(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0016098
(43) 공개일자 2022년02월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 43/00 (2006.01) *A61K 31/58* (2021.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07J 43/003 (2013.01)
A61K 31/58 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7040463
(22) 출원일자(국제) 2020년05월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/035210
(87) 국제공개번호 WO 2020/243488
국제공개일자 2020년12월03일
(30) 우선권주장
62/855,435 2019년05월31일 미국(US)

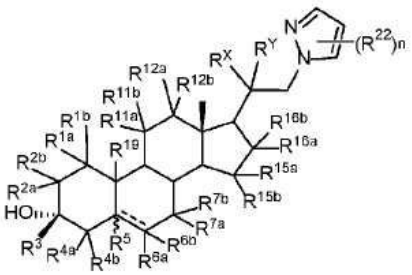
(71) 출원인
세이지 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 215
(72) 발명자
살리투로, 프란체스코 지.
미국 01752 매사추세츠주 말버러 베이커 드라이브 25
블랑코-필라도, 마리아 지저스
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 테스다 스트리트 72
모닝스타, 마셜 리
미국 01701 매사추세츠주 프레이밍햄 벨크냅 로드 655
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 **신경활성 스테로이드 및 이의 조성물**

(57) 요 약

본 명세서에서는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



(I)

식 중, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3}, R^{4a}, R^{4b}, R^{5}, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7a}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a}, R^{12b}, R^{16a}, R^{16b}, R^{19}, R^{11a}, R^{22}, R^{X}, R^{Y} 및 n은 본 명세서에 정의된다. 또한 본 명세서에서는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 예컨대, CNS-관련 장애에서 화합물을 이용하는 방법이 제공된다.

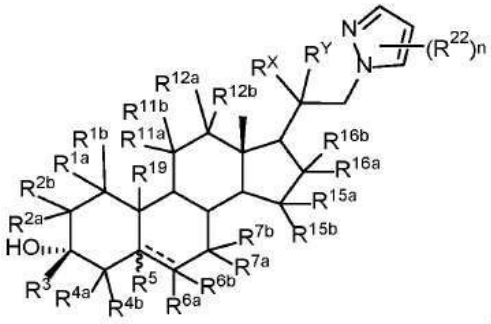
(52) CPC특허분류
A61P 25/24 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염



(I)

식 중,

------ 는 단일 또는 이중 결합을 나타내되, 이중 결합이 존재할 경우, R^{6a} 또는 R^{6b} 중 하나는 존재하지 않고 R^5는 존재하지 않으며;

R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$, 및 치환 또는 비치환 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{Q1}은 치환 또는 비치환 알킬이고;

R^Y는 할로 또는 치환 또는 비치환 알킬이거나; 또는

R^Y 및 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

R^3은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5는 수소 또는 메틸이고;

각 경우의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{GA}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 및 질소에 부착될 경우 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{GA}기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a} 및 R^{12b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, $-NO_2$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴,

치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)SR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)SR^{A1}$, $-OS(=O)_2R^{A1}$, $-OS(=O)_2OR^{A1}$, $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-SC(=O)R^{A1}$, $-SC(=O)OR^{A1}$, $-SC(=O)SR^{A1}$, $-SC(=O)N(R^{A1})_2$, $-S(=O)_2R^{A1}$, $-S(=O)_2OR^{A1}$ 또는 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 및 황에 부착될 경우 황 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{A1} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R^{6a} 및 R^{6b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, $-NO_2$, $-OH$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 및 치환 또는 비치환 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 연결되어 옥소(=O)기를 형성하고;

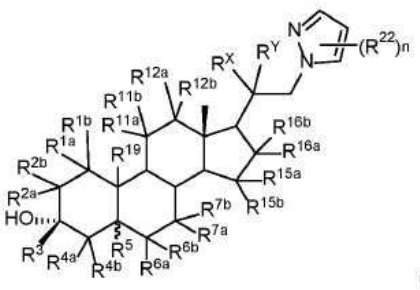
R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} 및 R^{16b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{C3}$, $-N(R^{C3})_2$, $-SR^{C3}$, $-C(=O)R^{C3}$, $-C(=O)OR^{C3}$, $-C(=O)SR^{C3}$, $-C(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)R^{C3}$, $-OC(=O)OR^{C3}$, $-OC(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)SR^{C3}$, $-OS(=O)_2R^{C3}$, $-OS(=O)_2OR^{C3}$, $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-SC(=O)R^{C3}$, $-SC(=O)OR^{C3}$, $-SC(=O)SR^{C3}$, $-SC(=O)N(R^{C3})_2$, $-S(=O)_2R^{C3}$, $-S(=O)_2OR^{C3}$ 또는 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{C3}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 및 황에 부착될 경우 황 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{C3} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

R^{19}는 수소 또는 치환 또는 비치환 알킬이고; 그리고

n은 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-a의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(I-a)

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}는 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6}알킬인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b}의 각각은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R^{1a} 및 R^{1b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되는, R^{A1}은 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^{4a} 및 R^{4b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또

는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}는 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^{7a} 및 R^{7b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬

및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11a} 및 R^{11b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^{12a} 및 R^{12b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 및 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, R^{6a} 및 R^{6b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 비치환 C_{1-6} 알킬 및 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, R^{15a} 및 R^{15b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 독립적으로 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬인, 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^{16a} 및 R^{16b}는 둘 다 수소인, 화합물.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 및 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬인, 화합물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 C_{1-3} 알콕시로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 메틸, 에틸, n-프로필, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, R^3은 메틸인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^{19}는 수소 또는 치환 또는 비치환 C_1-$_6$알킬인, 화합물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^{19}는 수소 또는 비치환 C_1-$_3$알킬인, 화합물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^{19}는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^{19}는 수소인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$, 및 치환 또는 비치환 C_1-$_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$ 및 비치환 C_1-$_3$알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Q1}은 비치환 C_1-$_6$알킬인, 화합물.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Q1}은 비치환 C_{1-3}알킬인, 화합물.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Q1}은 메틸, 에틸 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Q1}은 메틸인, 화합물.

청구항 60

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X}는 플루오로, -CN, -OH, $-OCH_3$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 61

제1항 내지 제55항 및 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R^{X}는 -OH인, 화합물.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y}는 할로 또는 비치환 C_{1-6}알킬인, 화합물.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y}는 할로 또는 비치환 C_{1-3}알킬인, 화합물.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y}는 메틸, 에틸 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y}는 메틸인, 화합물.

청구항 66

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y}는 플루오로인, 화합물.

청구항 67

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y} 및 R^{X}는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 68

제1항 내지 제53항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y} 및 R^{X}는 개재 원자와 함께 연결되어 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 69

제1항 내지 제53항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y} 및 R^{X}는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 4-원 카보사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 70

제1항 내지 제53항 및 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^{Y} 및 R^{X}는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 4-원 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 71

제70항에 있어서, 4-원 헤테로사이클릴은 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 함유하는, 화합물.

청구항 72

제71항에 있어서, R^{Y} 및 R^{x}는 함께 연결되어 옥세탄을 형성하는, 화합물.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{GA}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, -CN, 치환 또는 비치환 C_{1-3} 알킬, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴 및 $-OR^{GA}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{GA}는 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 -CN, 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 -CN인, 화합물.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1 또는 2인, 화합물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인, 화합물.

청구항 79

제1항 내지 제75항 및 제77항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 피라졸릴의 4-위치에 위치되는, 화합물.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, R^{22}는 상기 피라졸릴의 4-위치에 위치된 -CN인, 화합물.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 수소인, 화합물.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a}, R^{12b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} 및 R^{16b}는 수소인, 화합물.

청구항 83

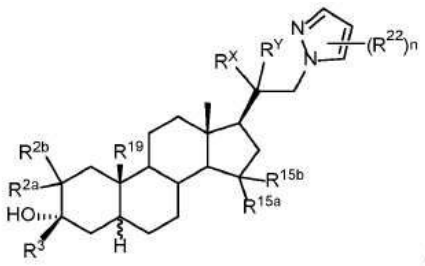
제82항에 있어서, n은 1이고, R^{22}는 -CN이고, R^5는 수소이고 그리고 R^{19}는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 84

제82항 또는 제83항에 있어서, n은 1이고, R^{22}는 -CN이고, R^5는 수소이고 그리고 R^{19}는 수소인, 화합물.

청구항 85

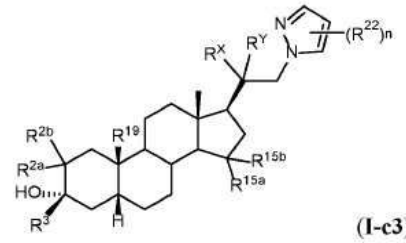
제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-b1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



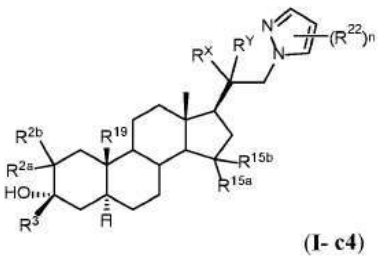
(I-b1)

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-c3 또는 화학식 I-c4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



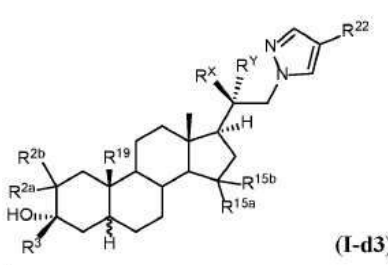
(I-c3),



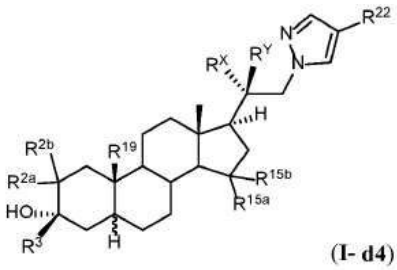
(I- c4)

청구항 87

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-d3 또는 화학식 I-d4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



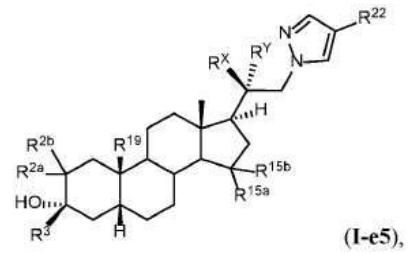
(I-d3),



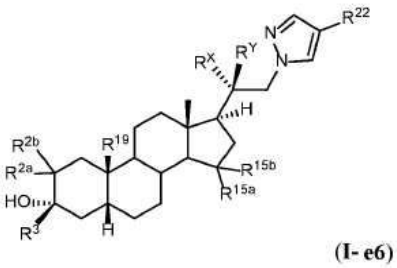
(I- d4)

청구항 88

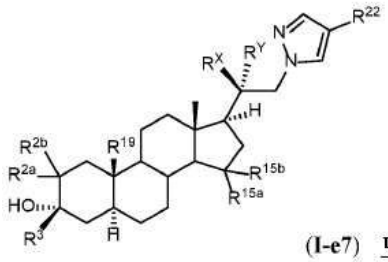
제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-e5, 화학식 I-e6, 화학식 I-e7 또는 화학식 I-e8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



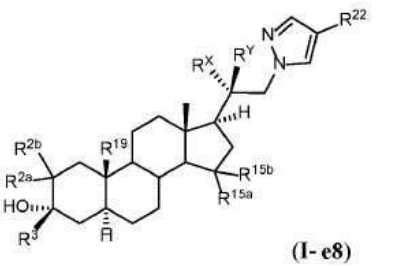
(I-e5),



(I-e6)



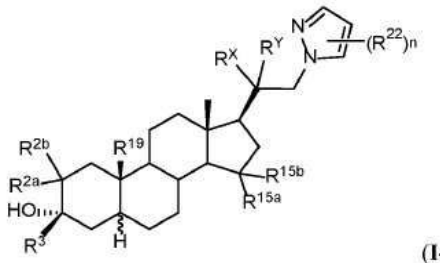
(I-e7) 또는



(I-e8)

청구항 89

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ib1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



(I-Ib1)

식 중, R^{22}는 CN이고;

n은 1이고;

R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

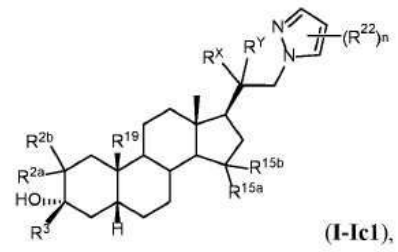
R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

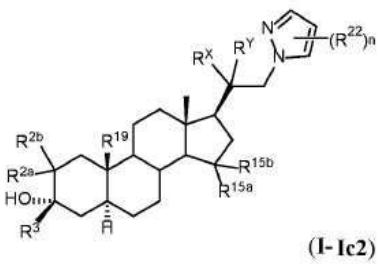
R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

R^{X} 및 R^{Y}는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 90

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ic1 또는 화학식 I-Ic2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:


(I-Ic1),


(I-Ic2)

식 중, R^{22}는 CN이고;

n은 1이고;

R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

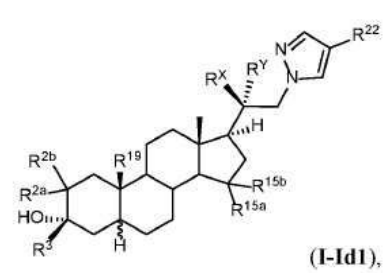
R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

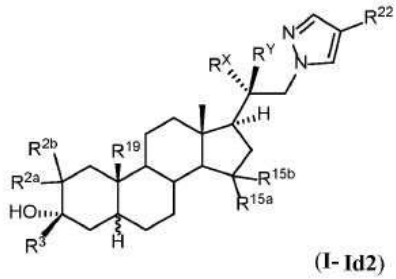
R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

R^{X} 및 R^{Y}는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 91

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Id1 또는 화학식 I-Id2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:


(I-Id1),


(I-Id2)

식 중, R^{22}는 CN이고;

R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

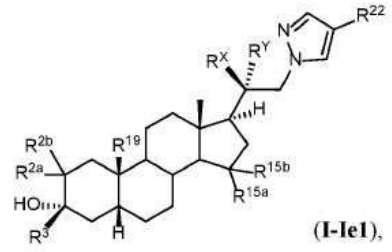
R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

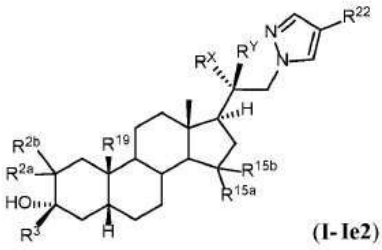
R^{X} 및 R^{Y}는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 92

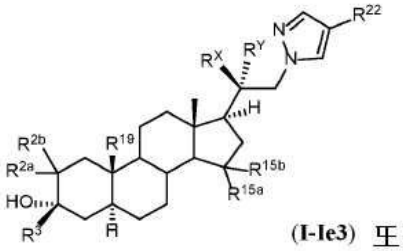
제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ie1, 화학식 I-Ie2, 화학식 I-Ie3 또는 화학식 I-Ie4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물:



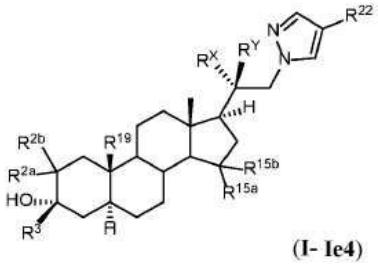
(I-Ie1),



(I-Ie2)



(I-Ie3) 또는



(I-Ie4)

식 중, R^{22}는 CN이고;

R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

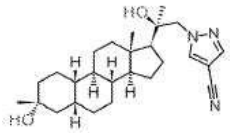
R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

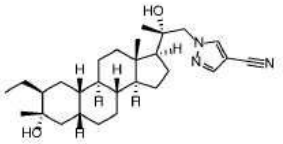
R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

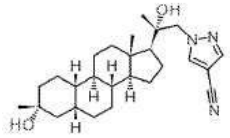
R^{X} 및 R^{Y}는 제1항에서 정의된 바와 같다.

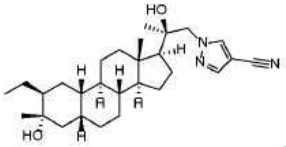
청구항 93

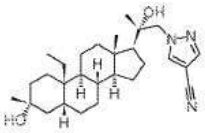
제1항에 있어서, 상기 화합물은,

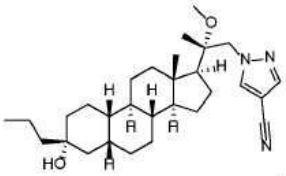

,

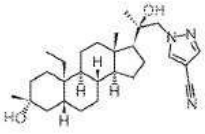

,

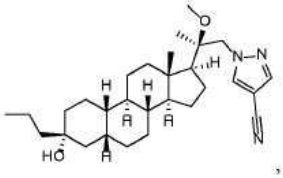

,

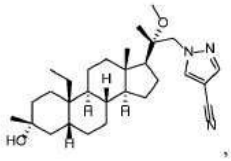

,


,

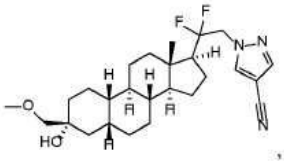

,


,

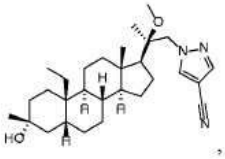

.



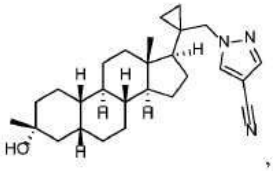
,



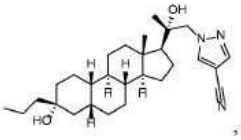
,



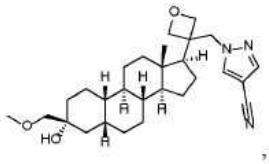
,



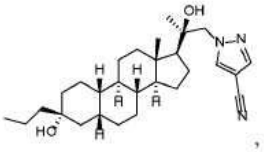
,



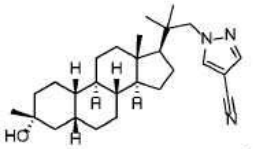
,



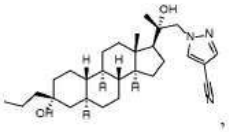
,



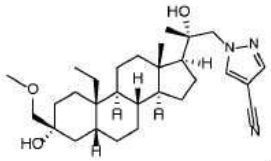
,



,



,



,

,

,

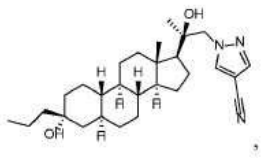
,

,

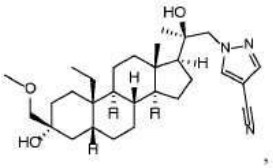
,

,

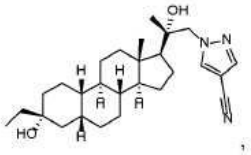
,



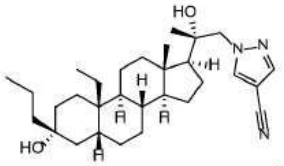
,



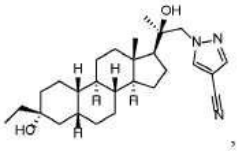
,



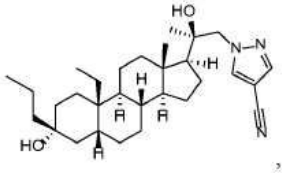
,



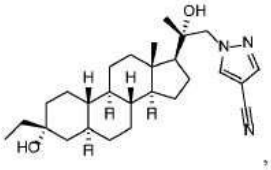
,



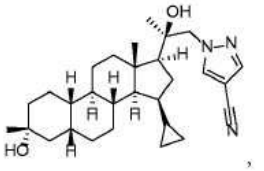
,



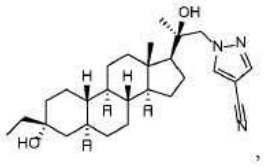
,



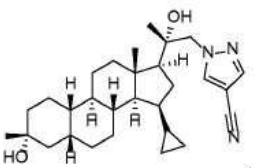
,



,



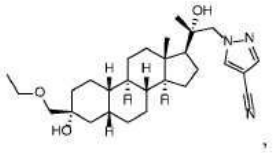
,



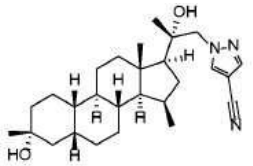
,

,

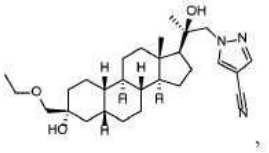
,



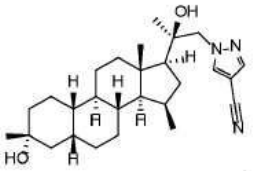
,



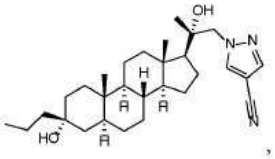
,



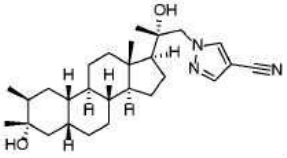
,



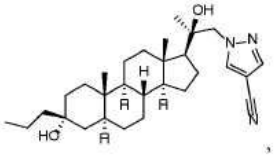
,



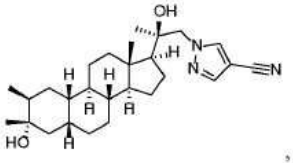
,



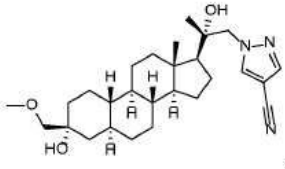
,



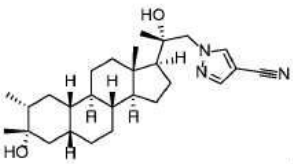
,



,



,



.

,

,

,

,

,

,

,

,

,

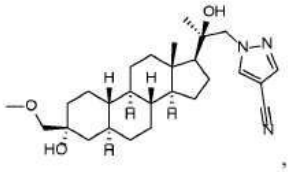
,

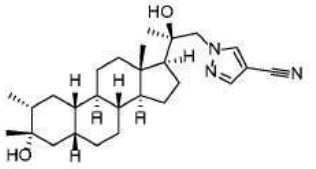
,

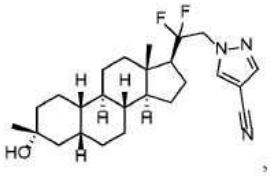
,

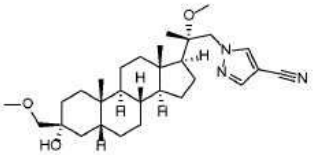
,

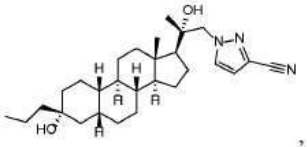
,

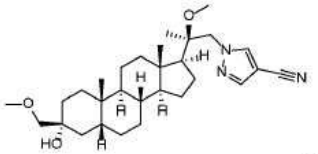

,

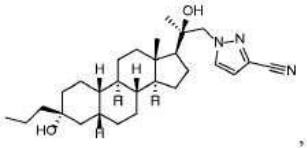

,

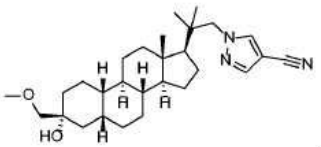

,

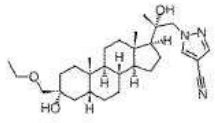

,


,

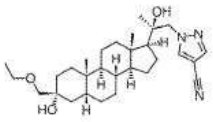
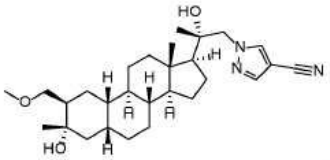
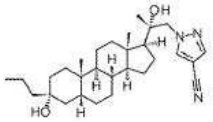
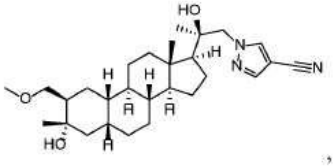
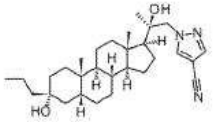
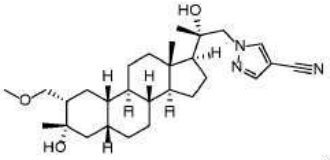
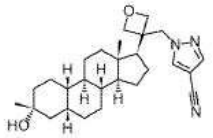
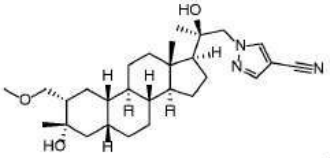
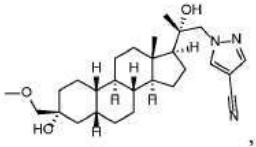
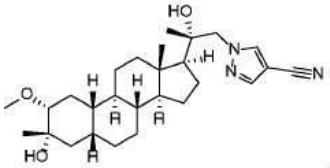
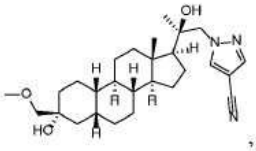
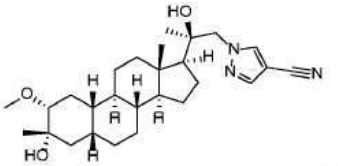
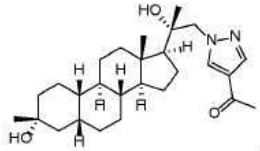
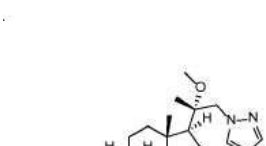
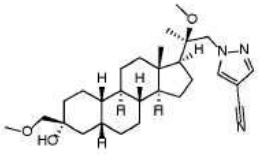

,


,


,


,


.


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 95

$GABA_A$ 수용체의 조절을 필요로 하는 대상체에서 상기 수용체를 조절하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제94항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 96

CNS-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제94항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 상기 CNS-관련 장애는 수면 장애, 기분 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 이명 또는 간질 지속상태인, 방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 상기 CNS-관련 장애는 기분 장애인, 방법.

청구항 99

제98항에 있어서, 상기 기분 장애는 우울증인, 방법.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 우울증은 산후 우울증인, 방법.

청구항 101

제96항에 있어서, 상기 CNS-관련 장애는 주요 우울 장애인, 방법.

청구항 102

제101항에 있어서, 상기 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애인, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, 상기 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애인, 방법.

청구항 104

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항의 화합물 및 연속 희석제(serial diluent)를 포함하는 고체 조성물을 포함하는 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2019년 5월 31일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/855,435호의 유익을 주장하며, 이 기초출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 뇌 흥분성은 혼수상태로부터 경련에 이르는 연속체인 동물의 각성 수준으로서 정의되며, 각종 신경전달물질에

의해 조절된다. 일반적으로, 신경전달물질은 뉴런 막을 가로지르는 이온의 전도도를 조절하는 것을 담당한다. 휴지 시, 뉴런 막은 대략 -70㎷의 전위(또는 막 전압)를 가지며, 세포 내부는 세포 외부에 대해서 음성이다. 전위(전압)는 뉴런 반투과성 막을 가로지르는 이온(K^+, Na^+, Cl^-, 유기 음이온) 균형의 결과이다. 신경전달물질은 시냅스전 소포에 축적되고, 뉴런 활동 전위의 영향 하에 방출된다. 시냅스 간극으로 방출되는 경우, 흥분성 화학 전달물질, 예컨대, 아세틸콜린은 막 탈분극(전위 변화가 -70㎷로부터 -50㎷로 일어남)을 유발할 것이다. 이러한 효과는 아세틸콜린에 의해 자극되는 시냅스후 니코틴성 수용체에 의해 매개되어, Na^+ 이온에 대한 막 투과성을 증가시킨다. 저감된 막 전위는 시냅스후 활동 전위의 형태로 뉴런 흥분성을 자극한다.

[0004] GABA 수용체 복합체(GRC)의 경우에, 뇌 흥분성에 대한 효과는 신경전달물질인 γ-아미노부티르산(GABA)에 의해 매개된다. 뇌 내 뉴런의 최대 40%가 신경전달물질로서 GABA를 사용하기 때문에, GABA는 전체 뇌 흥분성에 대해 막대한 영향을 미친다. GABA는 뉴런 막을 가로지르는 클로라이드 이온의 전도도를 조절함으로써 개별 뉴런의 흥분성을 조절한다. GABA는 GRC 상의 그의 인식 부위와 상호작용하여, 클로라이드 이온이 GRC의 전기화학 구배 하에 세포 내로 유동하는 것을 용이하게 한다. 이러한 음이온의 수준의 세포내 증가는 막 전위의 과분극을 유발하여 뉴런이 흥분 유입에 덜 민감하도록 한다(즉, 저감된 뉴런 흥분성). 다시 말해서, 뉴런에서의 클로라이드 이온 농도가 높을수록, 뇌 흥분성 및 각성 수준이 낮아진다.

[0005] GRC는 불안, 발작 활동 및 진정의 매개를 담당하는 것으로 널리 알려져 있다. 따라서, GABA 및 GABA처럼 작용하거나 또는 GABA의 효과를 용이하게 하는 약물(예를 들어, 치료적 유용한 바비투레이트 및 벤조디아제핀(BZ), 예컨대, Valium®)은 GRC 상의 특정 조절 부위와의 상호작용에 의해 치료적 유용한 효과를 생성한다. 축적된 증거는 이제 벤조디아제핀 및 바비투레이트 결합 부위 이외에도, GRC가 신경활성 스테로이드에 대해 특유한 부위를 함유한다는 것을 나타내었다. 예컨대, 문헌[Lan, N. C. *et al., Neurochem. Res.* (1991) 16:347-356]을 참조한다.

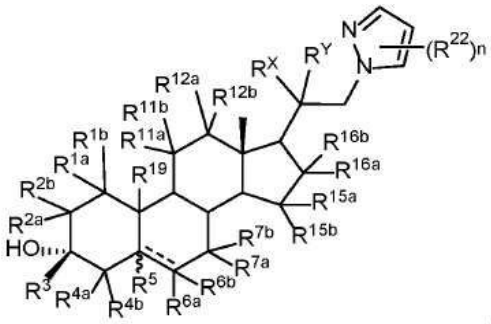
[0006] 신경활성 스테로이드는 내생적으로 발생할 수 있다. 가장 강력한 내인성 신경활성 스테로이드는 각각 호르몬 스테로이드인 프로게스테론 및 데옥시코르티코스테론의 대사산물인, 3α-하이드록시-5-환원된 프레그난-20-온 및 3α-21-다이하이드록시-5-환원된 프레그난-20-온이다. 이들 스테로이드 대사산물이 뇌 흥분성을 변화시키는 능력은 1986년에 인정되었다(Majewska, M. D. *et al., Science* 232: 1004-1007 (1986); Harrison, N. L. *et al., J Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346-353 (1987)).

[0007] 뇌 흥분성에 대한 조절제뿐만 아니라, CNS-관련 질환의 예방 및 치료를 위한 제제로서 작용하는 신규하고 개선된 신경활성 화합물이 필요로 된다. 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물 및 방법은 이러한 목적에 관한 것이다.

발명의 내용

[0008] 본 명세서에서는 예를 들어 GABA 조절제로서 작용하도록 설계된 화합물이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 이러한 화합물은 CNS-관련 장애를 치료하기 위한 치료제로서 유용한 것으로 상정된다.

[0009] 일 양상에서, 본 명세서에서는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



(I)

[0010]

[0011] 식 중,

[0012] ------ 는 단일 또는 이중 결합을 나타내되, 이중 결합이 존재할 경우, R^{6a} 또는 R^{6b} 중 하나는 존재하지 않고 R^5는 존재하지 않으며;

[0013] R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$, 및 치환 또는 비치환 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{Q1}은 치환 또는 비치

환 알킬이고;

[0014] R^Y는 할로 또는 치환 또는 비치환 알킬이거나; 또는

[0015] R^Y 및 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0016] R^3은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R^5는 수소 또는 메틸이고;

[0018] 각 경우의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{GA}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알케닐, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 및 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 또는 2개의 R^{GA} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0019] R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a} 및 R^{12b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, $-NO_2$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)SR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)SR^{A1}$, $-OS(=O)_2R^{A1}$, $-OS(=O)_2OR^{A1}$, $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-SC(=O)R^{A1}$, $-SC(=O)OR^{A1}$, $-SC(=O)SR^{A1}$, $-SC(=O)N(R^{A1})_2$, $-S(=O)_2R^{A1}$, $-S(=O)_2OR^{A1}$ 또는 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알케닐, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 및 황에 부착될 경우 황 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{A1} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0020] R^{6a} 및 R^{6b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, $-NO_2$, -OH, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 및 치환 또는 비치환 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 연결되어 옥소(=O)기를 형성하고;

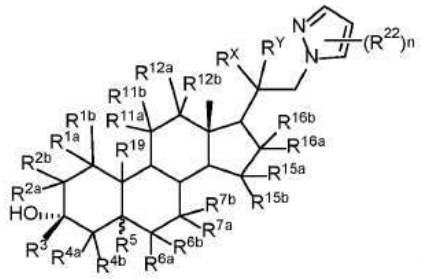
[0021] R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} 및 R^{16b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환

또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{C3}$, $-N(R^{C3})_2$, $-SR^{C3}$, $-C(=O)R^{C3}$, $-C(=O)OR^{C3}$, $-C(=O)SR^{C3}$, $-C(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)R^{C3}$, $-OC(=O)OR^{C3}$, $-OC(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)SR^{C3}$, $-OS(=O)_2R^{C3}$, $-OS(=O)_2OR^{C3}$, $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-SC(=O)R^{C3}$, $-SC(=O)OR^{C3}$, $-SC(=O)SR^{C3}$, $-SC(=O)N(R^{C3})_2$, $-S(=O)_2R^{C3}$, $-S(=O)_2OR^{C3}$ 또는 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 각 경우의 R^{C3}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알케닐, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 및 황에 부착될 경우 황 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{C3}기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0022] R^{19}는 수소 또는 치환 또는 비치환 알킬이고; 그리고

[0023] n은 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

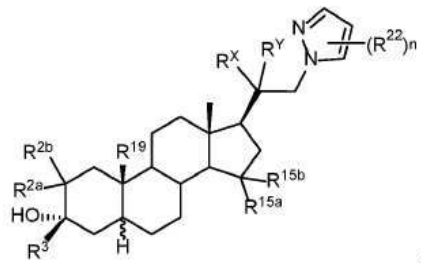
[0024] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-a의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0025] 

(I-a)

[0026] 여기서 변수는 위에서 정의된 바와 같다.

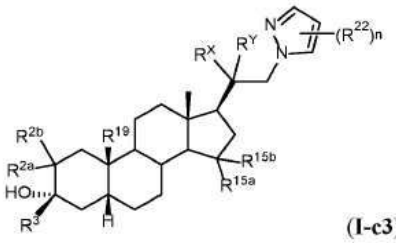
[0027] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-b1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0028] 

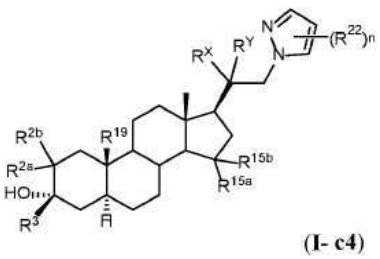
(I-b1)

[0029] 여기서 변수는 위에서 정의된 바와 같다.

[0030] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-c3 또는 화학식 I-c4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0031] 

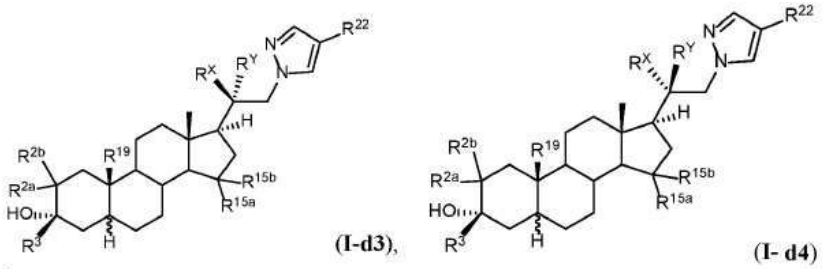
(I-c3),



(I- c4)

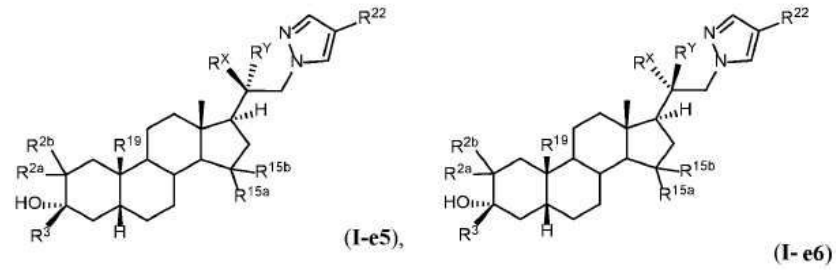
[0032] 여기서 변수는 위에서 정의된 바와 같다.

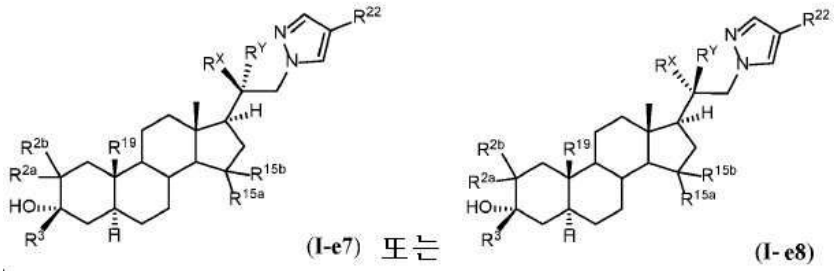
[0033] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-d3 또는 화학식 I-d4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0034] 
(I-d3), (I- d4)

[0035] 여기서 변수는 위에서 정의된 바와 같다.

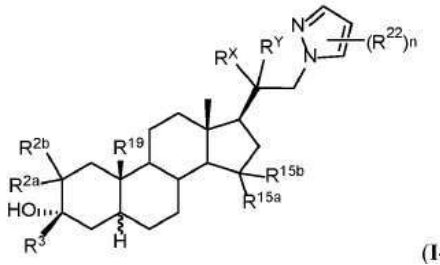
[0036] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-e5, 화학식 I-e6, 화학식 I-e7 또는 화학식 I-e8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0037] 
(I-e5), (I- e6)

[0038] 
(I-e7) 또는 (I- e8)

[0039] 여기서 변수는 위에서 정의된 바와 같다.

[0040] 소정의 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ib1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0041] 
(I-Ib1)

[0042] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0043] n은 1이고;

[0044] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

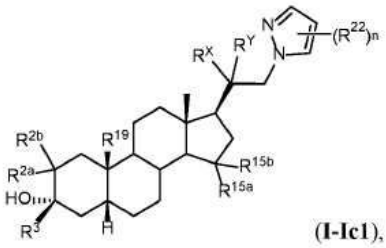
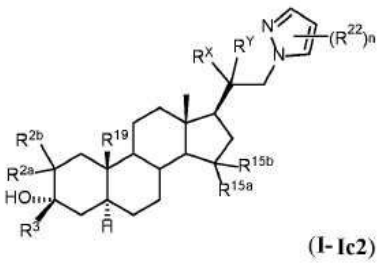
[0045] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0046] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0048] 및 R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0049] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ic1 또는 화학식 I-Ic2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0050] 
(I-Ic1),

(I-Ic2)

[0051] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0052] n은 1이고;

[0053] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

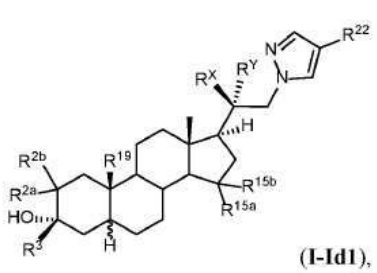
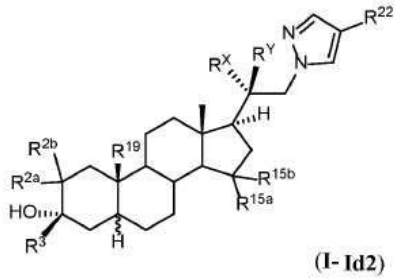
[0054] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0055] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$, 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0057] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0058] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Id1 또는 화학식 I-Id2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0059] 
(I-Id1),

(I-Id2)

[0060] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0061] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

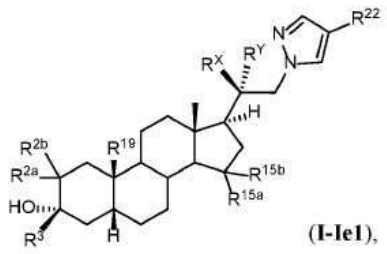
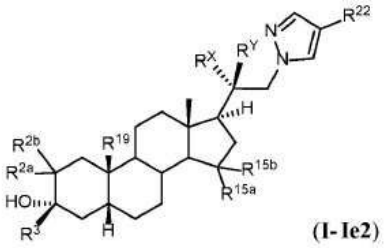
[0062] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

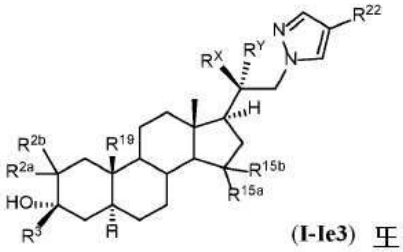
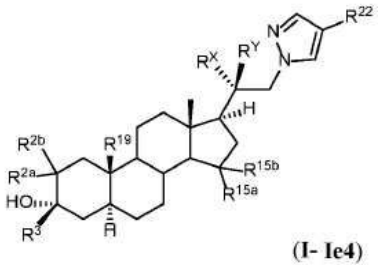
[0063] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0064] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0065] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0066] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ie1, 화학식 I-Ie2, 화학식 I-Ie3 또는 화학식 I-Ie4의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0067] 
(I-Ie1),

(I-Ie2)

[0068] 
(I-Ie3) 또는

(I-Ie4)

[0069] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0070] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0071] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0072] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0073] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0074] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0075] 일 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0076] 일 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물 중에 유효량으로 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 치료적 유효량으로 제공된다.

[0077] 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법은, 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 수면 장애, 기분 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 이명, 또는 간질 지속상태이다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 우울증이다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 산후 우울증이다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

[0078] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 본 명세서에서 표 1에 식별된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0079] 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은, 소정의 실시형태에서, GABA 조절제로서 작용하여, 예컨대, 양성 또는 음성 방식으로 $GABA_A$ 수용체에 영향을 미친다. 중추신경계(CNS)의 흥분성의 조정제로서, $GABA_A$ 수용체를 조절하는 그의 능력에 의해 매개되므로, 이러한 화합물은 CNS-활성을 가질 것으로 예상된다.

[0080] 따라서, 또 다른 양상에서, CNS-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 수면 장애, 기분 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 이명, 또는 간질 지속상태이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 우울증이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 산후 우울증. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 경구, 피하, 정맥내 또는 근육내로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 경구 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 만성적으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 연속적으로, 예컨대, 연속 정맥내 주입에 의해 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 명세서에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은, 예를 들어, GABAA 수용체 조절제로서 작용하도록 설계된, 화합물을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 이러한 화합물은 CNS-관련 장애(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 장애, 예를 들어, 우울증, 예컨대, 산후 우울증 또는 주요 우울 장애)를 치료하기 위한 치료제로서 유용하도록 계획된다.

[0082] **정의**

[0083] *화학적 정의*

[0084] 구체적 작용기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 원소의 주기율표, CAS 버전, 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.](표지 안쪽면)에 따라서 확인되고, 구체적 작용기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리뿐만 아니라, 구체적 작용성 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.

[0085] 이성질체, 예컨대, 입체이성질체는, 카이럴 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 카이럴 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당업계의 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 본 명세서에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서 그리고 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.

[0086] "입체이성질체": 또한 동일한 분자식을 갖지만 이들의 원자의 속성 또는 결합 순서 또는 이들의 원자의 공간 배열이 상이한 화합물이 "이성질체"라 지칭되는 것은 이해되어야 한다. 이들의 원자의 공간 배열을 달리하는 이성질체는 "입체이성질체"라 지칭된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"라 지칭되고 서로 비중첩성의 거울상인 것은 "거울상이성질체"라 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어, 이것이 4개의 상이한 기에 결합되어, 한쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 이의 비대칭 중심의 절대 입체배치를 특징으로 하고 칸 앤 프렐로그(Cahn and Prelog)의 R- 및 S-우선순위 규칙에 의해, 또는 분자가 편광광의 평면을 회전하고 우회전성 또는 좌회전성으로서(즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지칭되는 방식에 의해 기술된다. 카이럴 화합물은 개별적인 거울상이성질체로서 또는 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 균등 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"이라 불린다.

[0087] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 순수한 거울상이성질체 화합물에는 해당 화합물의 다른 거울상이성질체 또는 입체이성질체가 실질적으로 존재하지 않는다(즉, 거울상이성질체 과잉). 다시 말해서, 화합물의 "S" 형태에는 화합물의 "R" 형태가 실질적으로 존재하지 않고, 따라서 "R" 형태의 거울상이성질체 과잉이다. 용어 "거울상이성질체적으로 순수한" 또는 "순수한 거울상이성질체"는 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초

과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과 또는 99.9 중량% 초과의 거울상이성질체를 포함하는 것을 나타낸다. 소정의 실시형태에서, 중량은 화합물의 모든 거울상이성질체 또는 입체이성질체의 총 중량에 기초한다.

[0088] 본 명세서에서 제공된 조성물에서, 거울상이성질체적으로 순수한 화합물은 다른 활성 또는 비활성 성분으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 R-위치/중심/탄소 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 조성물에서의 거울상이성질체적으로 순수한 R-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량% R-화합물 및 최대 약 5 중량% S-화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 90% 부형제 및 약 10% 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 조성물에서의 거울상이성질체적으로 순수한 S-화합물은, 예를 들어, 화합물의 총 중량을 기준으로 적어도 약 95 중량%의 S-화합물 및 최대 약 5 중량%의 R-화합물을 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 활성 성분은 부형제 또는 담체가 거의 또는 전혀 없이 제형화될 수 있다.

[0089] 용어 "부분입체이성질체으로 순수한"은 화합물이 75 중량% 초과, 80 중량% 초과, 85 중량% 초과, 90 중량% 초과, 91 중량% 초과, 92 중량% 초과, 93 중량% 초과, 94 중량% 초과, 95 중량% 초과, 96 중량% 초과, 97 중량% 초과, 98 중량% 초과, 98.5 중량% 초과, 99 중량% 초과, 99.2 중량% 초과, 99.5 중량% 초과, 99.6 중량% 초과, 99.7 중량% 초과, 99.8 중량% 초과 또는 99.9 중량% 초과의 단일 부분입체이성질체를 포함하는 것을 나타낸다. 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 순도를 결정하는 방법은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다. 부분입체이성질체 순도는 화합물과 그의 부분입체이성질체 사이를 정량적으로 구별할 수 있는 임의의 분석 방법, 예컨대, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정될 수 있다.

[0090] 단수 표현은 본 명세서에서 해당 표현의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 예로서, "유사체"는 1종의 유사체 또는 1종 초과의 유사체를 의미한다.

[0091] 값의 범위가 열거되는 경우에, 이는 범위 내의 각각의 값 및 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_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} 및 C_{5-6} 알킬을 포괄한다.

[0092] 하기 용어는 하기에 제시된 의미를 갖도록 의도되고, 본 발명의 설명 및 의도된 범주를 이해하는데 있어서 유용하다.

[0093] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다("C_{1-20} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-12} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 10 탄소 원자("C_{1-10} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-9} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-8} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-7} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-6} 알킬", 본 명세서에서 "저급 알킬"이라고도 지칭됨). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-5} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-4} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-3} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_{1-2} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 1개의 탄소 원자를 갖는다("C_1 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알킬"). C_{1-6} 알킬기의 예는 메틸(C_1), 에틸(C_2), n-프로필(C_3), 아이소프로필(C_3), n-부틸(C_4), tert-부틸(C_4), sec-부틸(C_4), 아이소-부틸(C_4), n-펜틸(C_5), 3-펜탄일(C_5), 아밀(C_5), 네오펜틸(C_5), 3-메틸-2-부탄일(C_5), 3차 아밀(C_5) 및 n-헥실(C_6)을 포함한다. 알킬기의 추가의 예는 n-헵틸(C_7), n-옥틸(C_8) 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 알킬기는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 즉, 비치환되거나("비치환 알킬") 또는 1개 이상의 치환체; 예컨대, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환된다("치환된 알킬"). 소정의 실시형태에서, 알

킬기는 비치환 C_{1-10} 알킬(예컨대, $-CH_3$)이다. 소정의 실시형태에서, 알킬기는 치환된 C_{1-10} 알킬이다. 통상의 알킬 약어는 Me($-CH_3$), Et($-CH_2CH_3$), iPr($-CH(CH_3)_2$), nPr($-CH_2CH_2CH_3$), n-Bu($-CH_2CH_2CH_2CH_3$) 또는 i-Bu($-CH_2CH(CH_3)_2$)를 포함한다.

[0094] "알킬렌"은, 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하고 치환 또는 비치환될 수 있는 알킬기를 지칭한다. 비치환 알킬렌기는, 메틸렌($-CH_2-$), 에틸렌($-CH_2CH_2-$), 프로필렌($-CH_2CH_2CH_2-$), 부틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 펜틸렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 헥실렌($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 치환된, 예컨대, 1개 이상의 알킬 (메틸)기로 치환된 알킬렌기는, 치환된 메틸렌($-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$), 치환된 에틸렌($-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$), 치환된 프로필렌($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$) 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 알킬렌기에 대해서 탄소의 범위 또는 수가 제공되는 경우, 그 범위 또는 수는 선형 탄소 2가 사슬에서 탄소의 범위 또는 수를 지칭하는 것이 이해된다. 알킬렌기는 본 명세서에 기재된 바와 같은 1개 이상의 치환체로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[0095] "알케일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합), 및 선택적으로 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분기형 탄화수소기의 라디칼("C_{2-20} 알케일")을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 알케일은 어떠한 삼중 결합도 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알케일"). 몇몇 실시형태에서, 알케일기는 2개의 탄소 원자를 갖는다("C_2 알케일"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대, 2-부텐일) 또는 말단(예컨대, 1-부텐일)에 있을 수 있다. C_{2-4} 알케일기의 예는 에텐일(C_2), 1-프로펜일(C_3), 2-프로펜일(C_3), 1-부텐일(C_4), 2-부텐일(C_4), 부타다이엔일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알케일기의 예는 상기 C_{2-4} 알케일기뿐만 아니라 펜텐일(C_5), 펜타다이엔일(C_5), 헥센일(C_6) 등을 포함한다. 알케일의 추가의 예는 헵텐일(C_7), 옥텐일(C_8), 옥타트라이엔일(C_8) 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 알케일기는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 즉, 비치환되거나("비치환 알케일") 또는 1개 이상의 치환체, 예컨대, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환된다("치환된 알케일"). 소정의 실시형태에서, 알케일기는 비치환 C_{2-10} 알케일이다. 소정의 실시형태에서, 알케일기는 치환된 C_{2-10} 알케일이다.

[0096] "알킨일"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합), 및 선택적으로 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소기의 라디칼("C_{2-20} 알킨일")을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 알킨일은 어떠한 이중 결합도 포함하지 않는다. 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-10} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-9} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-8} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-7} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-6} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-5} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-4} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다("C_{2-3} 알킨일"). 몇몇 실시형태에서, 알킨일기는 2개의 탄소 원자("C_2 알킨일"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부에(예컨대, 2-부틴일) 또는 말단에(예컨대, 1-부틴일) 있을 수 있다. C_{2-4} 알

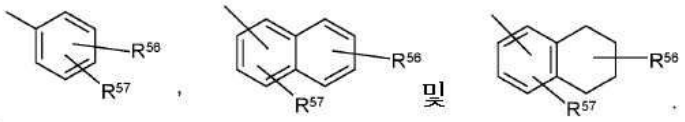
킨일기의 예는, 제한 없이, 에틴일(C_2), 1-프로핀일(C_3), 2-프로핀일(C_3), 1-부틴일(C_4), 2-부틴일(C_4) 등을 포함한다. C_{2-6} 알켄일기의 예는 상기 C_{2-4} 알킨일기뿐만 아니라 펜틴일(C_5), 헥신일(C_6) 등을 포함한다. 알킨일의 추가의 예는 헵틴일(C_7), 옥틴일(C_8) 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 알킨일기는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 즉, 비치환되거나("비치환 알킨일") 또는 1개 이상의 치환체; 예컨대, 1 내지 5개의 치환체, 1 내지 3개의 치환체, 또는 1개의 치환체로 치환된다("치환된 알킨일"). 소정의 실시형태에서, 알킨일기는 비치환 C_{2-10} 알킨일이다. 소정의 실시형태에서, 알킨일기는 치환된 C_{2-10} 알킨일이다.

[0097] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "헤테로알킬"은, 모 사슬 내에 1개 이상의(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의) 헤테로원자(예컨대, 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 인)를 더 포함하되, 모 탄소 사슬 내에서 인접한 탄소 원자 사이에 1개 이상의 헤테로원자가 삽입되고/되거나 탄소 원자와 모 분자 사이에, 즉, 부착점 사이에 하나 이상의 헤테로원자가 삽입되는, 본 명세서에서 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-10} 알킬")를 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-9} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-8} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-7} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-6} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-5} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-4} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{1-3} 알킬")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1 헤테로원자 ("헤테로C_{1-2} 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 1개의 탄소 원자 및 1 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_1 알킬"). 몇몇 실시형태에서, 헤테로알킬기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2 헤테로원자를 갖는 포화기("헤테로C_{2-6} 알킬")이다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 헤테로알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로알킬"). 소정의 실시형태에서, 헤테로알킬기는 비치환된 헤테로C_{1-10} 알킬이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로알킬기는 치환된 헤테로C_{1-10} 알킬이다.

[0098] "아릴"은, 방향족 고리계에 제공되는 6 내지 14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 단환식 또는 다환식(예컨대, 이환식 또는 삼환식) 4n+2 방향족 고리계(예컨대, 환식 어레이에서 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼("C_{6-14} 아릴")을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_6 아릴"; 예컨대, 페닐). 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{10} 아릴"; 예컨대, 나프틸, 예컨대, 1-나프틸 및 2-나프틸). 몇몇 실시형태에서, 아릴기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{14} 아릴"; 예컨대, 안트라실). "아릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 기와 접합되고 라디칼 또는 접합점이 아릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하며, 이러한 예에서, 탄소 원자의 수는 계속해서 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 지칭한다. 전형적인 아릴기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-다이엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트라이페닐렌 및 트라이나프탈렌을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 아릴기는 페닐, 나프틸, 인덴일 및 테트라하이드로나프틸로부터 유래되는 기를 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 아릴기는 독립적으로 선택적으로 치환된, 즉, 비치환된("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 아릴"). 소정의 실시형태에서, 아릴기는 비치환 C_{6-14} 아릴이다. 소정의 실시형태에서, 아릴기는 치환된 C_{6-14} 아릴이다.

[0099] 소정의 실시형태에서, 아릴기는 할로, C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬, 사이아노, 하이드록시, C_1-C_8 알콕시 및 아미노로부터 선택된 기 중 1개 이상으로 치환된다.

