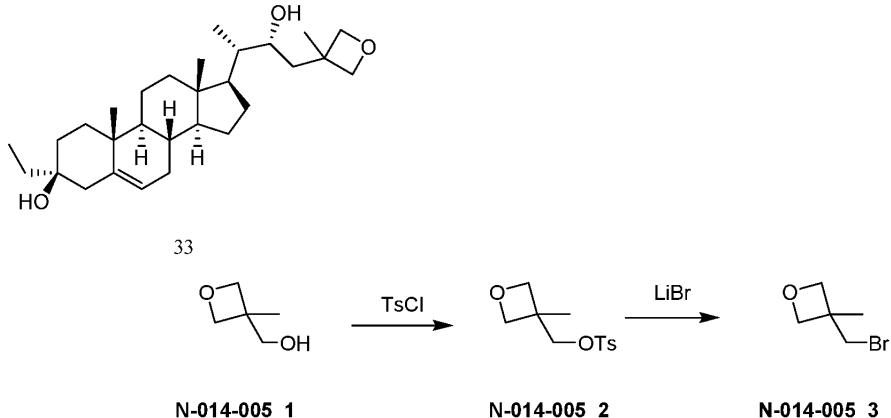
[0856]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.29 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H),

2.49–2.40 (m, 1H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.92–1.79 (m, 2H), 1.72–1.51 (m, 9H), 1.44–1.31 (m, 5H), 1.30–1.09 (m, 7H), 1.08–0.96 (m, 5H), 0.92–0.81 (m, 7H), 0.74–0.63 (m, 4H).

[0857] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.343분, 30–90AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{31}H_{47}O$ [M+H-H₂O]⁺ 435, 실측치 435.

[0858] 실시예 33: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-4-(3-메틸옥세탄-3-일)부탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (33)의 합성



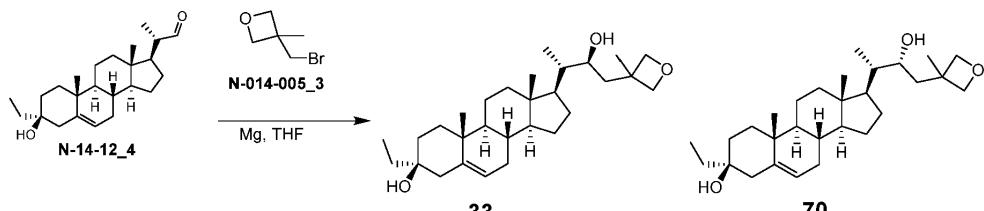
[0859]

[0860] 1. DCM (100 mL) 중 N-014-005_1 (10 g, 97.9 mmol)의 용액에 25°C에서 1-메틸-1H-이미다졸 (16.0 g, 195 mmol) 및 TEA (19.7 g, 195 mmol)를 첨가하였다. TsCl (37.1 g, 195 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-014-005_2 (25 g, 조 물질)를 담황색 고체로서 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE 중 EtOAc 0~15%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-014-005_2 (23.6 g, 95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0861] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.68 (m, 2H), 7.41–7.26 (m, 2H), 3.40–3.29 (m, 4H), 4.12–4.00 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[0862] 2. 아세톤 (100 mL) 중 N-014-005_2 (10 g, 39.0 mmol)의 용액에 LiBr (13.5 g, 156 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 물 (200 mL)로 켄칭하고, 헥сан (3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 N-014-005_3 (2.54 g, 조 물질)을 황색 액체로서 수득하였다.

[0863] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.50–4.30 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.43 (s, 3H).



[0864]

[0865] 3. THF (2 mL) 중 Mg (807 mg, 33.2 mmol) 및 I₂ (1 mg)의 혼탁액에 N₂ 하에 50~55°C에서 THF (8 mL) 중 N-014-005_3 (2.5 g, 15.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 모니터링 없이 후속 단계 직접 사용하였다. THF (10 mL) 중 N-14-12_4 (1.01 g, 2.83 mmol)의 용액에 새로이 제조된 3-[(브로모마그네시오) 메틸]-3-메틸옥세탄 (THF 20 mL 중 15 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄C1 (20 mL, 10% 수성)을 첨가하였

다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 혼합물 (190 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5um), 조건: 0.1%NH₃H₂O ETOH, 구배: 50%에서 50%, 유량(ml/분): 60mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 33 (피크 1, 110 mg, 9%) 및 70 (피크 2, 30 mg, 불순한)을 백색 고체로서 수득하였다. 불순물 70 (30 mg, 불순한)을 실리카 젤 (PE 중 EtOAc 15 %) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 70 (10 mg, 5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0866]

33:

[0867]

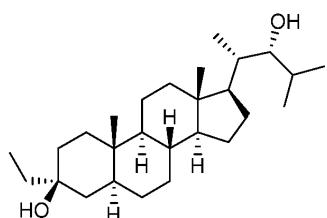
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30–5.26 (m, 1H), 4.59–4.70 (m, 1H), 4.50–4.48 (m, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.10–1.50 (m, 17H), 1.49–1.35 (m, 9H), 1.30–0.80 (m, 13H), 0.68 (s, 3H).

[0868]

LCMS Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.069분, 30-90AB_2MIN_E.M, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉O₃ [M+H]⁺ 445, 실측치 445.

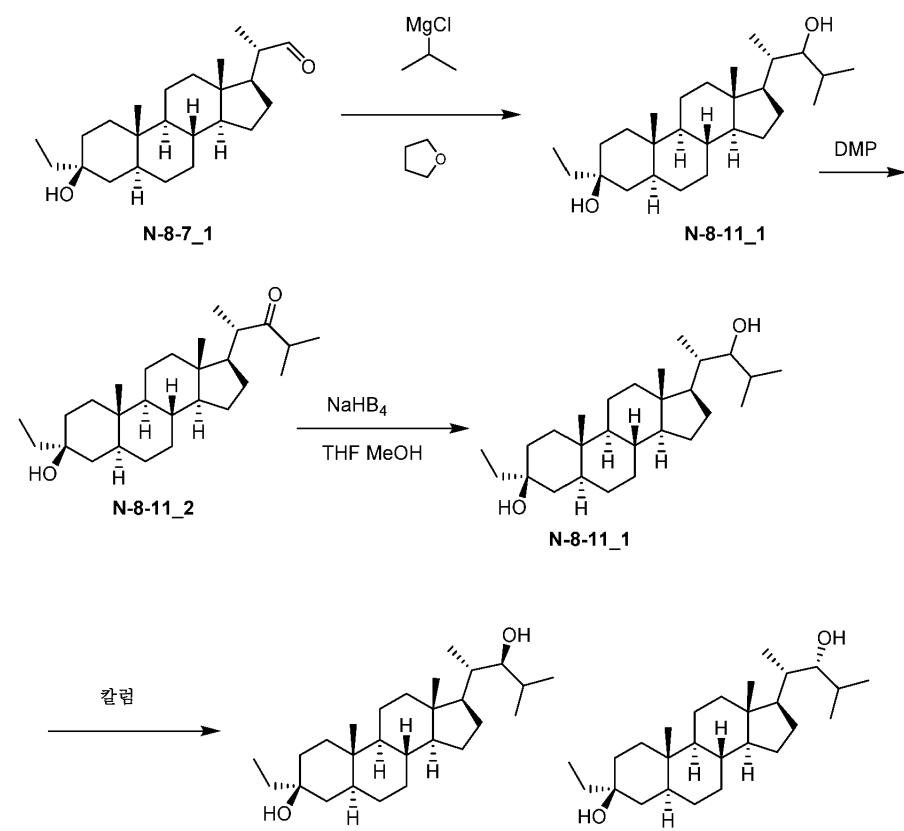
[0869]

실시예 34: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-하드록시-4-메틸펜탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (34)의 합성



34

[0870]



[0871]

1. THF (5 mL) 중 N-8-7_1 (500 mg, 1.38 mmol)을 0°C에서 THF (5 mL) 중 이소프로필마그네슘 클로라이드 (708

mg, 3.44 mL, THF 중 2M)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl (20 mL, 10% 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc=3/1로 용리시키면서 정제하여 N-8-11_1 (170 mg, 30%)을 고체로서 수득하였다. 불순한 생성물 (120 mg)을 추가로 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc=3/1로 용리시키면서 정제하여 N-8-11_1 (50 mg, 42%)을 고체로서 수득하였다.

[0873] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.20–3.10 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.55–1.40 (m, 4H), 1.39–0.95 (m, 19H), 0.90–0.80 (m, 15H), 0.70–0.60 (m, 5H).

[0874] 2. DMP (457 mg, 1.08 mmol)를 DCM (5 mL) 중 N-8-11_1 (220 mg, 0.543 mmol)의 용액에 첨가하였다. 25°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO₃ 수성 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na₂S₂O₃ 수성 (3 x 100 mL), 포화 NaHCO₃ (100 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 N-8-11_2 (140 mg, 64%)를 고체로서 수득하였다.

[0875] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.300분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₅O [M+H-H₂O]⁺ 385, 실측치 385.

[0876] 3. NaBH₄ (1.17 g, 17.3 mmol)를 5회, 5분마다, MeOH (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 N-8-11_2 (140 mg, 0.347 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 N-8-11_1 (140 mg, 불순한)을 수득하였다. N-8-11_1을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 34 (50 mg, 불순한)를 고체로서, 그리고 65 (10 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

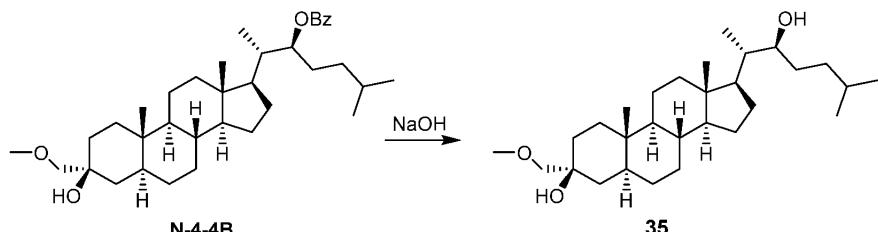
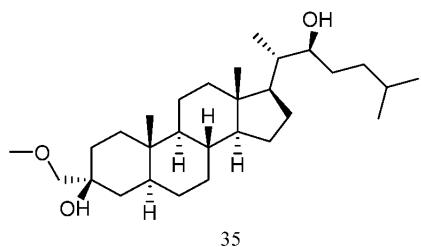
[0877] 4. N-8-11_1 (50 mg, 0.123 mmol, 불순한)을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 34 (30 mg, 불순한)를 고체로서 수득하였다. N-8-11_1 (30 mg, 0.0741 mmol, 불순한)을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 34 (9 mg, 30%)를 고체로서 수득하였다.

[0878] 34:

[0879] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.18–3.07 (m, 1H), 1.98–1.81 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 6H), 1.53–1.31 (m, 7H), 1.30–0.98 (m, 14H), 0.97–0.78 (m, 14H), 0.70–0.60 (m, 4H).

[0880] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 4.387분, 30-90AB_7MIN_E, 순도 97.6%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₅ [M+H-2H₂O]⁺ 369, 실측치 369.

[0881] 실시예 35: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3-(메톡시 메틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (35)의 합성



[0882]

[0883] 1. NaOH (71.9 mg, 180 mmol)를 THF/MeOH (2 mL) 중 N-4-4B (20 mg, 0.0361 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (20 mg)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 35 (8 mg, 50%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0884]

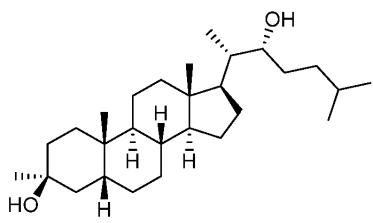
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63-3.61 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 5H); 2.51 (s, 1H); 1.97-1.81 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 8H), 1.51-1.48 (m, 4H), 1.25-1.10 (m, 15H), 0.99-0.80 (m, 9H), 0.78-0.75 (m, 4H), 0.71-0.59 (m, 4H).

[0885]

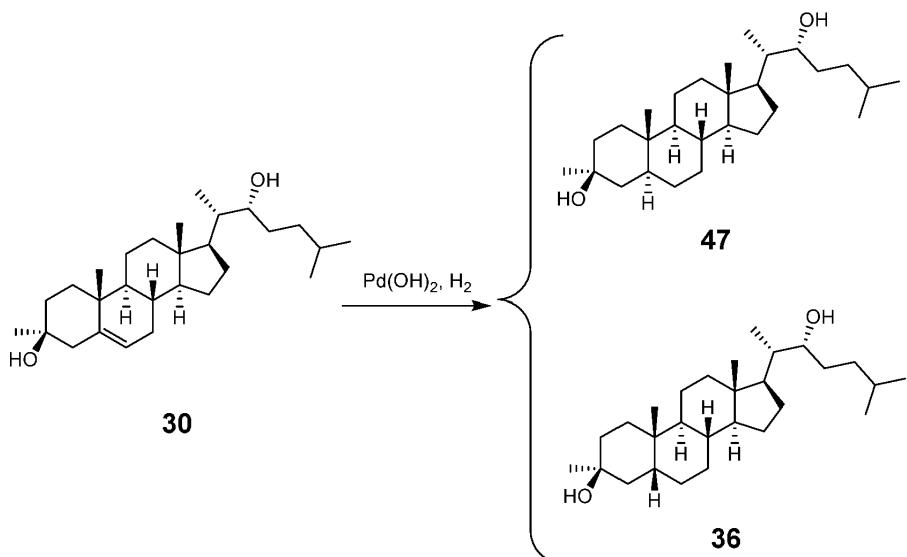
LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.301분, 30-90 AB, 순도 96%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 413, 실측치 413.

[0886]

실시예 36: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,10,13-트리메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (36)의 합성



[0887]



[0888]

[0889] 1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg)를 MeOH (10 mL) 중 30 (100 mg, 0.239 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50Psi) 하에 50°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래시 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 47 (21 mg, 21%) 및 36 (1 mg, 1%)을 고체로서 수득하였다.

[0890]

37:

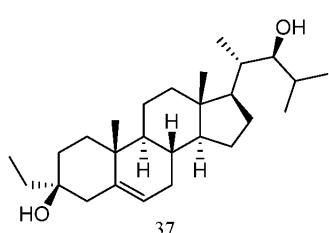
[0891] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66-3.55 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 3H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 3H), 1.47-1.31 (m, 9H), 1.29-1.12 (m, 13H), 1.11-1.00 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.87 (m, 9H), 0.67 (s, 3H).

[0892]

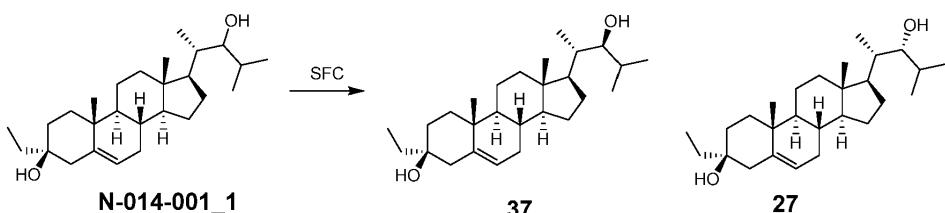
LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.296분, 30-90AB_ELSI, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$ [$\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$]⁺ 383, 실측치 383.

[0893]

실시예 37: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (37)의 합성



[0894]



[0895]

[0896] 1. N-014-001_1 (150 mg, 0.37 mmol)을 SFC (칼럼: 키랄팩 AS-H 250*30 5u; 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 시작 B: 20%; 종료 B: 20%; 유량 (mL/분): 65)에 의해 정제하여 37 (피크 2, 46 mg, 31%) 및 27 (피크 1, 27 mg, 18%)을 고체로서 수득하였다.

[0897]

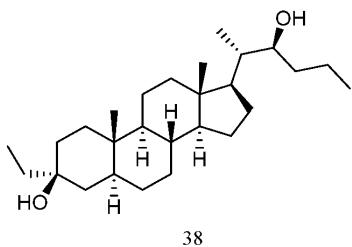
014-001A:

[0898] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35–5.28 (m, 1H), 3.18–3.09 (m, 1H), 2.39–2.35 (m, 1H), 2.06–1.81 (m, 4H), 1.73–1.57 (m, 6H), 1.54–1.41 (m, 8H), 1.40–1.26 (m, 3H), 1.24–1.11 (m, 3H), 1.10–0.97 (m, 6H), 0.96–0.92 (m, 1H), 0.90–0.85 (m, 5H), 0.84–0.76 (m, 4H), 0.69 (s, 3H).

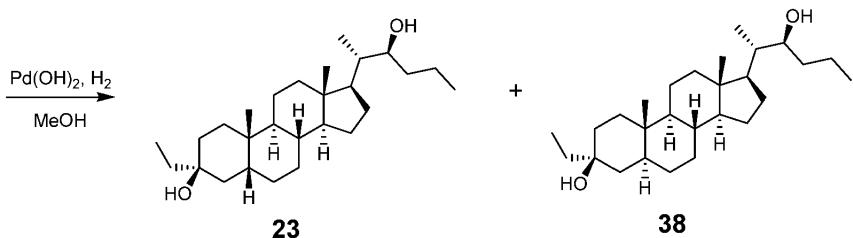
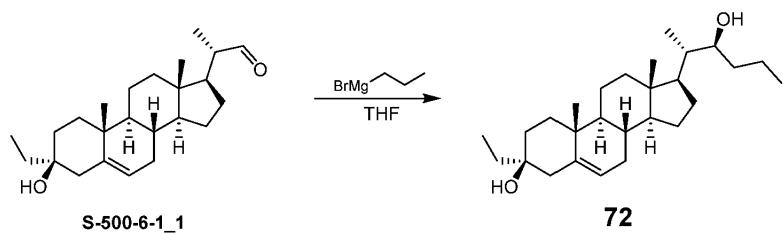
[0899] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.207분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 385, 실측치 385.

[0900] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 2.635분, OJ_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("칼럼: 키랄셀 OJ-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO_2 B: 에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서, 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"), 98.66%de.

[0901] 실시예 38: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시헥산-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (38)의 합성



[0902]



[0903]

[0904] 1. 프로필마그네슘 브로마이드 (3.34 mL, 6.69 mmol, THF 중 2M)을 0°C에서 THF (30 mL) 중 S-500-6-1_1 (800 mg, 2.23 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축을 여과하고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0–15%)에 의해 정제하여 72 (500 mg, 56%)를 고체로서 수득하였다.

[0905] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31–5.26 (m, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 4H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.62–1.54 (m, 3H), 1.52–1.38 (m, 9H), 1.37–1.16 (m, 6H), 1.15–1.01 (m, 7H), 0.99–0.88 (m, 7H), 0.87–0.82 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[0906] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 4.979분, 30-90AB_E, 순도 98.8%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{43} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 367, 실측치 367.

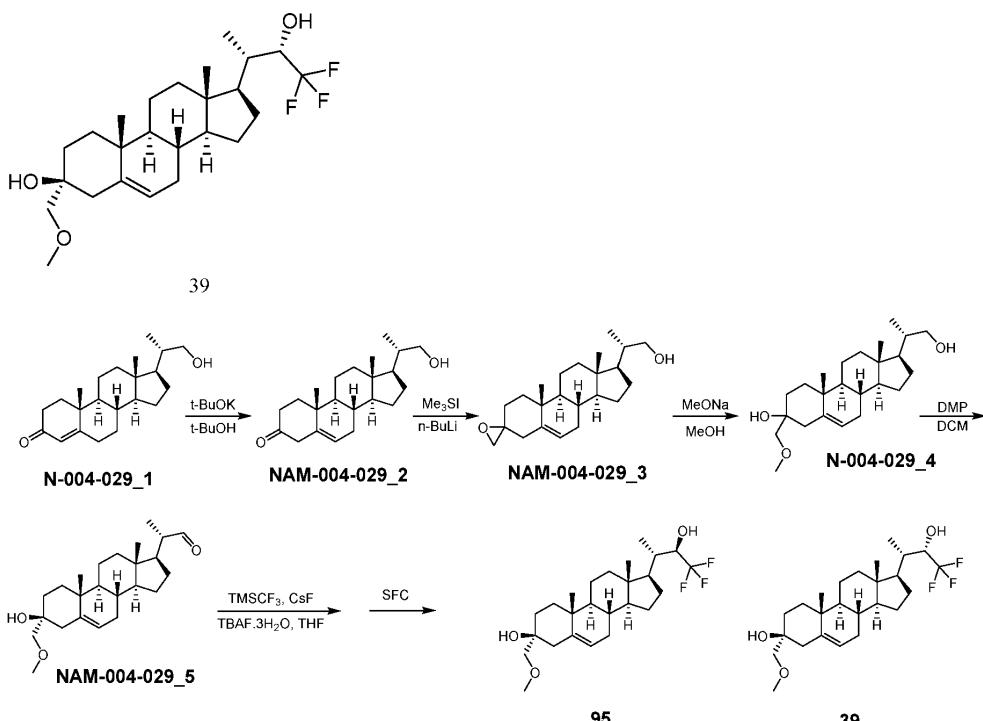
[0907] 2. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (300 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 72 (150 mg, 0.372 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50Psi) 하에 50°C 에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 23 (9 mg, 6%) 및 38 (43 mg, 29%)을 고체로서 수득하였다.

[0908] 38:

[0909] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.71-3.62 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.44-1.38 (m, 3H), 1.37-1.17 (m, 10H), 1.16-1.01 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 11H), 0.82 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

[0910] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.397분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 369, 실측치 369.

[0911] 실시예 39: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (39)의 합성



[0912]

[0913] 1. $t\text{-BuOH}$ (600 mL)를 N_2 하에 35°C 에서 3구 등근 바닥 플라스크에 충전한 다음, $t\text{-BuOK}$ (101 g, 905 mmol)를 첨가하였다. 35°C 에서 30분 동안 교반한 후, N-004-029_1 (50 g, 151 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 35°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% 수성 아세트산 (2 L)에 붓고, 그 동안 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 빙수 (1 L)를 첨가하였다. 혼합물의 pH를 NaHCO_3 을 사용하여 약 7-8로 조정하고, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM (1.5 L) 중에 용해시켰다. 합한 유기 상을 물 (2 x 500 mL), 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 35°C 미만에서 농축시켜 N-004-029_2 (45 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0914] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.35-5.32 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.55-2.20 (m, 2H), 2.13-1.92 (m, 3H), 1.90-1.59 (m, 5H), 1.46-1.14 (m, 10H), 1.12-0.96 (m, 6 H), 0.72 (s, 3H).

[0915] 2. $n\text{-BuLi}$ (108 mL, 272 mmol, h-헥산 중 2.5 M)을 무수 THF (300 mL) 중 Me_3Si (73.8 g, 362 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 0°C 에서 적가하였다. 0°C 에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (600 mL) 중 N-004-029_2 (30 g,

90.7 mmol)의 용액을 -40°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -40°C에서 2시간 동안 및 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (1 L)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 N-004-029_3 (1.8 g, 6%)을 고체로서 수득하였다.

[0916] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33–5.25 (m, 1H), 3.66–3.61 (m, 1H), 3.39–3.31 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 1H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.20–1.93 (m, 4H), 1.89–1.14 (m, 15H), 1.12–0.90 (m, 9H), 0.71 (s, 3H).

[0917] 3. MeONa (5.61 g, 104 mmol)를 MeOH (20 mL) 중 N-004-029_3 (1.8 g, 5.22 mmol)의 용액에 N₂ 하에 25°C에서 첨가하였다. 50°C에서 12시간 동안 교반한 후, 물 (100 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 N-004-029_4 (1.5 g, 76%)를 고체로서 수득하였다.

[0918] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31–5.28 (m, 1H), 3.70–3.54 (m, 1H), 3.40–3.35 (m, 6H), 3.28–3.16 (m, 2H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.09–1.90 (m, 5H), 1.87–1.57 (m, 11H), 1.34–1.06 (m, 10H), 0.70 (s, 3H).

[0919] 4. DMP (2.53 g, 5.97 mmol)를 DCM (30 mL) 중 N-004-029_4 (1.5 g, 3.98 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하고, 그 후 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 포화 NaHCO₃ (50 mL)으로 켄칭하였다. DCM (50 mL)을 혼합물에 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. DCM 상을 분리하고, 포화 Na₂S₂O₃ 수성 (2 x 50 mL), 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 5~25%)에 의해 정제하여 N-004-029_5 (0.6 g, 40%)를 고체로서 수득하였다.

[0920] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59–9.57 (m, 1H), 5.32–5.29 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30–3.15 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 2.13–1.40 (m, 16H), 1.27–1.02 (m, 10H), 0.73 (s, 3H).

[0921] 5. CsF (607 mg, 4.00 mmol)를 무수 THF (20 mL) 중 N-004-029_5 (0.6 g, 1.60 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, TMSCF₃ (568 mg, 4.00 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. TBAF·3H₂O (2.02 g, 6.40 mmol)를 혼합물에 첨가하였으며, 이를 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 N-004-029A (450 mg, 63%)를 고체로서 수득하였다.

[0922] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33–5.29 (m, 1H), 4.11–3.99 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30–3.19 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.26–1.82 (m, 7H), 1.78–1.61 (m, 5H), 1.34–0.80 (m, 15H), 0.75–0.67 (m, 3H).

[0923] 6. N-004-029A (0.45 g, 1.01 mmol)를 SFC (칼럼:AD(250mm*30mm,5μm), 조건:0.1%NH₃H₂O ETOH, 시작 B:30%, 종료 B:30%)에 의해 정제하여 39 (PK1: 120 mg, 26.7%)를 백색 고체로서, 그리고 95 (PK2: 200 mg, 44.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. 39의 구조를 NOE에 의해 확인하였다.

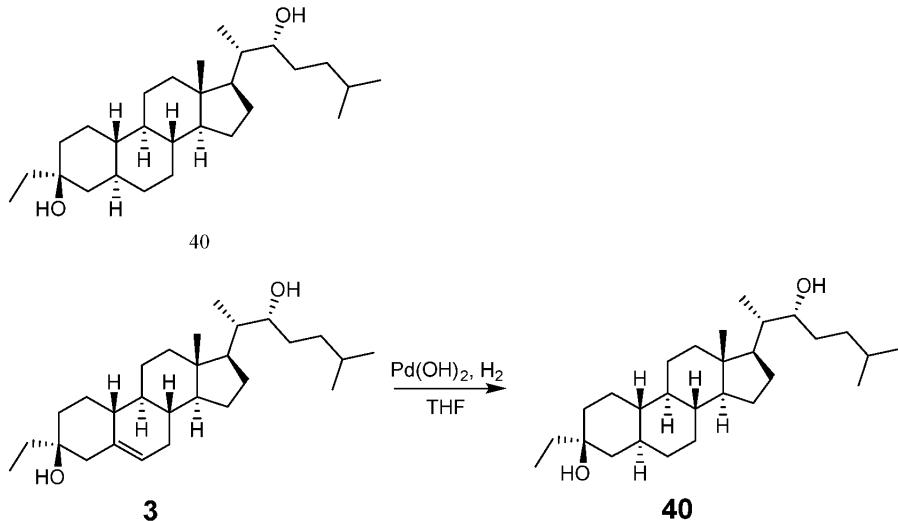
[0924] 39:

[0925] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32–5.29 (m, 1H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30–3.19 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.43–2.36 (m, 1H), 2.25–2.19 (m, 1H), 2.15–2.07 (m, 1H), 2.04–1.60 (m, 9H), 1.55–1.34 (m, 5H), 1.25–0.88 (m, 11H), 0.70 (s, 3H).

[0926] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.078분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₄F₃O [M-CH₅O]⁺ 395, 실측치 395.

[0927] 실시예 40: (3S,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵坦-2-일)-13-메틸헥사데카

히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (40)의 합성



[0928]

[0929]

1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (100 mg, 건조)을 25°C에서 MeOH/THF (5 mL/5 mL) 중 3 (30 mg, 0.072 mmol)의 용액에 Ar 하에 첨가하였다. 반응물을 H_2 (50 Psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 ($\text{PE/EtOAc}=10/1-5/1$)에 의해 정제하여 41 (10 mg, 33%)을 고체로서 수득하였다.

[0930]

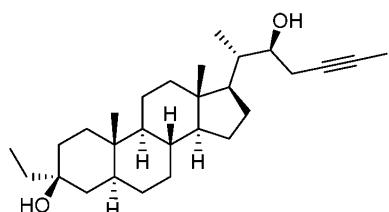
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 3.62–3.59 (m, 1H), 1.99–1.91 (m, 1H), 1.88–1.76 (m, 2H), 1.74–1.61 (m, 6H), 1.46–1.29 (m, 6H), 1.26–1.09 (m, 9H), 1.08–0.99 (m, 6H), 0.95–0.78 (m, 14H), 0.74–0.58 (m, 5H).

[0931]

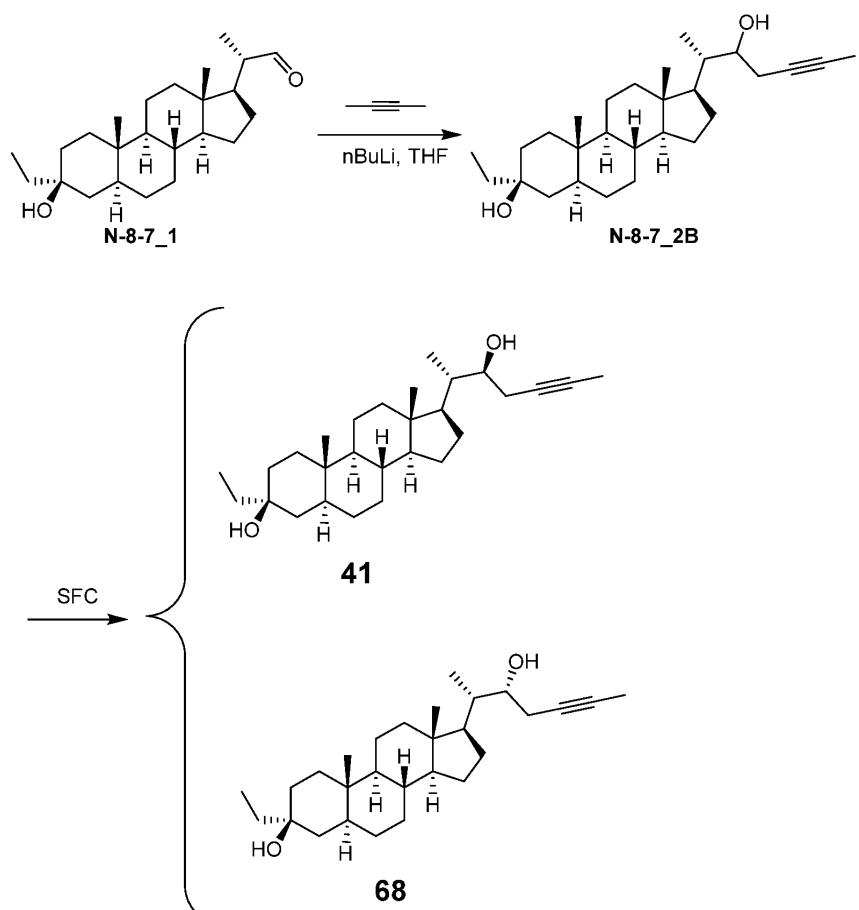
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.491분, 30–90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 383, 실태치 383.

[0932]

실시예 41: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-하드록시헵트-5-인-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (41)의 합성



[0933]



[0934]

[0935]

1. n-BuLi (13.8 mL, 34.5 mmol, 헥산 중 2.5 M)을 THF (100 mL) 중 부트-2-인 (1.86 g, 34.5 mmol)의 용액에 -20°C에서 적가하였다. 용액을 -20°C에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 이를 -78°C로 냉각시키고, THF (100 mL) 중 N-8-7_1 (5.0 g, 13.8 mmol)을 첨가하였다. 용액을 이 온도에서 30분 동안 교반한 다음, -20°C에서 1시간 동안에 이어서 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 겔을 포화 NH₄Cl (100 mL)에 이어서 추출, EtOAc (2 x 150 mL)에 부어 켄칭하였다. 합한 유기 층을 물 (40 mL) 및 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시 키고, 여과하고, 플래쉬 칼럼에 의해 PE 중 EtOAc 0~20%로 용리시키면서 정제하여 N-8-7_2B (1 g, 조 물질)를 오일로서, 그리고 N-8-7_2B (1.7 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[0936]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.90-3.75 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.85-1.40 (m, 8H), 1.40-1.20 (m, 9H), 1.20-0.75 (m, 18H), 0.65 (s, 4H).

