(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0073553
(43) 공개일자 2025년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 3/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 417/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7016139(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년09월17일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7011359
원출원일자(국제) 2019년09월17일
심사청구일자 2022년09월15일
(85) 번역문제출일자 2025년05월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/051603
(87) 국제공개번호 WO 2020/061113
국제공개일자 2020년03월26일
(30) 우선권주장
62/733,004 2018년09월18일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
스미스 니콜라스 디
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 쏘렌토 밸리 블러바드 3985 스위트 씨
고베크 스티븐 피
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 쏘렌토 밸리 블러바드 3985 스위트 씨
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **파르네소이드 X 수용체 효능제 및 그의 용도**

(57) 요 약

파르네소이드 X 수용체 효능제인 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 의약, 및 파르네소이드 X 수용체 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 치료에 이러한 화합물을 사용하는 방법이 본원에서 설명된다.

(52) CPC특허분류
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 3/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자
더글라스 카렌사 엘
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 쏘렌토 밸리 블러바드 3985 스위트 씨
라이 앤딜리 쥐
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 쏘렌토 밸리 블러바드 3985 스위트 씨

(30) 우선권주장
62/733,006 2018년09월18일 미국(US)
62/881,560 2019년08월01일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화합물의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 9월 18일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/733,004호, 2018년 9월 18일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/733,006호 및 2019년 8월 1일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/881,560호의 이익을 주장하고, 상기 출원은 모두 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 파르네소이드 X 수용체 효능제인 화합물, 이러한 화합물의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 의약, 및 파르네소이드 X 수용체 활성과 관련된 병태, 질환 또는 장애의 치료에 이러한 화합물을 사용하는 방법이 본원에서 설명된다.

배 경 기 술

[0005] 파르네소이드 X 수용체(FXR)는 간, 장, 신장, 부신 및 지방 조직에서 고도로 발현되는 핵 수용체이다. FXR은 담즙산 합성 및 수송, 지질 대사 및 글루코스 항상성 조절과 관련된 매우 다양한 표적 유전자를 조절한다. FXR 효능 활성(agonism)은 많은 대사 장애, 간 질환 또는 병태, 염증성 병태, 위장 질환 또는 세포 증식 질환에 대한 치료 방식이다.

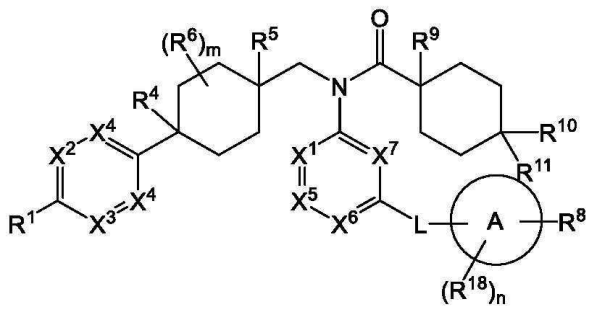
발명의 내용

도면의 간단한 설명

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] 발명의 요약

[0007] 한 측면에서, 하기 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에서 설명된다:



[0008]

[0009] 화학식 (I')

[0010] 여기서,

[0011] 고리 A는 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속

사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 5원 헤테로아릴이거나;

[0012] 고리 A는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐인 6원 헤테로아릴이고;

[0013] X^1, X^5, X^6 및 X^7은 각각 독립적으로 CR^7 또는 N이고; 여기서 X^1, X^5, X^6 및 X^7 중 적어도 하나는 CR^7이고;

[0014] R^1은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0015] X^2는 CR^2 또는 N이고;

[0016] R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0017] R^1 및 R^2는 개입 원자와 함께, 고리에 0-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 융합된 5원 또는 6원 고리는 할로겐 또는 C_1-C_4알킬로 선택적으로 치환되고;

[0018] X^3은 CR^3 또는 N이고;

[0019] R^3은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0020] 각각의 X^4는 독립적으로 CH, CF 또는 N이고;

[0021] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0022] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0023] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0024] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0025] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0026] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0027] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0028] 각각의 R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_3-C_6사이클로알킬 및 C_1-C_4헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] R^8은 C_4-C_8알킬 또는 C_4-C_8할로알킬이고;

[0030] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0031] R^{10}은 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$, 또는 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$이고;

[0032] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0033] R^{12}는 -C_1-C_6알킬-OR^{17}이거나 또는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이고;