[0100] 대표적인 치환된 아릴의 예는 하기를 포함한다:

[0101] 

[0102] 여기서 R^{56} 및 R^{57} 중 하나는 수소일 수 있고, 적어도 R^{56} 및 R^{57} 중 적어도 하나는 각각 독립적으로 C_1-C_8 알킬, C_1-C_8 할로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, 알카노일, C_1-C_8 알콕시, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, $NR^{58}COR^{59}$, $NR^{58}SOR^{59}$ $NR^{58}SO_2R^{59}$, COO알킬, COO아릴, $CONR^{58}R^{59}$, $CONR^{58}OR^{59}$, $NR^{58}R^{59}$, $SO_2NR^{58}R^{59}$, S-알킬, SO알킬, SO_2알킬, S아릴, SO아릴, SO_2아릴로부터 선택되거나; 또는 R^{56}과 R^{57}은 연결되어, N, O 또는 S의 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 5 내지 8개의 원자의 환식 고리(포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다. R^{60} 및 R^{61}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_1-C_4 할로알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, 또는 치환된 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0103] "접합된 아릴"은 제2 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 또는 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리와 공통으로 고리 탄소 중 2개를 갖는 아릴을 지칭한다.

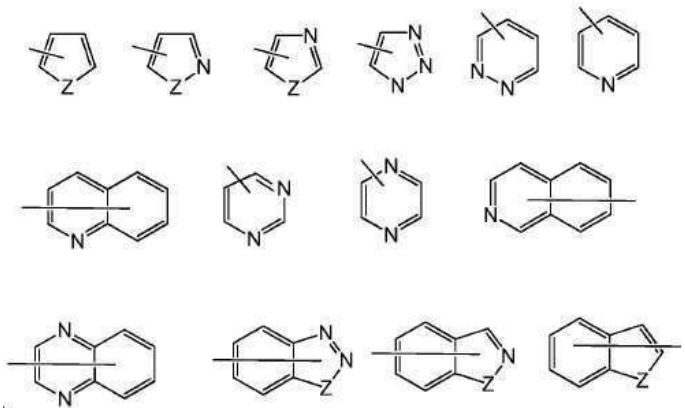
[0104] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖고 여기서 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 (예컨대, 환식 어레이에서 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 갖는) 5-10 원 단환식 또는 이환식 4n+2 방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다("5-10 원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴기에서, 부착점은, 원자가가 허용되므로 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 이환식 고리계는 하나 또는 두 개의 고리에서 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 기와 접합되고 그 부착점이 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 고리 구성원의 수가 계속해서 헤테로아릴 고리 시스템 내의 고리 구성원의 수를 지칭하는 고리계를 포함한다. "헤테로아릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴기와 접합되고 그 부착점이 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있고, 이러한 예에서, 고리 구성원의 수는 접합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리 구성원의 수를 지칭하는 고리계를 포함한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 이환식 헤테로아릴기(예컨대, 인돌릴, 퀴놀린일, 카바졸릴 등) 부착점은 고리, 즉, 헤테로원자를 보유하는 고리(예컨대, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0105] 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는, 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 여기서 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5-10 원 방향족 고리계이다("5-10 원 헤테로아릴"). 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는, 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 여기서 각각의 헤테로원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5-8 원 방향족 고리계이다("5-8 원 헤테로아릴"). 몇몇 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공되는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 여기서 각각의 헤테로원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5-6 원 방향족 고리계이다("5-6 원 헤테로아릴"). 몇몇 실시형태에서, 5-6 원 헤테로아릴은, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 5-6 원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴기는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 즉, 비치환되거나("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로아릴"). 소정의 실시형태에서, 헤테로아릴기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로아릴기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0106] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피롤릴, 퓨란일 및 티오페닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 아이소옥사졸릴, 티아졸릴 및 아이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로

아릴기는, 제한 없이, 트라이아졸릴, 옥사다이아졸릴 및 티아다이아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피리딘일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 피리다진일, 피리미딘일 및 피리다진일을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 각각 트라이진일 및 테트라진일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴기는, 제한 없이, 아제핀일, 옥세핀일 및 티에핀일을 포함한다. 예시적인 5,6-이환식 헤테로아릴기는, 제한 없이, 인돌릴, 아이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트라이아졸릴, 벤조티오페닐, 아이소벤조티오페닐, 벤조퓨란일, 벤조아이소퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 벤즈옥사다이아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈아이소티아졸릴, 벤즈티아다이아졸릴, 인돌리진일 및 퓨린일을 포함한다. 예시적인 6,6-이환식 헤테로아릴기는, 제한 없이, 나프트리딘일, 프테리딘일, 퀴놀린일, 아이소퀴놀린일, 신놀린일, 퀴녹살린일 프탈라진일 및 퀴나졸린일을 포함한다.

[0107] 대표적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:

[0108] 

[0109] 여기서 각각의 Z는 카보닐, N, NR^{65}, O 및 S로부터 선택되고; 그리고 R^{65}는 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 및 5-10 원 헤테로아릴이다.

[0110] "카보사이클릴" 또는 "카보사이클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자("C_{3-10} 카보사이클릴") 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 환식 탄화수소기의 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 카보사이클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-8} 카보사이클릴"). 몇몇 실시형태에서, 카보사이클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 카보사이클릴"). 몇몇 실시형태에서, 카보사이클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 카보사이클릴"). 몇몇 실시형태에서, 카보사이클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 카보사이클릴"). 예시적인 C_{3-6} 카보사이클릴 기는, 제한 없이, 사이클로프로필(C_3), 사이클로프로펜일(C_3), 사이클로부틸(C_4), 사이클로부텐일(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜텐일(C_5), 사이클로헥(C_6), 사이클로헥센일(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-8} 카보사이클릴 기는, 제한 없이, 상기 C_{3-6} 카보사이클릴 기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵텐일(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 사이클로옥텐일(C_8), 바이사이클로[2.2.1]헵탄일(C_7), 바이사이클로[2.2.2]옥탄일(C_8) 등을 포함한다. 예시적인 C_{3-10} 카보사이클릴 기는, 제한 없이, 상기 C_{3-8} 카보사이클릴 기뿐만 아니라 사이클로노닐(C_9), 사이클로노넨일(C_9), 사이클로데실(C_{10}), 사이클로데센일(C_{10}), 옥타하이드로-1*H*-인덴일(C_9), 데카하이드로(C_{10}), 스피로[4.5]데칸일(C_{10}) 등을 포함한다. 전술한 예들이 예시하는 바와 같이, 소정의 실시형태에서, 카보사이클릴 기는 단환식 ("단환식 카보사이클릴")이거나 또는 접합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대, 이환식 계("이환식 카보사이클릴")를 포함하고, 포화될 수 있거나 부분적으로 불포화될 수 있다. "카보사이클릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 카보사이클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 접합되고 그 부착점이 카보사이클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하며, 이러한 예에서, 탄소의 개수는 계속해서 카보사이클릴 고리계 내에의 탄소의 수를 지칭한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 카보사이클릴기는 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 즉, 비치환되거나("비치환된 카보사이클릴") 또는 1개 이상의

치환체로 치환된다("치환된 카보사이클릴"). 소정의 실시형태에서, 카보사이클릴기는 비치환 C_{3-10} 카보사이클릴이다. 소정의 실시형태에서, 카보사이클릴기는 치환된 C_{3-10} 카보사이클릴이다.

[0111] 몇몇 실시형태에서, "카보사이클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 단환식, 포화 카보사이클릴 기이다("C_{3-10} 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-8} 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{3-6} 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-6} 사이클로알킬"). 몇몇 실시형태에서, 사이클로알킬기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다("C_{5-10} 사이클로알킬"). C_{5-6} 사이클로알킬기의 예는 사이클로펜틸(C_5) 및 사이클로헥실(C_5)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. C_{3-6} 사이클로알킬기의 예는 상기 C_{5-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로프로필(C_3) 및 사이클로부틸(C_4)을 포함한다. C_{3-8} 사이클로알킬기의 예는 상기 C_{3-6} 사이클로알킬기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7) 및 사이클로옥틸(C_8)을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 각 경우의 사이클로알킬기는 독립적으로 비치환되거나("비치환 사이클로알킬") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 사이클로알킬"). 소정의 실시형태에서, 사이클로알킬기는 비치환 C_{3-10} 사이클로알킬이다. 소정의 실시형태에서, 사이클로알킬기는 치환된 C_{3-10} 사이클로알킬이다.

[0112] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭"은, 고리 탄소 원자 및 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택되는 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다("3-10 원 헤테로사이클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로사이클릴 기에서, 부착점은 가전자가 허용되는, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴 기는 단환식("단환식 헤테로사이클릴") 또는 접합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대, 이환식 계("이환식 헤테로사이클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클릴 이환식 고리계는 1개 또는 2개의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 위에서 정의된 바와 같은 복소환 고리가 1개 이상의 카보사이클릴 기와 접합되고 그 부착점이 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계, 또는 위에서 정의된 바와 같은 복소환 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴기와 접합되고 그 부착점이 헤테로사이클릴 고리 상에 있는 고리계를 포함하며, 이러한 예에서, 고리 구성원의 수는 달리 특정되지 않는 한 계속해서 고리계 내의 고리 구성원의 수를 지칭한다. 각 경우의 헤테로사이클릴은 독립적으로 선택적으로 치환되는데, 즉, 비치환되거나("비치환된 헤테로사이클릴") 또는 1개 이상의 치환체로 치환된다("치환된 헤테로사이클릴"). 소정의 실시형태에서, 헤테로사이클릴 기는 비치환된 3-10 원 헤테로사이클릴이다. 소정의 실시형태에서, 헤테로사이클릴 기는 치환된 3-10 원 헤테로사이클릴이다.

[0113] 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5-10 원 비-방향족 고리계("5-10 원 헤테로사이클릴")이되, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 독립적으로 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 여기서 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5-8 원 비-방향족 고리계("5-8 원 헤테로사이클릴")이다. 몇몇 실시형태에서, 헤테로사이클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖되, 여기서 각각의 헤테로원자가 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택되는 5-6 원 비-방향족 고리계이다("5-6 원 헤테로사이클릴"). 몇몇 실시형태에서, 5-6 원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 5-6 원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 5-6 원 헤테로사이클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0114] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 아지리딘일, 옥시란일, 티오렌일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 테트라하이드로퓨란일, 다이하이드로퓨란일, 테트라하이드로티오페닐, 다이하이드로티오페닐, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-다이온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 다이옥솔란일, 옥사설파닐, 다이설파닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 트라이아졸린일, 옥사다이아졸린일 및 티아다이아졸린일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일 및 티안일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-

원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 피페라진일, 몰폴린일, 다이티안일, 다이옥산일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이 트라이아진일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로사이클릴 기는 제한 없이, 아제판일, 옥세판일 및 티에판일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로사이클릴 기는, 제한 없이, 아조칸일, 옥세칸일 및 티오칸일을 포함한다. C_6 아릴 고리에 접합된 예시적인 5-원 헤테로사이클릴 기(5,6-이환식 복소환 고리라고도 지칭됨)는, 제한 없이, 인돌린일, 아이소인돌린일, 다이하이드로벤조퓨란일, 다이하이드로벤조티엔일, 벤즈옥사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 접합된 예시적인 6-원 헤테로사이클릴 기(본 명세서에서 6,6-이환식 복소환 고리라고도 지칭됨)는, 제한 없이, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로아이소퀴놀린일 등으로부터 선택된다.

[0115] "질소-함유 헤테로사이클릴" 기는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 비-방향족 환식 기, 예를 들어, 그러나 제한 없이, 몰폴린, 피페리딘(예컨대, 2-피페리딘일, 3-피페리딘일 및 4-피페리딘일), 피롤리딘(예컨대, 2-피롤리딘일 및 3-피롤리딘일), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸리딘, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진, 예컨대, N-메틸 피페라진을 의미한다. 특정 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0116] "헤테로"는, 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 기술하는데 사용될 경우, 화합물 또는 기 내의 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소, 또는 황 헤테로원자로 대체된 것을 의미한다. 헤테로는, 1 내지 5개, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는, 위에서 기재된 하이드로카빌기 중 임의의 것, 예컨대, 알킬, 예컨대, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 예컨대, 헤테로사이클릴, 아릴, 예컨대, 헤테로아릴, 사이클로알켄일, 예컨대, 사이클로헤테로알켄일 등에 적용될 수 있다.

[0117] "아실"은 라디칼 $-C(O)R^{20}$을 지칭하며, 여기서 R^{20}은 수소, 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴이다. "알카노일"은 R^{20}이 수소 이외의 기인 아실기이다. 대표적인 아실기는 폼일($-CHO$), 아세틸($-C(=O)CH_3$), 사이클로헥실카보닐, 사이클로헥실메틸카보닐, 벤조일($-C(=O)Ph$), 벤질카보닐($-C(=O)CH_2Ph$), $--C(O)-C_1-C_8$ 알킬, $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-C(O)-(CH_2)_t$(5-10 원 헤테로아릴), $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 사이클로알킬), 및 $-C(O)-(CH_2)_t$(4-10 원 헤테로사이클릴)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 t는 0 내지 4의 정수이다. 소정의 실시형태에서, R^{21}은, 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 아릴알킬, 5-10 원 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이되, 이들의 각각은 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환된다.

[0118] "알콕시"는, R^{29}가 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로아릴인, $-OR^{29}$ 기를 지칭한다. 특정 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시 및 1,2-다이메틸부톡시이다. 특정 알콕시기는, 즉, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알콕시이다. 추가의 특정 알콕시기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0119] 소정의 실시형태에서, R^{29}는, 아미노, 치환된 아미노, C_6-C_{10} 아릴, 아릴옥시, 카복실, 사이아노, C_3-C_{10} 사이클로알킬, 4-10 원 헤테로사이클릴, 할로겐, 5-10 원 헤테로아릴, 하이드록실, 나이트로, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티올, 알킬-S(O)-, 아릴-S(O)-, 알킬-$S(O)_2$- 및 아릴-$S(O)_2$-로 이루어진 군으로부터 선택된, 1개 이상의 치환체, 예를 들어, 1 내지 5개의 치환체, 특히 1 내지 3개의 치환체, 특별히 1개의 치환체를 갖는 기이다. 예시적인 '치환된 알콕시'기는, $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 아릴), $-O-(CH_2)_t$(5-10 원 헤테로아릴), $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$ 사이클로알킬) 및 $-O-(CH_2)_t$(4-10 원 헤테로사이클릴)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 t는 0 내지 4의 정수이고, 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴 기는, 그 자체가 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환될 수 있다. 특정의 예시적인 '치환된 알콕시'기는 $-OCF_3$, $-OCH_2CF_3$,

$-OCH_2Ph$, $-OCH_2$-사이클로프로필, $-OCH_2CH_2OH$ 및 $-OCH_2CH_2NMe_2$이다.

[0120] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0121] "옥소기"는 -C(=O)-를 지칭한다.

[0122] "치환된 아미노"는, 화학식 $-N(R^{38})_2$의 아미노기를 지칭하되, 여기서 R^{38}은 수소, 치환 또는 비치환 알킬, 치환된 또는 비치환된 알켄일, 치환된 또는 비치환된 알킨일, 치환된 또는 비치환된 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 아미노 보호기이고, R^{38} 중 적어도 하나는 수소가 아니다. 소정의 실시형태에서, 각각의 R^{38}은 독립적으로 수소, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 알켄일, C_3-C_8 알킨일, C_6-C_{10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴, 4-10 원 헤테로사이클릴, 또는 C_3-C_{10} 사이클로알킬; 또는 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_1-C_8 알킬; 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_3-C_8 알켄일; 할로 또는 하이드록시로 치환된 C_3-C_8 알킨일, 또는 $-(CH_2)_t(C_6$-C_{10} 아릴), $-(CH_2)_t$(5-10 원 헤테로아릴), $-(CH_2)_t(C_3$-C_{10} 사이클로알킬), 또는 $-(CH_2)_t$(4-10 원 헤테로사이클릴)(여기서 t는 0 내지 8의 정수임)로부터 선택되되, 이들의 각각은 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환되거나; 또는 두 R^{38}기는 연결되어 알킬렌기를 형성한다.

[0123] 예시적인 "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 원 헤테로아릴), $-NR^{39}-(CH_2)_t(C_3$-C_{10} 사이클로알킬) 및 $-NR^{39}-(CH_2)_t$(4-10 원 헤테로사이클릴)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 t는 0 내지 4, 예를 들어, 1 또는 2의 정수이고, 각각의 R^{39}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_8 알킬을 나타내고; 존재하는 임의의 알킬기는, 그 자체로 할로, 치환 또는 비치환 아미노, 또는 하이드록시로 치환될 수 있고; 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클릴 기는 비치환 C_1-C_4 알킬, 할로, 비치환 C_1-C_4 알콕시, 비치환 C_1-C_4 할로알킬, 비치환 C_1-C_4 하이드록시알킬, 또는 비치환 C_1-C_4 할로알콕시 또는 하이드록시로 치환될 수 있다. 의심을 피하기 위하여 용어 '치환된 아미노'는 이하에 정의된 바와 같은, 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 알킬아릴아미노, 치환된 알킬아릴아미노, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 다이알킬아미노, 및 치환된 다이알킬아미노기를 포함한다. 치환된 아미노는 일치환된 아미노 및 이치환된 아미노기 둘 다를 포괄한다.

[0124] "카복시"는 -C(O)OH 라디칼을 지칭한다.

[0125] "사이아노"는 -CN 라디칼을 지칭한다.

[0126] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 및 아이오도(I)를 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 할로기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0127] "할로알킬"은, 알킬기가 1개 이상의 할로겐으로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 할로알킬기는, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 클로로메틸, 다이클로로메틸, 다이브로모에틸, 트라이브로모메틸, 테트라플루오로에틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0128] "하이드록시"는 -OH 라디칼을 포함한다.

[0129] "나이트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 포함한다.

[0130] "티오케토"는 =S기를 지칭한다.

[0131] 본 명세서에서 정의된 바와 같은, 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴기는 선택적으로 치환된다(예컨대, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알켄일, "치환된" 또는 "비치환된" 알킨일, "치환된" 또는 "비치환된" 카보사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로사이클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴기). 일반적으로, 용어 "치환된"은, 용어 "선택적으로"로 대체되든지 아니든지 간에, 기 상에 존재하는 적어도 하나의 수소(예컨대, 탄소 또는 질소 원자)가 허용 가능한 치환체, 예컨대, 치환 시 안정적인 화합물을 초래하는 치환체, 예컨대, 전위

(rearrangement), 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 변환을 자발적으로 일으키지 않는 화합물로 대체되는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환 가능한 위치에 치환체를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 치환된 경우, 그 치환체는 각 위치에서 동일 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환체를 갖는 치환을 포함하는 것으로 상정되고, 본 명세서에 기재된 치환체의 임의의 것은 안정적인 화합물의 형성을 초래한다. 본 발명은 안정적인 화합물에 도달하기 위하여 이러한 모든 조합을 상정한다. 본 발명의 목적을 위하여, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환체 및/또는 헤테로원자의 원자가를 충족시키고 안정적인 모이어티의 형성을 초래하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환체를 가질 수 있다.

[0132] 예시적인 탄소 원자 치환체는 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되거나; 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리(geminal) 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 $=NOR^{cc}$기로 대체되고;

[0133] 각 경우의 R^{aa}는, 독립적으로, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{aa}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0134] 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} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{bb}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0135] 각 경우의 R^{cc}는, 독립적으로, 수소, C_{1-10} 알킬, C_{1-10} 할로알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{cc}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클

릴, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고;

[0136] 각 경우의 R^{dd}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$,$-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-10 원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴, 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R^{dd} 치환체가 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0137] 각 경우의 R^{ee}는, 독립적으로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10 원 헤테로사이클릴 및 3-10 원 헤테로아릴로부터 선택되되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되고;

[0138] 각 경우의 R^{ff}는, 독립적으로, 수소, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-10 원 헤테로사이클릴, C_{6-10} 아릴 및 5-10 원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{ff}기는 연결되어 3-14원 헤테로사이클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{gg}기로 치환되고; 그리고

[0139] 각 경우의 R^{gg}는, 독립적으로, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OC_{1-6}$ 알킬, $-ON(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)_3^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ 알킬$)_2^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ 알킬$)^+X^-$, $-NH_3^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ 알킬$)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(OH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, -NH(OH), -SH, $-SC_{1-6}$ 알킬, $-SS(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-N(C_{1-6}$ 알킬$)C(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ 알킬$)$,$-OC(=NH)(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ 알킬, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-SO_2NH_2$,$-SO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SO_2OC_{1-6}$ 알킬, $-OSO_2C_{1-6}$ 알킬, $-SOC_{1-6}$ 알킬, $-Si(C_{1-6}$ 알킬$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ 알킬$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ 알킬$)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-C(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-SC(=S)SC_{1-6}$ 알킬, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ 알킬$)$, $-P(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ 알킬$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ 알킬$)_2$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, C_{6-10} 아릴, 3-10 원 헤테로사이클릴, 5-10 원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R^{gg} 치환체는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있으며; 여기서 X^-는 반대이온이다.

[0140] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양이온성 4급 아미노기와 회합된 음으로 하전된 기이다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온(예컨대, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, 설포네이트 이온(예컨대, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트, 10-캄퍼 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설폰산-5-설포네이트, 에탄-1-설폰산-2-설포네이트 등), 및 카복실레이트 이온(예컨대, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 포함한다.

[0141] 이들 및 기타 예시적인 치환체는 **상세한 설명** 및 **청구범위**에 더욱 상세히 기재되어 있다. 본 발명은 상기 치환체의 예시적인 일람에 의해 임의의 방식으로 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0142] *기타 정의*

[0143] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절"은 $GABA_A$ 수용체 기능의 저해 또는 강화를 지칭한다. "조절제"(예컨대, 조절제 화합물)는, 예를 들어, $GABA_A$ 수용체의 효현제(agonist), 부분 효현제, 길항제, 또는 부분 길항제일 수 있다.

[0144] "약제학적으로 허용 가능한"은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국이 아닌 국가에서의 해당 기관에 의해 승인되거나 또는 승인가능한 것, 또는 동물, 더욱 특히 인간에서 사용하기 위하여 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인식된 약전에 열거된 것을 의미한다.

[0145] "약제학적으로 허용 가능한 염"은, 약제학적으로 허용 가능하고 모 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비독성이고, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은, (1) 무기산, 예컨대, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성되거나; 또는 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 석신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-다이설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄퍼설폰산, 4-메틸바이사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트라이메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 치환되는 경우에 형성되는 염; 또는 유기 염기, 예컨대, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 트라이에탄올아민, N-메틸글루카민 등과의 배위물을 포함한다. 염은 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우에는, 비독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 추가로 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 양이온"은 산성 작용기의 허용 가능한 양이온성 반대이온을 지칭한다. 이러한 양이온의 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 양이온 등이다. 문헌[Berge, *et al., J. Pharm. Sci.* (1977) 66(1): 1-79]을 참조한다.

[0146] 용어 "전구약물"은 생리학적 조건 하에, 본 발명의 치료적 활성제로 전환되는 치료적 비활성 화합물을 포괄하도록 의도된다. 전구약물을 제조하는 하나의 방법은 목적하는 분자를 수득하기 위해 생리학적 조건 하에 표적화된 생체내 작용 부위에서 가수분해되거나 분해되어서 이의 치료적 효과를 내도록 선택된 모이어티를 설계하기 위한 것이다. 소정의 실시형태에서, 전구약물은 대상체의 효소적 활성에 의해 전환된다.

[0147] 대안적인 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 전구약물을 제공하되, 여기서 전구약물은 화학식 (I)에 묘사된 바와 같이 C3 하이드록시 상의 분해성 모이어티를 포함한다.

[0148] "호변이성질체"는 특정한 화합물 구조의 호환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 변위를 달리하는 화합물을 지칭한다. 따라서, 2개의 구조는 π 전자 및 원자(통상적으로 H)의 이동을 통해 평형 상태에 있을 수 있다. 예를 들어, 엔올 및 케톤은 이들이 산 또는 염기로의 처리에 의해 빠르게 상호전환되기 때문에 호변이성질체이다. 호변이성질현상의 또 다른 예는 마찬가지로 산 또는 염기에 의한 처리로 형성되는 페닐나이트로메탄의 산- 및 나이트로-형태이다. 호변이성질체 형태는 관심 화합물의 최적의 화학적 반응성 및 생물학적 활성의 달성과 관련될 수 있다.

[0149] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예컨대, 소아 대상체(예컨대, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예컨대, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비인간 동물, 예를 들어, 포유동물, 예컨대, 영장류(예컨대, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 비인간 동물이다.

[0150] 소정의 실시형태에서, 산소 원자 상에 존재하는 치환체는 산소 보호기(하이드록실 보호기로도 지칭됨)이다. 산소 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$,

$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않고, 여기서 R^{aa}, R^{bb}, 및 R^{cc}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 산소 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고 참조에 의해 본 명세서에 편입되는 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0151] 예시적인 산소 보호기는 메틸, 메톡실메틸(MOM), 2-메톡시에톡시메틸(MEM), 벤질(Bn), 트라이아이소프로필실릴(TIPS), *t*-부틸다이메틸실릴(TBDMS), *t*-부틸메톡시페닐실릴(TBMPS), 메탄설포네이트(메실레이트) 및 토실레이트(Ts)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0152] 소정의 실시형태에서, 황 원자 상에 존재하는 치환체는 황 보호기(티올 보호기로도 지칭됨)이다. 황 보호기는 $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 및 $-P(=O)(NR^{bb})_2$를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 R^{aa}, R^{bb} 및 R^{cc}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 황 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고 참조에 의해 본 명세서에 편입되는 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0153] 소정의 실시형태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환체는 아미노 보호기(질소 보호기로도 지칭됨)이다. 아미노 보호기는, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)OR^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-S(=O)_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알켄일, C_{2-10} 알킨일, C_{3-10} 카보사이클릴, 3-14-원 헤테로사이클릴, C_{6-14} 아릴 및 5-14-원 헤테로아릴기를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R^{dd}기로 치환되고, R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} 및 R^{dd}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 아미노 보호기는 당업계에 잘 알려져 있고 참조에 의해 본 명세서에 편입되는 문헌[*Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재된 것을 포함한다.

[0154] 예시적인 아미노 보호기는, 폼아마이드 및 아세트아마이드를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 아마이드기(예컨대, $-C(=O)R^{aa}$); 9-플루오레닐메틸 카바메이트(Fmoc), *t*-부틸 카바메이트(BOC) 및 벤질 카바메이트(Cbz)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 카바메이트기(예컨대, $-C(=O)OR^{aa}$); *p*-톨루엔설폰아마이드(Ts), 메탄설폰아마이드(Ms) 및 *N*-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]메틸아민(SEM)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 설폰아마이드기(예컨대, $-S(=O)_2R^{aa}$)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0155] 질환, 장애 및 병태는 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.

[0156] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 특정되지 않는 한, 용어 "치료하다," "치료하는" 및 "치료"는, 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 병태를 앓는 동안 발생하는, 질환, 장애 또는 병태의 중증도를 감소시키거나, 질환, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키거나 둔화시키는 작용("치료적 치료")을 상정하고, 또한 대상체가 특정된 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 일어나는 작용을 상정한다.

[0157] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은, 예컨대, CNS-관련 장애를 치료하기 위해, 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭하고, 마취 또는 진정을 유발하기에 충분하다. 당업계의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료 중인 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 체중, 건강 및 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0158] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 특정되지 않는 한, 화합물의 "치료적 유효량"은, 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 유익을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지

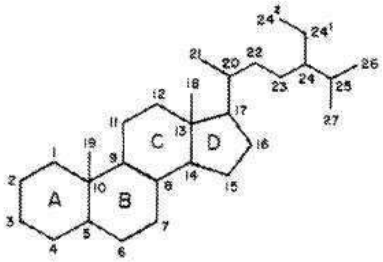
연시키거나 또는 최소화시키기에 충분한 양이다. 화합물의 치료적 유효량은 단독으로 또는 다른 요법과 함께 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 치료적 유익을 제공하는 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 또는 회피시키거나, 또 다른 치료제의 치료적 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0159] 대안적인 실시형태에서, 본 발명은, 대상체가 특정된 질환, 장애 또는 병태를 앓기 시작하기 전에 예방제로서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 조성물의 투여를 상정한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 특정되지 않는 한, 화합물의 "예방적 유효량"은 질환, 장애 또는 병태, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 또는 이의 재발을 예방하는데 충분한 양이다. 화합물의 예방적 유효량은, 질환, 장애 또는 병태의 예방에서 예방적 유익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 제제와 조합한, 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 전체적인 예방을 개선하거나 또는 다른 예방제의 예방적 효능을 증대시키는 양을 포함할 수 있다.

[0160] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "에피소드 투여 요법"은, 화학식 (I)의 화합물 또는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물이 장애 또는 이의 증상의 진단, 예컨대, 우울증, 주요 우울 장애, 양극성 우울증, 불안 또는 산후 우울증의 에피소드의 진단 또는 증상에 반응하여 정해진 시간 기간 동안 대상체에게 투여되는 투여 요법이다. 몇몇 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 화합물은 개별적인 투약 단위로서 제형화되되, 각 단위는 화학식 (I)의 화합물 및 1종 이상의 적합한 약제학적 부형제를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 에피소드 투여 요법은 복수 주, 예컨대, 약 8주의 지속 기간을 갖는다. 본 명세서에 정의된 바와 같은 만성 투여와 대조적으로, 화합물의 에피소드 투여는, 장애, 예컨대, 우울증, 또는 이의 증상의 진단에 반응하여, 한정된 시간 기간, 예컨대, 약 2주 내지 약 8주에 걸쳐서 일어난다. 몇몇 실시형태에서, 에피소드 투여는 복수 주, 예컨대, 약 2주 내지 약 6주에 걸쳐 1일당 1회 일어난다. 일 실시형태에서, 에피소드 투여는 2주의 지속 기간을 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 1가지 초과의 에피소드 요법은, 대상체에게, 예컨대, 2가지 이상의 에피소드 요법을 대상체의 생애 전체를 통해서 투여된다.

[0161] *화합물*

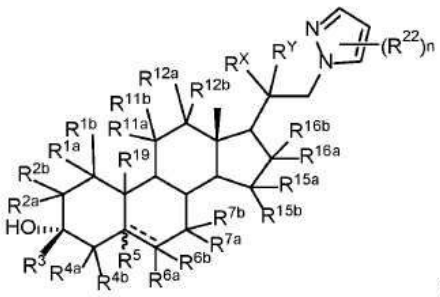
[0162] 본 명세서에 기재된 화학식은 특정 탄소 원자, 예컨대, C17, C3, C19 등을 언급하는 것이 이해되어야 한다. 이들 언급은, 이하에 나타낸 바와 같이, 산업에서 공지되고 이용된 스테로이드 명명법에 따라서 탄소 원자의 위치에 기초한다:



[0163]

[0164] 예를 들어, C17은 17번 위치에서의 탄소를 지칭하고 C3은 3번 위치에서의 탄소를 지칭한다.

[0165] 일 양상에서, 본 명세서에서는 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



[0166] (I)

[0167] 식 중,

[0168] ------ 는 단일 또는 이중 결합을 나타내되, 이중 결합이 존재할 경우, R^{6a} 또는 R^{6b} 중 하나는 존재하지 않고 R^5는 존재하지 않으며;

[0169] R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$, 및 치환 또는 비치환 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{Q1}은 치환 또는 비치환 알킬이고;

[0170] R^Y는 할로 또는 치환 또는 비치환 알킬이거나; 또는

[0171] R^Y 및 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0172] R^3은 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0173] R^5는 수소 또는 메틸이고;

[0174] 각 경우의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-OC(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)OR^{GA}$, $-C(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-OC(=O)N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)N(R^{GA})_2$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)\ R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, $-N(R^{GA})S(=O)_2R^{GA}$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{GA}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 및 질소에 부착될 경우 질소 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{GA} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0175] R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a} 및 R^{12b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, $-NO_2$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-SR^{A1}$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, $-C(=O)SR^{A1}$, $-C(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)R^{A1}$, $-OC(=O)OR^{A1}$, $-OC(=O)N(R^{A1})_2$, $-OC(=O)SR^{A1}$, $-OS(=O)_2R^{A1}$, $-OS(=O)_2OR^{A1}$, $-OS(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=O)R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})R^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)OR^{A1}$, $-N(R^{A1})C(=O)N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})C(=NR^{A1})\ N(R^{A1})_2$, $-N(R^{A1})S(=O)_2R^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2OR^{A1}$, $-N(R^{A1})S(=O)_2N(R^{A1})_2$, $-SC(=O)R^{A1}$, $-SC(=O)OR^{A1}$, $-SC(=O)SR^{A1}$, $-SC(=O)N(R^{A1})_2$, $-S(=O)_2R^{A1}$, $-S(=O)_2OR^{A1}$ 또는 $-S(=O)_2N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 및 황에 부착될 경우 황 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{A1} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0176] R^{6a} 및 R^{6b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, $-NO_2$, -OH, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알켄일, 및 치환 또는 비치환 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{6a} 및 R^{6b}는 연결되어 옥소(=O)기

를 형성하고;

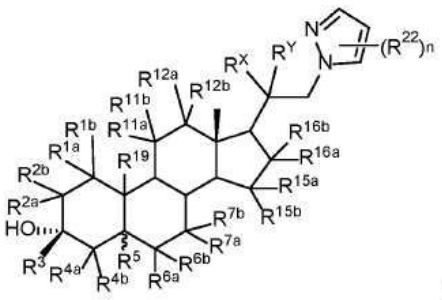
[0177] R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} 및 R^{16b}의 각각은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN, $-NO_2$, 치환 또는 비치환 알킬, 치환 또는 비치환 알케닐, 치환 또는 비치환 알킨일, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{C3}$, $-N(R^{C3})_2$, $-SR^{C3}$, $-C(=O)R^{C3}$, $-C(=O)OR^{C3}$, $-C(=O)SR^{C3}$, $-C(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)R^{C3}$, $-OC(=O)OR^{C3}$, $-OC(=O)N(R^{C3})_2$, $-OC(=O)SR^{C3}$, $-OS(=O)_2R^{C3}$, $-OS(=O)_2OR^{C3}$, $-OS(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=O)R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})R^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)OR^{C3}$, $-N(R^{C3})C(=O)N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})C(=NR^{C3})N(R^{C3})_2$, $-N(R^{C3})S(=O)_2R^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2OR^{C3}$, $-N(R^{C3})S(=O)_2N(R^{C3})_2$, $-SC(=O)R^{C3}$, $-SC(=O)OR^{C3}$, $-SC(=O)SR^{C3}$, $-SC(=O)N(R^{C3})_2$, $-S(=O)_2R^{C3}$, $-S(=O)_2OR^{C3}$, 또는 $-S(=O)_2N(R^{C3})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{C3}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알케닐, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, 치환 또는 비치환 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 헤테로사이클릴, 산소에 부착될 경우 산소 보호기, 질소에 부착될 경우 질소 보호기, 및 황에 부착될 경우 황 보호기로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 2개의 R^{C3} 기는 개재 원자들과 함께 취해져서 치환 또는 비치환 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

[0178] R^{19}는 수소 또는 치환 또는 비치환 알킬이고; 그리고

[0179] n은 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0180] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a), 화학식 (I-b), 화학식 (I-c1), 화학식 (I-c2), 화학식 (I-d1), 화학식 (I-d2), 화학식 (I-e1), 화학식 (I-e2), 화학식 (I-e3), 화학식 (I-e4), 화학식 (I-b1), 화학식 (I-c3), 화학식 (I-c4), 화학식 (I-d3), 화학식 (I-d4), 화학식 (I-e5), 화학식 (I-e6), 화학식 (I-e7), 또는 화학식 (I-e8)의 화합물이다.

[0181] 몇몇 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-a의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0182]  **(I-a)** .

[0183] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물이고, 각각의 R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{4a}, R^{4b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{11a}, R^{11b}, R^{12a}, R^{12b}, R^{6a}, R^{6b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} 및 R^{16b}이고 수소이다.

[0184] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물이고 n은 1이고, R^{22}는 -CN이고, R^5는 수소이고 그리고 R^{19}는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0185] 몇몇 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물이고 n은 1이고, R^{22}는 -CN이고, R^5는 수소이고, R^{19}는 수소이다.

[0186] *R^{1a} 및 R^{1b}기*

[0187] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또

는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0188] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0189] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{1a} 및 R^{1b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6}알킬이다.

[0190] 몇몇 실시형태에서, R^{1a} 및 R^{1b}의 각각은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0191] 몇몇 실시형태에서, R^{1a} 및 R^{1b}는 둘 다 수소이다.

[0192] *R^{2a} 및 R^{2b}기*

[0193] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$, 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6}알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0194] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0195] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0196] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{2a} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0197] 몇몇 실시형태에서, R^{2a} 및 R^{2b}는 둘 다 수소이다.

[0198] *R^{4a} 및 R^{4b}기*

[0199] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되

되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0200] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0201] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0202] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{4a} 및 R^{4b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0203] 몇몇 실시형태에서, R^{4a} 및 R^{4b}는 둘 다 수소이다.

[0204] *R^{7a} 및 R^{7b}기*

[0205] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0206] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0207] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0208] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{7a} 및 R^{7b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0209] 몇몇 실시형태에서, R^{7a} 및 R^{7b}는 둘 다 수소이다.

[0210] *R^{11a} 및 R^{11b}기*

[0211] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치

환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0212] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0213] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0214] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{11a} 및 R^{11b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0215] 몇몇 실시형태에서, R^{11a} 및 R^{11b}는 둘 다 수소이다.

[0216] *R^{12a} 및 R^{12b}기*

[0217] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 치환 또는 비치환 헤테로아릴, $-OR^{A1}$, $-N(R^{A1})_2$, $-C(=O)R^{A1}$, $-C(=O)OR^{A1}$ 및 $-C(=O)N(R^{A1})_2$로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0218] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 사이아노, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0219] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬 및 $-OR^{A1}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{A1}은 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0220] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{12a} 및 R^{12b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0221] 몇몇 실시형태에서, R^{12a} 및 R^{12b}는 둘 다 수소이다.

[0222] *R^{6a} 및 R^{6b}기*

[0223] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 및 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0224] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0225] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{6a} 및 R^{6b}는 독립적으로 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0226] 몇몇 실시형태에서, R^{6a} 및 R^{6b}는 둘 다 수소이다.

[0227] *R^{15a} 및 R^{15b}기*

[0228] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0229] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 비치환 C_{1-6} 알킬 및 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0230] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0231] 몇몇 실시형태에서, R^{15a} 및 R^{15b}는 둘 다 수소이다.

[0232] *R^{16a} 및 R^{16b}기*

[0233] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 독립적으로 수소, 할로겐, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0234] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0235] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{16a} 및 R^{16b}는 독립적으로 수소 또는 비치환 C_{1-6} 알킬이다.

[0236] 몇몇 실시형태에서, R^{16a} 및 R^{16b}는 둘 다 수소이다.

[0237] *R^3기*

[0238] 몇몇 실시형태에서, R^3은 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알켄일, 및 치환 또는 비치환 C_{2-6} 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0239] 몇몇 실시형태에서, R^3은 치환 또는 비치환 C_1-C_6알킬이다.

[0240] 몇몇 실시형태에서, R^3은 C_{1-3} 알콕시로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0241] 몇몇 실시형태에서, R^3은 메틸, 에틸, n-프로필, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0242] 몇몇 실시형태에서, R^3은 메틸이다.

[0243] *R^{19}기*

[0244] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-6}알킬이다.

[0245] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 수소 또는 비치환 C_{1-3}알킬이다.

[0246] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 수소, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0247] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 수소이다.

[0248] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 비치환 C_1-C_3알킬이다.

[0249] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 메틸 또는 에틸이다.

[0250] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 메틸이다.

[0251] 몇몇 실시형태에서, R^{19}는 에틸이다.

[0252] *R^X기 및/또는 R^Y기*

[0253] 몇몇 실시형태에서, R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$ 및 치환 또는 비치환 C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0254] 몇몇 실시형태에서, R^X는 할로, -CN, -OH, $-OR^{Q1}$ 및 비치환 C_{1-3}알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0255] 몇몇 실시형태에서, R^X는 플루오로, -CN, -OH, $-OCH_3$ 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0256] 몇몇 실시형태에서, R^X는 -OH이다.

[0257] 몇몇 실시형태에서, R^X는 플루오로이다.

[0258] 몇몇 실시형태에서, R^X는 비치환 C_1-C_3알킬렌-OR^{Q1}이다

[0259] 몇몇 실시형태에서, R^Y는 할로 또는 비치환 C_{1-6}알킬이다.

[0260] 몇몇 실시형태에서, R^Y는 할로 또는 비치환 C_{1-3}알킬이다.

[0261] 몇몇 실시형태에서, R^Y는 메틸, 에틸 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0262] 몇몇 실시형태에서, R^Y는 메틸이다.

[0263] 몇몇 실시형태에서, R^Y는 플루오로이다.

[0264] 몇몇 실시형태에서, R^Y와 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 C_{3-6}카보사이클릴 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴을 형성한다.

[0265] 몇몇 실시형태에서 R^Y와 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴을 형성한다.

[0266] 몇몇 실시형태에서, R^Y와 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 4-원 카보사이클릴을 형성한다.

[0267] 몇몇 실시형태에서, R^Y와 R^X는 개재 원자와 함께 연결되어 치환 또는 비치환 4-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0268] 몇몇 실시형태에서, 4-원 헤테로사이클릭 고리는 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자를 함유한다.

[0269] 몇몇 실시형태에서, R^Y와 R^X는 함께 연결되어 옥세탄을 형성한다.

[0270] *R^{Q1}기*

[0271] 몇몇 실시형태에서, R^{Q1}은 비치환 C_{1-6}알킬이다.

[0272] 몇몇 실시형태에서, R^{Q1}은 비치환 C_{1-3}알킬이다.

[0273] 몇몇 실시형태에서, R^{Q1}은 메틸, 에틸 및 n-프로필로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0274] 몇몇 실시형태에서, R^{Q1}은 메틸이다.

[0275] *R^{22}기*

[0276] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{GA}$, $-N(R^{GA})_2$, $-C(=O)R^{GA}$, $-C(=O)OR^{GA}$, $-N(R^{GA})C(=O)R^{GA}$, $-SR^{GA}$, $-S(=O)\ R^{GA}$, $-S(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2OR^{GA}$, $-OS(=O)_2R^{GA}$, $-S(=O)_2N(R^{GA})_2$, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 및 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되되, 각 경우의 R^{GA}는 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환 C_{1-6} 알킬, 치환 또는 비치환 C_{3-6} 카보사이클릴, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴, 치환 또는 비치환 아릴, 및 치환 또는 비치환 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0277] 몇몇 실시형태에서, 각각의 R^{22}는 독립적으로 할로겐, -CN, 치환 또는 비치환 C_{1-3} 알킬, 치환 또는 비치환 3- 내지 6-원헤테로사이클릴 및 $-OR^{GA}$로 이루어진 군으로부터 선택되되, R^{GA}는 수소 또는 치환 또는 비치환 C_{1-3} 알킬이다.

[0278] 몇몇 실시형태에서, R^{22}는 -CN, 또는 옥소로 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬이다.

[0279] 몇몇 실시형태에서, R^{22}는 피라졸릴의 4-위치에 위치된다. 몇몇 실시형태에서, R^{22}는 피라졸릴의 3-위치에 위치된다. 또 다른 실시형태에서, R^{22}는 피라졸릴의 5-위치에 위치된다.

[0280] 몇몇 실시형태에서, R^{22}는 -CN이다.

[0281] 또 다른 실시형태에서, R^{22}는 피라졸릴의 4-위치에 위치된 -CN이다.

[0282] *정수 n*

[0283] 몇몇 실시형태에서 n은 1, 2, 또는 3이다.

[0284] 몇몇 실시형태에서, n은 1 또는 2이다.

[0285] 몇몇 실시형태에서 n은 0 또는 1이다.

[0286] 몇몇 실시형태에서 n은 0이다. 몇몇 실시형태에서 n은 1이다. 몇몇 실시형태에서 n은 2이다. 몇몇 실시형태에서 n은 3이다.

[0287] *R^5기*

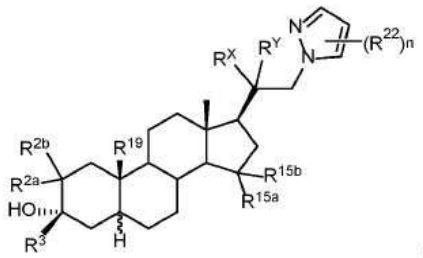
[0288] 몇몇 실시형태에서, R^5는 수소이다.

[0289] 몇몇 실시형태에서, R^5는 *알파 또는 베타* 입체배치에 있는 수소이다.

[0290] 몇몇 실시형태에서, R^5는 *알파* 입체배치에 있는 수소이다.

[0291] 몇몇 실시형태에서, R^5는 *베타* 입체배치에 있는 수소이다.

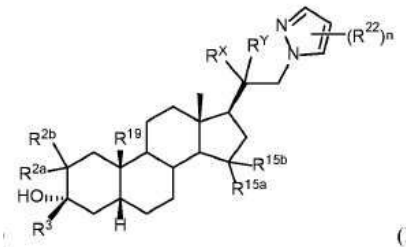
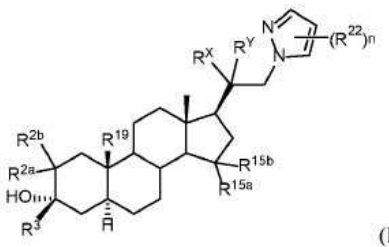
[0292] 몇몇 실시형태에서, 하기 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-b1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0293] 

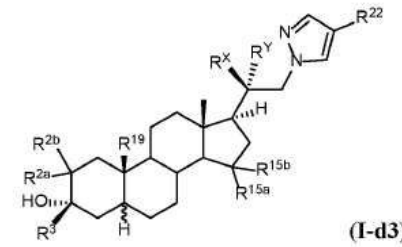
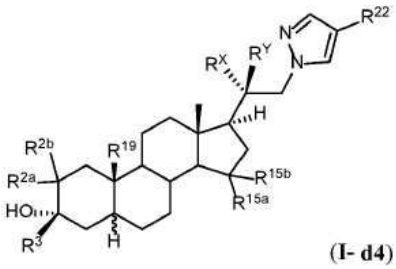
(I-b1) .

[0294] 몇몇 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-c3 또는 화학식 I-c4의 화합물 또는 이의 약제학적으로

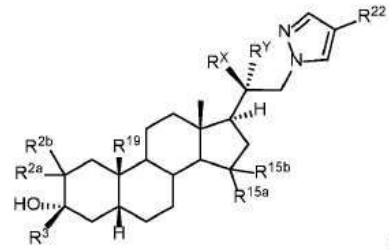
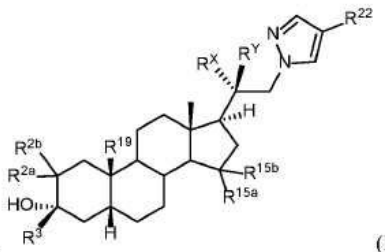
허용 가능한 염이다:

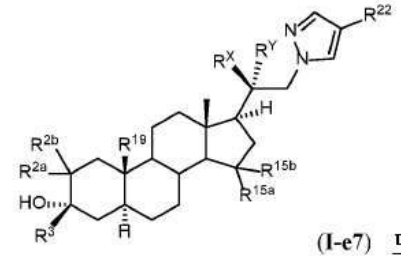
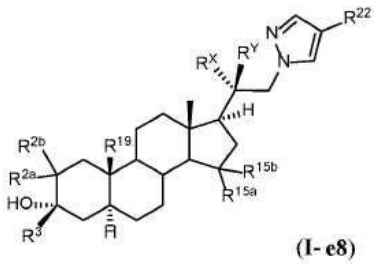
[0295]  (I-c3),  (I-c4).

[0296] 몇몇 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-d3 또는 화학식 I-d4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

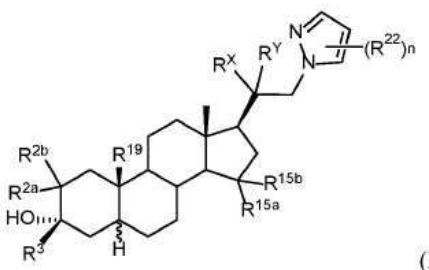
[0297]  (I-d3),  (I- d4).

[0298] 몇몇 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 I-e5, 화학식 I-e6, 화학식 I-e7 또는 화학식 I-e8의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0299]  (I-e5),  (I-e6),

[0300]  (I-e7) 또는  (I- e8).