[0937]

SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피 중 3.008분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150x4.6mm I.D., 3μm 이동상: A: CO₂ B: 에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B으로, 2.5분 동안 40%에 이어서 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C).

[0938]

2. 조 N-8-7_2B (250 mg, 0.868 mmol)를 추가로 SFC (칼럼: AD(250 mm*30 mm, 10 μm)), 구배: 35-35% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B = EtOH), 유량: 60 mL/분에 의해 정제하여 41 (피크 2, 81 mg, 33%)을 고체로서, 그리고 68 (피크 1, 78 mg, 31%)을 고체로서 수득하였다.

41:

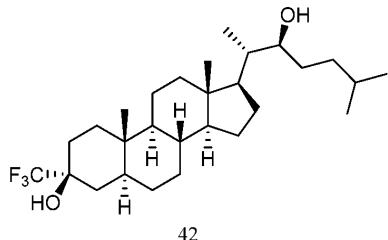
[0940]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.82-3.70 (m, 1H), 2.79-2.08 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.69-1.42 (m, 10H), 1.40-1.31 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 4H), 1.18-0.92 (m, 6H), 0.92-0.85 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (s, 3H).

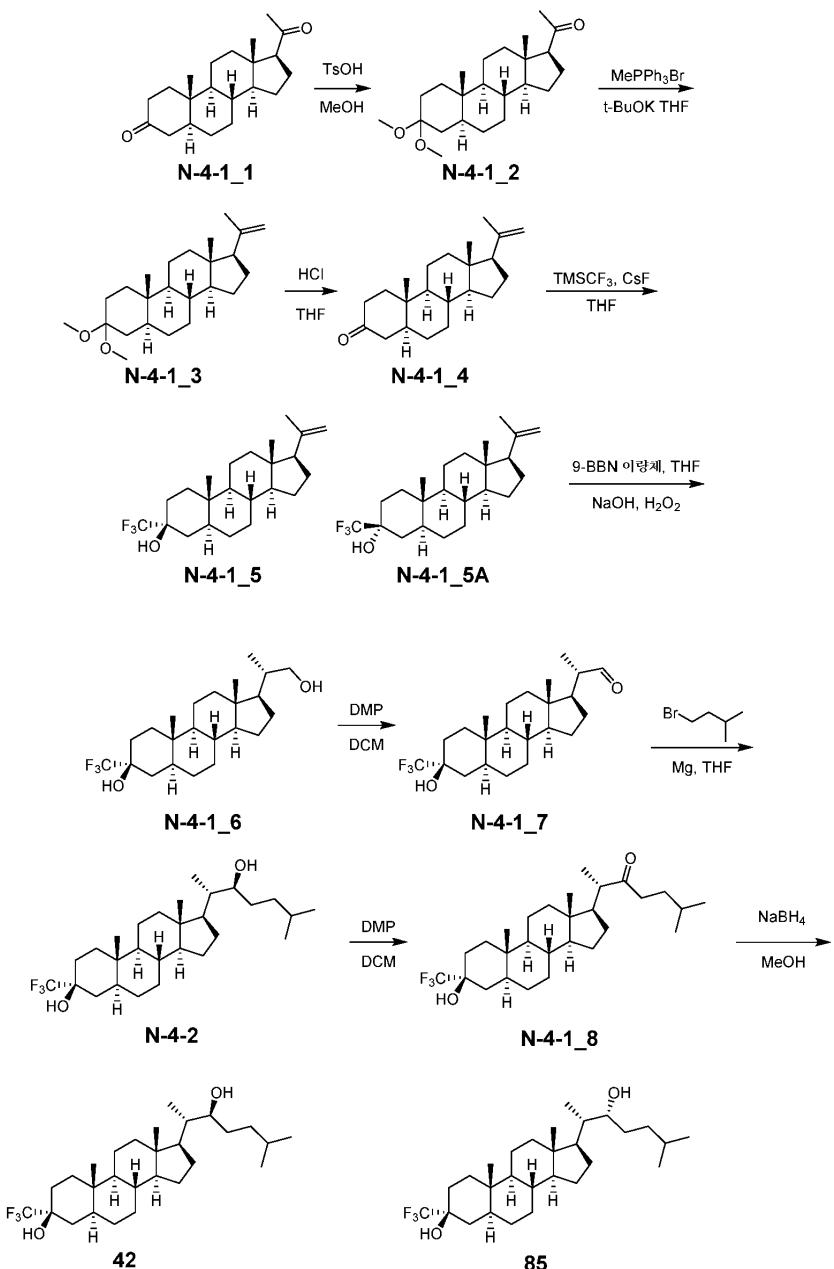
[0941] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.206분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{45}O$ [$M+H-H_2O$]⁺ 397 실측치 397.

[0942] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.823분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100%de.

[0943] 실시예 42: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (42)의 합성



[0944]



[0945]

[0946] 1. 4-메틸벤젠솔폰산 (2.70 g, 15.7 mmol)을 25°C에서 MeOH (500 mL) 중 N-4-1_1 (50 g, 157 mmol)의 용액에

첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, TEA (2.16 mL, 15.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (2 x 100 mL)로 세척하여 N-4-1_2 (50 g, 조물질)를 고체로서 수득하였다.

[0947] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.25–3.05 (m, 6H), 2.60–2.40 (m, 1H), 2.20–2.05 (m, 4H), 2.00–1.95 (m, 1H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.75–1.50 (m, 6H), 1.49–1.05 (m, 12H), 1.04–0.95 (m, 1H), 0.78 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).

[0948] 2. t-BuOK (23.0 g, 205 mmol)를 THF (500 mL) 중 브로모(메틸)트리페닐포스포란 (73.2 g, 205 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. N-4-1_2 (50 g, 137 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (200 mL)로 켄칭하고, THF (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하여 혼합물 (50 g, 500 mL)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0949] 3. 수성 HCl (207 mL, 물 중 1 M)을 THF (500 mL) 중 N-4-1_3 (50 g, 138 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (200 mL) 중에 용해시키고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-1_4 (39 g, 90%)를 고체로서 수득하였다.

[0950] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.45–2.20 (m, 3H), 2.15–2.00 (m, 3H), 1.90–1.65 (m, 8H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.45–1.05 (m, 8H), 1.00 (s, 3H) 0.90–0.85 (m, 1H), 0.80–0.75 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

[0951] 4. CsF (25.9 g, 171 mmol) 및 TMSCF_3 (24.3 g, 171 mmol)을 THF (200 mL) 중 N-4-1_4 (27 g, 85.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 및 TBAF· $3\text{H}_2\text{O}$ (30 g)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (500 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~10%의 DCM/EtOAc (1:1))에 의해 정제하여 N-4-1_5 (27 g, 82%) 및 N-4-1_5A (3.5 g, 11%)를 고체로서 수득하였다.

[0952] N-4-1_5:

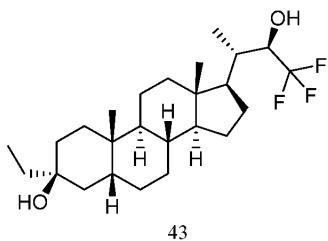
[0953] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.12–1.94 (m, 3H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.60 (m, 5H), 1.58–1.48 (m, 2H), 1.45–1.09 (m, 10H), 1.01–0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78–0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H).

[0954] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.09–1.99 (m, 1H), 1.89–1.78 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72–1.52 (m, 9H), 1.45–1.06 (m, 10H), 1.00–1.81 (m, 2H), 0.79 (s, 3H), 0.56 (s, 3H).

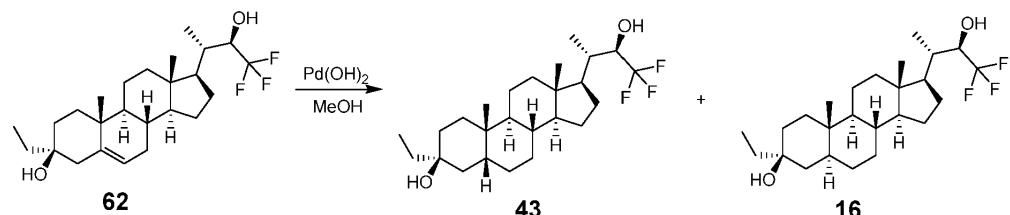
[0955] 5. 9-BBN 이량체 (29 g, 119 mmol)를 THF (250 mL) 중 N-4-1_5 (23 g, 59.8 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 N_2 하에 40°C에서 16시간 동안 교반하였다. 에탄올 (34.3 mL, 598 mmol) 및 NaOH (119 mL, 5 M, 598 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물은 투명해졌다. H_2O_2 (59.8 mL, 10 M, 598 mmol)를 25°C에서 적가하고, 내부 온도를 환류 (70°C) 하에 상승시켰다. 혼합물을 첨가 후 30°C로 냉각시켰다. 혼합물에 Na_2SO_3 (100 mL, 20% 수성)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (800 mL)에 부었다. 고체가 형성되었다. 혼합물을 여과하고, 고체를 물로 세척하고, 진공 하에 건조시키고, MeCN (250 mL)으로 연화처리하여 고체를 수득하였다. 고체를 MeOH/물 (250 mL/12.5 mL)로부터 60°C에서 연화처리하고, 15°C로 냉각시킨 후 여과하였다. 고체를 진공 하에 건조시켜 N-4-1_6 (16.4 g, 68%)을 고체로서 수득하였다.

[0956] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69–3.60 (m, 1H), 3.39–3.29 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 1H), 1.99–1.92 (m, 1H), 1.87–1.75 (m, 2H), 1.72–1.43 (m, 7H), 1.42–1.07 (m, 11H), 1.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01–0.86 (m, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.73–0.69 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

- [0957] 6. 물 (223 mg, 12.4 mmol) 및 DMP (10.5 g, 24.8 mmol)를 DCM (200 mL) 중 N-4-1_6 (5 g, 12.4 mmol)의 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (200 mL / 200 mL, 포화)로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-1_7 (4.5 g, 90%)을 고체로서 수득하였다.
- [0958] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.60–9.51 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.12–1.78 (m, 5H), 1.75–1.59 (m, 4H), 1.57–1.15 (m, 11H), 1.14–0.84 (m, 8H), 0.78–0.63 (m, 5H).
- [0959] 7. THF (8 mL) 중 1-브로모-3-메틸부탄 (2.79 g, 18.5 mmol)의 용액을 THF (2 mL) 중 Mg (899 mg, 37 mmol) 및 I₂ (1 mg)의 혼탁액에 N₂ 하에 50–55°C에서 적가하였다. 혼합물을 55°C에서 1시간 동안 교반하여 이소펜틸마그네슘 브로마이드 용액을 수득하였다. THF (5 mL) 중 새로이 제조된 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (THF 10 mL 중 18.5 mmol)를 N-4-1_7 (0.5 g, 1.24 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl (20 mL, 10% 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-2 (0.6 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.
- [0960] 8. 물 (1 방울) 및 DMP (1.06 g, 2.52 mmol)를 DCM (20 mL) 중 N-4-2 (0.6 g, 1.26 mmol)의 용액에 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (20 mL / 20 mL, 포화)로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-1_8 (0.6 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.
- [0961] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.59–2.30 (m, 3H), 2.11–1.78 (m, 4H), 1.75–1.36 (m, 13H), 1.35–0.98 (m, 11H), 0.91–0.82 (m, 10H), 0.78–0.70 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).
- [0962] 9. NaBH₄ (0.96 g, 25.4 mmol)를 THF (10 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 N-4-1_8 (0.6 g, 1.27 mmol)의 용액에 15°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (50 mL, 10%)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 불순물 42 및 85를 수득하였다. N42를 MeCN (10 mL)로부터 15°C에서 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 42 (153 mg, 25%)를 고체로서 수득하였다. 85를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 오일을 수득하였으며, 이를 MeCN (5 mL) 및 물 (5 mL)로 처리하고, 진공 하에 농축시켜 85 (70 mg, 12%)를 고체로서 수득하였다.
- [0963] 42:
- [0964] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.66–3.55 (m, 1H), 2.01–1.78 (m, 6H), 1.71–1.59 (m, 4H), 1.51–1.15 (m, 16H), 1.09–1.02 (m, 3H), 0.92–0.81 (m, 13H), 0.72–0.61 (m, 4H).
- [0965] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.378분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₆F₃O [M+H-H₂O]⁺ 455, 실측치 455.
- [0966] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피 중 5.38분, 50-100_AB_E, 순도 99.58%.
- [0967] 실시예 43: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (43)의 합성



[0968]



[0969]

[0970] 1. MeOH (2 mL) 및 THF (1 mL) 중 62 (160 mg, 0.373 mmol)의 용액에 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.2 g, <1% 물)을 첨가하였다. 용액을 50 psi의 수소 하에 50°C에서 16시간 동안 수소화시켰다. 이어서, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 43 (27 mg, 17%) 및 16 (117 mg, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0971]

43:

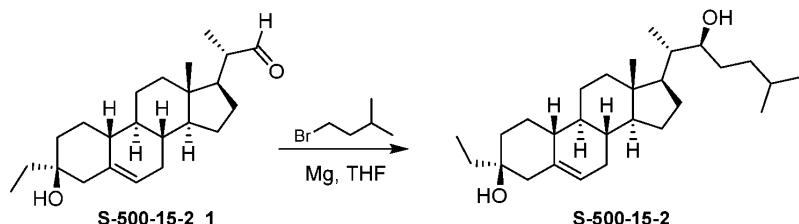
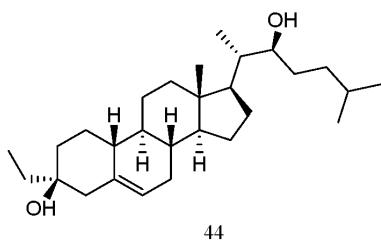
[0972] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.05–3.99 (m, 1H), 1.99–1.81 (m, 5H), 1.79–1.72 (m, 1H), 1.70–1.56 (m, 3H), 1.53–1.35 (m, 7H), 1.35–1.07 (m, 12H), 1.04–1.02 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

[0973]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.271분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$]⁺ 413, 실측치 413.

[0974]

실시예 44: (3S,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-13-메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (44)의 합성



[0975]

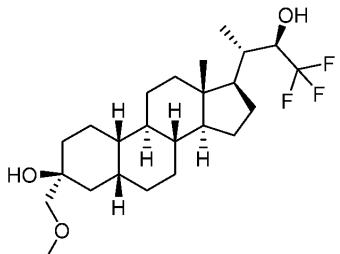
[0976] 1. THF (27 mL) 중 1-브로모-3-메틸부탄 (4 g, 26.4 mmol)의 용액을 60°C에서 THF (3 mL) 중 Mg (947 mg, 39.5 mmol) 및 I_2 (33.5 mg, 0.132 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 새로 이 제조된 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (30 mL, THF 중 0.88 M, 26.4 mmol)를 THF (2 mL) 중 S-500-15-2_1 (800 mg, 2.32 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH_4Cl (50 mL, 포화 수성)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수

(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (PE/EtOAc=10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 44 (720 mg, 75%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0977] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.40–5.38 (m, 1H), 3.63–3.61 (m, 1H), 2.23–2.21 (m, 1H), 2.10–1.74 (m, 7H), 1.69–1.58 (m, 2H), 1.54–1.34 (m, 8H), 1.33–1.00 (m, 11H), 0.95–0.75 (m, 14H), 0.70 (s, 3H).

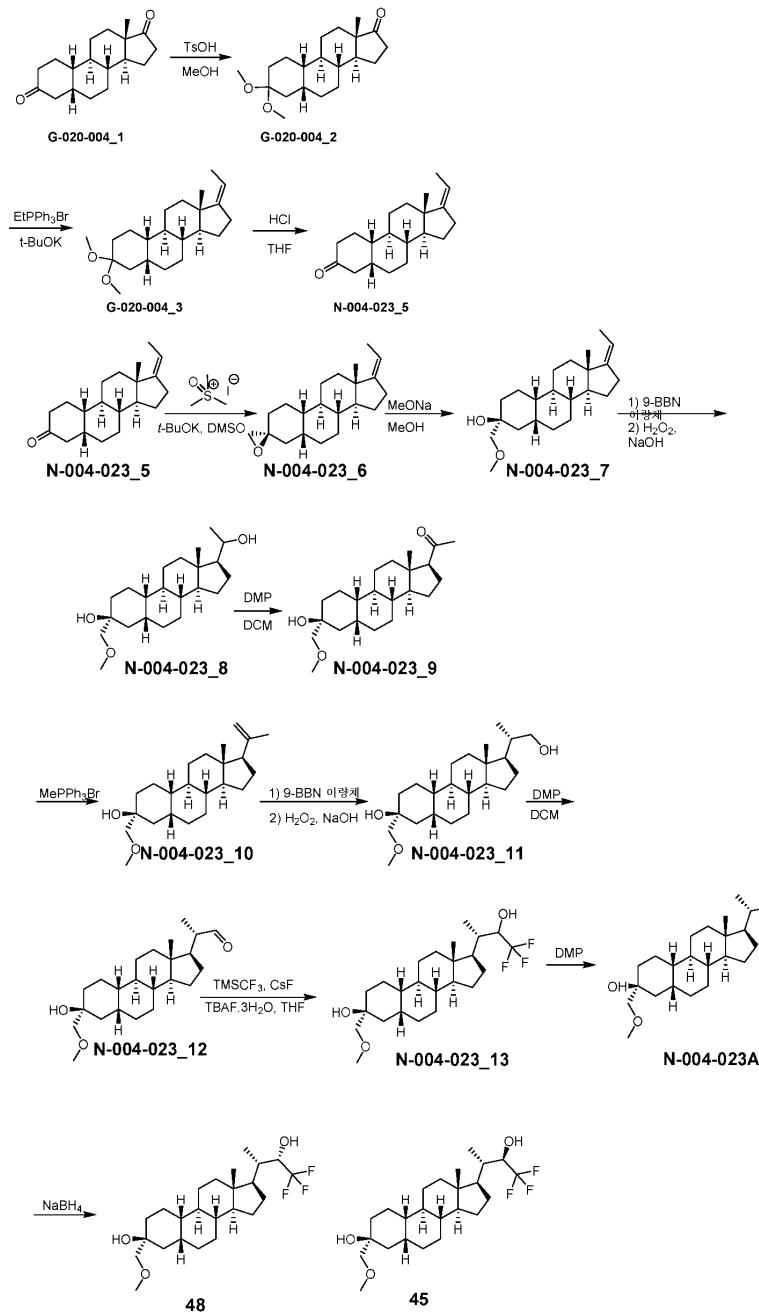
[0978] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.289분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 381, 실측치 381.

[0979] 실시예 45: (3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(메톡시메틸)-13-메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (45)의 합성



45

[0980]



[0981]

[0982]

1. 무수 메탄올 (1 L) 중 G-020-004_1 (100 g, 364 mmol)의 용액에 TsOH (6.26 g, 36.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 대부분의 용매를 제거하고, Et₃N (3.7 g)으로 중화하고, EtOAc (600 mL)로 희석하고, 물 (500 mL) 및 염수 (500 mL)로 세척하였다. 유기 층을 농축시켜 G-020-004_2 (133 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[0983]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.63–2.39 (m, 2H), 2.14–2.03 (m, 2H), 1.97–1.89 (m, 2H), 1.86–1.77 (m, 3H), 1.64–1.60 (m, 2H), 1.56–1.49 (m, 3H), 1.47–1.42 (m, 2H), 1.40–1.32 (m, 2H), 1.29–1.23 (m, 3H), 1.16–1.06 (m, 2H), 0.87 (s, 3H).

[0984]

2. 20°C에서 질소 하에 무수 THF (700 mL) 중 Ph₃PtEt₂Br (308 g, 830 mmol)의 혼탁액에 t-BuOK (93.1 g, 830 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, 무수 THF (300 mL) 중 G-020-004_2 (133 g, 415 mmol)의 용액을 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (400 mL) 및 포화 NH₄Cl (300 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수

상을 THF (300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0985] 3. THF (1.3 L) 중 G-020-004_3 (137 g, 412 mmol, 이론적)의 용액에 수성 HCl (1 M, 618 mL, 618 mmol)을 첨가하였다. 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (800 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 고체 (300 g)를 수득하였다. 고체를 석유 에테르 (800 mL)로부터 18시간 동안 연화처리하였다. 고체를 여과하고, 필터 케이크를 석유 에테르 (400 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물 (117 g)을 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 (PE 중 EtOAc 0~10%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-004-023_5 (70 g)를 고체로서 수득하였다.

[0986] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.17–5.09 (m, 1H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.33–2.15 (m, 6H), 2.11–2.05 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.68–1.64 (m, 4H), 1.63–1.59 (m, 2H), 1.58–1.46 (m, 3H), 1.42–1.25 (m, 3H), 1.25–1.14 (m, 3H), 0.91 (s, 3H).

[0987] 4. DMSO (200 mL) 중 트리메틸솔록소늄 아이오다이드 (30.5 g, 139 mmol) 및 t-BuOK (15.5 g, 139 mmol)의 교반 용액을 N₂ 하에 60°C에서 1.0시간 동안 가열하고; N-004-023_5 (20 g, 69.8 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 60°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1000 mL)로 처리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (2 x 500 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-004-023_6 (20.5 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

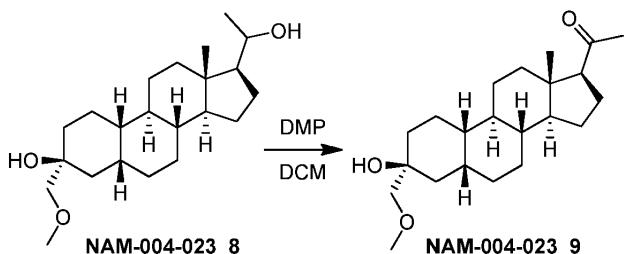
[0988] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.13–5.10 (m, 1H), 2.62–2.60 (m, 2H), 2.25–2.20 (m, 5H), 2.00–1.48 (m, 12H), 1.46–1.00 (m, 8H), 0.98–0.89 (m, 4H).

[0989] 5. MeONa (18.4 g, 341 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 MeOH (500 mL) 중 N-004-023_6 (20.5 g, 68.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70°C 환류 하에 N₂ 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (500 mL)로 처리하였다. 수성 상을 DCM (2 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 6/1)에 의해 정제하여 N-004-023_7 (20 g, 88%)을 고체로서 수득하였다.

[0990] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.12–5.06 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.25–2.22 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 3H), 1.66–1.63 (m, 3H), 1.60–1.24 (m, 14H), 1.22–1.00 (m, 6H), 0.87 (s, 3H).

[0991] 6. 9-BBN 이량체 (29.2 g, 120 mmol)를 THF (100 mL) 중 N-004-023_7 (20 g, 60.1 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 용액을 65°C에서 2시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, EtOH (34.9 mL, 601 mmol)를 첨가하였다. 이어서, NaOH의 용액 (120 mL, 5M, 601 mmol)을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H₂O₂ (68.0 g, 601 mmol, 물 중 30%)을 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 N₂ 하에 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 재냉각시켰다. 혼합물을 H₂O (2 L)에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, H₂O (2 x 500 mL)로 세척하여 N-004-023_8 (17.8 g, 85%)을 고체로서 수득하였다.

[0992] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70–3.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.11–1.86 (m, 4H), 1.80–1.25 (m, 13H), 1.23–0.88 (m, 12H), 0.68 (s, 3H).



[0993]

[0994]

7. 실리카겔 (24 g) 및 PCC (24.5 g, 114 mmol)를 DCM (500 mL) 중 N-004-023_8 (20 g, 57.0 mmol)의 혼탁액에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 DCM (2 x 100mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 N-004-023_9 (19 g, 95%)를 고체로서 수득하였다.

[0995]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.60–2.52 (m, 1H), 2.20–2.10 (m, 5H), 1.99–1.80 (m, 3H), 1.75–1.40 (m, 12H), 1.30–1.04 (m, 7H), 0.61 (s, 3H).

[0996]

8. t-BuOK (12.2 g, 54.5 mmol)를 THF (300 mL) 중 MePPh₃Br (38.9 g, 109 mmol)의 혼탁액에 25°C에서 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 45°C로 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, N-004-023_9 (19 g, 35.9 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 45°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (100 mL, 포화 수성)로 처리하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 25°C에서 MeOH/H₂O (100mL/100 mL)로부터 연화처리하여 N-004-023_10 (17 g, 90%)을 고체로서 수득하였다.

[0997]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.10–2.04 (m, 1H), 2.03–1.90 (m, 3H), 1.75–1.56 (m, 12H), 1.49–1.25 (m, 4H), 1.22–0.89 (m, 8H), 0.57 (s, 3H).

[0998]

9. 9-BBN 이량체 (29.5 g, 122 mmol)를 무수 THF (300 mL) 중 N-004-023_10 (17 g, 49.0 mmol)의 용액에 첨가하고, N₂ 하에 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C (실온)로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켰다. 혼합물을 0°C에서 EtOH (100 mL)으로 켄칭하였다. NaOH (98.0 mL, 490 mol, 물 중 5M)를 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H₂O₂ (44.5 mL, 490 mmol, 11M)를 내부 온도가 더 이상 상승하지 않을 때까지 천천히 첨가하고, 그 동안 온도를 30°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 50°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 냉각시키고, 물 (2 L)로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 N-004-023_11 (17 g, 조물질)을 고체로서 수득하였다. N-004-023_11 (17 g, 46.6 mmol)을 25°C에서 MeOH/H₂O (100/100 mL)로부터 연화처리하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 N-004-023_11 (14 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

[0999]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79–3.66 (m, 1H), 3.50–3.37 (m, 4H), 3.28 (s, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.26–1.98 (m, 3H), 2.18–2.12 (m, 1H), 1.95–1.60 (m, 11H), 1.34–1.04 (m, 14H), 0.76 (s, 3H).

[1000]

10. DMP (9.24 g, 21.8 mmol)를 DCM (80 mL) 중 N-004-023_11 (4 g, 10.9 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 한 병울의 물을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10°C 미만에서 포화 NaHCO₃, 수성 pH = 7–8로 켄칭하였다. 여과물 중 DCM 상을 분리하고, 포화 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 수성 (1:1, 2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-004-023_12 (1.8 g, 46%)를 오일로서 수득하였다.

[1001]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57–9.55 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.39–2.26 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 2.05–1.75 (m, 4H), 1.74–1.53 (m, 8H), 1.85–1.00 (m, 15H), 0.74 (s, 3H).

[1002]

11. CsF (1.86 g, 12.3 mmol)를 무수 THF (20 mL) 중 N-004-023_12 (1.8 g, 4.96 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, TMSCF₃ (1.74 g, 12.3 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 1시간 동안 교반한

다음, TBAF·3H₂O (6.25 g, 19.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 반응을 50°C로 가온하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (50 mL)에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 N-004-023_13 (1.2 g, 56%)을 오일로서 수득하였다.

[1003] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03–3.98 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.17–1.80 (m, 7H), 1.73–1.41 (m, 10H), 1.28–0.95 (m, 13H), 0.71 (s, 3H).

[1004] 12. DMP (2.34 g, 5.54 mmol)를 DCM (30 mL) 중 N-004-023_13 (1.2 g, 2.77 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 25°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 10°C 미만에서 포화 NaHCO₃ (30 mL), 수성 pH = 7–8로 켄칭하였다. 이어서, DCM (30 mL)을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과물 중 DCM 상을 분리하고, 포화 NaHCO₃/Na₂S₂O₃ 수성 (1:1, 2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-004-023_13A (1.2 g, 조물질)를 오일로서 수득하였다.

[1005] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 3.05–2.95 (m, 1H), 1.91–1.51 (m, 10H), 1.46–1.20 (m, 10H), 1.17–0.96 (m, 8H), 0.72 (s, 3H).

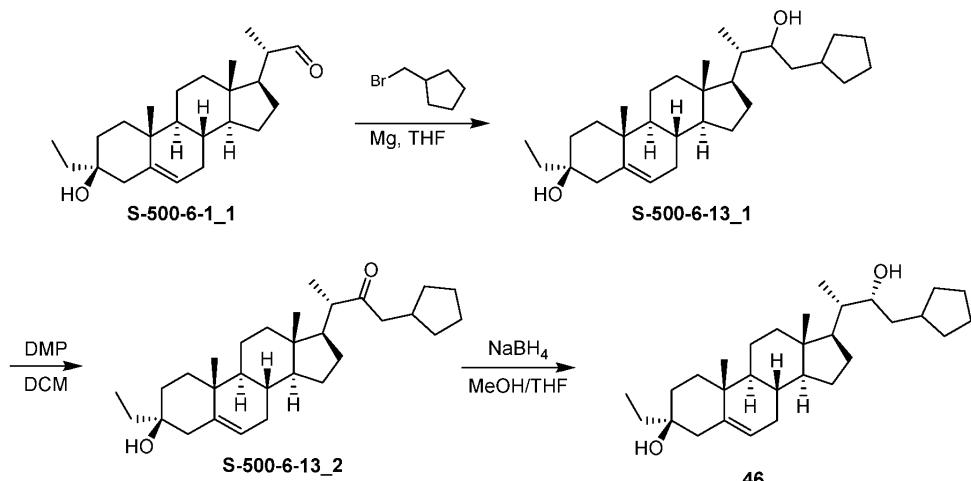
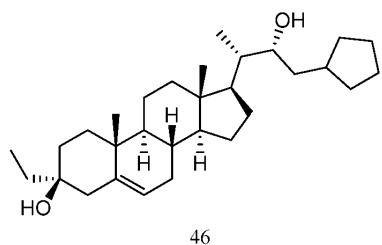
[1006] 13. NaBH₄ (210 mg, 5.56 mmol)를 1. MeOH (5 mL) 중 N-004-023_13A (1.2 g, 2.78 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. MeOH/H₂O (20/20 mL)로 처리한 후, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 48 (57 mg, 5%)을 고체로서, 그리고 45 (200 mg, 불순한)를 고체로서 수득하였다. 45 (200 mg, 0.462 mmol)를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 45 (120 mg, 10%)를 고체로서 수득하였다.

[1007] 45:

[1008] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.01–3.98 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.15–2.10 (m, 1H), 2.05–1.80 (m, 5H), 1.72–1.55 (m, 5H), 1.54–1.34 (m, 6H), 1.31–1.20 (m, 4H), 1.16–0.95 (m, 9H), 0.71 (s, 3H).

[1009] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.129분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₈F₃ [M -HO₃]⁺ 383, 실측치 383.

[1010] 실시예 46: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-4-시클로펜틸-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (46)의 합성



[1011]

[1012]

1. THF (8 mL) 중 (브로모메틸)시클로펜탄 (2.25 g, 13.8 mmol)의 용액을 75°C에서 THF (3 mL) 중 Mg (662 mg, 27.6 mmol) 및 I₂ (70 mg, 0.276 mmol)의 혼탁액에 적가하였다. 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, THF (30 mL) 중 S-500-6-1_1 (1 g, 2.78 mmol)의 용액을 15°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl (40 mL) 및 포화 시트르산 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축을 여과하고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 S-500-6-13_1 및 22 위치에서의 이성질체의 혼합물 (900 mg, 73%)을 고체로서 수득하였다.

