



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0013157
(43) 공개일자 2015년02월04일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 63/00 (2006.01) A61K 31/58 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-7031255</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년05월03일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2014년11월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/039389</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2013/169578
국제공개일자 2013년11월14일</p> <p>(30) 우선권주장
13/799,479 2013년03월13일 미국(US)
61/643,483 2012년05월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드
프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자
신, 니
미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
리우, 쟈
미국 06492 코네티컷주 월링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|---|--|

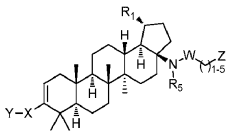
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 HIV 성숙 억제 활성을 갖는 트리테르페노이드의 C-17 비시클릭 아민

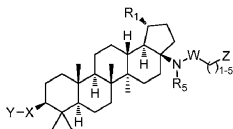
(57) 요약

약물 및 생체-영향 특성을 갖는 화합물, 그의 제약 조성물 및 사용 방법이 제시된다. 특히, 고유한 항바이러스 활성을 보유하는, 하기 화학식 I, II 및 III의 화합물에 의해 나타내어지는 트리테르페노이드의 C-17 비시클릭 아민이 HIV 성숙 억제제로서 제공된다. 이들 화합물은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

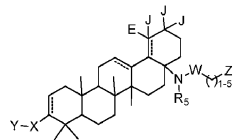
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



(72) 발명자

스위도르스키, 자콥

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스텝 컴퍼니 내

시트, 싱-옌

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스텝 컴퍼니 내

첸, 지

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스텝 컴퍼니 내

첸, 안

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스텝 컴퍼니 내

민헬, 니콜라스 에이.

미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스텝 컴퍼니 내

레구에이로-웬, 알리시아

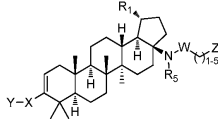
미국 06492 코네티컷주 윌링포드 리서치 파크웨이
5 브리스톨-마이어드 스텝 컴퍼니 내

특허청구의 범위

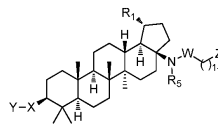
청구항 1

하기 화학식 I의 화합물; 하기 화학식 II의 화합물; 및 하기 화학식 III의 화합물의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물.

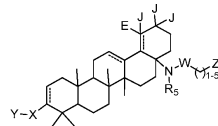
<화학식 I>



<화학식 II>



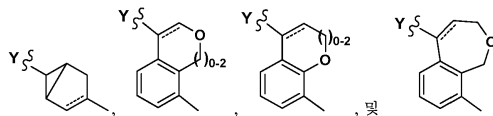
<화학식 III>



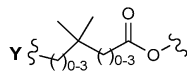
상기 식에서, R₁은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

J 및 E는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고, E는 이중 결합이 존재하는 경우에 부재하고;

X는 페닐, 헤테로아릴 고리, C₄₋₈ 시클로알킬, C₄₋₈ 시클로알케닐, C₄₋₉ 스피로시클로알킬, C₄₋₉ 스피로시클로알케닐, C₄₋₈ 옥사시클로알킬, C₄₋₈ 디옥사시클로알킬, C₆₋₈ 옥사시클로알케닐, C₆₋₈ 디옥사시클로알케닐, C₆ 시클로디알케닐, C₆ 옥사시클로디알케닐, C₆₋₉ 옥사스피로시클로알킬 및 C₆₋₉ 옥사스피로시클로알케닐 고리의 군으로부터 선택되고;



X는 또한



화학식 II 및 III의 화합물에 대해, X는 또한 일 수 있고;

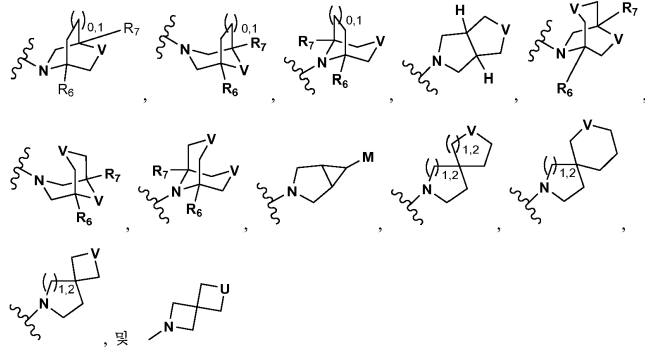
여기서 X는 A로 치환되고, A는 -H, -할로, -히드록실, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₁₋₆ 할로알킬, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -C₁₋₆ 시클로알킬-COOR₂, -C₂₋₆ 알케닐-COOR₂, -C₂₋₆ 알킬닐-COOR₂, -C₁₋₆ 알킬-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -비시클릭 헤테로아릴-COOR₂의 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원이고;

Y는 -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -C₃₋₆ 시클로알킬-COOR₂, -C₂₋₆ 알케닐-COOR₂, -C₂₋₆ 알킬닐-COOR₂, -C₁₋₆ 알킬-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고,

여기서 n=1-6이고;

W는 -CH₂ 또는 -CO이고;

Z는



의 군으로부터 선택되고;

V는 -CR₈R₉-, -SO₂-, -O- 및 -NR₁₀-의 군으로부터 선택되고;

U는 -CR₈R₉-, -SO₂- 및 -NR₁₀-의 군으로부터 선택되고;

M은 -CHR₈R₉, -SO₂R₄, -SO₂NR₃R₃, -OH 및 -NR₁₀R₁₁-의 군으로부터 선택되고;

R₂는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 -아릴치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R₃은 -C₁₋₆ 알킬 또는 -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

R₄는 -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₆ 시클로알킬, -아릴 및 -헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

R₅는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬 및 -C₁₋₆ 알킬-OH의 군으로부터 선택되고;

R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -CO₂R₂, -CH₂OH, -CHF₂ 및 -CF₃의 군으로부터 선택되고;

R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂ 또는 -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ 및 -NR₂CONR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

단 R₈ 및 R₉ 중 단지 1개만이 -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ 및 -NR₂CONR₂R₂의 군으로부터 선택될 수 있고;

R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₃ 알킬아릴, C₁₋₃알킬헤테로아릴, -CO₂R₂ 및 -SO₂R₃의 군으로부터 선택되고;

단 R₁₀ 및 R₁₁ 중 단지 1개만이 -CO₂R₂ 또는 -SO₂R₃의 군으로부터 선택될 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물이 화학식 I을 갖는 것인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, X가 -페닐 또는 -C₄₋₈ 시클로알케닐인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, A가 -H인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R₅가 -H인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Y가 -COOR₂인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, Y가 -COOH인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, R₁₀이 -C₁₋₃ 알킬아릴인 화합물.

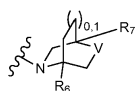
청구항 9

제8항에 있어서, 상기 알킬아릴이 알킬페닐인 화합물.

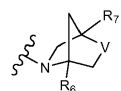
청구항 10

제9항에 있어서, 알킬이 메틸인 화합물.

청구항 11

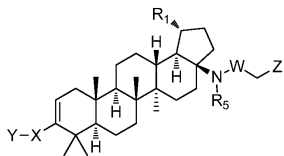
제1항에 있어서, Z가  인 화합물.

청구항 12

제6항에 있어서, Z가  이고, 또한 R₆이 -H이고 R₇이 -H인 화합물.

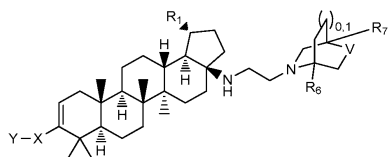
청구항 13

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.



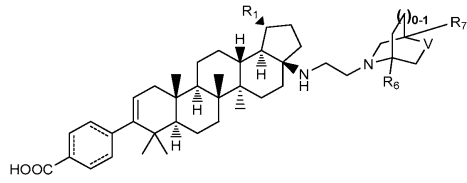
청구항 14

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.

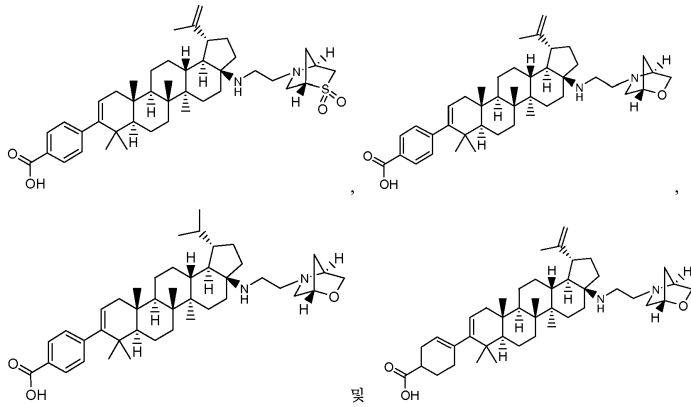


청구항 15

제1항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물.

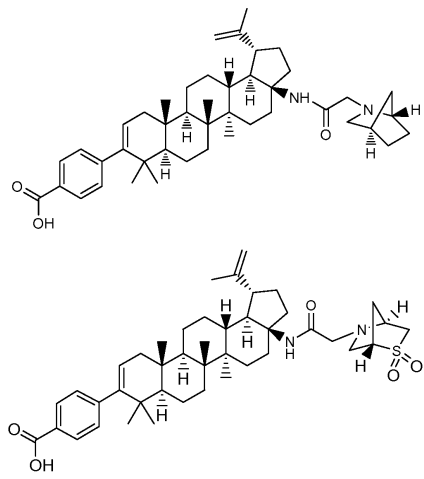


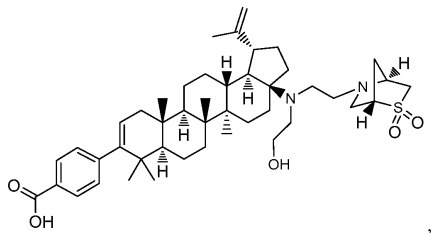
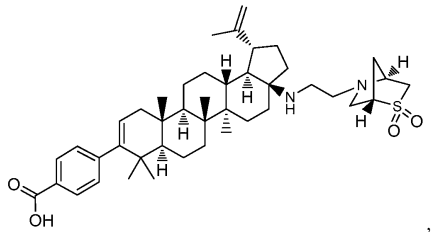
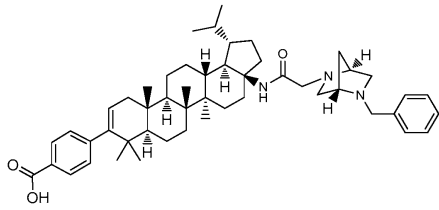
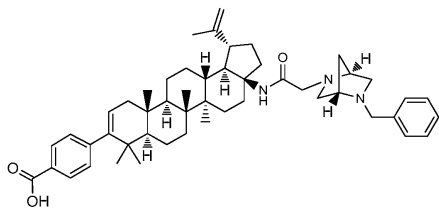
청구항 16

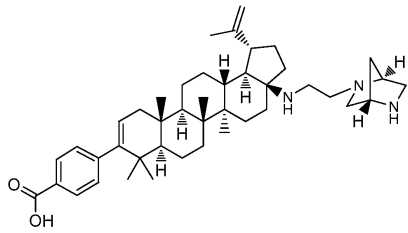
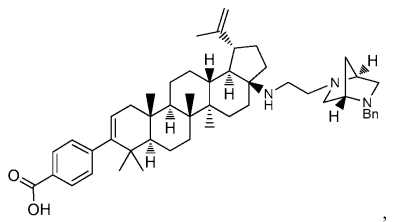
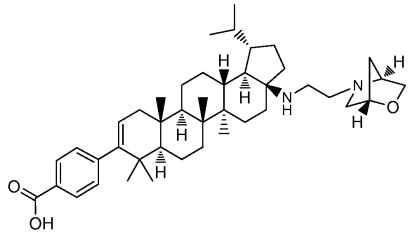
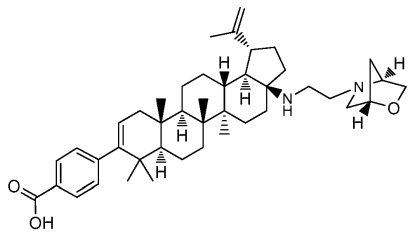


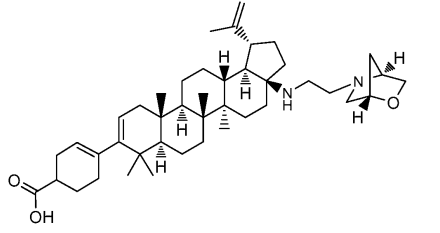
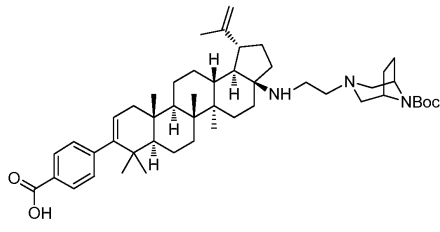
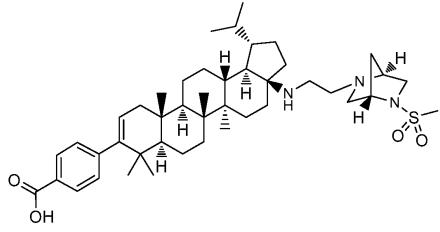
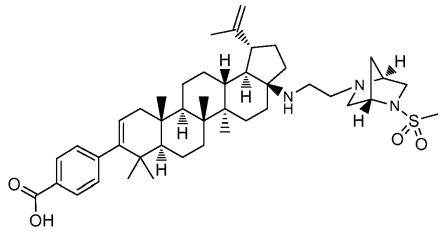
의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물.

청구항 17



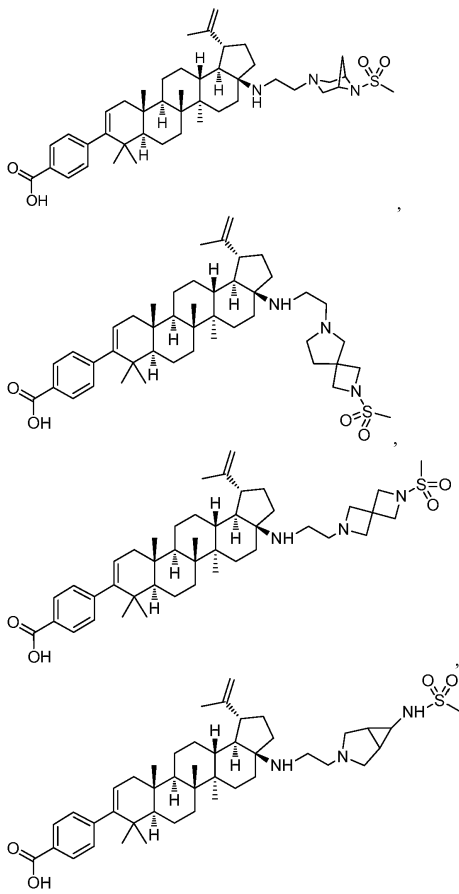


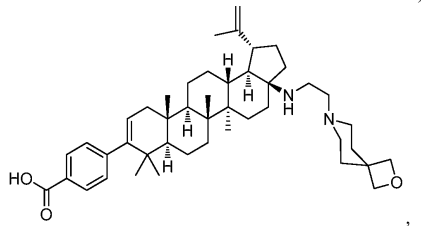
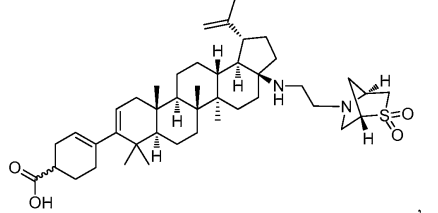
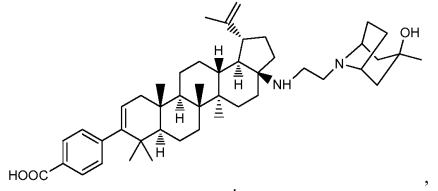
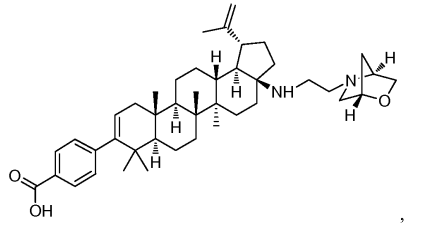
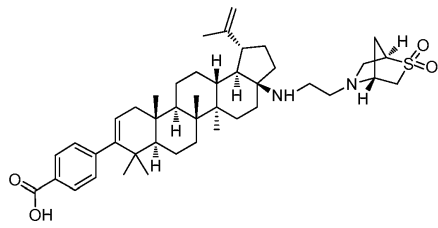


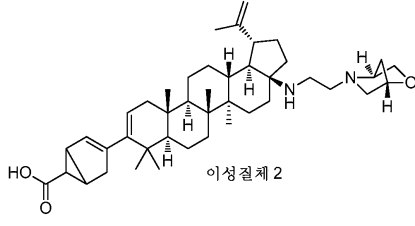
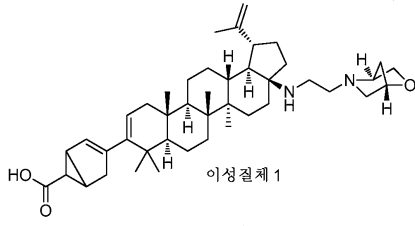
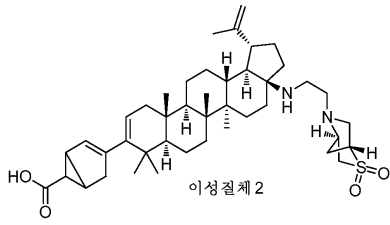
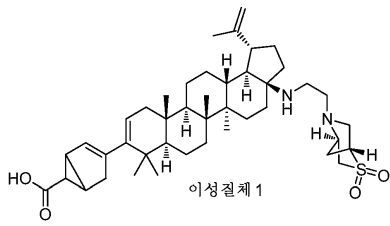


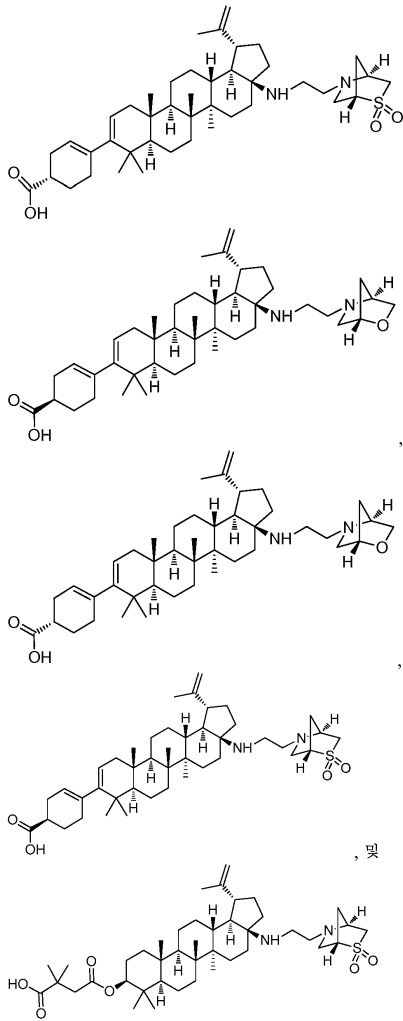
의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물.

청구항 18









의 군으로부터 선택된, 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 화합물.

명세서

기술분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 정식 출원은 2013년 3월 13일에 출원된 미국 정식 출원 일련 번호 13/799,479 및 2012년 5월 7일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/643,483을 우선권 주장한다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 HIV에 대해 유용한 신규 화합물, 보다 특히 HIV 성숙 억제제로서 유용한, 베틀린산으로부터 유도된 화합물 및 구조적으로 관련된 다른 화합물, 및 그를 함유하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

HIV-1 (인간 면역결핍 바이러스-1) 감염은 2010년 말에 전세계적으로 4500-5000만명으로 추정되는 사람들을 감염시킨 주요 의료 문제로 남아있다. HIV 및 AIDS (후천성 면역결핍 증후군) 사례의 수는 빠르게 증가하고 있다. 2005년에, 대략 500만건의 새로운 감염이 보고되었고, 310만명의 사람들이 AIDS로 인해 사망하였다. HIV의 치료를 위해 현재 이용가능한 약물은 뉴클레오시드 역전사효소 (RT) 억제제 또는 승인된 단일 환제 조합: 지도부딘 (또는 AZT 또는 레트로비르(Retrovir®)), 디다노신 (또는 비텍스(Videx®)), 스타부딘 (또는 제리트

(Zerit)®, 라미부딘 (또는 3TC 또는 에피비르(Epivir)®), 잘시타빈 (또는 DDC 또는 히비드(Hivid)®), 아바카비르 숙시네이트 (또는 지아겐(Ziagen)®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 (또는 비리어드(Viread)®), 엠트리시타빈 (또는 FTC - 엠트리바(Emtriva)®), 콤비비르(Combivir)® (-3TC 플러스 AZT 함유), 트리지비르(Trizivir)® (아바카비르, 라미부딘 및 지도부딘 함유), 엡지콤(Epziocom)® (아바카비르 및 라미부딘 함유), 트루바다(Truvada)® (비리어드® 및 엠트리바® 함유); 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제: 네비라핀 (또는 비라문(Viramune)®), 델라비르딘 (또는 레스크립터(Rescriptor)®) 및 에피비렌즈 (또는 수스티바(Sustiva)®), 아트리플라(Atripla)® (트루바다® + 수스티바®) 및 에트라비린, 및 펩티도모방체 프로테아제 억제제 또는 승인된 제제: 사퀴나비르, 인디나비르, 리토나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 로피나비르, 칼레트라(Kaletra)® (로피나비르 및 리토나비르), 다루나비르, 아타자나비르 (레야타즈(Reyataz)®) 및 티프라나비르 (애틀리부스(Aptivus)®) 및 코비시스타트, 및 인테그라제 억제제, 예컨대 랄테그라비르 (이센트레스(Isentress)®), 및 진입 억제제, 예컨대 엔푸비르티드 (T-20) (푸제온(Fuzeon)®) 및 마라비록 (셀젠트리(Selzentry)®)을 포함한다.

[0006] 이들 약물 각각은 단독으로 사용되는 경우에 바이러스 복제를 단지 일시적으로만 저지할 수 있다. 그러나, 조합하여 사용되는 경우에, 이들 약물은 바이러스혈증 및 질한 진행에 대해 엄청난 영향을 미친다. 실제로, AIDS 환자 중에서의 사망률의 유의한 감소가 조합 요법의 광범위한 적용의 결과로서 최근에 기록된 바 있다. 그러나, 이러한 인상적인 결과에도 불구하고, 환자 중 30 내지 50%는 궁극적으로 조합 약물 요법에 실패할 수 있다. 특정 세포 유형 내에서의 불충분한 약물 효력, 비-순응성, 제한된 조직 침투 및 약물-특이적 한계 (예를 들어, 대부분의 뉴클레오시드 유사체는 휴지기 세포에서 인산화될 수 없음)가 민감성 바이러스의 불완전 억제를 설명할 수 있다. 또한, 돌연변이의 빈번한 혼입과 함께 HIV-1의 높은 복제율 및 신속한 교체는 최적의 약물 농도가 존재하는 경우에 약물-내성 변이체의 출현 및 치료 실패를 유발한다. 따라서, 특징적 내성 패턴 및 바람직한 약동학 뿐만 아니라 안전성 프로파일을 나타내는 신규 항-HIV 작용제가 보다 많은 치료 옵션을 제공하기 위해 필요하다. 개선된 HIV 융합 억제제 및 HIV 진입 보조수용체 길항제는 다수의 연구자에 의해 추가로 연구된 새로운 부류의 항-HIV 작용제의 2가지 예이다.

[0007] HIV 부착 억제제는 HIV 표면 당단백질 gp120에 결합하여 표면 단백질 gp120과 숙주 세포 수용체 CD4 사이의 상호작용을 방해하는 추가 하위부류의 항바이러스 화합물이다. 따라서, 이들은 HIV가 인간 CD4 T-세포에 부착되는 것을 방지하여, HIV 생활 주기의 제1 단계에서 HIV 복제를 차단한다. HIV 부착 억제제의 특성은 항바이러스제로서 최대 유용성 및 효능을 갖는 화합물을 얻기 위한 노력으로 개선되어 왔다. 특히, US 7,354,924 및 US 2005/0209246은 HIV 부착 억제제의 예시이다.

[0008] HIV의 치료를 위한 또 다른 신생 부류의 화합물은 HIV 성숙 억제제로 칭해진다. 성숙은 HIV 복제 또는 HIV 생활 주기의 10개 이상만큼 많은 단계 중 마지막이고, 여기서 HIV는 궁극적으로 캡시드 (CA) 단백질의 방출을 야기하는 gag 단백질에서의 여러 HIV 프로테아제-매개 절단 사건의 결과로서 감염성이 된다. 성숙 억제제는 HIV 캡시드가 적절히 조립되고 성숙되는 것, 보호성 외부 코트를 형성하는 것 또는 인간 세포로부터 출현하는 것을 방지한다. 대신에, 비-감염성 바이러스가 생성되며, 이는 HIV 감염의 후속 주기를 방지한다.

[0009] 베틀린산의 특정 유도체는 이제 HIV 성숙 억제제로서 강력한 항-HIV 활성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, US 7,365,221은 모노아실화 베틀린 및 디히드로베틀린 유도체, 및 항-HIV 작용제로서의 그의 용도를 개시하고 있다. '221 참고문헌에서 논의된 바와 같이, 베틀린산 (1)을 특정 치환된 아실 기, 예컨대 3',3'-디메틸 글루타릴 및 3',3'-디메틸숙시닐 기로 에스테르화시켜, 증진된 활성을 갖는 유도체를 제조하였다 (문헌 [Kashiwada, Y., et al., J. Med. Chem. 39:1016-1017 (1996)]). 또한, 강력한 항-HIV 작용제인 아실화 베틀린산 및 디히드로베틀린산 유도체가 미국 특허 번호 5,679,828에 기재되어 있다. 또한, 베틀린의 3 탄소에 있는 히드록실을 숙신산으로 에스테르화시켜, HIV-1 활성을 억제할 수 있는 화합물을 제조하였다 (문헌 [Pokrovskii, A. G., et al., Gos. Nauchnyi Tsentr Virusol. Biotekhnol. "Vector", Koltsovo, Russia. Khimiya v Interesakh Ustoichivogo Razvitiya, 9:485-491 (2001)]).

[0010] HIV 감염을 베틀린산으로부터 유도된 화합물로 치료하는 용도에 대한 다른 참고문헌은 US 2005/0239748 및 US 2008/0207573, 뿐만 아니라 W02006/053255, W02009/100532 및 W02011/007230을 포함한다.

[0011] 개발 중인 하나의 HIV 성숙 화합물은 화학식 C₃₆H₅₆O₆ 및 IUPAC 명칭 3β-(3-카르복시-3-메틸-부타노일옥시) 루프-20(29)-엔-28-산을 갖는 베비리마트 또는 PA-457로서 확인되었다.

[0012] 또한, 브리스틀-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb)에 의해 2011년 6월 2일에 출원된 발명의 영문 명칭 "MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS"의 USSN 13/151,706 (US 2012-

0142707) 및 2011년 6월 2일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-28 AMIDES OF MODIFIED C-3 BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS"의 USSN 13/151,722 (US 2012-0142653) 출원을 본원에서 참조한다. 또한, 2012년 1월 27일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-28 AMINES OF C-3 MODIFIED BETULINIC ACID DERIVATIVES AS HIV MATURATION INHIBITORS"의 USSN 13/359,680 (US 2013-0029954) 출원, 뿐만 아니라 2012년 1월 27일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-17 AND C-3 MODIFIED TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY"의 USSN 13/359,727 (US 2013-0035318) 출원을 본원에서 참조한다. 2011년 9월 21일에 출원된 발명의 영문 명칭 "NOVEL BETULINIC ACID DERIVATIVES WITH ANTIVIRAL ACTIVITY"의 USSN 61/537,099 출원, 뿐만 아니라 2012년 2월 15일에 출원된 발명의 영문 명칭 "C-3 CYCLOALKYENYL TRITERPENOIDS WITH HIV MATURATION INHIBITORY ACTIVITY"의 USSN 61/599,040 출원을 추가로 참조한다.

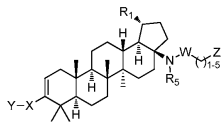
[0013] 현재 당업계에 필요한 것은 HIV 성숙 억제제로서 유용한 신규 화합물, 뿐만 아니라 이들 화합물을 함유하는 신규 제약 조성물이다.

발명의 내용

[0014] 본 발명은 하기 화학식 I, II, 및 III의 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함), 그의 제약 제제, 및 바이러스, 예컨대 HIV를 앓고 있거나 또는 이에 걸리기 쉬운 환자에서의 그의 용도를 제공한다. 화학식 I - III의 화합물은 특히 HIV의 억제제로서 효과적인 항바이러스제이다. 이들은 HIV 및 AIDS의 치료에 유용하다.

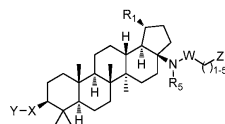
[0015] 본 발명의 한 실시양태는 하기 화학식 I의 화합물; 하기 화학식 II의 화합물; 및 하기 화학식 III의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)에 관한 것이다.

[0016] <화학식 I>



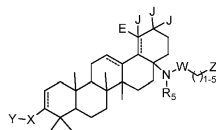
[0017]

[0018] <화학식 II>



[0019]

[0020] <화학식 III>

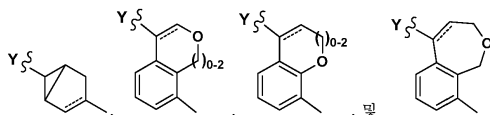


[0021]

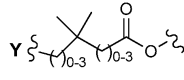
[0022] 상기 식에서, R₁은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

[0023] J 및 E는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고, E는 이중 결합이 존재하는 경우에 부재하고;

[0024] X는 페닐, 헤테로아릴 고리, C₄₋₈ 시클로알킬, C₄₋₈ 시클로알케닐, C₄₋₉ 스피로시클로알킬, C₄₋₉ 스피로시클로알케닐, C₄₋₈ 옥사시클로알킬, C₄₋₈ 디옥사시클로알킬, C₆₋₈ 옥사시클로알케닐, C₆₋₈ 디옥사시클로알케닐, C₆ 시클로디알케닐, C₆ 옥사시클로디알케닐, C₆₋₉ 옥사스피로시클로알킬 및 C₆₋₉ 옥사스피로시클로알케닐 고리의 군으로부터 선택되고;



[0025] X는 또한 [구조들]의 군으로부터 선택될 수 있고;



[0026] 화학식 II 및 III의 화합물에 대해, X는 또한 일 수 있고;

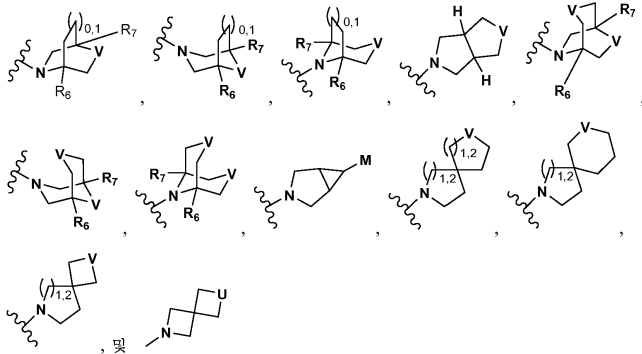
[0027] 여기서 X는 A로 치환되고, A는 -H, -할로, -히드록실, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₁₋₆ 할로알킬, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -C₁₋₆ 시클로알킬-COOR₂, -C₂₋₆ 알케닐-COOR₂, -C₂₋₆ 알키닐-COOR₂, -C₁₋₆ 알킬-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -비시클릭 헤테로아릴-COOR₂의 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원이고;

[0028] Y는 -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -C₃₋₆ 시클로알킬-COOR₂, -C₂₋₆ 알케닐-COOR₂, -C₂₋₆ 알키닐-COOR₂, -C₁₋₆ 알킬-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고,

[0029] 여기서 n=1-6이고;

[0030] W는 -CH₂ 또는 -CO이고;

[0031] Z는



[0032] 의 군으로부터 선택되고;

[0033] V는 -CR₈R₉-, -SO₂-, -O- 및 -NR₁₀-의 군으로부터 선택되고;

[0034] U는 -CR₈R₉-, -SO₂- 및 -NR₁₀-의 군으로부터 선택되고;

[0035] M은 -CHR₈R₉, -SO₂R₄, -SO₂NR₃R₃, -OH 및 -NR₁₀R₁₁-의 군으로부터 선택되고;

[0036] R₂는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 -아릴치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0037] R₃은 -C₁₋₆ 알킬 또는 -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0038] R₄는 -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₆ 시클로알킬, -아릴 및 -헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

[0039] R₅는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬 및 -C₁₋₆ 알킬-OH의 군으로부터 선택되고;

[0040] R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -CO₂R₂, -CH₂OH, -CHF₂ 및 -CF₃의 군으로부터 선택되고;

[0041] R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂ 또는 -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ 및 -NR₂CONR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

[0042] 단 R₈ 및 R₉ 중 단지 1개만이 -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ 및 -NR₂CONR₂R₂의 군으로부터 선택될 수 있고;

[0043] R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₃ 알킬아릴, C₁₋₃알킬헤테로아릴, -CO₂R₂

및 $-SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택되고;

- [0045] 단 R_{10} 및 R_{11} 중 단지 1개만이 $-CO_2R_2$ 또는 $-SO_2R_3$ 의 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0046] 추가 실시양태에서, 바이러스 (특히 여기서 바이러스는 HIV임)에 감염된 포유동물에게 항바이러스 유효량의 상기 화학식 I, II, III의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물을 치료하는 방법이 제공된다. 임의로, 화학식 I, II, 및/또는 III의 화합물은 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) 다른 HIV 진입 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 AIDS 치료제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0047] 본 발명의 또 다른 실시양태는 항바이러스 유효량의 화학식 I, II, 및 III의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를, 항바이러스 유효량의, (a) AIDS 항바이러스제; (b) 항감염제; (c) 면역조절제; 및 (d) 다른 HIV 진입 억제제로 이루어진 군으로부터 선택된 또 다른 AIDS 치료제와 임의로 조합하여 포함하는 제약 조성물이다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원의 화학식 I, II, 및 III의 화합물을 제조하는 하나 이상의 방법이 제공된다.
- [0049] 본원의 화학식 I, II, 및 III의 화합물을 제조하는데 있어서 유용한 중간체 화합물이 또한 본원에 제공된다.
- [0050] 본 발명은 이들 뿐만 아니라 하기 기재된 다른 중요한 목적에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0051] 본 발명의 화합물이 비대칭 중심을 보유하여 이에 따라 부분입체이성질체 및 거울상이성질체의 혼합물로서 발생할 수 있기 때문에, 본 개시내용은 그의 혼합물 이외에도 화학식 I, II 및 III의 화합물의 개별 부분입체이성질체 및 거울상이성질체 형태를 포함한다.
- [0052] 정의
- [0053] 본원에서 다른 곳에 달리 구체적으로 제시되지 않는 한, 하기 용어 중 하나 이상이 본원에 사용될 수 있고, 하기 의미를 가질 것이다:
- [0054] "H"는 수소 (그의 동위원소, 예컨대 중수소 포함)를 지칭한다.
- [0055] 본원 및 특허청구범위에 사용된 용어 " C_{1-6} 알킬"은 (달리 명시되지 않는 한) 직쇄 또는 분지쇄 알킬 기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 아밀, 헥실 등을 의미한다.
- [0056] " C_{1-4} 플루오로알킬"은, 1개 이상의 H 원자가 F 원자로 치환되고 각각의 H 원자가 독립적으로 F 원자에 의해 치환될 수 있는 것인, F-치환된 C_{1-4} 알킬을 지칭한다.
- [0057] "할로젠"은 염소, 브로민, 아이오딘 또는 플루오린을 지칭한다.
- [0058] "아릴" 또는 "Ar" 기는 완전 공액 파이-전자계를 갖는 모든 탄소 모노시클릭 또는 융합-고리 폴리시클릭 (즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 지칭한다. 아릴 기의 예는 비제한적으로 페닐, 나프탈레닐 및 안트라세닐이다. 아릴 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 술폰닐, 술폰아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노 및 $-NR^xR^y$ (여기서, R^x 및 R^y 는 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 아릴, 카르보닐, C-카르복시, 술폰닐, 트리할로메틸 및 조합된 5- 또는 6-원 헤테로알리시클릭 고리로부터 선택됨)로부터 선택된 1개 이상이다.
- [0059] 본원에 사용된 "헤테로아릴" 기는, 고리(들) 내에 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 원자를 갖고 또한 완전 공액 파이-전자계를 갖는 모노시클릭 또는 융합된 고리 (즉, 인접한 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 헤테로아릴 기는 헤테로아릴 기 내의 탄소 또는 질소 원자에서 부착될 수 있다. N-옥시드가 당업계에 공지된 바와 같이 화학적으로 실현가능한 경우에 용어 헤테로아릴은 모 헤테로아릴의 이러한 N-옥시드를 포함하는 것으로 의도됨에 주목해야 한다. 헤테로아릴 기의 예는 비제

한적으로 푸릴, 티에닐, 벤조티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피라닐, 테트라히드로피라닐, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 피라지닐, 디아지닐, 피라진, 트리아지닐, 테트라지닐 및 테트라졸릴이다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리시클로옥시, 티오알콕시, 티오히드록시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, C-아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 술폰닐, 술폰닐, 술폰아미도, 트리할로메틸, 우레이도, 아미노 및 $-NR^xR^y$ (여기서, R^x 및 R^y 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택된 1개 이상이다.