[0301] 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화 화학식 I-Ib1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0302]  (I-Ib1)

[0303] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0304] n은 1이고;

[0305] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

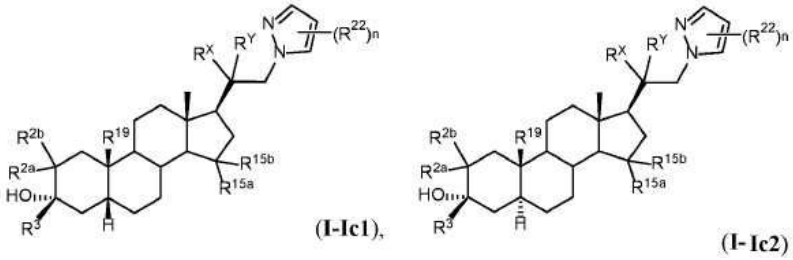
[0306] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0307] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0308] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0309] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0310] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ic1 또는 화학식 I-Ic2의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0311] 
(I-Ic1),

(I-Ic2)

[0312] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0313] n은 1이고;

[0314] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

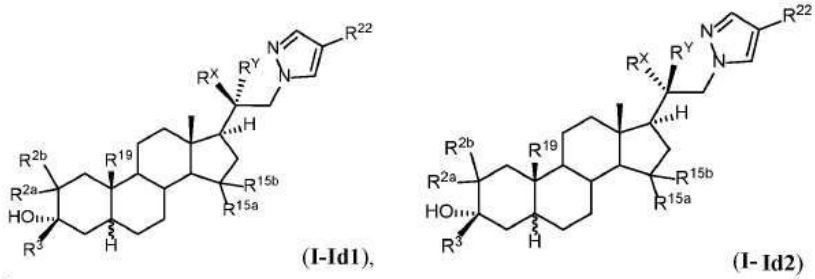
[0315] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0316] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0317] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0318] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0319] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Id1 또는 화학식 I-Id2의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0320] 
(I-Id1),

(I-Id2)

[0321] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0322] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

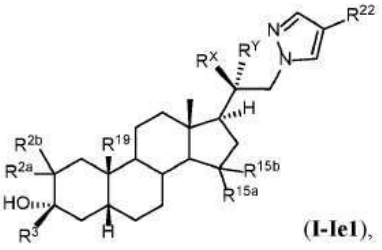
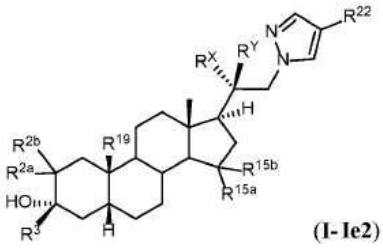
[0323] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

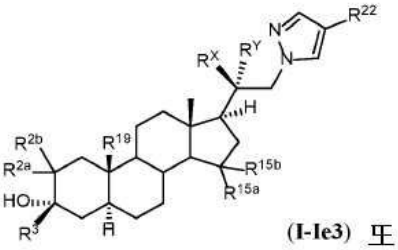
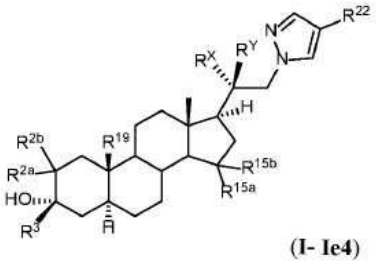
[0324] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0325] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0326] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0327] 일 실시형태에서, 상기 화합물은 하기 화학식 I-Ie1, 화학식 I-Ie2, 화학식 I-Ie3 또는 화학식 I-Ie4의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:

[0328] 
(I-Ie1),

(I-Ie2)

[0329] 
(I-Ie3) 또는

(I-Ie4)

[0330] 식 중, R^{22}는 CN이고;

[0331] R^{19}는 수소, 에틸 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0332] R^{15a} 및 R^{15b}는 독립적으로 수소, 메틸 및 사이클로프로필로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0333] R^{2a} 및 R^{2b}는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 에틸, 메톡시메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0334] R^{3}은 비치환 C_{1-3} 알킬, $-CH_2OCH_3$ 및 $-CH_2OCH_2CH_3$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0335] R^{X} 및 R^{Y}는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

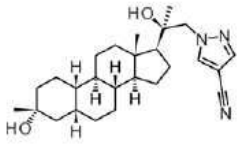
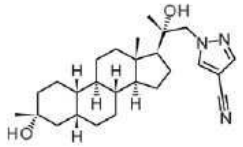
[0336] 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0337] 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법은, 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 수면 장애, 기분 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 이명, 또는 간질 지속상태이다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 우울증이다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 산후 우울증이다. 몇몇 실시형태에서, CNS-관련 장애는 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

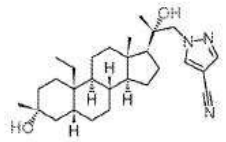
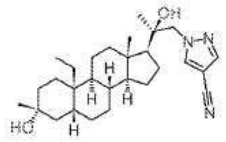
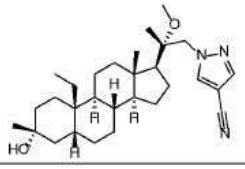
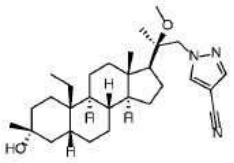
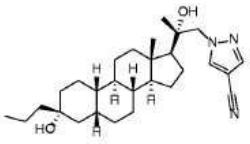
[0338] 몇몇 실시형태에서, 화합물은 하기 표 1에 식별된 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:

표 1

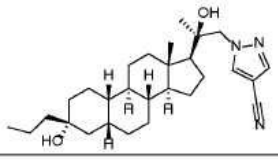
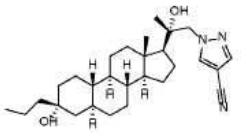
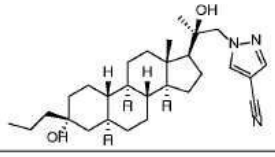
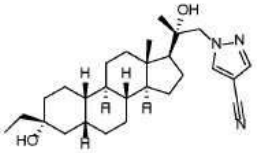
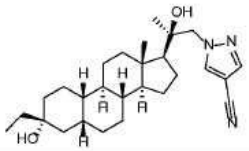
[0339]

화합물 번호	구조
1	
2	

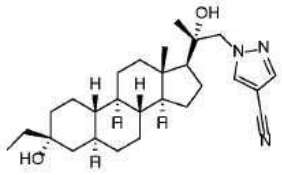
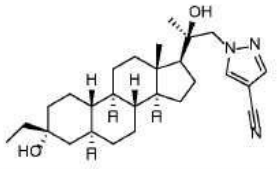
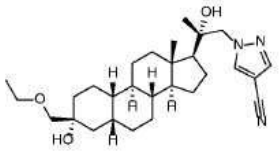
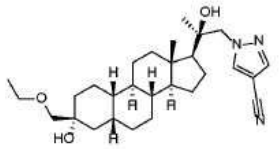
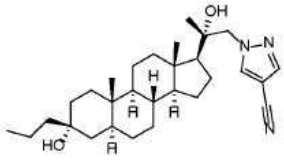
[0340]

3	
4	
5	
6	
7	

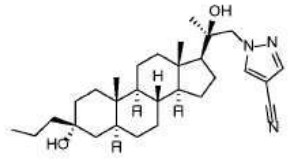
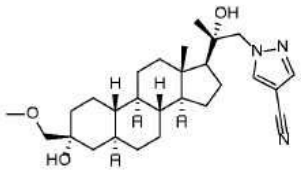
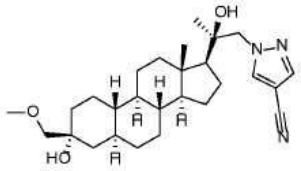
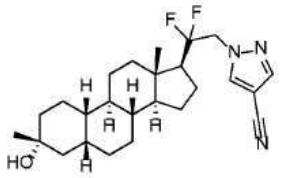
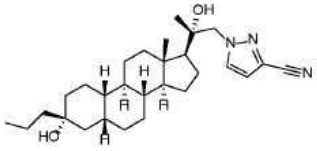
[0341]

8	
9	
10	
11	
12	

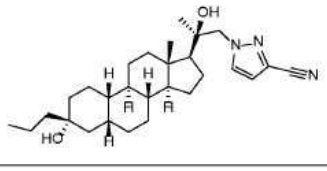
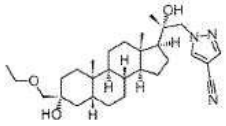
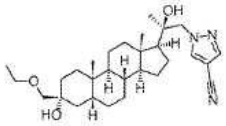
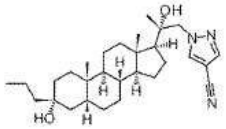
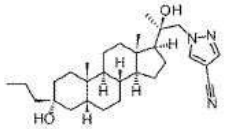
[0342]

13	
14	
15	
16	
17	

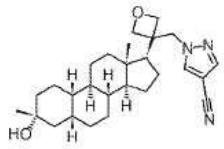
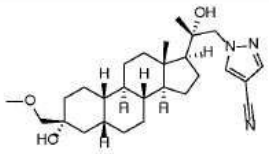
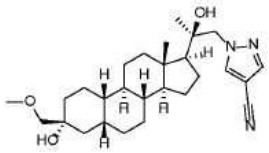
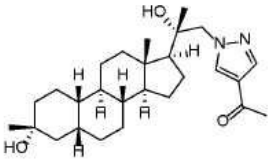
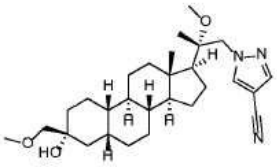
[0343]

18	
19	
20	
21	
22	

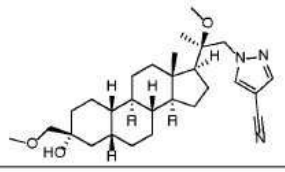
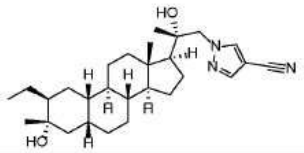
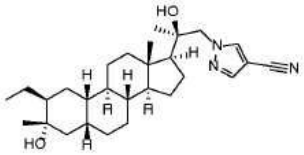
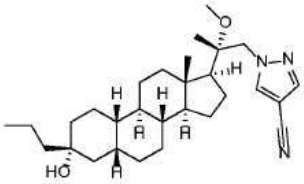
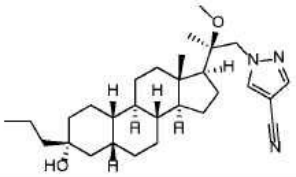
[0344]

23	
24	
25	
26	
27	

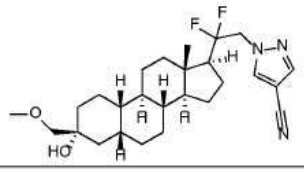
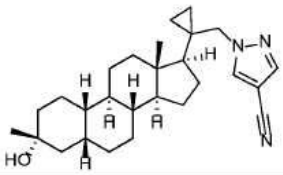
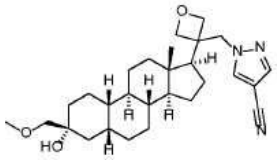
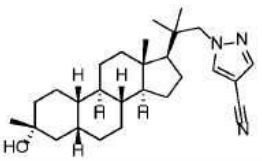
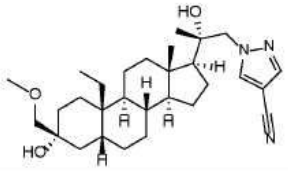
[0345]

28	
29	
30	
31	
32	

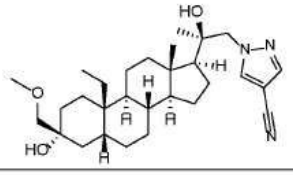
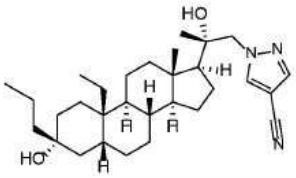
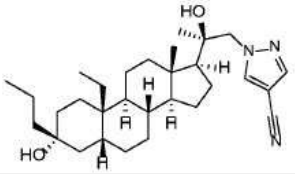
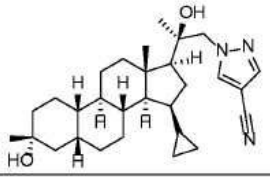
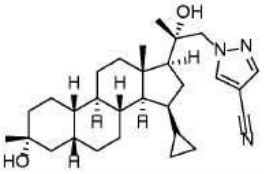
[0346]

33	
34	
35	
36	
37	

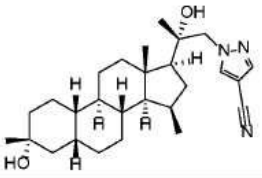
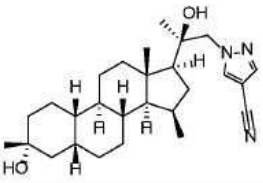
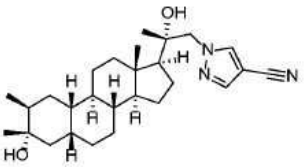
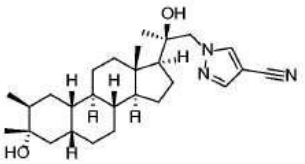
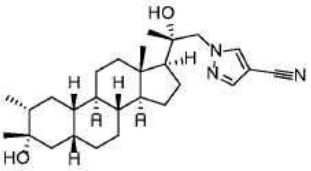
[0347]

38	
39	
40	
41	
42	

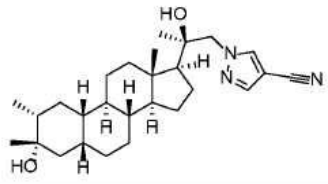
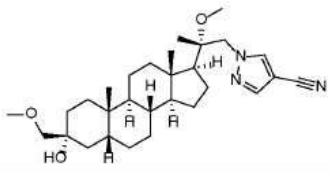
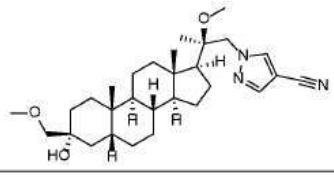
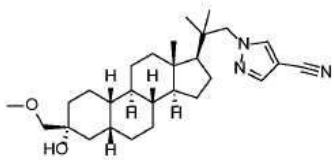
[0348]

43	
44	
45	
46	
47	

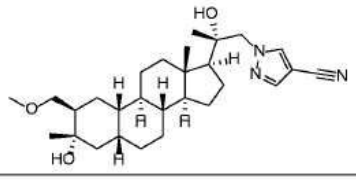
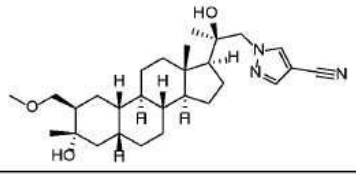
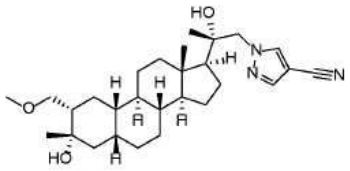
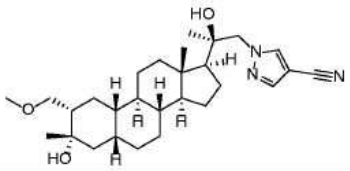
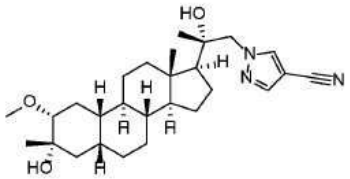
[0349]

48	
49	
50	
51	
52	

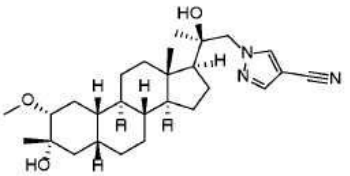
[0350]

53	
54	
55	
56	
57	

[0351]

58	
59	
58A	
59A	
60	

[0352]

61	

[0353] 일 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0354] 일 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물이 약제학적 조성물 중에 유효량으로 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 치료적 유효량으로 제공된다.

[0355] 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물은, 소정의 실시형태에서, GAB_A 수용체로서 작용하여, 예컨대, 양성 또는 음성 방식으로 $GABA_A$ 수용체에 영향을 미친다. 중추신경계(CNS)의 흥분성의 조정제로서 $GABA_A$ 수용체

를 조절하는 그의 능력에 의해 매개되므로, 이러한 화합물은 CNS-활성을 가질 것으로 예상된다.

[0356] 따라서, 또 다른 양상에서, CNS-관련 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이러한 장애를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 a 수면 장애, 기분 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 이명, 또는 간질 지속상태. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 우울증이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 산후 우울증이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 경구, 피하, 정맥내 또는 근육내로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 경구 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 만성적으로 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 연속적으로, 예컨대, 연속 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0357] 본 발명의 예시적인 화합물은 당업자에게 공지된 방법 또는 소정의 문헌을 이용해서 이하의 공지된 출발 물질로부터 합성될 수 있다, 일 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0358] *대안적인 실시형태*

[0359] 대안적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 1개 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들어, 수소는 ^{2}H(D 또는 중수소) 또는 ^{3}H(T 또는 삼중수소)일 수 있고; 탄소는, 예를 들어, ^{13}C 또는 ^{14}C일 수 있고; 산소는, 예를 들어, ^{18}O일 수 있고; 질소는, 예를 들어, ^{15}N일 수 있는 등이다. 다른 실시형태에서, 특정 동위원소(예컨대, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}O 또는 ^{15}N)는 화합물의 특정 부위를 점유하는 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.

[0360] *약제학적 조성물*

[0361] 일 양상에서, 본 명세서에서는 본 명세서에 기재된 화합물(예컨대, 화학식 (I)의 화합물) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물 중에 유효량으로 제공된다. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 치료적 유효량으로 제공된다.

[0362] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 유효량의 활성 성분을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 활성 성분을 포함한다.

[0363] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 경구(경장) 투여, (주사에 의한) 비경구 투여, 직장 투여, 경피 투여, 피부내 투여, 척수강내 투여, 피하(SC) 투여, 정맥내(IV) 투여, 근육내(IM) 투여 및 비강내 투여를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0364] 일반적으로, 본 명세서에 제공된 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0365] CNS-장애의 발병을 예방하는데 사용되는 경우에, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 병태가 발생할 위험이 있는 대상체에게, 전형적으로 의사의 권고 및 감독 하에 위에서 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 병태가 발생할 위험이 있는 대상체는 일반적으로 이러한 병태의 가족력을 갖는 대상체, 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 병태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[0366] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물은 또한 만성적으로 투여될 수 있다("만성 투여"). 만성 투여는 연장된 기간에 걸친, 예를 들어, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 3년, 5년 등에 걸친 화합물 또는 이의 약제학적 조성물의 투여를 지칭하거나, 또는 예를 들어, 대상체의 나머지 인생 동안 무기한으로 계속될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 만성 투여는, 예컨대, 연장된 기간에 걸쳐 치료 범위 내에서 혈중 일정한 수준의 화합물을 제공하도록 의도된다.

[0367] 본 발명의 약제학적 조성물은 다양한 투여 방법을 사용하여 더욱 전달될 수 있다. 예를 들어, 소정의 실시형태

에서, 약제학적 조성물은, 예컨대, 혈중 화합물의 농도를 유효 수준으로 상승시키기 위하여 볼루스로서 제공될 수 있다. 볼루스 투여의 위치는 신체 전반에 걸친 목적하는 활성 성분의 전신 수준에 따라 달라지며, 예컨대, 근육내 또는 피하 볼루스 투여는 활성 성분의 느린 방출을 허용하고, 반면에 정맥에 직접(예를 들어, IV 점적을 통해) 전달된 볼루스는 혈중 활성 성분의 농도를 유효 수준으로 신속하게 상승시키는 훨씬 더 빠른 전달을 허용한다. 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 연속 주입으로서, 예컨대, IV 점적에 의해 투여되어 대상체의 신체 내 활성 성분의 정상-상태 농도의 유지를 제공할 수 있다. 또한, 또 다른 실시형태에서, 약제학적 조성물은 먼저 볼루스 용량으로서 투여되고, 이어서 연속 주입될 수 있다.

[0368] 경구 투여를 위한 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다 통상적으로, 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태(unit dosage form)로 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 사전충전식, 사전 계량식 앰플 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우에는 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 통상적으로 부차적 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히클 또는 부형제 및 목적하는 투여 형태의 형성을 돕는 가공 보조제이다.

[0369] 경구 투여의 경우, 1일당 1 내지 5회, 특히 2 내지 4회, 전형적으로 3회의 경구 용량이 대표적인 요법이다. 이들 투여 패턴을 사용하면, 각각의 용량은 본 명세서에서 제공되는 화합물 약 0.01 내지 약 20 ㎎/㎏ 제공하며, 바람직한 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10 ㎎/㎏, 특히 약 1 내지 약 5 ㎎/㎏을 제공한다.

[0370] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여, 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 달성되는 것과 유사한 또는 이보다 더 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다.

[0371] 주사 용량 수준은 약 1 내지 약 120시간 및 특히 24 내지 96시간 동안에 대해 모두 약 0.1 ㎎/㎏/시간 내지 적어도 20 ㎎/㎏/시간의 범위이다. 약 0.1 ㎎/㎏ 내지 약 10 ㎎/㎏ 또는 그 초과의 사전로딩 볼루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80㎏의 인간 환자에 대해 약 5 g/일을 초과할 것으로 예상되지 않는다.

[0372] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 완충제, 현탁제 및 분배제, 착색제, 향미제 등을 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어, 하기 성분 중 임의의 것, 또는 유사한 성질의 화합물을 포함할 수 있다: 결합제, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스, 트래거캔스검 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 전분 또는 락토스, 붕해제, 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.

[0373] 주사 가능한 조성물은 전형적으로 주사 가능한 멸균 염수 또는 인산염-완충 염수 또는 당업계에 공지된 다른 주사 가능한 부형제에 기초한다. 상기와 같이, 이러한 조성물 중 활성 화합물은 전형적으로 종종 약 0.05 내지 10 중량%인 부차적 성분이며, 나머지는 주사 가능한 부형제 등이다.

[0374] 경피 조성물은 전형적으로 활성 성분(들)을 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제형화된다. 연고로서 제형화되는 경우, 활성 성분은 전형적으로 파라핀계 또는 수혼화성 연고 기제와 배합될 것이다. 대안적으로, 활성 성분은, 예를 들어, 수중유 크림 기제와 함께 크림으로 제형화될 수 있다. 이러한 경피 제형은 당업계에 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제형의 경피 투과 또는 안정성을 증진시키기 위해 추가의 성분을 포함한다. 이러한 모든 공지된 경피 제형 및 성분이 본 명세서에 제공된 범주 내에 포함된다.

[0375] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 또한 경피 디바이스에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.

[0376] 경구로 투여 가능한, 주사 가능한 또는 국소로 투여 가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표적이다. 다른 물질뿐만 아니라 가공 기술 등은 본 명세서에 참조에 의해 편입되는 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 제시되어 있다.

[0377] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적

인 지속 방출 물질의 설명은 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*]에서 찾아볼 수 있다.

[0378] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염에 관한 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉, 약리학적으로 허용 가능한 음이온, 예컨대, 염산, 하이드로아이오다이드, 하이드로브로마이드, 나이트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 석시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔설포네이트 등을 함유하는 염을 형성하는 것이다.

[0379] 또 다른 양상에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물, 예를 들어, 주사, 예컨대, 정맥내(IV) 투여에 적합한 조성물을 제공한다.

[0380] 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 특정한 투여 형태, 예컨대, 주사에 적합하다면, 임의의 및 모든 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 보존제, 윤활제 등을 포함한다. 약제학적 조성물 제제의 제형 및/또는 제조에서의 일반적 고려사항은, 예를 들어, 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), 및 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition (Lippincott Williams and Wilkins, 2005)]에서 찾아볼 수 있다.

[0381] 예를 들어, 주사 가능한 제제, 예컨대, 멸균 주사 가능한 수성 현탁액은 당업계에 공지된 바에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제형화될 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 부형제는 물, 멸균 염수 또는 인산염-완충 염수 또는 링거액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0382] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 사이클로덱스트린 유도체를 더 포함한다. 가장 흔한 사이클로덱스트린은 치환된 또는 비치환된 메틸화, 하이드록시알킬화, 아실화 및 설포알킬에터 치환을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 결합된 당 모이어티 상에 1개 이상의 치환기를 선택적으로 포함하는, 각각 6, 7 및 8개의 α-1,4-연결된 글루코스 단위로 이루어진 α-, β- 및 γ-사이클로덱스트린이다. 소정의 실시형태에서, 사이클로덱스트린은 설포알킬 에터 β-사이클로덱스트린, 예컨대, 예를 들어, 또한 CAPTISOL®로 공지된 설포부틸 에터 β-사이클로덱스트린이다. 예컨대, 미국 특허 제5,376,645호를 참조한다. 소정의 실시형태에서, 조성물은 헥사프로필-β-사이클로덱스트린을 포함한다. 보다 소정의 실시형태에서, 조성물은 헥사프로필-β-사이클로덱스트린(수중 10 내지 50%)을 포함한다.

[0383] 주사 가능한 조성물은, 예를 들어, 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0384] 일반적으로, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0385] 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 사전충전식, 사전계량식 앰플 또는 시린지를 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 통상적으로 부차적 성분(약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 다양한 비히클 또는 담체 및 목적하는 투여 형태의 형성을 돕는 가공 보조제이다.

[0386] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 유일한 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 활성제와 조합되어 투여될 수 있다. 일 양상에서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 또 다른 약리학적 활성제의 조합을 제공한다. 조합 투여는, 예를 들어, 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함하는 당업자에게 명백한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0387] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다는 것이 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다. 약제학적 조성물을 인간에 대한 투여에 적합하게 변형시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다. 약제학적 조성물의 제형 및/또는 제조의 일반적 고찰은 문헌[*Remington: The Science*

and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams and Wilkins, 2005]에서 확인될 수 있다.

[0388] 일 양상에서, 화학식 (I)의 화합물을 조성물(예컨대, 고체 조성물)을 포함하는 키트가 제공된다.

[0389] *병용 요법*

[0390] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 추가의 제제 또는 요법과 병용하여 투여될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물이 투여될 대상체는, 다른 제제 또는 요법에 의한 치료로부터 유익을 얻을 수 있는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상을 가질 수 있다. 병용 요법은, 2종 이상의 제제(이들의 각각이 제형화되고 개별적으로 투여됨)를 투여함으로써, 또는 2종 이상의 제제를 단일 제형으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 병용 요법에서의 2종 이상의 제제는 동시에 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 병용 요법에서의 2종 이상의 제제는 개별적으로 투여된다. 예를 들어, 제1 제제(또는 제제의 조합)의 투여는 제2 제제(또는 제제의 조합)의 투여에 (수 분, 시간, 일 또는 주만큼) 선행한다. 따라서, 2종 이상의 제제는 서로 수 분 이내에 또는 서로 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 또는 24시간 이내에 또는 서로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14일 이내에 또는 서로 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9주 이내에 투여될 수 있다. 몇몇 경우에 훨씬 더 긴 간격이 가능하다. 많은 경우에, 병용 요법에 사용되는 2종 이상의 제제가 환자의 체내에 동시에 존재하는 것이 바람직하지만, 이것은 반드시 그렇 필요는 없다.

[0391] 병용 요법은 또한 성분 제제의 상이한 수순을 이용해서 조합하여 사용되는 1종 이상의 제제의 2회 이상의 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제제 X와 제제 Y가 병용하여 사용될 경우, 이들을 1회 이상, 예컨대, 수순 X-Y-X, X-X-Y, Y-X-Y, Y-Y-X, X-X-Y-Y 등으로 임의의 조합으로 순차로 투여할 수 있다. 예시적인 추가의 제제가 이하에 기재된다.

[0392] 선택적 세로토닌 재흡수 *저해제(SSRI)*

[0393] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 SSRI(들)와 조합하여 투여된다. SSRI는 뇌에서 세로토닌의 수준을 증가시키는 항우울제를 포함한다. 예시적인 SSRI는 시타로프람(Citalopram)(Celexa), 에스시탈로프람(Escitalopram)(Lexapro), 플루옥세틴(Fluoxetine)(Prozac), 플루복사민(Fluvoxamine)(Luvox), 파록세틴(Paroxetine)(Paxil) 및 세르트랄린(Sertraline)(Zoloft)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0394] *노르에피네프린 재흡수 저해제(NERI)*

[0395] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 NERI(들)와 병용하여 투여된다. 예시적인 NERI는 아토목세틴(Atomoxetine)(Strattera), 레복세틴(Reboxetine)(Edronax, Vestra), 부프로피온(Bupropion)(Wellbutrin, Zyban), 둘록세틴(Duloxetine), 데시프라민(Desipramine)(Norpramin), 아메달린(Amedalin)(UK-3540-1), 달레달린(Daledalin)(UK-3557-15), 에디복세틴(Edivoxetine)(LY-2216684), 에스레복세틴(Esreboxetine), 로르탈라민(Lortalamine)(LM-1404), 니속세틴(Nisoxetine)(LY-94,939), 탈로프람(Talopram)(타설로프람(tasulopram))(Lu 3-010), 탈수프람(Talsupram)(Lu 5-005), 탄다민(Tandamine)(AY-23,946) 및 빌록사진(Viloxazine)(Vivalan)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0396] *항정신병약*

[0397] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 항정신병약(들)과 병용하여 투여된다. 항정신병약은 도파민 경로에서 도파민 신경전달 작용을 낮추는 D2 길항제이다. 예시적인 항정신병약은 아세나핀(Asenapine)(Saphris), 아리피프라졸(Aripiprazole)(Abilify), 카리프라진(Cariprazine)(Vrayar), 클로자핀(Clozapine)(Clozaril), 드로페리돌(Droperidol), 플루페르라핀(Fluperlapine), 메소리다진(Mesoridazine), 쿠에티아핀 헤미푸마레이트(Quetiapine Hemifumarate), 라클로프라이드(Raclopride), 스피페론(Spiperone), 설피라이드(Sulpiride), 트라이메토벤즈아마이드 하이드로클로라이드(Trimethobenzamide hydrochloride), 트라이플루오로페라진 다이하이드로클로라이드(Trifluoperazine Dihydrochloride), 루라시돈(lurasidone)(Latuda), 올란자핀(Olanzapine)(Zyprexa), 쿠에티아핀(Quetiapine)(Seroquel), 조테핀(Zotepine), 리스페리돈(Risperidone)(Risperdal), 지프라시돈

(Ziprasidone)(Geodon), 메조티다진(Mesotidazine), 클로르프로마진 하이드로클로라이드(Chlorpromazine hydrochloride) 및 할로페리돌(Haloperidol)(Haldol)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0398] *칸나비노이드*

[0399] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 칸나비노이드(들)와 병용하여 투여된다. 예시적인 칸나비노이드는, 칸나비디올(Cannabidiol)(Epidiolex), 테트라하이드로칸나비놀산(Tetrahydrocannabinolic Acid), 테트라하이드로칸나비놀(Tetrahydrocannabinol), 칸나비돌산(Cannabidolic Acid), 칸나비놀(Cannabinol), 칸나비게롤(Cannabigerol), 칸나비크로멘(Cannabichromene), 테트라하이드로칸나비바린(Tetrahydrocannabivarin) 및 칸나비디바린(Cannabidivarin)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0400] *NMDA 수용체 길항제*

[0401] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 NMDA 수용체 길항제(들)와 병용하여 투여된다. NMDA 수용체 길항제는 N-메틸-d-아스파테이트 수용체의 작용을 저해하는 약물의 부류이다. 예시적인 NMDA 길항제는, 케타민, 에스케타민, 케토베미돈(Ketobemidone), 이펜도프릴(Ifendopril), 5,7-다이클로로키누렌산, 리코스티넬(Licostinel), 메만틴(Memantine), 가베스티넬(Gavestinel), 펜사이클리딘(Phencyclidine), 덱스트로메토르판(Dextromethorphan), 레마세마이드(Remacemide), 셀포텔(Selfotel), 틸레타민(Tiletamine), 덱스트로프로폭시펜(Dextropropoxyphene), 아프티가넬(Aptiganel), 덱사나비놀(Dexanabinol) 및 아만타딘(Amantadine)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. NMDA 수용체 길항제는 또한 메타돈(Methadone), 덱스트로프로폭시펜, 페티딘(Pethidine), 레보페놀(Levorphanol), 트라마돌(Tramadol), 네라멕산(Neramexane) 및 케토베미돈(Ketobemidone)을 포함한다.

[0402] *GABA 수용체 효현제*

[0403] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 GABA 수용체 효현제(들)와 병용하여 투여된다. GABA 수용체 효현제는 GABA 수용체 중 1종 이상에 대한 효현제인 약물의 부류이다. 예시적인 GABA 수용체 효현제는 클로바잠(Clobazam), 토피라메이트(Topiramate), 무시몰(Muscimol), 프로가바이드(Progabide), 릴루졸(Riluzole), 바클로펜(Baclofen), 가바펜틴(Gabapentin), 비가바트린(Vigabatrin), 발프로산(Valproic Acid), 티아가빈(Tiagabine), 라모트리긴(Lamotrigine), 프레가발린(Pregabalin), 페닐로인(Phenyloin), 카바마제핀(Carbamazepine), 티오펜탈(Thiopental), 티아밀랄(Thiamylal), 펜토바비탈(Pentobarbital), 세코바비탈(Secobarbital), 헥소바비탈(Hexobarbital), 부토바비탈(Butobarbital), 아모바비탈(Amobarbital), 바비탈(Barbital), 메포바비탈(Mephobarbital), 페노바비탈(Phenobarbital), 프리미돈(Primidone), 미다졸람(Midazolam), 트라이아졸람(Triazolam), 로메타제팜(Lometazepam), 플루티졸람(Flutazolam), 니트라제팜(Nitrazepam), 플루리트라제팜(Fluritrazepam), 니메타제팜(Nimetazepam), 디아제팜(Diazepam), 메다제팜(Medazepam), 옥사졸람(Oxazolam), 프라제암(Prazeam), 토피소팜(Tofisopam), 릴마자폰(Rilmazafone), 로라제팜(Lorazepam), 테마제팜(Temazepam), 옥사제팜(Oxazepam), 플루이다제팜(Fluidazepam), 클로르디아제폭사이드(Chlordiazepoxide), 클록사졸람(Cloxazolam), 플루토프라제팜(Flutoprazepam), 알프라졸람(Alprazolam), 에스타졸람(Estazolam), 브로마제팜(Bromazepam), 플루라제팜(Flurazepam), 클로라제페이트 칼륨(Clorazepate Potassium), 할록사졸람(Haloxazolam), 에틸 로플라제페이트(Ethyl Loflazepate), 쿠아제팜(Quazepam), 클로나제팜(Clonazepam), 멕사졸람(Mexazolam), 에티졸람(Etizolam), 브로티졸람(Brotizolam), 클로티아제팜(Clotiazepam), 프로포폴(Propofol), 포스프로포폴(Fospropofol), 졸피뎀(Zolpidem), 조피클론(Zopiclone), 엑스조피클론(Exzopiclone), 무시몰, TFQP/가복사돌(gaboxadol), 이소구바신(Isoguvacine), 코직아민(Kojic amine), GABA, 호모타우린(Homotaurine), 호모하이포타우린(Homohypotaurine), 트랜스-아미노사이클로펜탄-3-카복실산, 트랜스-아미노-4-크로톤산, b-구아니디노프로피온산, 호모-b-프롤린, 아이소니페코티사(Isonipecotic acid), 3-((아미노이미노메틸)-2-프로펜산(ZAP A), 이미다졸아세트산, 및 피페리딘-4-설폰산(P4S)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0404] *콜린에스테라제 저해제*

[0405] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 콜린에스테라제 저

해제(들)와 병용하여 투여된다. 일반적으로, 콜린성 제제(cholinergics)는 아세틸콜린 및/또는 부티릴콜린의 작용을 모방하는 화합물이다. 콜린에스테라제 저해제는 아세틸콜린의 파괴를 방지하는 약물의 부류이다. 예시적인 콜린에스테라제 제해제는 도네피질(Donepizil)(Aricept), 타크린(Tacrine)(Cognex), 리바스티그민(Rivastigmine)(Exelon, Exelon Patch), 갈란타민(Galantamine)(Razadyne, Reminyl), 메만틴/도네페질(Memantine/Donepezil)(Namzaric), 암베노늄(Ambenonium)(Mytelase), 네오스티그민(Neostigmine)(Bloxiverz), 피리도스티그민(Pyridostigmine)(Mestinon Timespan, Regonol) 및 갈란타민(Galantamine)(Razadyne)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0406] 본 개시내용은 또한 특히 기관지 근육/기도 이완제, 항바이러스제, 산소, 항체 및 항박테리아제로 이루어진 군으로부터 선택된 제제가 이미 투여된 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여를 상정한다. 몇몇 실시형태에서 추가의 제제는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여 전에 투여되고, 추가의 제제는 기관지 근육/기도 이완제, 항바이러스제, 산소, 항체 및 항박테리아제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 기관지 근육/기도 이완제, 항바이러스제, 산소, 및 항박테리아제로부터 선택된 제제와 함께 대상체에게 공동-투여된다.

[0407] *사용 방법 및 치료 방법*

[0408] 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 CNS-관련 장애(예컨대, 수면 장애, 기분 장애, 예컨대, 우울증, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 간질발생, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 또는 이명)를 치료하기 위한 치료제로서 이를 필요로 하는 대상체(예컨대, 레트 증후군, 유약 X 증후군 또는 안젤만 증후근을 갖는 대상체)에서 유용한 것으로 구상된다. GABA-조절과 관련된 예시적인 CNS 병태는 수면 장애[예컨대, 불면증], 기분 장애[예컨대, 우울증(예컨대, 주요 우울 장애 (MDD)), 기분부전 장애(dysthymic 장애)(예컨대, 경도 우울증), 양극성 장애(예컨대, I 및/또는 II), 불안 장애(예컨대, 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애), 스트레스, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 강박 장애(예컨대, 강박 장애(OCD))], 정신분열증 스펙트럼 장애[예컨대, 정신분열증, 분열정동 장애], 경련성 장애[예컨대, 간질(예컨대, 간질 지속상태(SE)), 발작], 기억 및/또는 인지 장애[예컨대, 주의력 장애(예컨대, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)), 치매(예컨대, 알츠하이머형 치매, 루이소체형 치매, 혈관형 치매], 운동 장애[예컨대, 헌팅턴병, 파킨슨병], 인격 장애[예컨대, 반사회적 인격 장애, 강박 인격 장애], 자폐증 스펙트럼 장애(ASD)[예컨대, 자폐증, 시냅스병증과 같은 자폐증의 단생 원인, 예를 들어, 레트 증후군, 유약 X 증후군, 안젤만 증후근], 통증[예컨대, 신경병증성 통증, 손상 관련 통증 증후군, 급성 통증, 만성 통증], 외상성 뇌 손상(TBI), 혈관 질환[예컨대, 뇌졸중, 허혈, 혈관 기형], 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군[예컨대, 오피에이트, 코카인 및/또는 알코올 중독], 및 이명을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0409] 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 수면 장애, 기분 장애, 정신분열증 스펙트럼 장애, 경련성 장애, 기억 및/또는 인지 장애, 운동 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 통증, 외상성 뇌 손상, 혈관 질환, 물질 남용 장애 및/또는 금단 증후군, 이명, 또는 간질 지속상태이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애 우울증이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 산후 우울증이다. 소정의 실시형태에서, CNS-관련 장애는 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중등도 주요 우울 장애이다. 소정의 실시형태에서, 주요 우울 장애는 중증 주요 우울 장애이다.

[0410] 일 양상에서, 발작 활동의 완화 또는 예방 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 발작 활동을 완화시키거나 또는 예방하는 방법이 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 방법은 간질발생을 완화시키거나 또는 예방한다.

[0411] 또 다른 양상에서, 본 발명의 화합물 및 또 다른 약리학적 활성제의 조합물이 제공된다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 단독 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 조합 투여는, 예를 들어, 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함하는, 당업자에게 명백한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

[0412] 또 다른 양상에서, 뇌 흥분성과 연관된 병태에 걸리기 쉽거나 또는 그 병태를 앓은 대상체에게 유효량의 본 발

명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 흥분성을 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0413] 또 다른 양상에서, 스트레스 또는 불안의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 스트레스 또는 불안을 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0414] 또 다른 양상에서, 불면증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 불면증을 완화하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0415] 또 다른 양상에서, 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 수면을 유도하고 정상 수면에서 발견되는 REM 수면 수준을 실질적으로 유지하는 방법이 제공되며, 여기서 실질적인 반동성 불면증은 유발되지 않는다.

[0416] 또 다른 양상에서, 월경전 증후군(PMS) 또는 산후 우울증(PND)의 완화 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이를 완화시키거나 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0417] 또 다른 양상에서, 기분 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 기분 장애를 치료하거나 또는 예방하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에서 기분 장애는 우울증이다.

[0418] 또 다른 양상에서, 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 인지를 증진시키거나 또는 기억 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에서, 장애는 알츠하이머병이다. 소정의 실시형태에서, 장애는 레트 증후군이다.

[0419] 또 다른 양상에서, 대상체에게 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 주의력 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 소정의 실시형태에서, 주의력 장애는 ADHD이다.

[0420] 중추신경계(CNS)의 염증(신경염증)은 모든 신경학적 장애의 특징인 것으로 인식된다. 주요 염증성 신경학적 장애는 다발성 경화증(수초 단백질에 대한 면역-매개 반응을 특징으로 함) 및 수막뇌염(감염성 제제가 염증 반응을 촉발한 경우)을 포함한다. 추가의 과학적 증거는 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 뇌졸중 및 외상성 뇌 손상과 같은 다른 신경학적 병태에서 염증 기전의 잠재적인 역할을 시사한다. 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 신경염증을 치료하는데 유용하다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증, 뇌졸중 및 외상성 뇌 손상을 포함하는 신경학적 병태에서 염증을 치료하는데 유용하다.

[0421] 소정의 실시형태에서, 화합물은 만성으로 대상체에게 투여된다. 소정의 실시형태에서, 화합물은 대상체에게 경구로, 피하로, 근육내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0422] *신경내분비 장애 및 기능장애*

[0423] 신경내분비 장애 및 기능장애를 치료하기 위해 사용될 수 있는 방법이 본 명세서에 제공된다. 본 명세서에 사용된 "신경내분비 장애" 또는 "신경내분비 기능장애"는 뇌와 직접 관련된 신체의 호르몬 생산에서의 불균형으로 인한 다양한 상태를 지칭한다. 신경내분비 장애는 신경계와 내분비계 사이의 상호작용을 수반한다. 시상하부 및 뇌하수체는 호르몬의 생산을 조절하는 2개의 뇌 영역이기 때문에, 예를 들어, 외상성 뇌 손상에 의한, 시상하부 또는 뇌하수체의 손상은 호르몬의 생산 및 뇌의 다른 신경내분비 기능에 영향을 미칠 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 신경내분비 장애 또는 기능장애는 여성의 건강 장애 또는 병태(예컨대, 본 명세서에 기재된 여성의 건강 장애 또는 병태)와 연관되어 있다. 몇몇 실시형태에서, 여성의 건강 장애 또는 병태와 연관된 신경내분비 장애 또는 기능장애는 다낭성 난소 증후군이다.

[0424] 신경내분비 장애의 증상은 행동, 감정 및 수면-관련 증상, 생식 기능에 관련된 증상, 및 신체 증상을 포함하나 이에 제한되지는 않고; 피로, 기억 저하, 불안, 우울증, 체중 증가 또는 감소, 정서 불안정, 집중력 결여, 주의력 곤란, 성욕 상실, 불임, 무월경, 근육 질량 손실, 복부 체지방 증가, 저혈압, 심박수 감소, 탈모, 빈혈, 변비, 저온 불내성, 및 피부 건조를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0425] *신경변성 질환 및 장애*

[0426] 본 명세서에 기재된 방법은 신경변성 질환 및 장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 용어 "신경변성 질환"은 뉴런

의 구조 또는 기능의 진행성 손실, 또는 뉴런의 사멸과 연관된 질환 및 장애를 포함한다. 신경변성 질환 및 장애는 알츠하이머병(경도, 중등도 또는 중증 인지 장애의 연관 증상 포함); 근위축성 측삭 경화증(ALS); 무산소성 및 허혈성 손상; 운동실조 및 경련(분열정동 장애에 의해 또는 정신분열증을 치료하기 위해 사용된 약물에 의해 유발된 발작의 치료 및 예방의 경우 포함); 양성 건망; 뇌 부종; 맥레오드 신경유극적혈구증가 증후군(MLS)을 포함한 소뇌 운동실조; 폐쇄성 두부 손상; 혼수; 좌상 손상(예컨대, 척수 손상 및 두부 손상); 다발경색 치매 및 노인성 치매를 포함한 치매; 의식의 장애; 다운 증후군; 약물-유발된 또는 의약-유발된 파킨슨증(예컨대, 신경이완제-유발된 급성 정좌불능, 급성 이상긴장증, 파킨슨증, 또는 지연성 이상운동증, 신경이완제 악성 증후군, 또는 의약-유발된 체위성 진전); 간질; 유약 X 증후군; 질 드 라 투렛 증후군; 두부 외상; 청각 장애 및 상실; 헌팅턴병; 레녹스 증후군; 레보도파-유발된 이상운동증; 정신 지체; 무운동증 및 무운동성 (경직) 증후군을 포함한 운동 장애(기저 신경절 석회화, 피질기저 변성, 다계통 위축, 파킨슨증-ALS 치매 복합증, 파킨슨병, 뇌염후 파킨슨증, 및 진행성 핵상 마비 포함); 근육 연축, 및 근육 경직 또는 약화와 연관된 장애, 예컨대, 무도병(예컨대, 양성 유전성 무도병, 약물-유발된 무도병, 편측발리즘, 헌팅턴병, 신경유극적혈구증가증, 시데남 무도병, 및 증후성 무도병), 이상운동증(틱증, 예컨대, 복합 틱증, 단순 틱증 및 증후성 틱증 포함), 근간대성경련(전신 근간대성경련 및 초점성 근간대성경련 포함), 진전(예컨대, 안정시 진전, 체위성 진전 및 의도 진전) 및 이상긴장증(축성 이상긴장증, 이상긴장성 서경, 편마비성 이상긴장증, 발작성 이상긴장증, 및 초점성 이상긴장증 예컨대, 안검연축, 구강하악 이상긴장증, 및 연축성 발성장애 및 사경 포함); 안구 손상, 망막병증 또는 안구의 황반 변성을 포함한 뉴런 손상; 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 뇌 허혈, 뇌 혈관연축, 저혈당증, 기억상실, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 및 심장 정지 후 신경독성 손상; 파킨슨병; 발작; 간질 지속상태; 뇌졸중; 이명; 세관 경화증, 및 바이러스 감염 유발된 신경변성(예컨대, 후천성 면역결핍 증후군(AIDS) 및 뇌병증에 의해 유발됨)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 신경변성 질환은 또한 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 뇌 허혈, 뇌 혈관연축, 저혈당증, 기억상실, 저산소증, 무산소증, 주산기 질식 및 심장 정지 이후의 신경독성 손상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 신경변성 질환을 치료하거나 또는 예방하는 방법은 신경변성 장애의 뉴런 기능 특징부의 손실을 치료하거나 또는 예방하는 것을 또한 포함한다.

[0427] *기분 장애*

[0428] 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, 기분부전장애, 이중 우울증, 우울성 인격 장애, 재발성 단기 우울증, 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 만성 의학적 병태로 인한 우울증, 치료-저항성 우울증, 난치성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동을 치료하는 방법이 본 명세서에 또한 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 우울증(예컨대, 중등도 또는 중증 우울증)을 앓고 있는 대상체에 대해 치료 효과를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 기분 장애는 본 명세서에 기재된 질환 또는 장애(예컨대, 신경내분비 질환 및 장애, 신경변성 질환 및 장애(예컨대, 간질), 운동 장애, 진전(예컨대, 파킨슨병), 여성의 건강 장애 또는 병태)와 연관되어 있다.

[0429] **임상 우울증**은 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 초조하고 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.

[0430] **분만전후 우울증**은 임신 중의 우울증을 지칭한다. 증상은 과민성, 울음, 안절부절한 느낌, 수면 곤란, 극단적인 소진(정서적 및/또는 신체적), 식욕 변화, 집중 곤란, 증가된 불안 및/또는 걱정, 아기 및/또는 태아로부터 단절된 느낌, 및/또는 이전의 즐거운 활동에 대한 관심 상실을 포함한다.

[0431] **출산후 우울증(postnatal depression: PND)**은 **산후 우울증(postpartum depression: 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. 몇몇 실시형태에서, PND는 치료-저항성 우울증(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료-저항성 우울증)이다. 몇몇 실시형태에서, PND는 난치성 우울증(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같은 난치성 우울증)이다.

[0432] 몇몇 실시형태에서, PND를 갖는 대상체는 임신 동안 우울증 또는 우울증의 증상을 또한 경험하였다. 이러한 우

울증은 본 명세서에서 **주산기 우울증**으로 지칭된다. 일 실시형태에서, 주산기 우울증을 경험한 대상체는 PND를 경험할 위험이 증가된다.

[0433] **비정형 우울증(AD)**은 기분 반응성(예컨대, 역설적 무쾌감증) 및 긍정성, 유의한 체중 증가 또는 증가된 식욕을 특징으로 한다. AD를 앓고 있는 환자는 과도한 수면 또는 졸림(과다수면), 사지가 무거운 감각, 및 지각된 대인관계 거부에 대한 과민성의 결과로서의 유의한 사회적 장애를 또한 가질 수 있다.

[0434] **멜랑콜리성 우울증**은 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.

[0435] **정신병적 주요 우울증(PMD)** 또는 정신병적 우울증은 개체가 정신병적 증상 예컨대, 망상 및 환각을 경험하는, 특히 멜랑콜리성 성질의 주요 우울 삽화를 지칭한다.

[0436] **긴장성 우울증**은 운동 행동 장애 및 다른 증상을 수반하는 주요 우울증을 지칭한다. 개체는 묵언 및 혼미상태가 될 수 있고, 부동이거나 목적없는 또는 기이한 운동을 나타낸다.

[0437] **계절성 정동 장애(SAD)**는 개체가 가을 또는 겨울에 오는 우울 삽화의 계절성 패턴을 갖는 계절성 우울증의 유형을 지칭한다.

[0438] **기분부전장애**는 동일한 신체적 및 인지 문제가 명백한 단극성 우울증과 관련된 상태를 지칭한다. 이들은 중증이 아니며, 더 장기간(예컨대, 적어도 2년) 지속되는 경향이 있다.

[0439] **이중 우울증**은 적어도 2년 동안 지속되고 주요 우울증의 기간이 간간이 끼어드는 매우 우울한 기분(기분부전장애)을 지칭한다.

[0440] **우울성 인격 장애(DPD)**는 우울 양상을 갖는 인격 장애를 지칭한다.

[0441] **재발성 단기 우울증(RBD)**은, 개체가 1개월에 약 1회의 우울 삽화를 가지며 각각의 삽화가 2주 이하, 전형적으로 2 내지 3일 미만 지속되는 것인 상태를 지칭한다.

[0442] **경도 우울 장애** 또는 경도 우울증은 적어도 2종의 증상이 2주 동안 존재하는 우울증을 지칭한다.

[0443] **양극성 장애 또는 조울 장애**는 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 눈은 잘 맞추지 못하고, 삶에 대한 부정적 견해를 가질 수 있다. 이러한 장애를 갖는 사람에서의 자살 위험은 지난 20년 동안 6%보다 훨씬 더 많이 높고, 자해는 30 내지 40%로 발생한다. 다른 정신 건강 문제, 예컨대, 불안 장애 및 물질 사용 장애는 흔히 양극성 장애와 연관된다.

[0444] **만성 의학적 병태로 인한 우울증**은 만성 의학적 병태 예컨대, 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스로 인한 우울증을 지칭한다.

[0445] **치료-저항성 우울증**은 개체가 우울증에 대해 치료받았으나 증상이 개선되지 않은 상태를 지칭한다. 예를 들어, 항우울제 또는 심리 협의 (심리치료)은 치료-저항성 우울증을 갖는 개체에서 우울증 증상을 경감시키지 않는다. 일부 경우에, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체에서는 증상이 개선되더라도 복귀된다. **난치성 우울증**은 삼환계 항우울제, MAOI, SSRI, 및 이중 및 삼중 흡수 저해제 및/또는 불안완화제 약물을 포함한 표준 약리학적 치료, 뿐만 아니라 비-약리학적 치료(예컨대, 정신요법, 전기경련 요법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극)에 대해 저항성인 우울증을 앓고 있는 환자에서 발생한다.

[0446] **수술후 우울증**은 외과적 절차 이후의 우울증의 느낌(예컨대, 누군가의 사망을 직면한 결과로서)을 지칭한다. 예를 들어, 개체는 슬픔 또는 지속적으로 공허한 기분, 통상적으로 즐거운 취미 및 활동에 대한 기쁨 또는 흥미의 상실, 또는 무가치 또는 절망의 지속적인 감정을 느낄 수 있다.

[0447] **여성 건강의 상태 또는 장애와 연관된 기분 장애**는 여성 건강의 상태 또는 장애(예컨대, 본 명세서에 기재된 바와 같음)와 연관된(예컨대, 그로부터 유발된) 기분 장애(예컨대, 우울증)를 지칭한다.

[0448] **자살경향성, 자살 관념, 자살 행동**은 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 갇혀 있거나 희망없는 것으로 느끼는 것, 알코올 또는 약물의 사용이 증가하는 것, 위험하거나 자기-파괴적인 일들을 행하는 것, 사람들에게 다시 보지 못할 것처럼 작별을 고하는 것을 포함한다.

[0449] 우울증의 **증상**은 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(예컨대, 정신 상태 검사에 의해) 확인될 수 있다.

[0450] 몇몇 실시형태에서, 방법은 공지된 우울증 척도, 예를 들어, 해밀턴 우울증(HAM-D) 척도, 임상 전반적 인상-개선 척도(CGI), 및 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도(Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale: MADRS)에 의해 대상체를 모니터링하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 치료 효과는 대상체에 의해 나타난 해밀턴 우울증(HAM-D) 총 점수의 감소에 의해 결정될 수 있다. HAM-D 총 점수의 감소는 4, 3, 2 또는 1일; 또는 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 이하 내에 발생할 수 있다. 치료 효과는 명시된 치료 기간에 걸쳐 평가될 수 있다. 예를 들어, 치료 효과는 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 투여한 후 HAM-D 총 점수에서 기준선으로부터 감소에 의해 결정될 수 있다(예컨대, 투여 후 12, 24, 또는 48시간 또는 24, 48, 72, 또는 96시간 이상; 또는 1일, 2일, 14일, 21일 또는 28일; 또는 1주, 2주, 3주 또는 4주; 또는 1개월, 2개월, 6개월, 또는 10개월; 또는 1년, 2년 또는 평생).

[0451] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 중등도 우울 장애, 예를 들어, 중증도 주요 우울 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 중등도 우울 장애, 예를 들어, 중등도 주요 우울 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 중증 우울 장애, 예를 들어, 중증 주요 우울 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 극도로 중증인 우울 장애, 예를 들어, 극도로 중증인 주요 우울 장애를 갖는다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 기준선 HAM-D 총 점수(즉, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료 전)는 적어도 24이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 기준선 HAM-D 총 점수는 적어도 18이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 기준선 HAM-D 총 점수는 14 내지 18이다. 몇몇 실시형태에서, 대상체의 기준선 HAM-D 총 점수는 19 내지 22이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료하기 전 대상체의 HAM-D 총 점수는 23 이상이다. 몇몇 실시형태에서, 기준선 점수는 적어도 10, 15 또는 20이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료한 후 대상체의 HAM-D 총 점수는 약 0 내지 10(예컨대, 10 미만; 0 내지 10, 0 내지 6, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2 또는 1.8)이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료한 후 HAM-D 총 점수는 10, 7, 5 또는 3 미만이다. 몇몇 실시형태에서, HAM-D 총 점수의 감소는 약 20 내지 30(예컨대, 22 내지 28, 23 내지 27, 24 내지 27, 25 내지 27, 26 내지 27)의 기준선 점수로부터, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료한 후 약 0 내지 10(예컨대, 10 이하; 0 내지 10, 0 내지 6, 0 내지 4, 0 내지 3, 0 내지 2 또는 1.8)의 HAM-D 총 점수까지이다. 몇몇 실시형태에서, HAM-D 총 점수로의 기준선 HAM-D 총 점수의 감소는 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료한 후의 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 25, 40, 50 또는 100배이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료한 후의 HAM-D 총 점수로의 기준선 HAM-D 총 점수의 백분율 감소는 적어도 50%(예컨대, 60%, 70%, 80% 또는 90%)이다. 몇몇 실시형태에서, 치료 효과는 기준선 HAM-D 총 점수가 적어도 10, 15 또는 20점인 것에 비하여, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물로 치료한 후(예컨대, 투여 후 12, 24, 48시간; 또는 24, 48, 72, 96시간 또는 그 초과 또는 1일 2일, 14일 또는 그 초과)의 HAM-D 총 점수의 감소로서 측정된다.

[0452] 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애를 치료하는 방법은 치료 효과(예컨대, 해밀턴 우울증 점수(HAM-D)의 감소에 의해 측정됨)를 14, 10, 4, 3, 2, 또는 1일, 또는 24, 20, 16, 12, 10, 또는 8시간 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애를 치료하는 방법은 치료 효과(예컨대, HAM-D 총 점수의 통계적으로 유의한 감소에 의해 결정된 바와 같음)를 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료의 제1일 또는 제2일 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애를 치료하는 방법은 치료 효과(예컨대, HAM-D 총 점수의 통계적으로 유의한 감소에 의해 결정된 바와 같음)를 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료의 시작 이래 14일 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애를 치료하는 방법은 치료 효과(예컨대, HAM-D 총 점수의 통계적으로 유의한 감소에 의해 결정된 바와 같음)를 본 명세서에 기재된 화

합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료의 시작 이래 21일 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애를 치료하는 방법은 치료 효과(예컨대, HAM-D 총 점수의 통계적으로 유의한 감소에 의해 결정된 바와 같음)를 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료의 시작 이래 28일 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 치료 효과는 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료(예컨대, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료, 14일 동안 1일 1회) 후 HAM-D 총 점수의 기준선으로부터의 감소이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료 전의 대상체의 HAM-D 총 점수는, 적어도 24이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료 전의 대상체의 HAM-D 총 점수는 적어도 18이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의한 치료 전의 대상체의 HAM-D 총 점수는 14 내지 18이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의해 대상체를 치료한 후, 기준선 HAM-D 총 점수에 비한 HAM-D 총 점수의 감소는 적어도 10이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의해 대상체를 치료한 후, 기준선 HAM-D 총 점수에 비한 HAM-D 총 점수의 감소는 적어도 15(예컨대, 적어도 17)이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의해 대상체를 치료하는 것과 연관된 HAM-D 총 점수는 6 내지 8 범위의 수 이하이다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물에 의해 대상체를 처리하는 것과 연관된 HAM-D 총 점수는 7 이하이다.

[0453] 몇몇 실시형태에서, 방법은 치료 효과(예컨대, 임상 전반적 인상-개선 척도 (CGI)의 감소에 의해 측정됨)를 14, 10, 4, 3, 2, 또는 1일, 또는 24, 20, 16, 12, 10, 또는 8시간 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, CNS-장애는 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애의 치료 방법은 치료 기간의 제2일 내에 치료 효과를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 치료 효과는 치료 기간(예컨대, 투여 후 14일) 종료시 CGI 점수의 기준선으로부터의 감소이다.

[0454] 몇몇 실시형태에서, 방법은 치료 효과(예컨대, 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도(MADRS)의 감소에 의해 측정됨)를 14, 10, 4, 3, 2, 또는 1일, 또는 24, 20, 16, 12, 10, 또는 8시간 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, CNS-장애는 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애이다. 몇몇 실시형태에서, 우울 장애, 예를 들어, 주요 우울 장애의 치료 방법은 치료 기간의 제2일 내에 치료 효과를 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 치료 효과는 치료 기간(예컨대, 투여 후 14일) 종료시 MADRS 점수의 기준선으로부터의 감소이다.

[0455] 주요 우울 장애를 위한 치료 효과는 대상체가 나타낸 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도(MADRS) 점수의 감소에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, MADRS 점수는 4, 3, 2 또는 1일, 또는 96, 84, 72, 60, 48, 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 이하 내에 감소될 수 있다. 몽고메리-아스버그 우울증 등급화 척도(MADRS)는 정신과의사가 기분 장애를 갖는 환자에서 우울 삽화의 중증도를 측정하기 위해 사용하는 10-항목 진단 설문지(겉보기 슬픔, 보고된 슬픔, 내부 긴장, 감소된 수면, 감소된 식욕, 집중 곤란, 권태, 느낄 수 없음, 비관적 사고 및 자살 사고)이다.

[0456] 몇몇 실시형태에서, 방법은 치료 효과(예컨대, 에든버러 출산후 우울증 척도(EPDS)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 또는 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 이하 내에 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 치료 효과는 EPDS에 의해 측정된 개선이다.

[0457] 몇몇 실시형태에서, 방법은 치료 효과(예컨대, 범불안 장애 7-항목 척도(GAD-7)의 감소에 의해 측정됨)를 4, 3, 2, 1일; 또는 24, 20, 16, 12, 10, 8시간 이하 내에 제공한다.

[0458] *불안 장애*

[0459] 불안 장애(예컨대, 범불안 장애, 공황 장애, 강박 장애, 공포증, 외상후 스트레스 장애)를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. **불안 장애**는 비정상적 및 병리학적 공포 및 불안의 여러 다양한 형태를 포괄하는 포괄적 용어이다. 현행 정신과 진단 기준은 매우 다양한 불안 장애를 인식하고 있다.