[1013]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.23 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 15H), 1.16-1.05 (m, 5H), 1.05-1.00 (m, 4H), 0.99-0.81 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

[1014]

2. DMP (1.72 g, 4.06 mmol)를 DCM (30 mL) 중 S-500-6-13_1 (900 mg, 2.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 15°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO₃ 수성 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 Na₂S₂O₃ (3 x 40 mL) 및 포화 NaHCO₃ (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 S-500-6-13_2 (900 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[1015]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.25 (m, 1H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.65-1.35 (m, 15H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.17-0.92 (m, 13H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1016]

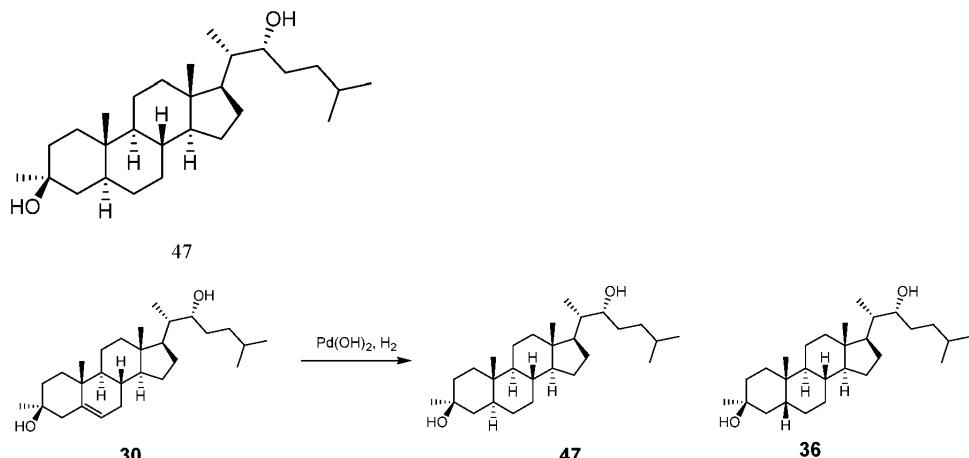
3. NaBH₄ (3.46 g, 102 mmol)를 5회, 5분마다, MeOH (5 mL) 및 THF (5 mL) 중 S-500-6-13_2 (900 mg, 2.04 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 불순물 46 (120 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC ((칼럼:

AD(250mm*30mm, 5μm), 구배: 45-45% B (A= 0.05%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)로 분리하여 순수한 46 (100 mg, 84%)을 고체로서 수득하였다.

[1017] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31-5.26 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 4H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.77-1.55 (m, 10H), 1.54-1.31 (m, 9H), 1.26-1.22 (m, 2H), 1.22-1.05 (m, 6H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.89 (m, 5H), 0.89-0.82 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1018] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.474분, 30-90AB_E, 순도 99%, MS ESI 계산치 C₃₀H₄₉O [M+H-H₂O]⁺ 425, 실측치 425.

[1019] 실시예 47: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,10,13-트리메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (47)의 합성



[1020]

[1021] 1. Pd(OH)₂ (200 mg)를 MeOH (10 mL) 중 30 (100 mg, 0.239 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50Psi) 하에 50°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 47 (21 mg, 21%) 및 36 (1 mg, 1%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1022]

47:

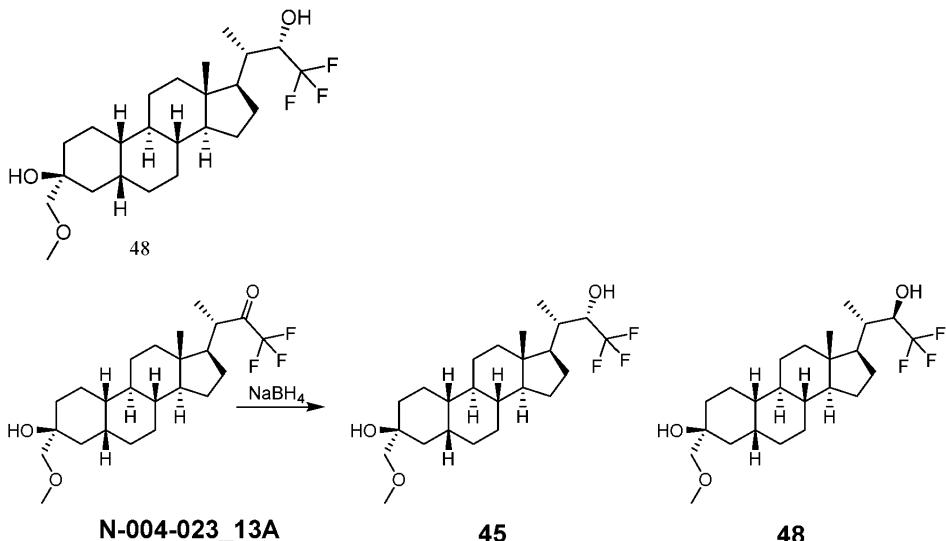
[1023] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68-3.54 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.76-1.57 (m, 6H), 1.54-1.27 (m, 10H), 1.26-1.21 (m, 7H), 1.20-1.08 (m, 5H), 1.07-0.95 (m, 3H), 0.94-0.83 (m, 10H), 0.81 (s, 3H), 0.72-0.60 (m, 4H).

[1024]

LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.290분, 30-90AB_ELSD, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 383, 실측치 383.

[1025]

실시예 48: (3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-(메톡시메틸)-13-메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (48)의 합성



[1026]

[1027]

NaBH₄ (210 mg, 5.56 mmol)를 MeOH (5 mL) 중 N-004-023_13A (1.2 g, 2.78 mmol)의 용액에 0°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. MeOH/H₂O (20/20 mL)로 처리한 후, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 48 (57 mg, 5%)을 고체로서, 그리고 45 (200 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 45 (200 mg, 0.462 mmol)를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 45 (120 mg, 10%)를 고체로서 수득하였다.

[1028]

48:

[1029]

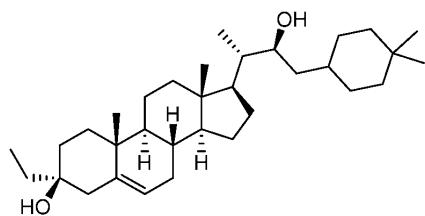
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07–4.01 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (s, 2H), 2.30–2.22 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 4H), 1.72–1.57 (m, 6H), 1.49–1.20 (m, 9H), 1.18–0.95 (m, 9H), 0.68 (s, 3H).

[1030]

LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.085분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₈F₃ [M -HO₃]⁺ 383, 실측치 383.

[1031]

실시예 49: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (49)의 합성



[1032]

49의 합성을 실시예 4에 기재하였다.

[1033]

49:

[1035]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31–5.26 (m, 1H), 3.85–3.77 (m, 1H), 2.40–2.32 (m, 1H), 2.07–1.87 (m, 4H), 1.76–1.69 (m, 1H), 1.66–1.55 (m, 5H), 1.53–1.42 (m, 7H), 1.41–1.31 (m, 5H), 1.30–1.12 (m, 8H), 1.11–1.05 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.01–0.92 (m, 2H), 0.91–0.82 (m, 12H), 0.68 (s, 3H).

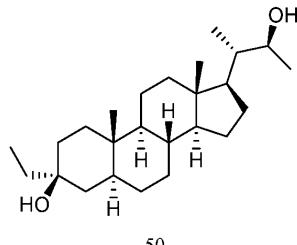
[1036]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.718분, 30-90AB_E, 순도 98%, MS ESI 계산치 C₃₃H₅₃ [M+H-2H₂O]⁺ 449, 실

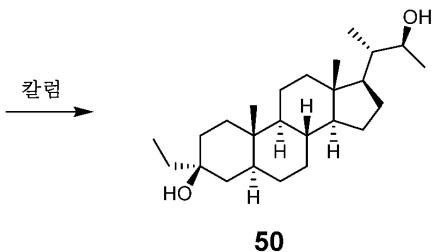
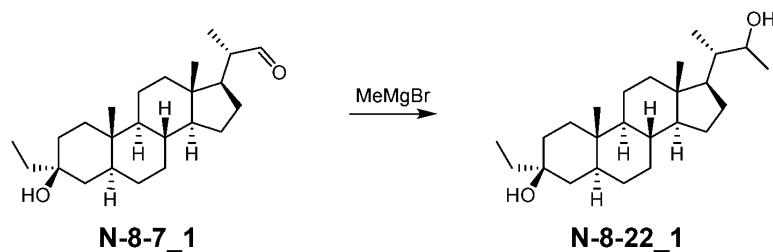
측치 449.

[1037]

실시예 50: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (50)의 합성



[1038]



[1039]

[1040]

1. MeMgBr (0.83 mL, 2.49 mmol, 에테르 중 3M)을 THF (20 mL) 중 N-8-7_1 (300 mg, 0.832 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 적가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (단계 2) (PE 중 0~10% EtOAc)에 의해 정제하여 50 (40 mg, 29%)을 고체로서 수득하였다.

[1041]

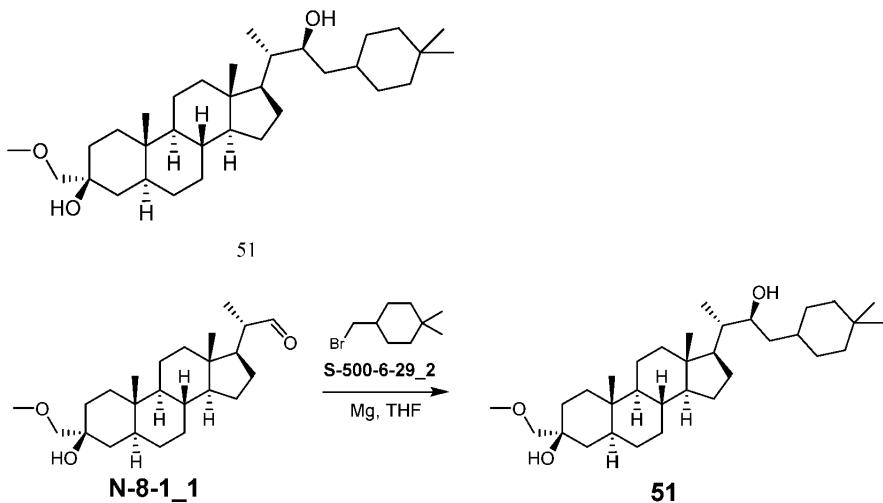
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98–3.89 (m, 1H), 1.99–1.84 (m, 2H), 1.69–1.56 (m, 6H), 1.54–1.45 (m, 2H), 1.43–1.29 (m, 6H), 1.28–1.17 (m, 4H), 1.17–1.12 (m, 4H), 1.12–0.94 (m, 5H), 0.92–0.84 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.68–0.61 (m, 4H).

[1042]

LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 3.428분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₅H₄₁ [M+H-2H₂O]⁺ 341, 실측치 341.

[1043]

실시예 51: 3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-히드록시부탄-2-일)-3-(메톡시메틸)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (51)의 합성



[1044]

[1045]

1. S-500-6-29_2 (999 mg, THF 중 1.22 M, 4.87 mmol)를 N₂ 하에 25°C에서 THF (2 mL) 중 N-8-1_1 (210 mg, 0.5576 mmol)의 용액에 적가하였다. 25°C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 2회 정제하여 불순한 생성물 (30 mg)을 수득하였다. 불순한 생성물을 추가로 ELSD 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 시너지 C18 150*30mm*4μm), 구배: 90-95% B (A= 물 (0.05%HCl), B= MeCN), 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하여 순수한 51 (4 mg, 1.4% 수율)을 고체로서 수득하였다.

[1046]

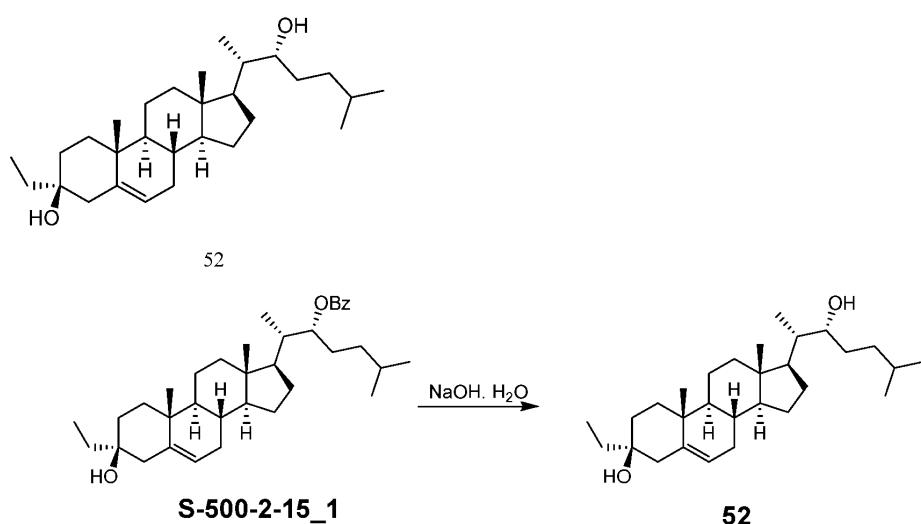
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.84–3.76 (m, 1H), 3.45–3.32 (m, 5H), 2.62–2.39 (m, 1H), 1.99–1.85 (m, 2H), 1.73–1.62 (m, 4H), 1.53–1.40 (m, 7H), 1.39–1.31 (m, 5H), 1.30–1.21 (m, 7H), 1.20–1.13 (m, 4H), 1.12–1.10 (m, 5H), 0.99–0.93 (m, 1H), 0.89–0.86 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.68–0.61 (m, 4H).

[1047]

LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 5.669분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₃H₅₅O [M+H-2H₂O]⁺ 467, 실측치 467.

[1048]

실시예 52: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-하드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (52)의 합성



[1049]

[1050]

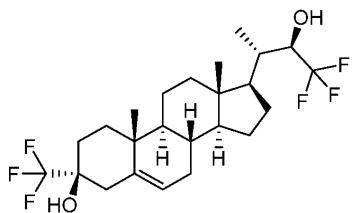
1. NaOH 용액 (6 mL H₂O 중 974 mg, 16.8 mmol)을 THF (10 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 S-500-2-15_1 (900 mg, 1.68 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (60 mL)

로 켄칭하고, EtOAc (3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 고체 210 mg을 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5μm), 구배: 35~35% B (A= 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$, B= MeOH), 유량: 80 mL/분)에 의해 정제하여 52 (150 mg, 68%)를 고체로서 수득하였다.

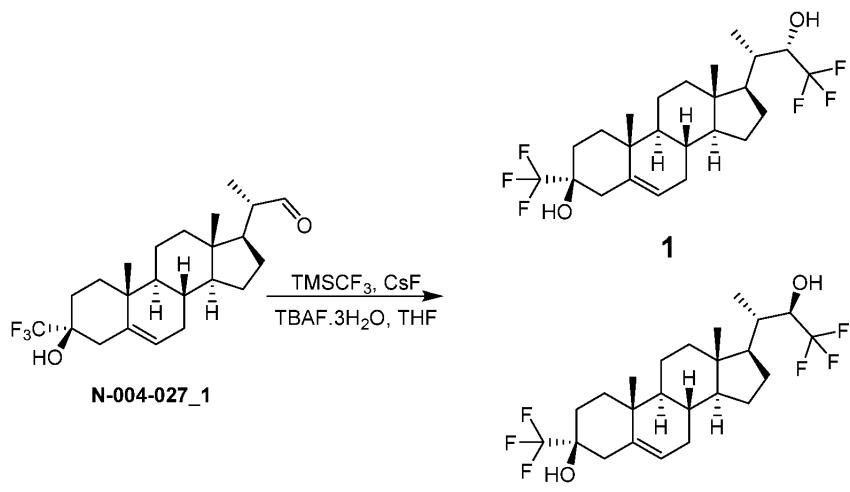
[1051] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30~5.26 (m, 1H), 3.64~3.58 (m, 1H), 2.40~2.30 (m, 1H), 2.02~1.92 (m, 3H), 1.80~1.58 (m, 7H), 1.56~1.31 (m, 9H), 1.30~1.05 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 1.02~0.96 (m, 2H), 0.95~0.86 (m, 9H), 0.85~0.80 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1052] LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.335분, 30-90AB_ELSI, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}$ [$\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$]⁺ 395, 실측치 395.

[1053] 실시예 53: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-10,13-디메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-3-(트리플루오로메틸)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (53)의 합성



53



53

[1055]

[1056] 1. 무수 THF (40 mL) 중 N-004-027_1 (1.5 g, 3.76 mmol)의 용액에 CsF (1.42 g, 9.40 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, TMSCF₃ (1.33 g, 9.40 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 색상은 담황색이 되었다. TBAF·3H₂O (4.74 g, 15.0 mmol)를 첨가하고, 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수 (100 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (2×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2×100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 이성질체 (1.45 g, 조 물질)의 혼합물을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 53 (340 mg, 24%)을 백색 고체로서, 그리고 1 (200 mg, 14%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1057] 53:

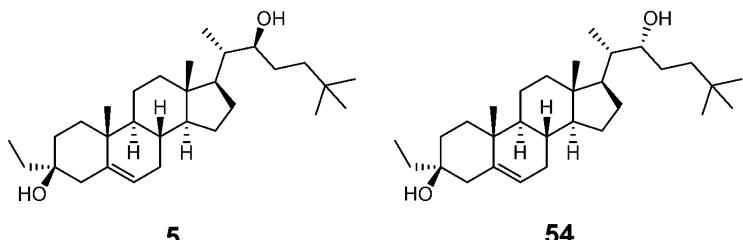
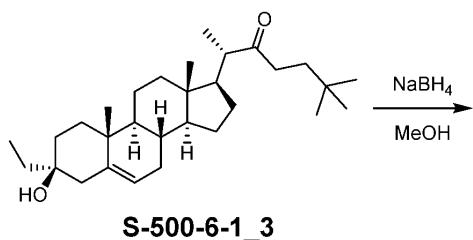
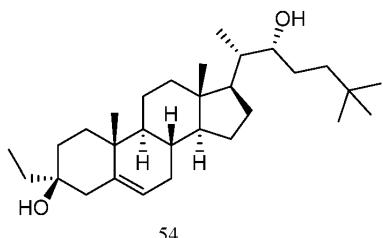
[1058] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.38~5.36 (m, 1H), 4.06~3.94 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.09~1.58 (m, 13H),

1.48-0.85 (m, 14H), 0.73 (s, 3H).

[1059] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.134분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 99%,

[1060] MS 50-100_1_4min.m, C₂₄H₃₃F₆O [M+H-H₂O]⁺ 451, 실측치 451.

[1061] 실시예 54: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-6,6-디메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (54)의 합성



[1062]

[1063] 1. NaBH₄ (1.77 g, 46.8 mmol)를 THF (5 mL) 및 MeOH (10 mL) 중 S-500-6-1_3 (520 mg, 1.17 mmol)의 용액에 15°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 NH₄Cl (20 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 혼합물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)으로 분리하여 S-500-6-1 (300 mg, 불순한) 및 54 (170 mg, 불순한)를 수득하였다. 불순물 54 (220 mg, 불순한)를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 고체를 수득하였다. 고체를 MeCN (50 mL) 중에 60°C에서 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 54 (120 mg, 23%)를 고체로서 수득하였다.

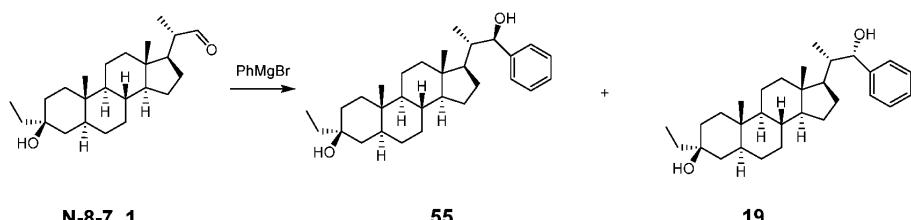
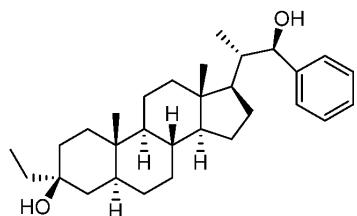
[1064]

54:

[1065] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.24 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.72-1.35 (m, 15H), 1.29-1.08 (m, 8H), 1.03 (s, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

[1066] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 5.463분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₀H₄₉ [M+H-2H₂O]⁺ 409, 실측치 409.

[1067] 실시예 55: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((1R,2S)-1-히드록시-1-페닐프로판-2-일)-10,13-디메틸 헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (55)의 합성



[1068]

[1069]

1. THF (5 mL) 중 용액 N-8-7_1 (300 mg, 0.832 mmol)을 0°C에서 THF (10 mL) 중 PhMgBr (1.38 mL, 에테르 중 3 M, 4.15 mmol)의 용액에 첨가한 다음, 반응 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 0°C에서 켄칭하였다. 용액을 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (10 mL)로 세척하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 20/1에서 1/1)에 의해 정제하여 55 및 19 (200 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5um)), 구배: 25-25% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 55 (피크 2, 55 mg, 15%) 및 19 (피크 1, 21 mg, 6%)를 고체로서 수득하였다.

[1070]

55:

[1071]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), δ 4.95- 4.90 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 6H), 1.57-1.43 (m, 6H), 1.43-0.93 (m, 13H), 0.91-0.85 (m, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H), 0.68 (s, 4H).

[1072]

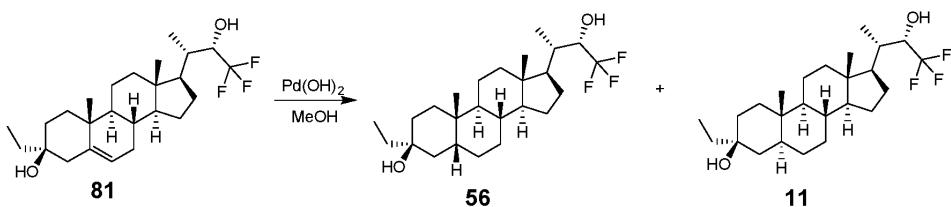
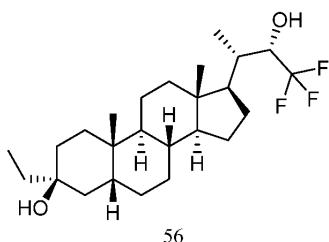
LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.239분, 30-90AB_2분, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₀H₄₃ [M-2H₂O+H]⁺ 403, 실측치 403.

[1073]

SFC Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.192분, OJ_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 99%de.

[1074]

실시예 56: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (56)의 합성



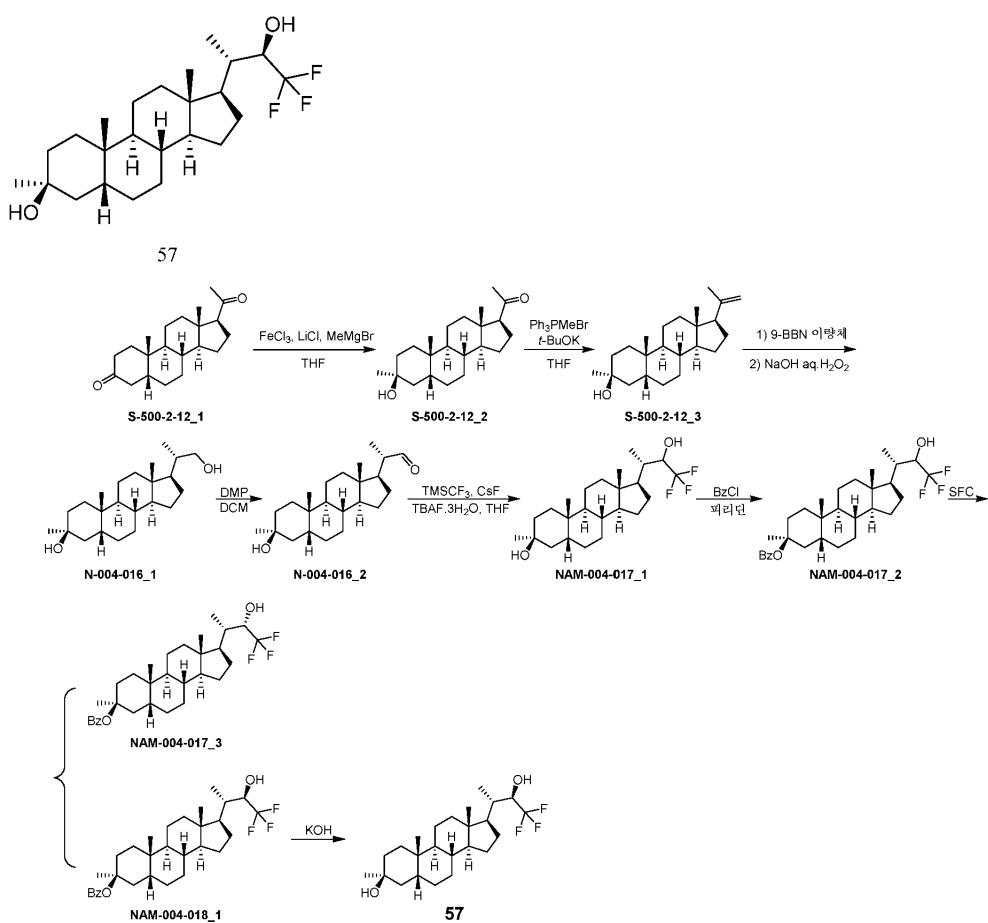
[1075]

[1076] 1. MeOH (30 mL) 및 THF (10 mL) 중 81 (1 g, 3.26 mmol)의 용액에 Pd(OH)₂ (1 g, <1% 물)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 50 psi 하에 50°C에서 48시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 모니터 없이 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 56 (331 mg, 33%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1077] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.09–3.99 (m, 1H), 2.18–2.13 (m, 1H), 1.99–1.78 (m, 4H), 1.75–1.59 (m, 3H), 1.50–1.3 (m, 7H), 1.34–1.22 (m, 6H), 1.21–1.00 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.94–0.89 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

[1078] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.184분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₅H₄₀F₃O [M+H-H₂O]⁺ 413, 실측치 413.

[1079] 실시예 57: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3,10,13-트리메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-하이드록시부탄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (57)의 합성



[1080]

[1081] 1. THF (500 mL, 무수) 중 LiCl (13.9 g, 329 mmol, 무수)의 혼탁액을 N₂ 하에 10°C에서 30분 동안 교반하였다. FeCl₃ (27.8 g, 172 mmol, 무수)을 10°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -30°C로 냉각시켰다. 혼합물에 MeMgBr (209 mL, 디에틸 에테르 중 3M)를 -30°C에서 적가하였다. -30°C에서 10분 동안 교반한 후, S-500-2-12_1 (50 g, 157 mmol)을 -30°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -15°C에서 2시간 동안 교반하고, 시트르산 (500 mL, 10% 수성)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 800 mL)로 추출하였다. 힙한 유기 상을 포화 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 칼럼 (PE/DCM/EtOAc=1/1/1)에 의해 정제하여 S-500-2-12_2 (50 g, 86%)를 고체로서 수득하였다.

[1082] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57–2.48 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H), 2.06–1.78 (m, 3H), 1.64–1.25 (m, 14H),

1.24-1.01 (m, 10H), 0.96 (s, 3H), 0.74 (s, 1H), 0.60 (s, 3H).

[1083] 2. THF (400 mL) 중 PPh₃MeBr (79.7 g, 244 mmol)의 혼탁액에 20°C에서 t-BuOK (25.1 g, 224 mmol)를 첨가하였다. 40°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (100 mL) 중 S-500-2-12_2 (50 g, 150 mmol)의 용액을 40°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 열음 50 g에 놓고, 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 조 생성물을 MeOH/H₂O (200 mL/ 200 mL)로 연화처리하고, 여과하여 S-500-2-12_3 (55 g, 88 %)을 고체로서 수득하였다.

[1084] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.06-1.79 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.56-1.25 (m, 9H), 1.22 (s, 3H), 1.21-1.02 (m, 6H), 1.01-0.94 (s, 3H), 0.93-0.74 (m, 1H), 0.55 (s, 3H).

[1085] 3. THF (500 mL) 중 S-500-2-12_3 (55 g, 166 mmol)의 용액을 9-BBN 이량체 (60.7 g, 249 mmol)에 첨가하고, N₂ 하에 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 고체가 형성되었다. 반응 혼합물에 에탄올 (95.3 mL, 1.66 mol) 및 NaOH (166 mL, 5 M, 830 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 투명하게 변화하였다. H₂O₂ (132 mL, 10 M, 1.32 mol)를 25°C에서 적가하고, 내부 온도를 환류 (75°C) 하에 상승시켰다. 혼합물을 첨가한 후 냉각시키고, 16시간 동안 교반하고, 고체가 형성되었다. 혼합물에 25°C에서 Na₂S₂O₃ (500 mL, 20% 수성) 및 물 (1 L)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 교반기를 덴오프한 후, 투명한 하부 층 및 상부 혼탁액 층이 형성되었다. 투명한 하부 층을 베렸다. 상부 혼탁액 층에 물 (2 L)을 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 S-500-2-12_4 (50 g, 불순한)를 고체로서 수득하였다. S-500-2-12_4 (50 g, 143 mmol, 불순한)를 EtOH/H₂O (90 mL/10 mL)에서 100°C에서 2시간 동안 연화처리한 다음, 15°C로 냉각시키고, 여과하여 S-500-2-12_4 (38 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다. S-500-2-12_4 (38 g, 109 mmol, 불순한)를 EtOH/H₂O (45 mL/5 mL)에서 100°C에서 2시간 동안 연화처리한 다음 15°C로 냉각시키고, 여과하여 S-500-2-12_4 (28 g, 43%)를 고체로서 수득하였다.

[1086] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.67-3.59 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 2.01-1.75 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.54-1.24 (m, 10H), 1.23-1.14 (m, 9H), 1.09-1.02 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

[1087] 4. DCM (100 mL) 중 N-004-016_1 (10.0 g, 28.6 mmol)의 용액에 DMP (24.2 g, 57.2 mmol)를 첨가하였다. 이어서, H₂O (0.2 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (2 x 100 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 액체 분리하고, 수상을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ /Na₂S₂O₃ (100 mL/100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0에서 20%)에 의해 정제하여 N-004-016_2 (3.5 g, 35%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1088] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58-9.54 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.69-1.31 (m, 14H), 1.23-1.16 (m, 6H), 1.14-1.02 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.76-0.59 (m, 4H).

[1089] 5. THF (10 mL) 중 N-004-016_2 (1.5 g, 4.32 mmol), CsF (328 mg, 2.16 mmol)의 용액에 TMSCF₃ (1.53 g, 10.8 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TBAF·3H₂O (3.4 g, 10.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 N-004-017_1 (700 mg, 39%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1090] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.07-3.96 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.99-1.77 (m, 5H), 1.72-1.29 (m, 15H), 1.24-1.20 (m, 4H), 1.13-1.01 (m, 5H), 0.96 (s, 3H), 0.89-0.84 (m, 1H), 0.76-0.64 (m, 3H), 0.60 (s,

1H).

[1091] 6. 피리딘 (5 mL) 중 N-004-017_1 (700 mg, 1.68 mmol)의 용액에 벤조일 클로라이드 (354 mg, 2.52 mmol) 및 DMAP (102 mg, 0.84 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 가열하고, 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석한 다음, 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 수증을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 백색 고체를 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 N-004-017_2 (600 mg, 68%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1092] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.464분, 30-90AB_2MIN_E.M, 순도 92%.

[1093] SFC 조건: 피크 1: Rt= 2.434분 및 피크 2: Rt= 8분 크로마토그래피 중 2.541분, OD_MECH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN.M (칼럼: 키랄셀 OD-3 100x4.6mm I.D., 3um 이동상: A:CO₂ B:메탄올 (0.05% DEA) 구배: 4.5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서, 1분 동안 5% B 유지 유량: 2.8mL/분 칼럼 온도: 40°C).

[1094] 7. N-004-017_2 (600 mg, 1.15 mmol)를 SFC (칼럼: 키랄셀 OD (250mm*30mm, 5um), 구배: 20-20% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 N-004-017_3 (피크 2, 190 mg, 불순물 31%), N-004-018_1 (피크 1, 180 mg, 30%)을 백색 고체로서 수득하였다. 불순한 N-004-017_3 (190 mg, 0.36 mmol)을 SFC (칼럼: OD (250mm*30mm, 5um), 구배: 20-20% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 N-004-017_3 (100 mg, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1095] N-004-018_1:

[1096] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.06 (m, 2H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 5.68-5.58 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.97-1.69 (m, 3H), 1.67-1.57 (m, 3H), 1.44-1.24 (m, 9H), 1.23-1.13 (m, 11H), 1.12-1.97 (m, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.72 (s, 3H).

[1097] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.525분, 30-90AB_2min_220&254.1cm, 순도 100 %.