[0060]

본원에 사용된 "헤테로알리시클릭" 기는 고리(들) 내에 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 원자를 갖는 모노시클릭 또는 융합된 고리 기를 지칭한다. 고리는 결합의 안정한 배열을 제공하는 것들로부터 선택되고, 존재하지 않을 시스템을 포괄하는 것으로 의도되지 않는다. 고리는 또한 1개 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 그러나, 고리는 완전 공액 파이-전자계를 갖지 않는다. 헤테로알리시클릭 기의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 이미다졸리닐, 티아졸리디닐, 3-피롤리딘-1-일, 모르폴리닐, 티오 모르폴리닐 및 테트라히드로피라닐이다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로젠, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 술폰닐, 술폰닐, 술폰아미도, 트리할로메탄술폰아미도, 트리할로메탄술폰포닐, 실릴, 구아닐, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및 $-NR^xR^y$ (여기서, R^x 및 R^y 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 선택된 1개 이상이다.

[0061]

"알킬" 기는 직쇄 및 분지쇄 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소를 지칭한다. 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자 (수치 범위; 예를 들어, "1-20"이 본원에 언급되는 경우마다, 이는 기, 이 경우에 알킬 기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 내지 20개 이하의 탄소 원자를 함유할 수 있음을 의미함)를 갖는다. 보다 바람직하게는, 이는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬이다. 가장 바람직하게는, 이는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 트리할로알킬, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 술폰닐, 술폰닐, 술폰아미도, 트리할로메탄술폰아미도, 트리할로메탄술폰포닐 및 조합된 5- 또는 6-원 헤테로알리시클릭 고리로부터 개별적으로 선택된 1개 이상이다.

[0062]

"시클로알킬" 기는 모든-탄소 모노시클릭 또는 융합된 고리 (즉, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 지칭하며, 여기서 1개 이상의 고리는 완전 공액 파이-전자계를 갖지 않는다. 시클로알킬 기의 예는 비제한적으로 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥센, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헵탄, 시클로헵텐 및 아다만탄이다. 시클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우에, 치환기(들)는 바람직하게는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리시클릭, 히드록시, 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로알리시클로옥시, 티오히드록시, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로알리시클로옥시, 시아노, 할로, 니트로, 카르보닐, 티오카르보닐, O-카르바밀, N-카르바밀, O-티오카르바밀, N-티오카르바밀, C-아미도, C-티오아미도, N-아미도, C-카르복시, O-카르복시, 술폰닐, 술폰닐, 술폰아미도, 트리할로메탄술폰아미도, 트리할로메탄술폰포닐, 실릴, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 포스포닐, 아미노 및 $-NR^xR^y$ (여기서, R^x 및 R^y 는 상기 정의된 바와 같음)로부터 개별적으로 선택된 1개 이상이다.

[0063]

"알케닐" 기는 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0064]

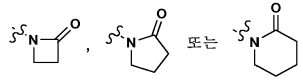
"알키닐" 기는 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다.

[0065]

"히드록시" 기는 -OH 기를 지칭한다.

- [0066] "알콕시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -O-알킬 및 -O-시클로알킬 기 둘 다를 지칭한다.
- [0067] "아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기 둘 다를 지칭한다.
- [0068] "헤테로아릴옥시" 기는 헤테로아릴-O- 기를 지칭하며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0069] "헤테로알리시클로옥시" 기는 헤테로알리시클릭-O- 기를 지칭하며, 여기서 헤테로알리시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0070] "티오히드록시" 기는 -SH 기를 지칭한다.
- [0071] "티오알콕시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 S-알킬 및 -S-시클로알킬 기 둘 다를 지칭한다.
- [0072] "티오아릴옥시" 기는 본원에 정의된 바와 같은 -S-아릴 및 -S-헤테로아릴 기 둘 다를 지칭한다.
- [0073] "티오헤테로아릴옥시" 기는 헤테로아릴-S- 기를 지칭하며, 여기서 헤테로아릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0074] "티오헤테로알리시클로옥시" 기는 헤테로알리시클릭-S- 기를 지칭하며, 여기서 헤테로알리시클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0075] "카르보닐" 기는 -C(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 (고리 탄소를 통해 결합됨) 및 헤테로알리시클릭 (고리 탄소를 통해 결합됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 이들 각각은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0076] "알데히드" 기는 R"가 수소인 카르보닐 기를 지칭한다.
- [0077] "티오카르보닐" 기는 -C(=S)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0078] "케토" 기는 -CC(=O)C- 기를 지칭하며, 여기서 C=O의 어느 한쪽 또는 양쪽에 있는 탄소는 알킬, 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 또는 헤테로알리시클릭 기의 탄소일 수 있다.
- [0079] "트리할로메탄카르보닐" 기는 $Z_3CC(=O)-$ 기를 지칭하며, 여기서 상기 Z는 할로젠이다.
- [0080] "C-카르복시" 기는 -C(=O)O-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0081] "O-카르복시" 기는 R"C(=O)O- 기를 지칭하며, 여기서 R"는 본원에 정의된 바와 같다.
- [0082] "카르복실산" 기는 R"가 수소인 C-카르복시 기를 지칭한다.
- [0083] "트리할로메틸" 기는 -CZ₃ 기를 지칭하며, 여기서 Z는 본원에 정의된 바와 같은 할로젠 기이다.
- [0084] "트리할로메탄술포닐" 기는 $Z_3CS(=O)_2-$ 기를 지칭하며, 여기서 Z는 상기 정의된 바와 같다.
- [0085] "트리할로메탄술포아미도" 기는 $Z_3CS(=O)_2NR^x-$ 기를 지칭하며, 여기서 Z는 상기 정의된 바와 같고, R^x는 H 또는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0086] "술포닐" 기는 -S(=O)-R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0087] "술포닐" 기는 -S(=O)₂R" 기를 지칭하며, 여기서 R"는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0088] "S-술포아미도" 기는 -S(=O)₂NR^xR^y를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y는 독립적으로 H 또는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0089] "N-술포아미도" 기는 R"S(=O)₂NR_x- 기를 지칭하며, 여기서 R_x는 H 또는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0090] "O-카르바밀" 기는 -OC(=O)NR^xR^y 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y는 독립적으로 H 또는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0091] "N-카르바밀" 기는 R^xOC(=O)NR^y 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y는 독립적으로 H 또는 (C₁₋₆)알킬이다.
- [0092] "O-티오카르바밀" 기는 -OC(=S)NR^xR^y 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y는 독립적으로 H 또는 (C₁₋₆)알킬이다.

- [0093] "N-티오카르바밀" 기는 $R^xOC(=S)NR^y-$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0094] "아미노" 기는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.
- [0095] "C-아미도" 기는 $-C(=O)NR^xR^y$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0096] "C-티오아미도" 기는 $-C(=S)NR^xR^y$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0097] "N-아미도" 기는 $R^xC(=O)NR^y-$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0098] "우레이도" 기는 $-NR^xC(=O)NR^yR^{y2}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x , R^y 및 R^{y2} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0099] "구아니디노" 기는 $-R^xNC(=N)NR^yR^{y2}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x , R^y 및 R^{y2} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0100] "아미디노" 기는 $R^xR^yNC(=N)-$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x 및 R^y 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0101] "시아노" 기는 $-CN$ 기를 지칭한다.
- [0102] "실릴" 기는 $-Si(R)_{3}$ 을 지칭하며, 여기서 R"는 (C_{1-6}) 알킬 또는 페닐이다.
- [0103] "포스포닐" 기는 $P(=O)(OR^x)_2$ 를 지칭하며, 여기서 R^x 는 (C_{1-6}) 알킬이다.
- [0104] "히드라지노" 기는 $-NR^xNR^yR^{y2}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^x , R^y 및 R^{y2} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-6}) 알킬이다.

[0105] "4, 5 또는 6원 고리 시클릭 N-락탐" 기는  를 지칭한다.

[0106] 임의의 2개의 인접한 R 기는 조합되어, 이러한 R 기를 처음에 보유한 고리에 융합된 추가의 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭 고리를 형성할 수 있다.

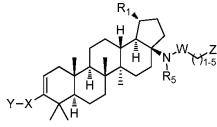
[0107] 헤테로아릴계 내 질소 원자는 "헤테로아릴 고리 이중 결합에 참여"할 수 있고, 이는 5-원 고리 헤테로아릴 기를 포함하는 2종의 호변이성질체 구조에서의 이중 결합 형태를 지칭하는 것으로 당업계에서 공지되어 있다. 이는 당업계의 화학자에 의해 널리 이해되는 바와 같이 질소가 치환될 수 있는지를 지시한다. 본 개시내용 및 본 개시내용의 특허청구범위는 화학 결합의 공지된 일반적 원리에 기초한다. 특허청구범위는 문헌에 기초하여 불안정하거나 존재할 수 없는 것으로 공지된 구조를 포괄하지 않는 것으로 이해된다.

[0108] 본원에 개시된 화합물의 제약상 허용되는 염 및 전구약물은 본 발명의 범주 내에 있다. 본원 및 특허청구범위에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 비독성 염기 부가염을 포함하는 것으로 의도된다. 적합한 염은 유기 및 무기 산, 예컨대 비제한적으로 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산, 메탄술폰산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 술폰산, 시트르산, 말레산, 푸마르산, 소르브산, 아코니트산, 살리실산, 프탈산 등으로부터 유도된 것들을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 또한 산성 기의 염, 예컨대 카복실레이트, 암모늄과 같은 반대이온과의 염, 알칼리 금속 염, 특히 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리 토금속 염, 특히 칼슘 또는 마그네슘 염, 및 적합한 유기 염기, 예컨대 저급 알킬아민 (메틸아민, 에틸아민, 시클로헥실아민 등) 또는 치환된 저급 알킬아민 (예를 들어, 히드록실-치환된 알킬아민, 예컨대 디에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 트리스(히드록시메틸)-아미노메탄)과의 염, 또는 피페리딘 또는 모르폴린과 같은 염기와의 염을 포함하는 것으로 의도된다.

[0109] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 또한 "전구약물"을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 용어 "전구약물 에스테르" 및 용어 "전구약물 에테르" 둘 다를 포괄한다.

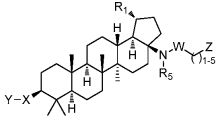
[0110] 상기 제시된 바와 같이, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물; 하기 화학식 II의 화합물; 및 하기 화학식 III의 화합물의 군으로부터 선택된 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)에 관한 것이다.

[0111] <화학식 I>



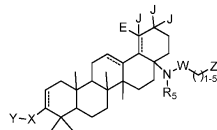
[0112]

[0113] <화학식 II>



[0114]

[0115] <화학식 III>



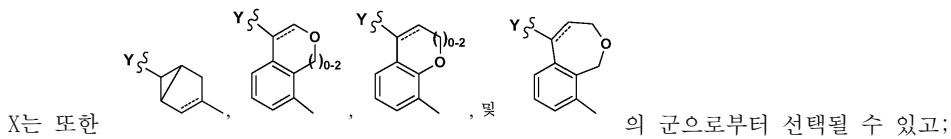
[0116]

[0117] 상기 식에서, R₁은 이소프로페닐 또는 이소프로필이고;

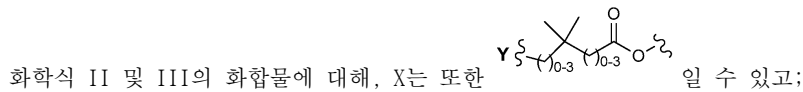
[0118] J 및 E는 각각 독립적으로 -H 또는 -CH₃이고, E는 이중 결합이 존재하는 경우에 부재하고;

[0119] X는 페닐, 헤테로아릴 고리, C₄₋₈ 시클로알킬, C₄₋₈ 시클로알케닐, C₄₋₉ 스피로시클로알킬, C₄₋₉ 스피로시클로알케닐, C₄₋₈ 옥사시클로알킬, C₄₋₈ 디옥사시클로알킬, C₆₋₈ 옥사시클로알케닐, C₆₋₈ 디옥사시클로알케닐, C₆ 시클로디알케닐, C₆ 옥사시클로디알케닐, C₆₋₉ 옥사스피로시클로알킬 및 C₆₋₉ 옥사스피로시클로알케닐 고리의 군으로부터 선택되고;

[0120]



[0121]



[0122]

여기서 X는 A로 치환되고, A는 -H, -할로, -히드록실, -C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₆ 알콕시, -C₁₋₆ 할로알킬, -NR₂R₂, -COOR₂, -C(O)NR₂R₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₂, -SO₂NR₂R₂, -C₁₋₆ 시클로알킬-COOR₂, -C₂₋₆ 알케닐-COOR₂, -C₂₋₆ 알키닐-COOR₂, -C₁₋₆ 알킬-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -비시클릭 헤테로아릴-COOR₂의 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원이고;

[0123]

Y는 -COOR₂, -C(O)NR₂SO₂R₃, -C(O)NHSO₂NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂, -C₃₋₆ 시클로알킬-COOR₂, -C₂₋₆ 알케닐-COOR₂, -C₂₋₆ 알키닐-COOR₂, -C₁₋₆ 알킬-COOR₂, -NHC(O)(CH₂)_n-COOR₂, -SO₂NR₂C(O)R₂, -테트라졸, 및 -CONHOH의 군으로부터 선택되고,

[0124]

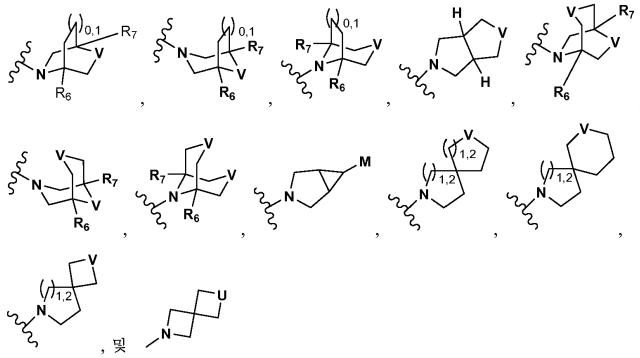
여기서 n=1-6이고;

[0125]

W는 -CH₂ 또는 -CO이고;

[0126]

Z는



[0127]

의 군으로부터 선택되고;

[0128]

V는 -CR₃R₉⁻, -SO₂⁻, -O⁻ 및 -NR₁₀⁻의 군으로부터 선택되고;

[0129]

U는 -CR₃R₉⁻, -SO₂⁻ 및 -NR₁₀⁻의 군으로부터 선택되고;

[0130]

M은 -CHR₃R₉, -SO₂R₄, -SO₂NR₃R₃, -OH 및 -NR₁₀R₁₁⁻의 군으로부터 선택되고;

[0131]

R₂는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 -아릴치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0132]

R₃은 -C₁₋₆ 알킬 또는 -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0133]

R₄는 -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₃₋₆ 시클로알킬, -아릴 및 -헤테로아릴의 군으로부터 선택되고;

[0134]

R₅는 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬 및 -C₁₋₆ 알킬-OH의 군으로부터 선택되고;

[0135]

R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -CO₂R₂, -CH₂OH, -CHF₂ 및 -CF₃의 군으로부터 선택되고;

[0136]

R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -SO₂R₃, -SO₂NR₂R₂ 또는 -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ 및 -NR₂CONR₂R₂의 군으로부터 선택되고;

[0137]

단 R₈ 및 R₉ 중 단지 1개만이 -OH, -NR₂R₂, -NR₂SO₂R₃, -NR₂COR₃ 및 -NR₂CONR₂R₂의 군으로부터 선택될 수 있고;

[0138]

R₁₀ 및 R₁₁은 각각 독립적으로 -H, -C₁₋₆ 알킬, -알킬치환된 C₁₋₆ 알킬, -C₁₋₃ 알킬아릴, C₁₋₃알킬헤테로아릴, -CO₂R₂ 및 -SO₂R₃의 군으로부터 선택되고;

[0139]

단 R₁₀ 및 R₁₁ 중 단지 1개만이 -CO₂R₂ 또는 -SO₂R₃의 군으로부터 선택될 수 있다.

[0140]

보다 바람직한 화합물은 화학식 I에 의해 포괄되는 것들을 포함한다. 이들 중, X가 페닐 고리인 것들이 보다 더 바람직하다. X가 페닐 고리이고, Y가 파라 위치에 있는 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다. X가 -C₄₋₈ 시클로알케닐인 화합물이 또한 바람직하다.

[0141]

A가 -H, -OH, -할로, -C₁₋₃ 알킬 및 -C₁₋₃ 알콕시의 군으로부터 선택된 1개 이상의 구성원인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하고, 여기서 -할로는 -Cl, -F 및 -Br의 군으로부터 선택되며, -F가 보다 바람직하다. 특정 실시양태에서, A가 -H인 것이 바람직하다.

[0142]

Y가 -COOR₂, 보다 바람직하게는 -COOH인 화학식 I의 화합물이 또한 바람직하다.

[0143]

R₅가 -H인 것이 또한 바람직하다.

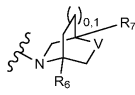
[0144]

또한, R₁₀이 -C₁₋₃ 알킬아릴인 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 알킬아릴은 알킬페닐이다. 보다 더 바람직

[0145]

하계는, 알킬페닐은 메틸페닐이다.

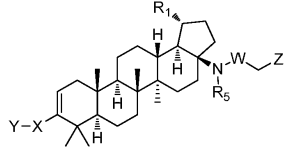
[0146]

Z가  인 것이 또한 바람직하고, R₆이 -H이고, R₇이 -H인 것이 보다 바람직하다. 바람직하게는, V는 -O-이다.

[0147]

본 발명의 또 다른 실시양태에서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 것이 바람직하다.

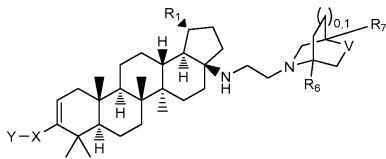
[0148]



[0149]

본 발명의 추가 실시양태에서, 화합물이 하기 화학식을 갖는 것이 바람직하다.

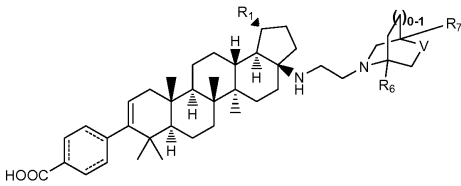
[0150]



[0151]

또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식을 가질 것이다.

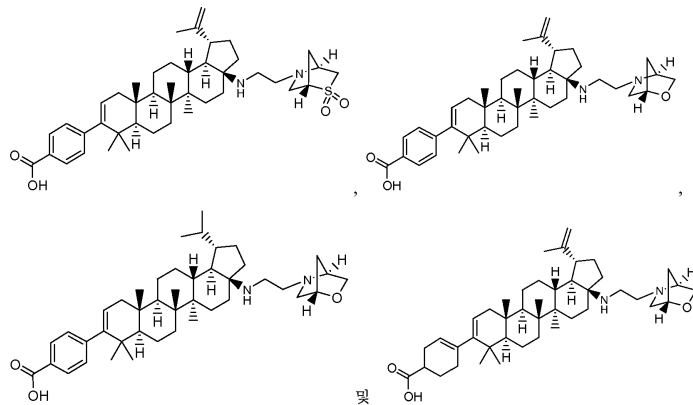
[0152]



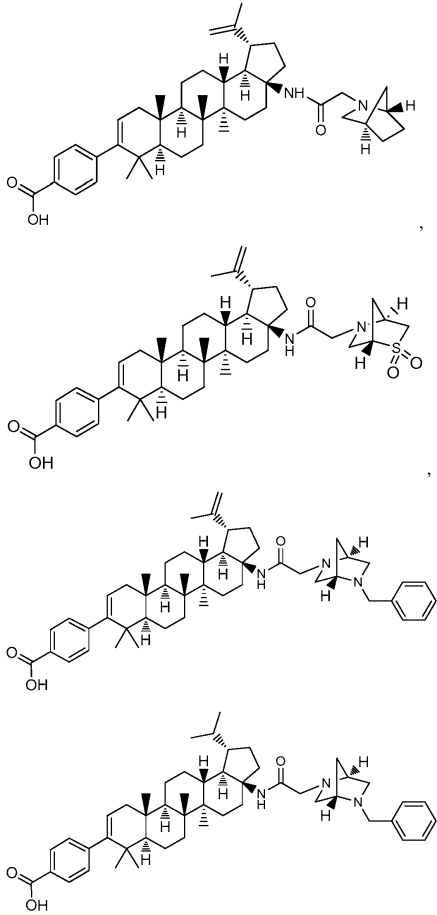
[0153]

본 발명의 일부로서 바람직한 다른 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)은 하기 화합물을 포함한다.

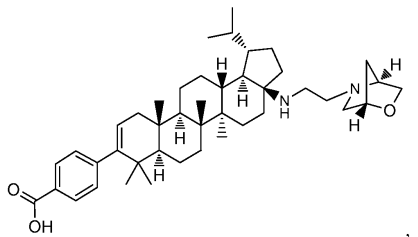
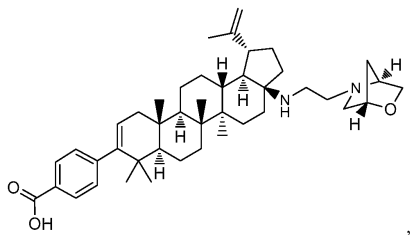
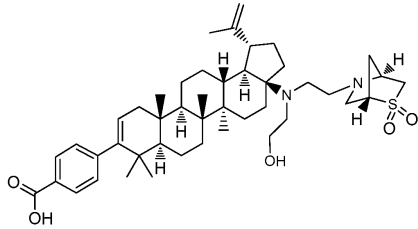
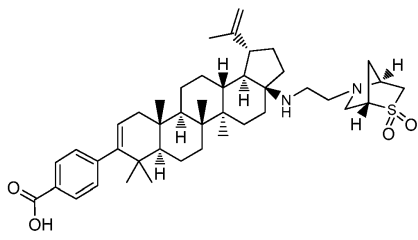
[0154]



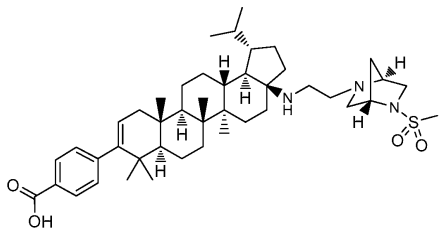
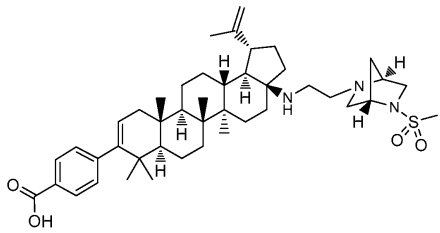
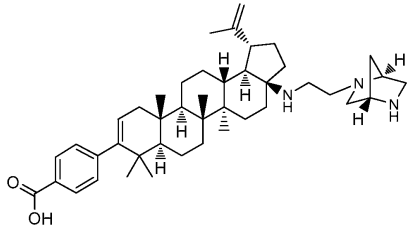
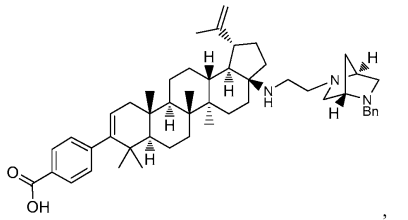
[0155] 하기 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)이 또한 바람직하다.



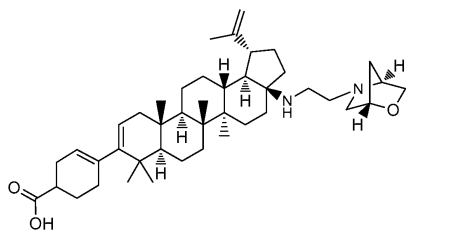
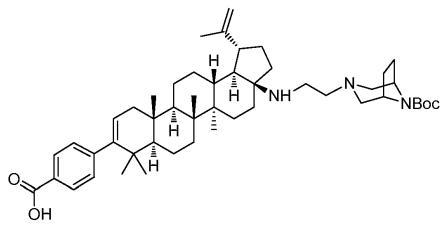
[0156]



[0157]



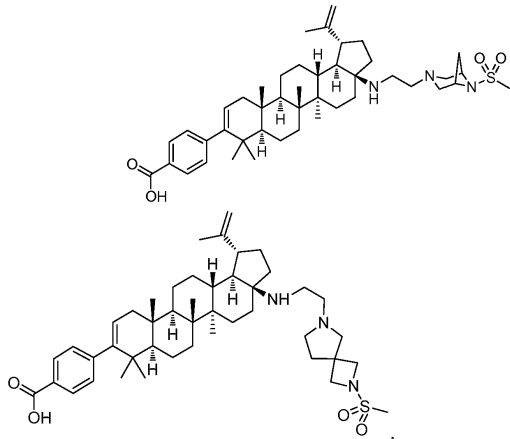
[0158]



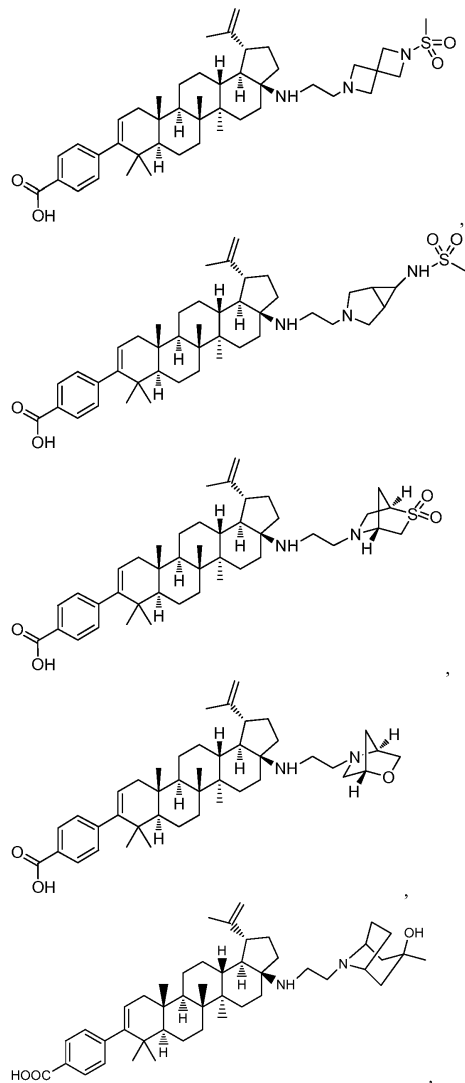
[0159]

[0160]

다른 바람직한 화합물 (그의 제약상 허용되는 염 포함)은 하기 화합물을 포함한다.

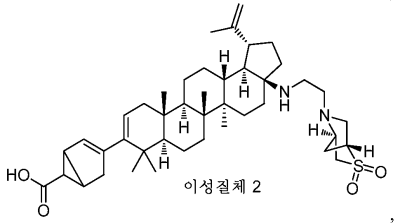
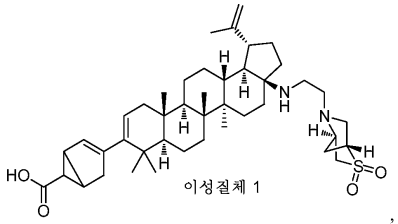
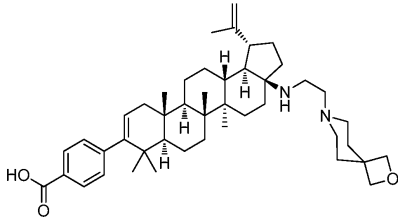
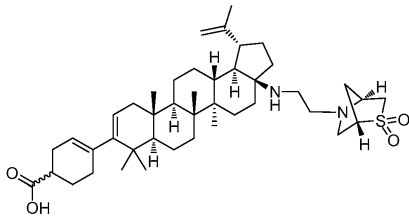


[0161]

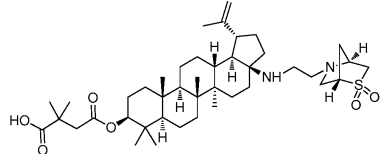
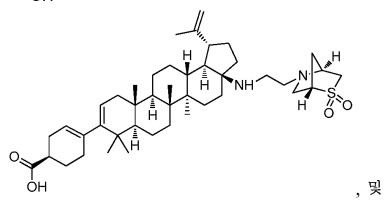
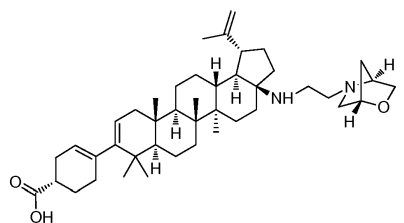
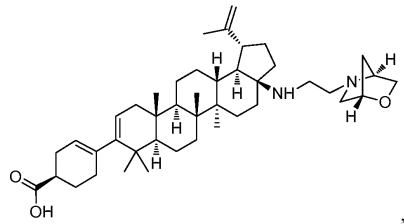
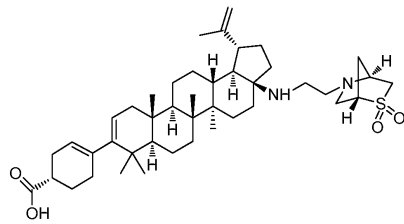
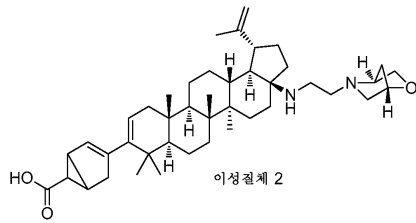
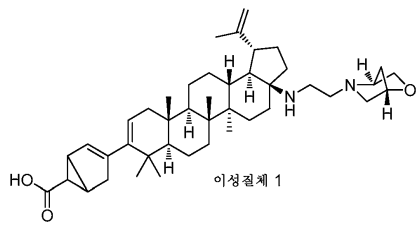


[0162]





[0163]



[0164]

[0165]

[0166]

상기 기재된 모든 다양한 실시양태에 따른 본 발명의 화합물은 경구로, 비경구로 (피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 기술 포함), 흡입 스프레이에 의해, 또는 직장으로, 및 다른 수단에 의해, 당업자에게 이용가능한 비-독성의 제약상 허용되는 담체, 부형제 및 희석제를 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 하나 이상의 아주반트가 또한 포함될 수 있다.

[0167]

따라서, 본 발명에 따라, 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염 및 AIDS를 치료하기 위한 치료 방법 및 제약 조성물이 추가로 제공된다. 치료는 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 항바이러스 유효량의 화학식 I, II 및/또는

III의 화합물 중 하나 이상을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "항바이러스 유효량"은, 의미 있는 환자 이익, 즉 HIV 감염의 억제를 특징으로 하는, 급성 상태의 억제, 개선 또는 치유를 나타내기에 충분한, 조성물 및 방법의 각각의 활성 성분의 총량을 의미한다. 단독으로 투여되는 개별 활성 성분에 적용되는 경우에, 상기 용어는 그 성분 단독의 양을 지칭한다. 조합에 적용되는 경우에, 상기 용어는, 조합하여 연속으로 또는 동시에 투여되는지에 관계없이, 치료 효과를 생성하는 활성 성분들의 합한 양을 지칭한다. 본원 및 특허청구범위에 사용된 용어 "치료하다, 치료하는, 치료"는 HIV 감염과 연관된 질환의 예방, 개선 또는 치유를 의미한다.

[0168] 본 발명의 제약 조성물은 경구로 투여가능한 현탁액 또는 정제; 뿐만 아니라 비강 스프레이, 멸균 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유성 현탁액 또는 좌제의 형태로 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제는 제약 조성물에 이용될 수 있고, 제약 제제 분야에서 이용되는 것들이다.

[0169] 현탁액으로서 경구로 투여되는 경우에, 이들 조성물은 제약 제제 분야에 전형적으로 공지된 기술에 따라 제조되고, 벌크를 부여하기 위한 미세결정질 셀룰로스, 현탁화제로서의 알긴산 또는 알긴산나트륨, 점도 증진제로서의 메틸셀룰로스, 및 당업계에 공지된 감미제/향미제를 함유할 수 있다. 즉시 방출 정제로서, 이들 조성물은 당업계에 공지된 미세결정질 셀룰로스, 인산이칼슘, 전분, 스테아르산마그네슘 및 락토스 및/또는 다른 부형제, 결합제, 연장제, 붕해제, 희석제 및 윤활제를 함유할 수 있다.

[0170] 주사가능한 용액 또는 현탁액은 공지된 기술에 따라, 적합한 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대 만니톨, 1,3-부탄디올, 물, 링거액 또는 등장성 염화나트륨 용액, 또는 적합한 분산화제 또는 습윤제 및 현탁화제, 예컨대 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 멸균 무자극성 고정 오일, 및 올레산을 비롯한 지방산을 사용하여 제제화될 수 있다.

[0171] 본원에 제시된 화합물은, 통상적으로 연장된 기간, 예컨대 수일, 수주, 수개월 또는 심지어 수년에 걸쳐, 인간에게 약 1 내지 100 mg/kg 체중의 투여량 범위의 분할 용량으로 경구 투여될 수 있다. 한 바람직한 투여량 범위는 경구로 약 1 내지 10 mg/kg 체중의 분할 용량이다. 또 다른 바람직한 투여량 범위는 약 1 내지 20 mg/kg 체중의 분할 용량이다. 그러나, 임의의 특정한 환자를 위한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 사용되는 구체적인 화합물의 활성, 그 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정한 상태의 중증도, 및 요법을 받는 숙주를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으며 이에 의존적일 것임이 이해될 것이다.