[0034] R^{13}은 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; 또는

[0035] R^{12} 및 R^{13}은 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), -C_1-C_4알킬-$S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), -C_1-C_6알킬-OR^{17}, 및 -O-C_1-C_6알킬-OR^{17}로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0036] R^{14}는 C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬 또는 -C_1-C_6알킬-OR^{17}이고;

[0037] R^{15}는 C_1-C_6알킬, -C_1-C_6알킬-OR^{17}, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0038] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

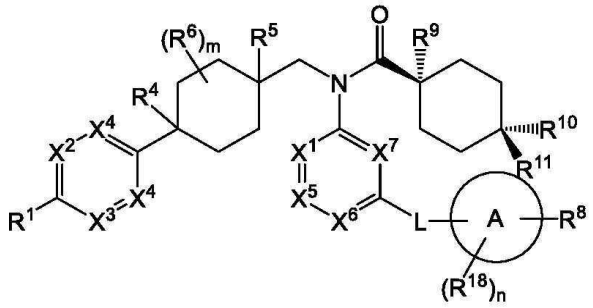
[0039] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0040] 각각의 R^{18}은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-NR^{17}C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)O(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 모노사이클릭 C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0041] m은 0, 1 또는 2이고;

[0042] n은 0, 1 또는 2이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia')의 구조를 갖는 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:

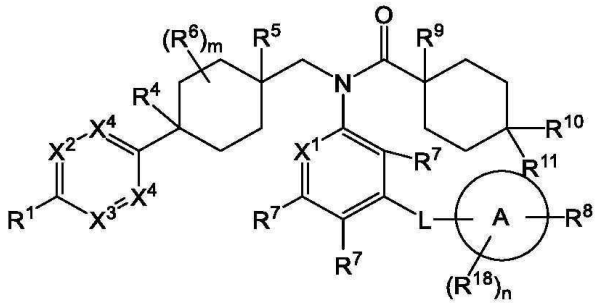


[0044]

[0045] 화학식 (Ia')

[0046] 일부 실시양태에서, X^1이 N이고 X^5, X^6, 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^6이 N이고, X^5 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^7이 N이고, X^5 및 X^6이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1, X^5, X^6, 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0047] 또 다른 측면에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에서 설명된다:



[0048]

[0049] 화학식 (I)

[0050] 여기서,

[0051] 고리 A는 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 5원 헤테로아릴이거나;

[0052] 고리 A는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐인 6원 헤테로아릴이고;

[0053] X^1은 C(H), C(F), 또는 N이고;

[0054] R^1은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 및 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0055] X^2는 CR^2 또는 N이고;

[0056] R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$,

$-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0057] R^1 및 R^2는 개입 원자와 함께, 고리에 0-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 융합된 5원 또는 6원 고리는 할로겐 또는 C_1-C_4알킬로 선택적으로 치환되고;

[0058] X^3은 CR^3 또는 N이고;

[0059] R^3은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0060] 각각의 X^4는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0061] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0062] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0063] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0064] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0065] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0066] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0067] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0068] 각각의 R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 및 C_1-C_4헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0069] R^8은 C_4-C_8알킬 또는 C_4-C_8할로알킬이고;

[0070] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0071] R^{10}은 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$, 또는 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$이고;

[0072] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0073] R^{12}는 $-C_1-C_6$알킬$-OR^{17}$이거나 또는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이고;

[0074] R^{13}은 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; 또는

[0075] R^{12} 및 R^{13}은 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, -N(C_1-C_4알킬)$_2$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, -S(C_1-C_4알킬), -S(=O)(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -C_1-C_4알킬-S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -C_1-C_6알킬-OR^{17}, 및 -O-C_1-C_6알킬-OR^{17}로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0076] R^{14}는 C_1-C_6알킬 또는 -C_1-C_6알킬-OR^{17}이고;

[0077] R^{15}는 C_1-C_6알킬, -C_1-C_6알킬-OR^{17}, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0078] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

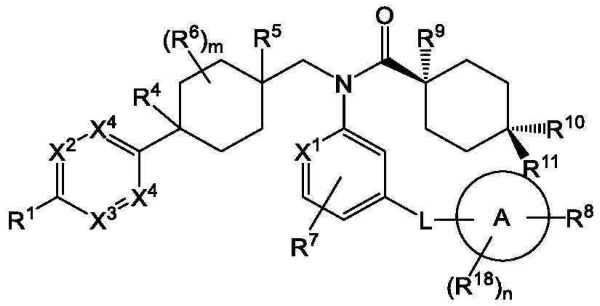
[0079] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0080] 각각의 R^{18}은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, -N(R^{17})$_2$, -NR^{17}S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -S(C_1-C_4알킬), -S(=O)(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$N(R^{17})$_2$, -C(=O)(C_1-C_4알킬), -OC(=O)(C_1-C_4알킬), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4알킬), -NR^{17}C(=O)(C_1-C_4알킬), -C(=O)N(R^{17})$_2$, -NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4알킬), -OC(=O)N(R^{17})$_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 모노사이클릭 C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0081] m은 0, 1 또는 2이고;

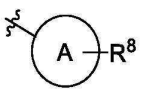
[0082] n은 0, 1 또는 2이다.