[1098] SFC _D1 Rt = 8분 크로마토그래피 중 2.450분, OD_MECH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN.M, 100%de.

[1099] N-004-017_3:

[1100] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.06 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 5.63-5.52 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.06-1.77 (m, 6H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.44-1.32 (m, 8H), 1.28-1.18 (m, 12H), 0.99-0.93 (m, 4H), 0.65 (s, 3H).

[1101] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.529분, 30-90AB_2min_220&254.1cm, 순도 100%.

[1102] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 2.544분, OD_MECH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN.M, 98%de.

[1103] 8. THF(3 mL) 및 MeOH (1.5 mL) 및 물(1.5 mL) 중 N-004-018_1 (180 mg, 0.34 mmol)의 용액에 KOH (96.5 mg, 1.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 57 (114 mg, 79%)을 백색 고체로서 수득하였다.

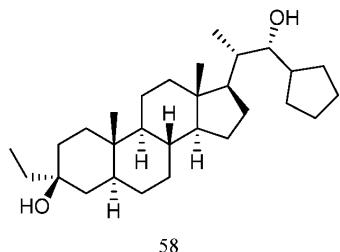
[1104] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (brs, 1H), 2.03-1.77 (m, 8H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.47-1.24 (m, 10H), 1.22 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 4H), 1.08-1.01 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1105] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.169분, 30-90AB_2MIN_E.M, 순도 95%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₈F₃O [M+H-H₂O]⁺ 399, 실측치 399.

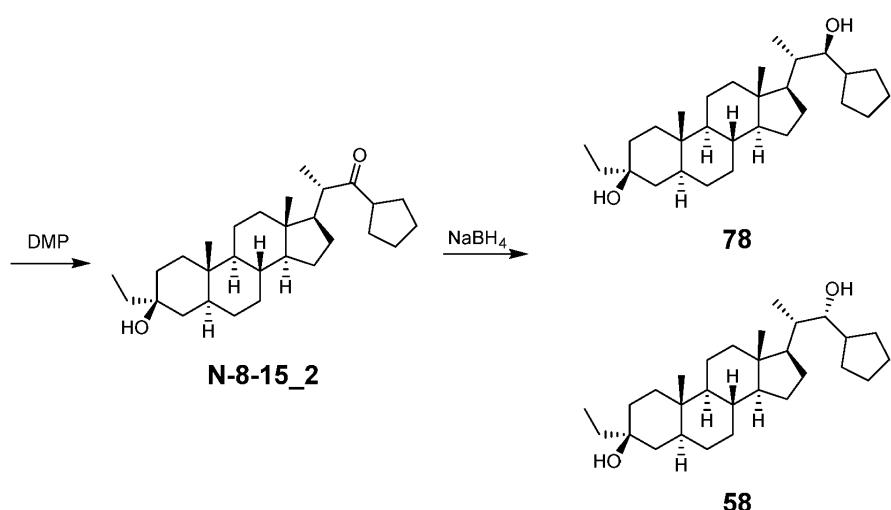
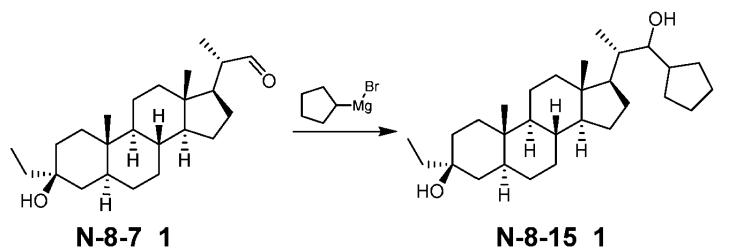
[1106] HPLC Rt = 10분 중 5.44분 윌티메이트 C18 3*50mm 3um, 30-90_AB_1.2ML_E.MET, 순도 100 %.

[1107] 실시예 58: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((1R,2S)-1-시클로펜틸-1-히드록시프로판-2-일)-3-에틸-

10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (58)의 합성



[1108]



[1109]

[1110] 1. THF (5 mL) 중 N-8-7_1 (500 mg, 1.38 mmol)을 시클로펜틸마그네슘 브로마이드 (1.38 mL, THF 중 3 M)에 N₂ 하에 0°C에서 침가하였다. 15°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 N-8-15_1 (170 mg, 29%)을 고체로서 수득하였다.

[1111] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.39-3.22 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.70-1.41 (m, 12H), 1.41-1.13 (m, 13H), 1.13-0.95 (m, 6H), 0.95-0.79 (m, 11H), 0.65 (s, 3H).

[1112] 2. DMP (0.881 g, 2.08 mmol)를 DCM (20 mL) 중 N-8-15_1 (300 mg, 0.696 mmol)의 용액에 침가하였다. 15°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (10 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na₂S₂O₃ (3 x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 N-8-15_2 (240 mg)를 고체로서 수득하였다.

[1113] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.98-2.89 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 4H),

1.71–1.49 (m, 10H), 1.41–1.29 (m, 4H), 1.29–1.19 (m, 6H), 1.14–0.98 (m, 9H), 0.94–0.87 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.67 (m, 5H).

[1114] 3. NaBH₄ (550 mg, 14.5 mmol)를 MeOH (3 mL) 및 THF (2 mL) 중 N-8-15_2 (240 mg, 0.559 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaBH₄ (550 mg, 14.5 mmol)의 또 다른 배치를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~5% EtOAc)에 의해 정제하여 58 (7 mg, 5%)을 고체로서 수득하고, 78 (50 mg, 불순한)을 추가로 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~5%)에 의해 정제하여 78 (17 mg, 12%)을 고체로서 수득하였다.

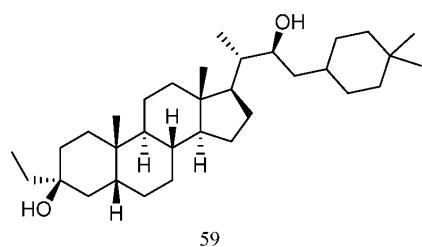
[1115] 58:

[1116] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.64–3.59 (m, 1H), 2.09–1.90 (m, 2H), 1.89–1.70 (m, 4H), 1.70–1.45 (m, 11H), 1.45–1.32 (m, 5H), 1.32–1.19 (m, 9H), 1.19–1.08 (m, 3H), 1.08–0.98 (m, 5 H), 0.98–0.89 (m, 4 H), 0.84 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

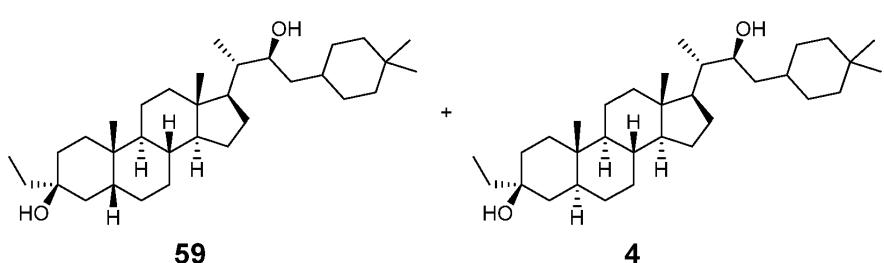
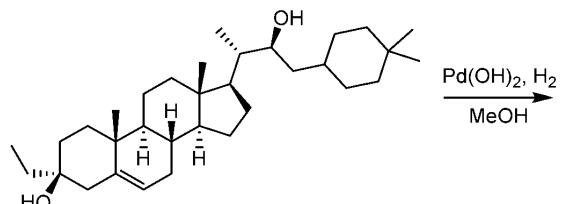
[1117] LCMS Rt = 7분 크로마토그래피 중 4.832분, 30-90AB_7MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 395, 실측치 395.

[1118] HPLC Rt = 10분 크로마토그래피 중 6.338분, 50-100AB_10MIN.M, 순도 98%.

[1119] 실시예 59: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-하드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (59)의 합성



[1120]



[1121]

[1122] 1. Pd(OH)₂ (200 mg, 건조)을 MeOH (30 mL) 중 S-500-6-30 (140 mg, 0.288 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50 Psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE

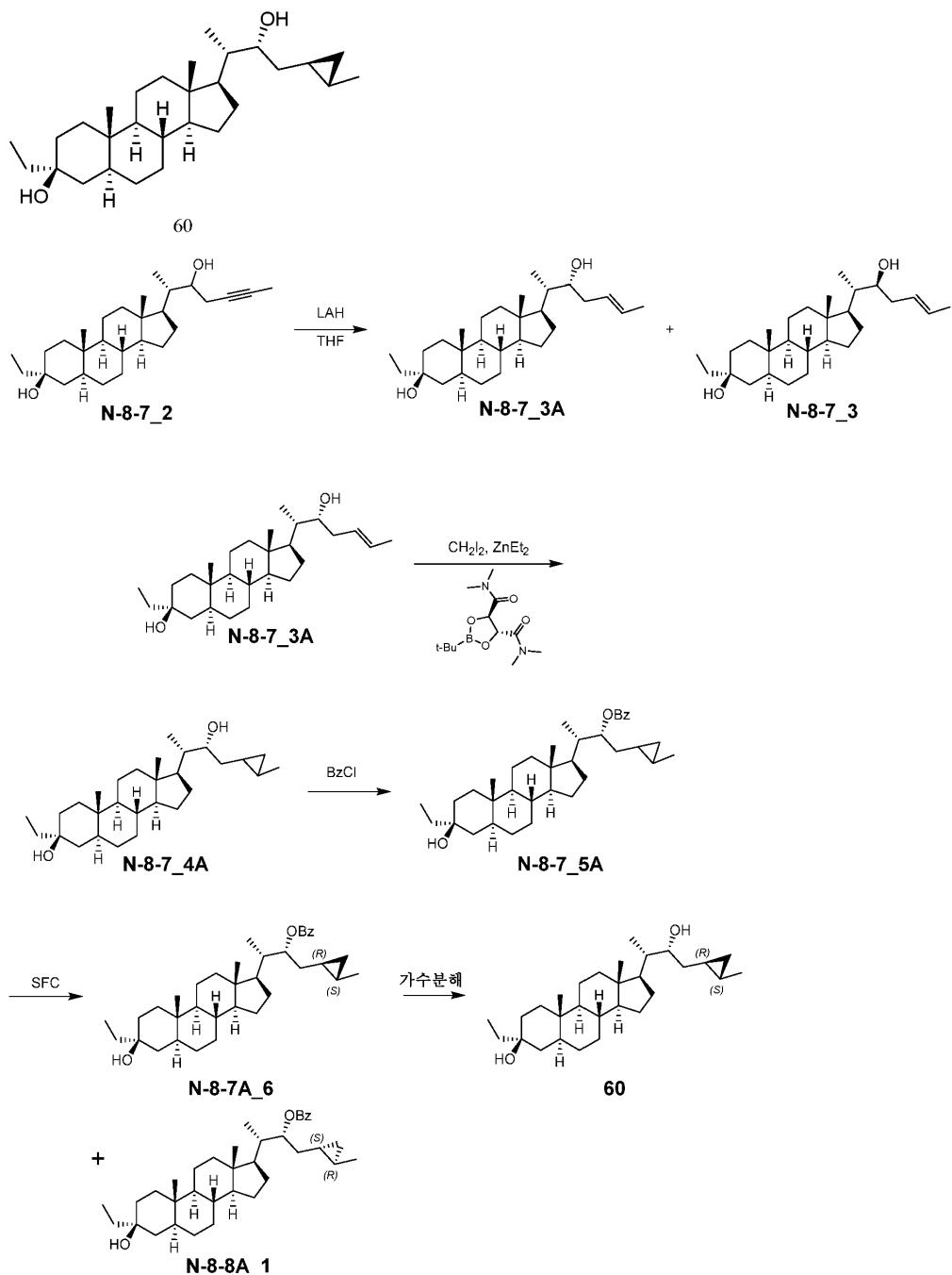
중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 S-500-6-25 (27 mg, 19%) 및 S-500-6-26 (42 mg, 30%)을 고체로서 수득하였다.

[1123] S-500-6-25:

[1124] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.84-3.77 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.42-1.32 (m, 9H), 1.31-1.23 (m, 5H), 1.22-1.12 (m, 7H), 1.12-1.00 (m, 5H), 0.99-0.95 (m, 4H), 0.94-0.85 (m, 12H), 0.66 (s, 3H).

[1125] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.797분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{55} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 451, 실 측치 451.

[1126] 실시예 60: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-4-((1R,2S)-2-메틸시클로프로필)부 탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (60)의 합성



[1127]

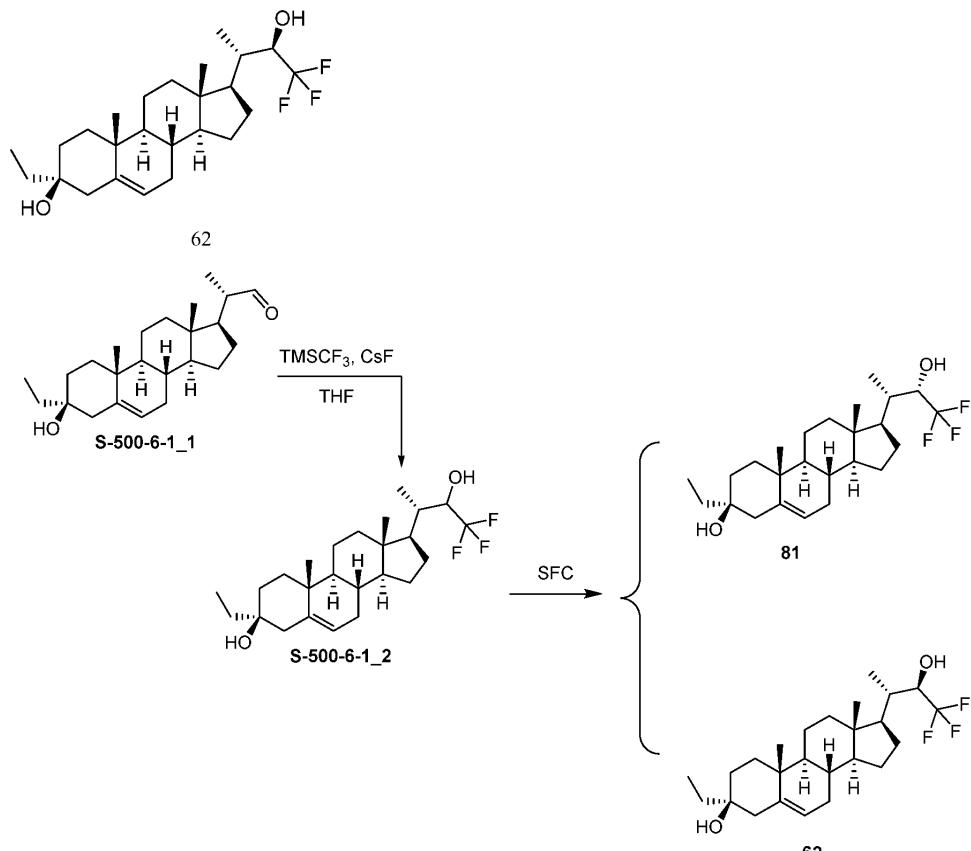
- [1128] 1. THF (50 mL) 중 N-8-7_2 (1 g, 2.41 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (914 mg, 24.1 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 회색 혼탁액을 66°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙수 (914 mg)로 켄칭한 다음, 15% w/w 수성 NaOH (914 mg), 및 물 (2.74 g)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물 케이크를 DCM (3 x 50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (PE 중 에틸 아세테이트 10%)에 의해 2회 정제하여 N-8-7_3 (192 mg, 19%) 및 N-8-7_3A (397 mg, 39%)를 오일로서 수득하였다.
- [1129] N-8-7_3:
- [1130] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 – 5.36 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.81 (m, 3H), 1.68 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.64 – 1.54 (m, 9H), 1.53 – 1.15 (m, 11H), 1.14 – 0.92 (m, 5H), 0.92 – 0.85 (m, 5H), 0.83 (s, 4H), 0.69 – 0.60 (m, 4H).
- [1131] N-8-7_3A:
- [1132] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 – 5.37 (m, 2H), 3.62 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.61 (m, 6H), 1.61 – 1.44 (m, 11H), 1.43 – 1.18 (m, 5H), 1.16 – 0.94 (m, 6H), 0.94 – 0.85 (m, 5H), 0.82 (s, 5H), 0.70 – 0.58 (m, 6H).
- [1133] 2. 0°C에서 DCM (15 mL) 중 디에틸아연 (톨루엔, 4.31 mL 중 1 M, 4.31 mmol)의 용액에 CH₂I₂ (2.31 g, 8.63 mmol)를 0°C에서 15분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 우윳빛 혼탁액을 0°C에서 10분 동안 교반하고, DCM (20 mL) 중 샤레트 리간드 ((4R,5R)-2-(tert-부틸)-N4,N4,N5,N5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-4,5-디카르복스아미드) (233 mg, 0.8638 mmol) 및 N-8-7_3A (300 mg, 0.7199 mmol)의 예비형성된 용액을 시린지를 통해 급속하게 첨가하고, 이때 반응 혼합물을 투명하게 변화하였다. 용액이 25°C에 도달하도록 하고, 16시간 동안 이 온도에서 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (150 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaHCO₃ (150 mL), 포화 수성 Na₂S₂O₃ (150 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 에틸 아세테이트 11%)에 의해 정제하여 N-8-7_4A (140 mg, 45%)를 고체로서 수득하였다.
- [1134] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81–3.72 (m, 1H), 1.97–1.90 (m, 1H), 1.76–1.58 (m, 4H), 1.53–1.44 (m, 4H), 1.43 – 1.15 (m, 10H), 1.13–0.91 (m, 8H), 0.90–0.78 (m, 12H), 0.66 (s, 3H), 0.54–0.34 (m, 4H), 0.32–0.22 (m, 2H), 0.19–0.12 (m, 1H).
- [1135] 3. 피리딘 (5 mL) 중 N-8-7_4A (140 mg, 0.325 mmol)의 용액에 25°C에서 벤조일 클로라이드 (91.3 mg, 0.65 mmol)에 이어서 DMAP (15.8 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (80 mL)으로 희석하였다. DCM 상을 물 (100 mL), 1.0 M HCl 수성 (2 x 100 mL), 10% NaHCO₃ 수성 (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 에틸 아세테이트 1%)에 의해 정제하여 N-8-7_5A (180 mg, 불순한)를 오일로서 수득하였으며, 이를 추가로 플래쉬 칼럼 (PE)에 의해 정제하여 N-8-7_5A (110 mg, 61%)를 고체로서 수득하였다.
- [1136] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.439분, 5-95AB_220&254, 순도 93%, MS ESI 계산치 C₃₆H₅₃O₂ [M-H₂O+H]⁺ 517.8, 실측치 517.8.
- [1137] SFC 피크 1: Rt = 4.079분 및 피크 2: Rt = 10분 크로마토그래피 중 4.345분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML ("키랄 팩 AD-3 150x4.6mm I.D., 3μm 이동상: A:CO₂ B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C").
- [1138] 4. N-8-7A_5 (110 mg, 0.206 mmol)를 SFC (칼럼: AD (250mm * 30mm, 5μm)), 구배: 30–30% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 불순한 N-8-7A_6 (피크 1, 54 mg, 50%)을 고체로서, 그리고 불순한 N-8-8A_1 (피크 2, 23 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

- [1139] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 4.088분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100%de.
- [1140] 5. THF/MeOH (1.5 mL/1.5 mL) 중 N-8-7A_6 (54 mg, 0.101 mmol)의 용액에 물 (0.5 mL) 중 KOH (45.2 mg, 0.807 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (0.2 M, 50 mL)을 첨가하였다. 혼탁액을 DCM (2 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 3% 수성 NaHCO₃ (80 mL), 염수 (80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 플래쉬-크로마토그래피 (PE 중 에틸 아세테이트 15%)에 의해 정제하여 60 (21 mg, 48%)을 고체로서 수득하였다.
- [1141] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80–3.75 (m, 1H), 1.97–1.91 (m, 1H), 1.76–1.58 (m, 7H), 1.54–1.27 (m, 7H), 1.26–1.06 (m, 7H), 1.04 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 0.95 (s, 3H), 0.90–0.84 (m, 8H), 0.82 (s, 4H), 0.66 (s, 3H), 0.64–0.59 (m, 1H), 0.52–0.37 (m, 2H), 0.32–0.22 (m, 2H).
- [1142] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.327분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉O [M-H₂O+H]⁺ 413.4, 실측치 413.4.
- [1143] 실시예 61: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (61)의 합성
- 61**
- S-500-6-11_1** → **S-500-6-11A** → **61**
- [1144]
- [1145] 1. DMP (1.22 g, 2.88 mmol)를 DCM (30 mL) 중 S-500-6-11_1 (580 mg, 1.44 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 15°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO₃ 수성 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na₂S₂O₃ 수성 (3 x 40mL), 포화 NaHCO₃ (40 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 S-500-6-11_1A (550 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [1146] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34–5.25 (m, 1H), 2.58–2.29 (m, 4H), 2.08–1.90 (m, 3H), 1.78–1.56 (m, 9H), 1.54–1.35 (m, 6H), 1.31–1.21 (m, 2H), 1.19–1.08 (m, 5H), 1.06–0.99 (m, 5H), 0.93–0.82 (m, 6H), 0.69 (s, 3H).
- [1147] 2. NaBH₄ (1.39 g, 41.1 mmol)를 THF (4 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 S-500-6-11A (550 mg, 1.37 mmol)의 용액에 2분 간격으로 5회 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 6 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 불순물 61 (120 mg)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 다시 정제하여 순수한 61 (150 mg, 75%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [1148] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.31–5.25 (m, 1H), 3.73–3.59 (m, 1H), 2.44–2.29 (m, 1H), 2.08–1.92 (m, 3H), 1.76–1.57 (m, 6H), 1.54–1.26 (m, 10H), 1.25–1.18 (m, 3H), 1.17–1.06 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.00–

0.88 (m, 8H), 0.87-0.82 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1149] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.345분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{45}O$ [M+H-H₂O]⁺ 385, 실측치 385.

[1150] 실시예 62: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (62)의 합성



[1151]

[1152] 1. THF (5 mL) 중 S-500-6-1_1 (500 mg, 1.39 mmol) 및 CsF (105 mg, 695 μmol)의 용액에 TMSCF₃ (493 mg, 3.47 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, TBAF·3H₂O (1.09 g, 3.47 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고, 물 (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 협한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (100-200 메쉬 실리카 겔, PE/EA=10/1)에 의해 정제하여 S-500-6-1_2 (400 mg, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1153]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.33-5.24 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 2.38-2.35 (m, 1H), 2.08-1.82 (m, 6H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.62-1.20 (m, 13H), 1.16-1.00 (m, 8H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.87-0.83 (m, 4H), 0.74-0.64 (m, 3H).

[1154]

2. S-500-6-1_2 3.5 g을 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5μm), 구배: 40-40% B (A= 0.05%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 200 mL/분)로 분리하여 순수한 81 (1 g, 28%, 퍼크 1) 및 62 (1871 mg, 53%, 퍼크 2)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1155]

62:

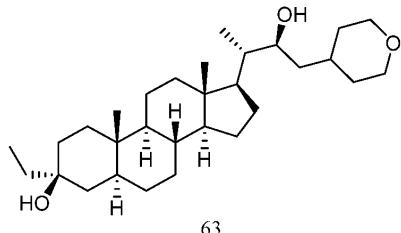
[1156]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.30-5.28 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.10-1.83 (m, 6H), 1.78-1.55 (m, 5H), 1.52-1.32 (m, 6H), 1.31-1.01 (m, 12H), 0.98-0.92 (s, 1H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 3H), 0.73 (s, 3H).

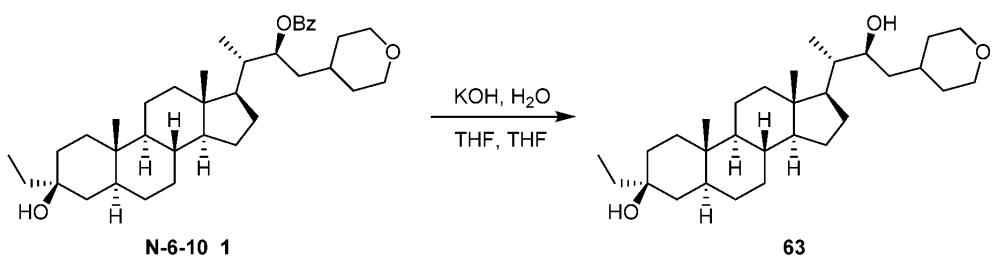
[1157] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.219분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{25}H_{38}F_3O$ $[M+H-H_2O]^+$ 411, 실측치 411.

[1158] SFC 퍼크 2: Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.262분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 99%de.

[1159] 실시예 63: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-4-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (63)의 합성



[1160]



[1161]

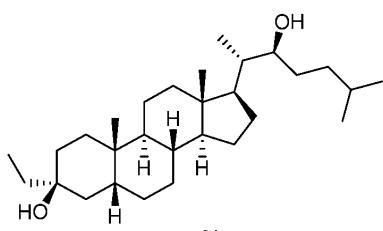
[1162] 1. 물 (1 mL) 및 KOH (177 mg, 3.17 mmol)를 THF (2 mL) 및 메탄올 (1 mL) 중 N-6-10_1 (180 mg, 0.318 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (5 mL)로 희석하고, 10% HCl (0.2 mL)로 산성화시키고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE 중 EtOAc 10~30%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 63 (108 mg, 74%)을 고체로서 수득하였다.

[1163] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.98–3.90 (m, 2H), 3.85–3.77 (m, 1H), 3.44–3.33 (m, 2H), 1.99–1.82 (m, 2H), 1.69–1.58 (m, 6H), 1.57–1.45 (m, 6H), 1.43–1.29 (m, 7H), 1.28–1.14 (m, 7H), 1.13–0.95 (m, 5H), 0.93–0.84 (m, 7H), 0.83 (s, 3H), 0.69–0.61 (m, 4H).

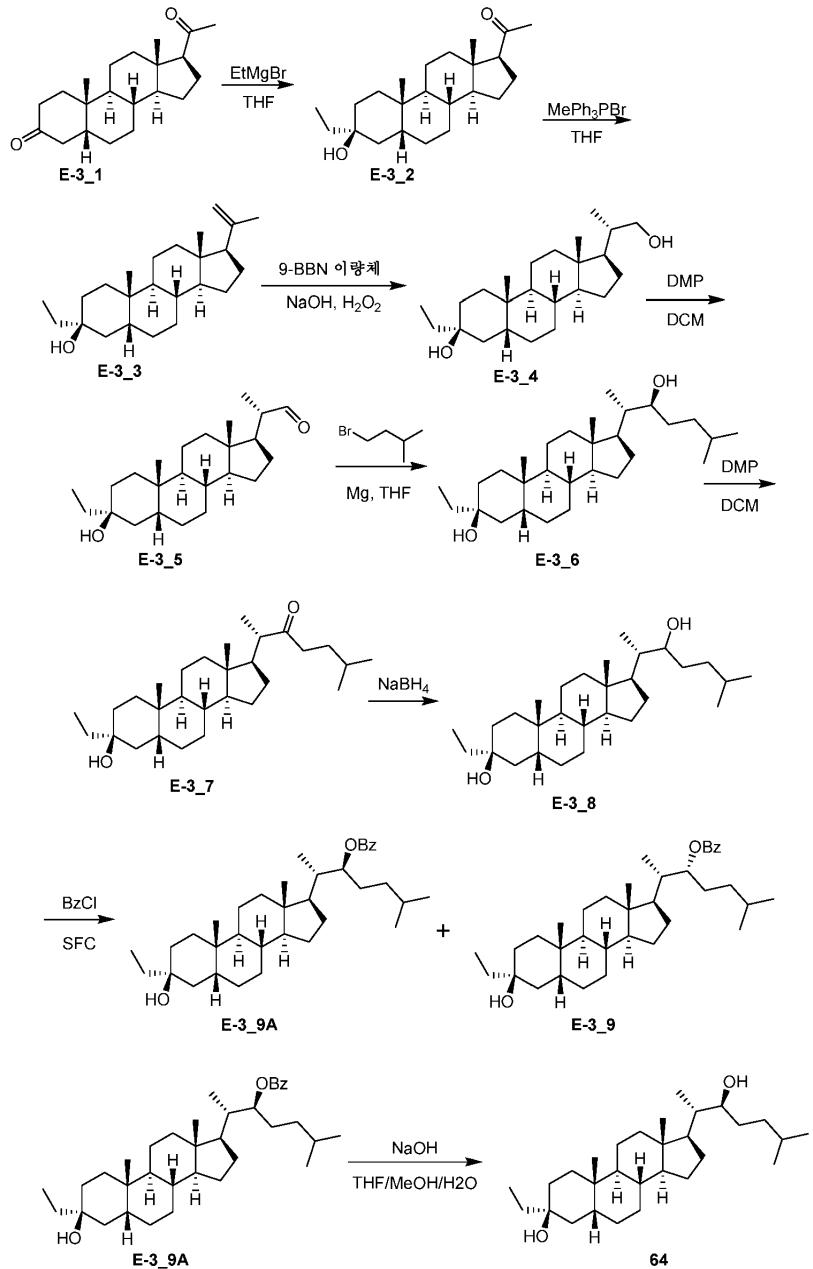
[1164] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.167분, 30-90AB, 순도 100%.

[1165] MS ESI 계산치 $C_{30}H_{40}O$ $[M-2H_2O+H]^+$ 425, 실험치 425.

[1166] 실시예 64: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로페타[*a*]페난트렌-3-올(64)의 합성



[1167]



[1168]

[1169] 1. EtMgBr (42 mL, 126 mmol, 에테르 중 3 M)을 THF (300 mL) 중 E-3_1 (20.0 g, 63.1 mmol)의 용액에 N₂ 하에 -70°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 -70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (500 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 E-3_2 (6.50 g, 30%)를 고체로서 수득하였다.

[1170]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.57-2.49 (m, 1H), 2.23-1.80 (m, 6H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.50-1.02 (m, 17H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.80 (m, 4H), 0.60 (s, 3H).

[1171]

2. t-BuOK (4.19 g, 37.4 mmol)를 THF (200 mL) 중 MePPh₃Br (13.3 g, 37.4 mmol)의 혼탁액에 N₂ 하에 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 E-3_2 (6.50 g, 18.7 mmol)를 50°C 미만에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl (400 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 MeOH/물 (200 mL, 1:1)로부터 50°C에서 연화처리하였다. 혼합물을 냉각한 후 여과하고, 고체를 MeOH/물 (2 x 30 mL, 1:1)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 E-3_3 (5.8 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

- [1172] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.94–1.55 (m, 12H), 1.53–1.05 (m, 16H), 0.97 (s, 3H), 0.95–0.85 (m, 3H), 0.55 (s, 3H).
- [1173] 3. 9-BBN 이량체 (8.19 g, 33.6 mmol)를 THF (100 mL) 중 E-3_3 (5.80 g, 16.8 mmol)의 혼합물을 N_2 하에 15°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. 에탄올 (7.72 g, 168 mmol)을 15°C에서 첨가하였다. NaOH 수성 (33.6 mL, 5 M, 168 mmol)을 15°C에서 적가하였다. H_2O_2 (16.8 mL, 10.0 M, 168 mmol)를 15°C에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O} = 1/1$ (150 mL)로부터 65°C에서 연화처리하여 E-3_4 (2.80 g, 46%)를 고체로서 수득하였다.
- [1174] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66–3.61 (m, 1H), 3.38–3.32 (m, 1H), 2.03–1.56 (m, 4H), 1.56–1.51 (m, 5H), 1.51–1.10 (m, 16H), 1.10–1.02 (m, 6H), 0.97 (s, 3H), 0.96–0.88 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).
- [1175] 4. DMP (5.80 g, 13.7 mmol)를 DCM (50 mL) 중 E-3_4 (2.50 g, 6.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NaHCO_3 (50 mL) 용액, 수성 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 mL) 용액을 첨가하고, DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (3 x 10 mL) 용액 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-3_5 (2.45 g, 조물질)를 고체로서 수득하였다.
- [1176] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60–9.55 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 1.98–1.70 (m, 6H), 1.70–1.51 (m, 6H), 1.51–1.00 (m, 12H), 1.00–0.89 (m, 10H), 1.75–0.65 (m, 4H).
- [1177] 5. 이소부틸마그네슘 브로마이드 (33.9 mL, THF 중 2 M, 67.9 mmol)를 THF (10 mL) 중 E-3_5 (2.45 g, 6.79 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH_4Cl (20 mL, 포화 수성)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 E-3_6 (1.6 g, 55%)을 고체로서 수득하였다.
- [1178] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65–3.55 (m, 1H), 2.01–1.85 (m, 3H), 1.85–1.49 (m, 3H), 1.49–1.36 (m, 12H), 1.36–1.22 (m, 10H), 1.22–1.02 (m, 9H), 1.02–0.98 (m, 4H), 0.98–0.80 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).
- [1179] 6. DMP (3.12 g, 7.38 mmol)를 DCM (30 mL) 중 E-3_6 (1.6 g, 3.69 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NaHCO_3 (20 mL) 용액, 수성 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL) 용액에 이어서 추출, DCM (2 x 20 mL)을 첨가하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO_3 (3 x 10 mL) 용액 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-3_7 (1.5 g, 조물질)을 고체로서 수득하였다.
- [1180] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.55–2.80 (m, 3H), 2.80–2.23 (m, 1H), 1.98–1.81 (m, 2H), 1.81–1.169 (m, 1H), 1.69–1.25 (m, 16H), 1.25–1.01 (m, 10H), 1.01–0.81 (m, 14H), 0.67 (s, 3H).
- [1181] 7. NaBH_4 (255 mg, 6.72 mmol)를 MeOH (20 mL) 중 E-3_7 (1.45 g, 3.36 mmol)의 용액에 0°C에서 한 번에 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하고, NH_4Cl (20 mL, 포화 수성)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 E-3_8 (1.2 g, 83%)을 고체로서 수득하였다.
- [1182] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.80–3.70 (m, 1H), 3.70–3.55 (m, 1H), 2.05–1.82 (m, 3H), 1.82–1.55 (m, 4H),

1.55–1.35 (m, 5H), 1.35–1.00 (m, 18H), 1.00–0.79 (m, 17H), 0.66 (s, 3H).