[0460] **범불안 장애**는 어느 하나의 대상 또는 상황에 집중하지 못하는 장기-지속성 불안을 특징으로 하는 흔한 만성 장애이다. 범불안을 앓고 있는 환자는 비-특이적 지속적 공포 및 걱정을 경험하며, 일상 사항을 지나치게 걱정하게 된다. 범불안 장애는 노인에게 이환되는 가장 흔한 불안 장애이다.

[0461] **공황 장애**에서, 사람은 종종 진전, 동요, 혼동, 어지럼증, 오심, 호흡 곤란에 의해 나타나는 강한 두려움 및 염려의 짧은 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 예상하지 못한 공황 발작뿐만 아니라, 공황 장애의 진단은 또한 상기 발작이 만성 결과를 가질 수 있음을 요구한다: 발작의 잠재적 연관성에 관한 걱정, 향후 발작에 대한 지속적 공포, 또는 발작과 관련된 행동의 유의한 변화. 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.

[0462] **강박 장애**는 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 걷는 강박행위가 사용될 수 있다. 또한 다수의 경우에, 강박행위는 전적으로 설명 불가능하며, 단순하게는 신경과민에 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.

[0463] 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.

[0464] **외상후 스트레스 장애** 또는 **PTSD**는 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.

[0465] *여성의 건강 장애*

[0466] 여성의 건강과 관련된 상태 또는 장애를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다. 여성의 건강과 관련된 상태 또는 장애는 **부인과 건강 및 장애(예컨대, 월경전 증후군** (PMS), 월경전 불쾌 장애(PMDD)), **임신 문제**(예컨대, 유산, 낙태), **불임 및 관련 장애**(예컨대, 다낭성 난소 증후군 (PCOS)), **다른 장애 및 병태**, 및 **여성의 전반적 건강 및 안위와 관련된 문제**(예컨대, 폐경기)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0467] 여성에 영향을 미치는 **부인과 건강 및 장애**는 월경 및 월경 불순; 요실금 및 골반 저부 장애를 포함한 요로 건강; 및 박테리아성 질증, 질염, 자궁 유섬유종 및 외음부통과 같은 장애를 포함한다.

[0468] **월경전 증후군(PMS)**은 월경 기간 1 내지 2주 전에 발생하는 신체적 및 감정적 증상을 지칭한다. 증상은 다르지만, 출혈, 기분 동요, 부드러운 유방, 음식물 갈망, 피로, 과민성, 여드름 및 우울증을 포함할 수 있다.

[0469] **월경전 불쾌 장애(PMDD)**는 PMS의 중증 형태이다. PMDD의 증상은 PMS와 유사하지만 더 중증이고, 일, 사회적 활동 및 관계를 방해할 수 있다. PMDD 증상은 기분 동요, 우울한 기분 또는 절망감, 뚜렷한 분노, 증가된 개인간 갈등, 긴장 및 불안, 과민성, 일상 활동에의 감소된 관심, 집중 곤란, 피로, 식욕 변화, 통제 불능 또는 압도감, 수면 문제, 신체 문제(예컨대, 복부팽창, 유방 압통, 종창, 두통, 관절 또는 근육 통증)를 포함한다.

[0470] **임신 문제**는 임신전 관리 및 출생전 관리, 임신 상실(유산 및 사산), 조기 진통 및 조산, 영아 돌연사 증후군(SIDS), 모유수유, 및 출생 결함을 포함한다.

[0471] **유산**은 임신의 처음 20주 이내에 스스로 종결되는 임신을 지칭한다.

[0472] **낙태**는 임신의 처음 28주 동안 수행될 수 있는 임신의 고의적 종결을 지칭한다.

[0473] **불임 및 관련 장애**는 자궁 유섬유종, 다낭성 난소 증후군, 자궁내막증 및 원발성 난소 기능부전을 포함한다.

[0474] **다낭성 난소 증후군(PCOS)**은 생식 연령의 여성 중에서의 내분비계 장애를 지칭한다. PCOS는 여성에서 상승된 남성 호르몬으로부터 발생하는 일련의 증상이다. PCOS를 갖는 대부분의 여성은 그의 난소에 많은 작은 낭을 성장시킨다. PCOS의 증상은 불규칙적인 월경 기간 또는 무월경 기간, 과다 기간, 과도한 신체 및 안면 모발, 여드름, 골반통, 임신 곤란, 및 두껍고 진하며 벨벳같은 피부의 반점을 포함한다. PCOS는 제2형 당뇨병, 비만, 폐쇄성 수면 무호흡, 심장 질환, 기분 장애 및 자궁내막암을 포함한 상태와 연관될 수 있다.

[0475] 단지 여성에게만 영향을 미치는 **다른 장애 및 병태**는 터너 증후군, 레트 증후군, 및 난소암 및 자궁경부암을 포

함한다.

[0476] **여성의 전반적 건강 및 안위와 관련된 문제**는 여성과 장애를 갖는 여성에 대한 폭력 및 그의 고유 도전과제, 골다공증 및 골 건강, 및 폐경기를 포함한다.

[0477] **폐경기**는 여성의 마지막 월경 기간 후 12개월을 지칭하고, 월경 주기의 종료를 나타낸다. 폐경기는 전형적으로 여성의 40대 또는 50대에서 발생한다. 폐경기의 신체 증상, 예컨대, 안면 홍조 및 감정 증상은 수면을 방해하거나, 활력을 낮추거나, 불안 또는 슬픔의 감정 또는 상실감을 촉발할 수 있다. 폐경기는 자연적 폐경기, 및 사건, 예컨대, 수술(예컨대, 자궁절제술, 난소절제술; 암)로 인해 유발된 폐경기의 유형인 외과적 폐경기를 포함한다. 이는 난소가, 예를 들어, 방사선, 화학요법 또는 다른 의약에 의해 중대하게 손상되는 경우에 유발된다.

[0478] *간질*

[0479] 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 예를 들어, 본 명세서에 기재된 장애, 예컨대, 간질, 간질 지속상태 또는 발작의 치료에 본 명세서에 기재된 방법으로 사용될 수 있다.

[0480] 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 제한되지는 않는다.

[0481] *간질발생*

[0482] 본 명세서에 기재된 화합물 및 방법은 간질발생을 치료하거나 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 간질발생은 정상 뇌가 간질 (발작이 발생하는 만성 상태)를 일으키는 점진적 과정이다. 간질발생은 초기 발작(예컨대, 간질 지속상태)에 의해 유발된 뉴런 손상으로부터 초래된다.

[0483] *간질 지속상태(SE)*

[0484] 간질 지속상태(SE)는, 예를 들어, 경련성 간질 지속상태, 예를 들어, 조기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태; 비경련성 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.

[0485] 비경련성 간질 지속상태는, 예를 들어, 초점성 비경련성 간질 지속상태, 예를 들어, 복합 부분 비경련성 간질 지속상태, 단순 부분 비경련성 간질 지속상태, 비정형적 비경련성 간질 지속상태; 전신 비경련성 간질 지속상태, 예를 들어, 후기 발병 결신 비경련성 간질 지속상태, 비정형 결신 비경련성 간질 지속상태, 또는 정형 결신 비경련성 간질 지속상태를 포함할 수 있다.

[0486] 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 조성물은 또한 발작의 발병 전에 CNS 장애, 예컨대, 외상성 뇌 손상, 간질 지속상태, 예컨대, 경련성 간질 지속상태, 예컨대, 조기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태; 비경련성 간질 지속상태, 예를 들어, 전신 간질 지속상태, 복합 부분 간질 지속상태; 전신 주기성 간질양 뇌파; 및 주기성 편측 간질양 뇌파를 갖는 대상체에게 예방제로서 투여될 수 있다.

[0487] *발작*

[0488] 발작은 뇌에서의 비정상적 전기 활성의 삽화 후에 발생하는 신체적 소견 또는 행동 변화이다. 용어 "발작"은 종종 "경련"과 호환 가능하게 사용된다. 경련은 사람의 신체가 급격하고 제어 불가능하게 흔들리는 경우이다. 경련 동안, 사람의 근육은 반복적으로 수축 및 이완된다.

[0489] 행동 및 뇌 활성의 유형을 기반으로, 발작은 2종의 광범위한 카테고리로 나뉘어진다: 전신 및 부분 (또한 국부 또는 초점성으로 칭함). 발작의 유형을 분류하는 것은 환자가 간질에 걸렸는지의 여부를 의사가 진단하는 것을 돕는다.

[0490] 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.

[0491] 전신 발작의 6종의 유형이 존재한다. 가장 흔하고 현저하며 따라서 가장 널리 공지된 것은 대발작으로도 칭하는 전신 경련이다. 이러한 유형의 발작에서, 환자는 의식을 상실하고 통상적으로 쓰러진다. 의식 상실에 이어서, 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.

[0492] 결신 발작(absence seizure)은 증상이 거의 또는 전혀 없는 단기 의식 상실(단지 몇 초)을 유발한다. 환자, 매우 종종 아동은 전형적으로 활동을 중단하고 멍하게 응시한다. 이들 발작은 갑자기 시작 및 종료되며, 1일 수회 발생할 수 있다. 환자는 "놓친 시간"을 인지할 수 있는 것을 제외하고는, 통상적으로 발작이 있었음을 인지하지 못한다.

[0493] 근간대성 발작은 통상적으로 신체의 둘 다의 양상 상의 산발성 떨림으로 이루어진다. 환자는 때때로 떨림을 단기 전기 충격으로도 설명한다. 격렬한 경우, 이들 발작은 물체를 떨어뜨리거나 또는 불수의적으로 던지는 것을 유발할 수 있다.

[0494] 간대성 발작은 신체의 둘 다의 양상을 동시에 수반하는 반복적인 리듬성 떨림이다.

[0495] 긴장성 발작은 근육 강직을 특징으로 한다.

[0496] 무긴장성 발작은, 특히 팔 및 다리에서의 근긴장도의 돌발적이고 전반적인 상실로 이루어지며, 이는 종종 넘어짐을 유발한다.

[0497] 본 명세서에 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, 비경련성 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; 잭슨 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 실시형태에서, 발작은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 결절성 경화증 복합증, 레트 증후군 또는 PCDH19 여성 소아 간질과 연관된 전신 발작이다.

[0498] *운동 장애*

[0499] 운동 장애를 치료하는 방법이 또한 본 명세서에 기재된다. 본 명세서에 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 헌팅턴병, 운동실조, 진전(예컨대, 본태성 진전), 근간대성경련 및 놀람, 틱증 및 투렛 증후군, 하지 불안 증후군, 강직 인간 증후군, 및 보행 장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0500] *진전*

[0501] 본 명세서에 기재된 방법은 진전을 치료하는데 사용될 수 있고, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 소뇌 진전 또는 의도 진전, 이상긴장성 진전, 본태성 진전, 기립성 진전, 파킨슨병 진전, 생리학적 진전, 심인성 진전 또는 적색핵 진전(rubral tremor)을 치료하는데 사용될 수 있다. 진전은 유전성, 퇴행성 및 특발성 장애, 예컨대, 윌슨병, 파킨슨병, 및 본태성 진전 각각; 대사 질환(예컨대, 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, 톨루엔); 약물-유발 수면발작(삼환식, 리튬, 코카인, 알코올, 아드레날린, 기관지확장제, 테오필린, 카페인, 스테로이드, 발프로에이트, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 빈크리스틴); 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, 홈스 진전(즉,

적색핵 진전), 구개 진전, 신경병증성 진전, 독성 또는 약물-유발 진전, 및 심인성 진전으로 분류될 수 있다.

[0502] **진전**은 1개 이상의 신체 부분(예컨대, 손, 팔, 눈, 얼굴, 머리, 성대 주름, 몸통, 다리)의 진동 또는 비틀림을 수반할 수 있는, 불수의적이며 때로는 리듬성인 근육 수축 및 이완이다.

[0503] **소뇌 진전** 또는 **의도 진전**은 의도적인 운동 후에 발생하는 사지의 느린 광범위한 진전이다. 소뇌 진전은, 예를 들어, 종양, 뇌졸중, 질환(예컨대, 다발성 경화증, 유전성 퇴행성 장애)으로 인한 소뇌 내의 병변 또는 소뇌에 대한 손상에 의해 유발된다.

[0504] **이상긴장성 진전**은, 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.

[0505] **본태성 진전** 또는 양성 본태성 진전은 진전의 가장 흔한 유형이다. 본태성 진전은 일부에서는 경증이고 비진행성일 수 있으며, 천천히 진행될 수 있는데 신체의 한 양상에서 시작하지만 3년 내에 둘 다의 양상에 영향을 미친다. 손은 가장 종종 영향을 받지만, 머리, 음성, 혀, 다리 및 몸통이 또한 수반될 수 있다. 사람이 노화함에 따라, 진전 빈도가 감소할 수 있지만, 중증도는 증가할 수 있다. 고조된 감정, 스트레스, 열, 신체적 소진, 또는 저혈당은 진전을 촉발하고/하거나 그의 중증도를 증가시킬 수 있다. 증상은 일반적으로 시간 경과에 따라 진화하며, 발병 후 가시적이면서도 지속성일 수 있다.

[0506] **기립성 진전**은 기립 직후에 다리 및 몸통에서 발생하는 빠른(예컨대, 12 Hz 초과) 리듬성 근육 수축을 특징으로 한다. 넓적다리 및 다리에서 경련이 느껴지며, 환자는 한 지점에서 기립하도록 요청된 경우에 제어 불가능하게 흔들릴 수 있다. 기립성 진전은 본태성 진전을 갖는 환자에서 발생할 수 있다.

[0507] **파킨슨병 진전**은 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 양상에서 시작되고, 다른 양상을 포함하도록 진행될 수 있다.

[0508] **생리학적 진전**은 정상 개체에서 발생할 수 있고, 임상 유의성을 갖지 않을 수 있다. 이는 모든 수의근 군에서 나타날 수 있다. 생리학적 진전은 특정 약물, 알코올 금단, 또는 과다활동 갑상선 및 저혈당증을 포함한 의학적 병태에 의해 유발될 수 있다. 진전은 통상적으로 약 10Hz의 진동수를 갖는다.

[0509] **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.

[0510] **적색핵 진전**은 안정시에, 체위시에, 및 의도시에 존재할 수 있는 거칠고 느린 진전을 특징으로 한다. 진전은 중뇌에서의 적핵에 영향을 미치는 상태, 전형적 비통상적 뇌졸중과 연관되어 있다.

[0511] **파킨슨병**은 도파민을 생산하는 뇌 내의 신경 세포에 영향을 미친다. 증상은 근육 강직성, 진전, 및 언어 및 보행의 변화를 포함한다. **파킨슨증**은 진전, 운동완만, 강직성, 및 체위 불안정성을 특징으로 한다. 파킨슨증은 파킨슨병에서 발견되는 증상들을 공유하지만, 진행성 신경변성 질환이 아니라 증상 복합체이다.

[0512] **이상긴장증**은, 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.

[0513] **무도병**은 전형적으로 어깨, 둔부 및 얼굴에 영향을 미치는 갑작스러운 불수의 운동을 특징으로 하는 신경계 장애이다. **헌팅턴병**은 뇌 내의 신경 세포가 소모되도록 하는 유전성 질환이다. 증상은 비제어된 운동, 둔함(clumsiness), 및 균형 문제를 포함한다. 헌팅턴병은 걷기, 말하기 및 삼키기를 방해할 수 있다.

[0514] **운동실조**는 신체 운동의 완전한 제어가 상실되는 것을 지칭하고, 손가락, 손, 팔, 다리, 신체, 언어, 및 안구 운동에 영향을 미칠 수 있다.

[0515] **근간대성경련 및 놀람**은, 음향, 촉각, 시각 또는 전정 자극일 수 있는 돌발적인 예상외의 자극에 대한 반응이다.

[0516] **틱증**은 통상적으로 돌발적으로 발병되고 짧고 반복적이지만 비-리듬성인 불수의 운동이며, 전형적으로 정상 행

동을 모방하고, 종종 정상 활동의 배경에서 벗어나 발생한다. 틱증은 운동 또는 음성 틱증으로서 분류될 수 있으며, 운동 틱증은 운동과 연관되어 있고, 음성 틱증은 소리와 연관되어 있다. 틱증은 단순 또는 복합으로 특징화될 수 있다. 예를 들어, 단순 운동 틱증은 특정한 신체 부분에 한정된 몇 개의 근육만을 수반한다. **투렛 증후군**은 다수의 운동 틱증 및 적어도 1종의 음성 틱증을 특징으로 하는, 소아기에 발병되는 유전성 신경정신 장애이다.

[0517] **하지 불안 증후군**은 안정시에 하지를 움직이고자 하는 압도적인 충동을 특징으로 하는 신경계 감각운동 장애이다.

[0518] **강직 인간 증후군**은 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. 척추주위축 근육의 연속 운동 단위 활동에 대한 EMG 기록 상의 특징적인 이상이 전형적으로 관찰된다. 변이체는, 전형적으로 원위 하지 및 발에 영향을 미치는 초점성 강직을 유발하는 "강직-사지 증후군"을 포함한다.

[0519] **보행 장애**는 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, 파킨슨병 보행, 무도병형 보행, 운동실조성 보행 및 감각 보행을 포함한다.

[0520] *마취/진정*

[0521] 마취는 기억상실, 무통각, 반응성 상실, 골격근 반사 상실, 감소된 스트레스 반응, 또는 이들 모두가 동시에 약리학적으로 유도되고 가역적인 상태이다. 이들 효과는 단독으로 정확한 효과의 조합을 제공하는 단일 약물로부터 수득될 수 있거나, 또는 때때로 매우 특이적 결과의 조합을 달성하기 위한 약물(예컨대, 수면제, 진정제, 마비제, 진통제)의 조합으로 수득될 수 있다. 마취는 환자가 마취가 아니면 경험하게 될 곤란 및 통증없이 수술 및 다른 절차를 받게 한다.

[0522] 진정은 일반적으로 의료 절차 또는 진단 절차를 용이하게 하기 위한, 약리학적 작용제의 투여에 의한 과민 또는 초조의 감소이다.

[0523] 진정 및 무통각은 최소 진정 (불안완화)에서 전신 마취에 이르는 의식의 연속 상태를 포함한다.

[0524] **최소 진정**은 또한 불안완화로도 공지되어 있다. 최소 진정은 약물-유발된 상태로, 그 동안 환자는 언어적 명령에 대해 정상적으로 응답한다. 인지 기능 및 조정은 손상될 수 있다. 환기 및 심혈관 기능은 전형적으로 영향을 받지 않는다.

[0525] **중등도 진정/무통각(의식하 진정)**은 약물-유발된 의식 저하로, 그 동안 환자는 단독의 또는 가벼운 촉각 자극을 수반하는 언어적 명령에 대해 목적의식을 가지고 응답한다. 통상적으로 환자의 기도를 유지하기 위해 어떠한 개입도 필요하지 않다. 자발 환기가 전형적으로 적절하다. 심혈관 기능은 일반적으로 유지된다.

[0526] **깊은 진정/무통각**은 약물-유발된 의식 저하로, 그 동안 환자는 용이하게 각성할 수 없지만 반복적 또는 통증성 자극에 따라 목적의식을 가지고 (통증성 자극으로부터의 도피 반사가 아님) 응답한다. 독립적인 환기 기능이 손상될 수 있고, 환자는 개방 기도를 유지하기 위한 보조를 필요로 할 수 있다. 자발 환기는 부적절할 수 있다. 심혈관 기능은 일반적으로 유지된다.

[0527] **전신 마취**는 약물-유발된 의식 상실로, 그 동안 환자는 통증성 자극에 대해서 조차도 각성할 수 없다. 독립적인 환기 기능을 유지하는 능력이 종종 손상되고, 개방 기도를 유지하기 위한 보조가 종종 필요하다. 양압 환기는 억압된 자발 환기 또는 신경근육 기능의 약물-유발된 저하로 인하여 요구될 수 있다. 심혈관 기능이 손상될 수 있다.

[0528] 집중 치료실(ICU)에서의 진정은 환경에 대한 환자의 의식 저하 및 외부 자극에 대한 그의 반응의 감소를 가능하게 한다. 이는 위독한 환자의 간호에서 역할을 할 수 있으며, 환자 사이에서 그리고 환자의 질병 과정 중의 개체에 따라 변경될 수 있는 광범위한 증상 조절을 포괄한다. 중환자 관리에서 과도한 진정은 종종 신경근육 차단제에 의해, 기관내 관 저항 및 환기 동기화를 용이하게 하기 위해 사용되어 왔다.

[0529] 몇몇 실시형태에서, 진정(예컨대, 장기 진정, 연속 진정)은 ICU에서 장기간(예컨대, 1일, 2일, 3일, 5일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월) 동안 유발 및 유지된다. 장기 진정제는 장기 작용 지속기간을 가질 수 있다. ICU에서의 진정제는 짧은 제거 반감기를 가질 수 있다.

[0530] 의식하 진정으로도 지칭되는 시술 진정 및 무통각은 대상체가 심호흡 기능을 유지하면서 불쾌한 절차를 견디게

하는 상태를 유도하기 위해 진통제의 존재 또는 부재 하에 진정제 또는 해리성 제제를 투여하는 기술이다.

[0531] 또한 본 명세서에서는 대상체의 호흡기 질환의 하나 이상의 증상을 개선하는 방법이 기재되되, 해당 방법은 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0532] 일 양상에서, 본 명세서에서는 호흡기 병태의 하나 이상의 증상을 나타내고/나타내거나 호흡기 병태로 진단된 대상체를 치료하는 방법이 제공되되, 해당 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0533] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 대상체를 치료하는 방법을 상정하되, 해당 방법은 상기 대상체에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 호흡기 병태를 가진다.

[0534] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여가 호흡기 병태의 하나 이상의 증상의 중증도의 저감을 초래할 수 있거나 또는 호흡기 병태의 하나 이상의 증상의 진행을 지연 또는 둔화시킬 수 있다.

[0535] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태를 가진 대상체는 기계적 환기 또는 산소로 치료된 적이 있거나 치료 중이다. 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태를 가진 대상체는 기계적 환기로 치료된 적이 있거나 치료 중이다.

[0536] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 기계적 환기로 치료 중이거나 치료된 적이 있는 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여는 기계적 환기에 의한 대상체의 치료 전체를 통해서 지속된다. 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여는 대상체가 기계적 환기에 의한 치료가 종료된 후에 지속된다.

[0537] 몇몇 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)은 진정제에 의한 치료를 받고 있거나 받은 적이 있는 대상체에게 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 진정제는 프로포폴 또는 벤조디아제핀이다.

[0538] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 투여를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 혈중 산소 포화도를 증가시키기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 혈중 산소 포화도는 맥박산소측정법을 이용해서 측정된다.

[0539] 몇몇 실시형태에서, 본 개시내용은 환자의 사이토카인 폭풍을 치료하는 방법을 상정한다. 몇몇 실시형태에서, 사이토카인 폭풍을 치료하는 방법은 환자에게 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 사이토카인 폭풍의 증상은 폐 염증이다. 몇몇 실시형태에서, 사이토카인 폭풍을 겪고 있는 환자는 급성 호흡곤란 증후군(ARDS)을 가진다.

[0540] *호흡기 병태*

[0541] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태를 가진 대상체는 호흡곤란을 앓는다. 몇몇 실시형태에서, 호흡곤란은 급성 호흡곤란을 포함한다.

[0542] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태를 가진 대상체는 기도 과반응성, 폐조직의 염증, 폐 과민증, 및 염증-관련 폐 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 나타낼 수 있다.

[0543] 몇몇 실시형태에서 호흡기 병태를 가진 대상체는 폐조직의 염증을 나타낼 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 폐조직의 염증은 기관지염 또는 기관지확장증이다. 몇몇 실시형태에서, 폐조직의 염증은 폐렴이다. 몇몇 실시형태에서, 폐렴은 인공 호흡기-관련 폐렴 또는 원내 감염 폐렴이다. 몇몇 실시형태에서, 폐렴은 인공 호흡기-관련 폐렴이다.

[0544] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여는, 호흡기 병태를 가진 대상체에서 호흡곤란의 중증도의 저감을 초래하거나 또는 호흡기 병태를 가진 대상체에서 호흡곤란의 진행을 지연 또는 둔화시킨다.

[0545] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여는, 코로나바이러스와 연관된 질환을 가진 대상체에서 기도 과반응성의 중증도의 저감을 초래하거나 또는 호흡기 병태를 가진 대상체에서 기도 과반응성의 진행을 지연 또는 둔화시킨다.

[0546] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)투여는, 호흡기 병태를 가진 대상체에서 폐조직의 염증의 중증도의 저감을 초래하거나 또는 호흡기 병태를 가진 대상체에서 폐조직의 염증의 진행을 지연 또는 둔화시킨다. 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여는, 호흡기 병태를 가진 대상체에서 폐렴의 중증도의 저감을 초래하거나 또는 호흡기 병태를 가진 대상체에서 폐렴의 진행을 지연 또는 둔화시킨다.

[0547] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여는, 호흡기 병태를 가진 대상체에서 폐 과민증의 중증도의 저감을 초래하거나 또는 호흡기 병태를 가진 대상체에서 폐 과민증의 진행을 지연 또는 둔화시킨다.

[0548] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태의 증상을 나타내는 대상체에 대한 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물(예컨대, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적 염, 또는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)의 투여는, 호흡기 병태를 가진 대상체에서 염증-관련 폐 통증의 중증도의 저감을 초래하거나 또는 호흡기 병태를 가진 대상체에서 염증-관련 폐 통증의 진행을 지연 또는 둔화시킨다.

[0549] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태를 가진 대상체는 감염, 섬유증, 섬유증 에피소드, 만성 폐쇄성 폐질환, 유육종증(Sarcoidosis)(또는 폐 유육종증) 또는 천식/천식-관련 염증의 치료를 받고 있는 중이거나 또는 받은 적이 있다.

[0550] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 증상을 나타내고/나타내거나 천식으로 진단된 적이 있다. 몇몇 실시형태에서, 대상체는 천식 발작이 있거나 천식 발작을 경험한 적이 있다.

[0551] 몇몇 실시형태에서, 대상체는 섬유증 또는 섬유증 에피소드의 치료를 받고 있는 중이거나 또는 받은 적이 있다. 몇몇 실시형태에서, 섬유증은 낭성 섬유증이다.

[0552] 몇몇 실시형태에서, 호흡기 병태는 낭성 섬유증, 천식, 담배연기 유발 COPD(smoke induced COPD), 만성 기관지염, 비부비동염(rhinosinusitis), 변비, 췌장염, 췌장 기능부전, 선천성 양측 정관 부재(CBAVD)로 인한 남성 불임, 경증 폐질환, 폐 유육종증, 특발성 췌장염, 알레르기성 기관지폐 아르페르길루스증(allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA), 간질환, 유전성 폐기종, 유전성 혈색소증, 단백질 C 결핍증과 같은 응고-섬유소용해 결핍증, 제1형 유전성 혈관부종, 가족성 고콜레스테롤혈증과 같은 지질 처리 결핍증, 제1형 카일로마이크론혈, 무베타지방질단백질혈증, I-세포 질환/가성-헐러와 같은 라이소솜 축적병, 뮤코다당증, 샌드호프/테이-삭스(Sandhof/Tay-Sachs), 크리글러-나자르 제II형(Crigler-Najjar type II), 다발성 내분비병증/고인슐린혈증, 진성 당뇨병, 라론 왜소증(Laron dwarfism), 미엘로퍼옥시다제 결핍증, 일차 부갑상선기능저하증, 흑색증, 글리카노시스 CDG 유형 1(glycanosis CDG type 1), 선천성 갑상선기능항진증, 골형성부전증, 유전성 저섬유소원혈증(hereditary hypofibrinogenemia), ACT 결핍증, 요붕증(Diabetes insipidus: DI), 뉴로피실 DI(neurophyseal DI), 신원성 DI(neprogenic DI), 샤르코-마리 투스 증후군(Charcot-Marie Tooth syndrome), 펠리제우스-메르즈바허병(Perlizaeus-Merzbacher disease), 신경퇴행성 질환, 예컨대, 알츠하이머병, 파킨슨병,

근위축성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 픽병, 여러 폴리글루타민 신경학적 장애, 예컨대, 헌팅턴, 스피노세레벨라 아탁시아 I형(spinocerebellar ataxia type I), 구척수성 근위축증(spinal and bulbar muscular atrophy), 치상핵적핵담창구시상하핵 및 근긴장성 이영양증(dentatorubal pallidoluysian, and myotonic dystrophy)뿐만 아니라, 해면상뇌병증, 예컨대, (프리온 단백질 처리 결함으로 인한) 유전성 크로이츠펠트 야코프병(hereditary Creutzfeldt-Jakob disease), 파브리병(Fabry disease), 스트라우슬러-헹크 증후군(Straussler-Scheinker syndrome), COPD, 안구 건조증, 또는 쇼그렌병으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환 또는 병태의 결과이고/이거나 이와 관련된다.

[0553] *감염*

[0554] 본 개시내용은, 특히, 감염을 지닌 대상체의 치료를 상정한다. 본 개시내용은, 특히, 감염과 연관된 질환을 가진 대상체의 치료를 상정한다. 몇몇 실시형태에서, 감염은 바이러스 감염 또는 박테리아 감염이다. 몇몇 실시형태에서, 감염은 바이러스 감염이다. 몇몇 실시형태에서, 감염은 박테리아 감염이다.

[0555] 몇몇 실시형태에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스, 인플루엔자 바이러스, 인간 리노바이러스, 인간 파라인플루엔자 바이러스, 인간 메타뉴모바이러스 및 한타바이러스로 이루어진 군으로부터 선택된 바이러스의 감염이다. 몇몇 실시형태에서, 바이러스는 코로나바이러스이다. 몇몇 실시형태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV, SARS-CoV-2 및 MERS-CoV로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0556] 본 개시내용은, 특히 코로나바이러스와 연관된 질환을 가진 대상체의 치료를 상정한다. 몇몇 실시형태에서, 코로나바이러스와 연관된 질환은 코로나바이러스 질환 2019(COVID-19), 증증 급성 호흡기 증후군(SARS) 및 중동 호흡기 증후군(MERS). 몇몇 실시형태에서, 코로나바이러스와 연관된 질환은 COVID-19로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 및 2012-nCoV로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에서, 코로나바이러스는 SARS-CoV-2이다.

[0557] 몇몇 실시형태에서, 박테리아 감염은 스트렙토코커스 뉴모니애(*Streptococcus pneumoniae*), 클라미디아 뉴모니애(*Chlamydia pneumoniae*), 스타필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 헤모필루스 인플루엔자(*Haemophilus influenzae*)로 이루어진 군으로부터 선택된 박테리아의 감염이다. 몇몇 실시형태에서, 스타필로코커스 아우레우스는 메티실린-내성 스타필로코커스 아우레우스이다.

[0558] **실시예**

[0559] 본 명세서에 기재된 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예가 제시된다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본 명세서에서 제공되는 화합물, 약제학적 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로도 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0560] **물질 및 방법**

[0561] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가능한 출발 물질로부터 제조될 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 있는 것으로 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정한 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 관례적인 최적화에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0562] 추가적으로, 당업자에게 명백할 것인 바와 같이, 특정 작용기가 바람직하지 않은 반응을 겪는 것을 방지하기 위해, 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 작용기에 대한 적합한 보호기의 선택뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건은 당업계에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 이들의 도입 및 제거는 문헌[T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, Wiley, New York, 1991], 및 이에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.

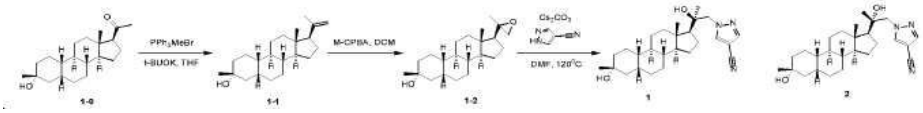
[0563] 본 명세서에서 제공되는 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 단리되고 정제될 수 있다. 이러한 절차는 재결정, 칼럼 크로마토그래피, HPLC, 또는 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)를 포함한다(그러나 이들로 제한되지 않는다). 하기 반응식은 본 명세서에 열거된 대표적인 옥시스테롤의 제조에 관하여 상세하게 제시된다. 본 명세서에서 제공되는 화합물은 유기 합성 분야의 당업자에 의해 공지된 또는 상업적으로 입수 가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다. 본 명세서에서 제공된 거울상이성질체/부분입체이성질체의 분리/정제에 사용하기 위하여 이용 가능한 예시적인 카이럴 칼럼은, CHIRALPAK® AD-10, CHIRALCEL® OB, CHIRALCEL® OB-H,

CHIRALCEL® OD, CHIRALCEL® OD-H, CHIRALCEL® OF, CHIRALCEL® OG, CHIRALCEL® OJ 및 CHIRALCEL® OK를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0564] (예컨대, 약 0.5 내지 약 4 ppm의 δ(ppm) 사이의 영역에 대해서) 본 명세서에서 보고된 ^{1}H-NMR은 화합물의 NMR 스펙트럼의 예시적인 해석(예컨대, 예시적인 피크 적분)인 것으로 이해될 것이다.

[0565] **약어**: PE: 석유 에터; EtOAc: 에틸 아세테이트; THF: 테트라하이드로퓨란; PCC: 피리디늄 클로로크로메이트; TLC: 박층 크로마토그래피; PCC: 피리디늄 클로로크로메이트; t-BuOK: 칼륨 tert-부톡사이드; 9-BBN: 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난; Pd(*t*-Bu$_3$P)$_2$: 비스(트라이-tert-부틸포스핀)팔라듐(0); AcCl: 아세틸 클로라이드; *i*-PrMgCl: 아이소프로필마그네슘 클로라이드; TBSCl: tert-부틸(클로로)다이메틸실란; (*i*-PrO)$_4$Ti: 티타늄 테트라아이소프로폭사이드; BHT: 2,6-다이-t-부틸-4-메틸페녹사이드; Me: 메틸; *i*-Pr: 아이소-프로필; *t*-Bu: tert-부틸; Ph: 페닐; Et: 에틸; Bz: 벤조일; BzCl: 벤조일 클로라이드; CsF: 플루오린화세슘; DCC: 다이사이클로헥실카보다이이미드; DCM: 다이클로로메탄; DMAP: 4-다이메틸아미노피리딘; DMP: 데스-마틴 페리오디난; EtMgBr: 에틸마그네슘 브로마이드; EtOAc: 에틸 아세테이트; TEA: 트라이에틸아민; AlaOH: 알라닌; Boc: t-부톡시카보닐. Py: 피리딘; TBAF: 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드; THF: 테트라하이드로퓨란; TBS: t-부틸다이메틸실릴; TMS: 트라이메틸실릴; TMSCF$_3$: (트라이플루오로메틸)트라이메틸실란; Ts: p-톨루엔설포닐; Bu: 부틸; Ti(OiPr)$_4$: 테트라아이소프로폭시티타늄; LAH: 수소화 알루미늄리튬; LDA: 리튬 다이아이소프로필아마이드; LiOH.H$_2$O: 수산화리튬 수화물; MAD: 메틸 알루미늄 비스(2,6-다이-t-부틸-4-메틸페녹사이드); MeCN: 아세토나이트릴; NBS: N-브로모석신이미드; Na_2SO_4: 황산나트륨; $Na_2S_2O_3$: 티오황산나트륨; MeCN: 아세토나이트릴; MeOH: 메탄올; Boc: t-부톡시카보닐; MTBE: 메틸 tert-부틸 에터; K-셀렉트라이드: 칼륨 트라이(s-부틸)보로하이드라이드; 9-BBN이량체: 9-보라바이사이클로(3.3.1)노난(이량체); DIPEA: 다이아이소프로필에틸아민; DMF: 다이메틸폼아마이드; FA: 폼산; SM: 출발 물질.

[0566] **실시예 1 및 2: 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(1) 및 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(2)의 합성**

[0567] 

[0568] **1-1의 합성**

[0569] 무수 THF(40㎖) 중 Ph$_3$PMeBr(10g, 28.2 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(3.16g, 28.2 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, 무수 THF(10㎖) 중 **1-0**(3g, 9.4 mmol)의 용액을 적가하였다. 60℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 10% NH_4Cl(50㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 포화 염수(2×50㎖)로 세척하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH(50㎖) 및 물(50㎖)에 용해시켰다. 얻어진 화합물을 여과에 의해 수집하고, 건조시켜 목적하는 **1-1**(2.97g, 100%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.74-1.56 (m, 5H), 1.49-1.28 (m, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.13 (m, 3H), 1.11-0.97 (m, 3H), 0.57 (s, 3H)

[0570] **1-2의 합성**

[0571] DCM(10㎖) 중 **1-1**(500mg, 1.57 mmol)의 용액에 mCPBA(541mg, 3.14 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(100㎖)로 15℃에서 반응중지시켰다. DCM상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$(1:1, 2×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼(PE 중 10 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 **1-2**(685mg)를 제공하였다.

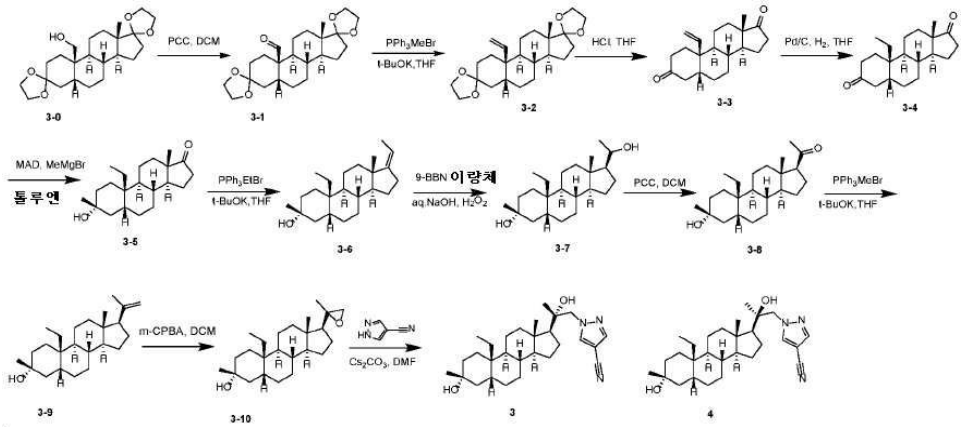
[0572] **1 및 2의 합성**

[0573] DMF(10㎖) 중 **1-2**(685mg, 2.05 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(285mg, 3.07 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.32g, 10.2 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 120℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 분리시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 30 내지 65% EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(600mg, 69%)을 제공하였다. 에피머를 HPLC(칼럼: XtimateC18 150*25 mm*5㎛; 조건: 물(0.225% FA)-ACN; 시작 B: 74%; 말기 B: 74%.)에 의해 분리시켜 **1**(133mg) 및 **2**(259.2mg)를 제공하였다.

[0574] **1**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35 (d, *J*=14.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.83-1.71 (m, 5H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 3H), 1.40 (br s, 2H), 1.37-1.27 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.20 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); **LC-ELSD/MS** H-NMR에 기초한 순도 99%, 100% de; $C_{26}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 390.3, 확인치 390.3.

[0575] **2**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.22-4.13 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.80 (br d, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.40 (br s, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.09 (m, 5H), 1.09 (s, 3H), 1.07-1.00 (m, 2H), 0.87 (s, 3H); **LC-ELSD/MS** H-NMR에 기초한 순도 99%, 100% de; $C_{26}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 390.3, 확인치 390.3.

[0576] **실시예 3 및 4: 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(3) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(4)의 합성**



[0577]

[0578] **3-1의 합성**

[0579] DCM(100㎖) 중 **3-0**(10g, 25.4 mmol, 특허 'WO2016/134301, 2016, A2'에 보고됨)의 용액에 실리카겔(10g) 및 PCC(8.17g, 38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 현탁액을 여과시키고, 필터 플레이크를 DCM(2×100㎖)으로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 **3-1**(10g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.56 (s, 1 H), 4.00-3.80 (m, 8 H), 2.24-1.88 (m, 5 H), 1.87-1.70 (m, 5 H), 1.46-1.35 (m, 5 H), 1.33-0.99 (m, 5 H), 0.92 (s, 3 H), 0.89-0.69 (m, 2 H).

[0580] **3-2의 합성**

[0581] THF(100㎖) 중 $MePPh_3Br$(27.1g, 76.1 mmol)의 용액에 t-BuOK(8.53g, 76.1 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, **3-1**(9.91g, 25.4 mmol)을 50℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(200㎖)로 15℃에서 반응중지시켰다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 EtOAc(300㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 5/1)에 의해 정제시켜 **3-2**(5g, 50.7%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz,

$CDCl_3$) δ_H 6.32-6.25 (m, 1 H), 5.15-4.94 (m, 2 H), 3.95-3.80 (m, 8 H) 2.02-1.72 (m, 6 H), 1.69-1.61 (m, 1 H), 1.59-1.31 (m, 12 H), 1.21-1.04 (m, 3 H), 0.80 (s, 3 H).

[0582] **3-3의 합성**

[0583] THF(30㎖) 중 **3-2**(15g, 12.8 mmol)의 용액에 수성 HCl(38.6㎖, 2M, 77.2 mmol)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 5시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(100㎖)로 반응중지시켰다. 유기상을 분리시키고, 수성층을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **3-3**(9.3g, 80.8%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.35-6.25 (m, 1 H), 5.19 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 5.09 (d, *J*=18.0 Hz, 1 H), 2.79-2.64 (m, 1 H), 2.54-2.13 (m, 5 H), 2.13-2.05 (m, 3 H), 2.02-1.79 (m, 3 H), 1.69-1.50 (m, 6 H), 1.37-1.23 (m, 4 H), 0.87 (s, 3 H).

[0584] **3-4의 합성**

[0585] THF(200㎖) 중 **3-3**(11g, 36.6 mmol)의 용액에 Pd/C(습식, 50%, 2g)를N_2 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지시켰다. H_2(30 psi) 하에 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트(Celite)의 패드를 통해서 여과시키고, THF(2×100㎖)로 세척하였다. 잔사를 PE(300㎖)로부터 배산시켜(triturate) **3-4**(12g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.67 (t, *J*=13.60 Hz, 1 H), 2.52-2.06 (m, 5 H), 2.00-1.91 (m, 1 H), 1.89-1.48 (m, 12 H), 1.39-1.19 (m, 5 H), 0.87 (s, 3 H), 0.80 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H).

[0586] **3-5의 합성**

[0587] 질소 하에 0℃에서 톨루엔(60㎖) 중 BHT(26g, 118 mmol)의 용액에 $AlMe_3$(톨루엔 중 2M, 29.7㎖, 59.4 mmol)를 적가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, DCM(10㎖) 중 **3-4**(6.0g, 19.8 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반 후, MeMgBr(19.8㎖, 59.4 mmol, 에틸 에터 중 3M)을 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 4시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 20% 시트르산(300㎖)에 10℃ 미만에서 부었다. 이 반응 혼합물을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼(PE/EtOAc= 0 내지 20%) 에 의해 정제시켜 **3-5**(5.6g, 88.8%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.50-2.37 (m, 1 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 2.04-1.81 (m, 3 H), 1.81-1.62 (m, 5 H), 1.62-1.47 (m, 5 H), 1.46-1.28 (m, 6 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24-1.11 (m, 4 H), 0.84 (s, 3 H), 0.80 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H).

[0588] **3-6의 합성**

[0589] THF(50㎖) 중 $EtPPh_3Br$(9.72g, 26.2 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(2.93g, 26.2 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, **3-5**(5.6g, 17.5 mmol)를 40℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(200㎖)로 15℃에서 반응중지시켰다. 유기상을 수집하고, 수성층을 EtOAc(300㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 5/1)에 의해 정제시켜 **3-6**(4.9g, 84.7%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.05 (m, 1 H), 2.41-2.09 (m, 3 H), 2.03-1.89 (m, 1 H), 1.85-1.71 (m, 1 H), 1.70-1.59 (m, 6 H), 1.59-1.37 (m, 9 H), 1.37-1.27 (m, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.22-1.04 (m, 5 H), 0.85 (s, 3 H), 0.79 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H).

[0590] **3-7의 합성**

[0591] THF(50㎖) 중 **3-6**(4.9g, 14.8 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(10.8g, 44.4 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반 후, 에탄올(6.8g, 148 mmol)을 15℃에서 첨가하고 나서, 수성 NaOH(29.5㎖, 5M, 148 mmol)를 첨가하고, 이어서 H_2O_2(14.7㎖, 10M, 148 mmol)를 -10℃에서 적가하였다. 80℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$(50㎖)를 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, 이 혼합물을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합

한 유기상을 포화 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 **3-7**(11g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.77-3.62 (m, 1 H), 2.03-1.91 (m, 3 H), 1.83-1.71 (m, 5 H), 1.57-1.45 (m, 12 H), 1.24 (s, 3 H), 1.21 (d, *J*=6.40 Hz, 3 H), 1.18-0.94 (m, 7 H), 0.81-0.76 (m, 3 H), 0.64 (s, 3 H).

[0592] **3-8의 합성**

[0593] DCM(100㎖) 중 **3-7**(5.15g, 14.8mmol)의 용액에 실리카겔(10g) 및 PCC(6.36g, 29.6 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 15℃에서 3시간 동안 교반 후, 현탁액을 여과시키고, 필터 플레이크를 DCM(2×100㎖)으로 세척하였다. 합한 여과액을 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼(PE/EtOAc = 20/1 내지 4/1)에 의해 정제시켜 **3-8**(2.8g, 54.6%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.60-2.45 (m, 1 H) 2.28-2.12 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.03-1.91 (m, 2 H), 1.82-1.59 (m, 6 H), 1.54-1.28 (m, 10 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24-1.03 (m, 6 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.59 (s, 3 H).

[0594] **3-9의 합성**

[0595] THF(20㎖) 중 $MePPh_3Br$(4.5g, 12.6 mmol)의 용액에 t-BuOK(1.41g, 12.6 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, **3-8**(2.2g, 6.34 mmol)을 50℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 수성 10% NH_4Cl(100㎖)로 15℃에서 반응중지시켰다. 유기상을 수집하고, 수성층을 EtOAc(100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 진공 하에 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 20/1 내지 5/1)에 의해 정제시켜 **3-9**(1.6g, 73.3%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 2.04-1.90 (m, 2 H), 1.87-1.76 (m, 2 H), 1.75 (s, 3 H), 1.73-1.57 (m, 5 H), 1.53-1.26 (m, 9 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23-0.82 (m, 8 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H), 0.54 (s, 3 H).

[0596] **3-10의 합성**

[0597] DCM(30㎖) 중 **3-9**(600mg, 1.74 mmol) 및 $NaHCO_3$(146mg, 1.74 mmol)의 용액에 mCPBA(352mg, 1.74 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(50㎖)에 의해 20℃에서 반응중지시켰다. DCM상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 2×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **3-10**(600mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.88-2.30 (m, 2H), 2.08-1.60 (m, 9 H), 1.54-1.37 (m, 8 H), 1.36-1.32 (m, 3 H), 1.31-1.27 (m, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23-0.97 (m, 8 H), 0.83-0.74 (m, 4 H), 0.66 (s, 2 H).

[0598] **3 및 4의 합성**

[0599] DMF(20㎖) 중 **3-10**(600mg, 1.66 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.08g, 3.32 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(230mg, 2.48 mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(100㎖)에 첨가하였다. 유기상을 수집하고, 수성층을 EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100㎖, 수중 5%), 포화 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **3과 4**의 혼합물(800mg)을 제공하였다.

[0600] 에피머(500mg, 1.1 mmol)를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm, 10um)), 조건: 0.1% NH_3 H_2O EtOH, 시작 B: 30%, 말기 B: 30%, 유량(㎖/분): 80)에 의해 분리시켜 **3**(200mg, 40%) 및 **4**(150mg, 30%)를 제공하였다.

[0601] **3**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 4.34 (d, *J*=13.60 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J*=13.60 Hz, 1 H), 2.52 (s, 1 H), 2.08-1.88 (m, 2 H), 1.83-1.59 (m, 6 H), 1.55-1.45 (m, 3 H), 1.44-1.27 (m, 8 H), 1.25 (s, 3 H), 1.23-1.02 (m, 7 H), 0.97 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H). **LC-ELSD/MS**: 순도 >99%; 분석 SFC:100% de; $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3.

[0602] **4**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 4.15 (d, *J*=14.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, *J*=14.0

Hz, 1 H), 2.31 (s, 1 H), 2.10-1.84 (m, 3 H), 1.83-1.60 (m, 5 H), 1.55-1.47 (m, 3 H), 1.46-1.26 (m, 8 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24-1.09 (m, 7 H), 1.08 (s, 3 H), 0.85 (s, 3 H), 0.79 (t, *J*=7.60 Hz, 3 H). **LC-ELSD/MS:** 순도 >99%; 분석 SFC:99.18% de; $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3.

[0603] **실시예 5: 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**

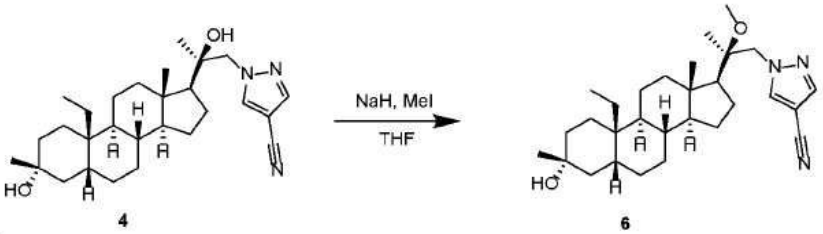


3 5

[0604]

[0605] THF(5㎖) 중 **3**(200mg, 0.4408 mmol)의 용액에 NaH(52.6mg, 1.32 mmol, 오일 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 20분 동안 교반 후, MeI(93.8mg, 0.6612 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 H_2O(50㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제시켜 생성물 **5**(68.8mg, 33.3%)를 제공하였다. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.91 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.30-4.15 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.00-1.88 (m, 2 H), 1.81-1.71 (m, 2 H), 1.66-1.60 (m, 3 H), 1.54-1.47 (m, 3 H), 1.47-1.26 (m, 8 H), 1.24 (s, 3 H), 1.23-1.07 (m, 7 H), 1.06 (s, 3 H), 1.05-1.00 (m, 1 H), 0.86-0.75 (m, 6 H). **LC-ELSD/MS:** 순도 >99%; 분석 SFC:100% de; $C_{28}H_{43}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3+2H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3.

[0606] **실시예 6: 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**

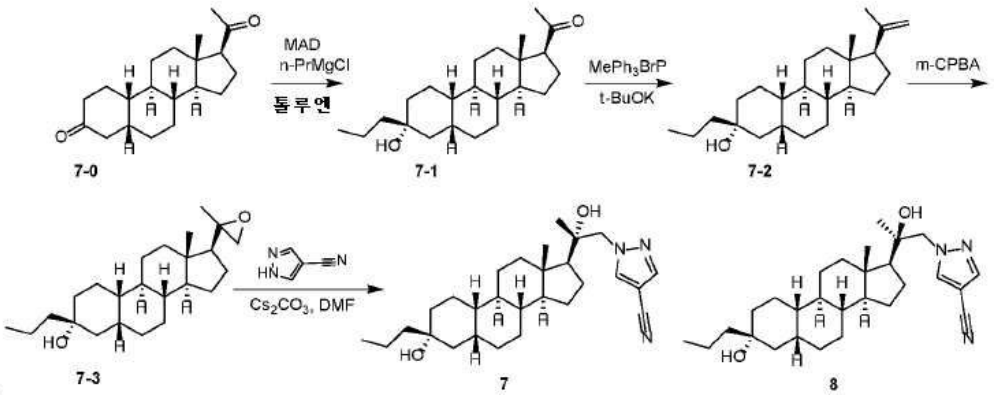


4 6

[0607]

[0608] THF(5㎖) 중 **4**(150mg, 0.3306 mmol)의 용액에 NaH(39.6mg, 0.9918 mmol, 오일 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 20분 동안 교반 후, MeI(70.3mg, 0.4959 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 H_2O(50㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제시켜 생성물 **6**(23.4mg)을 제공하였다. **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.90 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.12-1.91(m, 2 H), 1.80-1.61 (m, 7 H), 1.53-1.27 (m, 10 H), 1.25 (s, 3 H), 1.22-1.06 (m, 7 H), 1.01 (s, 3 H), 0.82-0.77 (m, 6 H). **LC-ELSD/MS:** 순도 >99%; 분석 SFC: 99.62% de; $C_{28}H_{43}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3+2H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3.

[0609] **실시예 7 및 8: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(7) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(8)의 합성**

[0610] 

[0611] **7-1의 합성**

[0612] 톨루엔(20㎖) 중 2,6-다이-tert-부틸-4-메틸페놀(13.1g, 59.6 mmol)의 용액에 $AlMe_3$(14.9㎖, 29.8 mmol, 톨루엔 중 2M)를 0℃에서 적가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반 후, 무수 톨루엔(40㎖) 중 **7-0**(3g, 9.91 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반 후, n-PrMgCl(14.8㎖, 29.7 mmol, 다이에틸 에터 중 2M)을 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 더욱 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산(100㎖)에 10℃ 미만에서 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **7-1**(1.7g, 49%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.16-2.11 (m, 4H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.83-1.52 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.27-1.02 (m, 10H), 0.97-0.77 (m, 11H), 0.61 (s, 3H).

[0613] **7-2의 합성**

[0614] THF(20㎖) 중 Ph_3PMeBr(3.50g, 9.80 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(1.09g, 9.80 mmol)를 첨가하였다. 16℃에서 N_2 하에 30분 동안 교반 후, **7-1**(1.7g, 4.90 mmol)을 첨가하였다. 35℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(300㎖)에 붓고, EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(150㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **7-2**(1.3g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.85-1.58 (m, 9H), 1.56-1.25 (m, 12H), 1.19-0.96 (m, 7H), 0.95-0.91 (m, 3H), 0.9-0.83 (m, 3H), 0.57 (s, 3H).

[0615] **7-3의 합성**

[0616] DCM(10㎖) 중 **7-2**(1g, 2.90 mmol)의 용액에 m-CPBA(1.17g, 85%, 5.80 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(200㎖)로 반응중지시켰다. 유기 상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **7-3**(1g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.89 (d, J = 4 Hz, 0.7H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.32 (d, J = 4 Hz, 0.3H), 2.04-1.51 (m, 10H), 1.48-1.23 (m, 15H), 1.21-0.99 (m, 6H), 0.95-0.91 (m, 3H), 0.81-0.76 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[0617] **7 및 8의 합성**

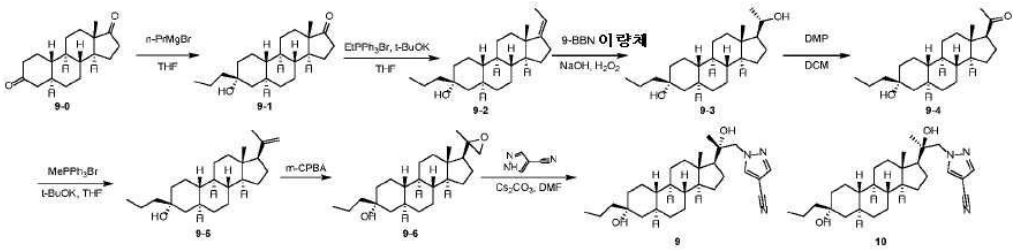
[0618] DMF(10㎖) 중 **7-3**(680mg, 1.88 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(349mg, 3.76 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.06g, 9.40 mmol)를 첨가하였다. 125℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 분리시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*50mm, 10um); 조건: 0.1% $NH_3.H_2O$ EtOH; 시작 B: 30; 말기 B: 30; 유량(㎖/분): 200)에 의해 분리시켜 **7**(250mg) 및 **8**(104mg)을 제공하였다.