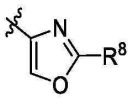
[0083] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:



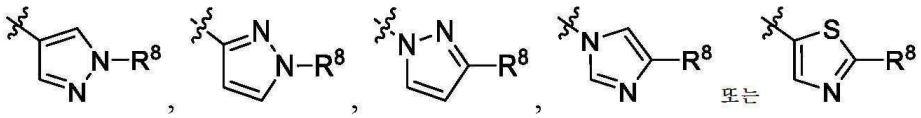
[0084]

[0085] 화학식 (Ia)

[0086] 일부 실시양태에서, 고리 A가 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴 또는 피라졸릴인 5원 헤테로아릴이거나; 또는 고리 A가 피리디닐 또는 피리미디닐인 헤테로아릴인 6원 헤테로아릴인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 n이 0인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 

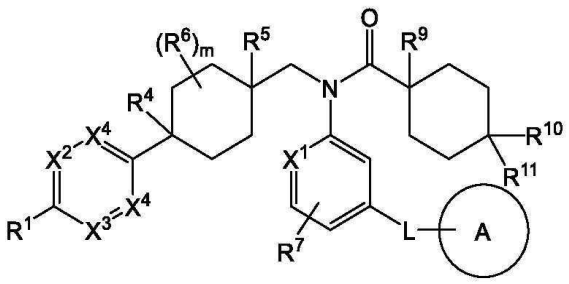
가 

,



인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12}가 $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12}가 CH_2CH_2OH, $-CH_2CH_2CH_2OH$, 또는 $-CH_2CH_2C(CH_3)_2OH$인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{13}이 H인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-C_1$-C_4알킬-$S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}, 및 $-O-C_1$-C_6알킬-OR^{17}로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I'), (I), (Ia') 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

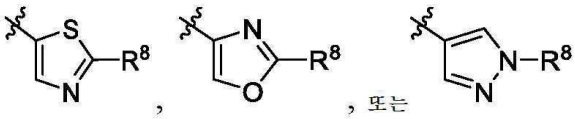
[0087] 또 다른 측면에서, 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에서 설명된다:



[0088]

[0089] 화학식 (II)

[0090] 여기서,

[0091] 고리 A는  이고;

[0092] X^1은 CH 또는 N이고;

[0093] R^1은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이고;

[0094] X^2는 CR^2 또는 N이고;

[0095] R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$,

$-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0096] R^1 및 R^2는 개입 원자와 함께, 고리에 0-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 융합된 5원 또는 6원 고리는 할로겐 또는 C_1-C_4알킬로 선택적으로 치환되고;

[0097] X^3은 CR^3 또는 N이고;

[0098] R^3은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0099] 각각의 X^4는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0100] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0101] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0102] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0103] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0104] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0105] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0106] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0107] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0108] R^8은 C_4-C_8알킬이고;

[0109] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0110] R^{10}은 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$, 또는 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$이고;

[0111] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0112] R^{12} 및 R^{13}은 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1-C_4$알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0113] R^{14}는 C_1-C_6알킬 또는 -C_1-C_6알킬-OR^{17}이고;

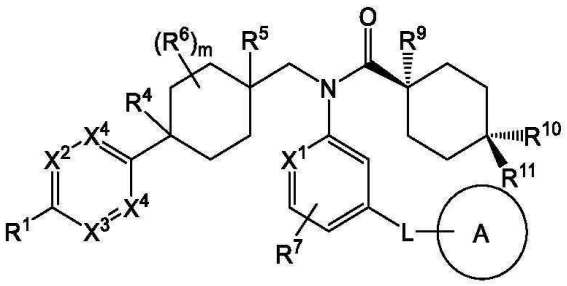
[0114] R^{15}는 C_1-C_6알킬, -C_1-C_6알킬-OR^{17}, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0115] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0116] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

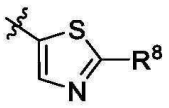
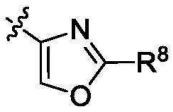
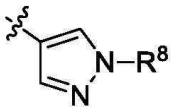
[0117] m은 0, 1 또는 2이다.