[1183] 8. 벤조일 클로라이드 (1.85 g, 13.2 mmol)를 피리딘 (20 mL) 중 E-3_8 (1.15 g, 2.65 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 부었다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 혼합물 생성물 (1.45g, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 혼합물 생성물 (1.45g, 불순한)을 SFC (칼럼: AD(250mm*50mm, 10μm), 구배: 30–30% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= EtOH), 유량: 200 mL/분)에 의해 정제하여 E-3_9 (피크 2, 470 mg, 33%, DE%= 100%)를 고체로서, 그리고 E-3_9A (피크 1, 600 mg, 42%, DE%= 99.1%)를 고체로서 수득하였다.

[1184] E-3_9A:

[1185] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10–7.99 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.50–7.38 (m, 2H), 5.15–5.05 (m, 1H), 2.05–1.70 (m, 6H), 1.70–1.35 (m, 5H), 1.35–1.05 (m, 19H), 1.05–0.82 (m, 17H), 0.65 (s, 3H).

[1186] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 3.344분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 100% de.

[1187] E-3_9:

[1188] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10–7.99 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 1H), 7.50–7.38 (m, 2H), 5.25–5.15 (m, 1H), 2.05–1.80 (m, 3H), 1.80–1.45 (m, 15H), 1.45–1.09 (m, 13H), 1.09–0.85 (m, 16H), 0.68 (s, 3H).

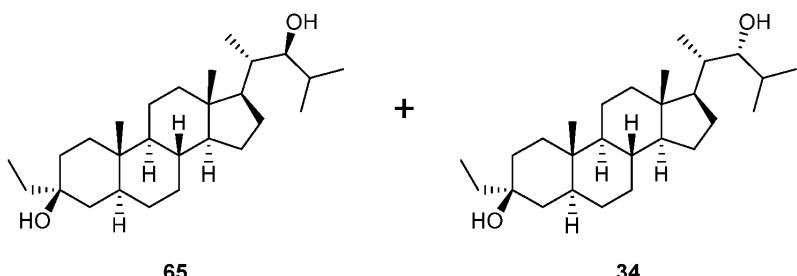
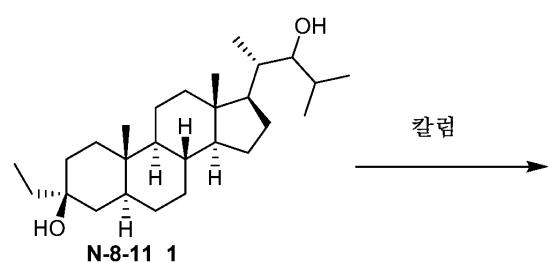
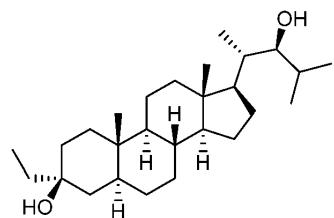
[1189] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 3.851분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 99.1%de.

[1190] 9. NaOH (531 mg, 13.3 mmol) 및 H₂O (0.5 mL)를 THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 E-3_9A (600 mg, 1.11 mmol)의 용액에 25°C에서 첨가하였다. 용액을 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL)으로 연화처리하여 목적 생성물 69 (473 mg, 99%)를 고체로서 수득하였다.

[1191] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.68–3.55 (m, 1H), 2.01–1.85 (m, 3H), 1.85–1.70 (m, 1H), 1.70–1.45 (m, 8H), 1.45–1.22 (m, 13H), 1.22–1.05 (m, 8H), 1.05–1.86 (m, 15H), 0.66 (s, 3H).

[1192] LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.403분, 30–90AB_ELSD, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉ [M+H–2H₂O]⁺ 397, 실측치 397.

[1193] 실시예 65: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-4-메틸펜탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (65)의 합성



[1194]

[1195] N-8-11_1 (30 mg, 0.0741 mmol, 불순한)을 콤비-플래시 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 65 (9 mg, 30%)를 고체로서 수득하였다.

[1196]

65:

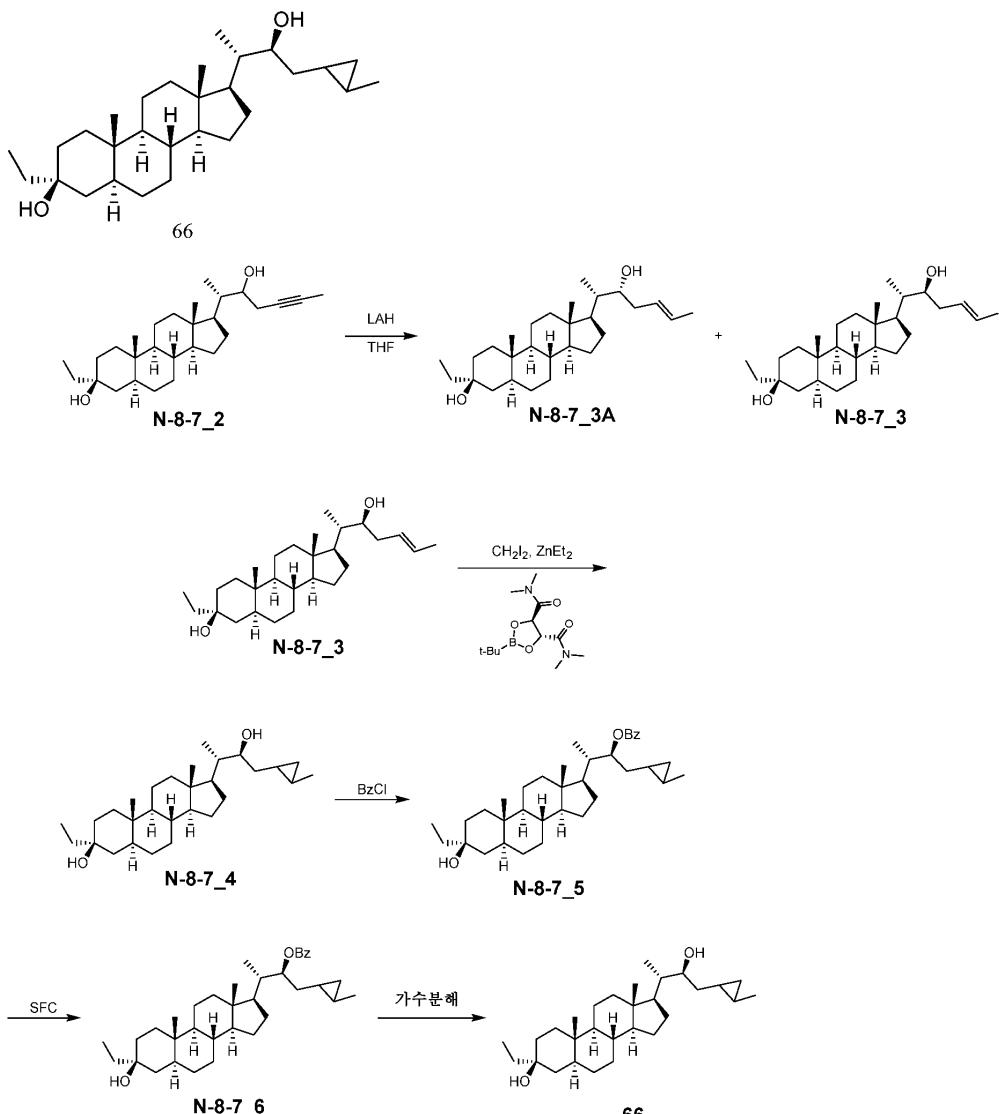
[1197] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.18–3.07 (m, 1H), 1.98–1.81 (m, 2H), 1.71–1.58 (m, 6H), 1.53–1.31 (m, 7H), 1.30–0.98 (m, 14H), 0.97–0.78 (m, 14H), 0.70–0.60 (m, 4H).

[1198]

LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 4.387분, 30-90AB_7MIN_E, 순도 97.6%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 369, 실측치 369.

[1199]

실시예 66: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-하드록시-4-(2-메틸시클로프로필)부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (66)의 합성



[1200]

[1201]

1. THF (50 mL) 중 N-8-7_2 (1 g, 2.41 mmol)의 용액에 LiAlH₄ (914 mg, 24.1 mmol)를 0°C에서 첨가하였다.

회색 혼탁액을 66°C에서 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 빙수 (914 mg)로 켄칭한 다음, 15% w/w NaOH 수성 (914 mg), 물 (2.74 g)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물 케이크를 DCM (3 x 50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 2회 (PE 중 에틸 아세테이트 10%)에 의해 정제하여 N-8-7_3 (192 mg, 19%) 및 N-8-7_3A (397 mg, 39%)를 오일로서 수득하였다.

[1202]

N-8-7_3:

[1203]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 – 5.36 (m, 2H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.08 – 1.81 (m, 3H), 1.68 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.64 – 1.54 (m, 9H), 1.53 – 1.15 (m, 11H), 1.14 – 0.92 (m, 5H), 0.92 – 0.85 (m, 5H), 0.83 (s, 4H), 0.69 – 0.60 (m, 4H).

[1204]

N-8-7_3A:

[1205]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.62 – 5.37 (m, 2H), 3.62 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 2.20 – 2.06 (m, 1H), 1.99 – 1.61 (m, 6H), 1.61 – 1.44 (m, 11H), 1.43 – 1.18 (m, 5H), 1.16 – 0.94 (m, 6H), 0.94 – 0.85 (m, 5H), 0.82 (s, 5H), 0.70 – 0.58 (m, 6H).

[1206]

2. DCM (10 mL) 중 디에틸아연 (톨루엔, 2.59 mL 중 1 M, 2.59 mmol)의 용액에 CH₂I₂ (1.38 g, 5.18 mmol)를 0°C에서 15분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 우윳빛 혼탁액을 0 °C에서 10분 동안 교반하고, DCM (15 mL) 중 샤래

트리간드 ((4R,5R)-2-(tert-부틸)-N4,N4,N5,N5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-4,5-디카르복스아미드) (139 mg, 0.5182 mmol) 및 N-8-7_3 (180 mg, 0.4319 mmol)의 예비형성된 용액을 급속하게 시린지를 통해 첨가하고, 이때 반응 혼합물을 투명하게 변화하였다. 용액을 25°C로 가온되도록 하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 NH₄Cl (150 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 DCM (3 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NaHCO₃ 수성 (150 mL), 포화 수성 Na₂S₂O₃ (150 mL), 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 에틸 아세테이트 11%)에 의해 정제하여 N-8-7_4 (60 mg, 32%)를 고체로서 수득하였다.

[1207] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (br s, 1H), 1.99–1.87 (m, 2H), 1.70–1.56 (m, 6H), 1.54–1.34 (m, 6H), 1.31–1.16 (m, 5H), 1.15–1.05 (m, 1H), 1.15–0.97 (m, 7H), 0.99–0.94 (m, 1H), 0.92–0.77 (m, 10H), 0.69–0.58 (m, 6H), 0.52–0.13 (m, 5H).

[1208] 3. 피리딘 (3 mL) 중 N-8-7_4A (60 mg, 0.1393 mmol)의 용액에 25°C에서 벤조일 클로라이드 (39.1 mg, 0.2786 mmol)에 이어서 DMAP (6.79 mg, 0.05572 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (80 mL)으로 희석하였다. DCM 상을 물 (100 mL), 1.0 M HCl 수성 (2 x 100 mL), 10% NaHCO₃ 수성 (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 에틸 아세테이트 1%)에 의해 정제하여 N-8-7_5 (24 mg, 32%)를 오일로서 수득하였다.

[1209] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.431분, 5-95AB_220&254, 순도 90%, MS ESI 계산치 C₃₆H₅₃O₂ [M-H₂O+H]⁺ 517.3, 실측치 517.3.

[1210] SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.703분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("카랄팩 AD-3 150x4.6mm I.D., 3μm 이동상: A:CO₂ B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서, 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C").

[1211] 4. N-8-7_5 (24 mg, 0.04487 mmol)를 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5μm)), 구배: 40–40% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B= EtOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 정제하여 불순한 N-8-7_6 (RT: 5.732, 19 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 어떠한 이성질체도 수득하지 못하였다.

[1212] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.435분, 5-95AB_220&254, 순도 98%, MS ESI 계산치 C₃₆H₅₃O₂ [M-H₂O+H]⁺ 517.3, 실측치 517.3.

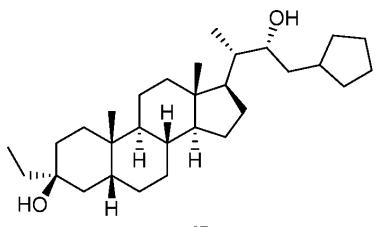
[1213] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.732분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 97.76%de.

[1214] 5. THF/MeOH (0.5 mL/0.5 mL) 중 N-8-7_6 (19 mg, 0.0355 mmol)의 용액에 물 (0.2 mL) 중 KOH (19.8 mg, 0.0.3552 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (0.2 M, 50 mL)을 첨가하였다. 혼탁액을 DCM (2 x 60 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 3% NaHCO₃ 수성 (80 mL) 및 염수 (80 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 플래쉬-크로마토그래피 (PE 중 에틸 아세테이트, 15%)에 의해 정제하여 66 (2 mg, 13%)을 고체로서 수득하였다.

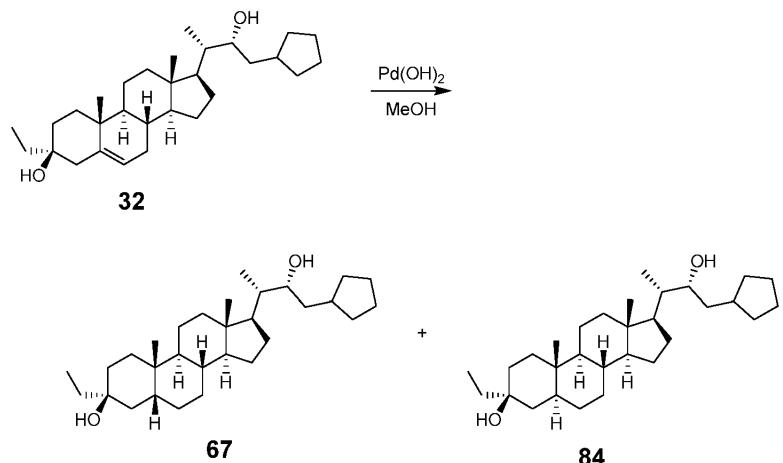
[1215] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.77 (br s, 1H), 1.98–1.87 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 7H), 1.54 – 1.28 (m, 11H), 1.26 – 0.94 (m, 12H), 0.91 – 0.84 (m, 7H), 0.83 (s, 3H), 0.72 – 0.60 (m, 4H), 0.51 – 0.15 (m, 3H).

[1216] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.315분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₉H₄₉O [M-H₂O+H]⁺ 395.3, 실측치 395.3.

[1217] 실시예 67: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-4-시클로펜릴-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (67)의 합성



[1218]



[1219]

[1220] 1. Pd(OH)_2 (160 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 32 (80 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50Psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 67 (10 mg, 12%) 및 84 (30 mg, 37%)를 고체로서 수득하였다.

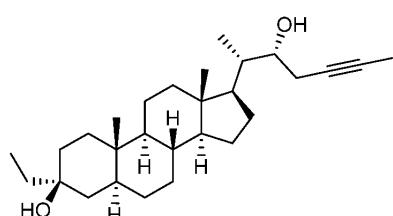
[1221]

67:

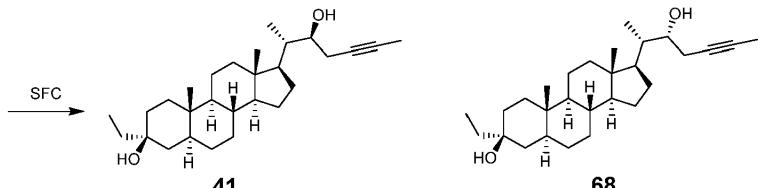
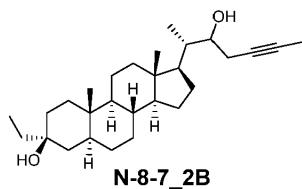
[1222] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.76-3.66 (m, 1H), 2.01-1.78 (m, 5H), 1.76-1.58 (m, 7H), 1.52-1.31 (m, 13H), 1.28-1.10 (m, 10H), 1.09-0.99 (m, 4H), 0.96 (s, 3H), 0.93-0.86 (m, 6H), 0.67 (s, 3H).

[1223] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.508분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, 실 측치 409.

[1224] 실시예 68: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시헵트-5-인-2-올)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (68)의 합성



[1225]



[1226]

[1227] 1. 조 N-8-7_2B (250 mg, 0.868 mmol)를 추가로 SFC (칼럼: AD (250 mm*30 mm, 10 μm)), 구배: 35~35% B (A= 0.1%NH₃/H₂O, B = EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 41 (파크 2, 81 mg, 33%)을 고체로서, 그리고 68 (파크 1, 78 mg, 31%)을 고체로서 수득하였다.

[1228]

68:

[1229] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.87–3.78 (m, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H), 1.99–1.86 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.73–1.51 (m, 8H), 1.51–1.42 (m, 4H), 1.42–1.20 (m, 8H), 1.20–0.95 (m, 7H), 0.95–0.79 (m, 8H), 0.95 (s, 4H).

[1230]

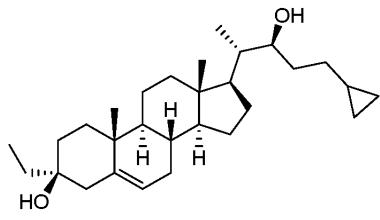
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.188분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₅O [M+H-H₂O]⁺ 397 실측치 397.

[1231]

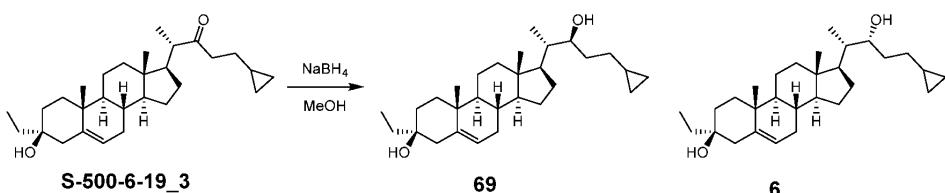
SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 6.465분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100% de.

[1232]

실시예 69: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-5-시클로프로필-3-히드록시펜탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (69)의 합성



[1233]



[1234]

[1235] 1. NaBH₄ (2.46 g, 65.1 mmol)를 THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 S-500-6-19_3 (700 mg, 1.63 mmol)의 용액에 15°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 15°C에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 NH₄Cl (20 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 760 mg 혼합물을 고체로서 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~35%의 DCM/EtOAc (1/1))로 분리하여 69 (330 mg, 47%) 및 6 (250 mg, 35%, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 불순물 6 (250 mg)을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~35%의 DCM/EtOAc (1/1))에 의해 추가로 분리하여 6 (170 mg, 23%)을 고체로서 수득하였다.

[1236]

69:

[1237] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.33–5.23 (m, 1H), 3.75–3.63 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.09–1.85 (m, 4H), 1.78–1.59 (m, 5H), 1.53–1.38 (m, 9H), 1.38–1.05 (m, 9H), 1.03 (s, 3H), 1.00–0.91 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H) 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.68–0.60 (m, 1H), 0.45–0.36 (m, 2H), 0.09–0.08 (m, 2H).

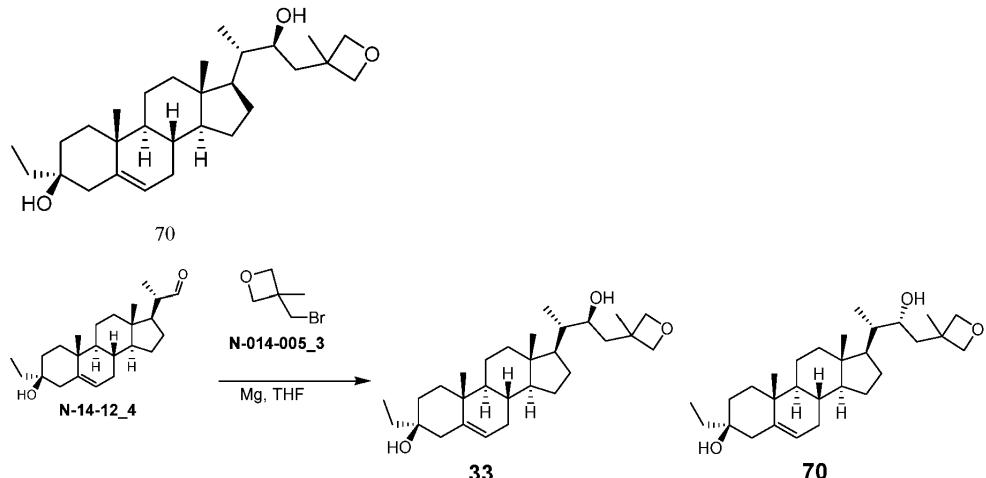
[1238] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.387분, 30-90_AB_E, 순도 98.1%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[1239] S-500-6-19:

[1240] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.24 (m, 1H), 3.77–3.66 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.09–1.91 (m, 3H), 1.79–1.59 (m, 6H), 1.55–1.21 (m, 14H), 1.21–1.06 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 1.00–0.95 (m, 1H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 0.85 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H), 0.68–0.62 (m, 1H), 0.49–0.38 (m, 2H), 0.11–0.02 (m, 2H).

[1241] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.380분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[1242] 실시예 70: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-4-(3-메틸옥세탄-3-일)부탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (70)의 합성.



[1243]

[1244] 1. THF (2 mL) 중 Mg (807 mg, 33.2 mmol) 및 I_2 (1 mg)의 혼탁액에 N_2 하에 50~55°C에서 THF (8 mL) 중 N-014-005_3 (2.5 g, 15.1 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 모니터링 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. THF (10 mL) 중 N-14-12_4 (1.01 g, 2.83 mmol)의 용액에 새로이 제조된 3-[(브로모마그네시오) 메틸]-3-메틸옥세탄 (THF 20 mL 중 15 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH_4Cl (20 mL, 10% 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 혼합물 (190 mg, 15%)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5um), 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH, 구배: 50%에서 50%, 유량(ml/분): 60mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 33 (피크 1, 110 mg, 9%) 및 70 (피크 2, 30 mg, 불순한)을 백색 고체로서 수득하였다. 불순물 70 (30 mg, 불순한)을 실리카 겔 (PE 중 EtOAc 15 %) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 70 (10 mg, 5%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1245] 33:

[1246] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30–5.26 (m, 1H), 4.59–4.70 (m, 1H), 4.50–4.48 (m, 1H), 4.36–4.33 (m, 1H),

3.83 (s, 1H), 2.40–2.33 (m, 1H), 2.10–1.50 (m, 17H), 1.49–1.35 (m, 9H), 1.30–0.80 (m, 13H), 0.68 (s, 3H).

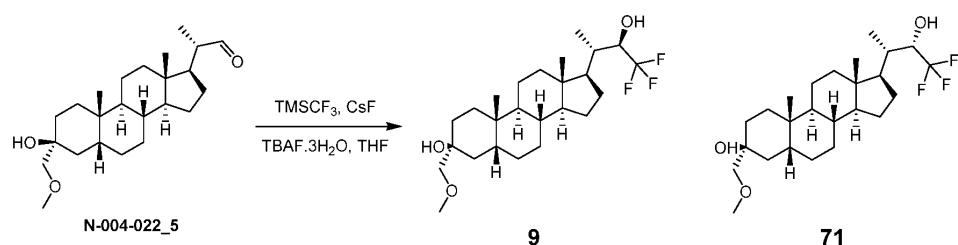
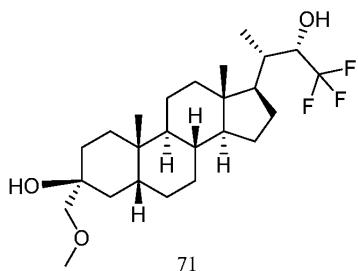
[1247] LCMS Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.069분, 30-90AB_2MIN_E.M, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{29}H_{49}O_3$ [M+H]⁺ 445, 실측치 445.

[1248] 70:

[1249] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.30–5.26 (m, 1H), 4.10–4.02 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 1H), 3.50–3.41 (m, 2H), 3.34–3.30 (m, 1H), 2.35–2.31 (m, 1H), 2.10–1.50 (m, 18H), 1.49–1.05 (m, 13H), 1.05–0.90 (m, 4H), 0.90–0.80 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

[1250] LCMS Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.115분, 30-90AB_2MIN_E.M, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{29}H_{49}O_3$ [M+H]⁺ 445, 실측치 445.

[1251] 실시예 71: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (71)의 합성



[1252]

[1253] 1. THF (5 mL) 중 N-004-022_5 (200 mg, 0.531 mmol), CsF (40.2 mg, 0.265 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 TMSCF₃ (187 mg, 1.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TBAF·3H₂O (836 mg, 2.65 mmol)를 첨가하였다. 25°C에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 50% NH₄Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (100–200 메쉬 실리카 젤, PE/EA=10/1)에 의해 정제하여 9 (56 mg, 24%) 및 71 (30 mg, 불순한)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1254] 71 (30 mg, 0.067 mmol)을 n-헥산 (2 mL)으로부터 25°C에서 재결정화하여 71 (24 mg, 10 %)을 백색 고체로서 수득하였다.

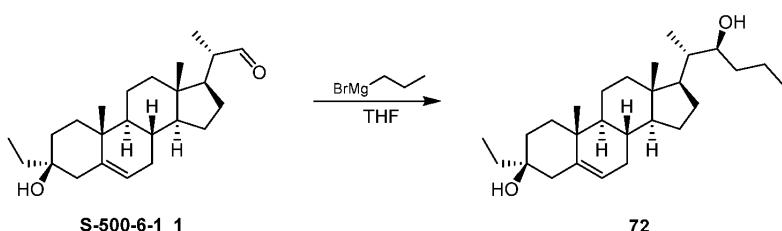
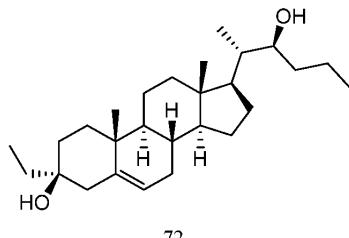
[1255] 71:

[1256] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.08–4.00 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.24–3.18 (m, 2H), 2.22–2.15 (m, 1H), 2.02–1.77 (m, 5H), 1.75–1.68 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 5H), 1.47–1.31 (m, 6H), 1.28–1.01 (m, 10H), 0.97 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

[1257] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.105분, 30-90AB_POS_E.M, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{25}H_{41}F_3O_3$ [M+Na]⁺

469, 실측치 469.

- [1258] 실시예 72: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시헥산-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (72)의 합성



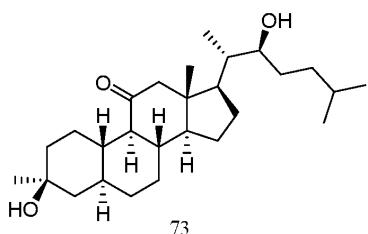
- [1259]

- [1260] 1. 프로필마그네슘 브로마이드 (3.34 mL, 6.69 mmol, THF 중 2M)을 THF (30 mL) 중 S-500-6-1_1 (800 mg, 2.23 mmol)의 용액에 0°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축을 여과하고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 72 (500 mg, 56%)를 고체로서 수득하였다.

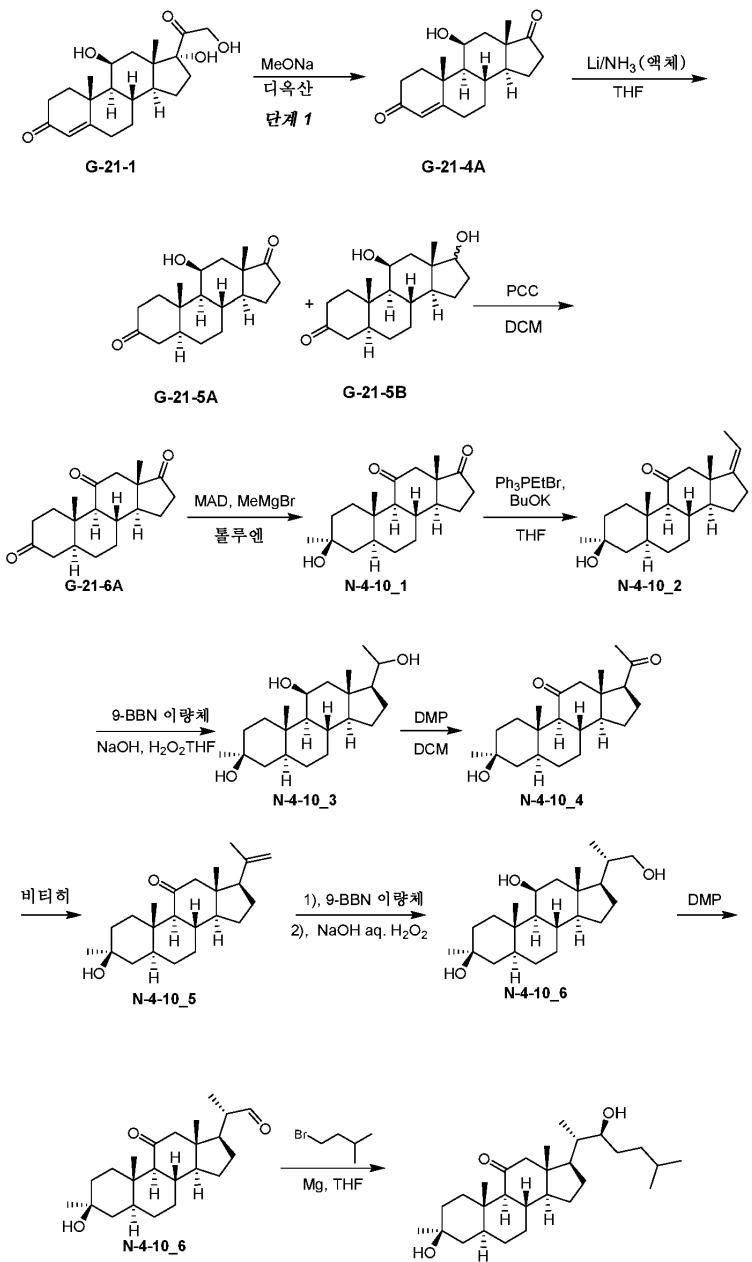
- [1261] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.31–5.26 (m, 1H), 3.72–3.64 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 4H), 1.77–1.69 (m, 1H), 1.62–1.54 (m, 3H), 1.52–1.38 (m, 9H), 1.37–1.16 (m, 6H), 1.15–1.01 (m, 7H), 0.99–0.88 (m, 7H), 0.87–0.82 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

- [1262] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 4.979분, 30-90AB_E, 순도 98.8%, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{43}$ [M+H-2H₂O]⁺ 367, 실효치 367

- [1263] 실시예 73: (3S,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (73)의 합성.