[0619] **7**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 2.52

(s, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 8H), 1.56-1.41 (m, 5H), 1.40-1.03 (m, 15H), 0.97-0.91 (m, 9H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3. **SFC** 99.9% de

[0620] **8**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 10H), 1.47-1.18 (m, 13H), 1.16-1.00 (m, 8H), 0.95-0.87 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3. **SFC** 98.22% de

[0621] **실시예 9 및 10: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(9) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(10)의 합성**



[0622]

[0623] **9-1의 합성**

[0624] THF(200㎖) 중 **9-0**(15g, 54.6 mmol)의 용액에 n-PrMgCl(81.5㎖, 163 mmol, THF 중 2M)을 -60℃에서 적가하였다. -60℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(100㎖)에 0℃에서 붓고, EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeCN(50㎖)으로부터 80℃에서 배산시켜 **9-1**(7g, 40.4%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, J = 8.4, 19.2 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 3H), 1.70-1.44 (m, 5H), 1.43-1.12 (m, 10H), 1.11-0.99 (m, 4H), 0.97-0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.81-0.66 (m, 2H).

[0625] **9-2의 합성**

[0626] THF(80㎖) 중 $EtPPh_3Br$(24.3g, 65.6 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(7.36g, 65.6 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 15℃에서 30분 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **9-1**(7g, 21.9 mmol)의 용액을 첨가하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(50㎖)에 붓고, 수성상을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH(50㎖)에서 70℃에서 30분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 물(50㎖)에 붓고, 얻어진 잔사를 여과시켜 **9-2**(11g)를 제공하였다.

[0627] ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.24-4.98 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 7H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.44-1.25 (m, 6H), 1.24-0.96 (m, 9H), 0.95-0.90 (m, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.78-0.62 (m, 2H).

[0628] **9-3의 합성**

[0629] 무수 THF(60㎖) 중 **9-2**(6g, 18.1 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(13.2g, 54.3 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 60℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, EtOH(15㎖)로 반응중지시켰다. NaOH(15㎖, 5M, 75.5 mmol)를 매우 서서히 첨가하였다. 첨가 후, H_2O_2(22.6㎖, 226 mmol, 10M)를 30℃ 미만에서 서서히 첨가하였다. 60℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, 물(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(PE 중 20 내지 25% EtOAc)에 의해 정제시켜 **9-3**(6.1g, 52.8%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.86-3.57 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.42-1.25

(m, 7H), 1.23 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.17-0.96 (m, 9H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.67 (s, 5H).

[0630] **9-4의 합성**

[0631] DCM(50㎖) 중 **9-3**(6.1g, 17.5 mmol)의 용액에 PCC(11.2g, 52.5 mmol) 및 실리카겔(15g)을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고 잔사를 무수 DCM(2×20㎖)으로 세척하였다. 합한 여과액을 진공 중 농축시키고, 이어서 칼럼(PE 중 15 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 **9-4**(3g, 49.5%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.55 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 4H), 2.00 (td, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.59 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.49-1.16 (m, 10H), 1.15-0.97 (m, 6H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.81-0.65 (m, 2H), 0.62 (s, 3H).

[0632] **9-5의 합성**

[0633] THF(40㎖) 중 $MePPh_3Br$(9.25g, 25.9 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(2.9g, 25.9 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 15℃에서 30분 동안 교반 후, THF(10㎖) 중 **9-4**(3g, 8.65 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 NH_4Cl(150㎖)에 붓고, 수성상을 EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH(500㎖)에서 70℃에서 30분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 물(300㎖)을 첨가하고, 여과시키고 건조시켜 **9-5**(3g, 100%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.76 (s, 7H), 1.71-1.64 (m, 3H), 1.64-1.53 (m, 3H), 1.39 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 1.14 (br s, 12H), 0.95-0.88 (m, 3H), 0.77-0.62 (m, 2H), 0.58 (s, 3H).

[0634] **9-6의 합성**

[0635] DCM(10㎖) 중 **9-5**(1g, 2.90 mmol)의 용액에 m-CPBA(750mg, 4.35 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(20㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 2×20㎖), 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **9-6**(1.5g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 2H), 1.81-1.72 (m, 3H), 1.66-1.50 (m, 8H), 1.39-1.37 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.31-1.16 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 7H), 1.04-0.94 (m, 5H), 0.93-0.89 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[0636] **9 및 10의 합성**

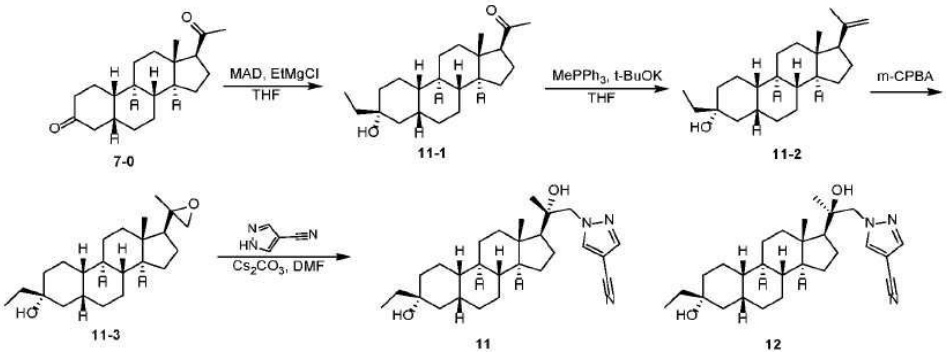
[0637] DMF(10㎖) 중 **9-6**(750mg, 2.07 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(481mg, 5.17 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.35g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(20㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(600mg, 63.8%)을 제공하였으며, 이것을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AS 250mm×30mm, 10um; 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 구배: 25%에서부터 25%까지의 B; 유량: 70 ㎖/분; 칼럼 온도: 40℃)으로 분리시켜 **9**(230mg) 및 **10**(86.9mg)을 제공하였다. **9**(230mg)를 MeCN(5㎖)으로부터 20℃에서 배산시켜 **9**(193.3mg)를 제공하였다.

[0638] **9**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 8H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.45-1.41 (m, 1H), 1.38 (br d, J = 3.2 Hz, 4H), 1.34-1.12 (m, 5H), 1.12-1.02 (m, 5H), 1.01-0.94 (m, 5H), 0.92 (s, 6H), 0.71-0.62 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2H_2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치 418.3 확인치 418.3. **SFC** 99%de.

[0639] **10**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.91 (q, J = 10.4 Hz, 1H), 1.75 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.70-1.57 (m, 5H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.38 (br d, J = 3.2 Hz, 4H), 1.35-1.12 (m, 6H), 1.11-1.08 (m, 5H), 1.05-0.90 (m, 7H), 0.88 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2H_2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치

418.3 확인치 418.3. SFC 99%de.

[0640] **실시예 11 및 12: 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-에틸-3-하이드록시-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(11) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-에틸-3-하이드록시-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(12)의 합성**

[0641] 

[0642] **11-1의 합성**

[0643] 질소 하에 0℃에서 톨루엔(120mℓ) 중 BHT(12g, 54.4 mmol)의 용액에 트라이메틸알루미늄(톨루엔 중 2M, 14mℓ, 28 mmol)을 적가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, MAD 용액에 DCM(60mℓ) 중 **7-0**(6g, 19.8 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하고. -70℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반 후, EtMgBr(20mℓ, 60 mmol, 에틸 에터 중 3M)을 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산(600mℓ)에 10℃ 미만에서 붓고, DCM(2×800mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 PE에 의해 배산시켜 **11-1**(3.83g, 58%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.56-2.50 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.89-1.51 (m, 9H), 1.50-1.20 (m, 12H), 1.19-1.00 (m, 3H), 0.98-0.80 (m, 3H), 0.61 (s, 3H).

[0644] **11-2의 합성**

[0645] THF(50mℓ) 중 $MePh_3PBr$(6.4g, 18.0 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(2.01g, 18.0 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 10분 동안 교반 후, 이 혼합물을 THF(30mℓ) 중 **11-1**(3g, 9.02 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 20℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(100mℓ)로 반응중지시키고, EtOAc(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 NH_4Cl(100mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 콤비-플래시(PE 중 0 내지 25%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **11-2**(2.445g, 82%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.02-1.53 (m, 13H), 1.50-1.33 (m, 4H), 1.32-1.11 (m, 11H), 1.10-0.99 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 3H), 0.56 (s, 3H).

[0646] **11-3의 합성**

[0647] DCM(20mℓ) 중 **11-2**(1.8g, 5.44 mmol)의 용액에 m-CPBA(2.18g, 85%, 10.8 mmol)를 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(50mℓ, 포화 수성) 및 $Na_2S_2O_3$(20mℓ, 포화 수성)로 반응중지시켰다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 **11-3**(1.7g)을 제공하였으며, 이것은 그대로 사용하였다.

[0648] **11 및 12의 합성**

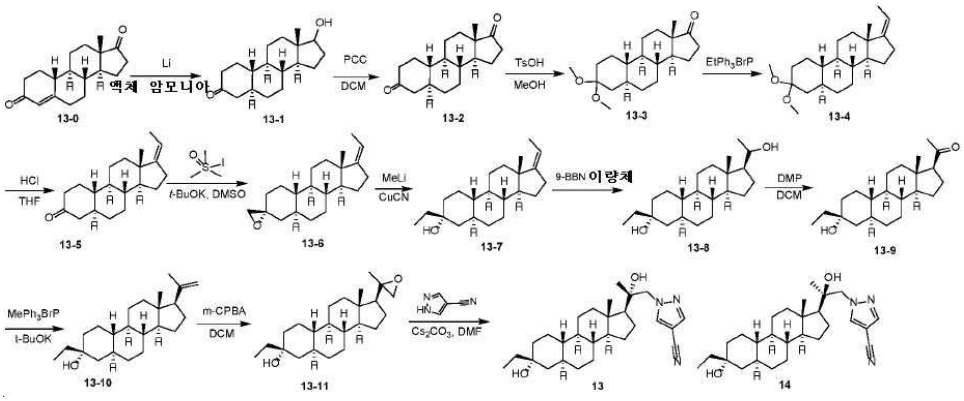
[0649] DMF(10mℓ) 중 **11-3**(850mg, 2.45 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(341mg, 3.67 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.97g, 12.2 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 120℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100mℓ)로 희석시키고, EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 분리시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 30 내지 65% EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼 DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm, 10um) 조건 0.1% NH_3H_2O EtOH 시작 B 25% 말기 B 25% 구배 시간(분) 100% B 유지 시간(분) 유량(mℓ/분) 70)에 의해

분리시켜 **11**(395.8mg, 49.6%) 및 **12**(155.4mg, 19.4%)를 제공하였다.

[0650] **11**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.45-3.99 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.84-1.57 (m, 10H), 1.47-1.02 (m, 16H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (t, J=7.5 Hz, 3H). LC-ELSD/MS 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 404.3. SFC 100% de

[0651] **12**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.90 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.24-3.90 (m, 2H), 2.29 (br s, 1H), 2.06 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.84-1.56 (m, 9H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.19-1.09 (m, 7H), 0.92-0.85 (m, 6H). LC-ELSD/MS 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404.3, 확인치 404.3. SFC 99% de.

[0652] **실시예 13 및 14: 1-((S)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-에틸-3-하이드록시-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(13) 및 1-((R)-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-에틸-3-하이드록시-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(14)의 합성**



[0653]

[0654] **13-1의 합성**

[0655] 리튬(7.27g, 915 mmol)을 갖 제조한 액체 암모니아(500mℓ)에 -70℃에서 나누어서 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 건조 THF(500mℓ) 중 **13-0**(50g, 183 mmol)의 용액 및 t-부탄올(27g, 366 mmol)을 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 염화암모늄(500g)을 첨가하고, 실온까지 가온시켰다. 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 H_2O(1ℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×500mℓ)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 HCl(1M, 2×500mℓ), 포화 수성 $NaHCO_3$(500mℓ), 염수(1ℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 **13-1**(97g)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.55 (m, 1H), 2.50-2.00 (m, 10H), 2.00-1.25 (m, 8H), 1.25-0.60 (m, 9H).

[0656] **13-2의 합성**

[0657] 0℃에서 DCM(1000mℓ) 중 **13-1**(100g, 361 mmol)의 용액에 실리카겔(116g) 및 PCC(116g, 541 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 PE(1000mℓ)로 희석시키고, 실리카겔의 패드를 통해서 여과시켰다. 필터 플레이크를 DCM(2000mℓ)으로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 **13-2**(90g)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.55-2.02 (m, 8H), 2.02-1.39 (m, 8H), 1.39-0.69 (m, 10H).

[0658] **13-3의 합성**

[0659] MeOH(600mℓ) 중 **13-2**(51.5g, 187 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산(6.44g, 37.4 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 55℃에서 16시간 동안 교반 후, Et_3N(20mℓ)을 첨가하고 이 혼합물을 여과시켜 **13-3**(57g)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.49 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H), 1.35-1.20 (m, 5H), 1.13-0.95 (m, 5H), 0.87 (s, 1H), 0.80-0.68 (m, 2H).

[0660] **13-4의 합성**

[0661] THF(250㎖) 중 $EtPPh_3Br$(98.7g, 266 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(29.8g, 266 mmol)를 N_2 하에 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 30분 동안 교반 후, THF(50㎖) 중 **13-3**(28.5g, 88.9 mmol)을 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 NH_4Cl(150㎖)에 붓고, EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 MeOH(500㎖)에서 70℃에서 30분 동안 가열하고, 실온까지 냉각시키고, 물(300㎖)로 희석시키고, 여과시키고 농축시켜 **13-4**(25.5g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.07 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91 (td, J = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, , 2H), 1.71-1.58 (m, 6H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.30-1.13 (,m, 6H), 1.11-0.93 (m, 5H), 0.87 (s, 3H), 0.75-0.67 (m, 2H).

[0662] **13-5의 합성**

[0663] THF(500㎖) 중 **13-4**(51g, 153 mmol)의 용액에 1M HCl(153㎖, 153 mmol)을 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(400㎖)에 붓고, EtOAc(2×300㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **13-5**(42g, 95.8%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.16-5.08 (m, 1H), 2.42-2.17 (m, 7H), 2.09 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.59 (s, 1H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 8H), 1.04-0.94 (m, 1H), 0.90 (s, 1H), 0.78-0.69 (m, 1H).

[0664] **13-6의 합성**

[0665] DMSO(300㎖) 및 THF(300㎖) 중 Me_3SIO(47.9g, 218 mmol)의 교반된 용액에 NaH(5.23g, 218 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. N_2 하에 1시간 동안 교반 후, THF(200㎖) 중 **13-5**(42g, 146 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(1000㎖)에 부었다. 25℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과시켜 **13-6**(48g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.07 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 5H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.67-1.60 (m, 5H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.30-1.10 (m, 8H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.89 (s, 3H), 0.84-0.72 (m, 2H).

[0666] **13-7의 합성**

[0667] -70℃에서 THF(40㎖) 중 CuCN(3.92g, 43.8 mmol)의 현탁액에 MeLi(54.7㎖, 87.6 mmol, 1.6M)를 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, THF(10㎖) 중 **13-6**(4.4g, 14.6 mmol)을 -70℃에서 첨가하였다. 실온까지 서서히 가온시키고 2시간 동안 교반 후, 이 반응물을 10% NH_4Cl(20㎖)에 서서히 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **13-7**(4.4g)을 제공하였다. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.14-5.08 (m, 1H), 2.39-2.10 (m, 3H), 1.85-1.39 (m, 10H), 1.39-0.94 (m, 13H), 0.94-0.60 (m, 9H).

[0668] **13-8의 합성**

[0669] 무수 THF(50㎖) 중 **13-7**(4.4g, 13.3 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(8.03g, 33.2 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 60℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, EtOH(20㎖)로 0℃에서 희석시켰다. NaOH(2.66g, 13.3㎖, 5M, 66.5 mmol)를 서서히 첨가하고 나서, 내부 온도가 더 이상 상승하지 않고 내부 온도가 30℃ 미만으로 유지될 때까지 H_2O_2(13.3㎖, 133 mmol, 수중 10M)를 서서히 첨가하였다. 60℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, $Na_2S_2O_3$(100㎖, 포화 수성)로 희석시키고, EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 5% 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **13-8**(10g)을 제공하였다. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.74-3.66 (m, 1H), 1.96-1.39 (m, 13H), 1.39-1.00 (m, 14H), 1.00-0.85 (m, 5H), 0.75-0.57 (m, 5H).

[0670] **13-9의 합성**

[0671] DCM(20㎖) 중 **13-8**(1.3g, 3.88 mmol)의 용액에 DMP(3.29g, 7.76 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(50㎖)로 반응중지시키고, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 $Na_2S_2O_3$(3×30㎖, 포화), 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 5% 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **13-9**(1.16g, 90%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.21-1.53 (m, 9 H), 1.53-1.10 (m, 10H), 1.10-0.63 (m, 13H), 0.61 (s, 3H).

[0672] **13-10의 합성**

[0673] THF(40㎖) 중 $MePPh_3Br$(2.48g, 6.96 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(779mg, 6.96 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, THF(10㎖) 중 **13-9**(1.16g, 3.48 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 50℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(40㎖)로 25℃에서 반응중지시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(3×10㎖), 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 2%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **13-10**(620mg, 54%)을 제공하였다. **1H NMR** (400 MHz, CDC13) δ_H 4.84(s, 1H), 4.70(s, 1H), 2.08-1.57 (m, 10H), 1.57-1.06 (m, 13H), 1.06-0.52 (m, 13H).

[0674] **13-11의 합성**

[0675] DCM(10㎖) 중 **13-10**(620mg, 1.87 mmol)의 용액에 m-CPBA(601mg, 2.8 mmol, 80%)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(40㎖, v: v = 1:1)로 반응중지시키고, DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(50㎖, v: v = 1:1)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **13-11**(820mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.89 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.6H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.32 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.4H), 2.02-1.45 (m, 10H), 1.45-1.11 (m, 11H), 1.11-0.74 (m, 10H), 0.74-0.58 (m, 5H).

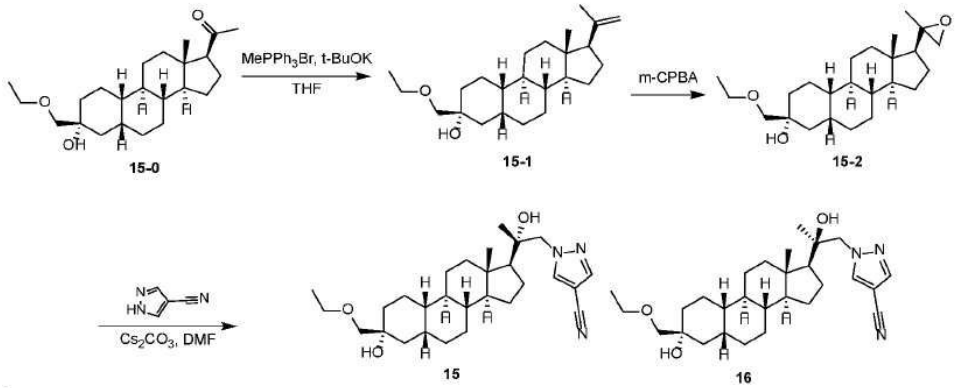
[0676] **13 및 14의 합성**

[0677] DMF(10㎖) 중 **13-11**(800mg, 2.3 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(2.24g, 6.89 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(535mg, 5.75 mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 48시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100㎖, 수중 5%), 포화 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(800mg)을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm, 5um), 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH, 시작 B: 25%, 말기 B: 25%)에 의해 분리시켜 **13**(264mg) 및 **14**(122mg)를 제공하였다.

[0678] **13: 1H NMR** (400 MHz, CDC13) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.10-4.06 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.79-1.37 (m, 12H), 1.37-0.94 (m, 15H), 0.94-0.87 (m, 6H), 0.75-0.61 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404 확인치 404. **SFC** 99.522% de.

[0679] **14: 1H NMR** (400 MHz, CDC13) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.07-1.53 (m, 1H), 1.53-1.12 (m, 12H), 1.12-0.94 (m, 15H), 0.94-0.84 (m, 6H), 0.73-0.61 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404 확인치 404. **SFC**100% de.

[0680] **실시예 15 및 16: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(하이드록시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(15) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-(에톡시메틸)-3-하이드록시-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(16)의 합성**



[0681]

[0682] **15-1의 합성**

[0683] THF(20㎖) 중 $MePPh_3Br$(2.94g, 8.25 mmol)의 용액에 t-BuOK(925mg, 8.25 mmol)를 N_2 하에 25℃에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, THF(10㎖) 중 **15-0**(1g, 2.75 mmol, WO 2018013613)을 첨가하였다. 40℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 수성 NH_4Cl(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×80㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 6%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **15-1**(750mg, 76%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.75 (s, 7H), 1.72-1.59 (m, 5H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.28-0.97 (m, 11H), 0.56 (s, 3H).

[0684] **15-2의 합성**

[0685] DCM(20㎖) 중 **15-1**(880mg, 2.44 mmol)의 용액에 m-CPBA(990mg, 85%, 4.88 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반한 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(200㎖)로 반응 중지시켰다. 유기상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **15-2**(900mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.54 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.88 (d, J = 4 Hz, 0.6H), 2.55 (d, J = 4 Hz, 0.7H), 2.49 (d, J = 4 Hz, 0.3H), 2.31 (d, J = 4 Hz, 0.4H), 2.03-1.57 (m, 10H), 1.48-1.32 (m, 9H), 1.28-0.93 (m, 12H), 0.79 (s, 1H), 0.67 (s, 2H).

[0686] **15 및 16의 합성**

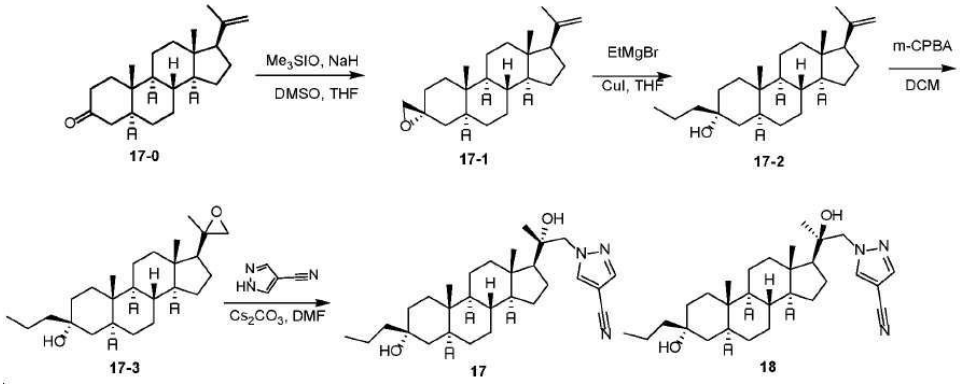
[0687] DMF(5㎖) 중 **15-2**(600mg, 1.59 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(369mg, 3.97 mmol) 및 Cs_2CO_3(2.59g, 7.95 mmol)를 첨가하였다. 125℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×60㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(3×150㎖, 5%, 수성)로 세척하고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(600mg)을 제공하였다. 에피머를 **SFC**(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*50mm, 10um); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작 B: 60%; 말기 B: 60%; 유량(㎖/분): 80)에 의해 분리시켜 **15**(353.8mg, 59%) 및 **16**(138.3mg, 23%)을 제공하였다.

[0688] **15**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.54 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.83-1.55 (m, 8H), 1.50-1.19 (m, 13H), 1.15-1.02 (m, 5H), 0.96-0.91 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{42}N_3O_2$[M+H-H_2O]$^+$에 대한 MS ESI 계산치 452, 확인치 452. **SFC** 100% de.

[0689] **16**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.54 (q, J = 8 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.95-1.56 (m, 9H), 1.50-1.19 (m, 13H), 1.16-1.00 (m, 8H), 0.87 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{42}N_3O_2$[M+H-H_2O]$^+$에

대한 MS ESI 계산치 452, 확인치 452. SFC 99.94% de.

[0690] **실시예 17 및 18: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-10,13-다이메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(17) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5S,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-10,13-다이메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(18)의 합성**

[0691] 

[0692] **17-1의 합성**

[0693] DMSO(30㎖) 및 THF(30㎖) 중 Me_3SIO(3.12g, 14.2 mmol)의 교반된 용액에 NaH(340mg, 14.2 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 DMSO(30㎖) 중 **17-0**(프레그느(Pregn)-20-엔-3-온, 20-메틸-, (5α)-, WO2018/75699에 기재됨)(3g, 9.53 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(200㎖)에 부었다. 25℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 여과시켜 **17-1**(3.3g)을 첨가하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71-1.65 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 3H), 1.35-1.12 (m, 8H), 1.00-0.76 (m, 8H), 0.57 (s, 3H).

[0694] **17-2의 합성**

[0695] 0℃에서 CuI(234mg, 1.23 mmol)를 가진 THF(20㎖) 중 **17-1**(2.7g, 8.21 mmol)의 용액에 EtMgBr(8.20㎖, 3M, 24.6 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 반응물을 물(50㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0 내지 3%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **17-2**(1.8g, 61%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.83 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.01 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.83-1.40 (m, 13H), 1.40-1.02 (m, 15H), 1.02-0.70 (m, 8H), 0.55 (s, 3H).

[0696] **17-3의 합성**

[0697] DCM(10㎖) 중 **17-2**(1.7g, 4.74 mmol)의 용액에 m-CPBA(2.03g, 9.48 mmol, 80%)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(40㎖, v: v = 1:1)로 반응중지시키고, DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(50㎖, v: v = 1:1)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **17-3**(2.35g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.7H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.30 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.3H), 2.04-1.55 (m, 10H), 1.55-1.37 (m, 10H), 1.37-1.23(m, 10H), 1.23-0.66 (m, 10H),

[0698] **17 및 18의 합성**

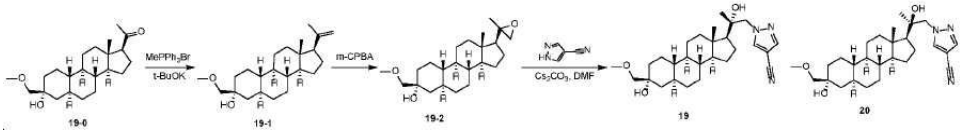
[0699] DMF(5㎖) 중 **17-3**(600mg, 1.6 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.56g, 4.8 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(372mg, 4 mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 48시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100㎖, 수중 5%), 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 5 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물

(750mg)을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm,5um), 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH, 시작 B: 30%, 말기 B: 30%)에 의해 분리시켜 **17**(272mg) 및 **18**(123mg)을 제공하였다.

[0700] **17**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.77-1.42 (m, 11H), 1.42-1.08 (m, 13H), 1.08-0.80 (m, 11H), 0.77-0.70 (m, 4H). LC-ELSD/MS 순도 99%, $C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 432 확인치 432. SFC 99.06% de.

[0701] **18**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.02-3.98 (m, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.06-1.86 (m, 2H), 1.71-1.42 (m, 10H), 1.42-1.11 (m, 13H), 1.11-0.60 (m, 11H), 0.77-0.70 (m, 4H). LC-ELSD/MS 순도 99%, $C_{29}H_{42}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 432 확인치 432. SFC 100%de.

[0702] **실시예 19 및 20: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(19) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5S,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(20)의 합성**

[0703] 

[0704] **19-1의 합성**

[0705] THF(15mℓ) 중 $MePPh_3Br$(4.28g, 12.0 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(1.34g, 12.0 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, THF(5mℓ) 중 **19-0**(1.4g, 4.01 mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 빙수에 붓고, EtOAc(100mℓ×2)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **19-1**(1.1g)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.94-4.61 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.87-1.53 (m, 10H), 1.49-0.82 (m, 14H), 0.79-0.65 (m, 2H), 0.57 (s, 3H).

[0706] **19-2의 합성**

[0707] DCM(20mℓ) 중 **19-1**(600mg, 1.73 mmol)의 용액에 m-CPBA(556mg, 2.59 mmol, 80%)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(40mℓ, v: v = 1:1)로 반응중지시키고, DCM(2×20mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(50mℓ, v: v = 1:1)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **19-2**(650mg)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.09-1.52 (m, 10H), 1.47-0.87 (m, 14H), 0.80 (s, 1H), 0.74-0.64 (m, 4H).

[0708] **19 및 20의 합성**

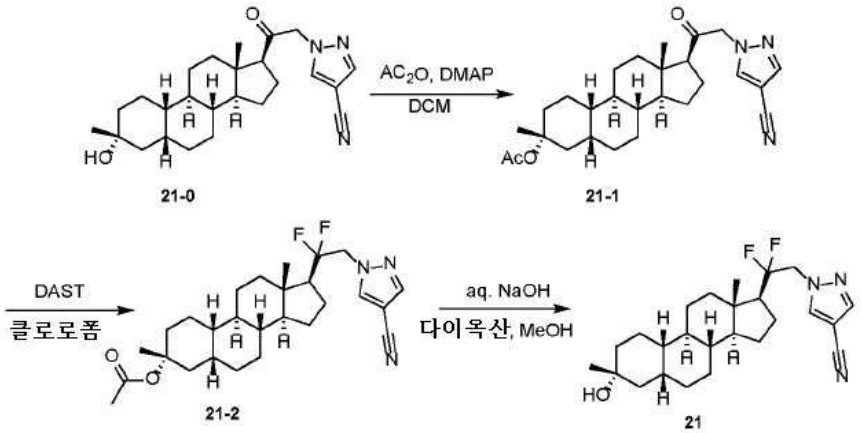
[0709] DMF(10mℓ) 중 **19-2**(650mg, 1.79 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.75g, 5.37 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(416mg, 4.47 mmol)을 첨가하였다. 130℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(50mℓ)에 첨가하고, EtOAc(3×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100mℓ, 수중 5%), 염수(2×100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0 내지 50%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(750mg)을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250mm*30mm, 5um); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH)에 의해 분리시켜 **20**(116.0mg, 15.5%) 및 **19**(280.6mg, 37.4%)를 제공하였다.

[0710] **19**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.48 (s, 1H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.81-1.56 (m, 9H), 1.43 (br

t, J = 9.6 Hz, 2H), 1.29-0.98 (m, 9H), 0.96 (s, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.69 (br s, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{26}H_{35}N_3$ [M-MeOH-$2H_2O$+H]$^+$에 대한 MS ESI 계산치 388.2, 확인치 388.2. **SFC** 96.66% de

[0711] **20:** ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 1H), 4.06-3.93 (m, 1H), 3.48-3.31 (m, 3H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 8H), 1.53-1.32 (m, 2H), 1.29-1.14 (m, 4H), 1.09 (s, 5H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.87 (s, 3H), 0.69 (br t, J = 7.2 Hz, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{26}H_{35}N_3$ [M-MeOH-$2H_2O$+H]$^+$에 대한 MS ESI 계산치 388.2, 확인치 388.2. **SFC** 100% de

[0712] **실시예 21: 1-(2,2-다이플루오로-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)에틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**



[0713]

[0714] **21-1의 합성**

[0715] DCM(10㎖) 중 **21-0**(1g, 2.44 mmol)의 용액에 DMAP(298mg, 2.44 mmol) 및 아세틸 아세테이트(622mg, 6.10 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 빙수(50㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하고, DCM(2×30㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **21-1**(650mg, 59%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.05-4.87 (m, 2H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.34-2.06 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87-1.58 (m, 10H), 1.54 (s, 3H), 1.51-1.30 (m, 7H), 1.15-0.82 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).

[0716] **21-2의 합성**

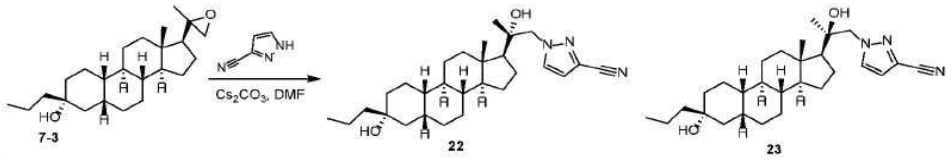
[0717] 클로로폼(5㎖) 중 **21-1**(300mg, 0.66 mmol)의 용액에 DAST(0.79㎖, 5.97 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 60℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(50㎖)로 반응중지시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 콤비-플래시(PE 중 0 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **21-2**(65mg, 20%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.59-4.30 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.85-1.58 (m, 12H), 1.53 (s, 3H), 1.49-1.28 (m, 7H), 1.14-1.03 (m, 5H), 0.88-0.86 (m, 3H)

[0718] **21의 합성**

[0719] 다이옥산(0.5㎖) 중 **21-2**(35mg, 0.074 mmol)의 용액에 MeOH(1㎖) 및 NaOH(2.94㎖, 5M, 14.7 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 35℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(20㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하고, EtOAc(3×40㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 40%의 EtOAc)에 의해 정제시키고, SFC(방법: 칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*50mm, 10um); 조건: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작 B: 60%; 말기 B: 60%)에 의해 정제시켜

21(14.4mg, 41%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.86-1.60 (m, 10H), 1.49-1.27 (m, 9H), 1.25 (s, 3H), 1.13-1.05 (m, 5H), 0.87 (d, *J*=3.2 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS:** 순도 >99%; $C_{25}H_{35}F_2N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 414.2, 확인치 414.2.

[0720] **실시예 22 및 23: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(22) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-3-카보나이트릴(23)의 합성**

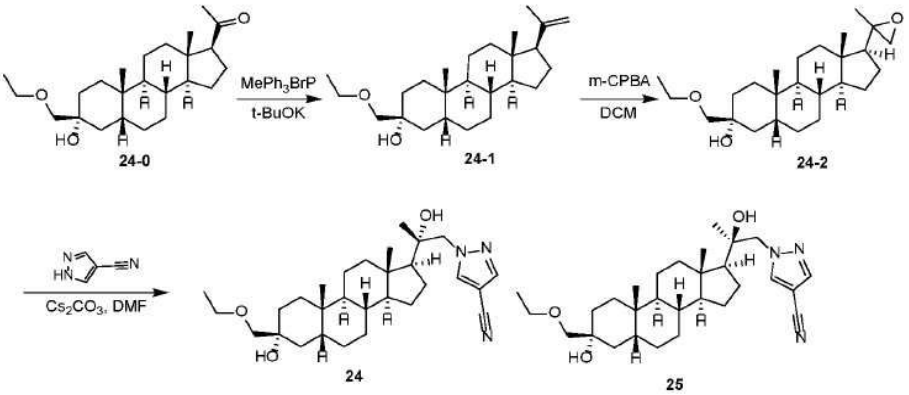
[0721] 

[0722] DMF(5㎖) 중 **7-3**(300mg, 0.831 mmol)의 용액에 1H-피라졸-3-카보나이트릴(154mg, 1.66 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.35g, 4.15 mmol)를 첨가하였다. 125℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 25%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(200mg, 53%)을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10um; 조건: 0.1% NH_3H_2O IPA; 시작: B 55%; 말기 B: 55%; 유량(㎖/분): 80)에 의해 분리시켜 **22**(80.5mg) 및 **23**(47.2mg)을 제공하였다. 피라졸의 위치선택화학(regiochemistry)은 HMBC에 의해 배정되었다(H22는 피라졸 고리에서 C5와 상관관계가 있었다).

[0723] **22:** ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.58 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.13-4.09 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.81-1.60 (m, 10H), 1.55-1.31 (m, 7H), 1.28-1.03 (m, 11H), 0.96-0.91 (m, 9H). **LC-ELSD/MS:** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3. **SFC** 100% de.

[0724] **23:** ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.53 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.94-1.58 (m, 10H), 1.55-1.25 (m, 11H), 1.22-1.02 (m, 10H), 0.95-0.87 (m, 6H). **LC-ELSD/MS:** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3. **SFC** 100% de.

[0725] **실시예 24 및 25: 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(에톡시메틸)-3-하이드록시-10,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(24) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-(에톡시메틸)-3-하이드록시-10,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(25)의 합성**

[0726] 

[0727] **24-1의 합성**

[0728] THF(70㎖) 중 $MePPh_3Br$(5.67g, 15.9 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(1.78mg, 15.9 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 55℃에서 30분 동안 교반 후, THF(30㎖) 중 **24-0**(2.0g, 5.31 mmol)을 55℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 55℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(300㎖)에 25℃에서 붓고, EtOAc(2×300㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(300㎖), 염수(200㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **24-1**(900mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.55-3.51 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 4H), 1.25-1.18 (m, 8H), 0.90-0.82 (m, 9H), 0.54 (s, 3H).

[0729] **24-2의 합성**

[0730] DCM(20㎖) 중 **24-1**(900mg, 2.40 mmol)의 용액에 m-CPBA(974mg, 85%, 4.80 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(200㎖)로 반응중지시켰다. 유기 상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **24-2**(1.0g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.55-3.51 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 1.98-1.77 (m, 4H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 7H), 1.27-1.17 (m, 7H), 1.16-0.99 (m, 4H), 0.95-0.90 (m, 3H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 2H).

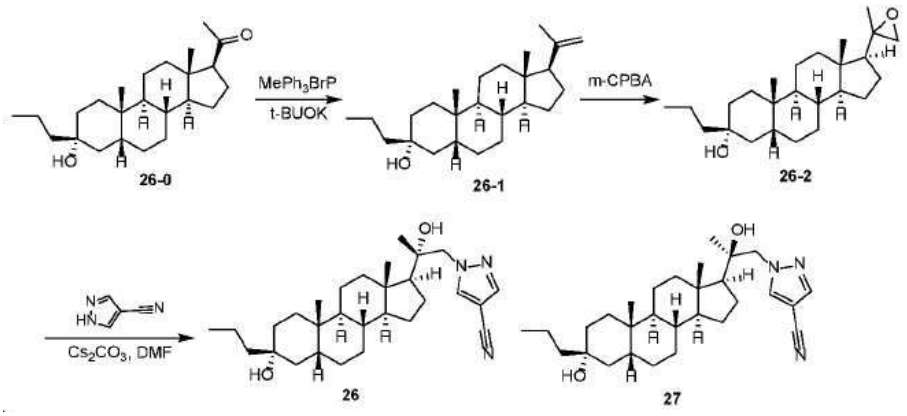
[0731] **24 및 25의 합성**

[0732] DMF(15㎖) 중 **24-2**(1.0g, 2.56 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(595mg, 6.40 mmol) 및 Cs_2CO_3(4.17g, 12.8 mmol)를 첨가하였다. 125℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×60㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 LiCl(3×150㎖)로 세척하고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(700mg)을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO_2 B: 에탄올(0.05% DEA) 구배: 2분에 5%에서부터 40%까지의 B 및 1.2분 동안 40% 유지, 이어서 0.8분 동안 5%의 B 유량: 4 ㎖/분 칼럼 온도: 35℃ ABPR: 1500 psi)에 의해 분리시켜 **24**(284.9mg, 40.8%) 및 **25**(88.4mg, 12.7%)를 제공하였다.

[0733] **24**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.36-4.32 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 4.09-4.05 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.53-3.50 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 3.47-3.36 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.01-1.99 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.96-1.79 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.62-1.46 (m, 5H), 1.45-1.35 (m, 6H), 1.26-1.18 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 1H), 0.96-0.93 (d, *J*=10.8 Hz, 7H), 0.89 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{36}N_3$ [M-EtOH-$2H_2O$ +H]에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3. **SFC** 100% de.

[0734] **25**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.17-4.14 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 4.02-3.99 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 3.55-3.50 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.06 (d, 1H), 1.97-1.79 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.27-1.18 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{36}N_3$ [M-EtOH-$2H_2O$ +H]+에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3. **SFC** 100% de.

[0735] **실시예 26 및 27: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-10,13-다이메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(26) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-10,13-다이메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(27)의 합성**



[0736]

[0737] **26-1의 합성**

[0738] THF(30㎖) 중 $MePPh_3Br$(2.96g, 8.30 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(931mg, 236 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **26-0**(1.0g, 2.77 mmol)을 50℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(300㎖)에 25℃에서 붓고, EtOAc(2×300㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(300㎖), 염수(200㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **26-1**(880mg, 88.6%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.48-1.33 (m, 8H), 1.32-1.17 (m, 6H), 1.17-0.99 (m, 4H), 0.97-0.90 (m, 6H), 0.54 (s, 3H).

[0739] **26-2의 합성**

[0740] DCM(20㎖) 중 **26-1**(880mg, 2.45 mmol)의 용액에 m-CPBA(994mg, 85%, 4.90 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(200㎖)로 반응중지시켰다. 유기 상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **26-2**(900mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.89-2.86 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.57-2.53 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 2.51-2.29 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 5H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 9H), 1.27-1.20 (m, 5H), 0.97-0.88 (m, 10H), 0.77 (s, 1H), 0.65 (s, 3H).

[0741] **26 및 27의 합성**

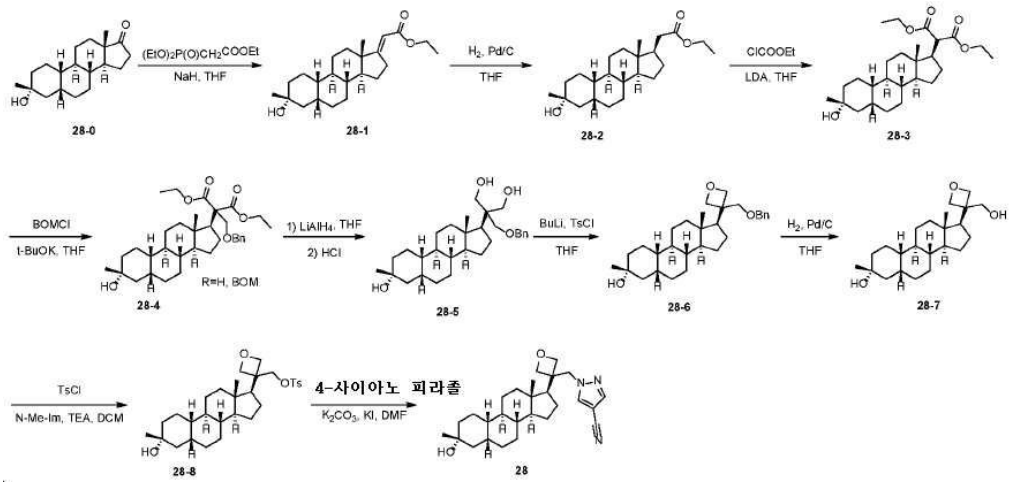
[0742] DMF(5㎖) 중 **26-2**(900mg, 2.40 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(557mg, 5.99 mmol) 및 Cs_2CO_3(3.87g, 11.9 mmol)를 첨가하였다. 125℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×60㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 LiCl(3×150㎖)로 세척하고, 이어서 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 에피머의 혼합물(740mg, 66.0%)을 제공하였다. 에피머를 SFC(칼럼: Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO_2 B: 에탄올(0.05% DEA) 구배: 2분에 5%에서부터 40%까지의 B 및 1.2분 동안 40%, 이어서 0.8분 동안 5%의 B 유지 유량: 4 ㎖/분 칼럼 온도: 35℃ ABPR: 1500 psi)에 의해 분리시켜, **26**(318.7mg) 및 **27**(154.0mg)을 제공하였다.

[0743] **26:** ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35-4.32 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.09-4.05 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.57-1.49 (m, 5H), 1.48-1.32 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 5H), 1.16-1.02 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.95-0.92 (m, 5H), 0.89 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{29}H_{41}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 432.3 확인치 432.3. **SFC** 100% de.

[0744] **27:** ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.02-3.98 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52-1.33 (m,

12H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.08 (s, 3H), 0.97-0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{29}H_{41}N_3$ [M-2H_2O+H]+ 432.3 확인치 432.3.

[0745] **실시예 28: 1-((3-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴의 합성**



[0746]

[0747] **28-1의 합성**

[0748] THF(60㎖) 중 NaH(2.75g, 60%, 68.8 mmol)의 현탁액에 $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$(15.4g, 68.8 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 20℃에서 10분 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **28-0**(10g, 34.4 mmol, 특허 'WO2014/169833, 2014, A1'에 보고됨)의 용액을 20℃에서 적가하였다. 70℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl(200㎖, 10% aq)에 붓고, EtOAc(200㎖)로 추출하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 **28-1**(12g, 97%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 18H), 1.20-1.05 (m, 4H), 0.82 (s, 3H).

[0749] **28-2의 합성**

[0750] THF(150㎖) 중 **28-1**(12g, 33.2 mmol)의 용액에 Pd/C(2g, 건조, 10%)를 N_2 하에 첨가하였다. H_2(40 psi) 하에 40℃에서 24시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, 이것을 이어서 THF(3×50㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 **28-2**(11.7g, 97.5%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 5.2, 14.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 10.0, 14.8 Hz, 1H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 10H), 1.20-0.95 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).

[0751] **28-3의 합성**

[0752] THF(30㎖) 중 $i\text{-}Pr_2NH$(1.66g, 16.5 mmol)의 용액에 BuLi(6.6㎖, 헥산 중 2.5M, 16.5 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 15분에 걸쳐서 0℃까지 가온시키고 이어서 -70℃까지 냉각시킨 후, THF(10㎖) 중 **28-2**(2g, 5.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, THF 중 ClCOOEt(1.79g, 16.5 mmol)의 용액을 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl(20㎖, 10%)로 반응중지시키고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 **28-3**(2.7g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.25-4.05 (m, 4H), 3.29 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.00-1.75 (m, 4H), 1.70-1.35 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 10H), 1.20-0.95 (m, 7H), 0.70 (s, 3H).

[0753] **28-4의 합성**

[0754] THF(20㎖) 중 t-BuOK(4.85g, 31.0 mmol)의 현탁액에 THF(20㎖) 중 **28-3**(2.25g, 5.17 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, BOMCl(3.47g, 31.0 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안

교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl(100㎖, 포화)에 붓고, EtOAc(100㎖)로 추출하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **28-4**(8.5g)를 제공하였으며, 이것은 일부 다이에틸 2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-((벤질옥시)메톡시)-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-((벤질옥시)메틸)말로네이트를 함유한다.

[0755] **28-5의 합성**

[0756] THF(80㎖) 중 $LiAlH_4$(1.96g, 51.7 mmol)의 현탁액에 THF(20㎖) 중 **28-4**(5.17 mmol 혼합물)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물/THF(2㎖/100㎖)에 이어서 NaOH(2㎖, 10%) 및 물(6㎖)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 여과시키고 잔사를 THF(3×50㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 100㎖의 HCl(2M, 10㎖)을 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(50㎖, 포화)로 희석시키고, EtOAc(100㎖)로 추출하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 30 내지 80% EtOAc)에 의해 정제시켜 **28-5**(1g, 상기 2개 단계 41%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.45-7.30 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.95-3.55 (m, 6H), 2.80-2.70 (br, 1H), 2.70-2.60 (br, 1H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 5H), 1.50-1.20 (m, 13H), 1.15-0.90 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).

[0757] **28-6의 합성**

[0758] THF(20㎖) 중 **28-5**(1g, 2.12 mmol)의 용액에 BuLi(1.01㎖, 헥산 중 2.5M, 2.54 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반 후, THF(5㎖) 중 TsCl(484mg, 2.54 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, BuLi(1.01㎖, 헥산 중 2.5M, 2.54 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl(20㎖, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15% EtOAc)에 의해 정제시켜 **28-6**(650mg, 68%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.45-7.30 (m, 5H), 4.83 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-0.95 (m, 12H), 0.52 (s, 3H).

[0759] **28-7의 합성**

[0760] THF(20㎖) 중 **28-6**(650mg, 1.43 mmol)의 용액에 Pd/C(0.5g, 10%, 습식)를 N_2 하에 첨가하였다. H_2(20 psi) 하에 20℃에서 20시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고 잔사를 THF(20㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 40 내지 70% EtOAc)에 의해 정제시켜 **28-7**(380mg, 73%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.08 (dd, J = 4.0, 10.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 10H), 1.55-1.00 (m, 18H), 0.53 (s, 3H). **LC-ELSD/MS**: 순도>99%, $C_{23}H_{37}O_2$ $[M+H-H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 345.3, 확인치 345.3.

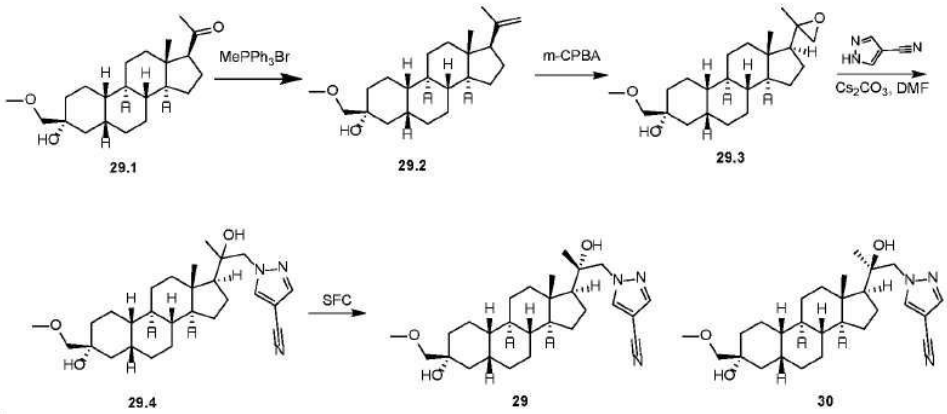
[0761] **28-8의 합성**

[0762] DCM(5㎖) 중 **28-7**(185mg, 0.51 mmol)의 용액에 N-Me-Im(41.8mg, 0.51 mmol), TEA(258mg, 2.55 mmol) 및 TsCl(194mg, 1.02 mmol)을 첨가하였다. 15℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(5㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE/DCM(1:1) 중 0 내지 25% EtOAc)에 의해 정제시켜 **28-8**(200mg, 76%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 8H), 1.50-0.90 (m, 19H), 0.47 (s, 3H).

[0763] **28의 합성**

[0764] DMF(5㎖) 중 **28-8**(200㎎, 0.39 ㎜ol)의 용액에 4-사이아노-피라졸(72㎎, 0.77 ㎜ol), KI(64.2㎎, 0.38 ㎜ol) 및 K_2CO_3(108㎎, 0.77 ㎜ol)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(30㎖)에 붓고, 여과시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 20 내지 50% EtOAc)에 의해 정제시키고, MeCN(30㎖)/물(30㎖)에 용해시키고, 동결건조시켜 **28**(135.7㎎, 79%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 2H), 4.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 8H), 1.55-0.95 (m, 19H), 0.69 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도>99%, $C_{27}H_{40}N_3O_2$ $[M+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 438.3, 확인치 438.3.

[0765] **실시예 29 및 30: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(29 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(30)의 합성**

[0766] 

[0767] **29.2의 합성**

[0768] THF(20㎖) 중 $MePPh_3Br$(12.2g, 34.0 ㎜ol)의 용액에 t-BuOK(2.88g, 25.8 ㎜ol)를 15℃에서 첨가하였다. 1시간 동안 15℃에서 교반 후, THF(20㎖) 중 **29.1**(3g, 8.60 ㎜ol)을 첨가하였다. 45℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)로 처리하고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 40%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **29.2**(4.5g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.83 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.47-3.31 (m, 5H), 2.61 (s, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 5H), 1.49-1.31 (m, 7H), 1.28-1.04 (m, 7H), 0.59-0.50 (m, 3H).

[0769] **29.3의 합성**

[0770] DCM(20㎖) 중 **29.2**(500㎎, 1.44 ㎜ol)의 용액에 m-CPBA(461㎎, 2.15 ㎜ol, 85%)를 15℃에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(40㎖, v: v = 1:1)로 반응중지시키고 DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(50㎖, v: v = 1:1)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **29.3**(520㎎)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δH = 3.46 - 3.32 (m, 8H), 2.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.47 (m, 1H), 2.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.53 (m, 8H), 1.50 - 1.29 (m, 8H), 1.28 - 0.98 (m, 5H), 0.82 - 0.78 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[0771] **29.4의 합성**

[0772] DMF(10㎖) 중 **29.3**(520㎎, 1.43 ㎜ol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.39g, 4.29 ㎜ol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(332㎎, 3.57 ㎜ol)을 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 130℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100㎖, 수중 5%), 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무

수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0 내지 50%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **29.4**(650mg)를 제공하였다. **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3OH+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 388.3, 확인치 388.3.

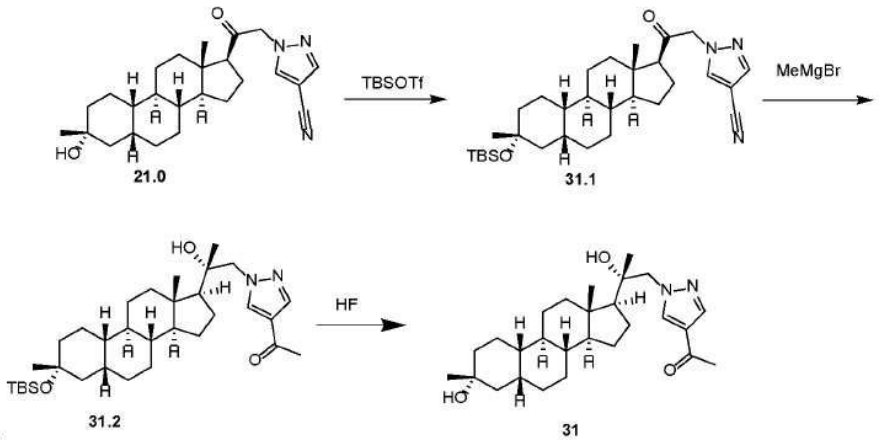
[0773] **29 및 30의 분리**

[0774] **29.4**를 SFC(칼럼: Chiralcel OD-3 50곱기호4.6mm I.D., 3um; 이동상: A: CO_2 B: 에탄올(0.05% DEA); 구배: 2분에 5%에서부터 40%까지의 B 및 1.2분 동안 40% 유지, 이어서 0.8분 동안 5%의 B; 유량: 4mℓ/분)에 의해 분리시켜 **30**(73mg, 18.2%) 및 **29**(189.9mg, 47.3%)를 제공하였다.

[0775] **29**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.01 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.87 - 1.57 (m, 9H), 1.52 - 1.31 (m, 7H), 1.29 - 1.04 (m, 7H), 0.96 (s, 3H), 0.91 (s, 3H) **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3OH+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 388.3, 확인치 388.3.