[0172] 또한, 본원에 제시된 화학식 I, II, 및/또는 III의 화합물과 AIDS의 치료에 유용한 하나 이상의 다른 작용제와의 조합이 본원에서 고려된다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물은 노출전 및/또는 노출후의 기간에 관계없이 유효량의 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제 또는 백신, 예컨대 하기 비제한적 표에 있는 것들과 조합하여 효과적으로 투여될 수 있다.

항바이러스제

약물 명칭	제조업체	적응증
097	헥스트(Hoechst)/ 바이엘(Bayer)	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 (RT) 억제제)
암프레나비르 141 W94 GW 141	글락소 웰컴 (Glaxo Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
아바카비르 (1592U89) GW 1592	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
아세만난	캐링턴 랩스 (Carrington Labs) (텍사스주 어빙)	ARC
아시클로비르	버로우즈 웰컴 (Burroughs Wellcome)	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-439	타녹스 바이오시스템즈 (Tanox Biosystems)	HIV 감염, AIDS, ARC
AD-519	타녹스 바이오시스템즈	HIV 감염, AIDS, ARC
아테포비르 디피복질 AL-721	길리아드 사이언시스 에티겐(Gilead Sciences Ethigen) (캘리포니아주 로스앤젤레스)	HIV 감염 ARC, PGL HIV 양성, AIDS
알파 인터페론	글락소 웰컴	카포시 육종, HIV, 레트로바이러스와의 조합

[0173]

안사마이신 LM 427	아드리아 레보러토리즈 (Adria Laboratories) (오하이오주 더블린) 에르바몬트(Erbamont) (코네티컷주 스탬포드)	ARC
pH 불안정성 알파 이상 인터페론을 중화시키는 항체	어드밴스드 바이오테라피 컨셉츠(Advanced Biotherapy Concepts) (메릴랜드주 록빌)	AIDS, ARC
AR177	아로넥스 팜 (Aronex Pharm)	HIV 감염, AIDS, ARC
베타-플루오로-ddA	국립 암 연구소	AIDS-연관 질환
BMS-234475 (CGP-61755)	브리스톨-마이�스 스쿼프/ 노파르티스(Novartis)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
CI-1012	워너-램버트 (Warner-Lambert)	HIV-1 감염
시도포비르	길리아드 사이언스	CMV 망막염, 헤르페스, 유허중바이러스
커들란 숄페이트	AJI 파마(AJI Pharma) USA	HIV 감염
시도메갈로바이러스 면역 글로빈	메드이뮤넨(MedImmune)	CMV 망막염
시도벤	신텍스(Syntex)	시력 위협
간시클로비르		CMV 말초 CMV 망막염
다루나비르	티보텍(Tibotec)- J & J	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

[0174]

텔라비리딘	파마시아-업존 (Pharmacia-Upjohn)	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
텍스트란 술페이트	우에노 파인 케미. 인드. 리미티드. (Ueno Fine Chem. Ind. Ltd.) (일본 오사카)	AIDS, ARC, HIV 양성 무증상
ddC 디데옥시시티딘	호프만-라 로슈 (Hoffman-La Roche)	HIV 감염, AIDS, ARC
ddI 디데옥시이노신	브리스톨-마이어스 스퀵	HIV 감염, AIDS, ARC; AZT/d4T 와의 조합
DMP-450	AVID (뉴저지주 캠펜)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
에파비렌즈 (DMP 266, 수스티바®) (-)-6-클로로-4-(S)- 시클로프로필에티닐- 4(S)-트리플루오로- 메틸-1,4-디히드로- 2H-3,1-벤조사진- 2-온, 스토크린	브리스톨 마이어스 스퀵	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 RT 억제제)
EL10	엘란 코포레이션, 피엘씨 (Elan Corp, PLC) (조지아주 케인스빌)	HIV 감염
에트라비린	티보텍/J & J	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
팜시클로비르	스미스 클라인 (Smith Kline)	대상 포진, 단순 헤르페스
GS 840	길리아드	HIV 감염, AIDS, ARC (역전사효소 억제제)

[0175]

HBV097	헥스트 마리온 루셀 (Hoechst Marion Roussel)	HIV 감염, AIDS, ARC (비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제)
히페리신	VIMRx 팜. (VIMRx Pharm.)	HIV 감염, AIDS, ARC
제조합 인간 인터페론 베타	트리톤 바이오사이언시스 (Triton Biosciences) (캘리포니아주 알메다)	AIDS, 카포시 육종, ARC
인터페론 알파-n3	인터페론 사이언시스 (Interferon Sciences)	ARC, AIDS
인디나비르	머크(Merck)	HIV 감염, AIDS, ARC, 무증상 HIV 양성, 또한 AZT/ddI/ddC 와의 조합
ISIS 2922	ISIS 파마슈티칼스 (ISIS Pharmaceuticals)	CMV 망막염
KNI-272	국립 암 연구소	HIV-연관 질환
라미부딘, 3TC	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC (역전사효소 억제제); 또한 AZT 와 함께
로부카비르	브리스톨-마이어스 스퀵	CMV 감염
넬피나비르	아구론 파마슈티칼스 (Agouron Pharmaceuticals)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

[0176]

네비라핀	베링거 잉겔하임 (Boehringer Ingelheim)	HIV 감염, AIDS, ARC (RT 억제제)
노바페론	노바페론 랩스, 인크. (Novaferon Labs, Inc.) (오하이오주 아크론)	HIV 억제제
웹티드 T 옥타웹티드 서열	페닌슐라 랩스 (Peninsula Labs) (캘리포니아주 벨몬트)	AIDS
트리소름 포스포노포르메이트	아스트라 콰. 프로덕츠, 인크.(Astra Pharm. Products, Inc.)	CMV 망막염, HIV 감염, 다른 CMV 감염
PNU-140690	파마시아 업존	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
프로부콜	비렉스(Vyrex)	HIV 감염, AIDS
RBC-CD4	셰필드 메드. 테크(Sheffield Med. Tech) (텍사스주 휴스턴)	HIV 감염, AIDS, ARC
리토나비르	에보트(Abbott)	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
사퀴나비르	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)
스타부딘; d4T 디데히드로테옥시- 티미딘	브리스톨-마이어스 스퀵	HIV 감염, AIDS, ARC
티프라나비르	베링거 잉겔하임	HIV 감염, AIDS, ARC (프로테아제 억제제)

[0177]

발라시클로비르	글락소 웰컴	생식기 HSV & CMV 감염
비라졸 리마비린	비라텍(Viratek)/ICN (캘리포니아주 코스타 메사)	무증상 HIV 양성, LAS, ARC
VX-478	버텍스(Vertex)	HIV 감염, AIDS, ARC
잘시타빈	호프만-라로슈	HIV 감염, AIDS, ARC, AZT 와 함께
지도부딘; AZT	글락소 웰컴	HIV 감염, AIDS, ARC, 카포시 육종, 다른 요법과의 조합
테노포비르 디소프록실, 푸마레이트 염 (비리어드®)	길리아드	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
엠티리바® (엠티리시타빈) (FTC)	길리아드	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
콤비비르®	GSK	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
아바카비르 숙시네이트 (또는 지아겐®)	GSK	HIV 감염, AIDS, (역전사효소 억제제)
레야타즈® (또는 아타자나비르)	브리스톨-마이어스 스퀵	HIV 감염, AIDS, 프로테아제 억제제
푸제온® (엔푸비르티드 또는 T-20)	로슈 / 트리메리스(Trimeris)	HIV 감염, AIDS, 바이러스 융합 억제제
렉시마® (또는 포삼프레나비르 칼슘)	GSK/버텍스	HIV 감염, AIDS, 바이러스 프로테아제 억제제

[0178]

셀젠트리 마라비록; (UK 427857)	화이자(Pfizer)	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
트리지비르®	GSK	HIV 감염 AIDs, (3중 약물 조합)
Sch-417690 (비크리비록)	쉐링-플라우 (Schering-Plough)	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
TAK-652	다케다(Takeda)	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
GSK 873140 (ONO-4128)	GSK/ONO	HIV 감염 AIDs, (CCR5 길항제, 개발 중)
인테그라제 억제제 MK-0518 랄테그라비르	머크	HIV 감염 AIDs
트루바다®	길리아드	테노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 (비리어드®) 및 엠트리바® (엠트리시타빈)의 조합
인테그라제 억제제 GS917/JTK-303 엘비테그라비르	길리아드/재팬 토바코(Japan Tobacco)	HIV 감염 AIDs 개발 중
삼중 약물 조합 아트리플라®	길리아드/브리스톨- 마이어스 스퀵	테노포비르 디소프록실 푸마레이트 염 (비리어드®), 엠트리바® (엠트리시타빈), 및 수스티바® (에파비렌즈)의 조합
페스티나비르® 4'-에티닐-d4T	온콜리스 바이오파마 (Oncolys BioPharma) BMS	HIV 감염 AIDs 개발 중

[0179]

CMX-157 뉴클레오티드 테노포비르의 지질 접합체	키메릭스(Chimerix)	HIV 감염 AIDs
GSK1349572 인테그라제 억제제	GSK	HIV 감염 AIDs
	면역조절제	
<i>약물 명칭</i>	<i>제조사</i>	<i>적응증</i>
AS-101	와이어쓰-에이어스트 (Wyeth-Ayerst)	AIDS
브로피리민	파마시아 업존	진행성 AIDS
아세만난	캐링턴 랩스, 인크. (텍사스주 어빙)	AIDS, ARC
CL246,738	와이어쓰 레달레 랩스(Lederle Labs)	AIDS, 카포시 육종
FP-21399	푸키 이뮤노팜 (Fuki ImmunoPharm)	CD4+ 세포와의 HIV 융합 차단
감마 인터페론	제넨테크(Genentech)	ARC, TNF (종양 괴사 인자)와의 조합
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	제네틱스 인스티튜트 (Genetics Institute) 산도즈(Sandoz)	AIDS
과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	헥스트-루셀 이뮤넥스(Immunex)	AIDS

[0180]

과립구 대식세포 콜로니 자극 인자	쉐링-플라우	AIDS, AZT 와의 조합
HIV 코어 입자 면역자극제	로러 (Rorer)	혈청반응양성 HIV
IL-2 인터류킨-2	세투스 (Cetus)	AIDS, AZT 와의 조합
IL-2 인터류킨-2	호프만-라로슈 이뮤넥스	AIDS, ARC, HIV, AZT 와의 조합
IL-2 인터류킨-2 (알테스류킨)	키론 (Chiron)	AIDS, CD4 세포 수에서의 증가
면역 글로블린 정맥내 (인간)	커터 바이올로지칼 (Cutter Biological) (캘리포니아주 버클리)	소아 AIDS, AZT 와의 조합
IMREG-1	임레그 (Imreg) (루이지애나주 뉴올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
IMREG-2	임레그 (루이지애나주 뉴올리언스)	AIDS, 카포시 육종, ARC, PGL
이뮤티올 디에틸 디티오 카르바메이트	메리유 인스티튜트 (Merieux Institute)	AIDS, ARC
알파-2 인터페론	쉐링 플라우	카포시 육종 AZT 와 함께, AIDS
메티오닌- 엔케팔린	TNI 파마슈티칼 (TNI Pharmaceutical) (일리노이주 시카고)	AIDS, ARC

[0181]

MTP-PE 뮤라밀-트리펩티드	시바-가이키 코포레이션 (Ciba-Geigy Corp.)	카포시 육종
과립구 콜로니 자극 인자	암젠(Amgen)	AIDS, AZT 와의 조합
레툼	이뮤 리스폰스 코포레이션(Immune Response Corp.)	면역요법제
rCD4 재조합 가용성 인간 CD4	제넨테크	AIDS, ARC
rCD4-IgG 하이브리드		AIDS, ARC
재조합 가용성 인간 CD4	비오젠(Biogen)	AIDS, ARC
인터페론 알파 2a	호프만-라 로슈	카포시 육종 AIDS, ARC, AZT 와의 조합
SK&F106528 가용성 T4	스미스 클라인	HIV 감염
티모펜틴	이뮤노바이올로지 리서치 인스티튜트(Immunobiology Research Institute) (뉴저지주 애난데일)	HIV 감염
중양 피사 인자; TNF	제넨테크	ARC, 감마 인터페론과의 조합

[0182]

항감염제

약물 명칭	제조업체	적응증
프리마퀸을 갖는 클린다마이신	파마시아 업존	PCP
플루코나졸	화이자	크립토코쿠스 수막염, 칸디다증
파스틸 니스타틴 파스틸	스쿼브 코포레이션 (Squibb Corp.)	경구 칸디다증의 방지
오르니달 에플로르니틴	머렐 다투(Merrell Dow)	PCP
펜타미딘 이세티오네이트 (IM & IV)	리포메드(LyphoMed) (일리노이주 로즈몬트)	PCP 치료
트리메토프림		항박테리아제
트리메토프림/술파		항박테리아제
피리트렉심	버로우스 웰컴	PCP 치료
흡입용 펜타미딘 이세티오네이트	피슨스 코포레이션 (Fisons Corporation)	PCP 예방
스피라마이신	롱-프랑(Rhone-Poulenc)	크립토스포리디움 설사
인트라코나졸- R51211	얀센-팜.(Janssen-Pharm.)	히스토플라스마증, 크립토코쿠스 수막염
트리메트렉세이트	위너-램버트	PCP

[0183]

다우노루비신	넥스타(NeXstar), 세쿠스(Sequus)	카포시 육종
제조함 인간 에리트로포이에틴	오르토 팜. 코포레이션. (Ortho Pharm. Corp.)	AZT 요법과 연관된 증중 빈혈
제조함 인간 성장 호르몬	세로노(Serono)	AIDS-관련 소모, 약액질
메게스트롤 아세테이트	브리스톨-마이어스 스쿼브	AIDS와 연관된 식욕부진의 치료
테스토스테론	알자(Alza), 스미스 클라인	AIDS-관련 소모
완전 경장 영양	노리치 이튼 파마슈티칼스(Norwich Eaton Pharmaceuticals)	AIDS 관련 설사 및 흡수장애

[0184]

[0185]

추가로, 본원에 제시된 개시내용의 화합물은 HIV 진입 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 HIV 진입 억제제의 예는 문헌 [DRUGS OF THE FUTURE 1999, 24(12), pp. 1355-1362; CELL, Vol. 9, pp. 243-246, Oct. 29,

1999; 및 DRUG DISCOVERY TODAY, Vol. 5, No. 5, May 2000, pp. 183-194, 및 Inhibitors of the entry of HIV into host cells, Meanwell, Nicholas A.; Kadow, John F. Current Opinion in Drug Discovery & Development (2003), 6(4), 451-461]에 논의되어 있다. 구체적으로, 상기 화합물은 CCR5 또는 CXCR4 보조수용체를 표적으로 하는 부착 억제제, 융합 억제제 및 케모카인 수용체 길항제와 조합하여 이용될 수 있다. HIV 부착 억제제는 또한 US 7,354,924 및 US 2005/0209246에 제시되어 있다.

[0186] 본 출원의 화합물과 AIDS 항바이러스제, 면역조절제, 항감염제, HIV 진입 억제제 또는 백신과의 조합의 범주는 상기 표에 있는 목록에 제한되지는 않고, 원칙적으로 AIDS의 치료에 유용한 임의의 제약 조성물과의 임의의 조합을 포함한다는 것이 이해될 것이다.

[0187] 바람직한 조합은 본 개시내용의 화합물 및 HIV 프로테아제의 억제제 및/또는 HIV 역전사효소의 비-뉴클레오시드 억제제를 사용한 동시 또는 교대 치료이다. 조합에서의 임의적인 제4 성분은 HIV 역전사효소의 뉴클레오시드 억제제, 예컨대 AZT, 3TC, ddC 또는 ddI이다. 바람직한 HIV 프로테아제의 억제제는 레아타즈® (활성 성분 아타자나비르)이다. 전형적으로 300 내지 600mg의 용량이 1일에 1회 투여된다. 이는 저용량의 리토나비르 (50 내지 500mg)와 공-투여될 수 있다. 또 다른 바람직한 HIV 프로테아제의 억제제는 칼레트라®이다. 또 다른 유용한 HIV 프로테아제의 억제제는, N-(2(R)-히드록시-1-(S)-인다닐)-2(R)-페닐메틸-4-(S)-히드록시-5-(1-(4-(3-피리딜-메틸)-2(S)-N'-(t-부틸카르복시아미도)-피페라지닐))-펜탄아미드 에탄올레이트의 술페이트 염이고 U.S. 5,413,999에 따라 합성되는 인디나비르이다. 인디나비르는 일반적으로 800 mg의 투여량으로 1일에 3회 투여된다. 다른 바람직한 프로테아제 억제제는 넬피나비르 및 리토나비르이다. 또 다른 바람직한 HIV 프로테아제의 억제제는 600 또는 1200 mg tid 투여량으로 투여되는 사퀴나비르이다. 바람직한 HIV 역전사효소의 비-뉴클레오시드 억제제는 에파비렌즈를 포함한다. 이들 조합은 HIV 감염의 확산 및 정도를 제한하는 것에 대해 예상치 못한 효과를 가질 수 있다. 바람직한 조합은 하기 (1) 인디나비르와 에파비렌즈, 및 임의로 AZT 및/또는 3TC 및/또는 ddI 및/또는 ddC; (2) 인디나비르, 및 AZT 및/또는 ddI 및/또는 ddC 및/또는 3TC 중 임의의 것, 특히 인디나비르 및 AZT 및 3TC; (3) 스타부딘 및 3TC 및/또는 지도부딘; (4) 테노포비르 디스포록실 푸마레이트 염 및 엠트리시타빈과의 조합을 포함한다.

[0188] 이러한 조합에서 본 발명의 화합물 및 다른 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 한 성분은 다른 작용제(들)의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

[0189] 일반 화학 (합성 방법)

[0190] 본 발명은 화학식 I, II, 및 III의 화합물, 그의 제약 제제, 및 HIV 감염을 앓고 있거나 또는 이에 걸리기 쉬운 환자에서의 그의 용도를 포함한다. 화학식 I, II, 및 III의 화합물은 또한 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 화학식 I, II, 및 III의 화합물 및 그의 합성에 유용한 중간체를 구성하는 일반적 절차는 하기 반응식 (약어 이후)에 기재되어 있다.

[0191] 약어

[0192] 하기 약어 (이들 중 대부분은 당업자에게 널리 공지되어 있는 통상적인 약어임) 중 하나 이상이 본 개시내용 및 실시예의 기재 전반에 사용될 수 있다:

[0193] Bz₂O = 벤조산 무수물

[0194] TBTU = 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트

[0195] HATU = 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 메탄아미늄

[0196] DCE = 디클로로에탄

[0197] DCM = 디클로로메탄

[0198] CDI = 카르보닐 디이미다졸

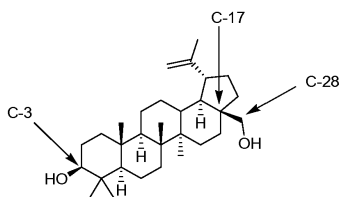
[0199] 정제용 HPLC = 정제용 고성능 액체 크로마토그래피

[0200] rt = 실온

[0201] DIPEA = 디이소프로필에틸아민

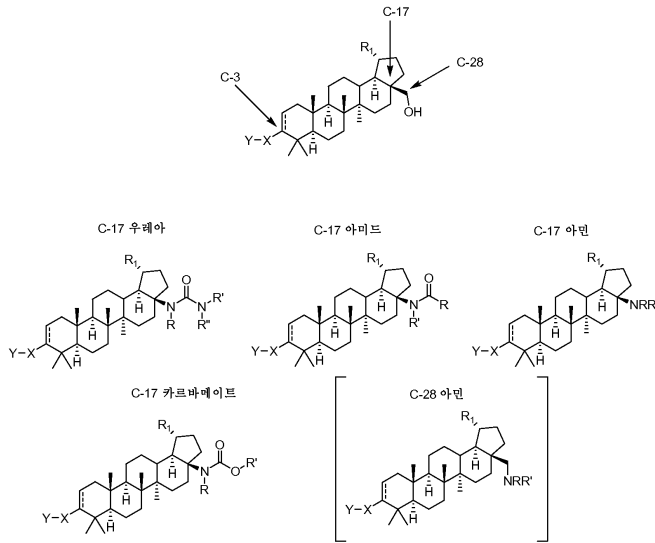
[0202] DMAP = 4-디메틸아미노피리딘

- [0203] DMSO = 디메틸설폭사이드
- [0204] THF = 테트라히드로푸란
- [0205] KHMDS = 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
- [0206] min = 분
- [0207] h = 시간
- [0208] sat. = 포화
- [0209] TEA = 트리에틸아민
- [0210] EtOAc = 에틸 아세테이트
- [0211] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0212] PCC = 피리디늄 클로로크로메이트
- [0213] TLC = 박층 크로마토그래피
- [0214] Tf_2NPh = (트리플루오로메틸설포닐)메탄술폰아미드
- [0215] 디옥산 = 1,4-디옥산
- [0216] PG = 보호기
- [0217] atm = 대기압
- [0218] mol = 몰
- [0219] mmol = 밀리몰
- [0220] mg = 밀리그램
- [0221] μg = 마이크로그램
- [0222] μl = 마이크로리터
- [0223] μm = 마이크로리터
- [0224] mm = 밀리미터
- [0225] HOAc = 아세트산
- [0226] MeOH = 메탄올
- [0227] DMF = N,N-디메틸포름아미드
- [0228] TBAF = 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0229] TBDMSCl = tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0230] 용어 "C-3" 및 "C-28"은 IUPAC 규칙에 따라 넘버링된 트리테르펜 코어의 특정 위치 (예시적 트리테르펜: 베틀린에 대해 하기 도시된 위치)를 지칭한다.



[0231]

[0232] 동일한 넘버링이 반응식 및 방법의 일반적 설명에서 화합물 시리즈를 지칭하는 경우에 유지된다.

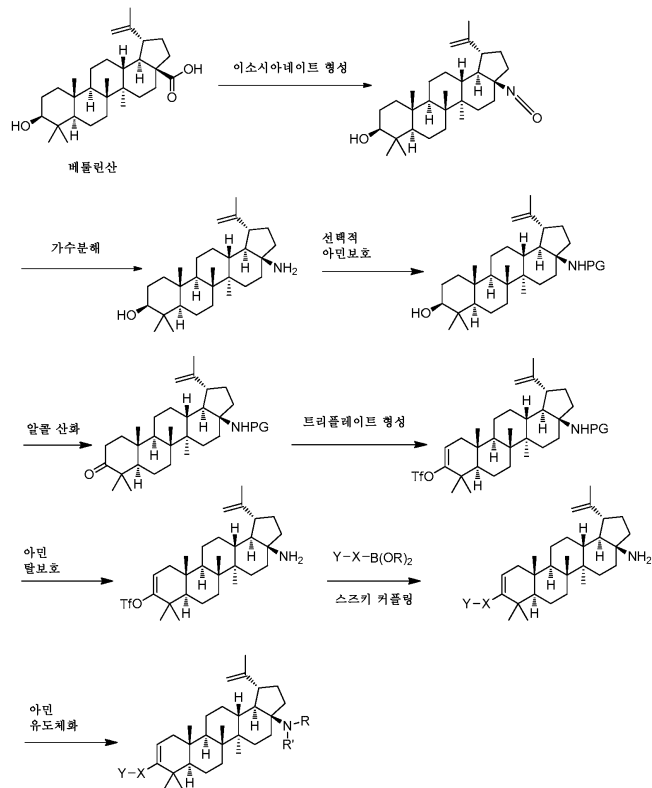


[0233]
[0234] 화학식 I, II, 및 III의 화합물의 제조 일반 화학 반응식:

[0235] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식에 기재된 화학에 의해 상업적으로 입수가능한 (알드리치(Aldrich), 기타) 베틀린산으로부터 제조될 수 있다. 화학식 II, 및 III의 화합물은 그 후에 기재된다.

[0236] 일반적 반응식은 다음과 같이 제시된다:

[0237] <반응식 1>

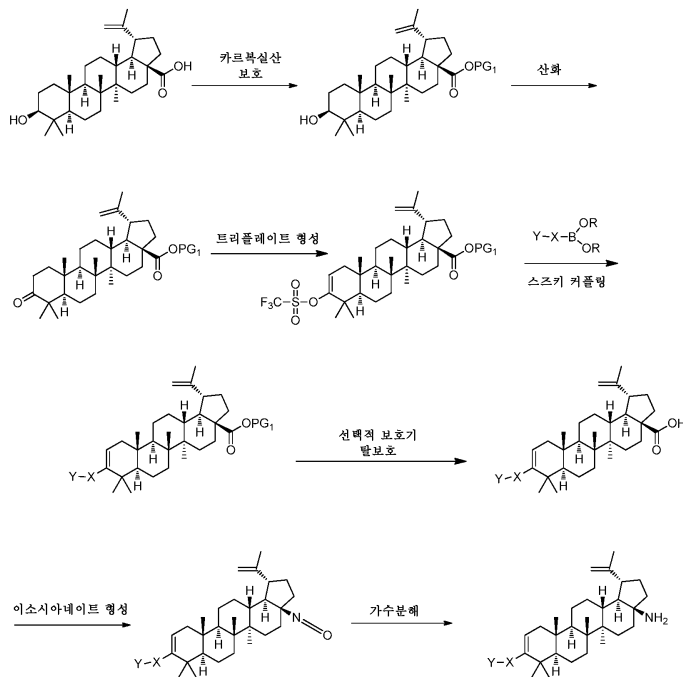


[0238]
[0239] 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 기재된 바와 같이 베틀린산으로부터 제조될 수 있다. 베틀린산의 쿠르티우스 재배열은 C-3 히드록실 기의 보호 없이 C-17 이소시아네이트가 되도록 달성될 수 있으며, 이의 가수분해에 따라 C-17 아민을 제공한다. C-17 아민을 아민 보호기 (즉, F-moc, Boc)를 사용하여 선택적으로 보호하여, 이어서

표준 조건 (즉, PCC, 데스-마르틴(Dess-Martin) 시약 등) 하에 C-3 히드록시 기의 케톤으로의 산화를 수행한다. Boc 보호된 C-17 아민의 경우에, C-17 아민의 단리 없이 물 대신에 tert-부탄올을 사용하여 쿼티우스 재배열을 켄칭함으로써 이를 이소시아네이트로부터 직접적으로 수득하는 것이 가능하다. 케톤의 그의 트리플레이트로의 전환은 당업자에게 공지된 방법에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 아미노 기에서의 보호기를 제거하여 C-17 비치환된 아민을 생성한다. C-3 모이어티의 삽입은 트리플레이트의 상기 기재된 바와 같은 상응하는 보론산 또는 에스테르와의 스즈키 커플링을 통해 달성된다. 대안적으로, 상응하는 보론산과의 트리플레이트 커플링은 C-17 아민의 탈보호 전에 수행될 수 있다. 탈보호되면, C-17 아미노 기는 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 알킬화, 환원성 아미노화, 아실화 등에 의해 추가로 유도체화될 수 있다. 여러 이들 방법은 하기 반응식 (반응식 3-7)에 기재되어 있다. 일부 경우에, 관능화될 수 있는 임의의 관능기에서 보호기 (즉, Y가 COOH인 경우에, 이 마지막 단계까지 상응하는 에스테르 COOR로서 항상 차폐됨)를 제거하는 추가의 단계가 필요하다.

[0240]

<반응식 2>



[0241]

[0242]

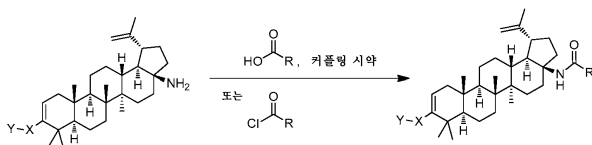
대안적으로, 주요 중간체 C-17 1급 아민을 반응식 2에 기재된 바와 같이 베티린산으로부터 제조할 수 있다. 베티린산에 존재하는 카르복실산을 적합한 보호기로 보호한다. C-3 히드록실 기를 표준 산화 (즉, PCC, 데스-마르틴)시켜 C-3 케톤을 제조하고, 이어서 이를 당업자에게 공지된 조건을 이용하여 트리플레이트로 전환시킨다. 보론산 유도체와 팔라듐-촉매화 교차 커플링 (스탄난을 사용하는 스틸(Stille) 커플링이 또한 이용될 수 있음)시켜 상응하는 C-3-변형 베티린산 유도체를 수득한다. 이어서, C-28 카르복실산 에스테르를 선택적으로 탈보호시키고, 쿼티우스 재배열 조건에 적용하여 C-17 1급 아민을 수득한다. 이 반응은 반응식 2에 나타난 바와 같이, 하나의 단일 단계로 또는 이소시아네이트 중간체의 단리를 통해 단계적으로 수행될 수 있다.

[0243]

C-17 1급 아민은 당업자에게 공지되어 있는 표준 방법을 사용하여 추가로 변형될 수 있다. 일부 예는 하기 반응식에 제시된다.

[0244]

<반응식 3>



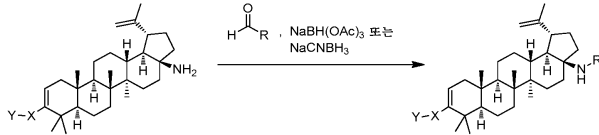
[0245]

[0246]

적절한 커플링 시약, 예컨대 HATU, DCC 및 당업자에게 공지된 기타의 존재 하에 염기, 예컨대 휘니그(Hunig) 염기, TEA 등의 존재 하에 적절한 용매 (DCM, THF, DMF 등) 중에서 카르복실산을 C-17 1급 아민과 반응시킴으로써

C-17 아미드를 제조할 수 있다. 카르복실산 에스테르를 가수분해하여 벤조산을 수득한다. 대안적으로, 일부 아미드는 C-17 1급 아민을 산 대신에 상응하는 카르복실산 클로라이드 시약으로 처리함으로써 제조할 수 있다. 유사하게, 술폰아민 및 술폰아미드는 술폰닐 클로라이드를 술폰닐화제로서 사용하여 C-17 1급 아민으로부터 제조할 수 있다.

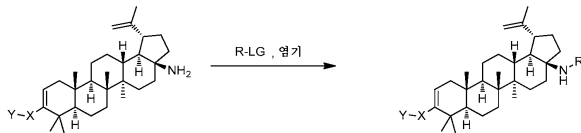
[0247] <반응식 4>



[0248]

[0249] C-17 1급 아민을 용매, 예컨대 THF, 1,4-디옥산, DCE 또는 DCM 중에서 AcOH/NaOAc 또는 Ti(OPr)₄의 존재 하에 환원성 아미노화 조건 (예를 들어, NaBH(OAc)₃) 하에 알데히드로 처리하여 C-17 2급 아민을 수득할 수 있다.

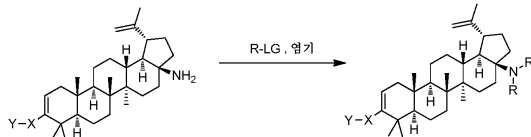
[0250] <반응식 5>



[0251]

[0252] 일부 C-17 아민은 C-17 1급 아민을 염기의 존재 하에 알킬화제 (R-LG) (여기서, LG는 이탈기, 예컨대 비제한적으로 Br, Cl, I, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트임)로 알킬화함으로써 제조할 수 있다. 일부 경우에 가열이 필요할 수 있다. 카르복실산 에스테르를 가수분해하여 벤조산 생성물을 생성한다.

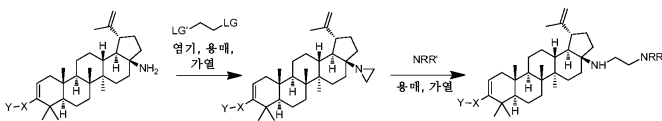
[0253] <반응식 6>



[0254]

[0255] 일부 경우에, 반응 시간을 연장하고 반응 혼합물을 가열함으로써, 디알킬화 생성물을 또한 형성할 수 있다.

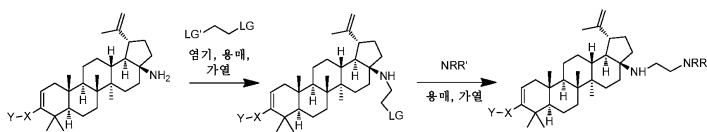
[0256] <반응식 7>



[0257]

[0258] 대안적으로, C-17 아민을 가열 하에 염기 및 1,2-이치환된 에탄 (여기서, 치환기는 이탈기, 예컨대 Br, Cl, I, TsO 등임)으로의 처리를 통해 그의 아지리딘으로 전환시킬 수 있다. 아민을 사용한 아지리딘의 추가의 개환으로 상응하는 치환된 C-17 아민을 수득한다.

[0259] <반응식 8>



[0260]

[0261] C-17 아민을 또한 반응식 8에 나타난 바와 같이 1,2-이치환된 에탄을 사용하여 모노 알킬화시킬 수 있다. 측쇄의 남아있는 이탈기를 아민으로 대체하여 상응하는 C-17 아민-에틸-아민을 수득할 수 있다.

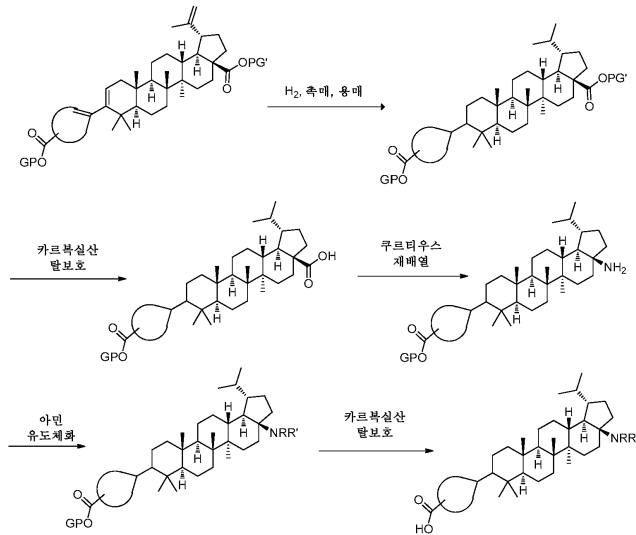
[0262] 치환기 R, R' 및 R''는 관능기 (즉, COOH, COOR, OH, NHR)를 함유할 수 있고, 이는 당업자에게 공지되어 있는 방

법에 의해 추가로 변형될 수 있다. 변형은 관능기의 특성에 따라 카르복실산의 최종 탈보호가 수행되기 전에 또는 후에 수행될 수 있다.

[0263] 대안적으로, C-17 2급 아민은 상기 기재된 방법 중 일부 또는 당업자에게 공지된 다른 표준 방법을 사용하여 추가로 변형될 수 있다 (즉, 알킬화, 아실화, 술폰닐화 등).

[0264] 화학식 II의 화합물은 반응식 9 및 10에 제시된 바와 같이 이중 결합의 포화로 이루어진 하나의 별도의 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기재된 화학 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

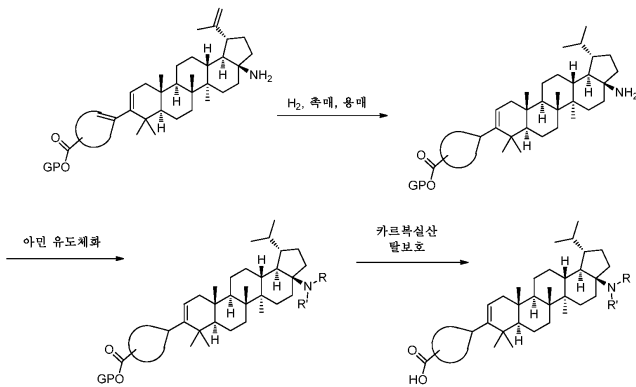
[0265] <반응식 9>



[0266]

[0267] 대안적으로, 올레핀의 수소화는 반응식 10에 제시된 바와 같이 A-고리 불포화를 보존하도록 제어될 수 있다.