- [1264]



[1265]

[1266]

1. N₂ 하에 건조 디옥산 (1 L) 중 G-21-1 (40 g, 110 mmol)의 용액에 소듐 메톡시드 (29.7 g, 550 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 110°C에서 16시간 동안 교반하였다. TLC은 출발 물질이 거의 소비되었음을 나타내었다. 용매를 1/3 부피까지 제거하고, 혼합물을 2 M HCl을 사용하여 pH=5~6로 산성화시키고, DCM (500 mL*3)으로 추출하고, 수성 중탄산나트륨 (500 mL), 염수 (500 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (PE:EA:MeOH=3:1:0.1) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 G-21-4A (11 g, 33.1%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1267]

2. Li (2.54 g, 363 mmol)의 용액을 액체 암모늄 (1000 mL, 1.5시간에 걸쳐 13-601로 제조됨)에 -70°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 모든 Li이 용해될 때까지 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. 무수 테트라히드로푸란 400 mL 중 G-21-4A (11 g, 36.3 mmol) 및 tert-BuOH (5.38 g, 72.6 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물이 담황색으로 변화할 때까지 90분 동안 교반하였다. TLC (PE: EA= 1:1, PMA)는 대부분의 STM이 소모되었음을 나타내었다. 염화암모늄 (15 g)을 첨가하고, 과량의 암모니아가 증발하도록 두었다. 잔류물을 0.5N HCl (500 mL) 및 디클로로메탄 (500 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 G-21-5A 및 G-21-5B (10 g, 불순한)의 혼합물을 수득하였으며,

이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1268] 3. 무수 디클로로메탄 100 mL 중 G-21-5A 및 G-21-5B (10 g, 27.9 mmol)의 용액을 PCC (16.6 g, 65.6 mmol) 및 규소 젤 (16.6 g)을 첨가하였다. 25°C에서 2시간 동안 교반한 후, TLC (PE: EA = 1:1, PMA)는 STM이 소모되었음을 나타내었다. 생성된 용액을 농축시키고, 규소 젤 (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5:1에서 백색 고체로서의 2:1) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 G-21-6A (4.6 g, 46.4%)를 수득하였다.

[1269] 4. 0°C에서 질소 하에 틀루엔 (120 mL) 중 BHT (34.8 g, 158 mmol)의 용액에 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2 M, 39.5 mL, 79.1 mmol)을 적가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, 틀루엔 (80 mL) 중 G-21-6A (8 g, 26.4 mmol)의 용액을 질소 하에 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, MeMgBr (디에틸 에테르 중 3 M, 26.3 mL, 79.1 mmol, 에테르 중 3M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하고, 빙냉된 수성 시트르산 (300 mL)에 천천히 붓고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-40%)에 의해 정제하여 N-4-10_1 (6.5 g, 77%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1270] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.60-2.49 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 3H), 2.14-2.03 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.21-1.07 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.00-0.84 (m, 1H), 0.82 (s, 3H).

[1271] 5. 20°C에서 N_2 하에 무수 THF (200 mL) 중 브로모(에틸)트리페닐포스포란 (22.6 g, 61.1 mmol)의 혼탁액에 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트 (6.84 g, 61.1 mmol)를 첨가하였다. 40°C에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (50 mL) 중 N-4-10_1 (6.5 g, 20.4 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 10분 동안 교반한 다음, 수성 NH_4Cl (400 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 젤 (PE 중 EtOAc 0-25%) 상에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 N-4-10_2 (5.5 g, 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1272] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.22-5.13 (m, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.55-1.41 (m, 4H), 1.36-1.25 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 1.21-1.04 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.81 (s, 3H).

[1273] 6. THF (100 mL) 중 N-4-10_2 (5.5 g, 16.6 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 15°C에서 9-BBN 이량체 (8.10 g, 33.2 mmol)를 첨가하였다. 50°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. NaOH 수성 (33.2 mL, 5 M, 166 mmol)을 15°C 미만에서 적가한 다음, H_2O_2 (18.8 g, 30%, 166 mmol)를 15°C 미만에서 적가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 x 100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 7 g 조 물질을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1274] 7. DCM (300 mL) 중 N-4-10_3 (7 g, 19.9 mmol)의 용액에 DMP (25.2 g, 59.6 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO_3 용액 (500 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수성 (3 x 400mL), 포화 NaHCO_3 (400 mL), 염수 (400 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (DCM 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 N-4-10_4 (4 g, 58%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1275] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.77-2.67 (m, 1H), 2.65-2.38 (m, 3H), 2.32-2.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.88-1.63 (m, 7H), 1.59-1.49 (m, 3H), 1.35-1.21 (m, 7H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.96-0.84 (m, 1H), 0.57 (s, 3H).

[1276] 8. THF (100 mL) 중 MePh_3PBr (8.18 g, 23.0 mmol)의 혼탁액에 t-BuOK (2.57 g, 23.0 mmol)를 첨가하였다. 40°C에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 THF (50 mL) 중 N-4-10_4 (4 g, 11.5 mmol)의 용액에 20°C에서 천천히 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 NH_4Cl (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-25%)에 의해 정제하여 N-

4-10_5 (3.2 g, 80%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1277] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.48-2.37 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 7H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.17-1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.93-0.83 (m, 1H), 0.51 (s, 3H).

[1278] 9. THF (100 mL) 중 N-4-10_5 (3.2 g, 9.28 mmol)의 혼합물에 N_2 하에 15°C에서 9-BBN 이량체 (4.51 g, 18.5 mmol)를 첨가하였다. 50°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 15°C로 냉각시켰다. NaOH 수성 (18.5 mL, 5 M, 92.8 mmol)을 15°C 미만에서 적가한 다음, H_2O_2 (10.5 g, 30%, 92.8 mmol)를 15°C 미만에서 적가하였다. 혼합물을 EtOAc (3×100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5×100 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 5 g 조 물질을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1279] 10. DCM (300 mL) 중 N-4-10_5A (5 g, 13.7 mmol)의 용액에 DMP (11.6 g, 27.4 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO_3 용액 (300 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수성 (3×300 mL), 포화 NaHCO_3 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (DCM 중 아세톤 0-10%)에 의해 정제하여 N-4-10_7 (1 g, 20%)을 백색 고체로서 수득하였다.

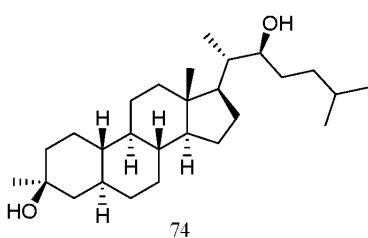
[1280] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.58-9.55 (m, 1H), 2.52-2.27 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 8H), 1.51-1.39 (m, 3H), 1.32-1.21 (m, 7H), 1.17-1.06 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.94-0.83 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

[1281] 11. THF (20 mL) 중 N-4-10_6 (400 mg, 0.832 mmol)의 용액에 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (1.65 mL, 3.30 mmol, 에테르 중 2M)를 N_2 하에 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH_4Cl (60 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (60 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (DCM 중 아세톤 0-10%)에 의해 정제하여 73 (200 mg, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다.

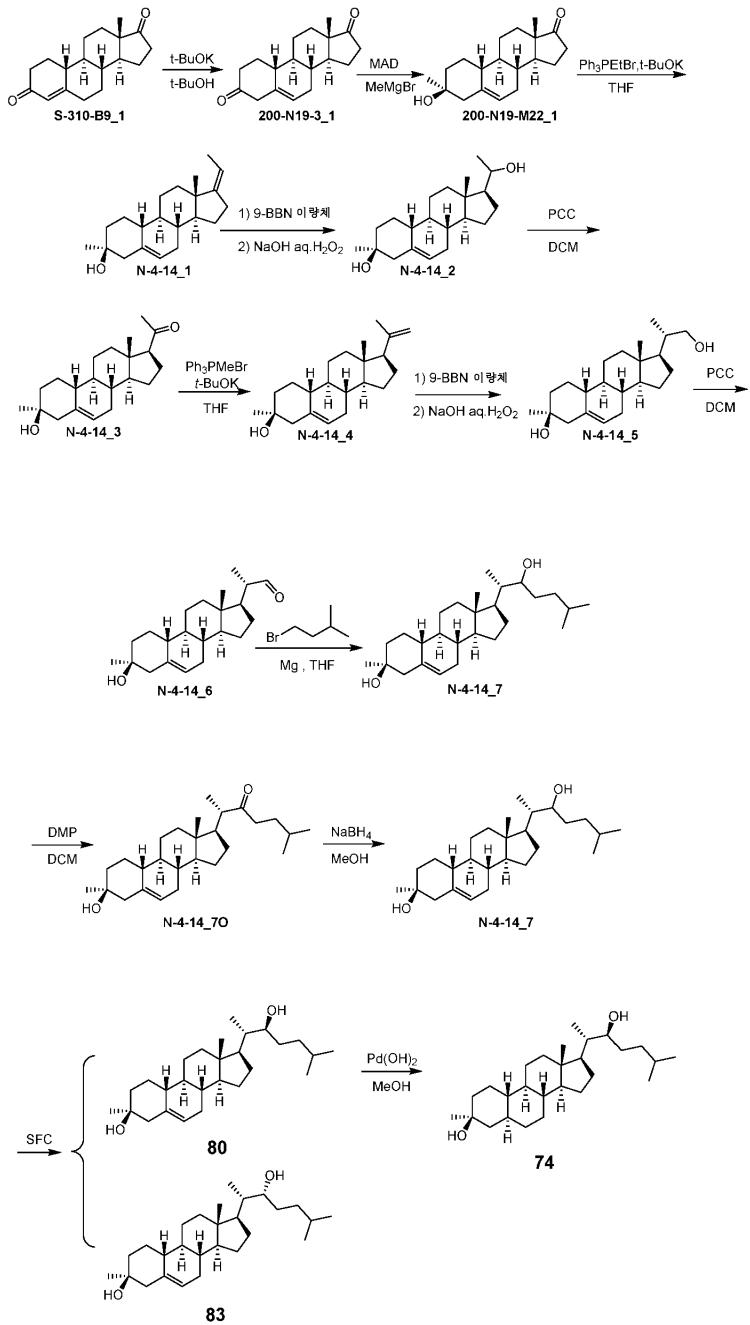
[1282] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.65-3.56 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.83-1.62 (m, 7H), 1.57-1.44 (m, 4H), 1.42-1.25 (m, 7H), 1.24-1.20 (m, 4H), 1.19-1.04 (m, 5H), 1.01 (s, 3H), 0.94-0.82 (m, 10H), .0.63 (s, 3H).

[1283] LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 3.381분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$]⁺ 415, 실측치 415.

[1284] 실시예 74: (3S,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-하드록시-6-메틸헵坦-2-일)-3,13-디메틸헥사데카하드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (74)의 합성



[1285]



[1286]

1. $t\text{-BuOH}$ (1.7 L)를 3구 동근 바닥 플라스크에 N_2 하에 35°C 에서 충전하고, 10분 동안 교반하였다. $t\text{-BuOK}$ (292 g, 2.61 mol)를 혼합물에 첨가하고, 반응물이 투명해질 때까지 교반하였다. 그 후, S-310-B9_1 (65 g, 238 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, N_2 하에 35°C 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 아세트산 (2 L)에 끊고, 30분 동안 교반하고, 그 동안 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 이어서, 혼합물을 물 (1.5 L)로 처리하고, pH를 NaHCO_3 을 사용하여 7-8로 조정하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 MTBE (3 L)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (3 x 1 L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 35°C 미만으로 농축시켜 S-200-N19-3_1 (65 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 조 잔류물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1288]

2. 틀루엔 (700 mL) 중 2,6-디-*tert*-부틸-4-메틸페놀 (340 g, 1.54 mol)의 용액에 AlMe_3 (385 mL, 770 mmol, 틀루엔 중 2 M)을 0°C 에서 적가하였다. 혼합물을 25°C 에서 1시간 동안 교반하고, MAD 용액으로서 직접 사용하였다. 무수 틀루엔 (200 mL) 및 무수 DCM (200 mL) 중 200-N19-3_1 (60 g, 220 mmol)의 용액을 MAD 용액에 N_2

하에 -70°C 에서 30분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, MeMgBr (220 mL, 660 mmol, 에틸 에테르 중 3M)을 -70°C 에서 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 시트르산 (2 L)에 0°C 에서 붓고, 30분 동안 교반하고, EtOAc (2 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 1 L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 200-N19-M22_1 (33 g, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[1289] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.46–5.42 (m, 1H), 2.25–2.40 (m, 1H), 2.21–1.60 (m, 13H), 1.35–1.21 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98–0.83 (m, 6H).

[1290] 3. t-BuOK (31.0 g, 277 mmol)를 무수 THF (500 mL) 중 Ph_3PEtBr (102 g, 277 mmol)의 혼탁액에 25°C 에서 N_2 하에 한 번에 첨가하였다. 25°C 에서 30분 동안 교반한 후, 200-N19-M22_1 (20 g, 69.3 mmol)을 첨가하고, 25°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH_4Cl (800 mL)로 0°C 에서 켄칭하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 N-4-14_1 (15 g, 72%)을 고체로서 수득하였다.

[1291] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43–5.40 (m, 1H), 5.16–5.10 (m, 1H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.28–1.86 (m, 8H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.69–1.50 (m, 11H), 1.41–1.10 (m, 6H), 0.94–0.81 (s, 3H).

[1292] 4. 9-BNN 이량체 (66.9 g, 299 mmol)를 무수 THF (500 mL) 중 N-4-14_1 (30 g, 99.8 mmol)의 용액에 첨가하고, N_2 하에 0°C 에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 0°C 로 냉각 시킨 후, EtOH (100 mL)를 첨가하였다. NaOH 수성 (99.8 mL, 5M, 499 mmol)을 매우 천천히 첨가하였다. H_2O_2 (53.0 g, 499 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 30°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 50°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 빙수 (1 L)를 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 N-4-11_2 (30 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 조 잔류물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1293] 5. 실리카 겔 (150 g) 및 PCC (81.0 g, 376 mmol)를 DCM (500 mL) 중 N-4-14_2 (30 g, 조 물질)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, PE (500 mL)로 처리하고, 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 고체를 PE/DCM (500/500 mL)로 세척하였다. 모액을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 N-4-14_3 (20 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

[1294] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43–5.40 (m, 1H), 2.57–2.50 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 6H), 1.77–1.43 (m, 10H), 1.37–1.12 (m, 9H), 1.00–0.82 (m, 2H), 0.64 (s, 3H).

[1295] 6. t-BuOK (14.1 g, 126 mmol)를 무수 THF (300 mL) 중 Ph_3PMeBr (44.8 g, 126 mmol)의 혼탁액에 0°C 에서 N_2 하에 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C 에서 30분 동안 교반하였다. N-4-14_3 (20 g, 63.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C 에서 빙수 (500 mL)에 부었다. 수성 상을 EtOAc (2 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 8/1~5/1)에 의해 정제하여 N-4-14_4 (19 g, 불순한)를 고체로서 수득하였다.

[1296] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.43–5.40 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.23–2.13 (m, 2H), 1.87–1.64 (m, 11H), 1.42–1.40 (m, 2H), 1.29–1.08 (m, 8H), 0.97–0.80 (m, 3H), 0.59 (s, 3H).

[1297] 7. 9-BNN 이량체 (40.5 g, 181 mmol)를 무수 THF (300 mL) 중 N-4-14_4 (19 g, 60.4 mmol)의 용액에 0°C 에서 N_2 하에 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 50°C 로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOH (100 mL)를 첨가하였다. NaOH 수성 (60.3 mL, 5M, 302 mmol)을 매우 천천히 첨가하였다. H_2O_2 (34.0 g, 302 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지하였다. 혼합물을 50°C 로 가온하고,

1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 빙수 (1 L)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하였다. 필터 케이크를 공기 중에서 건조시키 N-4-11_5 (17 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[1298] 8. DCM (300 mL) 중 N-4-14_5 (17 g, 조 물질)의 용액에 25°C에서 실리카 젤 (60 g) 및 PCC (43.9 g, 204 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, PE (200 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실리카 젤의 패드를 통해 여과하고, 고체를 PE/DCM (200/200 mL)로 세척하였다. 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 N-4-14_6 (5.5 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 잔류물을 MeCN (50 mL)로부터 82°C에서 재결정화하여 N-4-14_6 (5 g, 91%)을 고체로서 수득하였다.

[1299] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.60–9.56 (m, 1H), 5.42–5.40 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.40–1.85 (m, 9H), 1.44–1.04 (m, 16H), 1.00–0.80 (m, 3H), 0.75–0.71 (m, 3H).

[1300] 9. 무수 THF (20 mL) 중 Mg (3.96 g, 165 mmol) 및 I_2 (1 mg)의 혼탁액을 무수 THF (63 mL) 중 1 (12.5 g, 82.7 mmol)의 용액에 N_2 하에 25°C에서 적가하고, 내부 온도를 65°C로 상승시키고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 후속 단계에 직접 사용하였다. 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (83.0 mL, THF 중 1 M)를 무수 THF (50 mL) 중 N-4-14_6 (5 g, 15.1 mmol)의 용액에 1 부분으로 첨가하고, N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 NH_4Cl (100 mL) 용액을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 젤 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 N-4-14_7 (2.5 g, 불순한)을 고체로서 수득하였다.

[1301] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.40–5.37 (m, 1H), 3.67–3.61 (m, 1H), 2.19–1.71 (m, 9H), 1.64–1.28 (m, 13H), 1.18–1.03 (m, 7H), 0.95–0.78 (m, 12H), 0.69 (s, 3H).

[1302] 10. DMP의 용액 (10.5 g, 24.8 mmol)에 25°C에서 DCM (40 mL) 중 N-4-14_7 (2.5 g, 6.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 수성 pH 7~8로 10°C 미만에서 켄칭하였다. 혼탁액을 여과하였다. 여과물 중 DCM 상을 분리하고, 포화 $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수성 (1:1, 2 x 30 mL)로 세척하고, 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 N-4-14_70 (1.5 g, 60%)를 고체로서 수득하였다.

[1303] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41–5.39 (m, 1H), 2.56–2.31 (m, 3H), 2.19–1.83 (m, 5H), 1.84–1.42 (m, 12H), 1.30–0.97 (m, 12H), 0.96–0.77 (m, 8H), 0.74–0.70 (m, 3H).

[1304] 11. MeOH (10 mL) 중 N-4-14_70 (1.5 g, 3.74)의 용액에 NaBH_4 (1.42 g, 37.4 mmol)를 25°C에서 천천히 첨가하고, 2시간 동안 교반하였다. 빙수 (100 mL)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 N-4-14_7 (1 g, 67%)을 고체로서 수득하였다.

[1305] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41–5.39 (m, 1H), 3.65–3.63 (m, 1H), 2.20–2.16 (m, 1H), 2.11–1.88 (m, 5H), 1.86–1.54 (m, 10H), 1.33–0.99 (m, 14H), 0.95–0.79 (m, 11H), 0.70 (s, 3H).

[1306] SFC 피크 1: Rt = 4.644분 및 피크 2 Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.240분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150x4.6mm I.D., 3μm 이동상: A: CO_2 B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C").

[1307] 12. N-4-14_7 (1 g, 2.48 mmol)을 SFC (칼럼:AD(250mm*30mm, 5μm), 조건:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ETOH, 시작:B:40%, 종료 B:40%)에 의해 정제하여 80 (피크 2, 300 mg, 불순한) 및 83 (피크 1, 250 mg, 불순한)을 고체로서

수득하였다. 80 (300 mg, 불순한)을 MeCN (4 mL)으로부터 82°C 환류 하에 1시간 동안 재결정화하였다. 교반 혼합물을 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 80 (150 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다. 83 (250 mg, 불순한)을 MeCN (3 mL)으로부터 82°C 환류 하에 1시간 동안 재결정화하였다. 교반 혼합물을 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 83 (150 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다.

[1308] 83:

[1309] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41–5.39 (m, 1H), 3.62–3.60 (m, 1H), 2.22–1.89 (m, 6H), 1.64–1.49 (m, 9H), 1.46–1.11 (m, 16H), 0.98–0.86 (m, 10H), 0.70 (s, 3H).

[1310] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.268분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{42} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 367, 실측치 367.

[1311] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 4.609분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 100%de.

[1312] 80:

[1313] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.41–5.39 (m, 1H), 3.63–3.62 (m, 1H), 2.22–1.67 (m, 10H), 1.64–1.36 (m, 12H), 1.16–1.03 (m, 8H), 0.98–0.80 (m, 11H), 0.70 (s, 3H).

[1314] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.276분, 30–90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{42} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 367, 실측치 367.

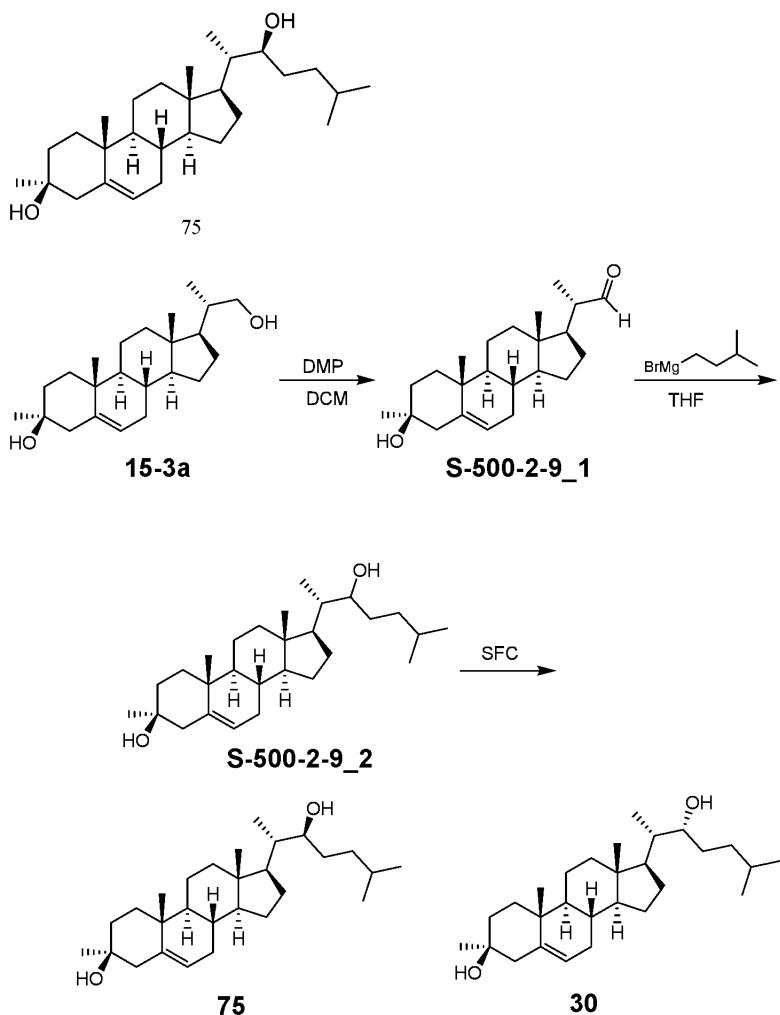
[1315] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.236분, AD_3_EtOH DEA_5_40_25ML, 100%de.

[1316] 13. 건조 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg)를 THF (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 80 (150 mg, 0.372 mmol)의 용액에 Ar 하에 첨가하였다. 혼탁액을 진공 하에 탈기하고, H_2 로 3회 펴징하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하여 흑색 혼탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, DCM (3 x 50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 ($\text{PE/EtOAc} = 8/1$ 에서 $5/1$)에 의해 정제하여 74 (20 mg, 13%)를 고체로서 수득하였다.

[1317] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.63–3.61 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.78–1.50 (m, 8H), 1.45–1.19 (s, 12H), 1.17–1.00 (m, 11H), 0.98–0.83 (m, 11H), 0.72–0.59 (m, 3H).

[1318] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.333분, 30–90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{27}\text{H}_{44} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 369, 실측치 369.

[1319] 실시예 75: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵坦-2-일)-3,10,13-트리메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (75)의 합성



[1320]

[1321]

1. DMP (2.44 g, 5.76 mmol)를 DCM (10 mL) 중 15-3a (1 g, 2.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 NaHCO₃ (20 mL) 용액 및 수성 포화 Na₂S₂O₃ (20 mL) 용액을 첨가하여 켄칭하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO₃ (3 x 50 mL) 용액 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 S-500-2-9_1 (1 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[1322]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.57 (br. s, 1H), 5.35–5.25 (m, 1H), 2.50–2.30 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 3H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.65–1.60 (m, 3H), 1.55–1.50 (m, 2H), 1.50–1.40 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 1H), 1.25–1.20 (m, 2H), 1.20–1.15 (m, 2H), 1.15–1.10 (m, 6H), 1.05–0.95 (m, 5H), 0.90–0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[1323]

2. 마그네슘 (641 mg, 26.4 mmol) 및 I₂ (33.5 mg, 0.132 mmol)의 혼합물을 60°C에서 교반하고, THF (20 mL) 중 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (2 g, 13.2 mmol)의 용액을 N₂ 하에 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 어떠한 정제도 없이 이소펜틸마그네슘 브로마이드 용액으로서 직접 사용하였다. 그리나마 용액을 THF (10 mL) 중 S-500-2-9_1 (1 g, 2.90 mmol)의 용액에 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl (50 mL) 용액에 첨가하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (EtOAc/PE = 1/4)에 의해 정제하여 불순한 S-500-2-9_2 (560 mg)를 고체로서 수득하였다.

[1324]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28–5.25 (m, 1H), 3.90–3.80 (m, 0.25H), 3.68–3.58 (m, 0.75H), 2.48–2.36 (m,

1H), 2.05–1.95 (m, 3H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 6H) 1.52–1.42 (m, 6H), 1.42–1.32 (m, 3H), 1.32–1.22 (m, 3H), 1.22–1.12 (m, 3H), 1.12–1.02 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 1.00–0.92 (m, 1H), 0.92–0.85 (m, 9H), 0.85–0.77 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

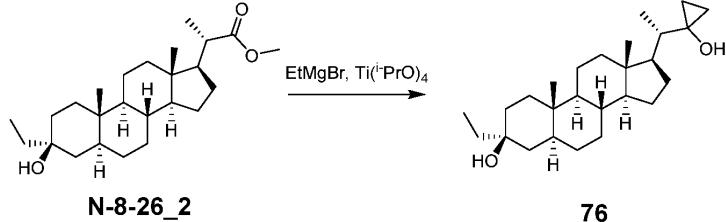
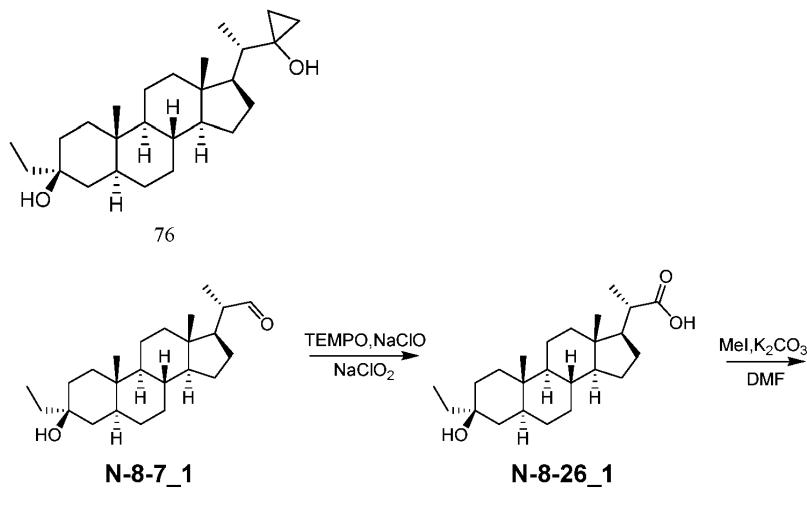
[1325] 3. S-500-2-9_2 (560 mg)를 SFC (칼럼: 키랄셀 OD-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO₂ B: 에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5% 내지 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서, 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C)에 의해 정제하여 불순물 30 (160 mg)을 고체로서, 그리고 75 (265 mg, 47%)를 고체로서 수득하였다.

[1326] 75:

[1327] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.35–5.30 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 1H), 2.50–2.40 (m, 1H), 2.05–1.90 (m, 4H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.75–1.60 (m, 1H), 1.55–1.45 (m, 8H), 1.45–1.25 (m, 8H), 1.25–1.10 (m, 4H), 1.10–1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.99–0.91 (m, 3H), 0.91–0.89 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1328] LCMS Rt = 1.5분 크로마토그래피 중 1.162분, 5–95 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 C₂₈H₄₅[M+H-2H₂O]⁺ 381, 실측치 381.

[1329] 실시예 76: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((S)-1-(1-히드록시시클로프로필)에틸)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (76)의 합성



[1330]

[1331] 1. NaClO₂ (374 mg, 4.14 mmol), TEMPO (645 mg, 4.14 mmol) 및 NaClO (10 mL, 물 중 10%)을 MeCN (30 mL) 중 N-8-7_1 (500 mg, 1.38 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 48시간 동안 교반한 후, 고체가 나타났다. 고체를 여과에 의해 수집하고, DCM (5 mL)으로 연화처리하여 N-8-26_1 (180 mg, 34%)을 고체로서 수득하였다.

[1332] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 2.30–2.20 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.86–1.72 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 1H), 1.62–1.49 (m, 8H), 1.43–1.31 (m, 4H), 1.30–1.20 (m, 4H), 1.19–1.07 (m, 8H), 1.06–0.86 (m, 8H), 0.75–0.65 (m, 4H).

[1333] 2. K_2CO_3 (328 mg, 2.38 mmol) 및 MeI (686 mg, 4.77 mmol)를 DMF (5 mL) 중 N-8-26_1 (180 mg, 0.477 mmol)의 용액에 첨가하였다. 20°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 50% NH_4Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 LiCl (물 중 3%, 30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 N-8-26_2 (160 mg, 86%)를 고체로서 수득하였다.

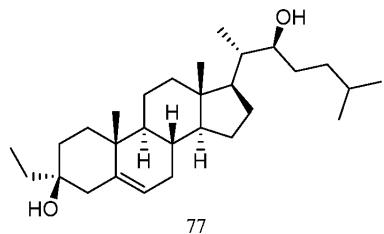
[1334] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.63 (s, 3H), 2.45~2.36 (m, 1H), 1.92~1.85 (m, 1H), 1.74~1.58 (m, 6H), 1.56~1.46 (m, 4H), 1.42~1.19 (m, 9H), 1.18~1.15 (m, 3H), 1.13~0.93 (m, 4H), 0.91~0.84 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.70~0.61 (m, 4H).

[1335] 3. $Ti(i-PrO)_4$ (57.9 mg, 0.204 mmol) 및 $EtMgBr$ (0.204 mL, Et_2O 중 3 M, 0.612 mmol)을 THF (2 mL) 중 N-8-26_2 (80 mg, 0.204 mmol)의 용액에 20°C에서 첨가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (30 mL) 용액으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 실리카겔 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 76 (16 mg, 20%)을 고체로서 수득하였다.