[0776] **30**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.17 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 5H), 2.60 (s, 1H), 2.32 (s, 1H), 2.06 (br d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.60 (m, 9H), 1.51 - 1.24 (m, 9H), 1.08 (s, 8H), 0.87 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{26}H_{35}N_3$ $[M-2H_2O-CH_3OH+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 388.3, 확인치 388.3.

[0777] **실시예 31: 1-(1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-일)에탄온(31)의 합성**

[0778] 

[0779] **31.1의 합성**

[0780] DCM(20mℓ) 중 **21.0**(2g, 4.88 mmol), 2,6-다이메틸피리딘(1.30g, 12.2 mmol)의 용액에 tert-부틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(2.57g, 9.76 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 15℃에서 5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(60mℓ)로 반응중지시키고, DCM(2×50mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 10 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 **31.1**(2.5g, 98.0%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.10-4.97 (m, 1H), 4.96-4.84 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.87-1.67 (m, 7H), 1.46-1.40 (m, 4H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.24 (s, 4H), 1.16-1.07 (m, 3H), 0.88 (s, 11H), 0.68 (s, 3H), 0.09 (s, 6H).

[0781] **31.2의 합성**

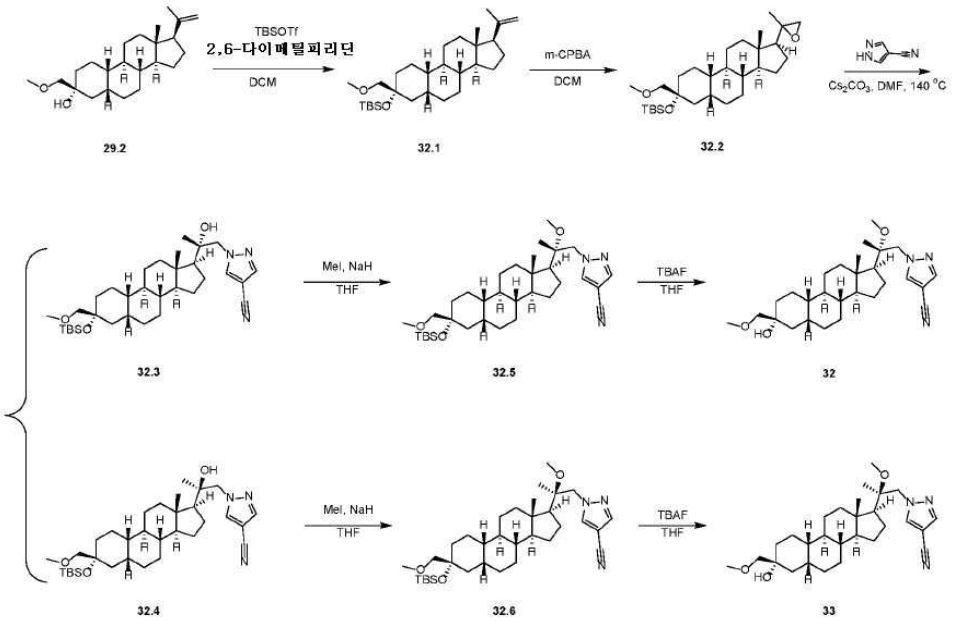
[0782] THF(5mℓ) 중 **31.1**(200mg, 0.381 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.27mℓ, 3.81 mmol, 3.0M)을 -60℃에서 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(20mℓ)에 첨가하고, EtOAc(2×15mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을

염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **31.2**(120mg, 56.6%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.94-7.93 (m, 1H), 7.92-7.90 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.45-2.44 (m, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 8H), 1.44 (s, 3H), 1.24 (s, 6H), 1.15-1.06 (m, 6H), 1.01-0.93 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.70-0.68 (m, 3H), 0.09 (s, 6H), 0.10-0.09 (m, 1H).

[0783] **31의 합성**

[0784] THF(2㎖) 중 **31.2**(120mg, 0.215 mmol)의 용액에 HF(21.4mg, 1.07 mmol,1.1g/㎖)를 25℃에서 N_2 하에 한번에 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(10㎖)에 첨가하고, EtOAc(2×15㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(15㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 HPLC(Welch Xtimate C18 150×25mm, 5um; 조건: 물(0.04% NH_3H_2O)-ACN; 구배: 8.5분에 50%에서부터 80%까지의 B 및 2분 동안 100% 유지; 유량: 30 ㎖/분; 주입: 6)에 의해 정제시켜 **31**(3.8mg, 3.99%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.97-7.95 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 5H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 8H), 1.27 (s, 5H), 1.14-1.04 (m, 5H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{42}N_2O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS ESI 계산치 443.3 확인치 443.3.

[0785] **실시예 32 및 33: 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(32) 및 1-[(2S)-2-[(1S,3aS,3bR,5aR,7R,9aS,9bR,11aS)-7-하이드록시-7-(메톡시메틸)-11a-메틸-헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-1-일]-2-메톡시프로필]-1H-피라졸-4-카보나이트릴(33)의 합성**



[0786]

[0787] **32.1의 합성**

[0788] DCM(150㎖) 중 **29.2**(4g, 11.5 mmol) 및 2,6-다이메틸피리딘(6.14g, 57.4 mmol)의 용액에 TBSOTf(12.1g, 46.0 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 DCM(150㎖)으로 희석시키고, 물(300㎖)로 세척하였다. 유기상을 분리시키고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **32.1**(6g)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계 동안 직접 사용하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.42 - 3.29 (m, 5H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 5H), 1.72 - 1.56 (m, 8H), 1.49 - 0.99 (m, 16H), 0.95 - 0.88 (m, 6H), 0.57 (s, 3H), 0.08 - 0.05 (m, 6H).

[0789] **32.2의 합성**

[0790] DCM(150㎖) 중 **32.1**(3g, 6.51 mmol)의 용액에 m-CPBA(1.96g, 9.76 mmol, 85%)를 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(150㎖, 포화)로 반응중지시키고, DCM(2×80㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(150㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **32.2**(2.3g)를 제공하였다.

[0791] **32.3 및 32.4의 합성**

[0792] DMF(50㎖) 중 **32.2**(2.3g, 4.82 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(1.34g, 14.4 mmol) 및 Cs_2CO_3(4.69g, 14.4 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 140℃에서 8시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(2×60㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0% 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **32.4**(1.3g, 47.4%) 및 **32.3**(680mg, 24.8%)을 제공하였다.

[0793] **32.3**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.43-3.26 (m, 5H), 2.29 (s, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.98-1.62 (m, 8H), 1.57-1.27 (m, 7H), 1.23-0.97 (m, 10H), 0.94-0.81 (m, 13H), 0.06 (s, 6H).

[0794] **32.4**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 5H), 2.50 (s, 1H), 1.83-1.59 (m, 9H), 1.53-1.27 (m, 7H), 1.24-1.01 (m, 8H), 1.00-0.90 (m, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[0795] **32.5의 합성**

[0796] THF(20㎖) 중 **32.3**(680mg, 1.19 mmol)의 용액에 NaH(71.1mg, 1.78 mmol, 오일 중 60%)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반 후, MeI(337mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **32.5**(600mg)를 제공하였다.

[0797] **32의 합성**

[0798] THF(20㎖) 중 **32.5**(1.3g, 2.22 mmol)의 용액에 TBAF(22.2㎖, 22.2 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl(50㎖, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제시켜 **32**(301.8mg, 28.9%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.57 (s, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 9H), 1.50-1.22 (m, 8H), 1.18-1.00 (m, 9H), 0.85 (s, 3H). **LCMS** 30-90AB_2min_E, 순도≥99%, $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M+H-MeOH-H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 420.3, 확인치 420.2.

[0799] **32.6의 합성**

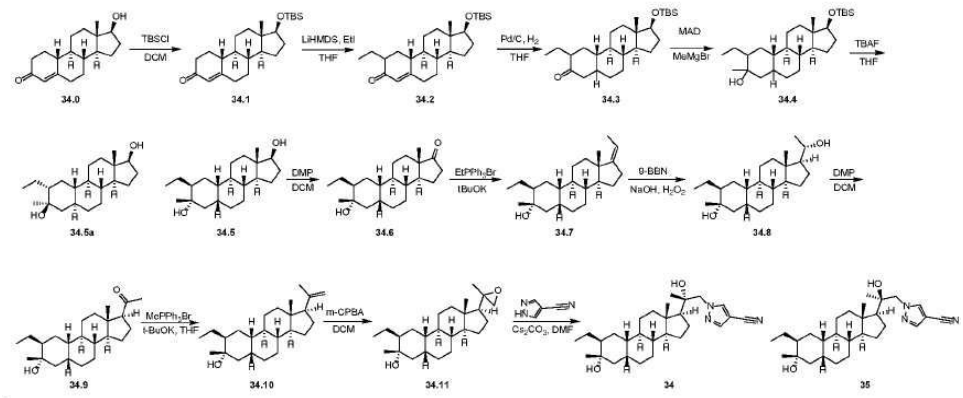
[0800] THF(20㎖) 중 **32.4**(1.3g, 2.28 mmol)의 용액에 NaH(136mg, 3.42 mmol, 오일 중 60%)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, MeI(647mg, 4.56 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **32.6**(1.2g)을 제공하였다.

[0801] **33의 합성**

[0802] THF(10㎖) 중 **32.6**(600mg, 1.02 mmol)의 용액에 TBAF(5.10㎖, 5.10 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl(50㎖, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합

한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50% EtOAc)에 의해 정제시켜 **33**(144.7mg, 30%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.45-3.34 (m, 5H), 3.13 (s, 3H), 2.59 (s, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.86-1.59 (m, 9H), 1.49-1.19 (m, 9H), 1.13-0.98 (m, 8H), 0.81 (s, 3H). **LCMS** 순도≥99%, $C_{27}H_{38}N_3O$ [M+H-MeOH-H_2O]$^+$에 대한 MS ESI 계산치 420.3, 확인치 420.2.

[0803] **실시예 34 및 35: 1-((S)-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-2-에틸-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(34) 및 1-((R)-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-2-에틸-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(35)의 합성**

[0804] 

[0805] 34.1의 합성

[0806] DCM(1000㎖) 중 **34.0**(100g, 364 mmol)의 용액에 이미다졸(49.5g, 728 mmol) 및 TBSCl(109g, 728 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(500㎖)에 붓고, DCM(2×500㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(500㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 PE(200㎖)로부터 25℃에서 배산시켜 **34.1**(83g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.82 (s, 1H), 3.56 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 3H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 3H), 1.59-1.21 (m, 6H), 1.07-0.90 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.84-0.78 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.00 (d, J = 2.8 Hz, 6H).

[0807] **34.2의 합성**

[0808] THF(300㎖) 중 **34.1**(50g, 128 mmol)의 용액에 LiHMDS(128㎖, THF 중 1M, 128 mmol)를 -70℃에서 N_2 하에 첨가하였다. -70℃에서 30분 동안 교반 후, HMPA(22.9g, 22.4㎖, 128 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. -70℃에서 30분 동안 교반 후, EtI(199g, 102㎖, 128 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 농축시키고, 40℃에서 감압하에 농축시켰다. 잔사를 NH_4Cl(500㎖)에 붓고, 20분 동안 교반하고, EtOAc(3×400㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 1%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **34.2**(40g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.79 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.34-2.06 (m, 4H), 1.96-1.61 (m, 3H), 1.26 (br d, *J* = 1.8 Hz, 9H), 1.07-0.98 (m, 2H), 0.93 (br t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 0.88 (s, 10H), 0.76 (s, 3H), 0.01 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H).

[0809] **34.3의 합성**

[0810] THF(200㎖) 중 **34.2**(20g, 47.9 mmol)의 혼합물에 Pd/C(2g, 10%)를 첨가하였다. 이 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지시켰다. H_2(15 psi) 하에 25℃에서 24시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, THF(3×500㎖)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 **34.3**(18g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.61-3.52 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 1H), 2.34-2.05 (m, 4H), 1.94-1.62 (m, 4H), 1.58-0.92

(m, 14H), 0.92-0.85 (m, 13H), 0.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 3H), 0.00 (dd, *J* = 3.0, 4.4 Hz, 6H).

[0811] **34.4의 합성**

[0812] N_2 하에 0℃에서 톨루엔(200mℓ) 중 BHT(60g, 272 mmol)의 용액에 트라이메틸알루미늄(68mℓ, 톨루엔 중 2M, 136 mmol)을 서서히 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, MAD 용액은 추가의 정제 없이 직접 사용하였다. MAD(톨루엔 중 64.8g, 135 mmol) 용액에 DCM(200mℓ) 중 **34.3**(19g, 45.3 mmol)의 용액을 -70℃에서 N_2 하에 적가하였다. -70℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반 후, MeMgBr(30.2mℓ, 에틸 에터 중 3M, 90.6 mmol)을 -70℃에서 적가하였다. 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 수성 시트르산(500mℓ, 포화)에 10℃에서 서서히 붓고, DCM(2×200mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(300mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **34.4**(11g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.54 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.91-1.61 (m, 6H), 1.58-1.36 (m, 5H), 1.32-1.13 (m, 6H), 1.12-0.89 (m, 11H), 0.87 (s, 11H), 0.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 0.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 6H).

[0813] **34.5 및 34.5a의 합성**

[0814] THF(20mℓ) 중 **34.4**(11g, 25.3 mmol)의 용액에 TBAF.$3H_2O$(126mℓ, 1M, 126 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 55℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(200mℓ)에 붓고, EtOAc(2×200mℓ)로 추출하였다. 유기상을 염수(2×20mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 10 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **34.5a**(3.8g) 및 **34.5**(4.7g)를 제공하였다.

[0815] **34.5[a]**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.63 (br t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.11-1.98 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.61-1.54 (m, 2H), 1.48-1.33 (m, 3H), 1.32-1.12 (m, 6H), 1.06 (s, 6H), 1.02-0.82 (m, 8H), 0.74 (s, 4H), 0.67-0.58 (m, 1H).

[0816] **34.5**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.64 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.12-1.92 (m, 3H), 1.85-1.54 (m, 4H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.32-1.16 (m, 5H), 1.09 (s, 4H), 1.06 (br s, 4H), 0.95-0.81 (m, 6H), 0.73 (s, 3H).

[0817] **34.6의 합성**

[0818] DCM(50mℓ) 중 **34.5**(4.7g, 14.6 mmol)의 혼합물에 DMP(12.3g, 29.2 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(20mℓ, v/v = 1/1)로 반응중지시키고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(20mℓ, v/v = 1/1)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **34.6**(3g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.43 (dd, *J* = 8.3, 19.3 Hz, 1H), 2.14-1.59 (m, 9H), 1.57-1.40 (m, 5H), 1.38-1.12 (m, 8H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0819] **34.7의 합성**

[0820] THF(90mℓ) 중 PPh_3EtBr(10.4g, 28.2 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(3.16g, 28.2 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 30분 동안 교반 후, 이 반응물에 THF(10mℓ) 중 **34.6**(3g, 9.41 mmol)의 용액을 40℃에서 첨가하였다. 40℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(100mℓ, 포화)에 붓고, EtOAc(2×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 5%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **34.7**(5g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.10 (tq, *J* = 1.9, 7.2 Hz, 1H), 2.40-2.10 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.82 (br d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.65 (td, *J* = 2.0, 7.1 Hz, 9H), 1.55-1.37 (m, 5H), 1.22-1.12 (m, 4H), 1.09 (s, 5H), 0.90 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 0.87 (s, 4H).

[0821] **34.8의 합성**

[0822] THF(100mℓ) 중 **34.7**(5g, 15.1 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(7.30g, 30.2 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서

N_2 하에 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, EtOH(12.8mℓ, 226 mmol), NaOH(45.2mℓ, 5M, 226 mmol) 및 H_2O_2(22.6mℓ, 10M, 226 mmol)로 15℃에서 순차로 적가 처리하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, H_2O(500mℓ)에 붓고, EtOAc(2×500mℓ)로 추출하였다. 유기상을 과잉의 H_2O_2가 파괴된 것을(청색으로 변화된 것을) 확인하기 위하여 요오드화칼륨-전분 시험지로 검사하였다. 합한 유기상을 수성 $Na_2S_2O_3$(2x800mℓ, 포화) 및 염수(800mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **34.8**(1.8g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.65 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.60-1.25 (m, 13H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 4H), 1.09 (s, 5H), 0.94-0.80 (m, 6H), 0.66 (s, 3H).

[0823] **34.9의 합성**

[0824] DCM(50mℓ) 중 **34.8**(1.7g, 4.87 mmol)의 혼합물에 DMP(4.13g, 9.74 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(80mℓ, v/v = 1/1)로 반응중지시키고, DCM(2×10mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(20mℓ, v/v = 1/1)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **34.9**(1.8g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.59-2.47 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.50.1.38 (m, 5H), 1.35-1.16 (m, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.01 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H), 0.90 (br d, *J* = 4.8 Hz, 5H), 0.60 (s, 3H).

[0825] **34.10의 합성**

[0826] THF(45mℓ) 중 $MePPh_3Br$(5.10g, 14.3 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(1.60g, 14.3 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반 후, THF(5mℓ) 중 **34.9**(500mg, 1.44 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 60℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, NH_4Cl(50mℓ)에 붓고, EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **34.10**(450mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.08-1.93 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.76 (s, 4H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.52-1.36 (m, 4H), 1.29 (br s, 3H), 1.10 (s, 4H), 1.08-0.98 (m, 3H), 0.90 (br d, *J* = 5.0 Hz, 6H), 0.57 (s, 3H).

[0827] **34.11의 합성**

[0828] DCM(20mℓ) 중 **34.10**(350mg, 1.01 mmol)의 용액에 m-CPBA(409mg, 85%, 2.02 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(50mℓ, 포화)로 반응중지시켰다. DCM상을 분리시키고, 수성 $NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$(1:1, 3×50mℓ), 염수(50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **34.11**(400mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.92-2.53 (m, 2H), 2.50.2.27 (m, 1H), 2.08-1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 11H), 1.25 (br s, 7H), 1.10 (s, 5H), 0.89 (br d, *J* = 4.8 Hz, 7H), 0.82-0.77 (m, 1H), 0.80 (s, 1H), 0.73-0.65 (m, 3H).

[0829] **34 및 35의 합성**

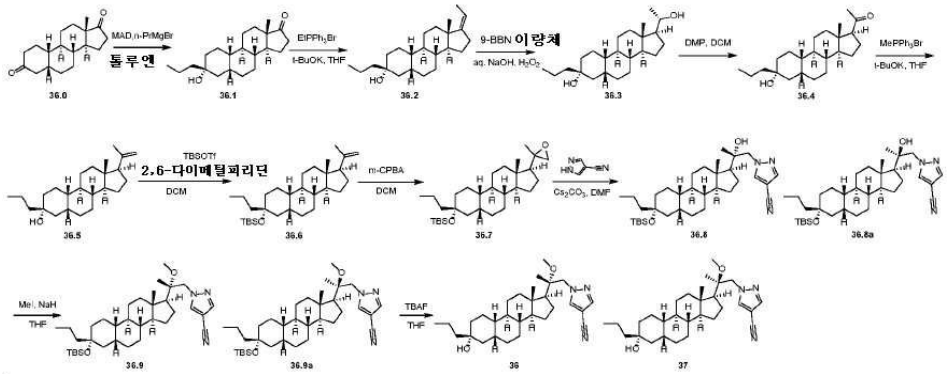
[0830] DMF(15mℓ) 중 **34.11**(400mg, 1.10 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.07mg, 3.30 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(204mg, 2.20 mmol)을 첨가하였다. 130℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(50 Ml, 포화)에 첨가하고, EtOAc(3×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100mℓ, 수중 5%), 염수(2×100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 생성물(450mg)을 제공하였으며, 이것을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 mm×30mm, 5 um); 조건: 0.1% NH_3H_2O ETOH; 시작 B:30%; 말기 B:30%)에 의해 정제시켜 **34**(135.6mg, 19.5%, Rt = 3.132분) 및 **35**(23.8mg, 47.6%, Rt = 3.383분)를 제공하였다.

[0831] **34**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* =

13.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 4H), 1.34-1.15 (m, 7H), 1.09 (s, 4H), 1.08-1.03 (m, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (br d, J = 4.0 Hz, 5H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2H_2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치 418.3 확인치 418.3. **SFC** 99% de.

[0832] **35:** ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.08 (br d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.82 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.60 (m, 5H), 1.52-1.38 (m, 4H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.10 (d, J = 3.3 Hz, 10H), 0.93-0.84 (m, 8H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{40}N_3$ [M-2H_2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치 418.3 확인치 418.3. **SFC** 97% de.

[0833] **실시예 36 및 37: 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(36) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(37)의 합성**

[0834] 

[0835] **36.1의 합성**

[0836] N_2 하에 0℃에서 톨루엔(30㎖) 중 2,6-다이-tert-부틸-4-메틸페놀(24g, 108 mmol)의 용액에 $AlMe_3$(톨루엔 중 2M, 27㎖, 54 mmol)를 적가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, MAD(30㎖ 톨루엔 중 54 mmol) 용액에 톨루엔(20㎖) 중 **36.0**(5g, 18.2 mmol)의 용액을 -60℃에서 적가하였다. -60℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반 후, n-prMgBr(27.3㎖, 54.6 mmol, THF 중 2M)을 -60℃에서 적가하였다. -60℃에서 더욱 4시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 수성 시트르산(100㎖, 포화)에 10℃에서 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc= 0 내지 20%)에 의해 정제시켜 **36.1**(3.83g, 66.1%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 2.49-2.37 (m, 1H), 2.31-1.98 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 5H), 1.45-1.27 (m, 10H), 1.27-1.00 (m, 4H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0837] **36.2의 합성**

[0838] THF(50㎖) 중 $EtPPh_3Br$(26.5g, 71.4 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(8.01g, 71.4 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, **36.1**(3.8g, 11.9 mmol)을 40℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(100㎖)로 15℃에서 반응중지시키고, EtOAc(500㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 MeOH/H_2O(1:1, 300㎖)와 환류 하에 배산시켜 **36.2**(4.5g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 5.10 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.41-2.09 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 3H), 1.56-1.51 (m, 3H), 1.50-1.42 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.21-1.00 (m, 6H), 0.93 (t, J=7.28Hz, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0839] **36.3의 합성**

[0840] THF(50㎖) 중 **36.2**(4.5g, 13.6 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(9.95g, 40.8 mmol)를 15℃에서 첨가하였다. 40℃에

서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 EtOH(7.9㎖, 135 mmol)로 15℃에서, NaOH(27㎖, 5M, 135 mmol)로 -10℃에서 순차 처리하고, H_2O_2(13.5㎖, 10M, 135 mmol)를 적가하였다. 80℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응물을 포화 $Na_2S_2O_3$(50㎖)로 반응중지시키고, 30분 동안 교반하고, EtOAc(100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 10 내지 20%)에 의해 정제시켜 **36.3**(3.2g, 67.5%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 3.74-3.66 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 10H), 1.49-1.29 (m, 13H), 1.22 (d, *J*=6 Hz, 3H), 1.16-1.00 (m, 7H), 0.93 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{23}H_{40}O_2$ $[M+H-2H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 313.3, 확인치 313.3.

[0841] **36.4의 합성**

[0842] DCM(30㎖) 중 **36.3**(3.1g, 8.89 mmol)의 용액에 데스-마틴(7.5g, 17.7 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 10분 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 375㎖)에 의해 25℃에서 반응중지시켰다. 유기 상을 분리시키고, 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 375㎖), 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **36.4**(4g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 2.40 (d, *J*=12.80Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 8H), 1.50-1.41 (m, 8H), 1.13-1.02 (m, 6H), 0.94-0.91 (m, 3H), 0.62 (s, 3H).

[0843] **36.5의 합성**

[0844] THF(50㎖) 중 $MePPh_3Br$(12.3g, 34.5 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(3.87g, 34.5 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, **36.4**(4g, 11.5 mmol)를 50℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH4Cl(100㎖)로 15℃에서 반응중지시키고, EtOAc(200㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE/EtOAc = 0 내지 5%)에 의해 정제시켜 **36.5**(600mg, 15.1%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.69 (s, 1H) 2.04-1.99 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 3H), 1.75 (s, 3 H), 1.74-1.57 (m, 6H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.49-1.28 (m, 10H), 1.23-0.97 (m, 6H), 0.93 (t, *J*=7.2Hz, 3 H), 0.56 (s, 3H).

[0845] **36.6의 합성**

[0846] DCM(10㎖) 중 **36.5**(1.7g, 4.93 mmol) 및 2, 6-다이메틸피리딘(1.57g, 14.7 mmol)의 용액에 TBSOTf(1.56g, 5.91 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)에 붓고 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(100%의 PE)에 의해 정제시켜 **36.6**(2g, 88.4%)을 제공하였다.

[0847] **36.7의 합성**

[0848] DCM(50㎖) 중 **36.6**(2g, 4.35 mmol)의 용액에 m-CPBA(1.31g, 6.52 mmol, 85%)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 $NaHCO_3$(100㎖, 포화)에 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **36.7**(1.8g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.96-2.86 (m, 0.7H), 2.62-2.54 (m, 0.7H), 2.52-2.48 (m, 0.3H), 2.52-2.47 (m, 0.3H), 2.34-2.29 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 7H), 1.52-1.34 (m, 11H), 1.32-0.96 (m, 13H), 0.86 (d, J = 1.2 Hz, 9H), 0.83-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 2H), 0.07 (s, 6H).

[0849] **36.8 및 36.8a의 합성**

[0850] DMF(10㎖) 중 **36.7**(900mg, 1.89 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.48g, 5.67 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(527mg, 5.67 mmol)을 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(100㎖, 포화)에 첨가하고, EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 생성물(780

mg)을 제공하였다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **36.8**(350mg) 및 **36.8a**(230 mg)를 제공하였다.

[0851] **36.8**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 4.37 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.48 (s, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 8H), 1.49-1.21 (m, 16H), 1.20-1.01 (m, 6H), 0.96 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 14H), 0.07 (s, 6H).

[0852] **36.8a**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.06-3.95 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.81-1.61 (m, 7H), 1.50-1.24 (m, 18H), 1.20-0.99 (m, 10H), 0.91-0.87 (m, 9H), 0.07 (d, J = 1.2 Hz, 6H).

[0853] **36.9의 합성**

[0854] THF(10mℓ) 중 **36.8**(350mg, 0.6162 mmol)의 용액에 NaH(123mg, 3.08 mmol, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물에 25℃에서 MeI(874mg, 6.16 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 더욱 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 암모니아(1mℓ)에 의해 반응중지시키고, 물(50mℓ)ㅍ EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **36.9**(350mg)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.34-4.18 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 11H), 1.48-1.25 (m, 19H), 1.22-0.97 (m, 15H), 0.86 (s, 22H), 0.07 (s, 6H).

[0855] **36.9a의 합성**

[0856] THF(5mℓ) 중 **36.8a**(230mg, 0.4049 mmol)의 용액에 NaH(80.6mg, 2.02 mmol, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0.5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물에 25℃에서 MeI(573mg, 4.04 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 더욱 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 암모니아(1mℓ)에 의해 반응중지시키고, 물(50mℓ)에 붓고, EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **36.9a**(230mg)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.90 (s, 1H), 4.35-4.03 (m, 3H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.80-1.61 (m, 11H), 1.47-1.27 (m, 18H), 1.21-0.98 (m, 18H), 0.86-0.73 (m, 16H), 0.07 (br s, 6H)

[0857] **36의 합성**

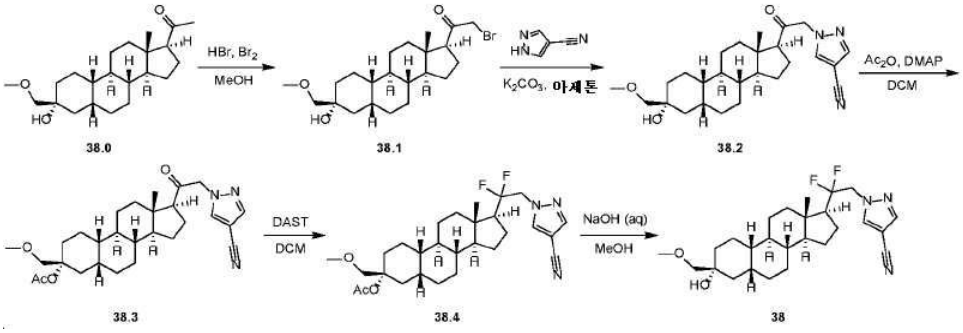
[0858] THF(3.5mℓ) 중 **36.9**(350mg, 0.5993 mmol)의 용액에 TBAF(5.99mℓ, 5.99 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액(30mℓ, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 생성물(120 mg)을 제공하였다. 생성물(130mg, 0.2779 mmol)을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm, 5 um); 조건: 0.1% NH_3H_2O IPA; 시작 B 35 말기 B 35; 유량(mℓ/분) 60)에 의해 정제시켜 **36**(95.4mg, 73.9%, Rt = 1.459분)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.99-7.86 (m, 1H), 7.80-7.67 (m, 1H), 4.35-4.13 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 3H), 1.95 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.83-1.57 (m, 9H), 1.49-1.23 (m, 12H), 1.07 (s, 10H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H). LC-ELSD/MS 순도 99%, $C_{28}H_{41}N_3$ $[M-CH_3OH-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3. SFC 99% de.

[0859] **37의 합성**

[0860] THF(2.3mℓ) 중 **36.9a**(230mg, 0.3938 mmol)의 용액에 TBAF(1.96mℓ, 1.96 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액(30mℓ, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 생성물(50 mg)을 제공하였다. 생성물을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm, 5 um); 조건: 0.1% NH_3H_2O IPA; 시

작 B 35 말기 B 35; 유량(㎖/분) 60)에 의해 정제시켜 **37**(39.2mg, 78.5%, Rt = 1.703분)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.04 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.84-1.59 (m, 9H), 1.49-1.05 (m, 18H), 1.02 (s, 4H), 0.93 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.82 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{41}N_3$ $[M-CH_3OH-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 418.3, 확인치 418.3. **SFC** 99% de.

[0861] **실시예 38: 1-(2,2-다이플루오로-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)에틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(38)의 합성**

[0862] 

[0863] **38.1의 합성**

[0864] MeOH(20㎖) 중 **38.0**(1.70g, 4.87 mmol)의 용액에 HBr(196mg, 974 μmol, 수중 40%) 및 Br_2(934mg, 5.84 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(10㎖, 포화 수성)로 반응중지시키고, 물(20㎖)로 처리하고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 **38.1**(2.1g)을 제공하였으며, 이것은 다음 단계에 직접 사용하였다. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.96-3.86 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 6H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.22-2.11 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 7H), 1.58-1.33 (m, 9H), 1.21-0.97 (m, 4H), 0.63 (s, 3H).

[0865] **38.2의 합성**

[0866] 아세톤(30㎖) 중 **38.1**(2.1g, 4.91 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(685mg, 7.36 mmol) 및 K_2CO_3(2.02g, 14.7 mmol)를 제공하였다. 15℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(30㎖)로 처리하고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **38.2**(1.6g, 74.4%)를 제공하였다. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.05-4.86 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 5H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 3H), 0.67 (s, 3H).

[0867] **38.3의 합성**

[0868] DCM(30㎖) 중 **38.2**(1.6g, 3.63 mmol)의 용액에 DMAP(442mg, 3.63 mmol) 및 아세틸 아세테이트(1.47g, 14.5 mmol)를 제공하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 빙수(100㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하고. DCM(2×50㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **38.3**(590mg, 33.9%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDC13) δ_H 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.04-4.86 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.03-1.98 (m, 4H), 1.90-1.68 (m, 10H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.15-0.98 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).

[0869] **38.4의 합성**

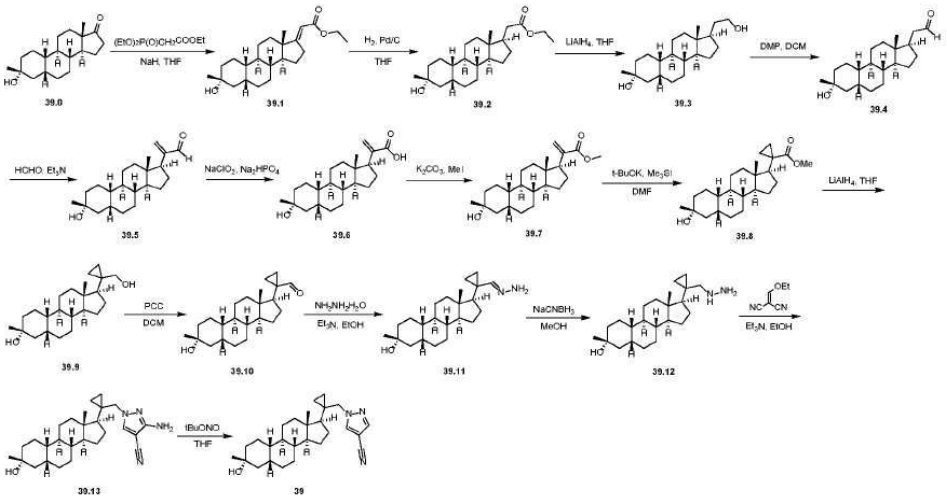
[0870] 클로로폼(4㎖) 중 **38.3**(290mg, 600 μmol)의 용액에 DAST(1.58㎖, 12 mmol, 1.22g/ml)를 0℃에서 N_2 하에 적가하

였다. 60℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(30㎖)로 주의해서 반응중지시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **38.4**(34mg, 11.2%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.50-4.37 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.02-1.93 (m, 5H), 1.86-1.63 (m, 8H), 1.53-1.26 (m, 7H), 1.24-1.00 (m, 7H), 0.86 (m, 4H).

[0871] **38의 합성**

[0872] MeOH(1㎖) 중 **38.4**(24mg, 47.6 μmol)의 용액에 LiOH(1.99㎖, 9.99 mmol, 5M)를 15℃에서 첨가하였다. 15℃에서 20시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하고, EtOAc(3×5㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×5㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **38**(10mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 8H), 1.50-1.34 (m, 7H), 1.25 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 5H), 0.86(d, *J*=3.0 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** 30-90AB_2min_E, 순도>99%, $C_{26}H_{37}F_2N_3O_2$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 444.2, 확인치 444.2.

[0873] **실시예 39: 1-((1-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)사이클로프로필)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(39)의 합성**



[0874]

[0875] **39.1의 합성**

[0876] THF(60㎖) 중 NaH(2.75g, 오일 중 60%, 68.8 mmol)의 현탁액에 $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$(15.4g, 68.8 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 20℃에서 10분 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **39.0**(10g, 34.4 mmol)의 용액을 20℃에서 적가하였다. 70℃에서 16시간 동안 환류 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(200㎖, 10% 수용액)에 붓고, EtOAc(200㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **39.1**(12g, 97%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 18H), 1.20-1.05 (m, 4H), 0.82 (s, 3H).

[0877] **39.2의 합성**

[0878] THF(150㎖) 중 **39.1**(12g, 33.2 mmol)의 용액에 Pd/C(2g, 건식, 10%)를 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지시켰다. H_2(40 psi) 하에 40℃에서 24시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, THF(3×50㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 **39.2**(11.7g, 97.5%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 5.2, 14.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J*

= 10.0, 14.8 Hz, 1H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.55.1.50 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 10H), 1.20-0.95 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).

[0879] **39.3의 합성**

[0880] THF(120㎖) 중 $LiAlH_4$(6.0g, 158 mmol)의 현탁액에 THF(30㎖) 중 **39.2**(11.1g, 30.6 mmol)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반 후, 이 혼합물에 물/THF(6㎖/200㎖)를 적가하고 나서, NaOH(6㎖, 10% 수용액) 및 물(18㎖)을 적가하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 석출물을 THF(3×100㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시키고, DCM(50㎖)으로부터 배산시켜 **39.3**(9g, 92%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.55 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 9H), 1.50-1.15 (m, 16H) 1.15-0.90 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).

[0881] **39.4의 합성**

[0882] DCM(80㎖) 중 **39.3**(3g, 9.3 mmol)의 용액에 DMP(7.92g, 18.7 mmol)를 첨가하였다. 30℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(160㎖, 수성 포화)와 $Na_2S_2O_3$(80㎖, 수성 포화)의 혼합 용액으로 2회 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 10 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **39.4**(2.2g, 74%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.76 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 5H), 1.55.1.55 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 13H), 1.30-1.00 (m, 6H), 0.60 (s, 3H).

[0883] **39.5의 합성**

[0884] 물(10㎖) 및 다이옥산(20㎖) 중 **39.4**(2g, 6.27 mmol), HCHO (5.05g, 37%, 62.6 mmol), Et_3N(1.90g, 18.8 mmol)의 용액을 70℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(50㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **39.5**(1.5g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.55 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 1.90-1.59 (m, 9H), 1.52-1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.20-0.85 (m, 4H), 0.52 (s, 3H).

[0885] **39.6의 합성**

[0886] 아세톤(50㎖) 중 **39.5**(1.5g, 4.53 mmol) 및 2-메틸-2-부텐(10㎖)의 혼합물에 0℃에서 H_2O(25㎖) 중 $NaClO_2$(2.04g, 22.6 mmol) 및 NaH_2PO_4(2.71g, 22.6 mmol)의 용액을 첨가하였다. 20℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 H_2O(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **39.6**(1.9g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.38 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 2.81 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.90-1.59 (m, 10H), 1.52-1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.24-0.90 (m, 6H), 0.55 (s, 3H).

[0887] **39.7의 합성**

[0888] DMF(30㎖) 중 **39.6**(1.9g, 5.48 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.52g, 10.9 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반 후, MeI(1.16g, 8.22 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 20℃에서 더욱 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(150㎖, 포화)에 첨가하고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(2×100㎖), 염수(150㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **39.7**(1.26g, 64%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 6.19 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.80 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 1.90-1.59 (m, 8H), 1.52-1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.24-0.90 (m, 5H), 0.52 (s, 3H).

[0889] **39.8의 합성**

[0890] DMF(30㎖) 중 **39.7**(1.25g, 3.46 mmol)의 용액에 Me_3SI(2.10g, 10.3 mmol) 및 t-BuOK(1.15g, 10.3 mmol)를 첨가하였다. 20℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(200㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한

유기층을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **39.8**(350mg, 27%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.63 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 5H), 1.52-1.28 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.25-0.80 (m, 9H), 0.68-0.55 (m, 5H). **LC-ELSD/MS** 30-90AB_2min_E, 순도 99%, $C_{24}H_{37}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 357.3, 확인치 357.3.

[0891] **39.9의 합성**

[0892] THF(10㎖) 중 **39.8**(350mg, 0.93 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(70.5mg, 1.86 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물에 물(70mg)을 첨가하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 모액을 농축시켜 **39.9**(320mg, 99%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.96 (d, *J* = 10.8Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 11.2Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 3H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.52-1.28 (m, 11H), 1.26 (s, 3H), 1.25-0.95 (m, 7H), 0.72 (s, 3H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.35-0.25 (m, 2H), 0.24-0.11 (m, 1H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{23}H_{35}$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 311.3, 확인치 311.3.

[0893] **39.10의 합성**

[0894] DCM(50㎖) 중 **39.9**(1.7g, 4.90 mmol)의 용액에 실리카겔(2.10g) 및 PCC(2.10g, 9.80 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **39.10**(1.28g, 76.1%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.48 (s, 1H), 2.01 (t, *J*=8 Hz, 1H), 1.72-1.87 (m, 5H), 1.62-1.69 (m, 5H), 1.36-1.50 (m, 8H), 1.26 (s, 4H), 0.91-1.17 (m, 8H), 0.79-0.84 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[0895] **39.11의 합성**

[0896] EtOH(30㎖) 중 **39.10**(1.28g, 3.71 mmol)의 용액에 $NH_2NH_2H_2O$(1.11g, 22.2 mmol) 및 Et_3N(749mg, 7.42 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 75℃에서 5시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(50㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **39.11**(1.3g)을 제공하였다. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.32 (s, 1H), 1.77-1.81 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 12H), 1.35-1.42 (m, 6H), 1.00-1.11 (m, 9H), 0.68 (s, 4H), 0.60-0.63 (m, 1H), 0.49-0.54 (m, 1H).

[0897] **39.12의 합성**

[0898] MeOH(20㎖) 중 **39.11**(1.3g, 3.62 mmol)의 용액에 $NaCNBH_3$(2.27g, 36.2 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 70℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(100㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **39.12**(1.5g)를 제공하였다. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.51-2.99 (m, 4H), 2.28-2.40 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.80 (br s, 3H), 1.53-1.72 (m, 4H), 1.29-1.50 (m, 8H), 0.98-1.15 (m, 5H), 0.97-1.18 (m, 5H), 0.74-0.92 (m, 4H), 0.72 (s, 1H), 0.44 (br s, 2H), 0.07 (s, 4H).

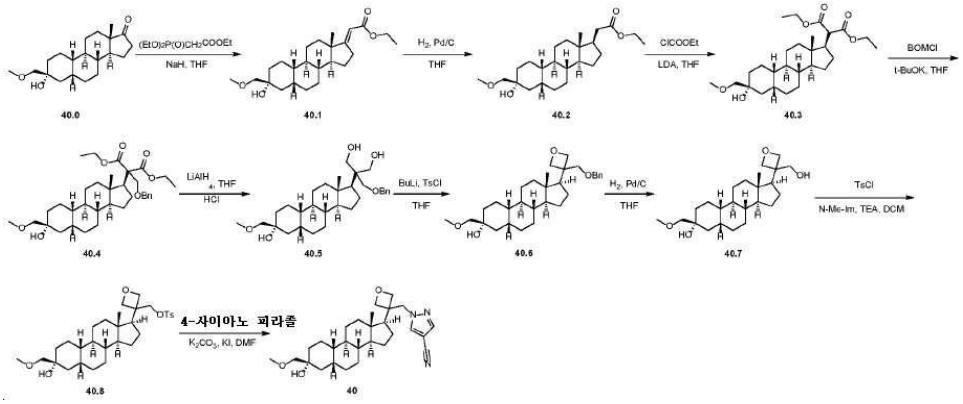
[0899] **39.13의 합성**

[0900] EtOH(5㎖) 중 **39.12**(350mg, 970 μmol)의 용액에 Et_3N(979mg, 9.70 mmol) 및 2-(에톡시메틸리덴) 프로판다이나이트릴(236mg, 1.94 mmol)을 첨가하였다. 75℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(30㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 20 내지 40%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **39.13**(85mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.46 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.93-3.97 (m, 1H), 1.92-2.00 (m, 2H), 1.77-1.80 (m, 5H), 1.38-1.42 (m, 9H), 1.04-1.11 (m, 10H), 0.78 (s, 3H), 0.55.0.74 (m, 3H), 0.59 (s, 1H), 0.39-0.43 (m, 2H), 0.10-0.13 (m, 1H).

[0901] **39의 합성**

[0902] THF(2㎖) 중 **39.13**(50㎎, 114 μmol)의 용액에 -BuONO(25㎎, 242 μmol)를 첨가하였다. 70℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 15 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **39**(4.4㎎, 3.23%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.69 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 3.54 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.97-2.02 (m, 1H), 1.65-1.87 (m, 7H), 1.34-1.47 (m, 8H), 1.25 (s, 5H), 0.98-1.12 (m, 7H), 0.87-0.90 (m, 1H), 0.76 (s, 3H), 0.46-0.55 (m, 2H), 0.36-0.42 (m, 1H). **LC-ELSD/MS** 순도>99%, $C_{27}H_{39}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 404.3.

[0903] **실시예 40: 1-((3-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)옥세탄-3-일)메틸)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(40)의 합성**

[0904] 

[0905] **40.1의 합성**

[0906] THF(50㎖) 중 NaH(2.23g, 56.0 mmol, 오일 중 60%)의 현탁액에 $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$(12.5g, 56.0 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 20℃에서 10분 동안 교반 후, THF(90㎖) 중 **40.0**(9g, 28.0 mmol)의 용액을 20℃에서 적가하였다. 70℃에서 16시간 동안 환류 후, 이 혼합물을 10% NH4Cl(200㎖, 수성)에 붓고, EtOAc(200㎖×3)로 추출하였다. 유기상을 염수(100㎖×2)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **40.1**(9.5g, 87.1%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.46-5.57 (m, 1H), 3.86-4.40 (m, 3H), 3.27-3.51 (m, 5H), 2.71-2.97 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 1.61-1.95 (m, 7H), 1.34-1.53 (m, 6H), 1.32-1.09 (m, 10H), 0.81 (s, 3H).

[0907] **40.2의 합성**

[0908] THF(100㎖) 중 **40.1**(9.5g, 24.3 mmol)의 용액에 Pd/C(1.5g, 건조, 10%)를 N_2 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지시켰다. H_2(40 psi) 하에 40℃에서 24시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, THF(3×100㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 **40.2**(9.3g, 97.5%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.00-4.25 (m, 2H), 3.39 (s, 4H), 3.31-3.46 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.03-2.15 (m, 1H), 1.60-1.94 (m, 9H), 1.28-1.58 (m, 8H), 1.27-1.23 (m, 4H), 0.97-1.17 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).

[0909] **40.3의 합성**

[0910] THF(60㎖) 중 $i\text{-}Pr_2NH$(7.16g, 70.8 mmol)의 용액에 n-BuLi(28.3㎖, 헥산 중 2.5M, 70.8 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 이 혼합물에 THF(90㎖) 중 **40.2**(9.3g, 23.6 mmol)의 용액에 -70℃에서 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물에 ClCOOEt(7.68g, 70.8 mmol)를 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(200㎖, 10%)로 반응 중지시키고, EtOAc(3×150㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 40%의

EtOAc)에 의해 2회 정제시켜 **40.3**(9.2g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.11-4.19 (m, 4H), 3.34-3.45 (m, 5H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 2.13-2.27 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.61-1.85 (m, 5H), 1.31-1.57 (m, 8H), 1.23-1.29 (m, 8H), 0.82-1.20 (m, 7H), 0.70 (s, 3H).

[0911] **40.4의 합성**

[0912] THF(110㎖) 중 t-BuOK(11.1g, 99.0 mmol)의 현탁액에 THF(90㎖) 중 **40.3**(9.2g, 19.8 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반 후, BOMCl(18.4g, 118 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(250㎖, 포화)에 붓고, EtOAc(100㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **40.4**(20.7g)를 제공하였다.

[0913] **40.5의 합성**

[0914] THF(200㎖) 중 LAH(7.51g, 198 mmol)의 현탁액에 THF(100㎖) 중 **40.4**(11.5g, 19.8 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물/THF(7.5㎖/150㎖), NaOH(7.5㎖, 10%) 및 물(22.5㎖)로 순차 반응중지시켰다. 이 혼합물을 여과시키고 얻어진 고체를 THF(3×100㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 150㎖의 HCl(2M, 40㎖)를 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물에 $NaHCO_3$(200㎖, 포화)를 첨가하고, EtOAc(150㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 30 내지 100%의 EtOAc)에 의해 2회 정제시켜 **40.5**(4.8g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27-7.40 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.59-3.97 (m, 6H), 3.38 (s, 5H), 2.53-2.81 (m, 3H), 1.66-1.94 (m, 5H), 1.29-1.61 (m, 12H), 0.85-1.23 (m, 7H), 0.73 (s, 3H).

[0915] **40.6의 합성**

[0916] THF(20㎖) 중 **40.5**(1g, 1.99 mmol)의 용액에 n-BuLi(0.952㎖, 헥산 중 2.5M, 2.38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반 후, 이 혼합물에 THF(5㎖) 중 TsCl(453mg, 2.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물에 n-BuLi(952㎕, 헥산 중 2.5M, 2.38 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(20㎖, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **40.6**(600mg, 62.5%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.27-7.41 (m, 5H), 4.78-4.88 (m, 1H), 4.41-4.67 (m, 4H), 4.20-4.27 (m, 1H), 3.85-3.94 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.05-2.17 (m, 1H), 1.58.1.99 (m, 7H), 0.95-1.50 (m, 16H), 0.51 (s, 3H).

[0917] **40.7의 합성**

[0918] THF(20㎖) 중 **40.6**(550mg, 1.13 mmol)의 용액에 Pd/C(0.5g, 10%, 습식)를 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 진공 하에 탈기시키고, H_2로 3회 퍼지시켰다. H_2(40 psi) 하에 30℃에서 20시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과시키고 얻어진 고체를 THF(20㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 40 내지 70%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **40.7**(300mg, 67.7%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 6.4, 10.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 4.8, 11.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 1.59-2.02 (m, 10H), 0.98-1.50 (m, 14H), 0.53 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도: 99%, $C_{24}H_{40}O_4$ $[M+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 393.2, 확인치 $C_{24}H_{40}O_4$ $[M+H]^+$ 393.3.

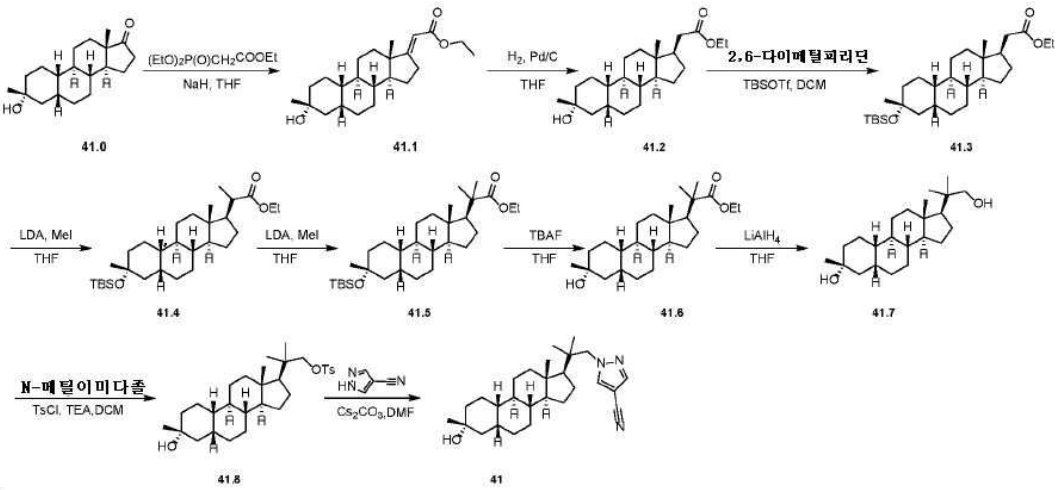
[0919] **40.8의 합성**

[0920] DCM(5㎖) 중 **40.7**(150mg, 0.3820 mmol)의 용액에 N-Me-이미다졸(31.3mg, 0.382 mmol), TEA(193mg, 1.91 mmol) 및 TsCl(217mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 농축시켜 **40.8**(340mg)을 제공하였다.

[0921] **40의 합성**

[0922] DMF(5㎖) 중 **40.8**(250mg, 0.4572 mmol)의 용액에 4-사이아노-피라졸(85.1mg, 0.9144 mmol), KI(75.8mg, 0.4572mmol) 및 K_2CO_3(128mg, 0.9144 mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(5㎖)로 세척하고, EtOAc(50㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30㎖×2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; 이동상: A: CO_2 B: 물(0.225%FA)-ACN; 구배: 55%에서부터 85%까지의 B, 유량(㎖/분): 25)에 의해 정제시켜 **40**(10mg, 3.44%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.70-4.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.56-4.70 (m, 2H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.38-4.28 (m, 1H), 3.39 (s, 5H), 2.57 (s, 1H), 1.60-2.15 (m, 11H), 0.98-1.50 (m, 13H), 0.69 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도: 99%, $C_{28}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 468.3, 확인치 $C_{28}H_{41}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 468.3.

[0923] **실시예 41: 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(41)의 합성**



[0924]

[0925] **41.1의 합성**

[0926] THF(60㎖) 중 NaH(2.75g, 60%, 68.8 mmol)의 현탁액에 $(EtO)_2P(O)CH_2COOEt$(15.4g, 68.8 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 20℃에서 10분 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **41.0**(10g, 34.4 mmol)의 용액을 20℃에서 적가하였다. 70℃에서 16시간 동안 환류 후에, 이 혼합물을 NH_4Cl(200㎖, 10% aq)에 붓고, EtOAc(200㎖)로 추출하였다. 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20% EtOAc)에 의해 정제시켜 **41.1**(12g, 97%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 2H), 1.95-1.60 (m, 5H), 1.50-1.25 (m, 18H), 1.20-1.05 (m, 4H), 0.82 (s, 3H).

[0927] **41.2의 합성**

[0928] THF(150㎖) 중 **41.1**(12g, 33.2 mmol)의 용액에 Pd/C(2g, 건조, 10%)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 40℃에서 H_2(40 psi) 하에 24시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 셀라이트이 패드를 통해서 여과시키고 THF(3×50㎖)로 세척하였다. 합한 여과액을 농축시켜 **41.2**(11.7g, 97.5%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR**(400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.11 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.35 (dd, *J* = 5.2, 14.4 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 10.0, 14.8 Hz, 1H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 10H), 1.20-0.95 (m, 6H), 0.59 (s, 3H).