[0268] <반응식 10>



[0269]

[0270] 화학식 III의 화합물은 베틀린산 대신에 올레아놀산 또는 우르솔산을 출발 물질로서 사용하여 화학식 I 및 II의 화합물에 대해 상기 기재된 동일한 방식으로 제조할 수 있다.

[0271] 실시예

[0272] 하기 실시예는 상기 일반적으로 기재된 바와 같은 화학식 I, II 및 III의 화합물의 전형적인 합성을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로도 본 개시내용을 제한하도록 의도되지 않는다. 시약 및 출발 물질은 당업자에게 용이하게 입수가 가능하다.

[0273] 화학

[0274] 선택된 실시예의 전형적 절차 및 특성화:

[0275] 달리 언급되지 않는 한, 용매 및 시약은 상업적 공급원으로부터 입수한 그대로 직접 사용하였고, 반응은 질소

분위기 하에 수행하였다. 플래쉬 크로마토그래피는 실리카 겔 60 (0.040-0.063 입자 크기; EM 사이언스(EM Science) 공급) 상에서 수행하였다. ¹H NMR 스펙트럼은 500 MHz에서 브루커(Bruker) DRX-500f (또는 언급된 바와 같이 브루커 AV 400 MHz, 300 MHz에서 브루커 DPX-300B 또는 베리안 제미니(Varian Gemini) 300) 상에 기록하였다. 화학적 이동은 δ TMS = 0에 대한 δ 스케일에서 ppm으로 보고하였다. 하기 내부 참조를 하기 용매 중 잔류 양성자에 대해 사용하였다: CDCl₃ (δ_H 7.26), CD₃OD (δ_H 3.30), 아세트산-d₄ (아세트산 d₄) (δ_H 11.6, 2.07), DMSO 믹스 또는 DMSO-D₆-CDCl₃ (δ_H 2.50 및 8.25) (비 75%:25%), 및 DMSO-D₆ (δ_H 2.50). 표준 두문자어를 사용하여 다중도 패턴을 기재하였다: s (단일선), br.s (넓은 단일선), d (이중선), t (삼중선), q (사중선), m (다중선), b (넓음), app (명백함). 커플링 상수 (J)는 헤르츠 단위이다. 모든 액체 크로마토그래피 (LC) 데이터는 전기분무 방식의 LC를 위한 마이크로매스 플랫폼(Micromass Platform)을 사용하여 결정된 질량 분광측정법 (MS) 데이터와 함께 SPD-10AV UV-Vis 검출기를 사용하여 시마즈(Shimadzu) LC-10AS 액체 크로마토그래프 상에 기록하였다.

- [0276] LC/MS 방법
- [0277] 방법 1
- [0278] 출발%B = 0, 최종%B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100%B에서 유지
- [0279] 유량 = 4 mL/분
- [0280] 파장 = 220 nm
- [0281] 용매 A = 95% 물, 5% 메탄올, 10 mM 아세트산암모늄
- [0282] 용매 B = 5% 물, 95% 메탄올, 10 mM 아세트산암모늄
- [0283] 칼럼 = 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18, 5 μm, 3.0 x 50 mm
- [0284] 방법 2
- [0285] 출발%B = 0, 최종%B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100%B에서 유지
- [0286] 유량 = 1 mL/분
- [0287] 파장 = 220 nm
- [0288] 용매 A = 95% 물, 5% 아세트니트릴, 10 mM 아세트산암모늄
- [0289] 용매 B = 5% 물, 95% 아세트니트릴, 10 mM 아세트산암모늄
- [0290] 칼럼 = 페노메넥스 루나 C18, 3 μm, 2.0 x 30 mm
- [0291] 방법 3
- [0292] 출발%B = 0, 최종%B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100%B에서 유지
- [0293] 유량 = 1 mL/분
- [0294] 파장 = 220 nm
- [0295] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0296] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0297] 칼럼 = 페노메넥스 루나 C18, 3 μm, 2.0 x 30 mm
- [0298] 방법 4
- [0299] 출발%B = 0, 최종%B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100%B에서 유지
- [0300] 유량 = 0.8 mL/분
- [0301] 파장 = 220 nm
- [0302] 용매 A = 90% 물, 10% 아세트니트릴, 0.1% TFA

- [0303] 용매 B = 10% 물, 90% 아세트니트릴, 0.1% TFA
- [0304] 칼럼 = 페노메넥스 루나 C18, 3 μ m, 2.0 x 50 mm
- [0305] 방법 5
- [0306] 출발%B = 0, 최종%B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100%B에서 유지
- [0307] 유량 = 1 mL/분
- [0308] 파장 = 220 nm
- [0309] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0310] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0311] 칼럼 = 페노메넥스 루나 C18, 3 μ m, 2.0 x 30 mm
- [0312] 방법 6
- [0313] 출발%B = 20, 최종%B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100%B에서 유지
- [0314] 유량 = 0.8 mL/분
- [0315] 파장 = 220 nm
- [0316] 용매 A = 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA
- [0317] 용매 B = 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA
- [0318] 칼럼 = 엑스브리지 페닐(Xbridge Phenyl), 2.5 μ m, 2.1 x 50 mm
- [0319] 방법 7
- [0320] 출발 % B = 20, 최종 % B = 100 (2분 구배에 걸쳐), 100% B에서 유지
- [0321] 유량 = 1 ml/분
- [0322] 파장 = 220
- [0323] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA
- [0324] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA
- [0325] 칼럼 1 = (1) 페노메넥스-루나 2.0 X 30mm 3 μ m.
- [0326] 방법 8
- [0327] 출발 % B = 30, 최종 % B = 100 (4분 구배에 걸쳐), 100% B에서 유지
- [0328] 유량 = .8 ml/분
- [0329] 파장 = 220
- [0330] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA
- [0331] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA
- [0332] 칼럼 2 = (2) 페노메넥스-루나 2.0 X 50mm 3 μ m
- [0333] 방법 9
- [0334] 출발 % B = 40, 최종 % B = 100 (4분 구배에 걸쳐), 100% B에서 유지
- [0335] 유량 = .8 ml/분
- [0336] 파장 = 220
- [0337] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA
- [0338] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA

- [0339] 칼럼 2 = (2) 페노메닉스-루나 2.0 X 50mm 3 μm
- [0340] 정제용 HPLC 방법
- [0341] 정제용 HPLC 방법 1
- [0342] 출발 % B = 20, 최종 % B = 100 (8분 구배에 걸쳐), 100% B에서 10분 동안 유지
- [0343] 유량 = 50 mL/분
- [0344] 파장 = 220
- [0345] 용매 A = 5 % ACN: 95% 물 : 10mM 아세트산암모늄
- [0346] 용매 B = 95 % ACN: 5% 물 : 10mM 아세트산암모늄
- [0347] 칼럼 = 워터스 선파이어(Waters Sunfire) C18, 5 μm, 30 x 150 mm
- [0348] 정제용 HPLC 방법 2
- [0349] 출발 %B = 20% B에서 100%B까지 (8분에 걸쳐), 100%B에서 10분 동안 유지
- [0350] 유량 = 50 mL/분
- [0351] 파장 = 220
- [0352] 용매 A= 90% H₂O + 10% MeCN + 0.1%TFA
- [0353] 용매 B = 10% H₂O + 90% MeCN + 0.1%TFA
- [0354] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μm, 30 x 50 mm
- [0355] 정제용 HPLC 방법 3
- [0356] 출발 % B = 20, 최종 % B = 100 (10분 구배에 걸쳐), 100% B에서 15분 동안 유지
- [0357] 유량 = 50 mL/분
- [0358] 파장 = 220
- [0359] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA
- [0360] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA
- [0361] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μm, 30 x 150 mm
- [0362] 정제용 HPLC 방법 4
- [0363] 출발 % B = 15, 최종 % B = 100 (10분 구배에 걸쳐), 100% B에서 4분 동안 유지
- [0364] 유량 = 50 mL/분
- [0365] 파장 = 220
- [0366] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA
- [0367] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA
- [0368] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μm, 30 x 150 mm
- [0369] 정제용 HPLC 방법 5
- [0370] 출발 % B = 20, 최종 % B = 100 (15분 구배에 걸쳐), 100% B에서 5분 동안 유지
- [0371] 유량 = 50 mL/분
- [0372] 파장 = 220
- [0373] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA

- [0374] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA
- [0375] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μ m, 30 x 150 mm
- [0376] 정제용 HPLC 방법 6
- [0377] 출발 % B = 20, 최종 % B = 100 (15분 구배에 걸쳐), 100% B에서 10분 동안 유지
- [0378] 유량 = 50 mL/분
- [0379] 파장 = 220
- [0380] 용매 A = 90% 물 -10% 아세트니트릴-0.1% TFA
- [0381] 용매 B = 10% 물 -90% 아세트니트릴-0.1% TFA
- [0382] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μ m, 30 x 150 mm
- [0383] 정제용 HPLC 방법 7
- [0384] 출발 % B = 0, 최종 % B = 100 (15분 구배에 걸쳐), 100% B에서 4분 동안 유지
- [0385] 유량 = 50 mL/분
- [0386] 파장 = 220
- [0387] 용매 A = 90% 물 -10% 메탄올-0.1% TFA
- [0388] 용매 B = 10% 물 -90% 메탄올-0.1% TFA
- [0389] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μ m, 30 x 150 mm
- [0390] 정제용 HPLC 방법 8
- [0391] 출발 %B = 25, 최종 %B = 100 (15분 구배에 걸쳐), 100% B에서 유지
- [0392] 유량 = 40 mL/분
- [0393] 파장 = 220
- [0394] 용매 A = 10% MeCN - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0395] 용매 B = 90% MeCN - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0396] 칼럼 = 워터스 선파이어 30x100 mm S5
- [0397] 정제용 HPLC 방법 9
- [0398] 출발 %B = 20, 최종 %B = 80 (20분 구배에 걸쳐), 80% B에서 유지
- [0399] 유량 = 40 mL/분
- [0400] 용매 A = 10% ACN - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0401] 용매 B = 90% ACN - 10% H₂O - 0.1% TFA
- [0402] 칼럼 = 워터스 선파이어 30x100 mm S5
- [0403] 정제용 HPLC 방법 10
- [0404] 출발 %B = 20, 최종 %B = 75 (25분 구배에 걸쳐), 75% B에서 유지
- [0405] 유량 = 40 mL/분
- [0406] 용매 A = 10% ACN - 90% H₂O - 0.1% TFA
- [0407] 용매 B = 90% ACN - 10% H₂O - 0.1% TFA

- [0408] 칼럼 = 워터스 선파이어 30x100 mm S5
- [0409] 정제용 HPLC 방법 11
- [0410] 출발 %B = 10, 최종 %B = 100 (10분 구배에 걸쳐), 100% B에서 5분 동안 유지
- [0411] 유량 = 25 mL/분
- [0412] 용매 A = 5% ACN - 95% H₂O -10mM 아세트산암모늄
- [0413] 용매 B = 95% ACN - 5% H₂O - 10mM 아세트산암모늄
- [0414] 칼럼 = 엑스-브리지 OBD 정제용 쉴드(shield) RP18 19x100 mm 5 μm
- [0415] 정제용 HPLC 방법 12
- [0416] 출발 % B = 10, 최종 % B = 100 (10분 구배 시간에 걸쳐)
- [0417] 유량 = 40 mL/분
- [0418] 파장 = 220
- [0419] 용매 A = 10% 아세토니트릴 - 90% H₂O(0.1% TFA)
- [0420] 용매 B = 90% 아세토니트릴 - 10% H₂O(0.1% TFA)
- [0421] 칼럼 = 워터스-선파이어 30 X 100 mm S5
- [0422] 정제용 HPLC 방법 13
- [0423] 출발 % B = 0, 최종 % B = 100 (15분 구배에 걸쳐), 100% B에서 4분 동안 유지
- [0424] 유량 = 50 ml/분
- [0425] 파장 = 220
- [0426] 용매 A = 90% 물 -10% ACN-0.1% TFA
- [0427] 용매 B = 10% 물 -90% ACN-0.1% TFA
- [0428] 칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μm, 30 x 150
- [0429] 정제용 HPLC 방법 14
- [0430] 출발 % B = 15, 최종 % B = 100 (10분 구배에 걸쳐), 100% B에서 4분 동안 유지
- [0431] 유량 = 50 ml/분
- [0432] 파장 = 220
- [0433] 용매 쌍 = 물 - MeOH-중탄산암모늄
- [0434] 용매 A = 95% 물 -5% MeOH-10 mm 중탄산암모늄
- [0435] 용매 B = 5% 물 -95% MeOH-10 mm 중탄산암모늄
- [0436] 칼럼 = 엑스브리지 페닐 C18, 5 μm, 30 x 100 mm
- [0437] 정제용-HPLC 방법 15
- [0438] 출발 % B = 30, 최종 % B = 100 (12분 구배에 걸쳐), 100% B에서 6분 동안 유지
- [0439] 유량 = 50 mL/분
- [0440] 파장 = 220
- [0441] 용매 A = 10 % ACN: 90% 물 : 0.1% TFA
- [0442] 용매 B = 90 % ACN: 10% 물 : 0.1% TFA

[0443]

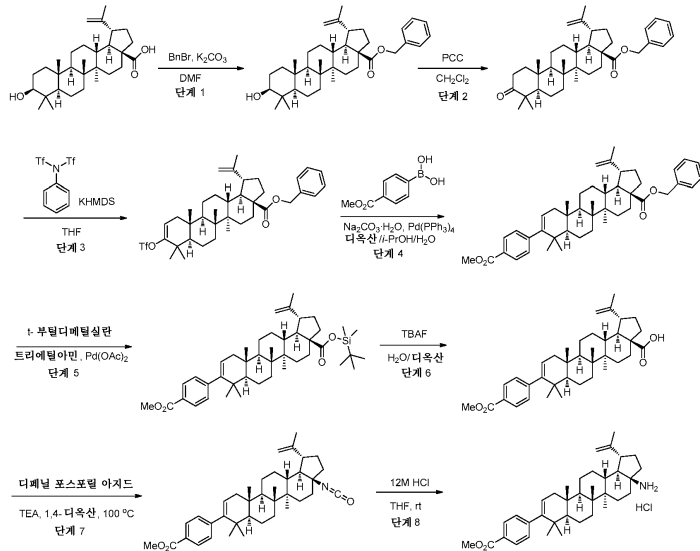
칼럼 = 워터스 선파이어 C18, 5 μm, 30 x 150 mm

[0444]

화합물의 제조

[0445]

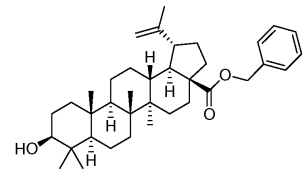
메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



[0446]

[0447]

단계 1. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조.



[0448]

[0449]

DMF (150 mL) 중 베틀린산 (12 g, 26.3 mmol) 및 탄산칼륨 (7.26 g, 52.6 mmol)의 현탁액에 벤질 브로마이드 (3.28 mL, 27.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 3.5시간 동안 가열한 다음, 이것을 실온으로 냉각시켰다. 냉각시키자 고체가 침전되기 시작하였다. 혼합물을 물 200 mL로 희석하고, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하여 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (13.92 g, 97 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

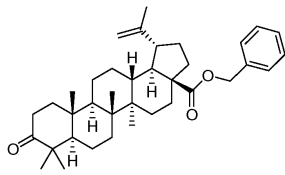
¹H

NMR (500 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 7.39-7.28 (m, 5 H), 5.16-5.06 (m, 2 H), 4.71 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.17 (ddd, J=11.44, 5.65, 5.49 Hz, 1 H), 3.01 (td, J=10.99, 4.88 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, J=12.36, 3.20, 3.05 Hz, 1 H), 2.21-2.13(m, 1 H), 1.93 - 1.81 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.93 (s, 3 H), 1.71 - 0.82 (m, 20 H), 0.79 (s, 3 H), 0.75 (s, 3 H), 0.74 (s, 3 H).

[0450]

[0451]

단계 2. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조.



[0452]

[0453]

디클로로메탄 (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (7.1 g, 12.98 mmol)의 용액에 PCC (4.20 g, 19.48 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후에, 혼합물이 짙은 진홍색으로 변화하였다. 혼합물을 5.5시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 및 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 이를 디클로로메탄에 이어서 에틸 아세테이트:헥산의 1:1 혼합물로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (6.92 g, 98 % 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

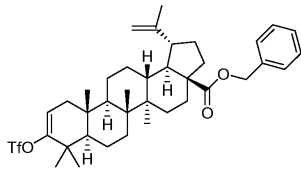
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-

d) δ ppm 7.38 - 7.28 (m, 5 H), 5.17 - 5.06 (m, 2 H), 4.72 (d, *J*=1.83 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.01 (td, *J*=10.99, 4.88 Hz, 1 H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.42 - 2.34 (m, 1 H), 2.28 (dt, *J*=12.59, 3.17 Hz, 1 H), 2.21 (td, *J*=12.28, 3.51 Hz, 1 H), 1.94 - 1.82 (m, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.05 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 1.73 - 0.95 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.78 (s, 3 H).

[0454]

[0455]

단계 3. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-9-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조.



[0456]

[0457]

THF (부피: 200 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (29.0 g, 53.2 mmol)의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 용액에 KHMDs (톨루엔 중 0.5 M) (213 mL, 106 mmol)를 첨가하였다. 황색 용액을 -78°C에서 25분 동안 교반하고, THF (70 mL) 및 톨루엔 (30 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술포나미드 (20.92 g, 58.6 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 첨가하였다. 용액을 -78°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에서 출발 물질이 여전히 남아있는 것으로 나타났다. 추가의 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술포나미드 (1 g)를 첨가하고, 혼합물을 -78°C에서 교반하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (300 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-9-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (40.0 g, 111 % 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 생성물 R_f = 0.57, 헥산 중 5% EtOAc, 하네시안(Hanessian) 염색을 이용하여 가시화함.

¹H NMR (500 MHz,

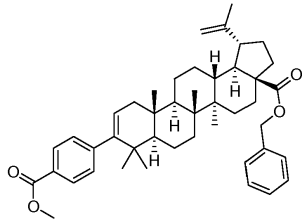
클로로포름 -*d*) δ ppm 0.77 (s, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.91 - 1.77 (m, 17 H), 0.94 (s, 3 H), 1.00 (s, 3 H), 1.10 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.81 - 1.96 (m, 2 H), 2.14 (dd, *J*=17.09, 6.71 Hz, 1 H), 2.22 (td, *J*=12.21, 3.36 Hz, 1 H), 2.25 - 2.31 (m, 1 H), 3.02 (td, *J*=10.99, 4.58 Hz, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 4.72 (d, *J*=1.53 Hz, 1 H), 5.05 - 5.12 (m, 1 H), 5.13 - 5.18 (m, 1 H), 5.54 (dd, *J*=6.71, 1.53 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 5 H).

[0458]

[0459]

단계 4. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-벤질 9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸

-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타
[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조.



[0460]

[0461]

디옥산 (25 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13bR)-벤질 5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-9-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (6.21 g, 9.18 mmol)의 용액을 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 2-프로판올 (25 mL) 및 물 (15mL)에 이어서 탄산나트륨 1수화물 (3.42 g, 27.5 mmol), 4-메톡시카르보닐페닐보론산 (2.478 g, 13.77 mmol), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.318 g, 0.275 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 환류 응축기에 부착하고, N₂로 플라싱하고, 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 14.5시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (75 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔에 흡착시키고 헥산 중 0-20% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물, (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-벤질 9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (4.16 g, 68.4 % 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

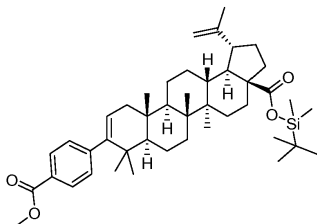
¹H NMR

(500 MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 7.92 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 7.40 - 7.29 (m, 5 H), 7.19 (d, J=8.24 Hz, 2 H), 5.28 (dd, J=6.10, 1.83 Hz, 1 H), 5.19 - 5.07 (m, 2 H), 4.73 (d, J=1.83 Hz, 1 H), 4.60 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.04 (td, J=10.91, 4.73 Hz, 1 H), 2.20 - 2.32 (m, 2 H), 2.09 (dd, J=17.24, 6.26 Hz, 1 H), 1.95 - 1.82 (m, 2 H), 1.69 (s, 3 H), 0.97 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 1.75 - 0.87 (m, 17 H), 0.82 (s, 3 H).

[0462]

[0463]

단계 5. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-tert-부틸디메틸실릴 9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트의 제조.



[0464]

[0465]

디클로로에탄 (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-벤질 9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (3.82 g, 5.76 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.285 mL, 9.22 mmol), tert-부틸디메틸실란 (1.912 mL, 11.52 mmol), 및 아세트산팔라듐 (II) (0.647 g, 2.88 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 플라싱하고, 60°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 및 실리카 겔의 패드를 통해 여과하여 고체를 제거하고, 이를 헥산 중 25% EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 아세트산 20 mL, THF 10 mL 및 물 3 mL로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후, 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하여 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-tert-부틸디메틸실릴 9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (3.62 g, 91 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

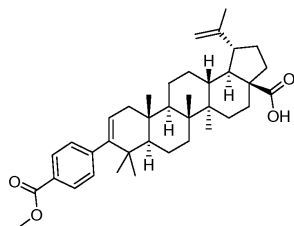
¹H NMR

(400 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 7.94 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 7.21 (d, *J*=8.28 Hz, 2 H), 5.30 (dd, *J*=6.15, 1.63 Hz, 1 H), 4.75 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 4.62 (s, 1 H), 3.92 (s, 4 H), 3.08 (td, *J*=10.92, 4.27 Hz, 1 H), 2.35 - 2.22 (m, 2 H), 2.17 - 2.06 (m, 1 H), 2.02 - 1.84 (m, 2 H), 1.71 (s, 3 H), 1.01 (s, 6 H), 0.99 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.94 (s, 6 H), 1.78 - 0.90 (m, 16 H), 0.32 - 0.28 (m, 6 H).

[0466]

[0467]

단계 6. (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조.



[0468]

[0469]

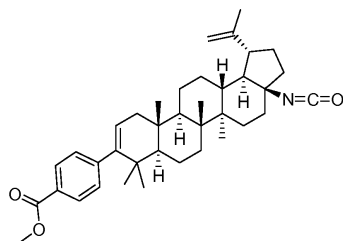
디옥산 (25 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-tert-부틸디메틸실릴 9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실레이트 (3.12g, 4.54 mmol)의 용액에 TBAF (물 중 75 중량%) (2.375 g, 6.81 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 1N HCl (25 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 약 10 mL 부피로 부분적으로 농축시켰다. 부분적으로 농축된 혼합물에 1N HCl (50 mL)을 첨가하였다. 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하였다. 목적 생성물, (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (2.58 g, 99 % 수율)을 백색 고체로서 단리시켰다.

LCMS: m/e 571.47 (M-H)⁻, 3.60 min (방법 1). ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 9.80 (br. s., 1 H), 7.92 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 7.18 (d, *J*=8.24 Hz, 2 H), 5.32 - 5.26 (m, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.62 (br. s., 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.07 - 2.99 (m, 1 H), 2.33 - 2.21 (m, 2 H), 2.10 (dd, *J*=17.09, 6.10 Hz, 1 H), 2.06 - 1.94 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.01 (br. s., 3 H), 1.00 (br. s., 3 H), 0.98 (s, 3 H), 0.91 (s, 6 H), 1.79 - 0.89 (m, 17 H).

[0470]

[0471]

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



[0472]

[0473]

1,4-디옥산 (200 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데

카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (10 g, 17.46 mmol)의 슬러리에 트리에틸아민 (4.38 mL, 31.4 mmol)에 이어서 디페닐 포스포릴 아지드 (5.82 mL, 26.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 백색 슬러리를 100°C로 가열하였다. 5시간 후, 반응물을 실온으로 냉각되도록 한 다음, EtOAc로 희석하고, 1N NaOH (2 x 70 mL)로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 슬러리 (약 75 mL)로 농축시키고, 이를 냉장고에 밤새 보관하였다. 슬러리를 여과하고, 백색 고체 생성물을 Et₂O로 세척하였다. 액체 여과물을 황색 슬러리로 농축시키고, 이를 여과하고, Et₂O로 세척하여 추가의 백색 고체 생성물을 수득하였다. 백색 고체의 두 배치를 합하고, 감압 하에 건조시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (8.6 g, 86 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

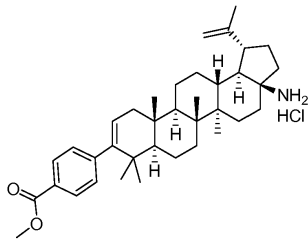
¹H NMR (500

MHz, 클로로포름 -d) δ ppm 8.0 (2 H, d, J=8.2 Hz), 7.2 (2 H, d, J=8.2 Hz), 5.3 (1 H, d, J=4.6 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, s), 3.9 (3 H, s), 2.6 (1 H, td, J=10.8, 5.8 Hz), 2.1 - 2.2 (2 H, m), 1.8 - 2.0 (4 H, m), 1.7 - 1.8 (1 H, m), 1.7 (3 H, s), 1.5 - 1.7 (5 H, m), 1.4 - 1.5 (5 H, m), 1.3 - 1.4 (2 H, m), 1.2 - 1.3 (2 H, m), 1.1 (3 H, s), 1.1 - 1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, br. s.), 1.0 (3 H, br. s.). ¹³C NMR (클로로포름 -d) δ ppm 14.2, 15.4, 16.2, 19.2, 19.5, 20.8, 21.0, 24.7, 27.4, 29.0, 29.2, 33.3, 36.0, 37.2, 39.0, 39.0, 40.3, 41.5, 41.8, 47.8, 49.0, 49.2, 51.7, 52.6, 66.8, 71.3, 110.2, 121.3, 123.7, 127.6, 128.2, 129.8, 146.0, 148.4, 148.6, 166.9.

[0474]

[0475]

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



[0476]

[0477]

THF (100 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (5.47 g, 9.60 mmol)의 탁한 용액에 진한 염산 (19.83 mL, 240 mmol)을 첨가하였다. 생성된 균질 혼합물을 실온에서 교반되도록 하였다. 72시간 후, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, HCl (4.98 g, 89 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0478]

[0479]

주요 중간체 1을 하기 방법에 의해 제조하였다:

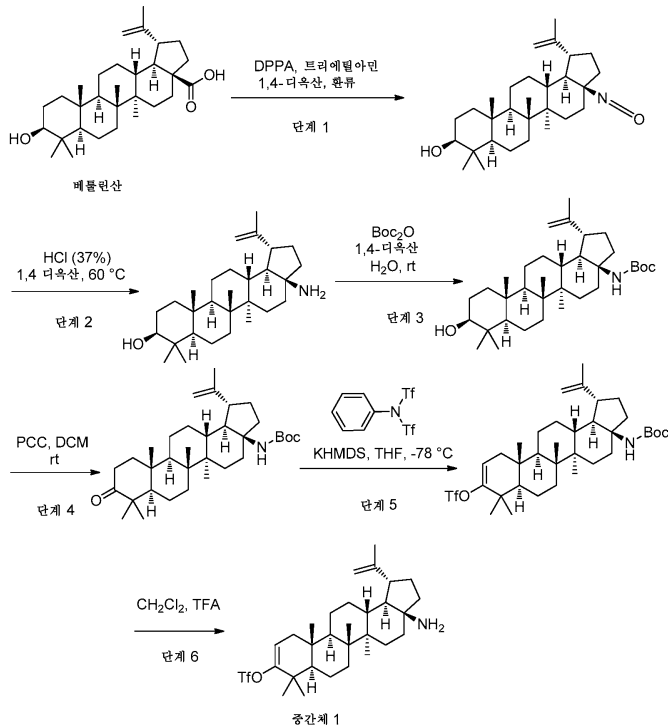
[0480]

방법 1: 중간체 1

LCMS: m/e 544.5 (M+H)⁺, 3.26 min (방법 2). ¹H NMR (500 MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ ppm 7.9 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.3 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.2 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.1 (1 H, t, J=7.3 Hz), 5.3 (1 H, d, J=4.6 Hz), 4.8 (1 H, s), 4.7 (1 H, br. s.), 3.9 (2 H, s), 3.6 (2 H, dt, J=15.6, 6.6 Hz), 3.3 (1 H, dt, J=3.1, 1.6 Hz), 2.6 (1 H, td, J=11.0, 6.1 Hz), 2.1 (1 H, dd, J=17.1, 6.4 Hz), 2.0 (1 H, d, J=13.4 Hz), 1.9 - 2.0 (1 H, m), 1.8 - 1.9 (2 H, m), 1.7 - 1.7 (3 H, m), 1.6 - 1.7 (3 H, m), 1.5 - 1.6 (3 H, m), 1.5 - 1.5 (2 H, m), 1.4 (1 H, br. s.), 1.3 - 1.4 (1 H, m), 1.2 - 1.3 (1 H, m), 1.1 - 1.2 (2 H, m), 1.1 - 1.1 (1 H, m), 1.0 (3 H, s), 1.0 (3 H, s), 0.9 (3 H, s), 0.9 (3 H, s).

[0481]

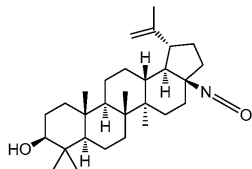
(1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-아미노-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0482]

[0483]

단계 1: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-이소시아네이트-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올의 제조



[0484]

[0485]

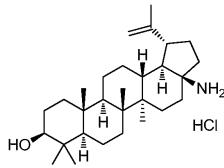
1,4-디옥산 (100 mL) 중 베틀린산 (10 g, 21.90 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (9.16 mL, 65.7 mmol) 및 디페닐 포스포르아지데이트 (7.08 mL, 32.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 가열하였다. 가열하자, 모든 고체가 용해되었다. 혼합물을 26시간 동안 가열한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 100 mL로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-15% EtOAc 구배 및 톱슨 240 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고 감압 하에 농축시켰다. 보다 덜 순수한 생성물의 제2 배치를 농축시키고 톱슨 240 g 칼럼 및 동일한 구배를 사용하여 다시 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 제1-배치와 합하여 표제 화합물을 백색 고체 (7.76 g, 17.10 mmol, 78 % 수율)로서 수득하였다.

[0486]

[0487]

단계 2: (1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 9S, 11aR, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-아미노-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl의 제조

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 4.75 (s, 1H),
4.67 - 4.62 (m, 1H), 3.20 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (td, J=10.9, 5.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 4H), 1.69 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.74 - 0.66 (m, 20H).



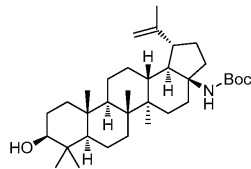
[0488]

[0489]

1,4-디옥산 (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올 (7.76 g, 17.10 mmol)의 용액에 HCl (37%) (21.07 mL, 257 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 15시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올 중에 용해시키고, 추가로 2회 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl (7.75 g, 16.7 mmol, 98 % 수율)을 회백색 발포체로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[0490]

단계 3: tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조



[0491]

[0492]

1,4-디옥산 (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl (7.75 g, 16.7 mmol)의 용액에 물 (25 mL), 중탄산나트륨 (4.21 g, 50.2 mmol) 및 Boc 무수물 (5.82 mL, 25.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 물 100 mL로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트를 회백색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.74 (d, J=1.6

Hz, 1H), 4.64 - 4.62 (m, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.63 - 2.35 (m, 3H),

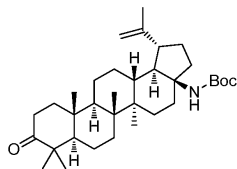
2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.98 (s, 3H),

0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 1.77 - 0.68 (m, 22H).

[0493]

[0494]

단계 4: tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조



[0495]

[0496]

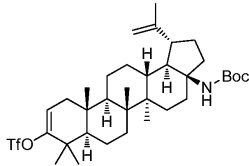
디클로로메탄 (100 mL) 중 생성된 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 용액에 피리디늄 클로로크로메이트 (4.69 g, 21.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 추가의 PCC 1.0 g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 및 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 이를 헥산 중 25% 에틸 아세테이트의 용액으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트를 담황색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.74 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.63 (t, J=1.7 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 2.65 - 2.34 (m, 5H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 1.76 - 0.93 (m, 18H).

[0497]

[0498]

단계 5: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0499]

[0500]

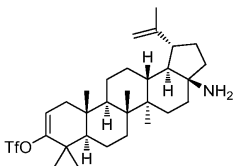
THF (100 mL) 중 생성된 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 용액을 -78°C로 냉각시켰다. 용액에 KHMDs (THF 중 0.91M) (40.4 mL, 36.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반한 다음, THF (100 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술포나미드 (7.47 g, 20.90 mmol)의 용액을 캐놀라를 통해 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 물 100 mL로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 소량의 DCM 및 메탄올에 녹이고, 형성된 황색 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 다시 농축시키고, 메탄올로 처리하고, 형성된 고체를 여과에 의해 다시 제거하였다. 여과물을 농축시키고, 실리카 겔에 흡착시키고, 이어서 헥산 중 0-50% 에틸 아세테이트 구배 및 톱슨 240 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 탈보호된 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 생성물의 혼합물을 수득하였다. 이 혼합물을 헥산 중 0-10% EtOAc 구배 및 240 g 톱슨 실리카 겔 칼럼을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 다시 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.31g, 1.99 mmol, 11.9%, 3 단계에 걸침)를 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 5.57 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J=17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.86 (m, 18H).

[0501]

[0502]

단계 6: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0503]

[0504]

디클로로메탄 (2 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.2 g, 0.304 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL, 6.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 (20 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 여과물을 농축시키고 실리카 겔에 흡착시키고 헥산 중 12-100% 에틸 아세테이트 구배 및 12 g 톱슨 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다.

목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.109 g, 0.195 mmol, 64.3 % 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-*d*) δ = 5.57 (dd, *J*=6.8, 1.9 Hz, 1H), 4.73 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 2.54 (td, *J*=10.9, 5.3 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J*=17.1, 6.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.91 (m, 20H).