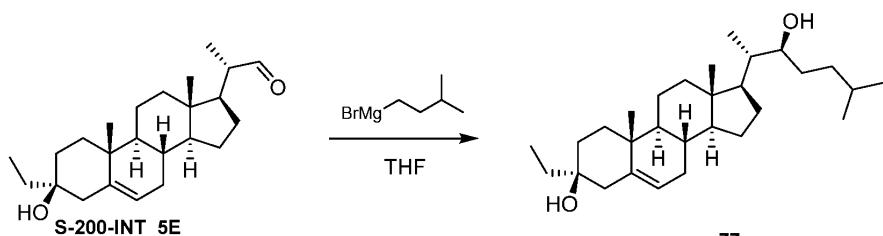
[1336] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.98~1.86 (m, 2H), 1.69~1.58 (m, 6H), 1.54~1.44 (m, 3H), 1.44~1.29 (m, 4H), 1.28~1.18 (m, 4H), 1.18~1.10 (m, 5H), 1.09~0.93 (m, 4H), 0.91~0.81 (m, 9H), 0.71~0.57 (m, 6H), 0.31~0.24 (m, 1H).

[1337] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.184분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{26}H_{41}$ [$M+H$]⁺ 353, 실태치 353.

[1338] 실시예 77: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-하드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (77)의 합성



[1339]



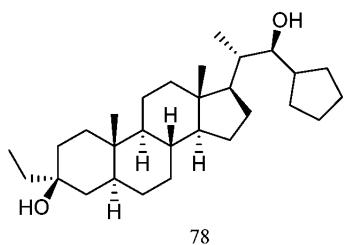
[1340]

[1341] 1. THF (8 mL) 중 1-브로모-3-메틸부탄 (11.7 g, 78 mmol)의 용액을 THF (2 mL) 중 Mg (4.35 g, 179 mmol) 및 I_2 (20 mg)의 혼탁액에 60°C에서 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 직접 사용하였다. 새로이 제조된 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (19.5 mL, THF 중 3.9 M, 76 mmol)를 THF (5 mL) 중 S-200-INT_5E (1.0 g, 2.78 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. NH_4Cl (20 mL, 포화 수성)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시키고, 실리카겔 (PE/EtOAc=20/1에서 10/1)에 의해 정제하고, CH_3CN (10 mL)으로부터 재결정화하여 77 (255 mg, 21%)을 고체로서 수득하였다.

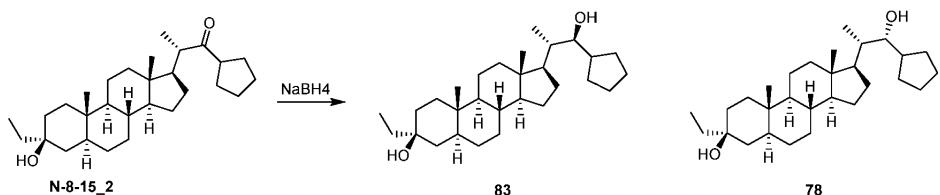
[1342] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.26 (m, 1H), 3.66–3.59 (m, 1H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 4H), 1.77–1.58 (m, 4H), 1.55–1.38 (m, 10H), 1.38–1.19 (m, 5 H), 1.19–1.00 (m, 8H), 1.00–0.81 (m, 13H), 0.69 (s, 3H).

[1343] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.306분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 413, 실측치 413.

[1344] 실시예 78: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((1S,2S)-1-시클로펜틸-1-하드록시프로판-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (78)의 합성



[1345]



[1346]

1. NaBH_4 (550 mg, 14.5 mmol)를 MeOH (3 mL) 및 THF (2 mL) 중 N-8-15_2 (240 mg, 0.559 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. NaBH_4 (550 mg, 14.5 mmol)의 또 다른 배치를 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~5% EtOAc)에 의해 정제하여 58 (7 mg, 5%)을 고체로서 수득하고, 78 (50 mg, 불순한)을 추가로 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~5%)에 의해 정제하여 78 (17 mg, 12%)을 고체로서 수득하였다.

[1348]

78:

[1349] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.38–3.47 (m, 1H), 2.01–1.82 (m, 4H), 1.71–1.53 (m, 11H), 1.53–1.48 (m, 4H), 1.48–1.30 (m, 5H), 1.30–1.11 (m, 7H), 1.11–0.98 (m, 5H), 0.98–0.85 (m, 7 H), 0.85–0.80 (m, 3 H), 0.65 (s, 3H).

[1350]

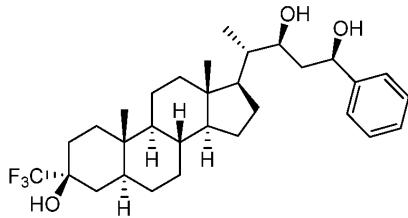
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.358분, 30–90AB_7MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 395, 실측치 395.

[1351]

HPLC Rt = 10분 크로마토그래피 중 6.093분, 50–100AB_10MIN.M, 순도 98%.

[1352]

실시예 79: (1R,3S,4S)-4-((3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-하드록시-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)-1-페닐펜탄-1,3-디올 (79)의 합성



79

[1353]

[1354] 79의 합성을 실시예 13에 기재하였다.

[1355] 79:

[1356] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.28 (m, 5H), 5.05–4.94 (m, 1H), 4.04–3.91 (m, 1H), 2.51 (brs, 1H), 2.07–1.78 (m, 6H), 1.70–1.61 (m, 4H), 1.51–1.41 (m, 3H), 1.39–1.12 (m, 11H), 1.05–0.98 (m, 2H), 0.91–0.81 (m, 7H), 0.71–0.60 (m, 4H).

[1357] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.298분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 96.7%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 545, 실측치 545.

[1358] SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 1.483분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 100%de.

[1359] 13:

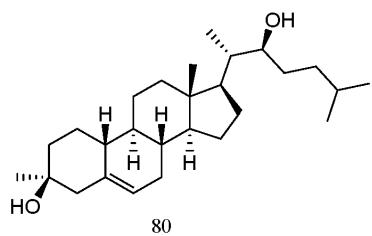
[1360] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.28 (m, 5H), 5.12–5.07 (m, 1H), 3.95–3.88 (m, 1H), 2.76 (brs, 1H), 2.08–1.78 (m, 6H), 1.75–1.60 (m, 5H), 1.51–1.38 (m, 4H), 1.36–1.09 (m, 9H), 1.00–0.89 (m, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.71–0.64 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).

[1361] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.309분, 10-80AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 545, 실측치 545.

[1362] SFC Rt = 5분 크로마토그래피 중 1.683분, IC-3_MeOH(DEA)_40_2.5ML, 98.94%de.

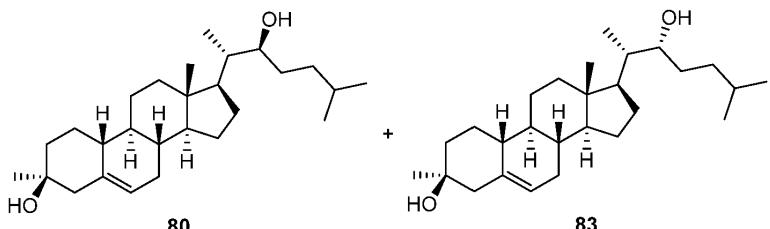
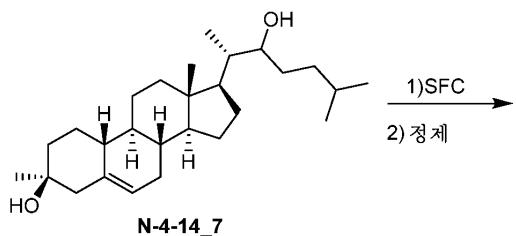
[1363] SFC Rt = 8분 크로마토그래피 중 4.785분, AD_MEOH(DEA)_5_40_2,8ML_8MIN, 94.03% de.

[1364] 실시예 80: (3S,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트レン-3-올 (80)의 합성



80

[1365]



[1366]

[1367] 1. **N-4-14_7** (1 g, 2.48 mmol)을 SFC (칼럼:AD(250mm*30mm, 5μm), 조건:0.1%NH₃H₂O ETOH, 시작:B:40%, 종료B:40%)에 의해 정제하여 **80** (피크 2, 300 mg, 불순한) 및 **83** (피크 1, 250 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다. **80** (300 mg, 불순한)을 MeCN (4 mL)으로부터 82°C 환류 하에 1시간 동안 재결정화하였다. 교반 혼합물을 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 **80** (150 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다. **83** (250 mg, 불순한)을 MeCN (3 mL)으로부터 82°C 환류 하에 1시간 동안 재결정화하였다. 교반 혼합물을 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 **83** (150 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다.

[1368]

80:

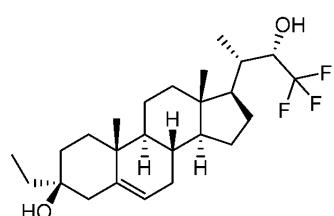
[1369] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.41–5.39 (m, 1H), 3.63–3.62 (m, 1H), 2.22–1.67 (m, 10H), 1.64–1.36 (m, 12H), 1.16–1.03 (m, 8H), 0.98–0.80 (m, 11H), 0.70 (s, 3H).

[1370] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.276분, 30–90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₂ [M+H-2H₂O]⁺ 367, 실측치 367.

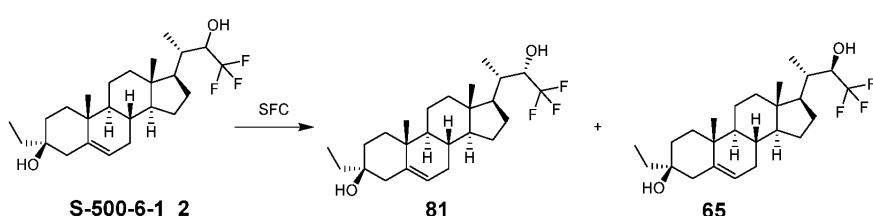
[1371]

SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 5.236분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100%de.

[1372] 실시예 81: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-에틸-10,13-디메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (81)의 합성



81



[1373]

[1374] 1. S-500-6-1_2 (350 mg)를 SFC (칼럼: AD(250mm*30mm, 5μm), 조건: 0.1%NH₃.H₂O EtOH, 구배: 35%에서 35%, 유량 (ml/분): 60mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 81 (피크 1, 130 mg, 37 %) 및 65 (피크 2, 180 mg, 52%)를 백색 고체로서 수득하였다.

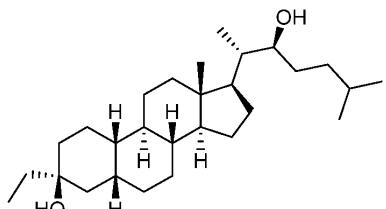
[1375] 81:

[1376] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.34–5.24 (m, 1H), 4.09–4.00 (m, 1H), 2.43–2.33 (m, 1H), 2.14 (d, J = 4Hz, 1H), 2.07–1.80 (m, 5H), 1.77–1.55 (m, 5H), 1.53–1.30 (m, 7H), 1.28–1.00 (m, 11H), 1.00–0.91 (m, 1H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

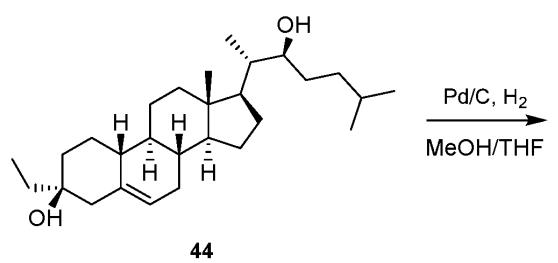
[1377] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.220분, 30–90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₅H₃₈F₃O [M+H-H₂O]⁺ 411, 실측치 411.

[1378] SFC_E1 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피 중 4.561분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML ("칼럼: 키랄액 AD-3 150x4.6mm I.D., 3μm 이동상: A: CO₂ B: 에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 동안 5%에서 40% B이고, 2.5분 동안 40%에 이어서, 2.5분 동안 5% B 유지 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"), 100%de.

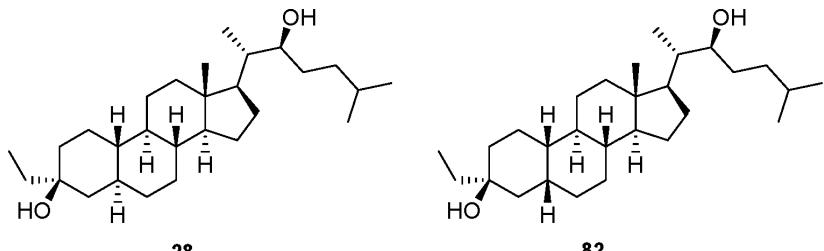
[1379] 실시예 82: (3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵坦-2-일)-13-메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (82)의 합성



82



44



28

82

[1380]

[1381] 1. Pd/C (건조, 200 mg)를 MeOH/THF (10 mL/10 mL) 중 44 (200 mg, 0.480 mmol)의 용액에 Ar 하에 첨가하였다. 혼탁액을 진공 하에 탈기하고, H₂로 3회 퍼짐하였다. 혼합물을 H₂ (50 psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하여 흑색 혼탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 28 (30 mg, 15%)을 고체로서, 그리고 82 (30 mg, 15%)를 고체로서 수득하였다.

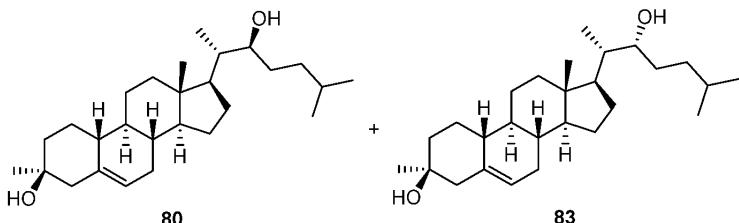
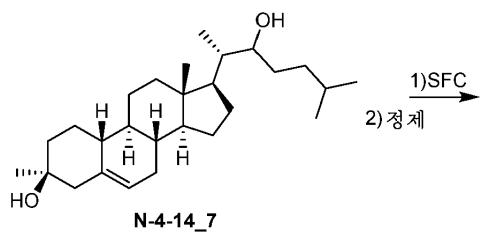
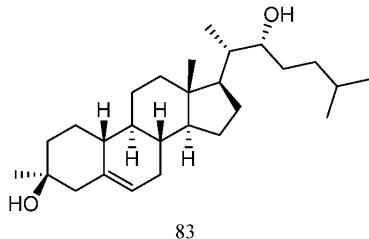
[1382] 82:

[1383] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.63–3.61 (m, 1H), 2.13–2.00 (m, 1H), 1.99–1.81 (m, 2H), 1.72–1.57 (m, 6H), 1.54–1.34 (m, 11H), 1.33–1.16 (m, 7H), 1.15–0.96 (m, 5H), 0.92–0.85 (m, 13H), 0.81–0.69 (m, 1H), 0.67

(s, 3H).

[1384] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.348분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{47} [M+H-2H_2O]^+$ 383, 실측치 383.

[1385] 실시예 83: (3S,8R,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (83)의 합성



[1386]

[1387] 1. N-4-14_7 (1 g, 2.48 mmol)을 SFC (칼럼:AD(250mm*30mm, 5μm), 조건: 0.1%NH₃H₂O ETOH, 시작:B:40%, 종료B:40%)에 의해 정제하여 80 (피크 2, 300 mg, 불순한) 및 83 (피크 1, 250 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였다. 80 (300 mg, 불순한)을 MeCN (4 mL)으로부터 82°C 환류 하에 1시간 동안 재결정화하였다. 교반 혼합물을 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 80 (150 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다. 83 (250 mg, 불순한)을 MeCN (3 mL)으로부터 82°C 환류 하에 1시간 동안 재결정화하였다. 교반 혼합물을 25°C로 냉각시켰다. 혼탁액을 진공 하에 여과하여 83 (150 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다.

[1388]

83:

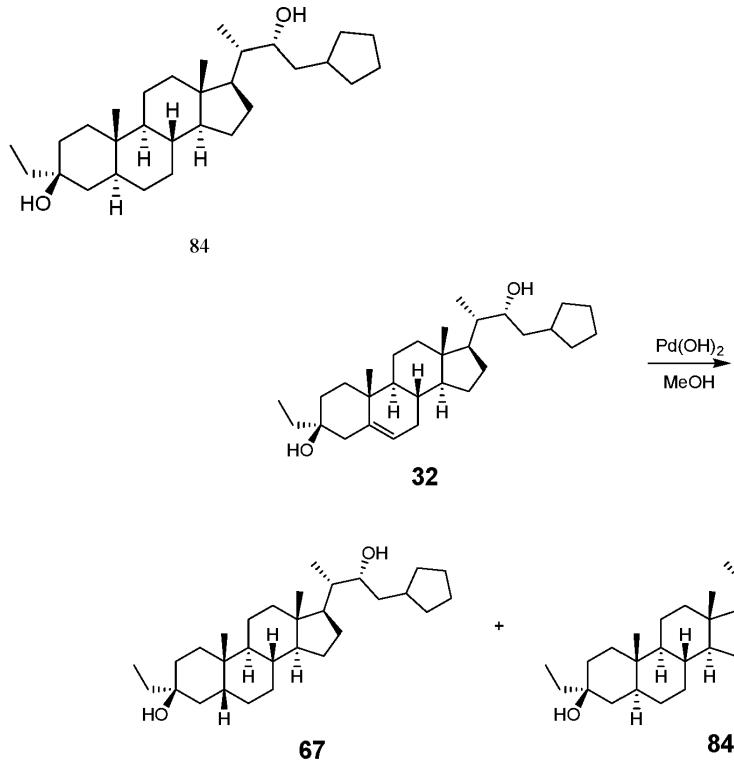
[1389] 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.41–5.39 (m, 1H), 3.62–3.60 (m, 1H), 2.22–1.89 (m, 6H), 1.64–1.49 (m, 9H), 1.46–1.11 (m, 16H), 0.98–0.86 (m, 10H), 0.70 (s, 3H).

[1390] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.268분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{42} [M+H-2H_2O]^+$ 367, 실측치 367.

[1391]

SFC Rt = 10분 크로마토그래피 중 4.609분, AD_3_EtOH_DEA_5_40_25ML, 100%de.

[1392] 실시예 84: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-4-시클로펜틸-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (84)의 합성



[1393]

[1394] 1. Pd(OH)_2 (160 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 32 (80 mg, 0.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50Psi) 하에 50°C 에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 67 (10 mg, 12%) 및 84 (30 mg, 37%)를 고체로서 수득하였다.

[1395]

84:

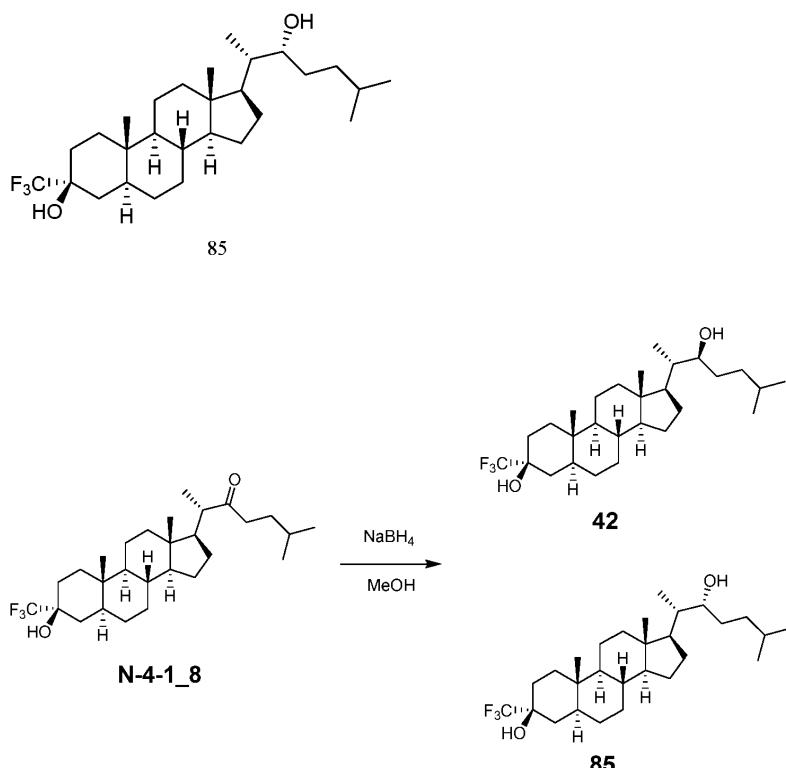
[1396] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.75-3.66 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 11H), 1.53-1.26 (m, 9H), 1.25-1.15 (m, 6H), 1.14-1.03 (m, 5H), 1.02-0.92 (m, 3H), 0.91-0.85 (m, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.72-0.58 (m, 4H).

[1397]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.518분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, 실측치 409.

[1398]

실시예 85: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵坦-2-일)-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (85)의 합성



[1399]

[1400] 1. NaBH₄ (0.96 g, 25.4 mmol)를 부분 내지 THF (10 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 N-4-1_8 (0.6 g, 1.27 mmol)의 용액에 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 NH₄Cl (50 mL, 10%)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 총을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 불순물 42 및 85를 수득하였다. 42를 MeCN (10 mL)로부터 15°C에서 연화처리하고, 진공 하에 건조시켜 42 (153 mg, 25%)를 고체로서 수득하였다. 85를 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~15% EtOAc)에 의해 정제하여 오일을 수득하였으며, 이를 MeCN (5 mL) 및 물 (5 mL)로 연화처리하고, 진공 하에 농축시켜 85 (70 mg, 12%)를 고체로서 수득하였다.

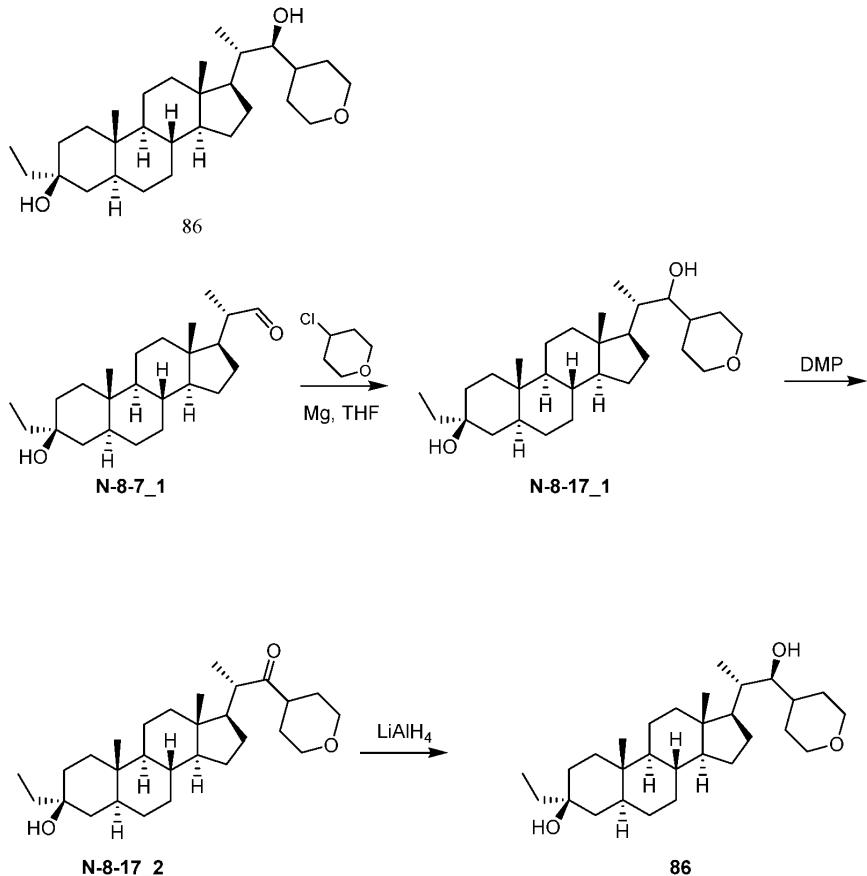
[1401]

[1402] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66–3.55 (m, 1H), 2.10–1.91 (m, 3H), 1.88–1.78 (m, 1H), 1.72–1.55 (m, 6H), 1.50–1.38 (m, 9H), 1.37–0.95 (m, 10H), 0.94–0.79 (m, 13H), 0.75–0.61 (m, 4H).

[1403] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.343분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $C_{28}H_{46}F_3O$ [M+H-H₂O]⁺ 455, 실효치 455.

[1404] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피 종 5.14분, 50-100 AB E, 순도 98.56%.

[1405] 실시예 86: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((1S,2S)-1-히드록시-1-(테트라하이드로-2H-페란-4-일)프로판-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (86)의 합성



[1406]

[1407] 1. THF (5 mL) 중 4-클로로테트라하이드로-2H-피란 (1.2 g, 10 mmol)의 용액을 Mg (486 mg, 20 mmol) 및 I₂ (1 mg)의 혼합물에 70°C에서 적가하였다. 혼합물을 50°C에서 0.5시간 동안 교반하고, THF (5 mL)로 희석하고, 직접 사용하였다. (테트라하이드로-2H-피란-4-일)마그네슘 클로라이드 (4.14 mL, THF 중 1 M)의 용액에 THF (5 mL) 중 N-8-7_1 (500 mg, 1.38 mmol)을 N₂ 하에 0°C에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 15°C에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (5 mL)로 켄칭하고, 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 N-8-17_1 (350 mg, 57%)을 고체로서 수득하였다.

[1408]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-3.91 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 10H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.41-1.32 (m, 5H), 1.32-1.15 (m, 9H), 1.15-0.92 (m, 6H), 0.92-0.83 (m, 7H), 0.65 (s, 3H).

[1409]

2. DMP (0.852 g, 2.01 mmol)를 DCM (5 mL) 중 N-8-17_1 (300 mg, 0.671 mmol)의 용액에 첨가하였다. 15°C에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 수성 층의 pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO₃ (20 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na₂S₂O₃ 수성 (3 x 20 mL), 포화 NaHCO₃ (20 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 N-8-17_3 (200 mg)을 고체로서 수득하였다.

[1410]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.08-3.91 (m, 2H), 3.50-3.31 (m, 2H), 2.73-2.51 (m, 2H), 1.98-1.79 (m, 1H), 1.79-1.42 (m, 16H), 1.42-1.18 (m, 7H), 1.18-0.93 (m, 8H), 0.93-0.79 (m, 6H), 0.68 (s, 4H).

[1411]

3. LiAlH₄ (50.9 mg, 1.34 mmol)를 THF (5 mL) 중 N-8-17_3 (200 mg, 0.449 mmol)의 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 15°C에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (3 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다.

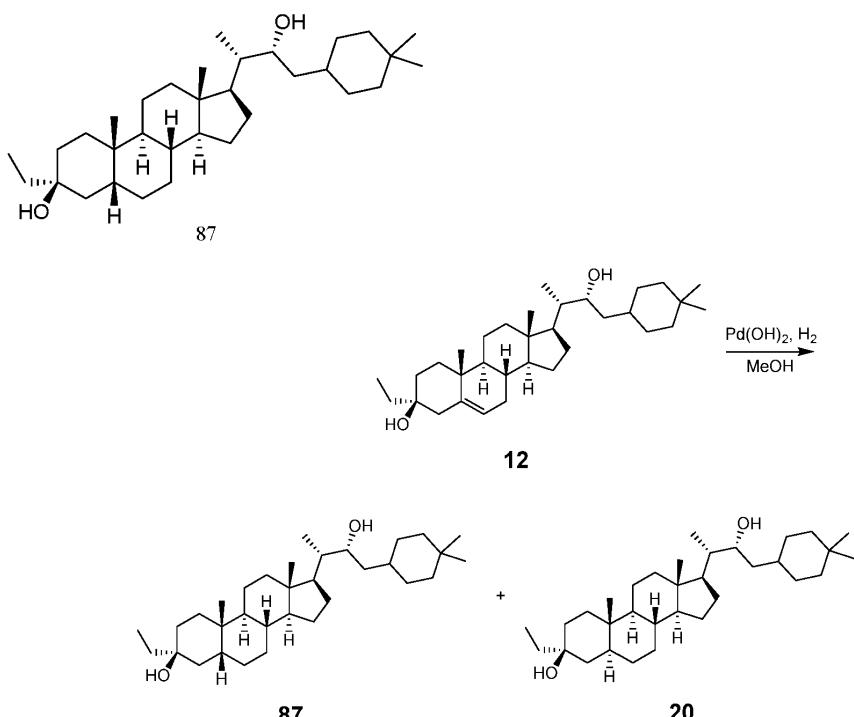
[1412] 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0~5% EtOAc)에 의해 정제하여 86 (23 mg, 11%)을 고체로서 수득하였다.

[1413] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.08–3.91 (m, 2H), 3.41–3.31 (m, 2H), 3.31–3.22 (m, 1H), 2.01–1.79 (m, 3H), 1.70–1.61 (m, 1H), 1.61–1.53 (m, 8H), 1.53–1.51 (m, 1H), 1.51–1.39 (m, 5H), 1.39–1.13 (m, 8H), 1.13–0.92 (m, 5H), 0.92–0.85 (m, 7H), 0.82 (s, 3H), 0.66 (s, 4H).

[1414] LCMS Rt = 7분 크로마토그래피 중 4.832분, 30-90AB_7MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 411, 실측치 411.

[1415] HPLC Rt = 10분 크로마토그래피 중 6.338분, 30-90AB_1.2 mL e. Met, 100% 순도.

[1416] 실시예 87: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-4-(4,4-디메틸시클로헥실)-3-하드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (87)의 합성



[1417]

[1418] 1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (150 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 12 (100 mg, 0.206 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 Psi) 하에 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 87 (12 mg, 12%) 및 20 (11 mg, 11%)을 고체로서 수득하였다.

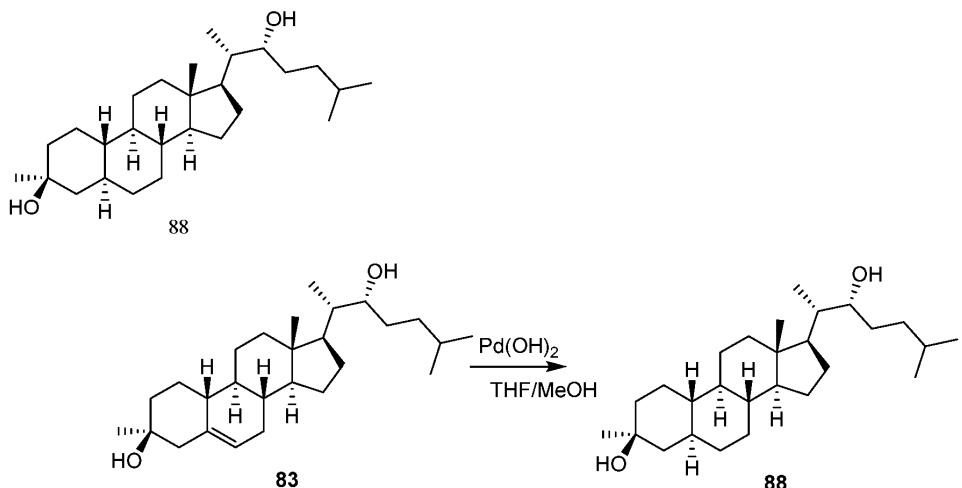
[1419]

87:

[1420] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.82–3.75 (m, 1H), 2.00–1.83 (m, 2H), 1.80–1.58 (m, 7H), 1.52–1.42 (m, 4H), 1.40–1.27 (m, 10H), 1.25–1.14 (m, 10H), 1.13–0.98 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.94–0.82 (m, 12H), 0.67 (s, 3H).

[1421] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.734분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{33}\text{H}_{55}$ $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 451, 실측치 451.