[0929] **41.3의 합성**

[0930] DCM(20㎖) 중 **41.2**(2.3g, 6.3 mmol), 2,6-다이메틸피리딘(1.69g, 15.8 mmol)의 용액에 tert-부틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(3.33g, 12.6 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 15℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(30㎖)로 반응 중지시키고, DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50㎖)로 세척하고,

Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **41.3**(2.9g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.14-4.08 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.95-1.59 (m, 9H), 1.46-1.28 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 8H), 1.20-0.92 (m, 7H), 0.86-0.85 (m, 9H), 0.59 (s, 3H), 0.09-0.05 (m, 6H)

[0931] **41.4의 합성**

[0932] THF(20mℓ) 중 i-Pr_2NH(2.34g, 23.2 mmol)의 용액에 n-BuLi(11.1mℓ, 2.5M, 27.8 mmol)를 -70℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃까지 가온시키고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 THF(20mℓ) 중 **41.3**(3.7g, 7.7 mmol)의 교반된 용액을 -70℃에서 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, 메틸 아이오다이드(6.60g, 46.5 mmol)를 첨가하였다. 20℃에서 16시간 동안 교반 후, 반응물을 물(50mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **41.4**(2.7g, 71%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.20-4.11 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.90-1.56 (m, 10H), 1.51-1.29 (m, 8H), 1.28-1.27 (m, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.07-0.87 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.06 (s, 6H)

[0933] **41.5의 합성**

[0934] N_2 하에 THF(10mℓ) 중 i-Pr2NH(1.15g, 11.4 mmol)의 용액에 n-BuLi(5.4mℓ, 2.5M, 13.6 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃까지 가온시키고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 THF(10mℓ) 중 **41.4**(2.8g, 5.7 mmol)의 교반된 용액에 -78℃에서 첨가하였다. -0℃에서 1시간 동안 교반 후, 메틸 아이오다이드(4.85g, 34.2 mmol)를 첨가하였다. 20℃에서 16시간 동안 교반 후, 반응물을 물(20mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×30mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **41.5**(1.7g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.19-3.98 (m, 1H), 1.80-1.58 (m, 9H), 1.45-1.29 (m, 9H), 1.23-1.18 (m, 8H), 1.13-0.89 (m, 11H), 0.86 (s, 9H), 0.72-0.58 (m, 3H), 0.08-0.06 (m, 6H)

[0935] **41.6의 합성**

[0936] THF(10mℓ) 중 **41.5**(1.7g, 3.4 mmol)의 혼합물에 TBAF(6.7mℓ, 1M, 6.7 mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 20℃까지 냉각시키고, 물(10mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×30mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **41.6**(870mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.09-3.99 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 9H), 1.48-1.29 (m, 11H), 1.26-1.24 (m, 4H), 1.19 (d, *J*=5.6 Hz, 3H), 1.15-0.90 (m, 10H), 0.83 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 0.72-0.58 (m, 3H)

[0937] **41.7의 합성**

[0938] THF(20mℓ) 중 **41.6**(870mg, 2.3 mmol)의 용액에 $LiAlH_4$(175mg, 4.6 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응물을 H_2O(0.2mℓ) 및 HCl(50mℓ, 1 M)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 물(30mℓ)에 붓고, 5분 동안 교반하고, 여과시켰다. 필터 플레이크를 물(2×20mℓ)로 세척하고, 건조시켜 **41.7**(240mg, 30%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.42-3.28 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.52-1.26 (m, 12H), 1.26 (s, 3H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). **LC-ELSD/MS:** 순도 >99%; $C_{23}H_{40}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 331.3, 확인치 331.3, $C_{23}H_{40}O_2$ $[M-H_2O-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 313.3, 확인치 313.3,

[0939] **41.8의 합성**

[0940] DCM(3mℓ) 중 **41.7**(100mg, 0.3 mmol)의 용액에 N-메틸이미다졸(35.3mg, 0.4 mmol), TEA(87.0mg, 0.8 mmol) 및 TsCl(164mg, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20mℓ)에 붓고 EtOAc(2×30

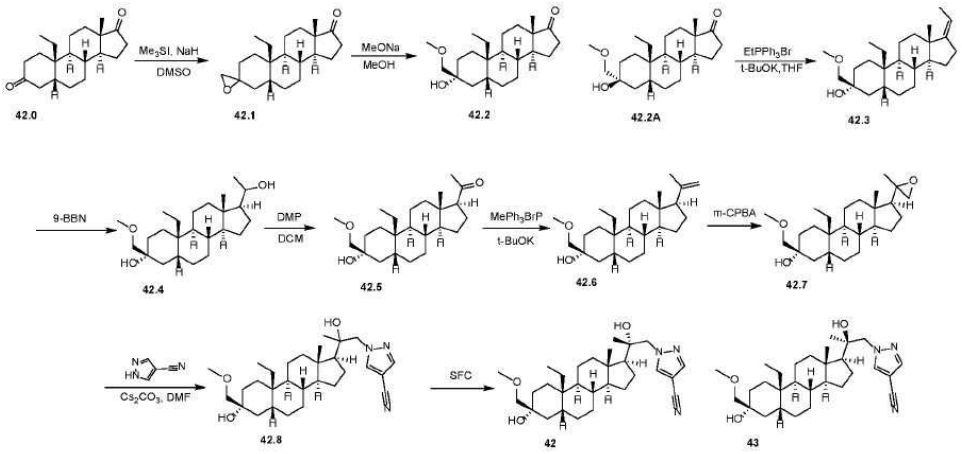
㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **41.8**(200mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 3.79-3.66 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 4H), 1.66-1.49 (m, 5H), 1.45-1.27 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.23-0.99 (m, 7H), 0.97 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.70 (s, 3H)

[0941] **41의 합성**

[0942] DMF(5㎖) 중 **41.8**(200mg, 0.4 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(55.5mg, 0.6 mmol) 및 Cs_2CO_3(645mg, 2.0 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 120℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)에 첨가하고, 25℃에서 5분 동안 교반하고, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 40%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **41**(130mg)을 제공하였다.

[0943] **41**(130mg)을 HPLC(방법: SAGE-TJF-242-P1A; 칼럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; 조건: 물(0.04% NH3H2O)-ACN; 시작 B: 70; 말기 B: 100)에 의해 더욱 정제시켜 **41**(15.2mg, 12%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.78 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.09 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 3.92 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.87-1.56 (m, 9H), 1.52-1.29 (m, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.23-1.02 (m, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **LC-ELSD/MS:** 순도 >99%; $C_{27}H_{41}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 406.4, 확인치 406.4. $C_{27}H_{41}N_3O$ $[M+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 424.4, 확인치 424.4.

[0944] **실시예 42 및 43: 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(42) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(43)의 합성**



[0945]

[0946] **42.1의 합성**

[0947] DMSO(40㎖) 및 THF(20㎖) 중 트라이메틸설포늄 아이오다이드(6.44g, 31.6 mmol)의 교반된 용액에 NaH(1.26g, 31.6 mmol, 60%)를 첨가하였다. N_2하에 0℃에서 1.0시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 DMSO(20㎖) 중 **42.0**(8g, 26.4 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응물을 물(100㎖)로 처리하고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2×100㎖), 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 5% 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **42.1**(5g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.63-2.57 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.13-1.51 (m, 10H), 1.51-0.94 (m, 11H), 0.94-0.80 (m, 7H).

[0948] **42.2 및 42.2A의 합성**

[0949] MeOH(50㎖) 중 **42.1**(6.9g, 21.8 mmol)의 용액에 CH_3ONa(11.7g, 218 mmol)를 첨가하였다. 65℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 H_2O(100㎖)의 첨가에 의해 반응중지시키고, EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 2 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **42.2**(3.7g, 49%) 및 **42.2A**(2g, 26%)를 제공하였다.

[0950] **42.2**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.40-3.34 (m, 5H), 2.59 (s, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.12-1.52 (m, 13H), 1.52-1.14 (m, 10H), 0.84-0.77 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{22}H_{33}O$ $[M+H-2H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 313.2, 확인치 313.2.

[0951] **42.2A**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.38 (s, 3H), 3.22-3.17 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.10-1.57 (m, 10H), 1.57-1.48 (m, 3H), 1.48-1.06 (m, 10H), 0.87-0.83 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{22}H_{33}O$ $[M+H-2H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 313.2, 확인치 313.2.

[0952] **42.3의 합성**

[0953] 무수 THF(100㎖) 중 Ph_3PEtBr(10.8g, 29.2 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(3.27g, 29.2 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 60℃에서 30분 동안 교반 후, 무수 THF(50㎖) 중 **42.2**(3.4g, 9.75 mmol)의 용액을 첨가하였다. 60℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(100㎖)에 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200㎖)로 세척하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0 내지 3%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **42.3**(3.5g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.12-4.98 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 5H), 2.58 (s, 1H), 2.39-2.09 (m, 3H), 1.96-1.52 (m, 10H), 1.52-1.31 (m, 6H), 1.31-1.03 (m, 8H), 0.84-0.70 (m, 6H).

[0954] **42.4의 합성**

[0955] 무수 THF(50㎖) 중 **42.3**(3.5g, 9.71 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(7.04g, 29.1 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 60℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, 0℃에서 EtOH(20㎖) 및 NaOH(9.7㎖, 5M, 48.5 mmol)로 순차 처리하였다. 첨가 후, 내부 온도가 더 이상 상승되지 않고 내부 온도가 30℃ 미만으로 유지될 때까지 H_2O_2(9.7㎖, 97.1 mmol, 수중 10M)를 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물을 냉각시키고, $Na_2S_2O_3$(100㎖, 포화 수성)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하고, 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **42.4**(2.2g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.72-3.58 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.03-1.46 (m, 16H), 1.46-1.02 (m, 16H), 0.79-0.63 (m, 4H).

[0956] **42.5의 합성**

[0957] DCM(30㎖) 중 **42.4**(2.1g, 5.54 mmol)의 용액에 DMP(4.66g, 11 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(50㎖)로 반응중지시키고, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 $Na_2S_2O_3$(3×30㎖, 포화), 염수(50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 **42.5**(2.1g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.40-3.34 (m, 5H), 2.67-2.50 (m, 2H), 2.04-1.59 (m, 10H), 1.59-1.32 (m, 7H), 1.32-1.08 (m, 10H), 0.77 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.58 (s, 3H).

[0958] **42.6의 합성**

[0959] 무수 THF(50㎖) 중 $MePh_3BrP$(6.93g, 19.4 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(2.17g, 19.4mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 60℃에서 30분 동안 교반 후, 무수 THF(20㎖) 중 **42.5**(2.1g, 5.57 mmol)의 용액을 25℃에서 첨가하였다. 60℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)에 붓고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200㎖)로 세척하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **42.6**(1.1g, 53%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.83 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.41-3.34 (m,

5H), 2.58 (s, 1H), 2.04-1.55 (m, 8H), 1.55-1.30 (m, 10H), 1.30-1.07 (m, 10H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.54 (s, 3H).

[0960] **42.7의 합성**

[0961] DCM(10㎖) 중 **42.6**(400mg, 1.06 mmol)의 용액에 m-CPBA(454mg, 2.12 mmol, 80%)를 25℃에서 첨가하였다. 교반 후 25℃에서 1시간 동안, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(40㎖, v: v = 1:1)로 반응중지시키고, DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(100㎖, v: v = 1:1)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **42.7**(430mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.40-3.34 (m, 5H), 2.88 (d, J = 4.4Hz, 0.6 H), 2.62-2.47 (m, 2H), 2.31 (d, J = 4.8Hz, 0.4 H), 2.04-1.55 (m, 9H), 1.55-1.29 (m, 10H), 1.29-0.99 (m, 10H), 0.77 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.65 (s, 2H).

[0962] **42.8의 합성**

[0963] DMF(5㎖) 중 **42.7**(430mg, 1.1 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.07g, 3.3 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(255mg, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 120℃에서 48시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)에 첨가하고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(100㎖, 수중 5%), 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 10 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **42.8**(410 mg)을 제공하였다.

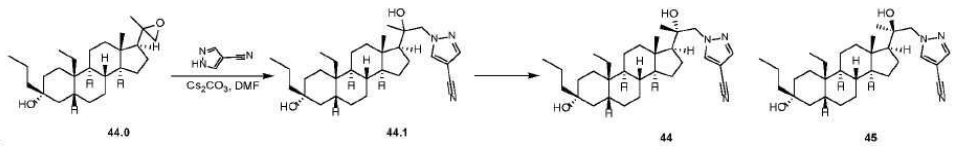
[0964] **42 및 43의 분리**

[0965] **42.8**을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250㎜×30㎜, 5um), 조건: 0.1% NH_3H_2O, ETOH, 시작 B: 45%, 말기 B: 45%)에 의해 분리시켜 **42**(201.7mg, 92%, Rt = 2.165분) 및 **43**(100mg, Rt = 5.035분)을 제공하였다. **43**(100mg)을 HPLC 분리(칼럼: Xtimate C18 150×25㎜×5um, 조건: 물(0.225%FA)-ACN, 시작 B: 90, 말기 B: 100)에 의해 더욱 정제시켜 **43**(53.4mg, 53.4%, Rt = 5.016분)을 제공하였다.

[0966] **42**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35-4.05 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 5H), 2.61-2.53 (m, 2H), 2.02-1.57 (m, 10H), 1.57-1.18 (m, 10H), 1.18-0.75 (m, 14H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{29}H_{42}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 448.3, 확인치 448.3. 분석 SFC 100% de.

[0967] **43**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.17-3.98 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 5H), 2.62 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.07-1.59 (m, 10H), 1.59-1.14 (m, 13H), 1.14-1.03 (m, 5H), 0.84-0.75 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{29}H_{42}N_3O$ $[M+H-H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 448.3, 확인치 448.3. 분석 SFC 100% de.

[0968] **실시예 44 및 45: 1-((S)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(44) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8S,9S,10S,13S,14S,17S)-10-에틸-3-하이드록시-13-메틸-3-프로필헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(45)의 합성**

[0969] 

[0970] **44.1의 합성**

[0971] DMF(10㎖) 중 **44.0**(400mg, 1.02 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(237mg, 2.55 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.66g, 5.10 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 120℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(20㎖)에 붓고 에틸 아세테이트(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 5% LiCl(3×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜

44.1(600mg)을 제공하였다.

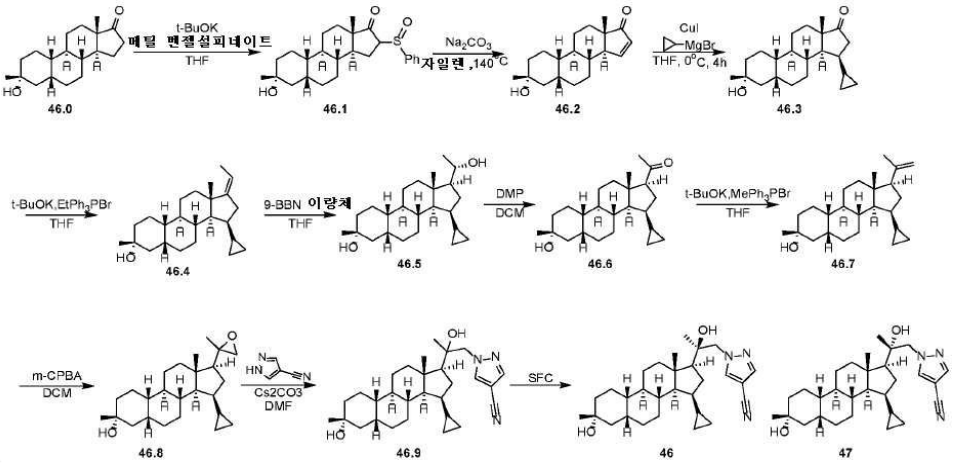
[0972] **44 및 45의 분리**

[0973] **44.1**(600mg, 1.24 mmol)을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*30mm, 10um; 조건: 0.1% NH_3H_2O ETOH; 시작 B: 55; 말기 B: 55; 유량(mℓ/분): 80)에 의해 분리시켜 **44**(233.8mg, Rt = 0.641분) 및 **45**(107.5mg, Rt= 1.929분)를 제공하였다.

[0974] **44**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 10H), 1.57-1.30 (m, 10H), 1.30-1.00 (m, 9H), 1.00-0.85 (m, 9H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{30}H_{44}N_3$ $[M+H-2H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 446.3, 확인치 446.3. SFC 100%de.

[0975] **45**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.94-1.52 (m, 10H), 1.52-1.23 (m, 13H), 1.23-1.02 (m, 9H), 0.94 (t, *J* = 7.2Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{30}H_{44}N_3$ $[M+H-2H_2O]^+$에 대한 MS ESI 계산치 446.3, 확인치 446.4. SFC 100%de.

[0976] **실시예 46 및 47: 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-사이클로프로필-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(46) 및 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15S,17S)-15-사이클로프로필-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-하이드록시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(47)의 합성**



[0977]

[0978] **46.1의 합성**

[0979] THF(150mℓ) 중 t-BuOK(6.17g, 55.0 mmol)의 용액에 **46.0**(8g, 27.5 mmol)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 10분 동안 교반 후, 메틸 벤젠설피네이트(8.59g, 55.0 mmol)를 첨가하였다. 30℃에서 더욱 30분 동안 교반 후, 이 혼합물을 H_2O(200mℓ)로 반응중지시키고, EtOAc(200×3mℓ)로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 **46.1**(16g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.74-7.44 (m, 8H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.26 (dd, *J* = 8.2, 9.9 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 1.81 (br s, 1H), 1.56-1.30 (m, 15H), 1.23-1.01 (m, 4H), 0.98 (s, 1H), 0.93 (s, 2H).

[0980] **46.2의 합성**

[0981] 자일렌(200mℓ) 중 **46.1**(16g, 38.5 mmol)의 혼합물에 Na_2CO_3(61.1g, 577 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 140℃에서 N_2 하에 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **46.2**(4.3g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.55-7.51 (m, 1H), 6.03 (dd,

J = 3.1, 5.9 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 1.85 (br s, 5H), 1.72 (br s, 2H), 1.62-1.34 (m, 9H), 1.33-1.23 (m, 6H), 1.08 (s, 3H).

[0982] **46.3의 합성**

[0983] THF(150㎖) 중 브로모 (사이클로프로필) 마그네슘(6.14g, 84.6㎖, 42.3 mmol, THF 중 0.5M)의 용액에 CuI(8.05g, 42.3 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, **46.2**(3.5g, 12.1 mmol)를 첨가하였다. 0℃에서 더욱 3시간 동안 교반 후, 잔사를 NH_4Cl(50㎖)에 붓고, EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **46.3**(3.8g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.47-2.39 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.96-1.69 (m, 8H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.45-1.43 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 3H), 1.30-1.27 (m, 4H), 1.26-1.18 (m, 1H), 1.11 (s, 4H), 0.95 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 0.70-0.62 (m, 1H), 0.47 (s, 1H), 0.24-0.03 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{22}H_{33}N_3O[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 313.3, 확인치 313.3.

[0984] **46.4의 합성**

[0985] THF(100㎖) 중 $EtPPh_3Br$(20.6g, 55.5 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(6.22g, 55.5 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 45℃에서 30분 동안 교반 후, **46.3**(3.7g, 11.1 mmol)을 45℃ 미만에서 첨가하였다. 45℃에서 더욱 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(40㎖)로 25℃에서 반응중지시키고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **46.4**(3.7g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.18-5.07 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.84 (br d, J = 6.8 Hz, 4H), 1.77-1.63 (m, 4H), 1.59-1.30 (m, 12H), 1.29-1.27 (m, 4H), 1.19-1.08 (m, 5H), 0.86-0.77 (m, 1H), 0.58-0.49 (m, 1H), 0.40-0.31 (m, 1H), 0.13-0.00 (m, 2H).

[0986] **46.5의 합성**

[0987] 무수 THF(15㎖) 중 **46.4**(700mg, 2.04 mmol)의 용액에 $BH_3.Me_2S$(1.01㎖, 10.2 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 12시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 25℃에서 에탄올(3.09㎖, 61.2 mmol), 수성 NaOH(12.2㎖, 5.0M, 61.2 mmol) 및 H_2O_2(6.13㎖, 수중 30%, 61.2 mmol)를 0℃에서 순차 적가 처리하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, $Na_2S_2O_3$(50㎖, 포화 수성)에 붓고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 15 내지 25%의 EtOAc E)에 의해 정제시켜 **46.5**(560mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.82-3.74 (m, 1H), 2.24 (td, J = 9.2, 13.5 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.85 (br d, J = 6.5 Hz, 5H), 1.92-1.58 (m, 1H), 1.92-1.58 (m, 1H), 1.41 (br d, J = 3.3 Hz, 9H), 1.28 (s, 5H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H), 0.92-0.78 (m, 4H), 0.57 (br dd, J = 3.9, 7.7 Hz, 1H), 0.42-0.32 (m, 1H), 0.16-0.02 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{24}H_{37}$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 325.3, 확인치 325.3.

[0988] **46.6의 합성**

[0989] DCM(30㎖) 중 **46.5**(460mg, 1.27 mmol)의 용액에 DMP(1.61g, 3.81 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(20㎖) 및 $Na_2S_2O_3$(20㎖)로 반응중지시키고, DCM(2×30㎖)으로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×20㎖, 포화), 염수(30㎖, 포화)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **46.6**(310mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, J = 8.8, 10.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.85 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.38 (br s, 12H), 1.29 (s, 4H), 1.17-1.04 (m, 2H), 0.87-0.77 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.62-0.52 (m, 1H), 0.46-0.35 (m, 1H), 0.17-0.01 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{24}H_{37}O$ [M-

$H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 341.3, 확인치 341.3.

[0990] **46.7의 합성**

[0991] THF(20㎖) 중 Ph_3PMeBr(3.08g, 8.64 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(969mg, 8.64 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 30분 동안 50℃에서 교반 후, 얻어진 현탁액에 THF(5㎖) 중 **46.6**(310mg, 0.864 mmol)의 용액을 적가하였다. N_2 하에 50℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% NH_4Cl(50㎖)에 붓고, EtOAc(40㎖×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(40㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **46.7**(300mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.86 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 2.03-1.79 (m, 7H), 1.78 (s, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 1.51-1.27 (m, 13H), 1.23-0.98 (m, 4H), 0.78 (s, 4H), 0.58 (br s, 1H), 0.45-0.32 (m, 1H), 0.17-0.03 (m, 1H), 0.17-0.03 (m, 1H).

[0992] **46.8의 합성**

[0993] DCM(20㎖) 중 **46.7**(200mg, 0.560 mmol)의 용액에 m-CPBA(223mg, 1.11 mmol, 85%)를 0℃에서 첨가하였다. 무색 현탁액을 제공하기 위하여 0℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(40㎖, v: v = 1:1, 포화)로 반응중지시키고, DCM(2×40㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(60㎖, v: v = 1:1, 포화)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **46.8**(250mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.01-2.62 (m, 1H), 2.59-2.30 (m, 1H), 2.03-1.60 (m, 3H), 1.51-1.34 (m, 12H), 1.33-1.24 (m, 10H), 1.16-1.04 (m, 3H), 1.01 (s, 1H), 0.95-0.72 (m, 4H), 0.61-0.51 (m, 1H), 0.41-0.30 (m, 1H), 0.14-0.06 (m, 3H).

[0994] **46.9의 합성**

[0995] DMF(5㎖) 중 **46.8**(250mg, 0.670 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(655mg, 2.01 mmol) 및 1H-피라졸-4-카보나이트릴(155mg, 1.67 mmol)을 첨가하였다. 130℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(50㎖)로 첨가하고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 LiCl(50㎖, 수중 5%), 염수(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **46.9**(300mg)를 제공하였다.

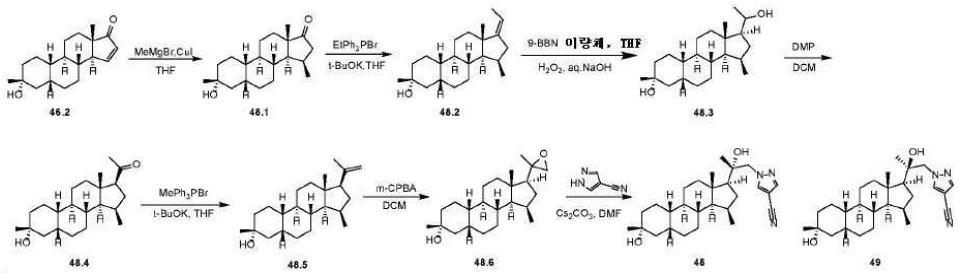
[0996] **46 및 47의 분리**

[0997] **46.9**를 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm,5um); 조건: 0.1% NH_3H_2O ETOH; 시작 B:35%; 말기 B:35%)에 의해 분리시켜 **46**(24.4mg, 7.82%, Rt = 1.708분) 및 **47**(83.7mg, 26.8%, Rt = 1.847분)을 제공하였다.

[0998] **46**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDCl3) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.28-3.97 (m, 1H), 4.28-3.97 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.84 (br d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.40 (br d, *J* = 4.8 Hz, 9H), 1.32-1.23 (m, 6H), 1.22-1.16 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 8H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 1H), 0.46-0.36 (m, 1H), 0.19-0.02 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, C29H40N3 [M-2H2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치 430.3, 확인치 430.3. **SFC** 100% de

[0999] **47**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.37-4.06 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.01 (br d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 1.84 (br d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.32-1.14 (m, 9H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 4H), 0.89-0.79 (m, 1H), 0.64-0.55 (m, 1H), 0.46-0.35 (m, 1H), 0.19-0.03 (m, 2H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{29}H_{40}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 430.3, 확인치 430.3. **SFC** 99% de.

[1000] **실시예 48 및 49: 1-((S)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-하이드록시-3,13,15-트라이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(48) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,15R,17S)-3-하이드록시-3,13,15-트라이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(49)의 합성**

[1001] 

[1002] **48.1의 합성**

[1003] THF(10㎖) 중 MeMgBr(2.3㎖, 6.92 mmol, 3M)의 용액에 CuI(988mg, 5.19 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, THF(5㎖) 중 **46.2**(500mg, 1.73 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(20㎖)에 붓고, EtOAc(3×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 10% 내지 25%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **48.1**(360mg, 68.4%, 35.2mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.51 - 2.39 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 1.91 - 1.80 (m, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 4.5H), 1.53 - 1.46 (m, 2.5H), 1.44 - 1.31 (m, 7H), 1.28 (s, 5H), 1.24 - 1.20 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{20}H_{31}O$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 287.2, 확인치 287.2.

[1004] **48.2의 합성**

[1005] THF(40㎖) 중 $EtPPh_3Br$(18.2g, 49.2 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(5.52g, 49.2 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 40℃에서 30분 동안 교반 후, THF(30㎖) 중 **48.1**(2.5g, 8.21 mmol)을 40℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 40℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(200㎖)로 15℃에서 반응중지시키고, EtOAc(3×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×150㎖)로 세척하고, 여과시키고, 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 **48.2**(3.1g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.18-5.07 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 3H), 2.22-2.06 (m, 3H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.66 (s, 7H), 1.61-1.31 (m, 11H), 1.25-1.13 (m, 7H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (m, 3H).

[1006] **48.3의 합성**

[1007] 무수 THF(30㎖) 중 **48.2**(2.6g, 8.21 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(4.00g, 16.4 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 40℃에서 16시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물에 이어서 25℃에서 에탄올(4.53g, 98.5 mmol)을 첨가하고 나서, 수성 NaOH(19.7㎖, 5.0M, 98.5 mmol) 및 H_2O_2(9.85㎖, 10M, 98.5 mmol)를 0℃에서 적가 첨가하였다. 80℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, $Na_2S_2O_3$(100㎖, 포화 수성)에 붓고, EtOAc(2×150㎖)로 추출하였다. 유기상을 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 15 내지 40% EtOAc)에 의해 정제시켜 **48.3**(2.6g, 94.8%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.86-3.65 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.91-1.52 (m, 11H), 1.50-1.37 (m, 6H), 1.29-1.24 (m, 8H), 1.19-0.98 (m, 5H), 0.93 (m, 3H), 0.82 (s, 3H).

[1008] **48.4의 합성**

[1009] DCM(30㎖) 중 **48.3**(2.6g, 7.77 mmol)의 용액에 데스-마틴(6.57g, 15.5 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 10분 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(100㎖)로 10℃에서 반응중지시켰다. DCM상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100㎖), 염수(2×50㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **48.4**(1g, 38.7%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.49 (dd, J = 8.8, 10.8 Hz, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 5H), 1.75-1.59 (m, 3H), 1.51-1.29 (m, 9H), 1.28 (s, 4H), 1.25-0.99 (m, 3H),

0.96 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도: 99%, $C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 315.3, 확인치 $C_{22}H_{36}O_2$ $[M-H_2O+H]^+$ 315.2.

[1010] **48.5의 합성**

[1011] THF(27㎖) 중 $MePPh_3Br$(2.24g, 6.30 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(706mg, 6.30 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, THF(3㎖) 중 **48.4**(700mg, 2.10 mmol)를 50℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 50℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(20㎖)로 15℃에서 반응중지시키고, EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 **48.5**(620mg, 89.3%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.16-1.95 (m, 3H), 1.91-1.77 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 5H), 1.37-1.28 (m, 4H), 1.27 (s, 4H), 1.24-0.99 (m, 6H), 0.95 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.91-0.82 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).

[1012] **48.6의 합성**

[1013] DCM(3㎖) 중 **48.5**(200mg, 0.6050 mmol)의 용액에 m-CPBA(194mg, 0.9074 mmol)를 첨가하였다. 20℃에서 20분 동안 교반 후, 포화 수성 $NaHCO_3$(30㎖) 및 $Na_2S_2O_3$(30㎖)를 첨가하였다. 더욱 5분 동안 교반 후, 수성상을 DCM(3×30㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **48.6**(240mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.91 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.76-2.16 (m, 10H), 1.51-1.73 (m, 11H), 1.39-1.49 (m, 6H), 1.34-1.37 (m, 4H), 1.27 (s, 5H), 1.00-1.24 (m, 8H), 0.95 (s, 1H), 0.94-0.96 (m, 1H), 0.88-0.93 (m, 5H), 0.85 (s, 3H).

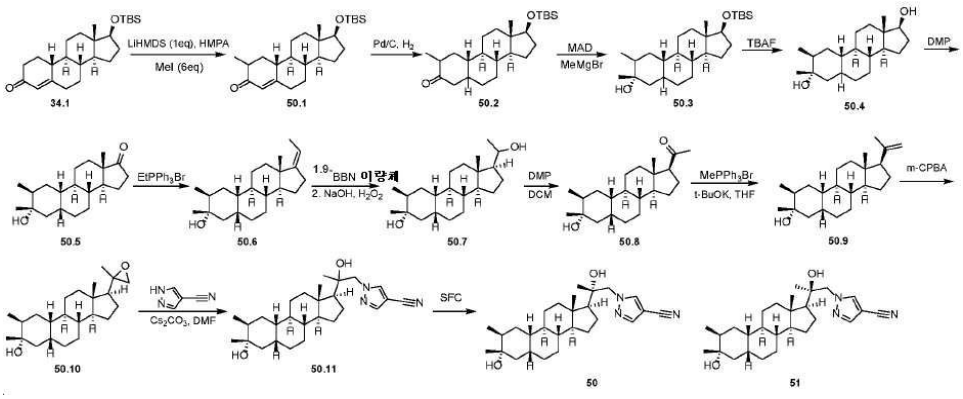
[1014] **48 및 49의 합성**

[1015] DMF(5㎖) 중 **48.6**(340mg, 0.9810 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(273mg, 2.94 mmol) 및 Cs_2CO_3(963mg, 2.94 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 120℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)을 첨가하고, EtOAc(120㎖)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수(70㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0% 내지 55%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 입체이성질체의 혼합물을 제공하였으며, 이것을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm, 10um); 이동상: A: CO_2 B: 0.1% NH_3H_2O ETOH; 구배: 25%에서부터 25%까지의 B, 유량(㎖/분): 70)에 의해 분리시켜 **48**(158.2mg, 93%) 및 **49**(73.8mg, 43%)를 제공하였다.

[1016] **48**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.44-3.93 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 3H), 1.54-1.29 (m, 9H), 1.27 (s, 4H), 1.26-1.25 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 4H), 1.06 (s, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.8 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도: 99%, $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404.3.

[1017] **49**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.28-3.96 (m, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.22-1.96 (m, 3H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.53-1.30 (m, 8H), 1.27 (s, 4H), 1.26-1.10 (m, 4H), 1.07 (s, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.4 Hz, 3H) **LC-ELSD/MS** 순도: 99%, $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 $C_{27}H_{41}N_3O_2$ $[M-2H_2O+H]^+$ 404.3.

[1018] **실시예 50 및 51: 1-((S)-2-하이드록시-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2,3,13-트라이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(50) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2,3,13-트라이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(51)의 합성**



[1019]

[1020] **50.1의 합성**

[1021] THF(300㎖) 중 **34.1**(50g, 128 mmol)의 용액에 LiHMDS(115㎖, THF 중 1M, 115㎖) -70℃에서 N_2 하에 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, HMPA(27.4g, 153 mmol)를 첨가하였다. -70℃에서 30분 동안 교반 후, MeI(109g, 768 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(200㎖, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(300㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 3%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.1**(6g, 11.6%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.73 (s, 1H), 3.57 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.99-1.74 (m, 5H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 4H), 1.10 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.05-0.91 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.76 (s, 3H), 0.01 (d, J = 2.8 Hz, 6H).

[1022] **50.2의 합성**

[1023] 피리딘(200㎖) 중 **50.1**(16g, 2.48 mmol)의 혼합물에 Pd/C(2g, 10%)를 첨가하였다. 15 psi의 수소 하에 25℃에서 24시간 동안 수소화 후, 이 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, 피리딘(3×150㎖)으로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 1M HCl(200㎖)로 세척하였다. 수성상을 EtOAc(2×150㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **50.2**(16g)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.53-1.13 (m, 9H), 1.13-0.99 (m, 4H), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.74 (s, 3H), 0.01 (d, J = 2.8 Hz, 6H).

[1024] **50.3의 합성**

[1025] 3-구 플라스크(1000㎖)에 질소 하에 -70℃에서 톨루엔(150㎖) 중 BHT(30g, 136 mmol)의 용액에 트라이메틸알루미늄(34㎖, 톨루엔 중 2M, 68 mmol)을 적가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, MAD(톨루엔 중 56.7g, 118 mmol) 용액에 톨루엔(100㎖) 중 **50.2**(16g, 39.5 mmol)의 용액을 첨가하고, DCM(100㎖)을 -70℃에서 N_2 하에 적가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반 후, MeMgBr(39.3㎖, 3M, 118 mmol)을 -70℃에서 적가하였다. 2시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산(500㎖)에 10℃에서 서서히 부었다. 수성상을 DCM(2×400㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(300㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 2%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.3**(7.87g, 44.7%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.77-1.71 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 4H), 1.30-1.23 (m, 5H), 1.10 (s, 3H), 1.07-0.95 (m, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.86-0.84 (m, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.00 (d, J = 2.4 Hz, 6H).

[1026] **50.4의 합성**

[1027] THF(150㎖) 중 **50.3**(12.25g, 30.1 mmol)의 용액에 TBAF(3.93g, 120 mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(200㎖)에 붓고, EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의

해 정제시켜 **50.4**(8g, 91.5%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.64 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 3H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.44-1.36 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 7H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 5H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 5H), 0.74 (s, 3H).

[1028] **50.5의 합성**

[1029] DCM(100㎖) 중 **50.4**(6.2g, 20.2 mmol)의 용액에 DMP(17.1g, 40.4 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$/NaS_2SO_3(v:v=1:1)(200㎖)로 반응중지시키고, DCM(2×100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10%-20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.5**(5.9g, 95.9%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.44 (dd, *J* = 8.4, 19.6 Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 4H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 3H), 1.38-1.24 (m, 7H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.90-0.83 (m, 9H).

[1030] **50.6의 합성**

[1031] THF(50㎖) 중 $EtPPh_3Br$(21.4g, 57.9 mmol) 용액에 t-BuOK(6.49g, 57.9 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 30분 동안 교반 후, THF(50㎖) 중 **50.5**(5.9g, 19.3 mmol)를 첨가하였다. 45℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NH_4Cl(100㎖)에 붓고, EtOAc(2×150㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 8%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.6**(7g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.07 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.67-1.62 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.40-1.29 (m, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.06 (m, 2H), 0.87-0.85 (m, 6H).

[1032] **50.7의 합성**

[1033] THF(100㎖) 중 **50.6**(7g, 22.1 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(10.6g, 44.2mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 40℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 실온까지 냉각시키고, EtOH(12.6㎖, 221 mmol) 및 NaOH(44.2㎖, 5M, 221 mmol)로 순차 처리하였다. 이어서, 내부 온도를 15℃ 미만으로 유지하면서 H_2O_2(22.1㎖, 10M, 221 mmol)를 매우 서서히 첨가하였다. 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(150㎖)로 희석 후, 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 과잉의 H_2O_2가 파괴된 것을 확인하기 위하여 반응물을 요오드화칼륨-전분 시험지로 검사하였다. 이 반응 혼합물을 여과시켜 **50.7**(12.3g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.75-3.65 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.24-1.21 (m, 4H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10 (s, 4H), 1.08-0.96 (m, 4H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1034] **50.8의 합성**

[1035] DCM(200㎖) 중 **50.7**(12.3g, 36.7 mmol)의 용액에 DMP(46.6g, 110 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 25℃에서 3시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 NaS_2SO_3/$NaHCO_3$(v:v,1:1, 1000㎖)에 붓고, DCM(2×500㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **50.8**(4.6g, 37.7%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, CDC13) δ_H 2.53 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 3H), 1.36-1.28 (m, 2H), 1.26-1.13 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.61 (s, 3H).

[1036] **50.9의 합성**

[1037] THF(30㎖) 중 $MePPh_3Br$(14.7g, 41.4 mmol)의 용액에 t-BuOK(4.64g, 41.4 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **50.8**(4.6g, 13.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안

교반 후, 이 반응물을 물(20㎖)에 붓고 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.9**(2.7g, 39.9%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 3H), 1.75 (s, 4H), 1.73-1.48 (m, 8H), 1.47-1.13 (m, 8H), 1.11-1.09 (m, 3H), 1.07-0.98 (m, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.57 (s, 3H).

[1038] **50.10의 합성**

[1039] DCM(5㎖) 중 **50.9**(250mg, 0.7563 mmol)의 용액에 m-CPBA(260mg, 1.51 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)에 붓고 DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 $NaHCO_3$/NaS_2SO_3(1:1)(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 5% 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.10**(290mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.88 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.49 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H), 2.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.5H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 5H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.31-1.24 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 3H), 1.10 (s, 4H), 1.08-1.01 (m, 5H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 0.68 (s, 3H).

[1040] **50.11의 합성**

[1041] DMF(5㎖) 중 **50.10**(290mg, 0.8368 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(155mg, 1.67 mmol) 및 Cs_2CO_3(817mg, 2.51 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **50.11**(250mg, 68.1%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 4H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.22-1.13 (m, 3H), 1.10 (s, 4H), 1.09-1.03 (m, 1H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

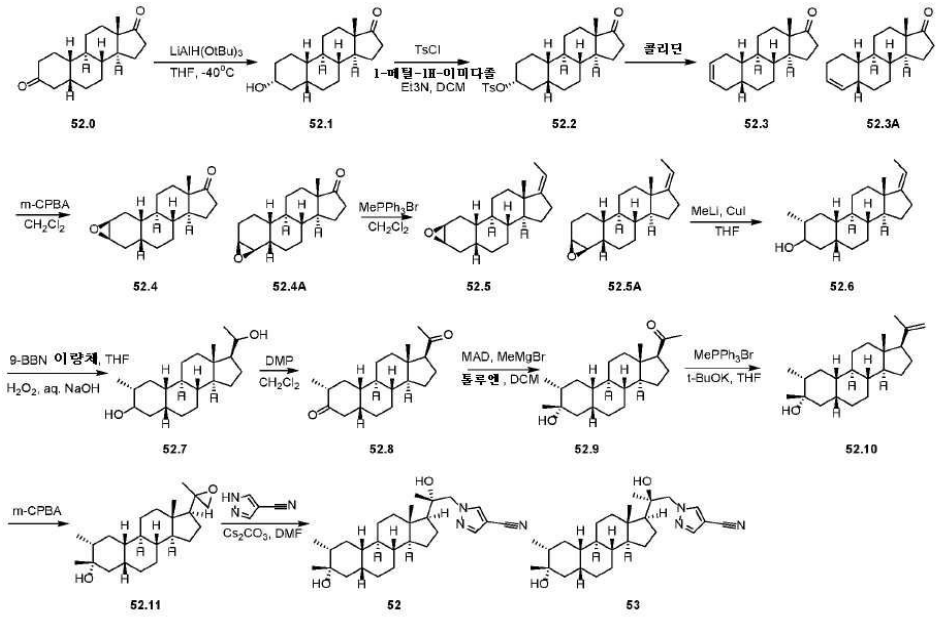
[1042] **50 및 51의 분리**

[1043] **50.11**(250mg, 0.5686 mmol)을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD 250㎜×30㎜, 10um; 조건: 0.1% NH_3H_2O ETOH; 구배: 45%에서 45%까지의 B; 유량: 80 ㎖/분; 칼럼 온도: 40℃)에 의해 분리시키고, 이어서 HPLC(칼럼: Phenomenex Gemini-NX 80㎜×40㎜, 3um; 조건: 물(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN); 구배: 8분에 57%에서 87%까지의 B 및 100% 1.4분 동안 유지; 유량: 30㎖/분)에 의해 더욱 정제시켜 **51**(10.3mg, 10.3%) 및 **50**(76.3mg, 30.6%)을 제공하였다.

[1044] **50**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 6H), 1.52-1.35 (m, 5H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.10 (s, 4H), 1.09-1.03 (m, 4H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 404.3. **SFC** 99% de.

[1045] **51**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.53-1.45 (m, 3H), 1.43-1.35 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 5H), 1.11-1.03 (m, 11H), 0.88-0.85 (m, 6H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 404.3 **SFC** 100% de.

[1046] **실시예 52 및 53: 1-((S)-2-하이드록시-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2,3,13-트라이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(52) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2,3,13-트라이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(53)의 합성**



[1047]

[1048] **52.1의 합성**

[1049] 무수 THF(140㎖) 중 **52.0**(14.0g, 51.0 mmol)의 용액에 무수 THF(70㎖) 중 $LiAlH(OtBu)_3$(23.3g, 91.8 mmol)의 용액을 -40℃에서 30분의 기간에 걸쳐서 N_2 하에 적가하였다. -40℃에서 2시간 동안 교반 후 현탁액을 얻고, 이 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl(150㎖)에 0℃에서 붓고, 30분 동안 교반하고, EtOAc(3×150㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(300㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **52.1**(13.92g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.87 (s, 3H) 1.00-1.33 (m, 8H) 1.33-1.49 (m, 4H) 1.52-1.58 (m, 3H) 1.66-1.72 (m, 2H) 1.75-1.84 (m, 3H) 1.89-1.98 (m, 2H) 2.05-2.14 (m, 1H) 2.39-2.49 (m, 1H) 3.63 (br s, 1H).

[1050] **52.2의 합성**

[1051] DCM(130㎖) 중 **52.1**(13.0g, 47.0 mmol)의 용액에 1-메틸-1H-이미다졸(7.70g, 94.0 mmol) 및 TEA(9.49g, 94.0 mmol)를 25℃에서 첨가하고 나서, TsCl(17.9g, 94.0 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 잔사를 빙수(250㎖)에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc(2×200㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×250㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **52.2**(16.0g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.84 (s, 3H) 0.93-0.93 (m, 1H) 0.95-1.16 (m, 3H) 1.17-1.36 (m, 5H) 1.38-1.58 (m, 4H) 1.76-2.00 (m, 4H) 2.02-2.27 (m, 3H) 2.36-2.37 (m, 1H) 2.39-2.43 (m, 1H) 2.44 (s, 3H) 2.45-2.63 (m, 1H) 4.40-4.55 (m, 1H) 7.32 (d, J = 8.13Hz, 2H) 7.74-7.84 (m, 2H).

[1052] **52.3 및 52.3A의 합성**

[1053] **52.2**(16.0g, 37.1 mmol)에 콜리딘(150㎖, 37.1 mmol)을 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 140℃에서 16시간 동안 교반 후 용액을 얻었다. 이 혼합물을 물(500㎖)에 붓고, EtOAc(3×400㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(3×100㎖), 염수(200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.3**과 **52.3A**의 혼합물(8.6g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.87 (s, 1H) 0.91 (s, 1H) 0.94-1.10 (m, 2H) 1.10-1.33 (m, 6H) 1.53 (br dd, J=6.02, 2.76 Hz, 7H) 1.67-1.83 (m, 3 H) 1.83-1.97 (m, 3H) 2.28-2.72 (m, 3H) 5.31-5.55 (m, 1 H) 5.60 (br s, 1H).

[1054] **52.4 및 52.4A의 합성**

[1055] DCM(90㎖) 중 **52.3** 및 **52.3A**(7.5g, 29.0 mmol)의 혼합물에 m-CPBA(8.8g, 43.5 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였

다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(100㎖)로 반응중지시키고, 이 혼합물을 DCM(2×150㎖)으로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×100㎖, 포화), 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.4**와 **52.4A**의 혼합물(7g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.34-2.78 (m, 2H), 2.54-2.33 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.96-1.49 (m, 11H), 1.39-0.97 (m, 7H), 0.91-0.81 (m, 3H)

[1056] **52.5 및 52.5A의 합성**

[1057] 무수 THF(100㎖) 중 Ph_3PEtBr(24.2g, 65.3 mmol)의 현탁액에 *t*-BuOK(7.32g, 65.3 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하고, 이 혼합물을 45℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 무수 THF(15㎖) 중 **52.4**와 **52.4A**의 혼합물(6.0g, 21.8 mmol)을 적가하였다. 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 냉각시키고, 빙수(50㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.5**와 **52.5A**의 혼합물(5.5g, 88%)을 제공하였다.

[1058] **52.6의 합성**

[1059] THF(10㎖) 중 CuI(1.80g, 9.48 mmol)의 현탁액에 MeLi(7.75㎖, 1.6M, 12.4 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반 후, THF(10㎖) 중 **52.5**와 **52.5A**의 혼합물(0.3g, 1.04 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 15℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(50㎖)에 붓고, 수성상을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.6**(100mg, 31.8%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.12 (q, J=7.0 Hz, 1H), 3.55 (br s, 1H), 2.48-2.10 (m, 4H), 1.98-1.68 (m, 4H), 1.68-1.65 (m, 4H), 1.55-1.11 (m, 13H), 1.06-0.97 (m, 4H), 0.89 (s, 3H).

[1060] **52.7의 합성**

[1061] THF(10㎖) 중 **52.6**(100mg, 0.3305 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(159mg, 0.661 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하여 무색 혼합물을 제공하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 에탄올(0.288㎖, 4.95 mmol) 및 NaOH(0.99㎖, 5M, 4.95 mmol)를 첨가한 바, 해당 혼합물은 투명하게 변하였다. H_2O_2(560mg, 30%, 4.95 mmol)를 15℃에서 적가하였다. 50℃에서 2시간 동안 교반 후, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(50㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 더욱 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 과잉의 H_2O_2가 분해된 것을(청색으로 변하지 않은 것을) 확인하기 위하여 요오드화칼륨-전분 시험지로 검사하였다. 수성상을 EtOAc(3×40㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **52.7**(800mg)을 제공하였다.

[1062] **52.8의 합성**

[1063] DCM(40㎖) 중 **52.7**(900mg, 2.80 mmol)의 용액에 DMP(4.74g, 12.4 mmol)를 N_2 하에 첨가하였다. 15℃에서 N_2 하에 2시간 동안 교반 후 무색 혼합물을 얻었고, 포화 수성 $NaHCO_3$(50㎖) 및 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(50㎖)를 첨가하였다. 수성상을 DCM(3×40㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.8**(550mg, 62%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.62-2.31 (m, 4H), 2.12-1.95 (m, 7H), 1.90-1.56 (m, 3H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.33-1.09 (m, 6H), 1.05 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.03-0.85 (m, 4H), 0.66 (s, 3H)

[1064] **52.9의 합성**

[1065] 질소 하에 0℃에서 톨루엔(10㎖) 중 BHT(2.26g, 10.3 mmol)에 $AlMe_3$(톨루엔 중 2M, 2.57㎖, 5.15 mmol)를 적가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하여 MAD 용액을 제공하였다. MAD 용액(10㎖의 톨루엔 중 4.71 mmol)에 무수 DCM(5㎖) 중 **52.8**(500mg, 1.57 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하였다 -70℃에서 N_2 하에 1시간 동안 교반 후, MeMgBr(4.16㎖, 12.5 mmol, 에틸 에터 중 3M)을 -70℃에서 적가하였다. 얻어진 용액을 -70℃에서 3시간

동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 시트르산(30㎖, 20% 수용액)에 10℃ 미만에서 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 0 내지 30%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.9**(300mg, 57.4%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 2.54 (br t, J=8.9 Hz, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.89-1.56 (m, 12H), 1.52-1.36 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.25-1.09 (m, 6H), 1.08-0.94 (m, 5H), 0.63 (s, 3H).

[1066] **52.10의 합성**

[1067] THF(40㎖) 중 $MePPh_3Br$(1.61g, 4.51 mmol)의 용액에 t-BuOK(0.506g, 4.51 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 15℃에서 1시간 동안 교반 후, THF(10㎖) 중 **52.9**(0.3g, 0.9021 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(20㎖)에 붓고 수성상을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **52.10**(180mg, 60.4%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.57 (m, 7H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.24-1.07 (m, 7H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.99-0.80 (m, 3H), 0.58 (s, 3H).

[1068] **52.11의 합성**

[1069] DCM(10㎖) 중 **52.10**(90mg, 0.2722 mmol)의 용액에 m-CPBA(110mg, 0.54 mmol, 85%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 15℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM(2×10㎖)으로 추출하고, 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×10㎖, 포화), 염수(2×10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **52.11**(100mg)을 제공하였다.

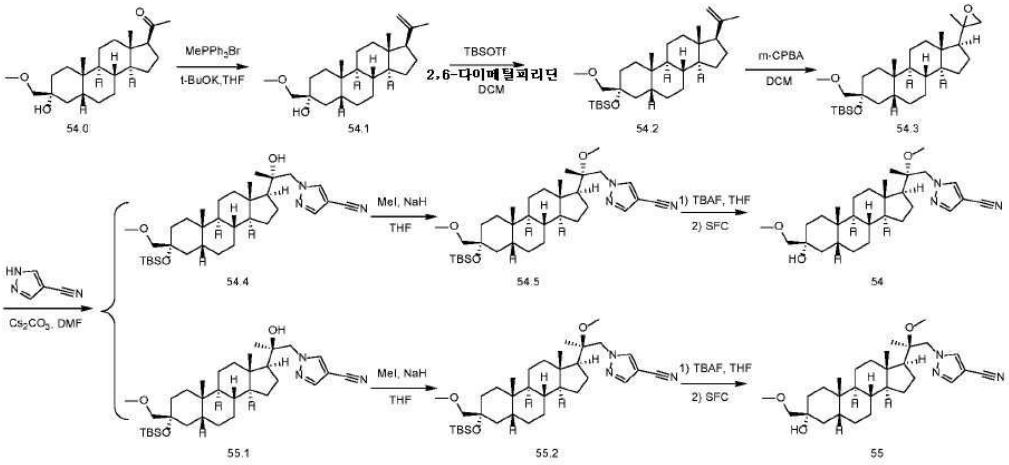
[1070] **52 및 53의 합성**

[1071] DMF(5㎖) 중 **52.11**(100mg, 0.2885 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(53.7mg, 0.577 mmol) 및 Cs_2CO_3(187 mg, 0.577 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, SFC(칼럼 DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm, 10um) 조건 0.1% NH3H2O ETOH 시작 B 20 말기 B 20 구배 시간(분) 100%B 유지 시간(분) 유량(㎖/분) 60 주입 170)에 의해 정제시켜 **52**(19.1mg, 15.1%) 및 **53**(14.7mg, 11.6%)을 제공하였다.

[1072] **52**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.93 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.36 (d, J=13.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J=13.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.01 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 1.87-1.56 (m, 11H), 1.42 (br t, J=9.7 Hz, 5H), 1.28 (s, 3H), 1.25-1.04 (m, 7H), 1.00 (br d, J=7.0 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 404.3.

[1073] **53**: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.99-3.87 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.80-1.53 (m, 9H), 1.44-1.25 (m, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.15 (br s, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 0.81 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 404.3, 확인치 404.3.

[1074] **실시예 54 및 55: 1-((S)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-10,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(54) 및 1-((R)-2-((3R,5R,8R,9S,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-10,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메톡시프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(55)의 합성**



[1075]

[1076] **54.1의 합성**

[1077] THF(20㎖) 중 $MePPh_3Br$(10.4g, 28.8 mmol)의 혼합물에 t-BuOK(3.7g, 33.0 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 45℃에서 30분 동안 교반하였다. **54.0**(8.0g, 22.0 mmol)을 45℃ 미만에서 나누어서 첨가하였다. 55℃에서 3시간 동안 교반 후 현액액을 얻었다. 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(40㎖)로 25℃에서 반응중지시켰다. 수성층을 EtOAc(2×40㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 분리시키고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 15 내지 35%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **54.1**(3.1g, 39%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.82-4.89 (m, 1 H), 4.50-4.73 (m, 1 H), 3.36-3.42 (m, 4 H), 2.56-2.61 (m, 1 H), 1.77-2.03 (m, 4 H), 1.74 (s, 3 H), 1.63-1.72 (m, 3 H), 1.31-1.60 (m, 9 H), 1.09-1.29 (m, 7 H), 0.91-0.95 (m, 3 H), 0.78-0.89 (m, 1 H), 0.54 (s, 2 H).

[1078] **54.2의 합성**

[1079] DCM(7㎖) 중 **54.1**(710mg, 1.96 mmol), 2,6-다이메틸피리딘(1.04g, 9.79 mmol)의 용액에 tert부틸다이메틸실릴 트라이플루오로메탄설포네이트(2.07g, 7.84 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 25℃에서 36시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(15㎖)로 반응중지시키고, DCM(2×15㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(15㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 5% EtOAc)에 의해 정제시켜 **54.2**(290mg, 31%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 4.85 (s, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 3.38-3.42 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.28-3.31 (m, 1 H), 1.65-1.85 (m, 12 H), 1.31-1.47 (m, 10 H), 1.09-1.28 (m, 9 H), 0.92 (s, 3 H), 0.86-0.87 (m, 9 H), 0.55 (s, 3 H), 0.07-0.10 (m, 7 H),

[1080] **54.3의 합성**

[1081] DCM(10㎖) 중 **54.2**(700mg, 1.47 mmol)의 용액에 m-CPBA(596mg, 85%, 2.94 mmol)를 첨가하였다. 15℃에서 0.5시간 동안 교반 후 무색 용액을 얻었다. 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(100㎖)로 반응중지시켰다. DCM상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100㎖), 염수(100㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **54.3**(800mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 3.42-3.28 (m, 5H), 2.88-2.87 (m, 0.6H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.32-2.31 (m, 0.4H), 2.06-1.51 (m, 4H), 1.49-1.31 (m, 10H), 1.26-0.91 (m, 12 H), 0.86-0.66 (m, 15H), 0.08-0.07 (m, 6 H).

[1082] **54.4 및 55.1의 합성**

[1083] DMF(20㎖) 중 **54.3**(800mg, 1.62 mmol)의 용액에, 1H-피라졸-4-카보나이트릴(451mg, 4.86 mmol) 및 Cs_2CO_3(1.58g, 4.86 mmol)를 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후 이 반응 혼합물을 물(100㎖)로 희석시키고, EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 5% LiCl(3×100㎖)로 세척하고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 12%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **54.4**(340mg) 및 **55.1**(380mg)을 제공하였다.

[1084] **54.4**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.41-3.27 (m, 5H), 2.49 (s, 1H), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.85-1.62 (m, 7H), 1.56-1.26 (m, 8H), 1.23-0.94 (m, 13 H), 0.91-0.86 (m, 8H), 0.85-0.82 (m, 4H), 0.08-0.07 (m, 6 H).

[1085] **55.1**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 7.86-7.81 (m, 1H), 7.74-7.72 (m, 1H), 4.11-3.91 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 5H), 2.02-1.56 (m, 8H), 1.44-1.07 (m, 13H), 1.06-0.78 (m, 15H), 0.77-0.69 (m, 6H), 0.01-0.00 (m, 6 H).

[1086] **54.5의 합성**

[1087] THF(10mℓ) 중 **54.4**(310mg, 0.530 mmol)의 용액에 100mℓ 3-구 플라스크에서 0℃에서 N_2 하에 NaH(211mg, 5.30 mmol, 60%)를 첨가하였다. 25℃에서 0.5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물에 MeI(752mg, 5.30 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 암모니아(1mℓ)에 의해 반응중지시키고, 물(50mℓ)에 부었다. 수성상을 EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **54.5**(470mg)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 7.91 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 5H), 3.17 (s, 3H), 1.98-1.59 (m, 10H), 1.41-1.29 (m, 7H), 1.25-1.17 (m, 5H), 1.14-1.05 (m, 4H), 0.91-0.83 (m, 15H), 0.07-0.06 (m, 6 H).