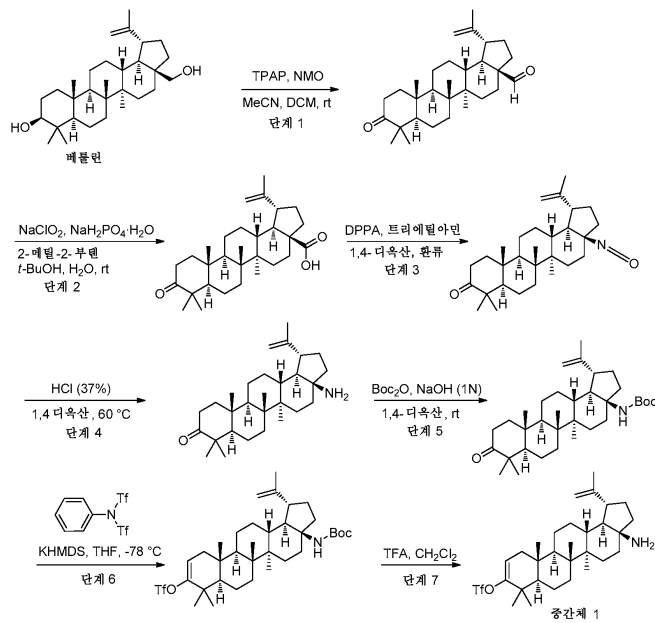
[0505]

[0506]

방법 2: 중간체 1

[0507]

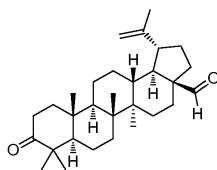
(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0508]

[0509]

단계 1: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르보알데히드의 제조



[0510]

[0511]

아세트니트릴 (200 mL) 및 DCM (300 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-(히드록시메틸)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올 (20 g, 45.2 mmol)의 현탁액에 4 용스트롬 분자체 (5 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 이 혼합물에 NMO (15.88 g, 136 mmol) 및 TPAP (0.794 g, 2.259 mmol)를 첨가하였다. 암녹색 혼합물을 질소 하에 밤새 교반하였다. 추가의 NMO (2.0 g) 및 TPAP (0.08 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 및 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 이를 디클로로메탄에 이어서 헥산 중 25% EtOAc로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시키고, 톱슨 240 g 실리카 겔 칼럼 및 헥산 중 15-20% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 정제하였다. 표제 생성물을 백색 발포체 (17.6g, 40.1 mmol, 89%)로서 단리시켰다.

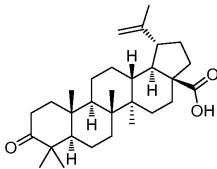
¹H NMR

(400MHz, 클로로포름-d) δ = 9.68 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 2.89 (td, J=11.2, 5.8 Hz, 1H), 2.56 - 2.36 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.83 - 0.87 (m, 18H).

[0512]

[0513]

단계 2: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산의 제조



[0514]

[0515]

t-BuOH (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (17.6 g, 36.1 mmol)의 용액에 2-메틸-2-부텐 (40 mL, 476 mmol)을 첨가하였다. 물 (200 mL) 중 아염소산나트륨 (15 g, 133 mmol) 및 일염기성 인산나트륨 1수화물 (25 g, 181 mmol)의 용액을 1.25시간에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 (100 mL)으로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 125 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 300g 톱슨 실리카 겔 칼럼 및 헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산을 백색 발포체 (16.4g, 36.1 mmol, 100%)로서 수득하였다.

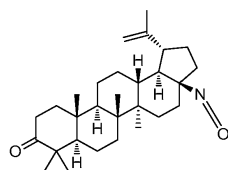
LCMS: m/e 453.2 (M-H⁻), 2.61 min (방법 3). ¹H

NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 10.02 (br. s., 1H), 4.75 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 3.02 (td, J=10.8, 4.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.36 (m, 3H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.08 - 1.86 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.90 (m, 15H).

[0516]

[0517]

단계 3: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온의 제조



[0518]

[0519]

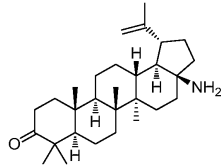
1,4-디옥산 (200 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-카르복실산 (16.41 g, 36.1 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (15.09 mL, 108 mmol) 및 디페닐 포스포르아지데이트 (11.67 mL, 54.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 18.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 2 부분으로 분할하고, 헥산 중 0-15% 에틸 아세테이트 구배 및 톱슨 240g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제함으로써 각각의 부분을 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (10.3 g, 22.80 mmol, 63.2 % 수율)을 회백색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 4.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.63 (m, 1H), 2.60 - 2.36 (m, 4H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.95 (s, 6H), 2.01 - 0.71 (m, 20H).

[0520]

[0521]

단계 4: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온, HCl의 제조



[0522]

[0523]

1,4-디옥산 (100 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (10.3 g, 22.80 mmol)의 용액에 HCl (37%) (28.1 mL, 342 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C로 15.5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 포화 수성 중탄산나트륨 (150 mL)으로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 혼합물에 첨가된 0.1% 트리에틸 아민을 함유하는 헥산 중 20-60% 에틸 아세테이트 구배를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온, HCl (5.4 g, 11.68 mmol, 51.2 % 수율)을 황색 발포체로서 수득하였다.

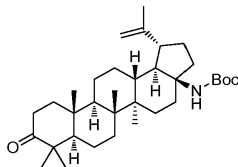
LCMS: m/e 426.5 (M+H)⁺.

1.59 min (방법 1). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 4.73 (d, J=2.3 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=2.4, 1.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.37 (m, 3H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.69 (d, J=0.5 Hz, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.79 - 0.91 (m, 20H).

[0524]

[0525]

단계 5: tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트의 제조



[0526]

[0527]

1,4-디옥산 (50 mL) 중 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온 (5.25 g, 12.33 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1N) (24.67 mL, 24.67 mmol)에 이어서 디-tert-부틸 디카르보네이트 (3.15 mL, 13.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 메탄올 30 mL, 디클로로메탄 50 mL 및 물 20 mL를 첨가하여 혼합물이 가용화되도록 도왔다. 실온에서 1.5시간 동안 교반한 후, 반응이 완결되지 않아서, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.3 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 다시 디-tert-부틸 디카르보네이트 (0.3 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 미량의 출발 물질이 여전히 존재하였기 때문에, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1 g)를 혼합물에 첨가하고, 교반을 6시간 동안 계속하였으며, 그 시점에 TLC에서 남아 있는 출발 물질이 없는 것으로 나타났다. 혼합물을 물 (75 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, 이어서 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 0-10% 에틸 아세테이트 구배 및 240 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (5.85 g, 11.13 mmol, 90 % 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

다.

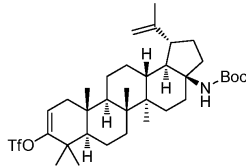
¹H NMR (400MHz,

클로로포름-d) δ = 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 2.64 - 2.32 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 1.74 - 0.86 (m, 18H).

[0528]

[0529]

단계 6: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



[0530]

[0531]

THF (20 mL) 중 tert-부틸 ((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-9-옥소-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)카르바메이트 (1.2 g, 2.282 mmol) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술포나미드 (1.019 g, 2.85 mmol)의 용액을 함유하는 플라스크를 -78℃로 냉각시켰다. 용액에 KHMDS (THF 중 0.91 M) (5.52 mL, 5.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 (30 mL)으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 헥산 중 0-12% 에틸 아세테이트 구배 및 톱슨 80 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.9 g, 1.368 mmol, 59.9 % 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 5.57 (dd, J=6.7, 1.8 Hz, 1H), 4.73

(s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.32 (br. s., 1H), 2.64 - 2.31 (m, 3H), 2.16 (dd, J=17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.82 - 0.86 (m, 18H).

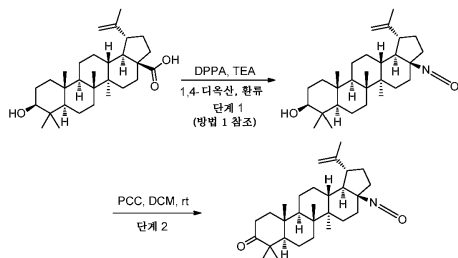
[0532]

[0533]

단계 7: 상기 방법 1의 단계 6에 대해 기재된 동일한 실험 절차.

[0534]

대안적으로, 중간체 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9(5bH)-온을 하기 제시된 반응식에 따라 베틀린산으로부터 제조할 수 있었다:



[0535]

[0536]

단계 1: (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올의 제조.

[0537]

표제 화합물을 출발 물질로서 베틀린산을 사용하여 단계 1, 방법 1에 상기 기재된 동일한 조건을 사용하여 제조하였다.

[0538]

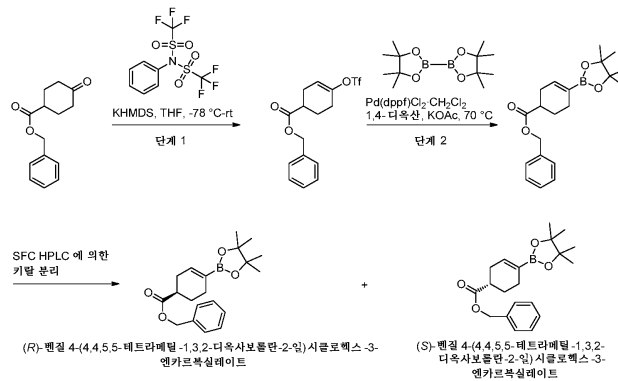
단계 2: 디클로로메탄 (200 mL) 중 조 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-이소시아네이트-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올 24g의 용액에 PCC (11.80 g, 54.8 mmol)를 45 분에 걸쳐 3번으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 추가의 PCC 1g을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 추가로 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 및 셀라이트의 플러그를 통해 여과하고, 플러그를 에틸 아세테이트:헥산의 1:1 용액으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 4.76 - 4.74 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 2.62 - 2.36 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 6H), 1.95 - 0.91 (m, 21H).

[0539]

[0540]

(R)- 및 (S)-벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조 및 정제



[0541]

[0542]

단계 1. 벤질 4-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0543]

벤질 4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (6.0 g, 25.8 mmol) (제조에 대해서는 문헌 [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 5107-5110] 참조) 및 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)술포닐)메탄술포나미드 (10.15 g, 28.4 mmol)를 함유하는 rbf를 3회 배기시키고 질소로 재충전하였다. 혼합물을 THF (100 mL)로 희석하고, -78°C로 냉각시켰다. 혼합물에 KHMDS (톨루엔 중 0.5M) (64.6 mL, 32.3 mmol)을 20 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 다음, 빙조를 제거하고, 이것을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (150 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 벤질 4-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)시클로헥스-3-엔카르복실레이트를 담적색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0544]

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.79 - 5.76 (m, 1H), 5.18 - 5.13 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 1H), 2.52 - 2.34 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H).

[0545]

단계 2. 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조

[0546]

조 벤질 4-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (9.40 g, 25.8 mmol)를 함유하는 플라스크에 비스(피나콜레이트)디보론 (6.88 g, 27.1 mmol), 아세트산칼륨 (6.33 g, 64.5 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드 (0.637 g, 0.774 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3회 배기시키고 질소로 충전한 다음, 1,4-디옥산 (100 mL)으로 희석하고, 21.5시간 동안 70°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트 구배 및 300g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 생성물 4.26g을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. 샘플을 나누고, 한 부분 (1.0g)을 헥산 중 0-7% 아세톤 구배를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 두번째로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 감압 하에 농축시켜 벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 0.7g을 투명한 무색 오일로서 수득하였다. 제2 부분 (2.9g)을 키랄 SFC (키

랄 SFC 방법 2)에 의해 정제하여 2개의 개별 거울상이성질체: 거울상이성질체 1: (R)-벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트: 0.883g; 및 거울상이성질체 2: (S)-벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트: 0.932g을 수득하였다.

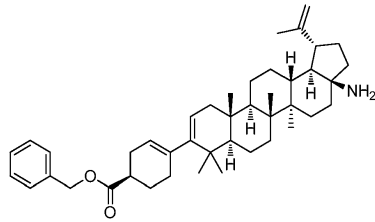
¹H NMR (500MHz, 클로로포름-

d) δ = 7.42 - 7.32 (m, 5H), 6.59 - 6.55 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.42 - 2.37 (m, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 2.20 - 2.03 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 1H), 1.28 (s, 12H).

[0547]

[0548]

(R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0549]

[0550]

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.65 g, 1.165 mmol)를 함유하는 바이알에 인산, 칼륨 염 (0.742 g, 3.50 mmol), (R)-벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.8 g, 2.338 mmol) (상기 제조한 거울상이성질체 1), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐 (S-phos) (0.072 g, 0.175 mmol) 및 아세트산팔라듐 (II) (0.026 g, 0.117 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (1 mL)로 희석하고, 질소로 플라싱한 다음, 바이알을 밀봉하고, 75°C로 가열하였다. 6시간 가열 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 희석하고, 디클로로메탄 (5 x 40 mL)으로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-60% 에틸 아세테이트 구배 및 40g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.488 g, 0.782 mmol, 67.1 % 수율)를 희백색 고체로서 수득하였다.

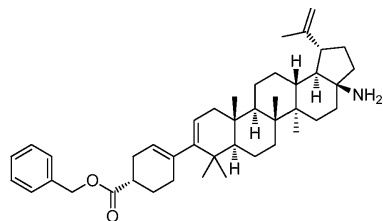
LCMS: m/e 624.65 (M+H)⁺, 2.18 min (방법 1). ¹H NMR

(500MHz, 클로로포름-d) δ = 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 2.65 - 2.50 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 2.25 - 1.94 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 1.80 - 0.83 (m, 23H).

[0551]

[0552]

(S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0553]

[0554]

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루

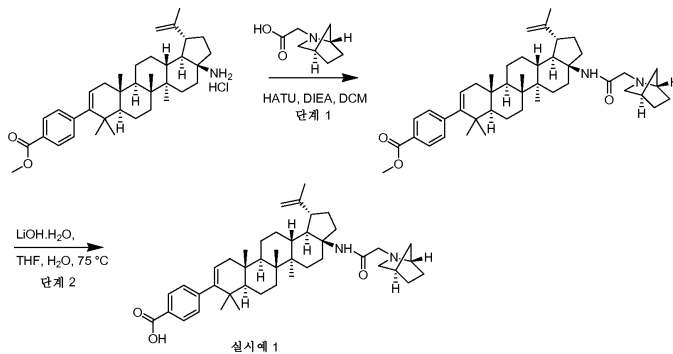
오로메탄술포네이트 (0.05 g, 0.090 mmol)를 함유하는 바이알에 인산, 칼륨 염 (0.057 g, 0.269 mmol), (S)-벤질 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.062 g, 0.181 mmol) (상기 제조한 거울상이성질체 2), 2-디시클로헥실포스포노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐 (S-phos) (5.52 mg, 0.013 mmol), 및 아세트산팔라듐 (II) (2.013 mg, 8.96 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물 (0.1 mL)로 희석하고, 질소로 플라싱한 다음, 밀봉하고, 75°C로 가열하였다. 6시간 가열 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산 중 10-60% 에틸 아세테이트 구배 및 12g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.042 g, 0.067 mmol, 75 % 수율)를 희백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 7.42 - 7.31 (m, 5H), 5.37 (br. s., 1H), 5.21 - 5.17 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.75 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 2H), 2.22 - 2.15 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 1.82 - 0.83 (m, 23H).

[0555]

[0556]

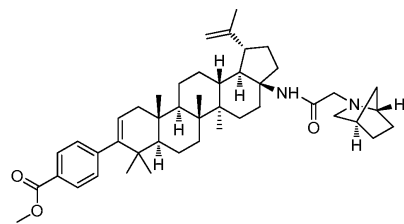
실시예 1



[0557]

[0558]

단계 1. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조



[0559]

[0560]

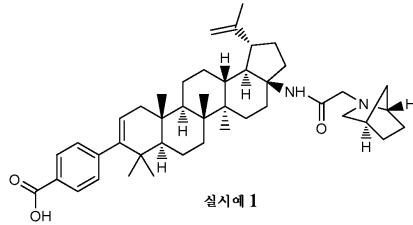
DCM (3 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, HCl (100 mg, 0.172 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.120 mL, 0.689 mmol)의 용액에 2-((1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트산 (40.1 mg, 0.258 mmol) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-β]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (111 mg, 0.293 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, THF (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, HPLC 조건 7을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA (80.6 mg, 58.8 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0561]

LCMS: m/e 681.7 (M+H)⁺, 3.65 min (방법 2).

[0562]

단계 2. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0563]

[0564]

THF (5 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (69.6 mg, 0.102 mmol)의 용액에 H₂O 중 LiOH·H₂O (17.16 mg, 0.409 mmol)의 0.753 몰 용액을 첨가하였다. 반응물을 75°C로 6.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 농축 건조시키고, 조 잔류물을 THF (1.0 mL) 및 MeOH (0.5 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 여과하고, HPLC 방법 2를 사용하여 정제하고 진공 하에 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, TFA (51.3 mg, 61.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

LCMS: m/e 667.6 (M+H)⁺, 2.68 min (방법 2). ¹H NMR (500MHz, 1:1 CDCl₃:MeOD) δ = 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 5.29 (d, J = 4.6 Hz, 1 H), 4.76 (br. s., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 4.00 - 3.84 (m, 2 H), 3.52 - 3.41 (m, 1 H), 2.98 (t, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.76 (br. s., 1 H), 2.71 - 2.61 (m, 2 H), 2.36 (dd, J = 7.8, 12.1 Hz, 1 H), 2.13 (dd, J = 6.4, 17.1 Hz, 1 H), 2.06 - 1.95 (m, 2 H), 1.94 - 1.83 (m, 4 H), 1.78 (d, J = 13.4 Hz, 1 H), 1.74 (br. s., 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.70 - 1.65 (m, 1 H), 1.59 - 1.31 (m, 12 H), 1.26 (br. s., 1 H), 1.19 - 1.12 (m, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.09 (br. s., 1 H), 1.03 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.95 (br. s., 3 H), 0.94 (br. s., 3 H).

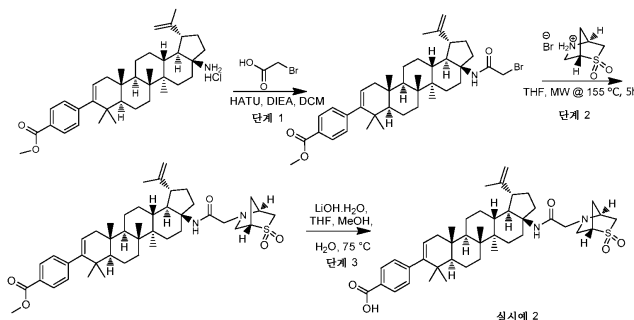
[0565]

[0566]

실시예 2

[0567]

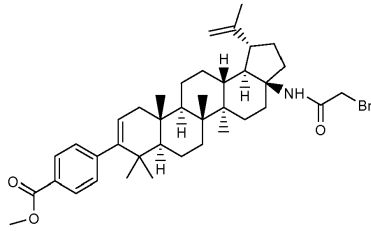
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0568]

[0569]

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



[0570]

[0571]

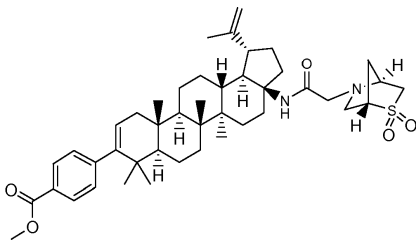
DCM (10 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, HCl (403 mg, 0.694 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.484 mL, 2.78 mmol), 브로모아세트산 (106 mg, 0.764 mmol) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-β]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (317 mg, 0.833 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 농축시키고, 조 잔류물을 THF (3.0 mL) 중에 용해시키고, 여과하고, 역상 정제용 HPLC에 의해 HPLC 방법 2을 사용하여 정제하여 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-브로모아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (148.9 mg, 32.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0572]

LCMS: m/e 664.6 (M+H)⁺, 2.41 min (방법 3).

[0573]

단계 2. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



[0574]

[0575]

마이크로웨이브 반응 튜브 내의 THF (2 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-브로모아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (95 mg, 0.143 mmol)의 용액에 N,N-디-이소-프로필에틸아민 (0.125 mL, 0.715 mmol)에 이어서 (1S,4S)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드, 히드로브로마이드 (98 mg, 0.429 mmol)를 첨가하였다. 생성된 슬러리를 마이크로웨이브에서 155°C로 가열하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 MeOH (1 mL)로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC 방법 1을 사용하여 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 진공 오븐에서 50°C에서 밤새 건조시킨 후에 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트를 백색 고체 (65.5 mg, 61% 수율)로서 수득하였다.

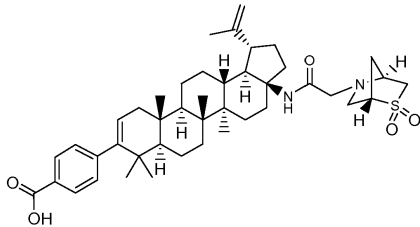
LC/MS: m/e 731.3 (M+H)⁺, 2.88 min (방법 1). ¹H

NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.92 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.29 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.59 (d, *J*=11.2 Hz, 1H), 3.45 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 3.29 (d, *J*=12.7 Hz, 1H), 3.23 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 3.07 (dd, *J*=12.5, 2.9 Hz, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.56 - 2.38 (m, 3H), 2.11 (dd, *J*=17.1, 6.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.65 (d, *J*=5.6 Hz, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 8H), 1.40 - 1.20 (m, 4H), 1.13 (d, *J*=13.0 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (s, 6H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-*d*) δ 168.0, 167.1, 148.9, 148.5, 146.2, 130.0, 128.4, 127.9, 123.9, 110.6, 64.4, 62.2, 61.0, 59.8, 59.4, 54.3, 52.6, 51.9, 49.2, 49.0, 48.0, 42.0, 41.6, 40.5, 38.5, 37.4, 36.2, 35.1, 34.5, 33.2, 29.6, 29.4, 28.7, 27.2, 25.0, 21.3, 21.0, 19.6, 19.1, 16.4, 15.7, 14.4

[0576]

[0577]

단계 3. 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0578]

[0579]

THF (3 mL) 및 MeOH (1.00 mL) 중 메틸 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (60 mg, 0.082 mmol)의 용액에 물 (0.50 mL) 중 수산화리튬 1수화물 (6.84 μl, 0.246 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C로 가열하였다. 4시간 후, 반응물을 농축 건조시켰다. 물질을 THF (1.75 mL), MeOH (1 mL) 및 1 N HCl (0.250 mL)의 혼합물 중에 재용해시키고, 정제용 HPLC 방법 4를 이용하는 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 합한 정제용 HPLC 분획을 1N HCl (1 mL)로 처리하고, 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, HCl (50.2 mg, 79 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 717.5 (M+H)⁺, 1.88 min (방법 1). ¹H NMR (400MHz, *I:I* CDCl₃:메탄올-*d*₄) δ 7.90 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.42 (br. s., 1H), 7.18 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.27 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.47 (br. s., 1H), 4.05 (br. s., 1H), 3.68 (br. s., 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.84 - 2.56 (m, 4H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.11 (dd, *J*=17.0, 6.2 Hz, 1H), 2.00 - 1.74 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.60 - 1.29 (m, 12H), 1.24 (br. s., 1H), 1.08 (br. s., 3H), 1.01 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, *I:I* CDCl₃:메탄올-*d*₄) δ 209.8, 169.8, 150.0, 149.5, 147.1, 130.8, 129.5, 129.1, 124.7, 111.0, 78.65 - 78.52, 66.7, 66.6, 65.4, 60.4, 55.7, 53.7, 50.2, 49.9, 47.8, 42.7, 42.5, 41.4, 41.21 - 41.02, 38.4, 38.2, 37.0, 35.4, 34.3, 30.1, 30.0, 29.4, 28.0, 26.0, 22.1, 21.6, 20.5, 19.5, 17.1, 16.4, 14.9.

[0580]

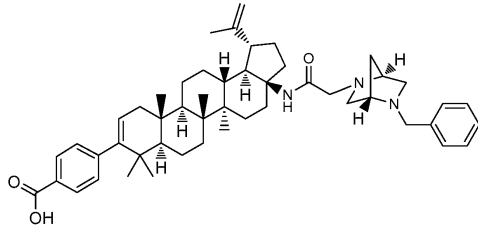
[0581]

실시예 3

[0582]

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-5-벤질-2, 5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의

제조



[0583]

[0584]

단계 1. 5 mL 마이크로웨이브 튜브 내의 THF (3 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-브로모아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (150 mg, 0.226 mmol)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.197 mL, 1.128 mmol) 및 (1S,4S)-2-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 히드로브로마이드 (121 mg, 0.451 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 150°C로 8시간 동안 가열하였다. 반응물을 여과하고, 조 액체 여과물을 역상 정제용 HPLC에 의해 HPLC 방법 4를 사용하여 정제하여 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, 2 TFA (68.7 mg, 29.8 % 수율)를 담갈색 발포체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 772.4 (M+H)⁺, 2.53 min (방법 3). ¹H NMR

(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.54 (br. s., 2H), 7.49 (br. s., 3H), 7.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.73 (br. s., 1H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.65 (s, 1H), 4.46 - 4.27 (m, 4H), 4.09 (br. s., 2H), 3.92 (s, 4H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.36 (br. s., 1H), 2.58 (d, J=11.7 Hz, 3H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.11 (dd, J=17.2, 6.2 Hz, 1H), 1.89 (dt, J=6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.72 (br. s., 2H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (br. s., 1H), 1.58 - 1.20 (m, 13H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (s, 6H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H).

[0585]

[0586]

단계 2. THF (3 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (56 mg, 0.073 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 수산화리튬 1수화물 (8.06 μl, 0.290 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C로 6시간 동안 가열하고, 농축 건조시켰다. 물질을 2 mL THF, 2 mL H₂O, 0.5 mL 1N HCl 중에 용해시키고, 혼합물을 2 x 15 mL의 1:1 THF:EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)아세트아미도)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl (37.1 mg, 61.6 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 758.4 (M+H)⁺, 2.40 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=6.5, 3.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.21 (br. s., 1H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.62 (s, 1H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.31 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.13 (br. s., 1H), 3.83 (d, J=15.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 3H), 3.37 (d, J=12.2 Hz, 2H), 2.58 (dd, J=9.8, 3.7 Hz, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 2H), 2.10 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 8H), 1.37 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.20 (m, 3H), 1.16 - 1.06 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.91 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 169.8, 167.3, 150.0, 149.5, 147.1, 131.3, 130.9, 130.8, 130.4, 130.2, 129.4, 129.0, 124.7, 110.9, 78.56 - 78.52, 66.3, 64.1, 63.5, 57.3, 56.3, 53.6, 50.1, 49.9, 47.9, 42.7, 42.4, 41.3, 38.6, 38.2, 37.0, 35.3, 34.2, 33.5, 30.8, 30.3, 30.1, 29.9, 29.4, 28.0, 26.0, 22.0, 21.6, 20.4, 19.6, 17.0, 16.3, 14.9.

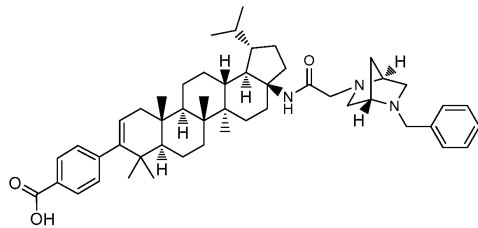
[0587]

[0588]

실시예 4

[0589]

4-((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-1-이소프로필-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0590]

[0591]

N₂(g) 분위기 하에 THF (4 mL) 및 MeOH (1 mL)의 혼합물 중 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산 (15 mg, 0.021 mmol)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (3.67 mg, 5.23 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂(g)로 퍼징하고, H₂(g) 분위기 하에 교반하였다. 6시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, DCM으로 세척하고, 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이어서, 물질을 실리카 겔 칼럼 (3 g)을 통해 플래그킹하고, 90:10 DCM:MeOH를 사용하여 용리시키고, 농축시키고, 건조시켜 4-((1S, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)아세트아미도)-1-이소프로필-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산 (11.5 mg, 76 % 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 719.3 (M+H)⁺, 2.61 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.65 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.59 (d, J=12.7 Hz, 4H), 2.32 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.13 (dd, J=17.0, 5.7 Hz, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 12H), 1.39 (br. s., 1H), 1.24 (br. s., 4H), 1.13 (br. s., 1H), 1.07 (br. s., 3H), 1.00 (br. s., 6H), 0.92 (br. s., 6H), 0.88 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.78 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0592]

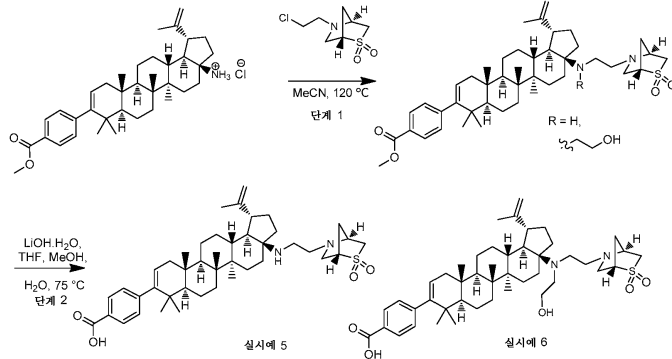
[0593]

실시예 5 및 6

[0594]

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산 및

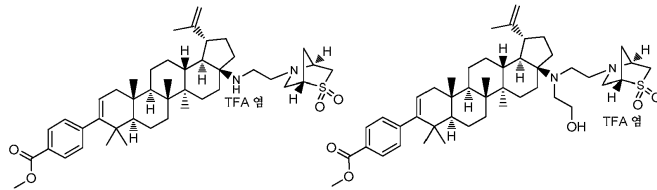
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl의 제조.



[0595]

[0596]

단계 1. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA의 제조.



[0597]

[0598]

75 mL 중압 플라스크 내의 아세토니트릴 (5 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, HCl (0.350 g, 0.603 mmol)의 슬러리에 인산, 칼륨 염 (0.563 g, 2.65 mmol), KI (0.270 g, 1.629 mmol)에 이어서 아세토니트릴 (5 mL) 중 (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (0.152 g, 0.724 mmol) (하기 기재된 바와 같이 제조)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂(g)로 퍼징하고, 120°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 액체 여과물을 백색 페이스트로 농축시켰다. 조 물질을 THF/MeOH의 혼합물 중에 용해시키고, 역상 정제용 HPLC에 의해 정제용 HPLC 방법 3을 사용하여 정제하여 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA의 혼합물 (0.125 g, 24.94 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0599]

LC/MS: m/e 717.3 (M+H)⁺, 2.37 min, LC/MS: m/e 761.3 (M+H)⁺, 2.37 min (방법 3).

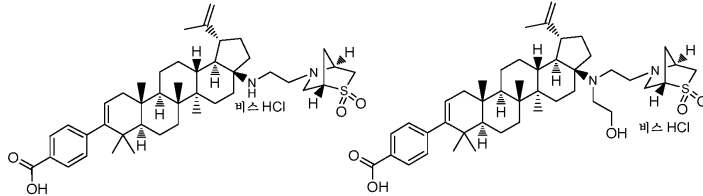
[0600]

물질을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0601]

단계 2. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2HCl 및 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl의 제조.



실시예 5

실시예 6

[0602]

[0603]

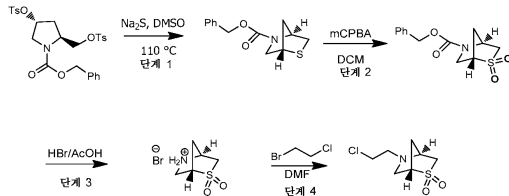
THF (5 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, TFA (122 mg, 0.170 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 수산화리튬 1수화물 (0.014 mL, 0.510 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C로 8시간 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 농축 건조시켰다. 물질을 THF (1.75 mL), MeOH (1 mL), 0.250 mL 1N HCl 중에 재용해시키고, 정제용 HPLC 방법 1을 사용하여 정제하였다. 합한 HPLC 분획을 농축시키고, 이 물질을 THF (2 mL) 및 H₂O (2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 1:1 THF:EtOAc의 혼합물 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 혼합물을 역상 정제용 HPLC에 의해 HPLC 방법 1을 사용하여 정제하였다. 각각의 피크에 대해 합한 HPLC 분획을 1N HCl로 처리하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2HCl (20.5 mg, 15.0 % 수율) 및 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)(2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl (36.9 mg, 26.7 % 수율) 둘 다를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 703.6 (M+H)⁺, 1.84 min (방법 2). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 5.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.85 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.69 (br. s., 1H), 3.40 (br. s., 2H), 3.25 (br. s., 2H), 3.07 (d, J=13.0 Hz, 3H), 2.60 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.45 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 1H), 2.12 (dd, J=17.0, 6.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 10H), 1.41 - 1.37 (m, 6H), 1.24 (br. s., 2H), 1.15 (br. s., 4H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 169.8, 149.4, 148.2, 147.1, 137.8, 130.8, 129.5, 129.2, 126.0, 124.6, 112.2, 61.5, 53.8, 53.6, 50.0, 49.4, 46.2, 42.9, 42.4, 41.6, 38.2, 38.1, 37.0, 35.0, 34.4, 33.1, 30.8, 30.0, 28.9, 27.8, 26.9, 25.9, 21.8, 21.6, 21.5, 20.5, 19.6, 17.1, 16.8, 14.9. LC/MS: m/e 747.3 (M+H)⁺, 2.22 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.61 (dd, J=11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 2H), 2.43 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.11 (dd, J=17.2, 6.5 Hz, 1H), 1.98 - 1.77 (m, 4H), 1.72 (br. s., 2H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (br. s., 2H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.49 (br. s., 2H), 1.43 (d, J=11.7 Hz, 2H), 1.40 - 1.29 (m, 3H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.18 (dd, J=12.7, 10.0 Hz, 2H), 1.11 (br. s., 3H), 1.10 - 1.06 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

[0604]

[0605]

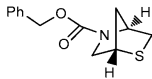
(1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드의 제조.



[0606]

[0607]

단계 1. (1S,4S)-벤질 2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카르복실레이트의 제조.



[0608]

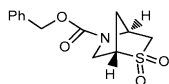
[0609]

(2S,4R)-벤질 4-(토실옥시)-2-((토실옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (10 g, 17.87 mmol) 및 황화나트륨 (1.125 mL, 26.8 mmol)을 150 mL 중압 플라스크에서 DMSO (80 mL) 중에서 합하였다. 반응 혼합물을 N₂(g)로 퍼징하고, 생성된 슬러리를 N₂(g) 분위기 하에 110°C로 가열하였다. 반응물은 즉시 짙은 청색이 되었다. 17시간 후, 생성된 흑색 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1:1 EtOAc:Et₂O (150 mL)로 희석하고, H₂O (100 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1:1 EtOAc:Et₂O (100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1N HCl (100 mL), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 암적색 점성 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (60 g) 상에 로딩하고, 3:1 hex:EtOAc로 용리시켜 (1S,4S)-벤질 2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카르복실레이트 (2.7 g, 61 % 수율)를 적색 점성 오일로서 수득하였다.

[0610]

[0611]

단계 2. (1S,4S)-벤질 2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카르복실레이트 2,2-디옥시드의 제조.



[0612]

LC/MS: m/e 250.0 (M+H)⁺, 2.22

min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 - 7.31 (m, 5H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.79 - 4.65 (m, 1H), 3.64 (d, J=7.8 Hz, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.22 - 3.04 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.16 (t, J=10.0 Hz, 1H), 1.88 (d, J=10.3 Hz, 1H).

[0613]

DCM (50 mL) 중 (1S,4S)-벤질 2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카르복실레이트 (2.7 g, 10.83 mmol)의 용액에 m-클로로퍼벤조산 (4.67 g, 27.1 mmol)을 기체 발생을 조절하기 위해 조금씩 첨가하였다. 손을 대보면 반응은 약간 발열성이었다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% Na₂SO₃ (50 mL)으로 천천히 퀀칭하였다. 수성 층을 DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% NaHCO₃, H₂O (25 mL), 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색 점성 오일로 농축시켰다. 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 90 g)에 의해 1:2 hex:EtOAc로 용리시키면서 정제하여 (1S,4S)-벤질 2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (1.52 g, 49.9 % 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 - 7.19 (m, 5H),

5.15 - 4.99 (m, 2H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 1H), 3.57 (br. s., 1H), 3.50 - 3.40

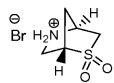
(m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.43 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.17

(m, 1H).