[1422] 실시예 88: (3S,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3R)-3-하드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (88)의 합성



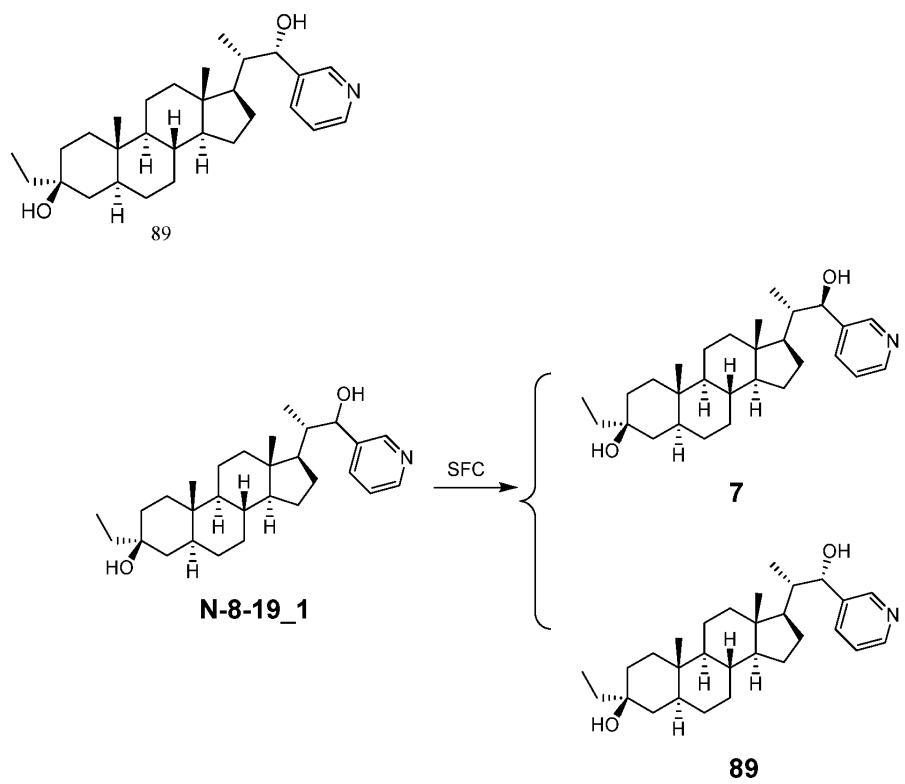
[1423]

[1424] 1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg)를 내지 MeOH (3 mL) 및 THF (3 mL) 중 83 (150 mg, 0.372 mmol)의 용액을 Ar 하에 첨가하였다. 혼탁액을 진공 하에 탈기하고, H_2 로 3회 펴징하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하여 흑색 혼탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, DCM (3 x 50 mL)으로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 88 (18 mg, 12%)을 고체로서 수득하였다.

[1425] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62–3.59 (m, 1H), 1.97–1.81 (m, 2H), 1.76–1.50 (m, 12H), 1.46–1.28 (m, 5H), 1.24–1.03 (m, 12H), 0.95–0.83 (m, 11H), 0.74–0.57 (m, 5H).

[1426] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.317분, 30-90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 $C_{27}H_{44}$ $[M+H-2H_2O]^+$ 369, 실측치 369.

[1427] 실시예 89: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((1S,2S)-1-히드록시-1-(파리딘-3-일)프로판-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (89)의 합성



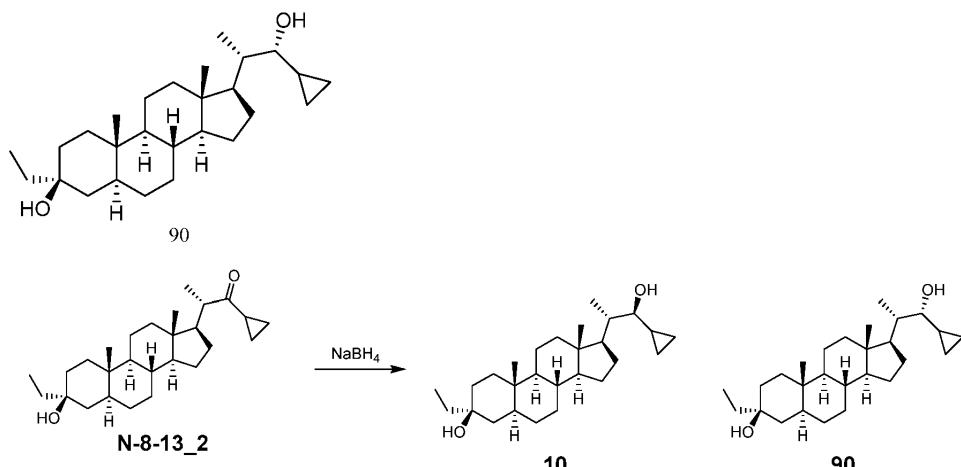
[1428]

[1429] 1.

[1430] N-8-19_1 (3340) (100 mg, 0.227 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm*30mm, 5um), 구배: 50-50% B (A= 0.05%NH₃/H₂O, B= MeOH), 유량: 80 mL/분)로 분리하여 7 (피크 1, 57 mg, 57%) 및 89 (피크 2, 8 mg, 8%)를 고체로서 수득하였다.

[1431] SFC 피크 1: Rt = 1.798분 및 피크 2 Rt = 3분 크로마토그래피 중 1.985분, AD-H_3UM_4_5_40_4ML ("카랄팩 AD-3 50*4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO₂ B: 이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 1.4분 동안 5%에서 40% B이고, 1.05분 동안 40%에 이어서, 0.35분 동안 5% B 유지 유량: 4mL/분 칼럼 온도: 40°C").

[1432] 실시예 90: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((1R,2S)-1-시클로프로필-1-히드록시프로판-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (90)의 합성



[1433]

[1434] 1. NaBH₄ (1.18 g, 17.4 mmol)를 5회, 5분마다, MeOH (1 mL) 및 THF (1 mL) 중 N-8-13_2 (140 mg, 0.347 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 25%)에 의해 정제하여 10 (26 mg, 19%)을 고체로서, 그리고 90 (12 mg, 9%)을 고체로서 수득하였다.

[1435]

90:

[1436] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.00-2.80 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 5H), 1.47-1.18 (m, 13H), 1.15-0.79 (m, 18H), 0.70-0.60 (m, 4H), 0.58-0.50 (m, 1H), 0.48-0.40 (m, 1H), 0.38-0.30 (m, 1H), 0.24-0.16 (m, 1H).

[1437]

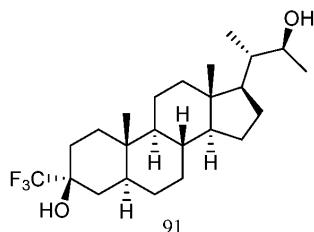
LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 3.796분, 30-90AB_7MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₇H₄₃ [M+H-2H₂O]⁺ 367, 실측치 367.

[1438]

HPLC Rt = 30분 크로마토그래피 중 13.689분, 70-90AB_1_30MIN.M, 순도 98%.

[1439]

실시예 91: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시부탄-2-일)-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (91)의 합성



[1440]

91의 합성을 실시해 13에 기재하였다.

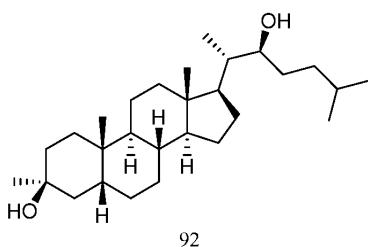
91

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.98–3.88 (m, 1H), 2.11–2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.85–1.79 (m, 1H), 1.73–1.58 (m, 4H), 1.52–1.20 (m, 11H), 1.19–1.11 (m, 4H), 1.10–1.00 (m, 3H), 0.97–0.89 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75–0.68 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.155분, 30-90_AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₈F₃O [M+H-H₂O]⁺ 399, 실패치 399.

HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피 중 5.23분, 30-90_AB_E, 순도 98.88%, d.e. 100%.

실시예 92: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-3,10,13-트리메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (92)의 합성



[1447]

1. DMP (2.42 g, 5.72 mmol)를 DCM (20 mL) 중 N-4-16_1 (1.00 g, 2.86 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응물을 15°C에서 10분 동안 교반하였다. 수성 포화 NaHCO₃ (20 mL) 용액 및 수성 포화 Na₂S₂O₃ (20 mL) 용액을 반응 혼합물에 첨가한 다음, DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO₃ (3 x 60 mL) 용액 및 염수 (60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0에서 30%)에 의해 정제하여 N-4-16_2 (800 mg, 81%)를 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58–9.53 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 1.96–1.81 (m, 4H), 1.89–1.34 (m, 10H), 1.32–1.21 (m, 10H), 1.16–1.09 (m, 5H), 0.97 (s, 3H), 0.89–0.84 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

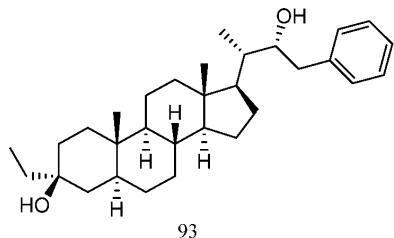
2. THF (10 mL) 중 N-4-16_2 (300 mg, 0.86 mmol)를 이소펜틸마그네슘 브로마이드 (4.32 mL, 에테르 중 2 M, 8.65 mmol)의 용액에 N₂ 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하고, 포화 NH₄Cl (10 mL)로 쟁청하고, 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 N-4-16 (200 mg, 불순한)을 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL)로부터 25°C에서 연화처리하여 92 (141 mg,

70%)를 고체로서 수득하였다.

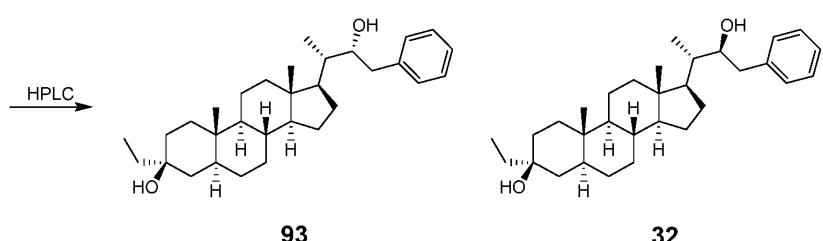
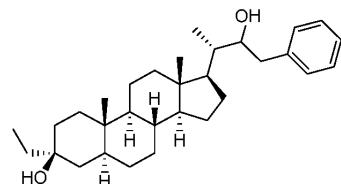
[1451] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67–3.57 (m, 1H), 2.01–1.77 (m, 4H), 1.67–1.57 (m, 4H), 1.55–1.26 (m, 14H), 1.25–1.21 (m, 5H), 1.19–0.99 (m, 7H), 0.96 (s, 3H), 0.93–0.84 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

[1452] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.367분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{28}\text{H}_{47} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 383, 실측치 383.

[1453] 실시예 93: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-4-페닐부탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (93)의 합성



[1454]



[1455]

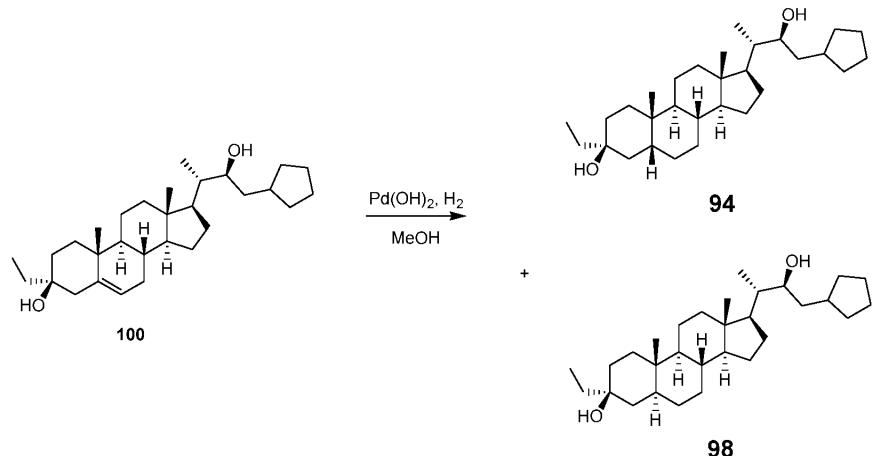
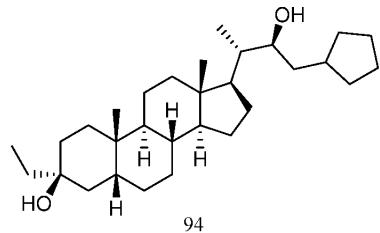
[1456] 1. N-6-5 및 N-6-6의 혼합물 (190 mg, 0.420 mmol)을 경제용 HPLC (칼럼: YMC-액투스 트리아르트 C18 100*30mm*5um; 조건: 물 (0.05%HCl)-ACN; 구배: 90–100%B; 유량: 25 mL/분)로 분리하여 93 (56 mg, 30%)을 고체로서, 그리고 32 (12 mg, 6%)를 고체로서 수득하였다.

[1457] 93:

[1458] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.28 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 3H), 3.95–3.86 (m, 1H), 2.87–2.75 (m, 1H), 2.69–2.58 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.90–1.79 (m, 1H), 1.69–1.58 (m, 4H), 1.55–1.41 (m, 6H), 1.40–1.11 (m, 11H), 1.07–0.95 (m, 6H), 0.91–0.80 (m, 7H), 0.69–0.59 (m, 4H).

[1459] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.334분, 30-90AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{Na} [\text{M}+\text{Na}]^+$ 475, 실측치 475.

[1460] 실시예 94: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-시클로펜틸-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (94)의 합성



[1461]

[1462] 1. Pd(OH)_2 (300 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 100 (150 mg, 0.338 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C 에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 94 (6 mg, 4%) 및 98 (46 mg, 30%)을 고체로서 수득하였다.

[1463]

94:

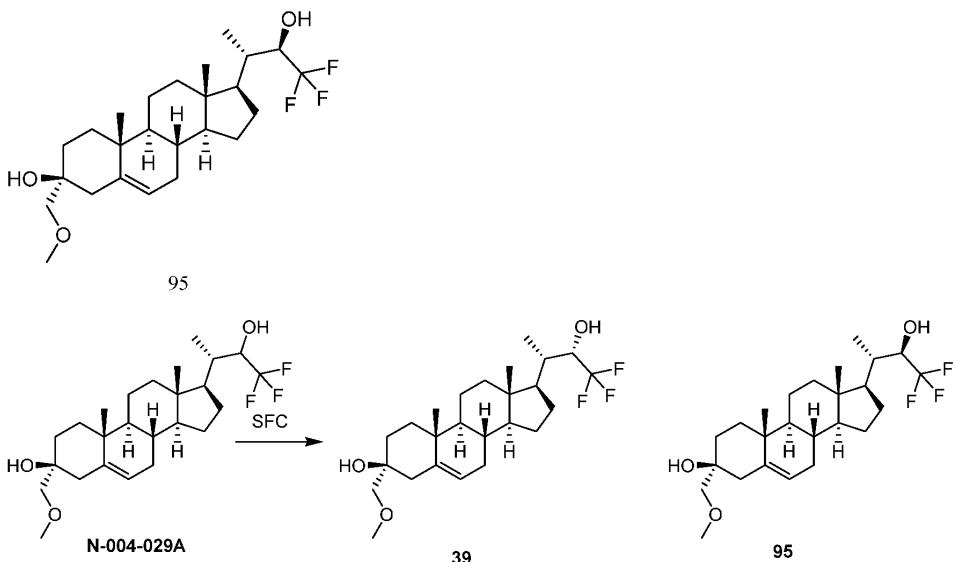
[1464] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.66 (m, 1H), 1.98-1.72 (m, 7H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 12H), 1.27-1.07 (m, 12H), 1.06-1.00 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94-0.85 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).

[1465]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.639분, 30-90AB_E, 순도 98.8%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, 실측치 409.

[1466]

실시예 95: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-3-(메톡시메틸)-10,13-디메틸-17-((2S,3R)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (95)의 합성



[1467]

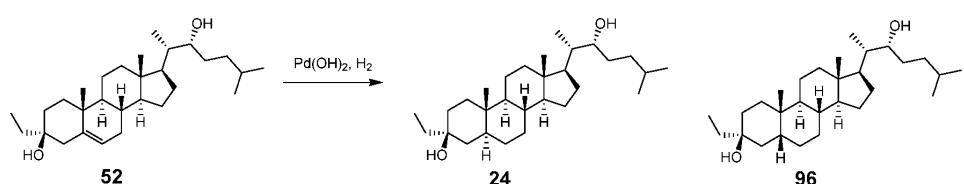
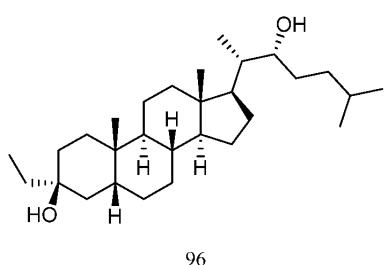
[1468] 1. N-004-029A (0.45 g, 1.01 mmol)를 SFC (칼럼:AD(250mm*30mm, 5μm), 조건: 0.1%NH₃H₂O ETOH, 시작 B:30%, 종료 B:30%)에 의해 정제하여 39 (PK1: 120 mg, 26.7%)를 백색 고체로서, 그리고 95 (PK2: 200 mg, 44.5%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1469]

[1470] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.32–5.29 (m, 1H), 4.06–3.99 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.30–3.19 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.17–2.07 (m, 1H), 2.20–1.85 (m, 5H), 1.77–1.63 (m, 4H), 1.51–0.83 (m, 17H), 0.73 (s, 3H).

[1471] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.103분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₂₄H₃₄F₃O [M-CH₅O]⁺ 395. 실태치 395.

[1472] 실시예 96: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3-에틸-17-((2S,3R)-3-히드록시-6-메틸헵탄-2-일)-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로페탄[*a*]페나트레-3-올 (96)의 합성



[1473]

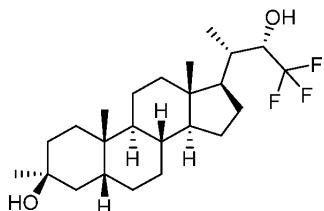
[1474] 1. $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg)를 MeOH (10 mL) 중 52 (50 mg, 0.116 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50Psi) 하에 50°C에서 고반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 24 (15 mg, 30%)를 고체로서, 그리고 96 (1.2 mg, 3%)을 고체로서 수득하였다.

[1475]

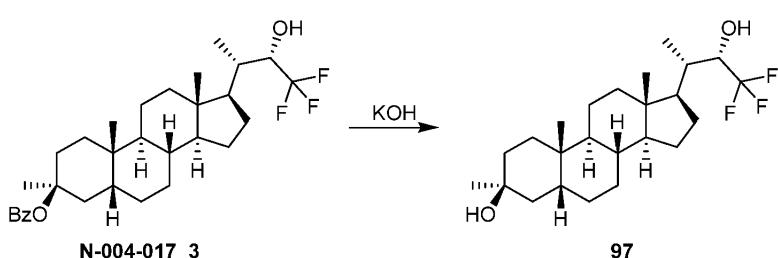
[1476] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.67–3.55 (m, 1H), 2.01–1.83 (m, 2H), 1.80–1.62 (m, 4H), 1.61–1.56 (m, 2H), 1.55–1.50 (m, 1H), 1.49–1.31 (m, 10H), 1.30–1.10 (m, 11H), 1.09–1.00 (m, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94–0.86 (m, 12H), 0.67(s, 3H).

[1477] LCMS tR = 2분 크로마토그래피 중 1.326분, 30-90AB_ELSI, 순도 100.0%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{29}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 397, 실측치 397.

[1478] 실시예 97: (3S,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-3,10,13-트리메틸-17-((2S,3S)-4,4,4-트리플루오로-3-히드록시부탄-2-일)헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (97)의 합성



97



[1479]

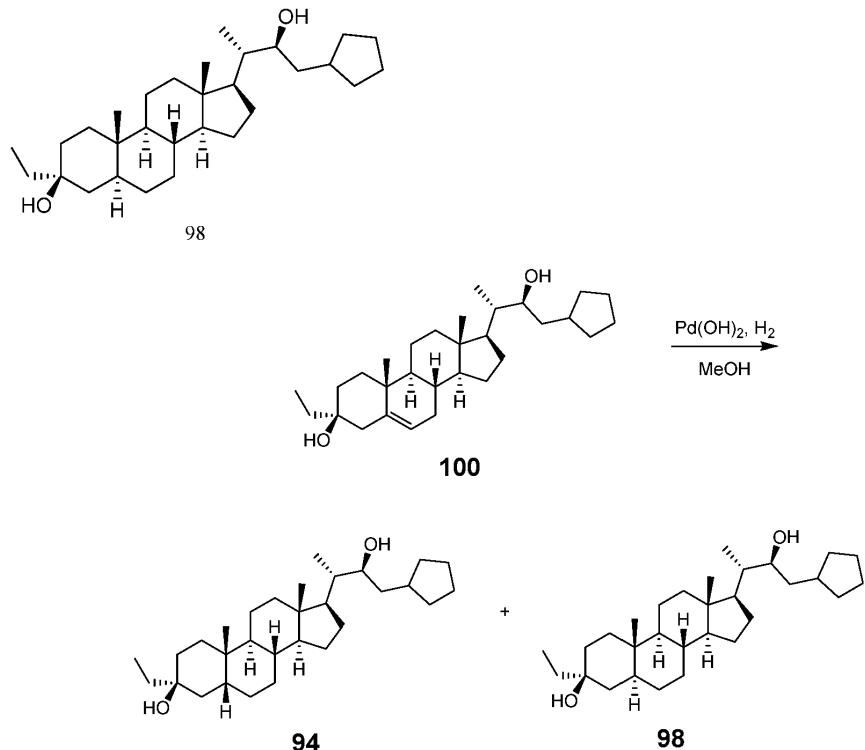
[1480]

[1481] 1. THF(2 mL) 및 MeOH (1 mL) 및 물(1 mL) 중 N-004-017_3 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액에 KOH (53.8 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 97 (80 mg, 불순한)을 백색 고체로서 수득하였다. 97 (80 mg, 0.19 mmol)을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 97 (60 mg, 불순한)을 수득하였다. 메탄올 (3 mL) 중 97 (40 mg, 0.096 mmol)의 용액에 N_2 하에 0°C에서 NaBH_4 (10.8 mg, 0.28 mmol)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 불순물 97 20 mg으로부터의 또 다른 배치와 합하고, 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE을 포함하는 합한 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 97 (31 mg, 31%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1482] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.11–3.96 (m, 1H), 2.18–2.11 (d, $J_{\text{ab}} = 6.4$ Hz, 1H), 2.02–1.77 (m, 5H), 1.68–1.57 (m, 3H), 1.49–1.24 (m, 11H), 1.23–1.19 (m, 5H), 1.18–1.01 (m, 7H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 3H).

[1483] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.124분, 30-90AB_2MIN_E.M, 순도 100 %, MS ESI 계산치 $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O} [\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 399, 실측치 399.

[1484] 실시예 98: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-시클로펜틸-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (98)의 합성



[1485]

[1486] 1. Pd(OH)_2 (300 mg, 건조)을 MeOH (20 mL) 중 100 (150 mg, 0.338 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 50°C 에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 94 (6 mg, 4%) 및 98(46 mg, 30%)을 고체로서 수득하였다.

[1487]

98:

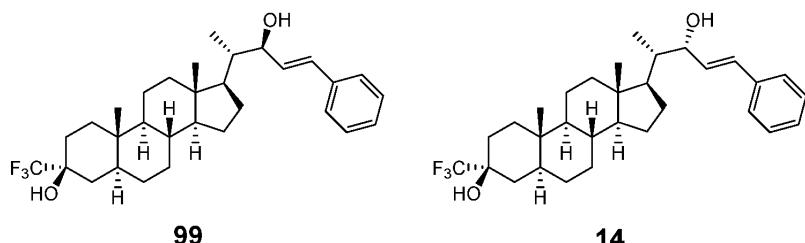
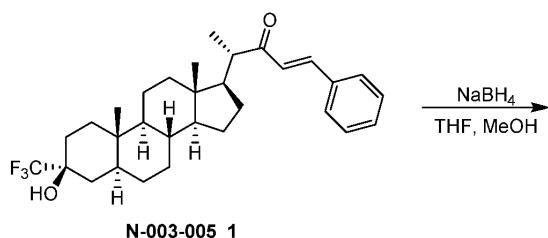
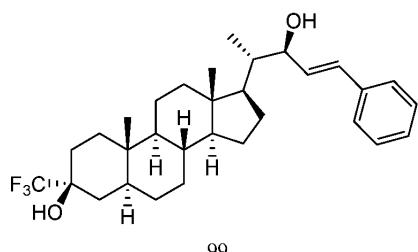
[1488] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.67 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 6H), 1.68-1.56 (m, 8H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.44-1.31 (m, 10H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.16-0.96 (m, 9H), 0.91-0.85 (m, 6H), 0.82 (s, 3H), 0.69-0.61 (m, 4H).

[1489]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피 중 1.582분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{30}\text{H}_{49} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$ 409, 실측치 409.

[1490]

실시예 99: (3S,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17R)-17-((2S,3S,E)-3-히드록시-5-페닐펜트-4-엔-2-일)-10,13-디메틸-3-(트리플루오로메틸)헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (99)에 대한 합성



[1491]

[1492] 1. NaBH_4 (419 mg, 11.1 mmol)를 THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 N-003-005_1 (140 mg, 0.278 mmol)의 용액에 20°C에서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL) 및 NH_4Cl (20 mL, 포화)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 정제용-TLC (PE/ EtOAc = 4/1)에 의해 정제하여 N-003-005 (50 mg, 불순한) 및 14 (50 mg) 둘 다를 고체로서 수득하였다. 불순물 99 (50 mg)를 SFC (기기: SFC 1; 칼럼: OD(250mm*30mm, 5μm); 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH ; 시작 B: 40%; 종료 B: 40%; 유량 (mL/분): 50; 분사: 60)에 의해 정제하여 고체를 수득하였으며, 이를 MeCN (20 mL) 중에 용해시키고, 진공 하에 농축시켜 99 (17 mg)를 고체로서 수득하였다.

[1493]

99:

[1494] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.36 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 1H), 6.58 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 4.8, 16.0 Hz, 1H), 4.49–4.40 (m, 1H), 2.09–1.91 (m, 4H), 1.86–1.75 (m, 1H), 1.72–1.58 (m, 5H), 1.52–1.04 (m, 14H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91–0.87 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.75–0.70 (m, 1H), 0.69 (s, 3H).

[1495]

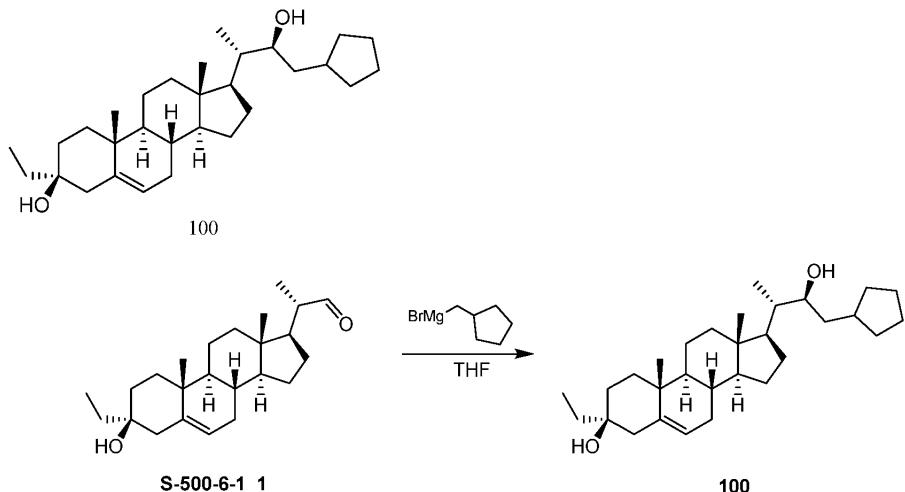
LCMS Rt = 2분 크로마토그래피 중 1.280분, 30-90AB_2MIN_E, 순도 98.5%, MS ESI 계산치 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 487, 실측치 487.

[1496]

HPLC Rt = 8분 크로마토그래피 중 6.29분, 30-90_AB_1.2ml, 100% d.e.

[1497]

실시예 100: (3S,8S,9S,10R,13S,14S,17R)-17-((2S,3S)-4-시클로펜틸-3-히드록시부탄-2-일)-3-에틸-10,13-디메틸-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-테트라데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올 (100)의 합성



[1498]

[1499]

1. THF (11 mL) 중 (브로모메틸)시클로펜탄 (1.8 g, 11.0 mmol)의 용액을 THF (3 mL) 중 Mg (528 mg, 22.0 mmol) 및 I₂ (55.8 mg, 0.22 mmol)의 혼탁액에 75°C에서 적가하였다. 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 교반하였다. (시클로펜틸메틸)브로민화마그네슘의 혼합물 (11.1 mL, 11.1 mmol, THF 중 1M)을 THF (30 mL) 중 S-500-6-1_1 (800 mg, 2.23 mmol)의 용액에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축을 여과하고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 100 (350 mg, 35%)을 고체로서 수득하였다.

[1500]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.32-5.26 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.88-1.69 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 6H), 1.54-1.27 (m, 12H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 4H), 1.04-0.99 (m, 5H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.87-0.81 (m, 3H), 0.69 (s, 3H).

[1501]

LCMS Rt = 7.0분 크로마토그래피 중 5.661분, 30-90AB_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C₃₀H₄₇ [M+H-2H₂O]⁺ 407, 실 측치 407.

[1502]

표 1. 예시적인 화합물에 대한 데이터.

화합물	GluN2A PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2A PCA E _{Max} (%)	GluN2B PCA EC ₅₀ (nM)	GluN2B PCA E _{Max} (%)	1 μM에서의 GluN2A PCA % 강화
1					H
2					I
3	C	D	C	D	
4	A	D	C	D	I

[1503]

6	C	D	C	D	G
7					G
8	C	D	C	D	I
9					H
10					I
11					I
12	C	D	C	D	G

[1504]

13	A	D	A	E	
15					H
16					H
18					G
19					H
20	C	D	C	D	H
21					H

[1505]

22					G
23	C	D	C	E	H
24	C	D	C	D	
25	C	D	C	D	
28	C	D	C	E	
29	C	D	C	D	
30	C	E	C	E	

[1506]

31	A	E	B	E	
32	C	D	C	D	G
36	C	D	C	D	
38	C	D	C	D	H
39					H
40	C	D	C	E	G
41					H

[1507]

43					I
44	C	D	C	D	
45					H
46	C	D	C	D	H
47	C	D	C	D	
48					H
49	C	D	C	D	

[1508]

50					H
52	C	D	C	D	
53					H
55					H
56					I
57					I
58					H

[1509]

59	C	D	C	D	I
62					H
64					H
65					H
67	C	D	C	D	G
68					H
69	C	D	C	D	G

[1510]

70					H
71					H
72	C	D	C	D	H
73					H
74					H
75	C	D	C	D	
77	C	D	C	D	

[1511]

79	C	D	C	D	
80					H
81					H
82	C	D	C	D	
83					H
84	C	D	C	D	G
85					G

86					H
87	C	D	C	D	G
88					H
90					G
91					H
94	C	D	C	D	H
95					I

[1513]

96	B	D	C	D	G
97					H
98	C	D	C	D	H
100	C	D	C	D	H

[1514]

표 1의 경우 "A"는 1 내지 100 nM의 EC₅₀을 나타내고, "B"는 100 nM 초과 1 μM 이하의 EC₅₀을 나타내고, "C"는 1 μM 초과의 EC₅₀을 나타내고; "D"는 100% 이하의 E_{Max}를 나타내고, "E"는 100% 내지 500%의 E_{max}를 나타내고, "F"는 500% 초과의 E_{max}를 나타내고; "G"는 10% 내지 -10%의 % 강화를 나타내고, "H"는 -10% 미만 및 -40% 이상의 % 강화를 나타내고, "I"는 -40% 미만의 % 강화를 나타낸다.

[1516]

다른 실시양태

[1517]

청구항에서 단수표현은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 실시양태를 포함한다.

[1518]

게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한사항, 요소, 조항 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷으로 제시된 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)가 이러한 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급된 경우, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이를 실시양태가 이를 용어로 본원에 구체적으로 제시되지는 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이도록 의도되며 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 것에 유의해야 한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값들은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 범위 하한치의 단위의 1/10으로 가정할 수 있다.

[1519]

본 출원은 다양한 허여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문, 및 다른 공개물을 언급하며, 이를 모두는 본원에 참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 상충이 존재하는 경우, 본 명세서가 우선할 것

이다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 한 항 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는, 선행 기술의 존재와 관련이 있는지에 관계 없이, 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[1520] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험을 초과하지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구항에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 하기 청구항에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서, 이러한 설명의 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.