[1088] **54의 합성**

[1089] THF(20mℓ) 중 **54.5**(470mg, 0.786 mmol)의 용액에 TBAF(1.63g, 6.28 mmol)를 첨가하였다. 80℃에서 16시간 동안 교반 후 용액을 얻었고, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (30mℓ)으로 반응중지시키고, EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **54**(150mg)를 제공하였으며, 이것을 SFC(칼럼 DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm, 5 um); 조건 0.1% NH_3H_2O EtOH; 시작 B 50%; 말기 B 50%; 유량(mℓ/분) 80; 주입 45)에 의해 더욱 정제시켜 **54**(95.9mg, 64%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 5H), 3.17 (s, 3H), 2.56 (s, 1H), 1.98-1.58 (m, 6H), 1.50-1.10 (m, 13H), 1.09-0.93 (m, 10H), 0.82 (s, 3 H). LC-ELSD/MS 순도 99%, $C_{27}H_{37}N_3$ [M-2MeOH-H_2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3.

[1090] **55.2의 합성**

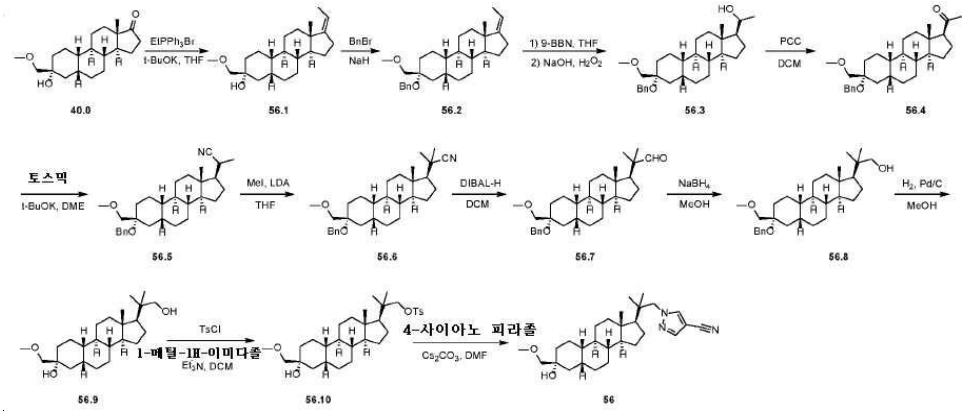
[1091] THF(10mℓ) 중 **55.1**(310mg, 0.530 mmol)의 용액에 100mℓ 3구 플라스크에 NaH(211mg, 5.30 mmol, 60%)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 0.5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물에 MeI(752mg, 5.30 mmol)를 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 암모니아(1mℓ)에 의해 반응중지시키고, 물(50mℓ)에 부었다. 수성상을 EtOAc(2×50mℓ)로 추출하고, 합한 유기상을 염수(2×50mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **55.2**(500mg)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 5H), 3.15 (s, 3H), 2.07-1.60 (m, 7H), 1.39-1.25 (m, 8H), 1.24-1.07 (m, 7H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.89-0.83 (m, 7H), 0.82-0.78 (m, 8H), 0.08-0.07 (m, 6H).

[1092] **55의 합성**

[1093] THF(20mℓ) 중 **55.2**(500mg, 0.836 mmol)의 용액에 TBAF(1.74g, 6.68 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (30mℓ)으로 반응중지시키고, EtOAc(2×50mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 50%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **55**(250mg)를 제공하였으며, 이것을 SFC(칼럼 DAICEL CHIRALCEL OD-H(250mm*30mm, 5um); 조건 0.1% NH_3H_2O ETOH; 시작 B 50%; 말기 B 50%; 유량(mℓ/분) 80; 주입 60)에 의해 더욱 정제시켜, **55**(71.2mg, 28.5%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ_H 7.90 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.05-1.57

(m, 7H), 1.51-1.06 (m, 15H), 1.00-0.93 (m, 8H), 0.79 (s, 3 H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{37}N_3$ [M-2MeOH-H_2O+H]+에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3.

[1094] **실시예 56: 1-(2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3-(메톡시메틸)-13-메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)-2-메틸프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(56)의 합성**



[1095]

[1096] **56.1의 합성**

[1097] THF(110㎖) 중 $EtPh_3PBr$(41.5g, 112 mmol)의 용액에 t-BuOK(12.5g, 112 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 50℃ 미만에서 이 반응 혼합물에 THF(50㎖) 중 **40.0**(12.0g, 37.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. 40℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 NH_4Cl(100㎖)에 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(3×150㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 포화 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **56.1**(14.0g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.15-5.05 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 5H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.66-1.63 (m, 3H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 5H), 1.35-1.18 (m, 5H), 1.17-1.02 (m, 4H), 0.87 (s, 3H)

[1098] **56.2의 합성**

[1099] DMF(150㎖) 중 **56.1**(14.0g, 42.1 mmol)의 혼합물에 NaH(6.71g, 168 mmol, 광유 중 60%)를 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 BnBr(28.7g, 168 mmol)을 첨가하였다. 60℃에서 20시간 동안 교반 후, tri에틸아민(50㎖)을 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 더욱 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 NH_4Cl(100㎖)에 첨가하고, 수성상을 EtOAc(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **56.2** (18.8g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.37-7.37 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.58 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.28-2.11 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 4H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.30-1.21 (m, 3H), 1.18-0.99 (m, 4H), 0.88 (s, 3H).

[1100] **56.3의 합성**

[1101] THF(200㎖) 중 **56.2**(18.8g, 44.4 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(32.4g, 133 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물에 에탄올(10.2g, 222 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이어서, 수성 NaOH(44.4㎖, 5M)에 이어서 0℃에서 H_2O_2(22.2㎖, 10M, 222 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 이 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 포화 $Na_2S_2O_3$(100㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 수성층을 EtOAc(200㎖)로 추출하고, 포화 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 합한 유기상을 진공 하에 농축시켜 **56.3**(13.0g)을 제공하였다.

[1102] **56.4의 합성**

[1103] DCM(30㎖) 중 **56.3**(3.0g, 6.8 mmol)의 용액에 실리카겔(6.6g) 및 PCC(4.38g, 20.4 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 25분 동안 교반 후, 현탁액을 여과시키고, 필터 플레이크를 DCM(2×50㎖)으로 세척하였다. 합한 여과액을 여과시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **56.4**(2.6g, 87.2%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.40-7.29 (m, 4H), 7.25-7.21 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.59 (d, *J*=3.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.55 (t, *J*=8.4 Hz, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 3H), 1.77-1.59 (m, 5H), 1.54-1.32 (m, 7H), 1.31-1.03 (m, 6H), 0.61 (s, 3H).

[1104] **56.5의 합성**

[1105] t-BuOH(10㎖) 중 t-BuOK(1.01g, 9.08 mmol)의 교반된 용액에 DME(10㎖) 중 **56.4**(1.0g, 2.27 mmol)의 용액 및 DME(10㎖) 중 토스믹(Tosmic)(886mg, 4.54 mmol)의 용액을 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 72시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 수성 NH_4Cl(40㎖, 포화)로 반응중지시키고, EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0 내지 15% EtOAc)에 의해 정제시켜 **56.5**(1.0g, 98%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.29-7.39 (m, 4 H) 7.20-7.25 (m, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 3.53-3.64 (m, 2 H) 3.38 (s, 3 H) 2.25-2.70 (m, 2 H) 1.60-2.08 (m, 10 H) 1.26-1.45 (m, 9 H) 0.89-1.22 (m, 7 H) 0.73 (d, *J*=2.00 Hz, 3 H)

[1106] **56.6의 합성**

[1107] N_2 하에 THF(50㎖) 중 DIPEA(3.12㎖, 22.2 mmol)의 용액에 n-BuLi(10.6㎖, 헥산 중 2.5M, 26.6 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃까지 가온시키고, 0.5시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 갓 제조된 LDA(2.37g, 22.2 mmol)를 THF(50㎖) 중 **56.5**(1.0g, 2.22 mmol)의 교반된 용액에 N_2 하에 -70℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하고, 여기서 메틸 아이오다이드(3.15g, 22.2 mmol)를 N_2 하에 첨가하고, 이어서, 이 혼합물을 20℃까지 16시간 동안 가온시켰다. 물(50㎖)을 첨가하고, 수성상을 EtOAc(3×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 2%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **56.6**(900mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.35-7.20 (m, 4H), 7.20-7.05 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.65 (m, 9H), 1.65-1.50 (m, 3H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 13H), 1.27-1.15 (m, 6H), 1.15-0.95 (m, 2H), 0.87-0.80 (m, 4H), 0.80-0.75 (m, 3H).

[1108] **56.7의 합성**

[1109] DCM(10㎖) 중 **56.6**(900mg, 1.88 mmol)의 용액에, DIBAL-H(9.40㎖, 9.40 mmol, 톨루엔 중 1M)의 용액을 -70℃에서 서서히 첨가하였다. -70℃에서 30분 동안 교반 후, HCl(4㎖, 0.468M, 1.88 mmol)을 첨가하였다. 25℃에서 더욱 10분 동안 교반 후, 이 혼합물을 주의해서 H_2O(30㎖)에 붓고, EtOAc(2×30㎖)로 추출하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **56.7**(800mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 9.70 (s, 1H), 7.45-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 10H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 5H), 1.34-1.21 (m, 14H), 1.20-1.15 (m, 3H), 1.14-0.95 (m, 8H), 0.90-0.88 (m, 8H), 0.87-0.75 (m, 6H), 0.70 (s, 2H).

[1110] **56.8의 합성**

[1111] 무수 MeOH(20㎖) 중 **56.7**(800mg, 1.71 mmol)의 현탁액에 $NaBH_4$(323mg, 8.55 mmol)를 0℃에서 서서히 첨가하였다. 20℃에서 30분 동안 교반 후, 무색 혼합물이 얻어졌다. 이 혼합물을 H_2O(20㎖)에 서서히 붓고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(10㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 7%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **56.8**(500mg, 62%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz,

$CDCl_3$) δ_H 7.40-7.30 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 5H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.70-1.52 (m, 7H), 1.50-1.35 (m, 5H), 1.32-1.20 (m, 6H), 1.20-0.95 (m, 5H), 0.99 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

[1112] **56.9의 합성**

[1113] MeOH(20㎖) 중 **56.8**(500mg, 1.06 mmol)의 용액에 Pd/C(50mg)를 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 50 psi 하에 16시간 동안 수소화 후에, 이 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해서 여과시키고, EtOAc(3×50㎖)로 세척하였다. 여과액을 농축시켜 **56.9**(270mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.50-3.35 (m, 7H), 2.58 (s, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 8H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.15-1.10 (m, 4H), 1.01(s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

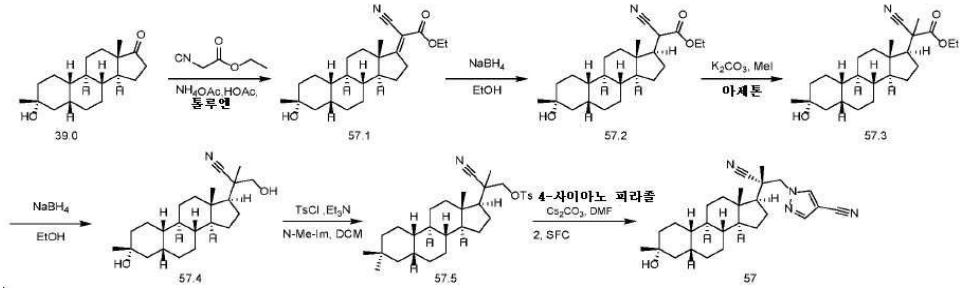
[1114] **56.10의 합성**

[1115] DCM(10㎖) 중 **56.9**(50mg, 0.132 mmol)의 용액에 1-메틸-1H-이미다졸(21.6mg, 0.264 mmol), TEA(0.0365ml, 0.264 mmol) 및 TsCl(25.1mg, 0.132 mmol)을 첨가하였다. 20℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(5㎖)로 세척하고, 수성층을 DCM(3×20㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **56.10**(50mg)을 제공하였다.

[1116] **56의 합성**

[1117] DMF(20㎖) 중 **56.10**(200mg, 0.375 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(244mg, 0.750 mmol) 및 4-사이아노-피라졸(104mg, 1.12 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 120℃에서 12시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(10㎖)로 세척하고, 수성상을 EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, HPLC(칼럼: Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D., 3um); 조건: 물(0.05% NH_3H_2O+10mM NH_4HCO_3)-ACN; 구배: 64%에서부터 94%까지의 B; 유량: 30 ㎖/분; 주입: 4; 칼럼 온도: 35℃)에 의해 정제시켜 **56**(50mg, 20.0%)을 제공하였다. 화합물 **56**(50mg, 0.110 mmol)을 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **56**(7.8mg, 15.6%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.80 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.15-4.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 6H), 2.56 (s, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.44-1.30 (m, 5H), 1.29-1.15 (m, 4H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{28}H_{42}N_3O$ $[M-H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 436.4 확인치 436.4.

[1118] **실시예 57: 1-((S)-2-사이아노-2-((3R,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(57)의 합성**

[1119] 

[1120] **57.1의 합성**

[1121] 톨루엔(50㎖) 중 **39.0**(3g, 10.3 mmol)의 용액에 아세트산 아민(2.38g, 30.9 mmol), 아세트산 (6.18g, 103 mmol) 및 에틸-1,2-아이소사이아노아세테이트(2.33g, 20.6 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 140℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(50㎖)로 20℃에서 반응중지시켰다. 수상을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜

57.1(3.5g)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.20-4.31 (m, 2H), 3.07-3.23 (m, 1H), 2.68-3.02 (m, 2H), 1.72-1.92 (m, 5H), 1.38-1.69 (m, 11H), 1.23-1.36 (m, 12H), 1.10-1.22 (m, 3H), 1.01 (s, 3H),

[1122] **57.2의 합성**

[1123] EtOH(5㎖) 중 **57.1**(500mg, 1.29 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(12.2mg, 0.3225 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 0℃에서 0.5시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(10㎖)로 반응중지시켰다. 수상을 EtOAc(2×10㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **57.2**(500mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.09-4.29 (m, 2H), 3.23-3.42 (m, 1H), 1.98-2.24 (m, 2H), 1.63-1.89 (m, 6H), 1.36-1.51 (m, 7H), 1.26 (m, 10H), 0.95-1.23 (m, 6H), 0.76 (d, J=4.4 Hz, 3H).

[1124] **57.3의 합성**

[1125] 아세톤(10㎖) 중 **57.2**(400mg, 1.03 mmol)의 용액에, MeI(2.93㎖, 46.3 mmol) 및 K_2CO_3(1.44g, 10.3 mmol)를 이 반응 혼합물에 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반 후, 잔사를 물(20㎖)에 부었다. 수성상을 EtOAc(2×20㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 물(2×20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **57.3**(350mg, 85%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.18-4.28 (m, 2H), 1.76-2.01 (m, 8H), 1.63-1.72 (m, 3H), 1.46-1.51 (m, 2H), 1.35 (m, 9H), 1.26 (m, 7H), 1.00-1.10 (m, 5H), 0.94 (s, 3H).

[1126] **57.4의 합성**

[1127] EtOH(10㎖) 중 **57.3**(350mg, 0.8715 mmol)의 용액에 $NaBH_4$(491mg, 13.0 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl(20㎖)로 25℃에서 반응중지시켰다. 수상을 EtOAc(2×20㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **57.4**(310mg, 99%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.91-3.99 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 1.58-1.98 (m, 11H), 1.36-1.44 (m, 8H), 1.21-1.30 (m, 8H), 1.01-1.16 (m, 5H), 0.94 (s, 3H).

[1128] **57.5의 합성**

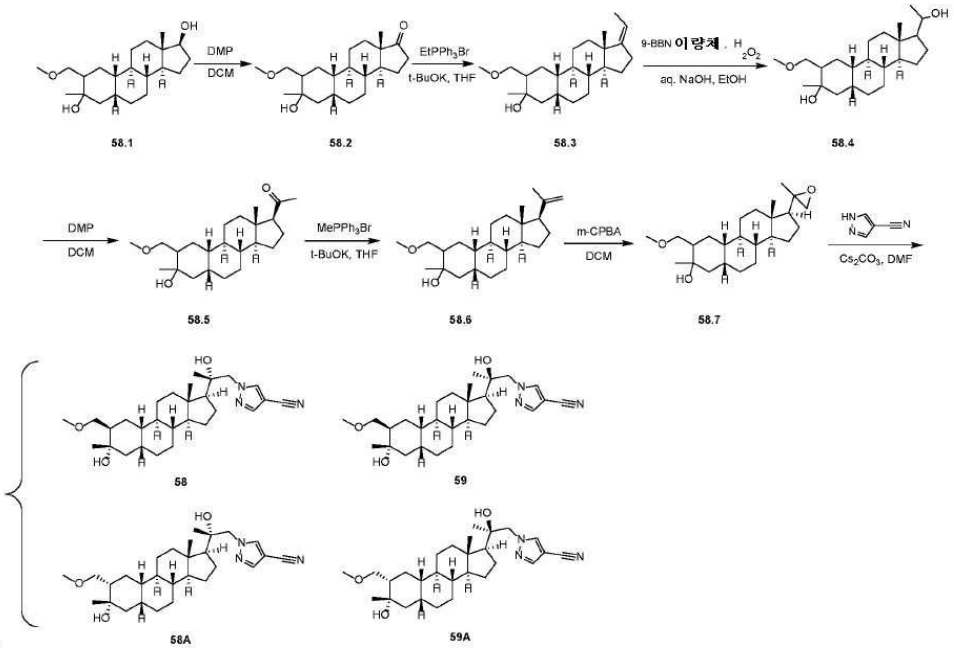
[1129] DCM(20㎖) 중 **57.4**(310mg, 0.8621 mmol)의 용액에 N-Me-Im(87.2mg, 0.8621 mmol), TEA(436mg, 4.31 mmol) 및 TsCl(985mg, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(40㎖)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 칼럼(PE 중 0% 내지 40%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **57.5**(260mg, 58.8%)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.79-7.85 (m, 2H), 7.36-7.40 (m, 2H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.95-4.00 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.59-1.90 (m, 10H), 1.54 (s, 3H), 1.33-1.50 (m, 12H), 0.98-1.15 (m, 6H), 0.84 (s, 3H).

[1130] **57의 합성**

[1131] DMF(5㎖) 중 **57.5**(260mg, 0.51 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(331mg, 1.00 mmol), 4-사이아노-피라졸(94.0mg, 1.01 mmol) 및 KI(83.9mg, 0.51 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 120℃에서 18시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 물(10㎖)로 세척하고, 수성상을 EtOAc(2×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(2×10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시키고, 플래시 칼럼(PE 중 60 내지 80%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **57**(130mg, 59%)을 제공하였다. **57**(110mg, 0.2530 mmol, SFC 스펙트럼: SAGE-LXM-138-P1A K3)을 SFC(Phenomenex-Cellulose-2(250mm*30mm, 10um)); 이동상: A: CO_2 B: 0.1% NH_3H_2O EtOH; 구배: 55%에서부터 55%까지의 B, 유량(㎖/분): 80)에 의해 정제시켜 **57**(68.0mg, 62%)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.66 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J=14.0 Hz, 1H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.64-1.88 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.44-1.45 (m, 1H), 1.38-1.52 (m, 5H), 1.24-1.32 (m, 7H), 1.18 (s, 3H), 1.08-1.14 (m, 3H), 1.04 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 30-90AB_2min_E, 순도 99%; C27H38N4O $[M+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 435.3, 확

인치 435.3.

[1132] **실시예 58 및 59: 1-((S)-2-하이드록시-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2-(메톡시메틸)-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((2R,3S,5R,8R,9R, 10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2-(메톡시메틸)-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(59) 및 1-((S)-2-하이드록시-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2-(메톡시메틸)-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(58A) 및1-((R)-2-하이드록시-2-((2S,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2-(메톡시메틸)-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(59A)의 합성**



[1133]

[1134] **58.2의 합성**

[1135] DCM(10㎖) 중 **58.1**(380mg, 1.12 mmol)의 혼합물에 DMP(950mg, 2.24 mmol)를 나누어서 첨가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(30㎖) 및 $Na_2S_2O_3$(30㎖)로 반응중지시키고, 이어서 DCM(2×20㎖)으로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×100㎖, 포화), 염수(300㎖, 포화)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **58.2**(600mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.70-3.66 (m, 1H), 3.42-3.23 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.18-1.60 (m, 8H), 1.57-1.14 (m, 14H), 1.13-0.86 (m, 6H).

[1136] **58.3의 합성**

[1137] THF(20㎖) 중 Ph_3PEtBr(3.97g, 10.7 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(1.20g, 10.7 mmol)를 첨가하였다. 40℃에서 N_2 하에 30분 동안 교반 후, THF(20㎖) 중 **58.2**(600mg, 1.79 mmol)를 첨가하고, 이어서 얻어진 혼합물을 40℃에서 N_2 하에 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(90㎖)에 부었다. 수성상을 EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **58.3**(350mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.14-5.09 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 5H), 2.38-2.13 (m, 3H), 1.96-1.51 (m, 7H), 1.49-1.03 (m, 15H), 1.01-0.86 (m, 6 H).

[1138] **58.4의 합성**

[1139] THF(30㎖) 중 **58.3**(380mg, 1.09 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체(797mg, 3.27 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 40℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOH(0.8㎖, 13.0 mmol)로 0℃에서 반응중지시키

고 나서, NaOH(2.6mℓ, 5M, 13.0 mmol)를 서서히 첨가하였다. 이어서, H_2O_2(1.63mℓ, 16.3 mmol, 수중 10M)를, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 더욱 1시간 동안 교반하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 $Na_2S_2O_3$(2×100mℓ), 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 잔사를 제공하였으며, 이것을 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **58.4**(250mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.84-3.67 (m, 2H), 3.41-3.29 (m, 5H), 1.95-1.59 (m, 8H), 1.53-1.18 (m, 13H), 1.16-0.75 (m, 9H), 0.66-0.65 (m, 3H).

[1140] **58.5의 합성**

[1141] DCM(10mℓ) 중 **58.4**(250mg, 0.685 mmol)의 용액에 DMP(576mg, 1.36 mmol)를 25℃에서 첨가하였다. 25℃에서 60분 동안 교반 후, 이 혼합물을 $NaHCO_3$(300mℓ) 및 $Na_2S_2O_3$(300mℓ)로 반응중지시키고, 이어서 DCM(2×100mℓ)으로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×100mℓ, 포화), 염수(300mℓ, 포화)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켜 **58.5**(400mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.78-3.71 (m, 1H), 3.45-3.32 (m, 5H), 2.56-2.50 (m, 2H), 2.26-1.85 (m, 7H), 1.83-1.54 (m, 6H), 1.53-1.29 (m, 6H), 1.25-0.79 (m, 7H), 0.63-0.60 (m, 4H).

[1142] **58.6의 합성**

[1143] THF(20mℓ) 중 Ph_3PMeBr(1.57g, 4.40 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(493mg, 4.40 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반 후, 얻어진 현탁액에 THF(20mℓ) 중 **58.5**(400mg, 1.10 mmol)의 용액을 적가하고, 이어서 이 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 이 반응 혼합물을 10% 수성 NH_4Cl(100mℓ)에 부었다. 수성상을 EtOAc(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(100mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **58.6**(200mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 5H), 2.04-1.56 (m, 9H), 1.51-1.18 (m, 12H), 1.15-0.83 (m, 8H), 0.57 (s, 3H).

[1144] **58.7의 합성**

[1145] DCM(10mℓ) 중 **58.6**(170mg, 0.471mmol)의 용액에 m-CPBA(190mg, 85%, 0.94 mmol)를 15℃에서 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$(100mℓ)로 반응중지시켰다. DCM상을 분리시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$/$Na_2S_2O_3$(1:1, 3×100mℓ), 염수(100mℓ)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하에 농축시켜 **58.7**(250mg)을 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.92-3.72 (m, 1H), 3.42-3.30 (m, 5H), 2.88-2.87 (m, 0.7H), 2.56-2.49 (m, 1H), 2.32-2.31 (m, 0.3H), 2.05-1.52 (m, 7 H), 1.48-1.20 (m, 12H), 1.18-0.81 (m, 10H), 0.79-0.67 (m, 3H).

[1146] **58 및 59 및 58A 및 59A의 합성**

[1147] DMF(10mℓ) 중 **58.7**(250mg, 0.663 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(184mg, 1.98 mmol) 및 Cs_2CO_3(645mg, 1.98 mmol)를 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물을 물(100mℓ)로 희석시키고, EtOAc(3×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 5% LiCl(3×100mℓ)로 세척하고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 12%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 200 mg의 화합물을 제공하였으며, 이것을 SFC(칼럼 DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10um); 조건 0.1% NH_3H_2O ETOH; 시작 B 60%; 말기 B 60%)에 의해 정제시켜 **58**(8.9mg, 6%), **59**(10.1mg, 6%), **58A**(46.7mg, 31%), **59A**(22.2mg, 14%)를 제공하였다.

[1148] 58: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.40-3.29 (m, 4H), 2.49 (s, 1H), 2.02-1.56 (m, 8H), 1.49-1.12 (m, 12H), 1.11-0.91 (m, 13 H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{36}N_3$ [M-2H_2O-MeOH+H]+에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3.

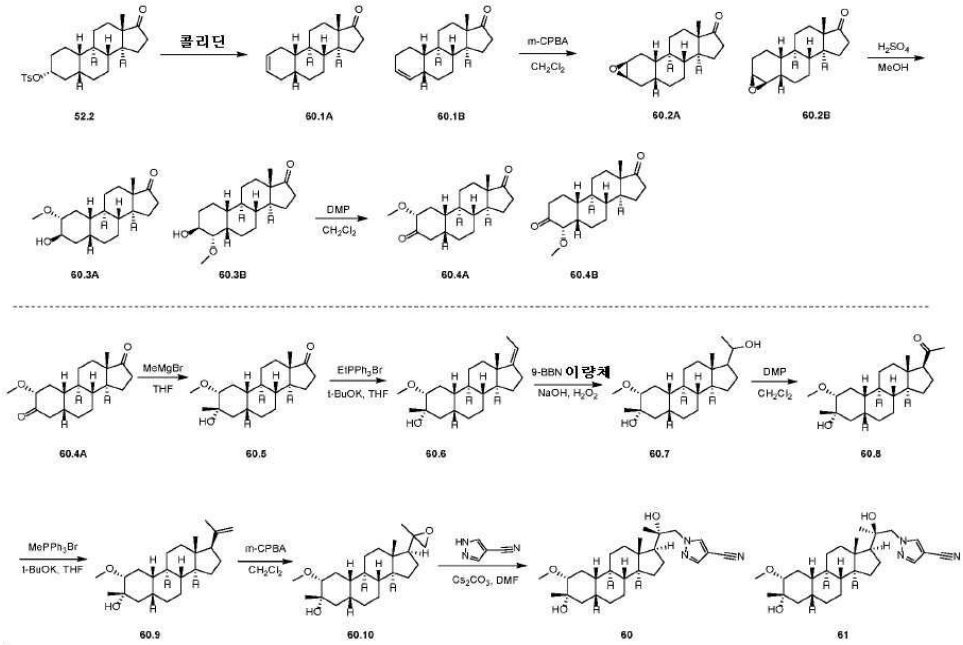
[1149] 59: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.85

(s, 1H), 3.40-3.29 (m, 6H), 2.32 (s, 1H), 2.07-1.58 (m, 5H), 1.50-1.18 (m, 11H), 1.16-0.85 (m, 15 H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{36}N_3$ [M-2H2O-MeOH+H]+에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3.

[1150] 58A: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.71 (t, *J*=9.2Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.22 (s, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.04-2.00 (m, 1H), 1.88-1.57 (m, 9H), 1.46-1.14 (m, 10H), 1.11-0.85 (m, 12H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O-MeOH+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3.

[1151] 59A: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.88 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 1H), 3.71 (t, *J*=8.8Hz, 1H), 3.41-3.34 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.08-1.57 (m, 9H), 1.52-1.12 (m, 11H), 1.09-0.88 (m, 12H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{36}N_3$ $[M-2H_2O-MeOH+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 402.3 확인치 402.3.

[1152] **실시예 60 및 61: 1-((S)-2-하이드록시-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2-메톡시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(60) 및 1-((R)-2-하이드록시-2-((2R,3S,5R,8R,9R,10S,13S,14S,17S)-3-하이드록시-2-메톡시-3,13-다이메틸헥사데카하이드로-1H-사이클로펜타[a]페난트렌-17-일)프로필)-1H-피라졸-4-카보나이트릴(61)의 합성**



[1153]

[1154] **60.1A 및 60.1B의 합성**

[1155] 화합물 **52.2**(16.0g, 37.1 mmol)를 콜리딘(150mℓ, 37.1 mmol)에 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하여 용액을 제공하였다. 이 혼합물을 물(500mℓ)ㅍ EtOAc(3×400mℓ)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(3×100mℓ), 염수(200mℓ)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 하 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **60.1A 및 60.1B**(8.60g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.87 (s, 1H) 0.91 (s, 1H) 0.94-1.10 (m, 2H) 1.10-1.33 (m, 6H) 1.53 (br dd, *J*=6.02, 2.76 Hz, 7H) 1.67-1.83 (m, 3 H) 1.83-1.97 (m, 3H) 2.28-2.72 (m, 3H) 5.31-5.55 (m, 1 H) 5.60 (br s, 1H).

[1156] **60.2A 및 60.2B의 합성**

[1157] DCM(90mℓ) 중 **60.1A**와 **60.1B** 혼합 용액(8.60g, 33.2 mmol)에 m-CPBA(10.0g, 49.8 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(100mℓ)로 반응중지시키고, DCM(2×150mℓ)으로

추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×100㎖, 포화), 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 진공 중 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 20%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **60.2A** 및 **60.2B**(4.60g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 30.64-0.82 (m, 1H) 0.71-0.89 (m, 1H) 0.82-0.86 (m, 1H) 0.87 (br s, 1H) 0.9-1.12 (m, 2H) 1.12-1.33 (m, 4H) 1.30-1.44 (m, 3H) 1.44-1.65 (m, 3H) 1.65-1.76 (m, 2H) 1.76-1.89 (m, 2H) 1.89-2.09 (m, 3H) 2.09-2.74 (m, 2H) 2.76-3.31 (m, 1H).

[1158] **60.3A 및 60.3B의 합성**

[1159] MeOH(50㎖) 중 **60.2A**와 **60.2B**의 혼합물(4.80g, 17.4 mmol)의 용액에 0.5㎖의 H_2SO_4(98%)로 25℃에서 3시간 동안 처리하였다. 이 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(200㎖)로 처리하였다. 이 혼합물을 EtOAc(2×300㎖)로 추출하였다. 유기상을 염수(2×200㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 생성물을 실리카겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **60.3A** 및 **60.3B**(4.30g)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.87 (s, 3H) 0.87-0.89 (m, 1H) 0.91-1.13 (m, 3H) 1.14-1.35 (m, 6H) 1.35-1.60 (m, 4H) 1.70-2.01 (m, 4H) 2.06-2.65 (m, 3H) 2.96-3.24 (m, 1H) 3.33 (s, 1H) 3.37 (s, 1H) 3.40 (s, 2H) 3.60-3.77 (m, 1H).

[1160] **60.4A 및 60.4B의 합성**

[1161] DCM(10㎖) 중 **60.3A 및 60.3B**(500mg, 1.63 mmol)의 용액에 DMP(1.38g, 3.26 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 1시간 동안 교반 후, 이 반응 혼합물에 또 다른 배취의 DMP(1.38g, 3.26 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 35℃에서 2시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(50㎖, 1:1)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM(2×100㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 수성 $NaHCO_3$와 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(150㎖, 1:1)의 혼합물로 세척하고, 합한 유기상을 염수(2×100㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 분취-HPLC(칼럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5um; 조건: 물(0.225%FA)-ACN; 시작 B: 70%; 말기 B:100%)에 의해 정제시켜 **60.4A**(50mg, 10.0%) 및 **60.4B**(430mg)를 제공하였다.

[1162] 60.4A: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.70-5.65 (m, 1H), 5.42-5.36 (m, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 2.24-1.90 (m, 6H), 1.80-1.10 (m, 16H), 1.00-0.87 (m, 1H), 0.60 (s, 3H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{19}H_{29}O_3$ $[M+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 305.2 확인치 305.2.

[1163] 60.4B: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 0.70 (s, 1H) 0.83-0.91 (m, 3H) 0.92-1.08 (m, 1H) 1.08-1.26 (m, 1H) 1.26-1.50 (m, 4H) 1.65-1.76 (m, 3H) 1.76-1.90 (m, 2H) 1.90-2.02 (m, 2H) 2.05 (br d, *J*=8.78 Hz, 2H) 2.12-2.27 (m, 1H) 2.27-2.36 (m, 1H) 2.45 (br dd, *J*=19.20, 8.66 Hz, 1H) 2.66-2.80 (m, 1H) 3.01 (t, *J*=13.80 Hz, 1H) 3.25 (s, 1H) 3.26 (s, 1H) 3.27-3.28 (m, 1H) 3.48 (br d, *J*=3.51 Hz, 1H).

[1164] **60.5의 합성**

[1165] THF(10㎖) 중 **60.4A**(350mg, 1.14 mmol)의 용액에 MeMgBr(1.9㎖, 에틸 에터 중 3M, 5.70 mmol)을 -70℃에서 적가하고, 이 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 시트르산(20㎖)에 10℃ 미만에서 서서히 부었다. 수성상을 EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **60.5**(450mg)를 제공하였다. ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.37 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.43 (dd, *J* = 8.2, 19.2 Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 8H), 1.22 (s, 3H), 1.21-1.03 (m, 5H), 0.87 (s, 3H).

[1166] **60.6의 합성**

[1167] 무수 THF(20㎖) 중 $EtPh_3PBr$(2.59g, 7.00 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(784mg, 7.00 mmol) 25℃에서 N_2 하에 첨가하고, 45℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 무수 THF(10㎖) 중 **60.5**(450mg, 1.40 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 물(25㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하

였다. 수성상을 EtOAc(2×30㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 여과시키고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 15%의 EtOAc)에 의해 정제시켜 **60.6**(350mg, 75.2%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 5.21-5.02 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.45-2.09 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 6H), 1.54-1.31 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.04 (m, 4H), 0.97-0.89 (m, 1H), 0.88 (s, 3H).

[1168] **60.7의 합성**

[1169] THF(20㎖) 중 **60.6**(350mg, 1.05 mmol)의 용액에 9-BBN(8.4㎖, 4.20 mmol, THF 중 0.5M)을 N_2 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 50℃에서 N_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 이어서, 이 반응 혼합물에 에탄올(0.902㎖, 15.7 mmol) 및 NaOH(3.13㎖, 5M, 15.7 mmol)를 첨가하였다. 그 후, H_2O_2(1.56㎖, 10M, 15.7 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 수성 $Na_2S_2O_3$(50㎖)를 첨가하고, 이 혼합물을 0℃에서 더욱 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 과잉의 H_2O_2가 파괴된 것을 확인하기 위하여 요오드화칼륨-전분 시험지로 검사하였다. 수성상을 EtOAc(3×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **60.7**(350mg)을 제공하였다.

[1170] **60.8의 합성**

[1171] DCM(30㎖) 중 **60.7**(350mg, 0.998 mmol)의 용액에 DMP(1.69g, 3.99 mmol)를 25℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 25℃에서 0.5시간 동안 교반 후, 얻어진 혼합물을 $NaHCO_3$ 및 $Na_2S_2O_3$(50㎖, 1:1)로 반응중지시켰다. 이 혼합물을 DCM(2×50㎖)으로 추출하였다. 합한 유기상을 $NaHCO_3$와 $Na_2S_2O_3$의 혼합물(50㎖, 1:1)로 세척하였다. 합한 유기층을 염수(2×30㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시켜 **60.8**(260mg, 74.9%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 3.40 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 3.02 (br s, 1H), 2.54 (br t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.30-2.13 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 3H), 1.51-1.26 (m, 7H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.00 (m, 4H), 0.96-0.81 (m, 1H), 0.61 (s, 3H).

[1172] **60.9의 합성**

[1173] 무수 THF(15㎖) 중 $MePh_3PBr$(675mg, 1.89 mmol)의 현탁액에 t-BuOK(212mg, 1.89 mmol)를 15℃에서 N_2 하에 첨가하고, 60℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 무수 THF(5㎖) 중 **60.8**(220mg, 0.63 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키고, 빙수(50㎖)에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 수성상을 EtOAc(2×50㎖)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(2×50㎖)로 세척하고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 10% EtOAc)에 의해 정제시켜 **60.9**(200mg, 91.7%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.53-1.31 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.20-1.00 (m, 5H), 0.91-0.78 (m, 3H), 0.57 (s, 3H).

[1174] **60.10의 합성**

[1175] DCM(10㎖) 중 **60.9**(110mg, 0.3174 mmol)의 용액에 m-CPBA(128mg, 0.64 mmol, 85%) 및 $NaHCO_3$(53.3mg, 0.64 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 포화 $NaHCO_3$(10㎖)로 반응중지시키고, DCM(2×10㎖)으로 추출하였다. 유기상을 $Na_2S_2O_3$(2×10㎖, 포화), 염수(2×10㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고 농축시켜 **60.10**(100mg)을 제공하였다.

[1176] **60 및 61의 합성**

[1177] DMF(5㎖) 중 **60.10**(100mg, 0.28 mmol)의 용액에 1H-피라졸-4-카보나이트릴(51.3mg, 0.55 mmol) 및 Cs_2CO_3(179mg, 0.55 mmol)를 20℃에서 N_2 하에 첨가하였다. 130℃에서 16시간 동안 교반 후, 이 혼합물을 H_2O(10㎖)에 붓고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20㎖)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키

고, 농축시켰다. 잔사를 플래시 칼럼(PE 중 0 내지 30% EtOAc)에 의해 정제시키고, 이것을 SFC(칼럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10um); 조건: 0.1% NH_3H_2O IPA; 시작 B: 60%; 말기 B: 60%)에 의해 정제시켜 **60**(26.1mg, Rt = 2.091분, 26.1%) 및 **61**(7.2mg, Rt = 2.275분, 7.22%)을 제공하였다.

[1178] 60: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.42-4.02 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.30-1.99 (m, 1H), 2.30-1.99 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.70-1.32 (m, 9H), 1.23 (br s, 10H), 0.99 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 0.93 (d, *J* = 2.3 Hz, 4H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 420.3 확인치 420.3.

[1179] 61: ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.24-3.93 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.14-2.94 (m, 2H), 2.29 (s, 4H), 1.95-1.60 (m, 4H), 1.54-1.28 (m, 8H), 1.24-1.06 (m, 11H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.89 (s, 4H). **LC-ELSD/MS** 순도 99%, $C_{27}H_{38}N_3O$ $[M-2H_2O+H]^+$에 대한 MS ESI 계산치 420.3 확인치 420.3.

[1180] **TBPS 결합의 스테로이드 저해**

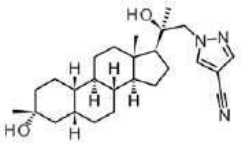
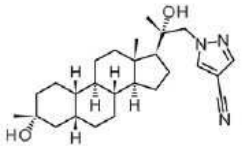
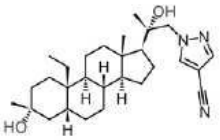
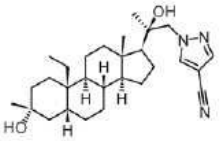
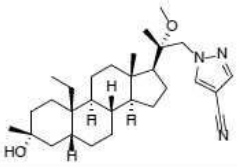
[1181] 5mM GABA의 존재 하에 래트 뇌 피질막을 사용한 [^{35}S]-t-부틸바이사이클로포스포로티오네이트(TBPS) 결합 검정이 기재되어 있다(Gee et al, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1987, **241**, 346-353; Hawkinson et al, *Mol. Pharmacol.* 1994, **46**, 977-985; Lewin, A.H et al., *Mol. Pharmacol.* 1989, ***35, 189-194***).

[1182] 간략하게, 이산화탄소-마취된 스프라그-돌리 래트(200 내지 250g)를 단두시킨 후 피질을 신속하게 제거한다. 유리/테플론 균질화기를 사용하여 10 부피의 빙랭 0.32M 수크로스 중에서 피질을 균질화시키고, 4℃에서 10분 동안 1500×g로 원심분리한다. 생성된 상청액을 4℃에서 20분 동안 10,000×g로 원심분리하여 P2 펠릿을 얻는다. P2 펠릿을 200mM NaCl/50mM Na-K 인산염 pH 7.4 완충제에 재현탁시키고, 4℃에서 10분 동안 10,000×g로 원심분리한다. 이러한 세척 절차를 2회 반복하고, 펠릿을 10 부피의 완충제에 재현탁시킨다. 막 현탁액의 분취물(100㎖)을 5mM GABA의 존재 하에 다이메틸 설폭사이드(DMSO)(최종 0.5%) 중에 용해시킨 시험 약물의 분취물 5㎖ 및 3nM [^{35}S]-TBPS와 함께 인큐베이션한다. 인큐베이션은 완충제로 1.0㎖의 최종 부피가 되도록 한다. 2mM 비표지된 TBPS의 존재 하에 비특이성 결합을 결정하고, 15 내지 25% 범위이다. 실온에서 90분 인큐베이션 후에, 세포 수거기(Brandel)를 사용하여 유리 섬유 필터(Schleicher and Schuell No. 32)를 통해 여과에 의해 검정을 종결하고, 빙랭 완충제로 3회 세정한다. 필터 결합된 방사성은 액체 섬광 분광분석법에 의해 측정한다. 각각의 농도에 대해 평균한 각각의 약물에 대한 전체 데이터의 비선형 곡선 피팅은 Prism(GraphPad)을 사용하여 수행한다. 제곱의 합계가 F-검정에 의해 유의하게 더 낮은 경우 완전 저해 모델 대신에 부분 저해 모델에 데이터를 피팅한다. 유사하게, 제곱의 합계가 F-검정에 의해 유의하게 더 낮은 경우 1 성분 저해 모델 대신에 2 성분 저해 모델에 데이터를 피팅한다. 특이적 결합의 50% 저해를 생성하는 시험 화합물의 농도(IC_{50}) 및 최대 저해 정도(I_{max})는 전체 데이터에 대해 사용된 동일한 모델을 사용하여 개별 실험에 대해 결정하고, 이어서 개별 실험의 평균±SEM.s를 계산한다. 피크로톡신(Picrotoxin)은 TBPS 결합을 강력하게 저해하는 것으로 입증되었으므로 이들 연구에 대해서 양성 대조군으로서 역할한다.

[1183] 시험관내 [^{35}S]-TBPS 결합의 조절제로서 이의 잠재성을 결정하기 위해 다양한 화합물이 스크리닝되거나 또는 스크리닝될 수 있다. 이들 검정은 상기 논의된 절차에 따라 수행되거나 또는 수행될 수 있다.

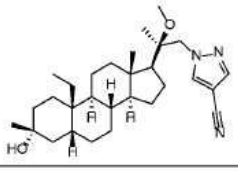
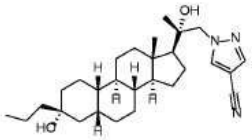
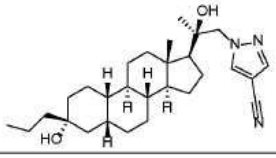
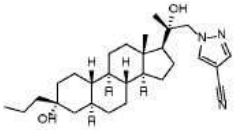
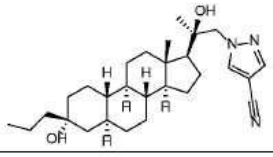
[1184] 하기 **표 2**에서, A는 미만의 TBPS IC_{50}(μM) < 0.1μM을 나타내고, B는 0.1μM 내지 1.0μM 미만의 TBPS IC_{50}(μM)을 나타내고, C는 1.0μM 이상의 TBPS IC_{50}(μM)을 나타낸다.

표 2

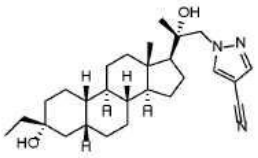
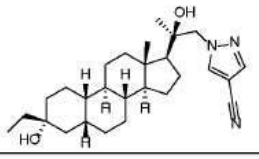
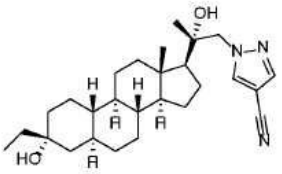
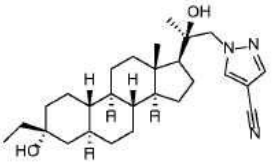
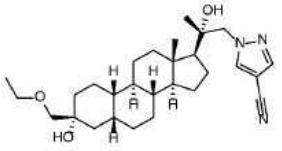
화합물 번호	구조	IC_{50}
1		A
2		A
3		A
4		A
5		A

[1185]

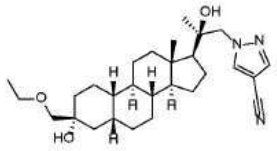
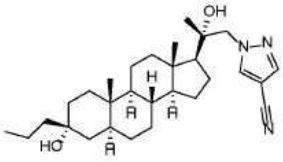
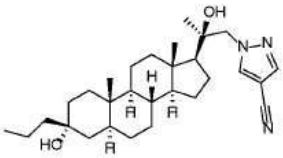
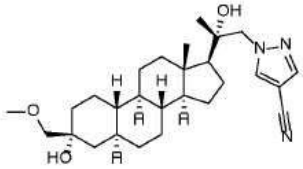
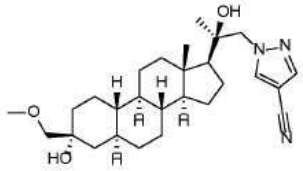
[1186]

6		A
7		A
8		B
9		B
10		C

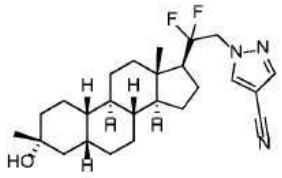
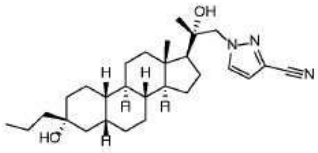
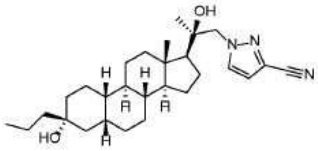
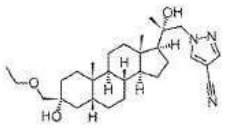
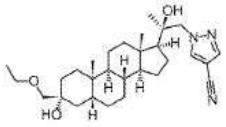
[1187]

11		A
12		B
13		B
14		C
15		A

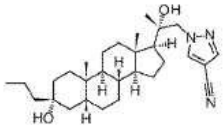
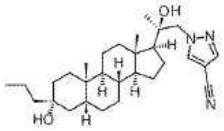
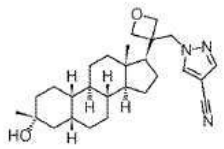
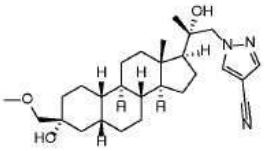
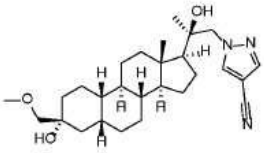
[1188]

16		A
17		B
18		
19		A
20		B

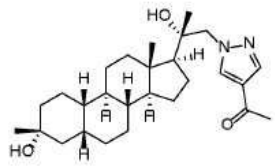
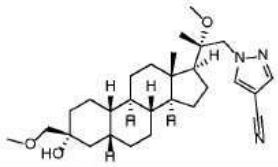
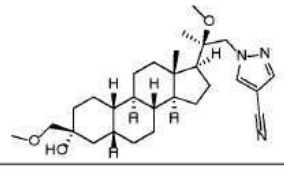
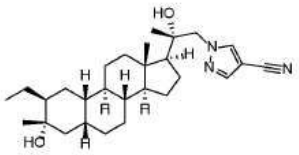
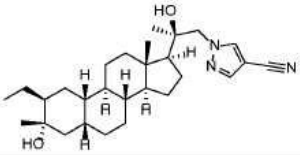
[1189]

21		A
22		A
23		B
24		A
25		B

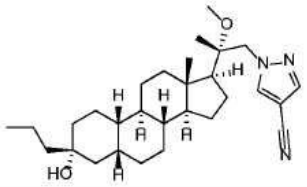
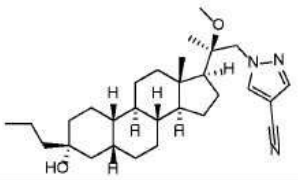
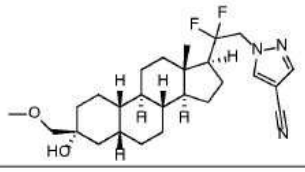
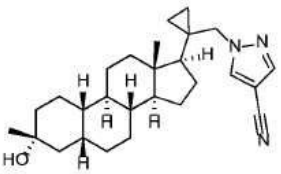
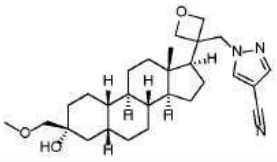
[1190]

26		A
27		B
28		A
29		A
30		B

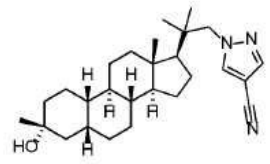
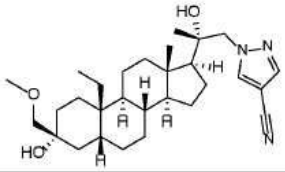
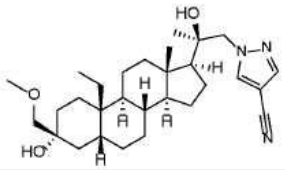
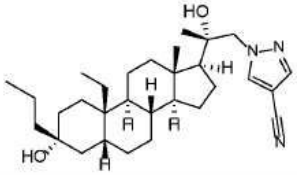
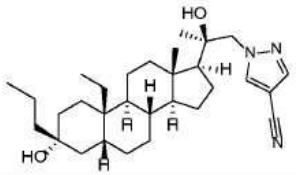
[1191]

31		A
32		B
33		B
34		A
35		B

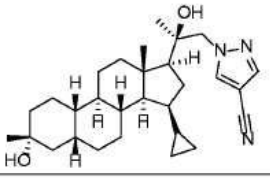
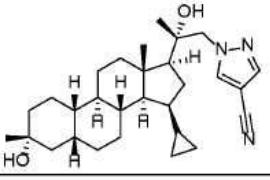
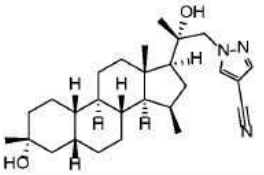
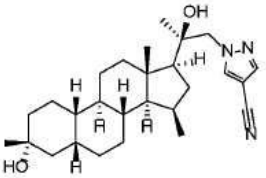
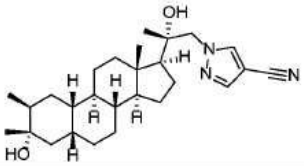
[1192]

36		B
37		B
38		A
39		A
40		A

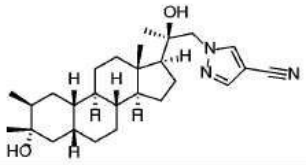
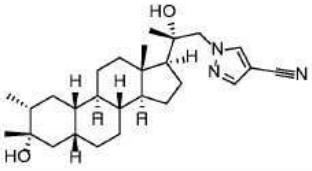
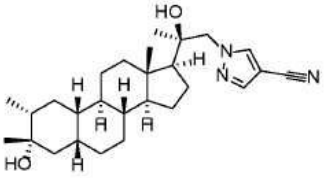
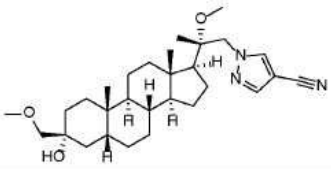
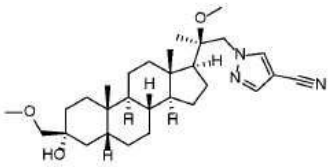
[1193]

41		A
42		A
43		A
44		A
45		B

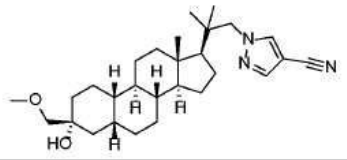
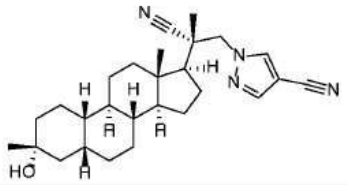
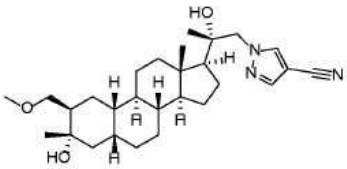
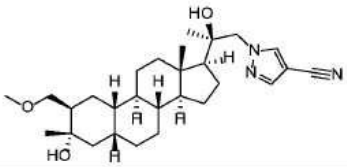
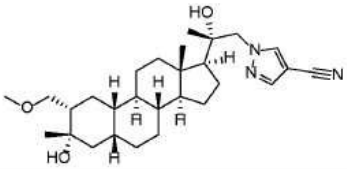
[1194]

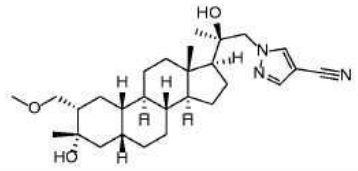
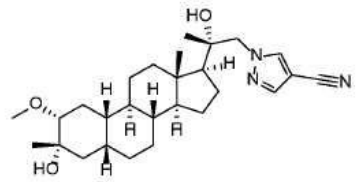
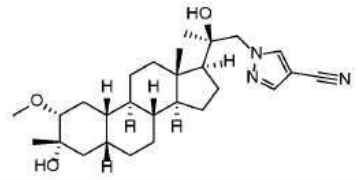
46		A
47		A
48		A
49		A
50		A

[1195]

51		A
52		A
53		B
54		B
55		B

[1196]

56		A
57		A
58		A
59		B
58A		A

59A		B
60		A
61		B

[1197]

[1198] **등가물 및 범주**

[1199] 청구범위에서 단수표현은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군의 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 과정에 존재하거나, 이에 사용되거나, 또는 달리 관련된다면 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 과정에 존재하거나, 이에 사용되거나, 또는 달리 관련된 실시형태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 이에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 실시형태를 포함한다.

[1200] 게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어, 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양상이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급된 경우, 본 발명 또는 본 발명의 양상의 특정 실시형태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 그러한 실시형태는 본 명세서에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고, 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도된다는 것에 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 당업계의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[1201] 본 출원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 및 기타 공개물을 인용하며, 이들 모두는 본 명세서에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 임의의 것과 본 명세서 사이에 상충이 있는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시형태는 청구항 중 어느 하나 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시형태는 당업계의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지기 때문에, 이들은 제외가 본 명세서에 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시형태는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

[1202] 당업계의 통상의 기술자는 상용 실험만을 사용하여 본 명세서에 기재된 구체적 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 명세서에 기재된 본 실시형태의 범주는 상기 설명으로 제한되는 것으로

의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 당업계의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.