[0614]

[0615]

단계 3. (1S,4S)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드, 히드로브로마이드의 제조.



[0616]

[0617]

(1S,4S)-벤질 2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-카르복실레이트 2,2-디옥시드 (1.4 g, 4.98 mmol)를 브로민화수소산 (아세트산 중 33%) (20 mL, 116 mmol)으로 처리하고, 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 백색 침전물을 여과하고, 빙초산 (5 mL)으로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 (1S,4S)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드, 히드로브로마이드 (1.01 g, 85 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

DMSO-d₆) δ 9.49 (br. s., 2H), 4.60 (br. s., 1H), 4.15 (br. s., 1H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.49

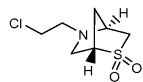
- 3.32 (m, 2H), 2.34 (d, J=13.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 57.7, 56.7,

55.3, 44.2, 33.5.

[0618]

[0619]

단계 4. (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드의 제조.



[0620]

[0621]

DMF (25 mL) 중 (1S,4S)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드, 히드로브로마이드 (0.5 g, 2.192 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (0.397 mL, 6.58 mmol)에 이어서 1-브로모-2-클로로에탄 (0.927 mL, 10.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 30시간 후, 반응 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 점성 담갈색 오일로 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 상에 로딩하고, 1:2 hex:EtOAc로 용리시켜 투명한 유리 물질 (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (150 mg, 32.6 % 수율)를 수득하였다.

[0622]

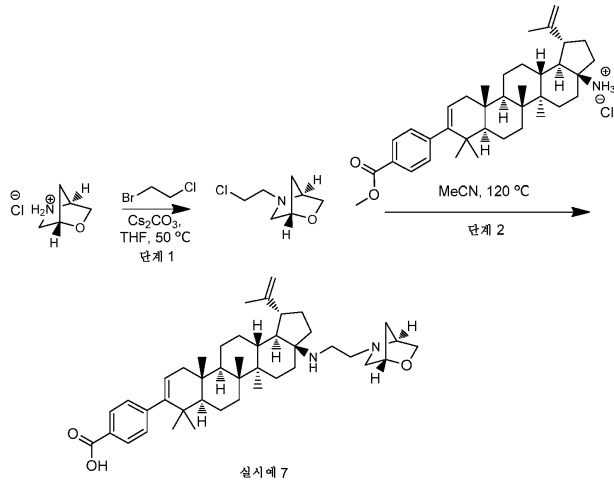
LC/MS: m/e 210.0 (M+H)⁺, 0.240 min (방법 3).

[0623]

실시예 7

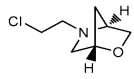
[0624]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



[0625]

[0626] 단계 1. (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄의 제조.



[0627]

[0628] (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, HCl (0.5 g, 3.69 mmol) 및 탄산세슘 (4.25 g, 12.91 mmol)의 고체 혼합물을 진공 오븐에서 50 °C에서 20분 동안 건조시키고, 플라스크를 N₂(g)로 재충전하였다. THF (45 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이어서 1-브로모-2-클로로에탄 (0.936 mL, 11.06 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 50 °C에서 19시간 동안 교반하였다. 이어서, 잉여 탄산세슘을 여과하고, EtOAc (2 x 25 mL)로 세척하였다. 액체 여과물을 농축시키고, 담황색 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 25 g, 95:5 DCM:MeOH로 용리)에 의해 정제하고, 감압 하에 잠시 건조시켜 (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 (129 mg, 19.48 % 수율)을 투명한 점성 오일로서 수득하였다.

¹H NMR

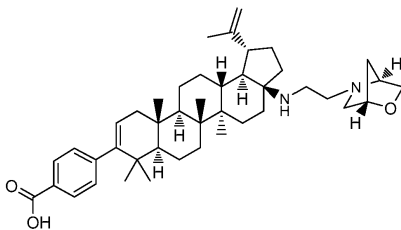
(400MHz, 클로로포름-d) δ 4.33 (s, 1H), 3.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.57 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 3.46 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.92 (dd, J=10.1, 1.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 2.50 (dd, J=9.8, 1.0 Hz, 1H), 1.79 (dd, J=9.8, 2.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (m, 1H). ¹³C NMR

[0629]

(101MHz, 클로로포름-d) δ 76.6, 69.1, 61.8, 61.0, 55.5, 42.8, 35.6.

[0630]

단계 2. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, 2HCl의 제조.



[0631]

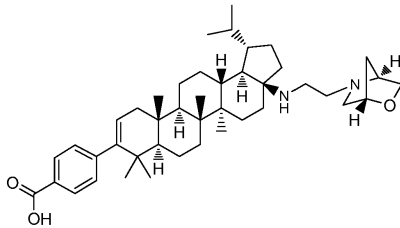
[0632] 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (434 mg, 0.798 mmol), 아이오딘화칼륨 (530 mg, 3.19 mmol) 및 인산칼륨 (847 mg, 3.99 mmol)을 75 mL 중

압 플라스크에 넣고, 분쇄하고, 50℃ 진공 오븐에서 30 분 동안 건조시키고, N₂(g)로 재충전하였다. 고체 혼합물에 MeCN (10 mL) 중 (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 (129 mg, 0.798 mmol)의 용액을 채우고, 120℃로 가열하였다. 48시간 후, 반응물을 실온으로 냉각되도록 하고, H₂O (10 mL)로 처리하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 회백색 고체를 여과하고, H₂O (10 mL)로 세척하였다. 조 생성물을 역상 HPLC에 의해 HPLC 방법 5를 사용하여 정제하여 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl (35.6 mg, 0.048 mmol, 6.1 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz, 1:1 클로로포름-*d*:메탄올-*d*₄) δ 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.29 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 - 4.64 (m, 4H), 4.49 (br. s., 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.84 (d, *J*=9.8 Hz, 2H), 3.48 (br. s., 2H), 2.85 (br. s., 1H), 2.30 (br. s., 1H), 2.24 - 1.97 (m, 7H), 1.88 (d, *J*=13.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.70 (br. s., 1H), 1.65 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 1.62 - 1.46 (m, 7H), 1.45 - 1.35 (m, 3H), 1.27 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H). LC/MS: m/e 669.6 (M+H)⁺, 2.40 min (방법 3).

실시예 8

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



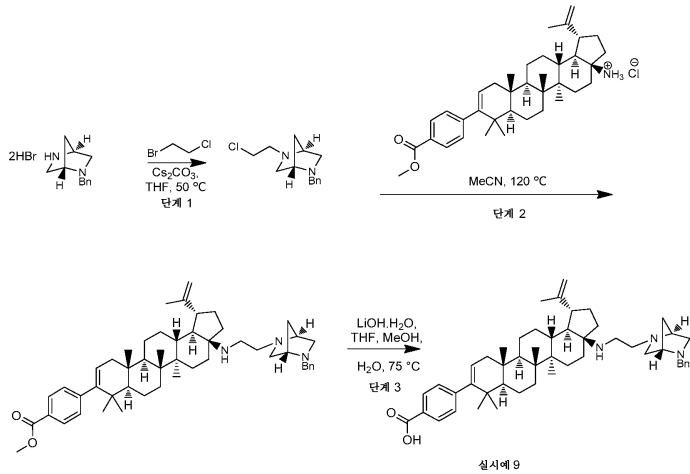
THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL)의 혼합물 중 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산 (12 mg, 0.018 mmol)의 용액에 수산화팔라듐 (II) (6.43 mg, 9.16 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂(g)로 퍼징하고, H₂(g) 분위기 하에 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 건조시켜 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 HCl (11 mg, 76 % 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 657.6 (M+H)⁺, 2.30 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-*d*₄) δ 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.36 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.26 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.79 (ddd, *J*=19.0, 9.1, 4.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.12 - 3.06 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.26 (dd, *J*=16.4, 8.6 Hz, 1H), 2.15 (dd, *J*=16.8, 6.0 Hz, 2H), 2.01 (d, *J*=5.4 Hz, 3H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 7H), 1.63 - 1.53 (m, 5H), 1.50 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.36 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 4H), 1.21 (br. s., 3H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H), 0.83 (d, *J*=6.8 Hz, 3H).

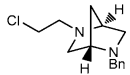
실시예 9

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-

2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



단계 1. (1S,4S)-2-벤질-5-(2-클로로에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]의 제조.

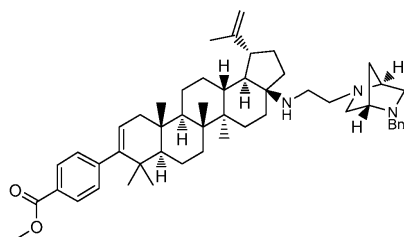


(1S,4S)-2-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄, 2HBr (0.973 g, 2.78 mmol) 및 탄산세슘 (3.20 g, 9.73 mmol)의 고체 혼합물을 진공 오븐에서 15분 동안 건조시키고, 플라스크를 N₂(g)로 충전하였다. THF (50 mL)를 혼합물에 첨가하고, 이어서 1-브로모-2-클로로에탄 (0.705 mL, 8.34 mmol)을 첨가하였다. 생성된 탁한 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 52°C에서 26시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 형성된 고체를 EtOAc로 세척하였다. 액체 여과물을 투명한 점성 오일로 농축시키고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 카트리지, 95:5 DCM:MeOH로 용리)에 의해 정제하고, 감압 하에 건조시켜 (1S,4S)-2-벤질-5-(2-클로로에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄 (275 mg, 35.5 % 수율)을 투명한 점성 오일로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 251.1 (M+H)⁺, 0.45 min (방법 3). ¹H NMR

(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.40 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 3.82 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.77 (m, 4H), 2.68 (dd, J=10.0, 2.4 Hz, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 2H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) δ 139.6, 128.4, 128.2, 126.8, 62.8, 61.4, 58.3, 57.1, 56.2, 56.0, 43.1, 34.1.

단계 2. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트

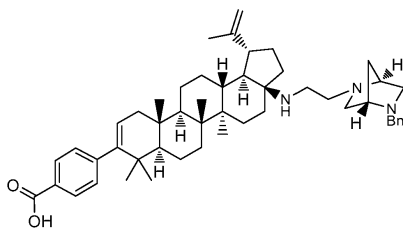
트, HCl (579 mg, 0.998 mmol), 인산, 칼륨 염 (1059 mg, 4.99 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (0.212 mL, 3.99 mmol)을 75 mL 중압 튜브에서 합하였다. 고체 혼합물을 진공 하에 50°C에서 10분 동안 건조시킨 다음, N₂(g) 분위기 하에 두었다. 고체 혼합물을 MeCN (10 mL) 중 (1S,4S)-2-벤질-5-(2-클로로에틸)-2,5-디아자비시클로 [2.2.1]헵탄 (250 mg, 0.998 mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 슬러리를 120°C로 19시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H₂O (15 mL)로 처리하고, 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 형성된 갈색 고체를 분쇄하고, 여과하고, H₂O (15 mL)로 세척하고, 분석을 위해 저장하였다. 액체 여과물을 3 x 25 mL DCM 으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. LC/MS 에서 갈색 고체 (1 g)가 생성물 및 sm의 혼합물인 것으로 나타났다. 액체를 여과하자 약 100 mg의 생성물 및 sm이 생성되었다. 조 물질 50 mg을 HPLC 방법 6을 사용하여 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하여 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, 비스-TFA 염 23 mg을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 특성화에 사용하였다. 상기로부터 수득한 갈색 고체의 나머지를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 90 g 카트리지)에 의해 정제하고, 95:5 DCM:MeOH로 용리시켜 남아 있는 출발 물질을 회수하고, 이어서 90:10 DCM:MeOH로 용리시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (172 mg, 0.206 mmol, 회수된 sm을 기준으로 57.2 % 수율)를 담황색 오일로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 758.7 (M+H)⁺, 2.30 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 5H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.35 - 3.08 (m, 4H), 3.08 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (br. s., 1H), 2.24 - 2.05 (m, 4H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (br. s., 2H), 1.59 - 1.41 (m, 7H), 1.40 - 1.31 (m, 4H), 1.24 (dd, J=11.5, 6.6 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 6H).

[0649]

[0650]

단계 3. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0651]

[0652]

THF (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL)의 혼합물 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, 2 TFA (22 mg, 0.022 mmol)의 용액에 물 (0.5 mL) 중 수산화리튬 1수화물 (4.68 mg, 0.112 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 75°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 백색 페이스트를 수득하였다. 조 생성물을 THF (0.5 mL), MeOH (0.4 mL) 및 1N HCl (0.1 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, HPLC 방법 6을 사용하여 정제하였다. 합한 HPLC 분획을 1 mL 1.0N HCl로 처리하고, 농축시키고, 감압 하에 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 3 HCl (8 mg, 38.7 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 744.7 (M+H)⁺, 2.18 min (방법 3) ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=6.5, 2.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.08 (br. s., 1H), 3.93 (s, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 5H), 3.08 - 2.83 (m, 3H), 2.31 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 6H), 1.48 - 1.33 (m, 6H), 1.26 (d, J=12.5 Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.99 - 0.96 (m, 1H), 0.94 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H).

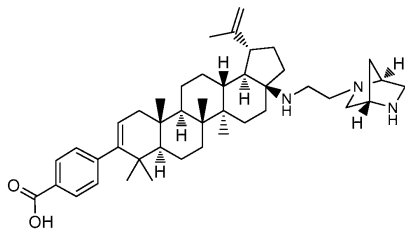
[0653]

[0654]

실시예 10

[0655]

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1S, 4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0656]

[0657]

THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL)의 혼합물 중 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1S, 4S)-5-벤질-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 3 HCl (6 mg, 7.03 μmol)의 용액에 수산화팔라듐 (II) (4.94 mg, 7.03 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂(g)로 피징하고, H₂(g) 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하고, 액체 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC에 의해 HPLC 방법 6을 사용하여 정제하였다. 생성물에 대한 HPLC 분획을 1N HCl (0.5 mL)로 처리하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1S, 4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 3 HCl (2.5 mg, 42.9 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 654.6 (M+H)⁺, 2.15 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.40 (br. s., 1H), 3.84 - 3.65 (m, 1H), 3.50 (d, J=17.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.28 - 3.22 (m, 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 1H), 2.24 - 2.08 (m, 4H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 1.73 (s, 4H), 1.69 (br. s., 1H), 1.66 - 1.34 (m, 12H), 1.26 (d, J=9.8 Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.14 (br. s., 1H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H).

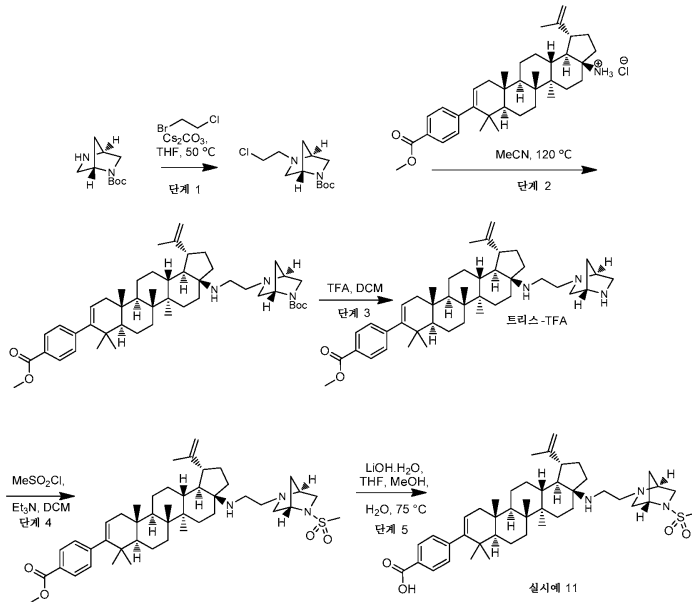
[0658]

[0659]

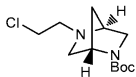
실시예 11

[0660]

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-3a-((2-((1S, 4S)-5-(메틸술포닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



단계 1. (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-클로로에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트의 제조.

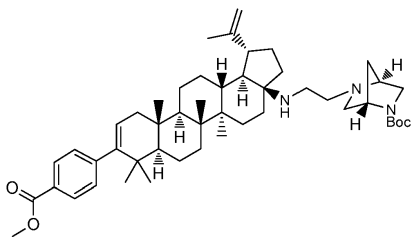


(1S,4S)-tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (525 mg, 2.65 mmol) 및 인산칼륨 (1686 mg, 7.94 mmol)을 75 mL 중압 플라스크에서 합하고, 50°C 진공 오븐에서 10분 동안 퍼징하고, N₂(g) 분위기 하에 두었다. THF (30 mL)를 첨가하고, 이어서 1-브로모-2-클로로에탄 (1.124 mL, 13.24 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 55°C로 18시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 추가의 1-브로모-2-클로로에탄 (0.043 mL, 0.517 mmol)로 처리하고, 다시 68시간 동안 55°C까지 가열하였다. 반응물을 여과하고, DCM으로 세척하였다. 액체 여과물을 점성 갈색 오일로 농축시키고, 이를 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 40 g 카트리지, 95:5 DCM:MeOH로 용리)에 의해 정제하고, 교반하면서 진공 하에 건조시켜 (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-클로로에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (465 mg, 1.783 mmol, 67.3 % 수율)를 점성 담갈색 오일로서 수득하였다.

¹H NMR (400MHz,

클로로포름-*d*) δ 7.37 (s, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.44 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 3.17 (t, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 2H), 2.67 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 2.53 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 1.82 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 1.71 (dd, *J*=15.9, 9.8 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

단계 2. (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트의 제조.

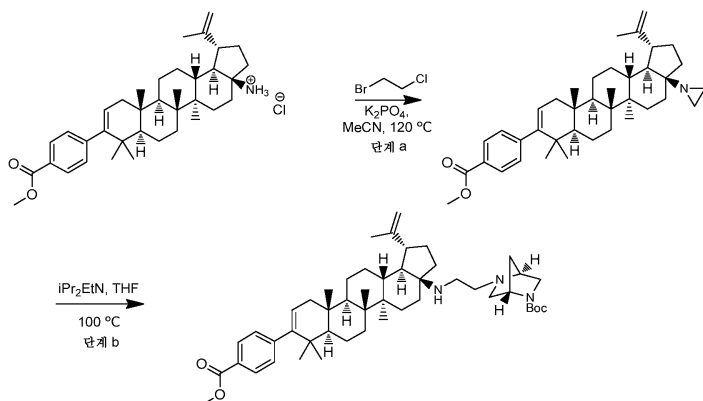


[0668]

메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (500 mg, 0.919 mmol), 인산칼륨 (683 mg, 3.22 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (458 mg, 2.76 mmol)을 100 mL 중압 플라스크에서 합하고, 50°C 진공 오븐에서 30분 동안 퍼징하고, N₂(g)의 분위기 하에 두었다. DMSO (5 mL)를 고체에 첨가하고, 이어서 DMSO (10 mL) 중 (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-클로로에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (455 mg, 1.745 mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 형성된 고체 입자를 여과에 의해 제거하고, DCM으로 세척하였다. 액체 여과물을 농축시켜 (60°C에서) 암갈색 점성 오일을 수득하였다. 소량의 조 물질을 특성화하기 위해 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 나머지 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (SiO₂, 80 g 카트리지, 97:3 DCM:MeOH로 용리)에 의해 정제하여 (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 및 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 혼합물 419 mg을 수득하고, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0669]

대안적으로, (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트를 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트로부터 하기 기재된 바와 같이 2 단계로 제조할 수 있었다:



[0670]

[0671]

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

[0672]

메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, HCl (500 mg, 0.862 mmol) 및 인산칼륨 (914 mg, 4.31 mmol)의 고체 혼합물에 아세트니트릴 (25 mL)에 이어서 1-브로모-2-클로로에탄 (0.717 mL, 8.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C로 24시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 진공 여과에 의해 제거하고, DCM (2 x 25 mL)으로 세척하였다. 액체 여과물을 농축시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (486 mg, 99 % 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 570.5 (M+H)⁺, 2.38 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 4.78 (br. s., 1H), 4.62 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 - 2.55 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.81 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.62 - 1.34 (m, 18H), 1.26 - 1.21 (m, 1H), 1.15 (br. s., 2H), 1.09 (s, 3H), 1.00 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.94 (s, 6H).

[0673]

[0674]

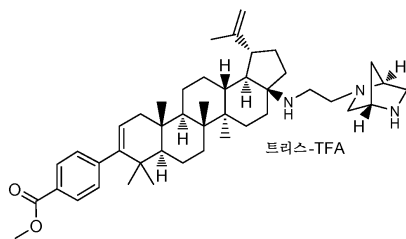
단계 b. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (82 mg, 0.144 mmol) 및 (1S,4S)-tert-부틸 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (86 mg, 0.432 mmol)를 1 드랩 바이알에서 합하고, THF (1 mL)에 이어서 N,N-디-이소-프로필에틸아민 (0.175 mL, 1.007 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C로 14시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 조 물질을 역상 HPLC에 의해 HPLC 방법 7을 사용하여 정제하여 (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트, 2 TFA (51.9 mg, 36.2 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 768.7 (M+H)⁺, 2.43 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.14 (br. s., 2H), 7.93 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.65 - 4.49 (m, 1H), 4.28 (br. s., 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, J=11.7 Hz, 3H), 3.55 - 3.35 (m, 4H), 2.78 - 2.62 (m, 1H), 2.23 - 1.97 (m, 6H), 1.94 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.86 (t, J=12.0 Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 2H), 1.54 (dd, J=15.5, 3.5 Hz, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.43 - 1.28 (m, 4H), 1.27 - 1.17 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) δ 167.3, 148.6, 146.6, 146.3, 130.0, 128.5, 127.9, 123.8, 117.2, 114.3, 112.1, 81.5, 77.2, 73.5, 52.8, 52.0, 49.3, 48.9, 45.4, 42.0, 41.7, 40.7, 38.6, 37.5, 37.4, 36.2, 33.4, 32.4, 29.4, 28.2, 28.0, 27.5, 26.3, 25.0, 21.0, 20.8, 19.6, 18.8, 16.4, 15.4, 14.5.

[0675]

[0676]

단계 3. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, 3 TFA의 제조.



[0677]

[0678]

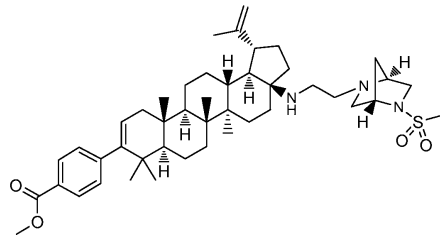
DCM (10 mL) 중 (1S,4S)-tert-부틸 5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-카르복실레이트 (419 mg, 0.545 mmol)의 용액에 TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 암갈색 점성 오일을 얻조시켜 모든 TFA를 제거하였다. 물질을 역상 HPLC에 의해 HPLC 방법 6을 사용하여 정제하고, 진공 하에 건조시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트, 3 TFA (75.2 mg, 12.28 % 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 668.7 (M+H)⁺, 2.36 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 9.77 (br. s., 1H), 9.49 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.69 (br. s., 1H), 4.31 (br. s., 1H), 3.96 (br. s., 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (br. s., 1H), 3.40 - 3.10 (m, 5H), 3.09 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (br. s., 1H), 2.23 - 2.06 (m, 4H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.85 (br. s., 1H), 1.78 - 1.73 (m, 1H), 1.69 (br. s., 3H), 1.65 (br. s., 1H), 1.62 - 1.30 (m, 11H), 1.26 - 1.17 (m, 2H), 1.11 (br. s., 3H), 1.05 (br. s., 3H), 0.99 (br. s., 3H), 0.93 (br. s., 6H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) 167.2, 148.5, 147.1, 146.2, 130.0, 128.5, 127.9, 123.8, 114.8, 111.6, 77.24 - 77.18, 71.3, 65.8, 60.9, 57.7, 54.4, 52.7, 52.0, 49.2, 48.7, 48.62 - 48.49, 46.3, 45.0, 42.0, 41.6, 40.6, 37.4, 37.0, 36.2, 33.6, 32.5, 29.4, 28.0, 27.3, 25.8, 25.0, 20.9, 20.8, 19.5, 19.1, 16.3, 15.9, 15.2, 14.4.

[0679]

[0680]

단계 4. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술폰닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



[0681]

[0682]

DCM (3 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (75.2 mg, 0.113 mmol) 및 트리ethyl 아민 (0.078 mL, 0.563 mmol)의 용액에 메탄술폰닐 클로라이드 (10.67 μl, 0.135 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 DCM (25 mL)으로 희석하고, H₂O (2 mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM (15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술폰닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트를 담갈색 고체 (69.0 mg, 78% 수율)로서 수득하였다.

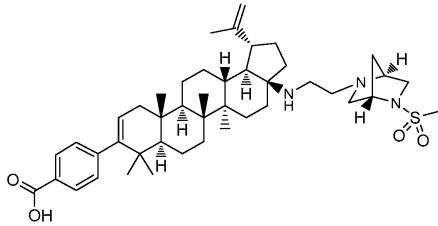
LC/MS:

m/e 746.8 (M+H)⁺, 246 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.25 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (br. s., 1H), 3.58 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, J=9.4, 1.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=9.8, 2.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (dd, J=8.3, 4.2 Hz, 2H), 2.65 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 2.07 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 9H), 1.31 - 1.06 (m, 7H), 1.04 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 6H).

[0683]

[0684]

단계 5. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술폰닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 TFA의 제조.



[0685]

[0686]

THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술포닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (65 mg, 0.087 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물의 용액 (14.62 mg, 0.348 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 75°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, THF (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL)의 혼합물 중에 재용해시키고, 역상 정제용 HPLC에 의해 HPLC 방법 6을 사용하여 정제하여 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술포닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 TFA (46.6 mg, 54.6 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 732.7 (M+H)⁺, 2.22 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDC₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.45 (br. s., 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.72 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.56 (dt, J=9.8, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (d, J=10.0 Hz, 3H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (td, J=11.0, 5.1 Hz, 1H), 2.22 - 1.96 (m, 7H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.66 - 1.47 (m, 8H), 1.47 - 1.32 (m, 4H), 1.26 (d, J=10.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H), 0.92 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDC₃:메탄올-d₄) δ 169.8, 149.4, 148.2, 147.2, 130.8, 129.5, 129.1, 124.6, 112.3, 78.7, 73.1, 64.9, 61.7 (br. s., 1C), 60.1, 53.6, 50.1, 46.4, 42.9, 42.5, 41.6, 38.8, 38.2, 38.2, 37.0, 34.4, 33.1, 30.5, 30.0, 28.9, 27.9, 27.0, 25.9, 21.8, 21.6, 20.4, 19.4, 17.1, 16.7, 15.0.

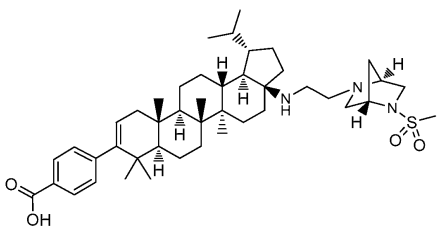
[0687]

[0688]

실시예 12

[0689]

4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술포닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0690]

[0691]

THF (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL)의 혼합물 중 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸술포닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 TFA (10 mg, 10.42 μmol)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (14.63 mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 H₂(g)로 퍼징하고, H₂(g) 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 (15 mg)로 처리하고, 여과하고, THF로 세척하고, 농축시켰다. 회색 잔류물을 THF (1 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중에 용해시키고, HPLC 방법 6을 사용하여 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 4-((1S,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-1-이소프로필-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1S,4S)-5-(메틸

술포닐)-2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일)에틸)아미노)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2
TFA (6.2 mg, 60.6 % 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 734.6 (M+H)⁺, 2.25 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz, 1:1
CDCl₃: 메탄올-d₄) δ 7.91 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.6
Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.61 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.28 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.15
(d, J=11.7 Hz, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.14 (dd,
J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.86 (m, 5H), 1.85 - 1.64 (m, 7H), 1.57
(dd, J=17.4, 11.7 Hz, 5H), 1.51 - 1.40 (m, 4H), 1.39 - 1.21 (m, 4H), 1.15 (s, 3H), 1.07 (s,
3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, J=6.6 Hz,
3H).

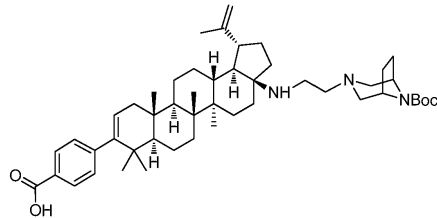
[0692]

실시예 13

[0693]

[0694]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-8-(tert-부톡시카르보닐)-3,8-디아자비시클로
[3.2.1]옥탄-3-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의
제조.



[0695]

[0696]

메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-
엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-
일)벤조에이트 (95.0 mg, 0.167 mmol) 및 (1R,5S)-tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트
(53.1 mg, 0.250 mmol)를 1 드랩 바이알에서 합하고, THF (1 mL) 및 N,N-디-이소-프로필에틸아민 (0.145 mL,
0.834 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 100°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 추가의 (1R,5S)-tert-부틸 3,8-
디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (53.1 mg, 0.250 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 교반을 100°C에서
23시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 역상 정제용 HPLC에 의해 HPLC 방법 7을 사용하여 정제하고, 진공 하
에 건조시켜 (1R,5S)-tert-부틸
3-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-
1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타
[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트, 2 TFA (108.5 mg, 63.1 % 수
율)를 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 782.8 (M+H)⁺, 2.48 min
(방법 3). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.94 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (d,
J=8.3 Hz, 2H), 5.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.92
(s, 3H), 3.57 - 3.29 (m, 6H), 2.94 (d, J=10.8 Hz, 2H), 2.72 (br. s., 1H), 2.18 - 1.90 (m,
9H), 1.87 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.75 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.71 - 1.68 (m, 3H), 1.64 (br. s.,
1H), 1.61 - 1.51 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 3H), 1.32 (d,
J=4.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H),
0.93 (br. s., 3H).

[0697]

[0698]

THF (0.75 mL) 및 MeOH (0.25 mL) 중 (1R,5S)-tert-부틸 3-(2-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-
9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)
에틸)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트, 2 TFA (30 mg, 0.030 mmol)의 용액에 수산화리튬의
용액 (1N) (0.148 mL, 0.148 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합

물을 실온으로 냉각시키고, HPLC 방법 7을 사용하여 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 건조시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-8-(tert-부톡시카르보닐)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산, 2 TFA (22.2 mg, 0.021 mmol, 69.0 % 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 768.8 (M+H)⁺, 2.34 min (방법 3). ¹H NMR (400MHz,

클로로포름-d) δ 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.13 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.84 (br. s., 1H), 4.68 (s, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.68 - 3.32 (m, 6H), 2.98 (d, J=10.3 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.08 (br. s., 7H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.70 (d, J=5.9 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.47 - 1.39 (m, 5H), 1.39 - 1.27 (m, 4H), 1.27 - 1.15 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 - 0.94 (m, 3H), 0.89 (s, 4H).

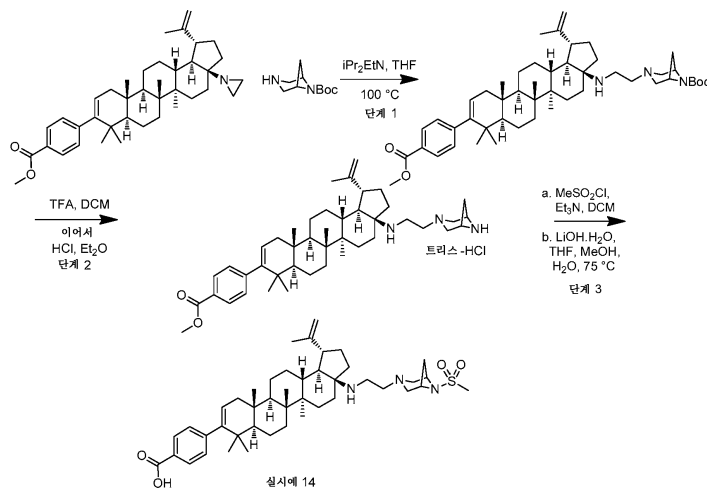
[0699]

[0700]

실시예 14

[0701]

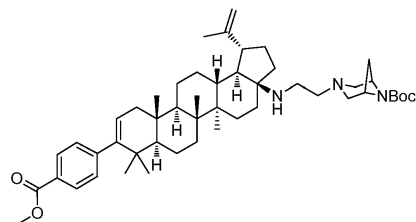
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1R,5S)-6-(메틸술포닐)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0702]

[0703]

단계 1. (1R,5S)-tert-부틸 3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트의 제조.



[0704]

[0705]

메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (250 mg, 0.439 mmol) 및 (1R,5S)-tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (435 mg, 2.194 mmol)를 20 mL 설파광 바이알에서 합하고, THF (5 mL) 중에 용해시키고, N,N-디-이소-프로필에틸 아민 (0.764 mL, 4.39 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하였다. 112시간 후, 반응 혼합물을

실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC 방법 13을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (126.6 mg, 0.127 mmol, 29.0 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

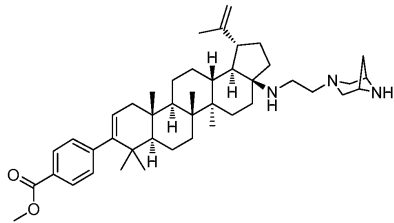
LC/MS: m/e 768.5 (M+H)⁺, 2.41 min

(방법 7), ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.30 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.17 (d, *J*=5.9 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (d, *J*=11.7 Hz, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 3H), 3.43 - 3.31 (m, 5H), 2.85 - 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.12 (dd, *J*=17.0, 6.5 Hz, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 5H), 1.75 (d, *J*=11.5 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.65 (br. s., 1H), 1.60 - 1.50 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.46 - 1.34 (m, 5H), 1.26 - 1.19 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.94 (br. s., 3H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-*d*) δ 167.2, 154.9, 148.6, 146.9, 146.3, 130.0, 128.5, 128.0, 123.9, 111.8, 81.7, 77.2, 72.4, 58.3, 53.9, 52.8, 52.0, 49.4, 49.0, 45.3, 42.1, 41.8, 40.7, 37.9, 37.5, 37.2, 36.2, 33.5, 32.6, 29.4, 28.3, 28.3, 27.8, 26.3, 25.4, 25.1, 21.0, 20.9, 19.6, 19.1, 16.5, 15.8, 14.6.

[0706]

[0707]

단계 2. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



[0708]

[0709]

DCM (3 mL) 중 (1R,5S)-tert-부틸 3-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-9-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 (123 mg, 0.160 mmol)의 용액에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 갈색 반응 혼합물을 DCE (3 mL)로 희석하고, 담갈색 발포체로 농축시켰다. 물질을 DCM (2 mL) 및 DCE (2 mL) 중에 용해시키고, Et₂O 중 2N HCl (0.5 mL, 1.0 mmol)로 처리하였다. 생성된 슬러리를 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (108.1 mg, 0.139 mmol, 87 % 수율)을 밝은 회색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 668.5 (M+H)⁺, 2.28

min (방법 3), ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃: 메탄올-*d*₄) δ 7.89 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.27 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.39 (d, *J*=5.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (br. s., 1H), 3.59 (br. s., 1H), 3.48 (q, *J*=7.1 Hz, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.37 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 2.25 - 1.89 (m, 7H), 1.83 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.77 (br. s., 1H), 1.73 - 1.71 (m, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 8H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.27 - 1.22 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

[0710]

[0711]

단계 3. DCM (3 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (108 mg, 0.139 mmol)의 용액에 트리에틸 아민 (0.097 mL, 0.695 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (0.032 mL, 0.417 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 MeOH (0.5 mL)로 켄칭하고, 농축시키고, 진공 하에 15분 동안 건조시켰다.