[0118] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:

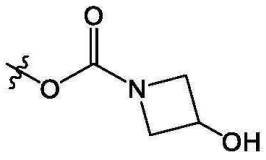


[0119]

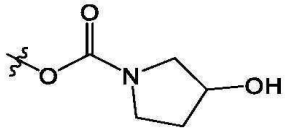
[0120] 화학식 (IIa)

[0121] 일부 실시양태에서, 고리 A가  인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가  인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가  인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 -$C(CH_3)_3$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1이 N인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1이 CH인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4가 H이고 R^5가 H인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 -CH_2- 또는 -CH_2CH_2-인 가교를 형성하는 것인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 -CH_2CH_2-인 가교를 형성하는 것인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이 -$OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매

화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1-C_4알킬)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 또는 5원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이



인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이



인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 $-C_1-C_6$알킬$-OR^{17}$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 $-C_1-C_6$알킬$-OR^{17}$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{16}이 H인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나의 X^4가 CH이고 하나의 X^4가 N인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 X^4가 CH인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3가 CH인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^2가 할로겐, -CN, 또는 C_1-C_4알킬인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^2가 C_1-C_4알킬인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-OCH_3$인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허

용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, L이 존재하지 않는 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 0인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^9가 H인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{11}이 H인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^7이 H인 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0122] 다양한 변수에 대해 상기 설명한 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전체에 걸쳐, 기 및 그의 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

[0123] 한 측면에서, 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 피부 투여, 또는 안구 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥 투여, 피하 투여, 또는 경구 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 겔, 분산액, 용액, 에멀젼, 연고, 또는 로션의 형태이다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 또는 캡슐의 형태이다.

[0124] 또 다른 측면에서, FXR 효능활성의 이익을 받는 포유동물에서의 질환 또는 병태의 치료 방법이 본원에 기재되어 있으며, 상기 방법은 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 그 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 대사 질환이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 간 질환이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 화합물은 정맥 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 비강 투여, 피부 투여, 또는 안구 투여에 의해 포유동물에게 투여된다.

[0126] 한 측면에서, 본원에서 설명되는 질환 또는 병태 중 어느 하나의 치료 또는 예방 방법이 본원에 기재되어 있으며, 상기 방법은 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다.

[0127] 한 측면에서, 포유동물에서 대사 또는 간 병태의 치료 또는 예방 방법이 본원에 기재되어 있으며, 상기 방법은 그 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함한다. 다른 실시양태에서, 대사 또는 간 병태는 FXR 효능제를 사용한 치료가 가능하다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 이외에 제2 치료제를 포유동물에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0128] 한 측면에서, 포유동물에게 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 간 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태는 알코올성 또는 비알코올성 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태는 원발성 담즙성 경화증, 원발성 경화성 담관염, 담즙정체증, 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 알코올성 간 질환 또는 병태는 지방간(지방증), 간경화, 또는 알코올성 간염이다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH)이다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH)이고, 간 섬유증이 동반된다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 간 섬유증이 없는 비알코올성 지방간염(NASH)이다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 간내 담즙정체증 또는 간외 담즙정체증이다.

[0129] 한 측면에서, 포유동물에게 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 간 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 C형 간염 바이러스(HCV), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 경화성 담관염(PSC), 간경화, 윌슨(Wilson) 병, B형 간염 바이러스(HBV), HIV 관련 지방간염 및 간경화, 만

성 바이러스성 간염, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담즙성 경화증(PBC), 또는 담즙성 간경화를 갖는 것으로 진단된 것이다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 비알코올성 지방간염(NASH)을 갖는 것으로 진단된 것이다.

[0130] 한 측면에서, 포유동물에게 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 간염을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 C형 간염 바이러스(HCV), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 경화성 담관염(PSC), 간경화, 윌슨병, B형 간염 바이러스(HBV), HIV 관련 지방간염 및 간경화, 만성 바이러스성 간염, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 알코올성 지방간염(ASH), 비알코올성 지방간염(NASH), 원발성 담즙성 경화증(PBC), 또는 담즙성 간경화를 가지는 것으로 진단된 것이다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 비알코올성 지방간염(NASH)을 가지는 것으로 진단된 것이다. 일부 실시양태에서, 간 염증은 위장관에서의 염증과 관련된다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 염증성 장 질환을 가지는 것으로 진단된 것이다.