[0712]

LC/MS: m/e 746.6 (M+H)⁺, 4.30 min (방법 8).

[0713]

상기로부터 생성된 갈색 잔류물을 THF (2.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중에 용해시키고, 3N 수산화리튬 (0.463 mL,

1.389 mmol)으로 처리하고, 75°C에서 교반하였다. 2.5시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 역상 HPLC에 의해 정제용 HPLC 방법 13을 사용하여 정제하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (81.7 mg, 0.083 mmol, 60.0 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 632.5

(M+H)⁺, 3.91 min (방법 8), ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.32 (d, J=4.6 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 3.23 - 3.06 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.89 - 2.73 (m, 2H), 2.17 - 1.94 (m, 5H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (s, 1H), 1.64 - 1.37 (m, 10H), 1.33 (dd, J=12.5, 3.7 Hz, 1H), 1.24 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 169.0, 148.5, 147.2, 146.3, 129.9, 128.7, 128.3, 123.7, 111.6, 77.6, 72.0, 63.0, 62.9, 53.7, 53.6, 52.7, 52.69 - 52.62 (m, 1C), 49.2, 45.3, 42.1, 41.6, 41.2, 40.7, 39.7, 37.4, 37.1, 36.2, 33.6, 32.4, 30.9, 29.2, 28.0, 27.5, 26.4, 25.0, 20.9, 20.8, 19.6, 18.6, 16.3, 15.9, 14.2.

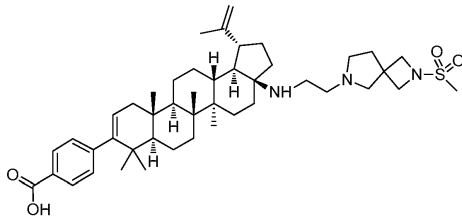
[0714]

[0715]

실시예 15

[0716]

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-3a-((2-(2-(메틸술포닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0717]

[0718]

4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-3a-((2-(2-(메틸술포닐)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산을, 단계 1에서 (1R,5S)-tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트, HCl을 사용한 것을 제외하고는 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-3a-((2-((1R,5S)-6-(메틸술포닐)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조에 사용된 방법에 따라 메틸 4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트로부터 24% 수율로 제조하였다.

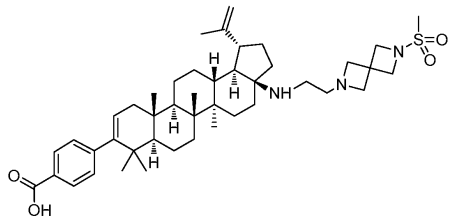
LC/MS: m/e 746.5 (M+H)⁺, 3.91 min (방법

8), ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.29 (d, J=1.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.14 (m, 3H), 3.08 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 2.18 - 1.98 (m, 4H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.30 (m, 11H), 1.25 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 169.8, 149.4, 148.1, 147.1, 130.7, 129.4, 129.0, 124.5, 112.3, 78.5, 64.1, 61.6, 61.5, 54.3, 53.6, 52.2, 50.0, 46.4, 42.8, 42.4, 41.5, 40.4, 39.5, 38.2, 38.1, 36.9, 36.8, 36.2, 34.3, 33.1, 29.9, 28.8, 28.1, 27.1, 25.8, 21.7, 21.6, 20.4, 19.3, 17.0, 16.3, 15.0.

[0719]

[0720] 실시예 16

[0721] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(6-(메틸술폰닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0722]

[0723] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(6-(메틸술폰닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산을, 단계 1에서 (1R,5S)-tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (261 mg, 1.316 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1R,5S)-6-(메틸술폰닐)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조에 사용된 방법에 따라 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트로부터 5% 수율로 제조하였다.

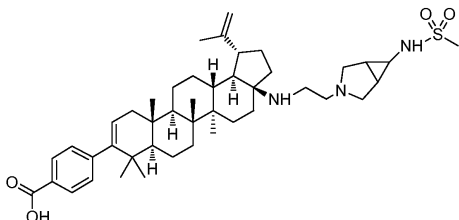
LC/MS: m/e 732.5

(M+H)⁺, 3.92 min (방법 8), ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃: 메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 3H), 3.84 (br. s., 4H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.13 (br. s., 1H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.98 - 2.92 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.70 (dt, J=11.0, 5.7 Hz, 1H), 2.12 (dd, J=17.1, 6.4 Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 4H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.64 - 1.30 (m, 12H), 1.25 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

[0724]

[0725] 실시예 17

[0726] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(6-(메틸술폰아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0727]

[0728] 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-(6-(메틸술폰아미도)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산을, 단계 1에서 (1R,5S)-tert-부틸 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-6-카르복실레이트 대신에 tert-부틸 3-아자비시

클로[3.1.0]헥산-6-일카르바메이트를 사용한 것을 제외하고는 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-3a-((2-((1R,5S)-6-(메틸술폰일)-3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)아미노)-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조에 사용된 방법에 따라 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트로부터 세 단계에 걸쳐 12% 수율로 제조하였다.

LC/MS: m/e 732.5 (M+H)⁺, 3.86 min (방법

8). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.85 (br. s., 2H), 3.72 (br. s., 2H), 3.48 (br. s., 4H), 3.09 (br. s., 1H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 8H), 1.87 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.79 - 1.60 (m, 6H), 1.53 (d, J=16.1 Hz, 6H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.21 (br. s., 3H), 1.11 - 1.04 (m, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (br. s., 3H).

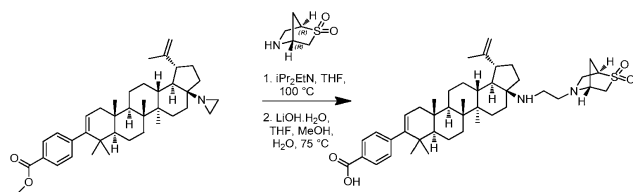
[0729]

실시예 18

[0730]

[0731]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0732]

[0733]

THF (5 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (250 mg, 0.439 mmol)의 용액에 N,N-디-이소-프로필에틸아민 (0.535 mL, 3.07 mmol) 및 (1R,4R)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (323 mg, 2.194 mmol)를 첨가하였다. 생성된 탁한 반응 혼합물을 100 °C에서 교반하였다. 71시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 MeOH (2 mL) 및 3N 수산화리튬 (1.462 mL, 4.39 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75 °C에서 4시간 동안 교반한 다음, 이것을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 역상 HPLC에 의해 HPLC 방법 14를 사용하여 정제하고, 농축시켜 약간의 중탄산암모늄을 포함하는 생성물을 수득하였다. 상기로부터의 물질을 HPLC 방법 13에 다시 적용하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (25.5 mg, 0.026 mmol, 5.99 % 수율)을 수득하였다.

LC/MS: m/e

703.4 (M+H)⁺, 3.95 min (방법 8), ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.42 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 3.06 (dd, J=13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.53 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.38 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 5H), 1.89 - 1.79 (m, 1H), 1.77 (br. s., 1H), 1.72 (s, 3H), 1.68 (br. s., 1H), 1.65 - 1.46 (m, 9H), 1.43 (d, J=12.7 Hz, 1H), 1.37 (d, J=3.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J=6.6 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.17 - 1.11 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

[0734]

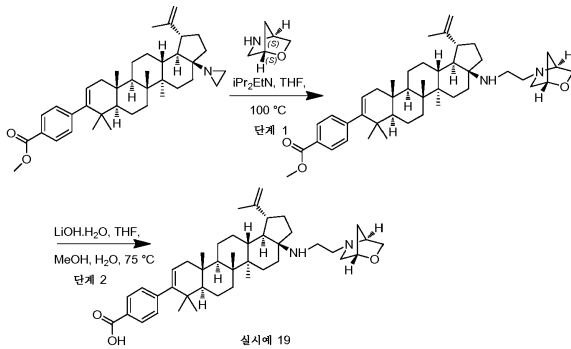
[0735]

실시예 19

[0736]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의

제조.



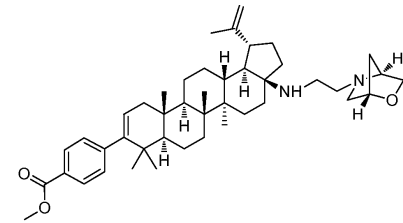
[0737]

[0738]

단계 1. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조

[0739]

[0740]



메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (200 mg, 0.351 mmol), (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, HCl (238 mg, 1.755 mmol), 및 4 ° A 분자체 (250 mg, 0.351 mmol)을 20 mL 섭광 바이알에서 혼합하였다. 혼합물을 50°C 진공 오븐에서 1시간 동안 건조시켰다. THF (5 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.428 mL, 2.457 mmol)을 첨가하였다. 용액을 N₂(g)로 퍼징하고, 100°C에서 교반하였다. 68시간 후, 반응물을 점성 갈색 오일로 농축시키고, 이를 역상 HPLC에 의해 HPLC 방법 6을 사용하여 정제하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (104 mg, 0.114 mmol, 32.4 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 669.5

(M+H)⁺, 4.42 min (방법 8). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.28 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.28 (br. s., 1H), 4.17 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.61 (m, 1H), 3.44 (br. s., 2H), 3.36 (br. s., 1H), 2.77 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.27 - 1.99 (m, 6H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.77 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.66 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.30 (m, 13H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.93 (s, 6H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) δ 167.2, 148.5, 146.8, 146.2, 130.0, 128.5, 127.9, 123.8, 111.9 (br. s., 1C), 74.9, 73.1 (br. s., 1C), 64.3 (br. s., 1C), 61.3 (br. s., 1C), 54.1, 52.8, 51.9, 49.3, 49.0, 45.4, 42.0, 41.7, 40.7, 38.8 (br. s., 1C), 37.4, 37.3, 36.2, 33.5, 32.5, 29.4, 28.0, 27.5, 26.3, 25.0, 20.9, 20.8, 19.6, 18.8, 18.4, 17.2, 16.4, 15.4, 14.5, 11.8.

[0741]

[0742]

단계 2. THF (2 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (99 mg, 0.148 mmol)의 용액에 3N 수산화리튬 (0.197 mL, 0.592 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75 °C에서 교반하였다. 3.5시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 백색 페이스트로 농축시키고, 이를 역상 정제용 HPLC에 의해 정제용 방법 6을 사용하여 정제하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (81.4 mg, 0.088 mmol,

59.2 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 655.5 (M+H)⁺, 3.76 min (방법 8), ¹H NMR (400MHz, 1:1

클로로포름-d : 메탄올-d₄) δ 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 2H),
5.35 - 5.23 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 4.08 (d, J=9.0 Hz, 1H),
4.02 (br. s., 1H), 3.76 (dd, J=9.3, 1.5 Hz, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.16 (d, J=10.3 Hz,
2H), 3.00 (br. s., 1H), 2.74 (td, J=11.1, 5.5 Hz, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 7H), 1.91 - 1.84 (m,
1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.70 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.30 (m, 11H), 1.28 -
1.17 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (br. s., 3H).

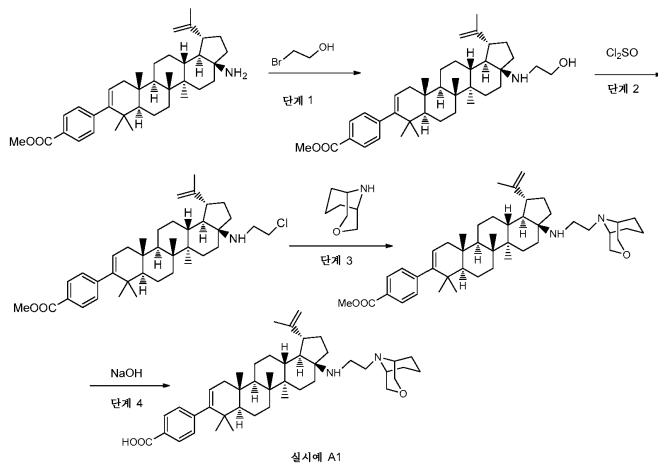
[0743]

[0744]

실시예 A1

[0745]

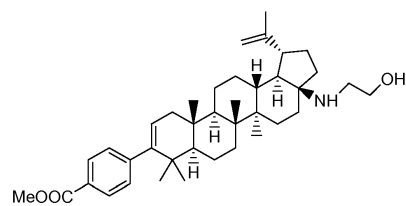
4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에
틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의
제조



[0746]

[0747]

단계 1. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타
메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로
펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조



[0748]

[0749]

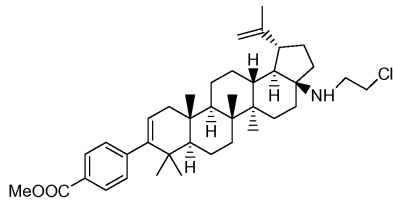
아세트니트릴 (10 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메
틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타
[a]크리센-9-일)벤조에이트 (1500 mg, 2.76 mmol), 2-브로모에탄올 (1034 mg, 8.27 mmol), 인산칼륨 (1756 mg,
8.27 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (916 mg, 5.52 mmol)의 혼합물을 120℃로 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합
물을 증류수 (40 mL)에 부었다. 백색 침전물을 여과하고, 증류수 (100 mL)로 세척하였다. 백색 고체를 감압
하에 건조시켜 표제 화합물 (1.4 g, 86%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0750]

LCMS: m/e 588.5 (M+H)⁺, 2.40 min (방법 5).

[0751]

단계 2. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-클로로에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타
메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타
[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조



[0752]

[0753]

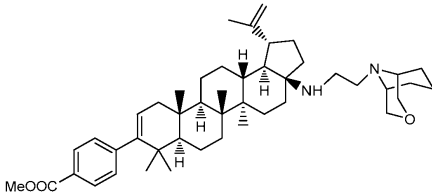
디클로로에탄 (15 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-히드록시에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (1400 mg, 2.381 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (1.738 mL, 23.81 mmol)의 혼합물을 60°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 목적 생성물을 갈색 고체 (1.3 g, 90%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0754]

LCMS: m/e 606.48 (M+H)⁺, 2.46 min (방법 5).

[0755]

단계 3. 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트의 제조.



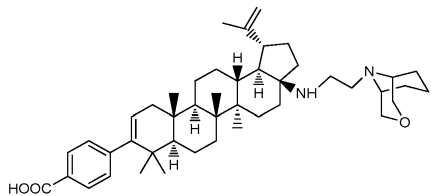
[0756]

[0757]

DMSO (1 mL) 중 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-클로로에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트 (20 mg, 0.033 mmol), (1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난 (16.78 mg, 0.132 mmol) 및 휘니그 염기 (0.029 mL, 0.165 mmol)의 혼합물을 120°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증류수 (2 mL)로 채칭하고, 디클로로메탄 (2 x 2 mL)으로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 메틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조에이트를 갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0758]

단계 4. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조.



[0759]

[0760]

1,4-디옥산 (1 mL) 중 상기로부터의 에스테르 중간체에 1N NaOH (0.143 mL, 0.143 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C로 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 고체 (3 mg, 13%)로서 수득하였다.

LCMS: m/e 683.7 (M+H)⁺, 2.13 min (방법 4). ¹H NMR (500MHz,

아세트니트릴-d₃) δ 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.11 (t, J=14.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.84 (m, 2H), 3.44 - 2.97 (m, 6H), 2.91 - 2.73 (m, 1H), 2.45 (qd, J=13.2, 6.2 Hz, 1H), 2.30 - 1.15 (m, 27H), 1.75 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

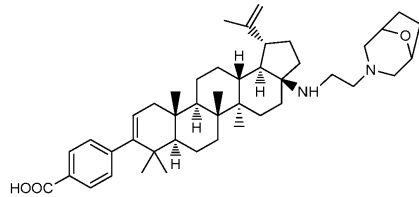
[0761]

[0762]

실시예 A2

[0763]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(8-옥사-3-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조



[0764]

[0765]

표제 화합물을 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 합성에 대해 상기 기재된 방법에 따르면서 단계 3에서 알킬화 아민으로서 (1R,5S)-8-옥사-3-아자비시클로[3.3.1]노난을 사용하여 제조하였다. 생성물을 백색 고체 (8 mg, 28%)로서 단리시켰다.

LCMS: m/e 669.7 (M+H)⁺, 2.11 min (방법 4). ¹H NMR (500MHz, 아세트니트릴-

d₃) δ 8.17 - 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.12 (m, 2H), 5.32 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.72 (d, J=1.4 Hz, 1H), 4.37 (br. s., 2H), 3.14 (br. s., 4H), 2.99 (br. s., 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.68 - 2.44 (m, 2H), 2.27 - 1.15 (m, 24H), 1.75 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

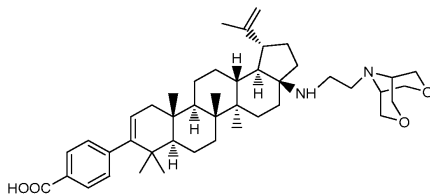
[0766]

[0767]

실시예 A3

[0768]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5R)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조



[0769]

[0770]

표제 화합물을 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 합성에 대해 상기 기재된 방법에 따르면서 단계 3에서 알킬화 아민으로서 (1s,5s)-3,7-디옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난을 사용하여 제조하였다. 생성물을 백색 고체 (2.4 mg, 7%)로서 단리시켰다.

LCMS: m/e 685.6 (M+H)⁺, 2.30 min (방법 5). ¹H NMR

(500MHz, 아세트니트릴-d₃) δ 8.04 - 7.74 (m, 2H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.32 (dd, J=6.2, 1.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.11 (d, J=11.7 Hz, 2H), 4.02 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.84 (t, J=12.5 Hz, 4H), 3.56 - 3.38 (m, 1H), 3.22 - 2.97 (m, 4H), 2.94 (dd, J=11.1, 5.9 Hz, 2H), 2.70 - 1.15 (m, 22H), 1.76 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H).

[0771]

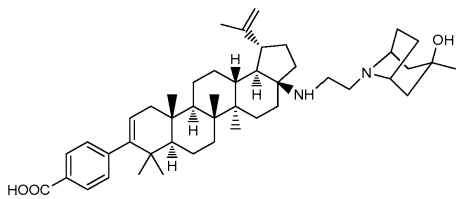
[0772]

실시예 A4

[0773]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,3S,5S)-3-히드록시-3-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 제조

[0774]



[0775]

표제 화합물을 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,5S)-3-옥사-9-아자비시클로[3.3.1]노난-9-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)벤조산의 합성에 대해 상기 기재된 방법에 따르면 단계 3에서 알킬화 아민으로서 (1R,3r,5S)-3-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올을 사용하여 제조하였다. 생성물을 백색 고체 (2.5 mg, 30%)로서 단리시켰다.

LCMS: m/e 697.65 (M+H)⁺, 1.40 min (방법 4). ¹H NMR

(400MHz, 아세트니트릴-d₃) δ 7.89 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.27 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 3.90 (br. s., 2H), 3.52 - 2.99 (m, 4H), 2.88 - 2.64 (m, 1H), 2.53 - 1.08 (m, 30H), 1.69 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H).

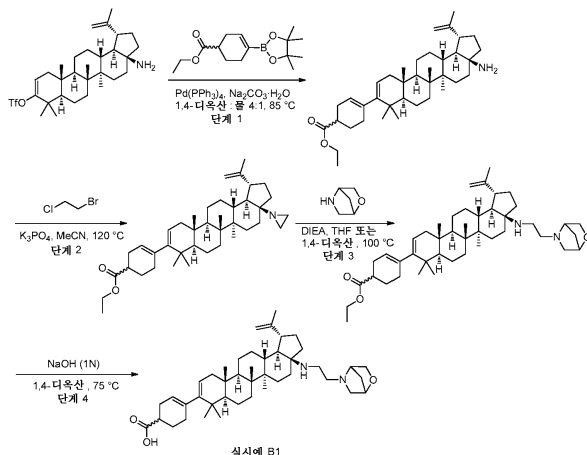
[0776]

[0777]

실시예 B1

[0778]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산, TFA의 제조.

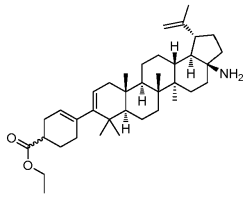


[0779]

[0780]

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

9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0781]

[0782]

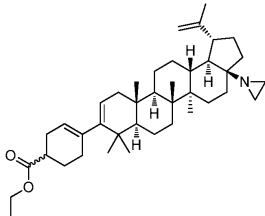
에틸 4-((4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.801 g, 2.86 mmol)를 함유하는 플라스크에 (1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일 트리플루오로메탄술포네이트 (1.45 g, 2.60 mmol), 탄산나트륨 수화물 (0.967 g, 7.80 mmol) 및 팔라듐 테트라키스 (0.090 g, 0.078 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (5 mL)로 희석하였다. 이어서, 이것을 질소로 플라싱하고 오일조에서 85°C로 가열하였다. 혼합물을 16시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산 중 10-80% 에틸 아세테이트 구배 및 80g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켰다. 불순물이 여전히 존재하였기 때문에, 헥산 중 20-70% EtOAc 구배 및 80g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 제2 정제를 수행하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.655g, 1.17 mmol, 45% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0783]

LCMS: m/e 562.7 (M+H)⁺, 2.17 min (방법 5).

[0784]

단계 2. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[0785]

[0786]

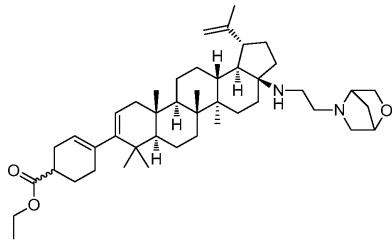
밀봉가능한 바이알에 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.2 g, 0.356 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 (0.295 mL, 3.56 mmol) 및 인산, 칼륨 염 (0.378 g, 1.780 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아세토니트릴 (5 mL)로 희석하고, 질소로 플라싱하고, 이어서 밀봉하고, 120°C로 가열하였다. 가열 24시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거한 다음, 고체를 디클로로메탄으로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.21 g, 0.357 mmol, 100 % 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0787]

LCMS: m/e 588.7 (M+H)⁺, 2.21 min (방법 5).

[0788]

단계 3. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0789]

[0790]

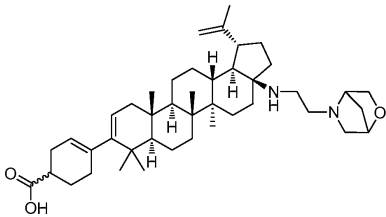
THF (1 mL) 중 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로헵타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.05 g, 0.085 mmol)의 현탁액을 함유하는 바이알에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.089 mL, 0.510 mmol)에 이어서 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, HCl (0.035 g, 0.255 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 100℃로 가열하였다. 가열 16시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 메탄올 및 1,4-디옥산으로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 8)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켜 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로헵타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.0152 g, 0.022 mmol, 26.0 % 수율)를 회백색 발포체로서 수득하였다.

[0791]

LCMS: m/e 687.7 (M+H)⁺, 1.96 min (방법 5).

[0792]

단계 4. 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로헵타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산, TFA의 제조



[0793]

[0794]

1,4-디옥산 (1 mL) 중 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로헵타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.0152 g, 0.022 mmol)의 용액에 NaOH (1N) (0.2 mL, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 5시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시키고, 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC (방법 8)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로헵타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산, TFA (9.1mg, 0.012 mmol, 55% 수율)를 수득하였다.

LCMS: m/e 659.7 (M+H)⁺, 1.59 min (방법 5). ¹H NMR (500MHz, 아세트산

-d₄) δ = 5.41 (br. s., 1H), 5.27 - 5.23 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.23 (d, J=10.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.51 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 6H), 0.95 (s, 3H), 2.44 - 0.91 (m, 30H).

[0795]

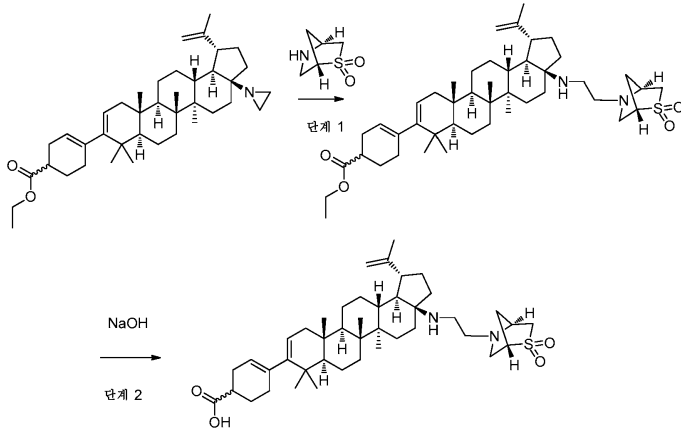
[0796]

실시예 B2

[0797]

4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.

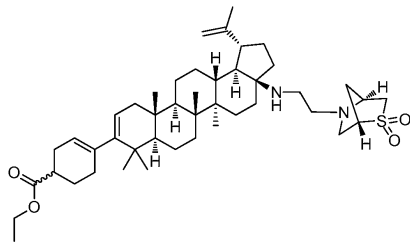
1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥
스-3-엔카르복실산, TFA의 제조



[0798]

[0799]

단계 1. 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥
스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0800]

[0801]

THF (1 mL) 중 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메
틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타
[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (0.05 g, 0.085 mmol)의 현탁액을 함유하는 밀봉가능한 바이알
에 DIEA (0.089 mL, 0.510 mmol) 및 (1S,4S)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드, HCl (0.047 g,
0.255 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 현탁액을 100℃로 가열하였다. 혼합물을 16시간 동안 가열한
후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산 및 메탄올로 희석하고, 고체를 여과에 의해 제거하였다. 여과물
을 정제용 HPLC (방법 8)에 의해 정제하여 잔류 불순물을 함유하는 표제 화합물 (총 29 mg)을 수득하였고, 이것
을 후속 단계에 정제를 위해 사용하였다.

[0802]

LCMS: m/e 735 (M+H)⁺, 2.08 min (방법 5).

[0803]

단계 2. 1,4-디옥산 (1 mL) 중 에틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥
시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-
2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥
스-3-엔카르복실레이트 (29 mg)의 조 용액에 NaOH (1N) (0.2 mL, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75℃로
15시간 동안 가열한 다음, 이것을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산 및 메탄올로 희석하고, 정제용 HPLC (방법
9)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켰다. 화합물을 정제용 HPLC (방법 10)에
의해 두번째로 정제하여 표제 화합물 (4.7 mg, 5.7 μmol, 6.7 % 수율, 2 단계에 걸침)을 백색 고체로서 수득하
였다.

LCMS:

m/e 707.6 (M+H)⁺, 1.72 min (방법 5). ¹H NMR (500MHz, 아세트산-d₄) δ = 5.38 (br. s., 1H), 5.27 - 5.19 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.72 (br. s., 1H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 3H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 2.41 - 0.84 (m, 37H).

[0804]

[0805]

단계 4. 1,4-디옥산 (2 mL) 중 에틸 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로 [3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트 (28 mg, 0.03 mmol)의 용액에 수산화나트륨 (1N) (0.149 mL, 0.149 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C로 가온하였다. 혼합물을 16시간 동안 가열한 후, 이것을 실온으로 냉각시키고, 1N HCl 1 mL를 첨가하여 산성화시켰다. 이어서, 고체가 형성될 때까지 물을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 1,4-디옥산 및 메탄올 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (방법 12)에 의해 정제하여 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로 [3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실산을 두 상이한 이성질체 (이성질체 1, 16.5% 및 이성질체 2, 11.5%)로서 수득하였다.

[0806]

실시예 B4: 이성질체 1:

MS: m/e 705.6 (M+H)⁺, 2.393 min (방법 6). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.83 (s, 1H), 5.46(m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.42 - 3.08 (m, 6H), 3.07 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.54 (m, 3H), 2.42 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.28 (td, J=6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.24 - 1.84 (m, 7H), 1.72 (s, 4H), 1.65 - 1.28 (m, 14H), 1.14 (br. s., 1H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (m, 9H), 0.86 (s, 3H).

[0807]

[0808]

실시예 B5: 이성질체 2:

MS: m/e 705.6 (M+H)⁺, 2.638 min (방법 6). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.89 (s, 1H), 5.47 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.14 (br. s., 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.47 - 3.17 (m, 5H), 3.15 - 2.85 (m, 5H), 2.82 - 2.57 (m, 3H), 2.44 (d, J=12.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.16 - 1.90 (m, 6H), 1.77 - 1.70(m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.67 - 1.24 (m, 14H), 1.14 (s, 6H), 1.12-1.03 (m, 1H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

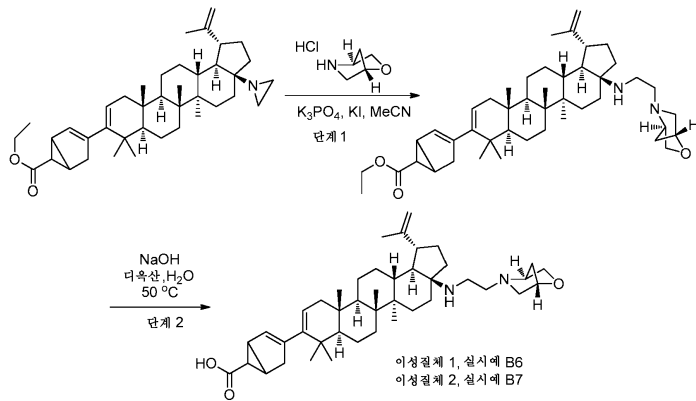
[0809]

[0810]

실시예 B6 및 실시예 B7

[0811]

3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실산 (이성질체 1 및 이성질체 2)의 제조.



[0812]

[0813]

단계 1 - 에틸 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트의 제조

[0814]

[0815]

표제 화합물을 에틸 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트의 제조에 대해 상기 기재된 방법에 따르면서 반응물으로서 라세미 (1S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 히드로클로라이드를 사용하여 정량적 수율로 제조하였다.

MS:

m/e 685.6 (M+H)⁺, 2.83 min (방법 6). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.80 (br. s., 1H), 5.51 - 5.37 (m, 1H), 4.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.59 (dd, J=2.3, 1.5 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.07 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.95(dd, J=9.8, 1.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.40 (m, 8H), 2.18 (dt, J=6.5, 3.3 Hz, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 3H), 1.92 - 1.72 (m, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.31 (m, 9H), 1.30 - 1.10 (m, 10H), 1.08-0.8 (m, 16).

[0816]

[0817]

단계 2 - 에틸 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트를 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1R,4R)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실산의 제조의 단계 4에 상기 기재된 조건을 이용하여 에틸 3-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트로부터 제조하여, 정제용 HPLC 정제 (방법 11) 후에 표제 화합물을 두 상이한 이성질체 (이성질체 1, 29.5% 및 이성질체 2, 22.01%)로써 수득하였다.

[0818] 실시예 B6: 이성질체 1:

MS: m/e 657.55 (M+H)⁺, 2.663 min (방법 6). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.79 (s, 1H), 5.49 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.21 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J=9.3 Hz, 2H), 3.76 - 3.28 (m, 5H), 2.90 (dd, J=18.2, 5.6 Hz, 1H), 2.73 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.47 (m, 1H), 2.33 (td, J=6.5, 3.0 Hz, 1H), 2.27 - 1.93 (m, 7H), 1.91 (m, 2H), 1.79 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.64 - 1.21 (m, 14H), 1.2-1.16(m, 1H), 1.14 - 1.09 (m, 3H), 1.02 (m, 7H), 0.95 - 0.88 (m, 3H), 0.76 (s, 3H).

[0819]

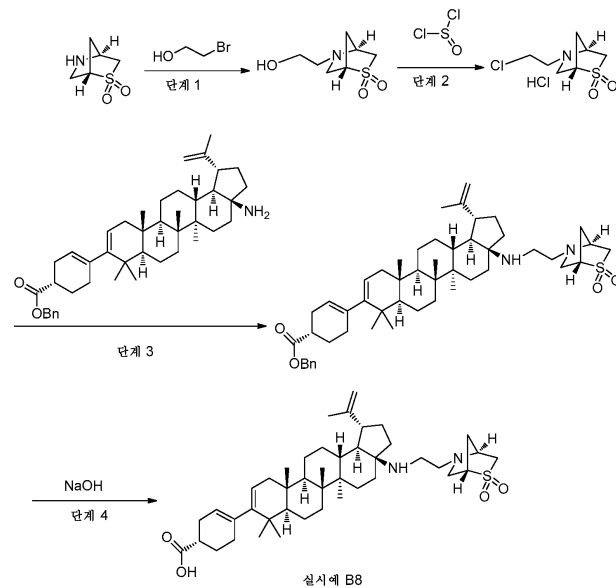
[0820] 실시예 B7: 이성질체 2:

MS: m/e 657.55 (M+H)⁺, 2.696 min (방법 6). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 6.01 (s, 1H), 5.53 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.21 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.74 - 3.17 (m, 5H), 2.94 (dd, J=17.1, 6.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 1.78 (m, 10H), 1.70 (s, 3H), 1.66 - 1.24 (m, 13H), 1.20 (d, J=3.3 Hz, 6H), 1.16 - 1.04 (m, 3H), 1.01 (d, J=4.5 Hz, 6H), 0.97 - 0.93 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

[0821]

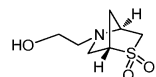
[0822] 실시예 B8

[0823] (S)-4-((1R, 3aS, 5aR, 5bR, 7aR, 11aS, 11bR, 13aR, 13bR)-3a-((2-((1S, 4S)-2, 2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a, 5b, 8, 8, 11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2, 3, 3a, 4, 5, 5a, 5b, 6, 7, 7a, 8, 11, 11a, 11b, 12, 13, 13a, 13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[0824]

[0825] 단계 1. (1S, 4S)-5-(2-히드록시에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드의 제조

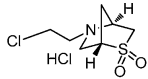


[0826]

[0827] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (1S, 4S)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (65 mg, 0.442 mmol), 인산 칼륨 (375 mg, 1.766 mmol), 2-브로모에탄올 (221 mg, 1.766 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (147 mg, 0.883 mmol)의 혼합물을 120°C에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 0-15% 메탄올/에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔로 정제하여 표제 생성물 (60 mg, 71 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0828] LCMS: m/e 192.07 (M+H)⁺, 0.87 min (방법 2)

[0829] 단계 2. (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 히드로클로라이드의 제조

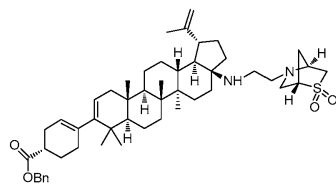


[0830]

[0831] 디클로로메탄 (2 mL) 중 (1S,4S)-5-(2-히드록시에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (80 mg, 0.418 mmol) 및 티오닐 클로라이드 (0.153 mL, 2.092 mmol)의 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (90 mg, 87 % 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0832] LCMS: m/e 210.02 (M+H)⁺, 1.76 min (방법 2).

[0833] 단계 3. (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조



[0834]

[0835] 아세트니트릴 (1 mL) 중 (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (10 mg, 0.016 mmol), (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (3.36 mg, 0.016 mmol), 인산칼륨 (17.01 mg, 0.080 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (5.32 mg, 0.032 mmol)의 혼합물을 120°C에서 16시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고, HPLC에 의해 정제하여 목적 생성물 (5 mg, 39% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

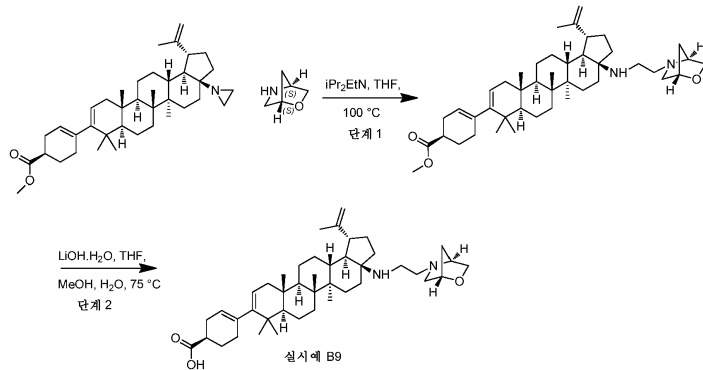
[0836] LCMS: m/e 797.8 (M+H)⁺, 2.31 min (방법 5).

[0837] 단계 4. 아세트니트릴 (1 mL) 중 (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (5 mg, 6.27 μmol) 및 수산화나트륨 (0.063 mL, 0.063 mmol)의 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, HPLC에 의해 정제하여 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산 (2.2 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0838] LCMS: m/e 707.8 (M+H)⁺, 1.82 min (방법 5). ¹H NMR (400MHz, 아세트산) δ 5.37 (br. s., 1H), 5.22 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10 (br. s., 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.32 (m, 3H), 3.28 - 3.00 (m, 5H), 2.93 - 2.75 (m, 1H), 2.56 (d, J=12.3 Hz, 2H), 2.49 - 2.39 (m, 1H), 2.32 (br. s., 2H), 2.23 - 1.10 (m, 26H), 1.72 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

[0839] 실시예 B9

[0840] (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.

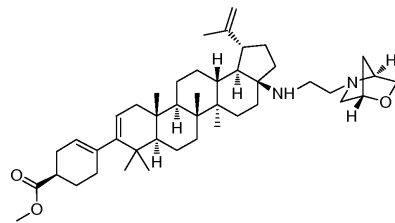


[0841]

[0842]

단계 1. (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트, 2 TFA의 제조

[0843]



[0844]

THF (2 mL) 중 (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (50 mg, 0.077 mmol), 4[°]A 분자체 (100 mg, 0.077 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸 아민 (0.094 mL, 0.538 mmol)의 혼합물에 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, HCl (52.2 mg, 0.385 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 교반하였다. 70시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC 방법 15를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 50°C에서 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (47.2 mg, 0.048 mmol, 62.8 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS:

m/e 749.6 (M+H)⁺, 4.62 min (방법 9), ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.75 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.17 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.27 (br. s., 1H), 4.18 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.71 (d, J=16.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.28 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.26 - 2.10 (m, 4H), 2.10 - 1.80 (m, 6H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.64 - 1.23 (m, 12H), 1.07 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0845]

[0846]

단계 2. THF (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (47.2 mg, 0.048 mmol)의 용액에 1N 수산화리튬 (0.193 mL, 0.193 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 THF (2 mL)/H₂O (150 μL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC 방법 15를 사용하여 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산 (32.9 mg, 0.036 mmol, 75 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 659.5 (M+H)⁺, 4.14 min (방법 8). ¹H NMR

(400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-d₄) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.22 - 5.08 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.84 (br. s., 1H), 3.73 (dd, J=8.8, 1.5 Hz, 1H), 3.23 - 2.96 (m, 5H), 2.88 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.40 (m, 1H), 2.35 - 2.09 (m, 5H), 2.08 - 1.90 (m, 8H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.42 (m, 8H), 1.41 - 1.36 (m, 1H), 1.35 (s, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)

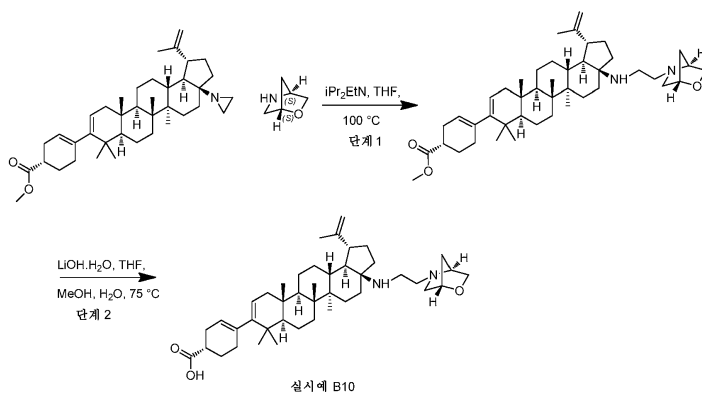
[0847]

[0848]

실시예 B10

[0849]

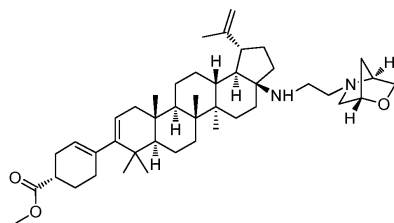
(S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[0850]

[0851]

단계 1. (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[0852]

[0853]

THF 중 (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-(아지리딘-1-일)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (50 mg, 0.077 mmol), 4 ° A 분자체 (100 mg, 0.077 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.094 mL, 0.538 mmol)의 혼합물 (2 mL)에 (1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄, HCl (52.2 mg, 0.385 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 °C에서 교반하였다. 70시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 정제용 HPLC 방법 15를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 50 °C에서 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (27.9 mg, 0.029 mmol, 37.1 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 749.6 (M+H)⁺, 4.65 min (방법 9). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.90 (br. s., 3H), 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.20 - 5.09 (m, 3H), 4.78 (br. s., 1H), 4.67 (d, *J*=18.1 Hz, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 4.18 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 3.81 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.71 (d, *J*=19.8 Hz, 2H), 3.53 - 3.26 (m, 4H), 2.87 - 2.67 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.34 (br. s., 2H), 2.15 (br. s., 5H), 2.07 - 1.89 (m, 5H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.63 - 1.21 (m, 13H), 1.07 (br. s., 3H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0854]

[0855]

단계 2. THF (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 (S)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 용액에 1N 수산화리튬 (0.115 mL, 0.115 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 THF (2 mL)/H₂O (150 μL) 중에 용해시키고, 정제용 HPLC 방법 15를 사용하여 역상 정제용 HPLC에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 (S)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산 (21 mg, 0.023 mmol, 80 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 659.5 (M+H)⁺, 34.14 min (방법 8). ¹H NMR (400MHz, 1:1 CDCl₃:메탄올-*d*₄) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.17 (d, *J*=4.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.52 (s, 1H), 4.03 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.72 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 2H), 2.16 (br. s., 2H), 2.04 - 1.93 (m, 8H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.69 - 1.63 (m, 1H), 1.61 - 1.33 (m, 12H), 1.30 (dd, *J*=12.2, 3.4 Hz, 1H), 1.24 (br. s., 1H), 1.20 - 1.14 (m, 1H), 1.12 - 1.09 (m, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

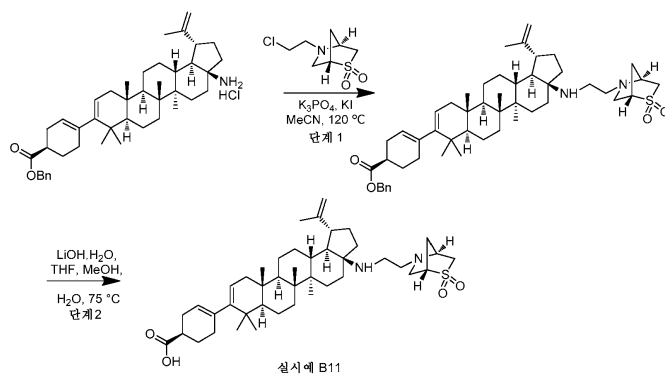
[0856]

[0857]

실시예 B11

[0858]

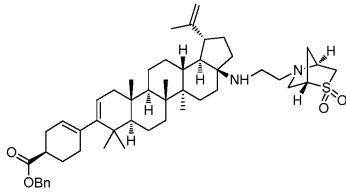
(R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산의 제조.



[0859]

[0860]

단계 1. (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트의 제조.



[0861]

[0862]

15 mL 중압 플라스크에 (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (70 mg, 0.112 mmol), 인산, 칼륨 염 (119 mg, 0.561 mmol), (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (70.6 mg, 0.337 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (55.9 mg, 0.337 mmol)을 첨가하였다. 고체 혼합물을 50°C 진공 오븐에서 15분 동안 건조시키고 N₂(g)로 충전하였다. 아세트니트릴 (3 mL)을 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 가열하였다. 22시간 후, 생성된 크림색 반응물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 수득한 담황색 페이스트를 DCM (25 mL)으로 세척하였다. 액체 여과물을 농축시켜 조 생성물을 담갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 역상 HPLC에 의해 정제용 HPLC 방법 15를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (67.2 mg, 0.062 mmol, 55.5 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 797.6 (M+H)⁺, 4.68 min (방법 8). ¹H NMR

(400MHz, 클로로포름-d) δ 7.42 - 7.32 (m, 5H), 5.35 (br. s., 1H), 5.18 (d, J=4.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.37 (dd, J=13.4, 2.7 Hz, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.07 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=13.2, 3.2 Hz, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.45 - 2.29 (m, 8H), 2.27 - 2.11 (m, 4H), 2.07 - 1.88 (m, 6H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (br. s., 1H), 1.60 - 1.42 (m, 8H), 1.38 (d, J=10.8 Hz, 2H), 1.31 (br. s., 1H), 1.10 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) δ 175.7, 148.1, 147.2, 139.3, 136.2, 128.5, 128.1, 128.0, 122.6, 121.0, 111.4, 77.2, 70.5, 66.1, 61.5, 60.7, 56.2, 53.0, 52.7, 49.3, 49.2, 48.8, 44.8, 42.1, 41.7, 40.83 - 40.72, 40.7, 39.0, 37.5, 36.9, 36.1, 33.8, 32.8, 31.6, 29.6, 28.3, 27.7 (br. s., 1C), 27.70 - 27.57, 25.9, 25.8, 25.2, 21.5, 20.9, 19.6, 19.4, 16.4, 16.1, 14.5.

[0863]

[0864]

단계 2. THF (1.5 mL) 및 MeOH (0.5 mL) 중 (R)-벤질 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실레이트 (65.2 mg, 0.082 mmol)의 용액에 3N 수산화리튬 (0.136 mL, 0.409 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응 내용물을 정제용 HPLC 방법 6을 사용하여 역상 HPLC 정제에 적용하고, 진공 하에 건조시켜 (R)-4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,11aS,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)-2,3,3a,4,5,5a,5b,6,7,7a,8,11,11a,11b,12,13,13a,13b-옥타데카히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)시클로헥스-3-엔카르복실산 (48.2 mg, 0.049 mmol, 59.9 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 707.5 (M+H)⁺, 4.07 min (방법 8). ¹H NMR

(400MHz, 1:1 CDCl₃: 메탄올-d₄) δ 5.33 (br. s., 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.98 (br. s., 1H), 3.64 (br. s., 1H), 3.40 - 3.34 (m, 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H), 3.16 (dd, J=11.4, 3.8 Hz, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 2H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.58 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.48 (ddt, J=17.4, 6.1, 2.9 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 5H), 1.87 - 1.72 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.68 - 1.53 (m, 5H), 1.52 - 1.37 (m, 7H), 1.34 (s, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0865]

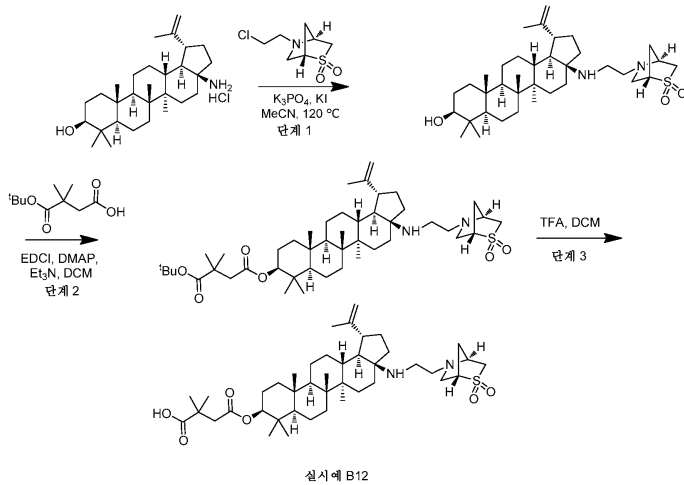
[0866]

실시예 B12

[0867]

4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.

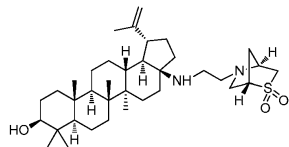
1] 헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)옥시)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산의 제조.



[0868]

[0869]

단계 1. (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드의 제조.



[0870]

[0871]

(1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-아미노-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-올, HCl (350 mg, 0.754 mmol), (1S,4S)-5-(2-클로로에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드, HCl (278 mg, 1.131 mmol), 인산, 칼륨 염 (800 mg, 3.77 mmol), 및 아이오딘화칼륨 (376 mg, 2.262 mmol)을 중압 플라스크에서 혼합하였다. 반응 플라스크를 진공 오븐에서 50°C에서 15분 동안 배기시키고, N₂(g)로 충전하고, 이어서 이것을 아세토니트릴 (10 mL)로 채웠다. 생성된 슬러리를 120°C에서 교반하였다.

[0872]

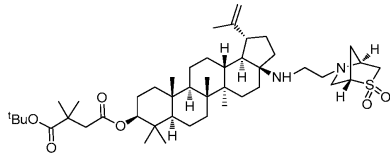
48시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과에 의해 제거하고, DCM (100 mL)으로 여러 번 세척하였다. 액체 여과물을 H₂O (25 mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM (50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 갈색 고체로 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g, 5 칼럼 부피에 걸쳐 0%B에서 50%B로 용리, 이어서 20 칼럼 부피 동안 50%에서 유지; 용매 A = hex, 용매 B = EtOAc)에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.25 g, 0.416 mmol, 55.2 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 601.4 (M+H)⁺, 3.00 min (방법 8). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.70 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.82 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.41 (dd, J=12.8, 2.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.90 (dd, J=13.0, 3.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.82 (m, 1H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.60 (td, J=10.9, 5.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.87 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.76 (dd, J=12.0, 8.3 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.64 (m, 1H), 1.62 (dd, J=8.7, 3.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 8H), 1.47 - 1.36 (m, 5H), 1.33 - 1.25 (m, 4H), 1.22 (dd, J=13.4, 3.9 Hz, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.91 (d, J=4.2 Hz, 1H), 0.84 (s, 3H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) δ 150.9, 109.3, 78.9, 77.2 (br. s., 1C), 62.6, 60.9, 55.7, 55.3, 53.6, 51.7, 50.5, 49.8, 47.4, 42.0, 40.9, 40.1, 38.9, 38.7, 37.2, 36.7, 35.5, 34.3, 30.1, 28.4, 28.0, 27.4, 26.7, 25.1, 21.0, 19.6, 18.3, 16.1, 15.4, 14.4.

[0873]

[0874]

단계 2. 1-tert-부틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일) 2,2-디메틸숙시네이트의 제조.



[0875]

[0876]

DCM (2 mL) 중 (1S,4S)-5-(2-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-9-히드록시-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-3a-일)아미노)에틸)-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 2,2-디옥시드 (73 mg, 0.121 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.063 mL, 0.364 mmol), 4-(tert-부톡시)-3,3-디메틸-4-옥소부탄산 (49.1 mg, 0.243 mmol) (WO 2004014881에 기재된 바와 같이 제조), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (47.5 mg, 0.243 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (29.7 mg, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3.5시간 후, 반응 혼합물을 DCM (30 mL)으로 희석하고, 0.1N HCl (5 mL)로 세척하였다. 수성 층을 DCM (25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% NaHCO₃, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12g, 97:3 DCM:MeOH로 용리)에 의해 정제하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (83.2 mg, 87 % 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 785.6 (M+H)⁺, 4.15 min (방법 8). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.71 (br. s., 1H), 4.59 (s, 1H), 4.48 (dd, J=10.6, 5.5 Hz, 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.51 (br. s., 1H), 3.40 (dd, J=13.0, 2.7 Hz, 1H), 3.27 - 3.21 (m, 1H), 3.20 (d, J=3.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, J=13.1, 3.1 Hz, 1H), 2.86 (br. s., 1H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.51 (d, J=7.3 Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.02 (d, J=17.4 Hz, 1H), 1.86 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.66 - 1.50 (m, 7H), 1.43 (s, 11H), 1.42 - 1.30 (m, 6H), 1.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (d, J=9.5 Hz, 1H).

[0877]

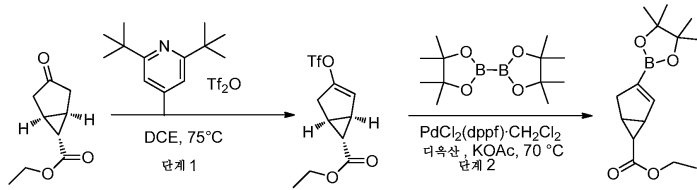
[0878]

단계 3. DCM (1 mL) 중 1-tert-부틸 4-((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일) 2,2-디메틸숙시네이트 (55.2 mg, 0.070 mmol)의 용액에 TFA (0.3 ml, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 교반하자 자주색/적색으로 변하였다. 1시간 후, TLC (95:5 DCM:MeOH)에서 반응이 완결된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 DCE (2 mL)로 희석하고, 적색 고체로 농축시켰다. 조 물질을 DCM (0.5 mL) 중에 재용해시켰다. Et₂O를 첨가하자 침전물이 생성되었으며, 이를 여과하고, Et₂O로 세척하여 4-(((1R,3aS,5aR,5bR,7aR,9S,11aR,11bR,13aR,13bR)-3a-((2-((1S,4S)-2,2-디옥시도-2-티아-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)아미노)-5a,5b,8,8,11a-펜타메틸-1-(프로프-1-엔-2-일)이코사히드로-1H-시클로펜타[a]크리센-9-일)옥시)-2,2-디메틸-4-옥소부탄산을 회백색 고체 (9.5 mg, 18.8% 수율)로서 수득하였다.

LC/MS: m/e 729.5 (M+H)⁺, 3.49 min (방법 8). ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 4.79 (br. s., 1H), 4.68 (s, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 1H), 4.23 (br. s., 1H), 3.58 (br. s., 1H), 3.49 - 3.31 (m, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 3H), 3.11 - 2.91 (m, 4H), 2.79 (br. s., 1H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.56 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.39 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.28 (br. s., 1H), 1.93 (br. s., 4H), 1.70 (s, 3H), 1.69 - 1.49 (m, 9H), 1.48 - 1.40 (m, 3H), 1.35 (br. s., 2H), 1.31 (br. s., 3H), 1.30 (br. s., 3H), 1.09 (br. s., 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.86 (br. s., 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.79 - 0.73 (m, 1H).

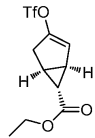
[0879]

[0880] 에틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔 6-카르복실레이트의 제조



[0881]

[0882] 단계 1: (1S,5S,6R)-에틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트의 제조



[0883]

[0884] 표제 화합물을 WO 2012/003497에 기재된 절차에 따르면서 반응물로서 (±)-(1R,5S,6R)-에틸 3-옥소비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트 (달리 나타내지 않는 한 라세미 단편)를 사용하여 34.5 % 수율로 제조하였다. 또한 (±)-(1R,5S,6R)-에틸 3-옥소비시클로[3.1.0]헥산-6-카르복실레이트를 WO 2011/075515에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

MS: m/e 301.05 (M+H)⁺, 2.689 min (방법 8) ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 5.89 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.01 (ddd, J=18.1, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 2.70 (d, J=18.3 Hz, 1H), 2.41 (dq, J=7.1, 2.6 Hz, 1H), 2.19 (td, J=7.2, 3.3 Hz, 1H), 1.41 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 3H), ¹⁹F NMR (376MHz, 클로로포름-d) δ -73.22 (s, 3F).

[0885]

[0886] 단계 2: 표제 화합물을 메틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[3.3]헵트-5-엔-2-카르복실레이트의 제조에 대해 단계 2에 기재된 방법에 따르면서 반응물로서 (±)-(1S,5S,6R)-에틸 3-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)비시클로[3.1.0]헥스-2-엔-6-카르복실레이트를 사용하여 정량적 수율로 제조하였다.

¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.67 (q, J=2.0 Hz, 1H), 4.27 - 3.98 (m, 2H), 2.89 - 2.72 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.28 (td, J=6.2, 3.3 Hz, 1H), 1.33 - 1.15 (m, 16H).

[0887]

[0888] 실시예에 대한 생물학 데이터

[0889] • "μM"은 마이크로몰을 의미하고;

[0890] • "mL"는 밀리리터를 의미하고;

[0891] • "μl"는 마이크로리터를 의미하고;

[0892] • "mg"은 밀리그램을 의미하고;

[0893] • "μg"은 마이크로그램을 의미한다.

[0894] 표 1-2에 보고된 결과를 얻기 위해 사용된 물질 및 실험 절차는 하기에 기재된다.

[0895] HIV 세포 배양 검정 - MT-2 세포 및 293T 세포를 NIH AIDS 연구 및 참조 시약 프로그램(NIH AIDS Research and Reference Reagent Program)으로부터 입수하였다. MT-2 세포를 10% 열 불활성화 태아 소 혈청, 100 μg/mL 페니실린 G 및 100 유닛/mL 이하의 스트렙토마이신으로 보충된 RPMI 1640 배지에서 번식시켰다. 293T 세포를 10% 열 불활성화 태아 소 혈청 (FBS), 100 유닛/mL 페니실린 G 및 100 μg/mL 스트렙토마이신으로 보충된 DMEM 배지에서 번식시켰다. NL₄₋₃의 프로바이러스 DNA 클론을 NIH AIDS 연구 및 참조 시약 프로그램으로부터 입수하였다.

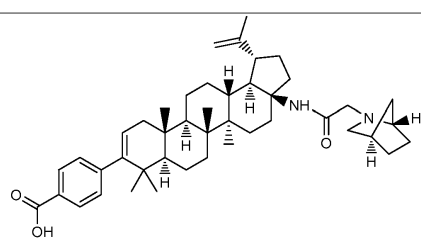
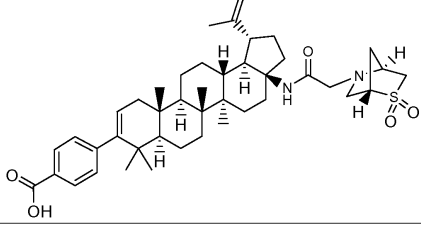
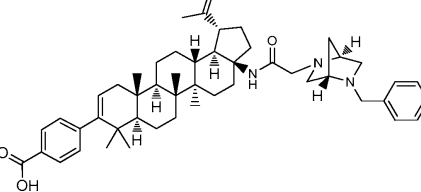
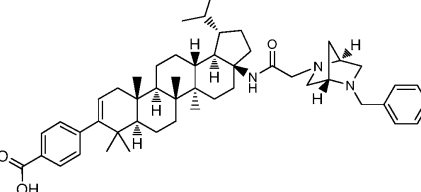
NL4-3으로부터의 nef 유전자 부분을 레닐라(Renilla) 루시페라제 유전자로 대체한 재조합 NL₄₋₃ 바이러스를 참조 바이러스로서 사용하였다. 또한, 잔기 Gag P373을 P373S로 전환시켰다. 간략하게, 재조합 바이러스를 NL₄₋₃의 변경된 프로바이러스 클론의 형질감염에 의해 제조하였다. 형질감염은 인비트로젠(Invitrogen) (캘리포니아주 칼스배드)으로부터의 리포펙타민 플러스(LipofectAMINE PLUS)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 293T 세포에서 수행하였다. 루시페라제 효소 활성을 마커로서 사용하여 MT-2 세포에서 바이러스를 적정하였다. 프로메가(Promega) (위스콘신주 매디슨)로부터의 이중 루시페라제 키트를 제조업체의 프로토콜을 변형시켜 사용함으로써 루시페라제를 정량화하였다. 희석된 수동성 용해 용액을 재현탁된 루시페라제 검정 시약 및 재현탁된 스톱 & 글로(Stop & Glo) 기질과 예비-혼합하였다 (2:1:1 비). 혼합물 50 µL를 검정 플레이트 상의 각각의 흡인 웰에 첨가하고, 왈락 트리룩스(Wallac TriLux) (퍼킨-엘머(Perkin-Elmer)) 상에서 루시페라제 활성을 즉시 측정하였다. 억제제의 연속 희석물의 존재 하에 NLR1uc 재조합체로 4-5일 동안 감염시킨 세포에서 루시페라제 활성을 측정함으로써, 재조합 바이러스에 대한 억제제의 항바이러스 활성을 정량화하였다. 화합물에 대한 EC₅₀ 데이터를 표 2에 나타내었다. 표 1은 표 2에서의 데이터에 대한 기호설명이다.

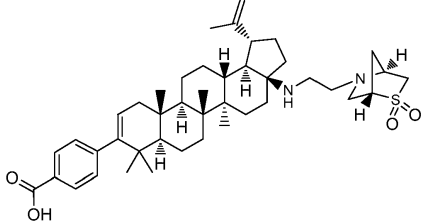
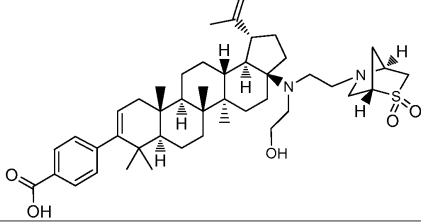
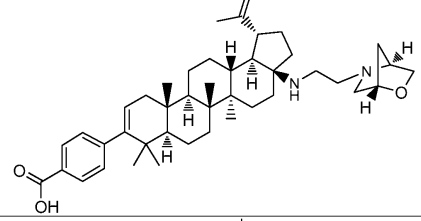
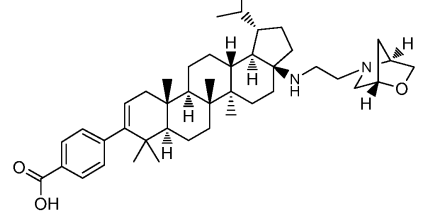
결과

<표 1> EC₅₀에 대한 생물학적 데이터 기호설명

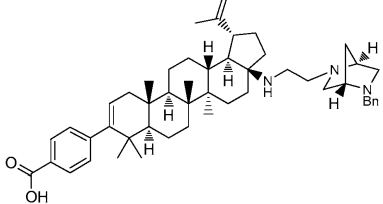
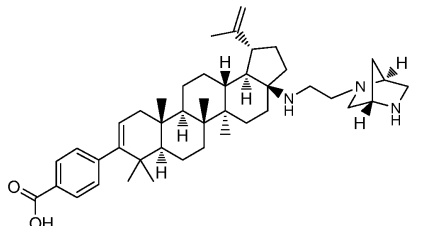
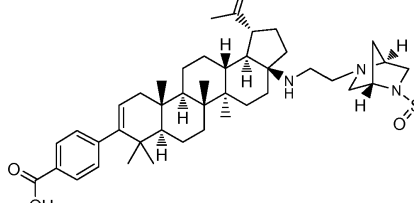
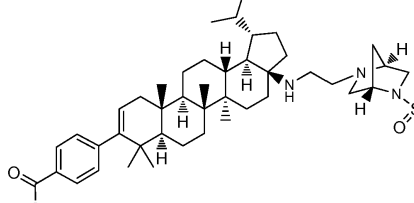
EC ₅₀ > 0.1 µM 을 갖는 화합물 균 "B"	EC ₅₀ < 0.1 µM 을 갖는 화합물 균 "A"
---	---

<표 2>

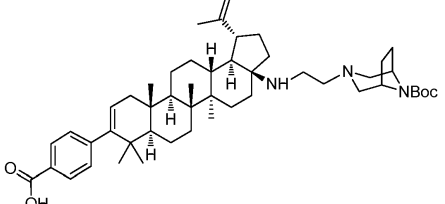
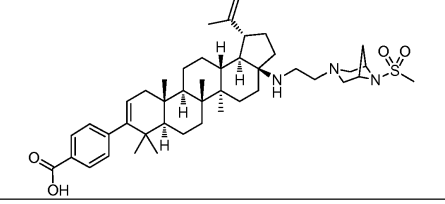
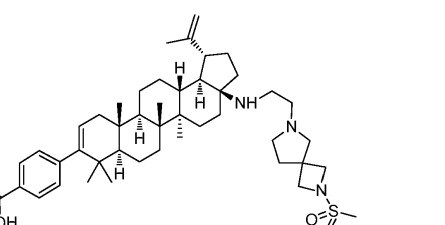
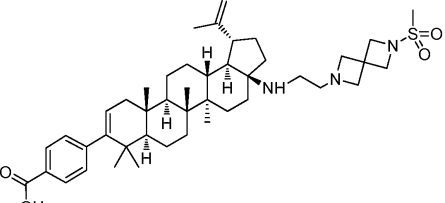
실시예 #	구조	EC ₅₀ (µM)
1		3.65E-03
2		1.93E-03
3		A
4		A

5		A
6		A
7		A
8		A

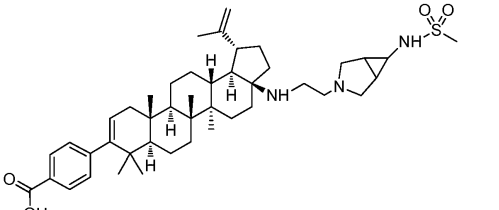
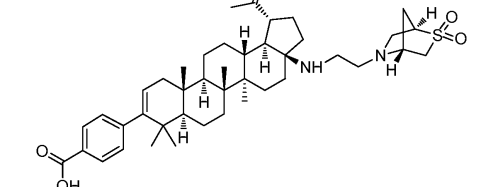
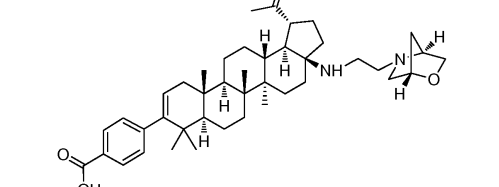
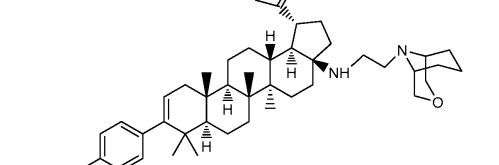
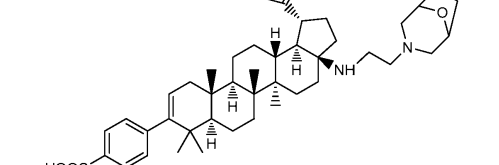
[0901]

9		6.09E-03
10		1.21E-03
11		A
12		A

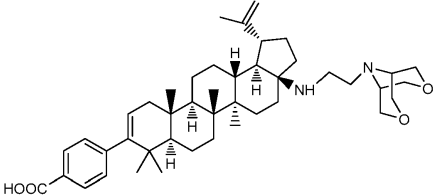
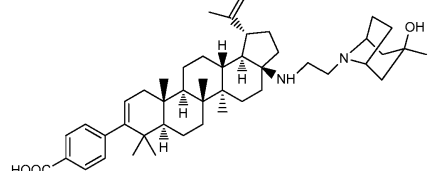
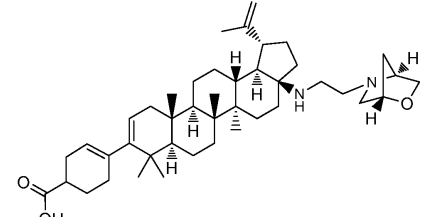
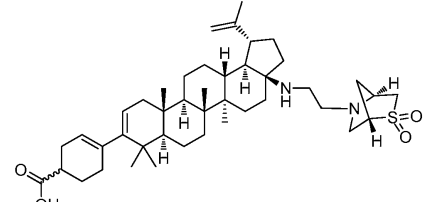
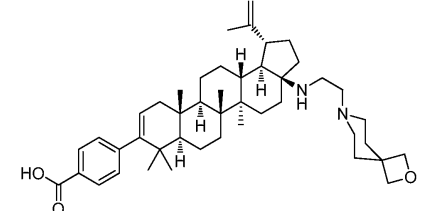
[0902]

13		B
14		3.24E-03
15		1.65E-03
16		1.64E-03

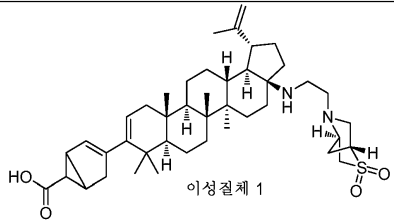
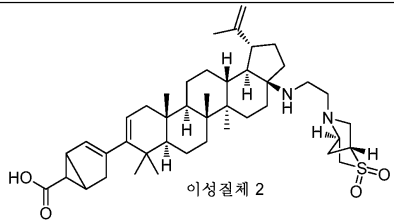
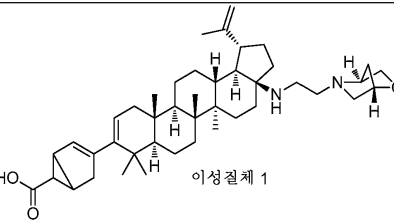
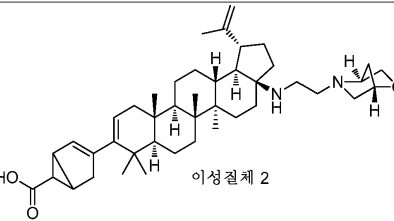
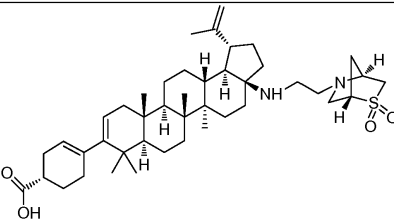
[0903]

17		A
18		A
19		A
A1		0.03
A2		0.071

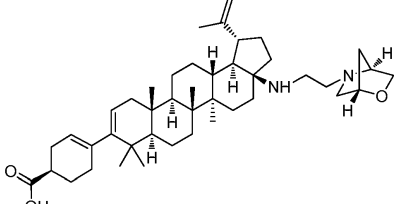
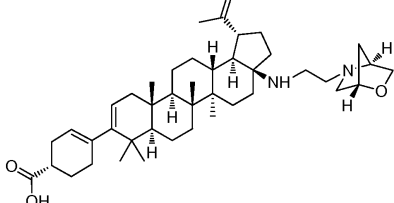
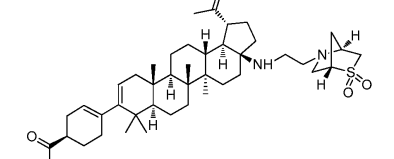
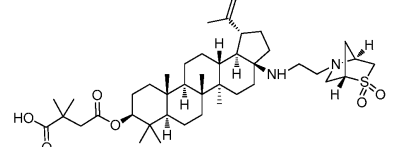
[0904]

A3		0.083
A4		8.80E-03
B1		A
B2		1.18E-03
B3		3.82E-03

[0905]

B4	 <p>이성질체 1</p>	A
B5	 <p>이성질체 2</p>	A
B6	 <p>이성질체 1</p>	1.42E-03
B7	 <p>이성질체 2</p>	2.28E-03
B8		1.30E-03

[0906]

B9		1.69E-03
B10		A
B11		A
B12		A

[0907]

[0908]

상기 기재는 단지 예시적이며, 어떠한 방식으로도 본 발명의 범주 또는 근본 원리를 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다. 실제로, 본원에 나타내고 기재한 것 이외의 본 발명의 다양한 변형이 실시예 및 상기 기재로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다.