[0131] 한 측면에서, 포유동물에게 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 위장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 위장 질환 또는 병태는 괴사성 장염, 위염, 궤양성 결장염, 크론(Crohn) 병, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 위장염, 방사선 유도성 장염, 가막성 결장염, 화학요법 유도성 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비궤양성 소화불량증(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 수술후 염증, 위암 발병, 이식편 대 숙주 질환 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 위장 질환은 과민성 대장 증후군(IBS), 설사형 과민성 대장 증후군(IBS-D), 변비형 과민성 대장 증후군(IBS-C), 혼합형 IBS(IBS-M), 미분류 IBS(IBS-U), 또는 담즙산 설사(BAD)이다.

[0132] 한 측면에서, 포유동물에게 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, FXR 효능제를 사용한 치료로부터 이익을 얻는 포유동물에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 방법은 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 이외에 적어도 하나의 추가의 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0133] 상기 언급된 측면 중 임의의 측면에서, 유효량의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 (a) 포유동물에게 전신으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥 내로 투여되고/되거나; (d) 흡입에 의해 투여되고/되거나; (e) 비강 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 포유동물에게 국소적으로 투여되고/되거나; (h) 안구 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 포유동물에게 직장으로 투여되고/되거나; (j) 포유동물에게 비-전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 실시양태가 제공된다.

[0134] 상기 언급된 측면 중 임의의 측면에서, 화합물이 포유동물에게 1일 1회 투여되거나 또는 화합물이 포유동물에게 1일 기간에 걸쳐 복수회로 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속적인 투여 계획으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속적인 1일 투여 계획으로 투여된다.

[0135] 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 상기 언급된 측면 중 임의의 측면에서, 화학식 (I'), (I), (Ia'), (Ia), (II), 또는 (IIa) 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 이외에 적어도 하나의 추가의 작용제를 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시양태가 제공된다. 다양한 실시양태에서, 각각의 작용제는 동시 투여를 비롯하여 임의의 순서로 투여된다.

[0136] 본원에서 개시되는 임의의 실시양태에서, 포유동물 또는 대상체는 인간이다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 인간에게 투여된다.

[0138] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 경구로 투여된다.

[0139] 일부 실시양태에서, 대상체에서의 대사 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명되고, 상기 방법은 대상체의 위장관에 치료 유효량의 하나 이상의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하고, 이에 의해 장에서 파르네소이드 X 수용체(FXR)를 활성화시키는 단계, 및 대상체에서의 대사 장애를 치료하거나 예방하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물의 흡수는 우선적으로 장 내부로 제한된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않으면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된

화합물의 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장에서의 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않고 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키고, 전달된 화합물의 지속적인 전신 혈장 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식이 유도 체중 증가를 감소시키거나 또는 예방한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 대사 속도를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 대사 속도를 증가시키는 것은 대상체에서 산화적 인산화를 향상시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 글루코오스 및/또는 지질 항상성을 개선하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 음식물 섭취 및/또는 지방 소모의 실질적인 변화를 유발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 식욕의 실질적인 변화를 유발하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 이상지질혈증 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비-인슐린 의존성 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식이 유도 체중 증가를 예방하거나, 염증을 감소시키거나, 열발생(thermogenesis)을 향상시키거나, 간에서 인슐린 민감성을 향상시키거나, 간 지방증을 감소시키거나, BAT의 활성화를 촉진하거나, 혈중 글루코오스를 감소시키거나, 체중 감소를 증가시키거나, 또는 상기 효과의 임의의 조합을 유도한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간에서 인슐린 민감성을 향상시키고, 갈색 지방 조직(BAT) 활성화를 촉진한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 인슐린 감작제, 인슐린 분비 촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, 글루카곤 유사 펩타이드(GLP) 효능제, 디펩티딜 펩티다아제-4(DPP-4) 억제제, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드의 유사체, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0140] 일부 실시양태에서, 대상체의 장 영역에서 염증을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에서 설명되고, 상기 방법은 대상체의 위장관에 치료 유효량의 하나 이상의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하고, 이에 의해 장에서 FXR 수용체를 활성화하고, 이에 의해 대상체의 장 영역에서 염증을 치료하거나 예방하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물의 흡수는 우선적으로 장 내부로 제한된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않으면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 염증은 괴사성 장염, 위염, 궤양성 결장염, 크론병, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 위장염, 방사선 유도성 장염, 가막성 결장염, 화학요법 유도성 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비궤양성 소화불량증(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 수술 후 염증, 위암 발병 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 임상적 병태와 관련된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 FXR 표적 유전자는 IBABP, OST α, Per1, FGF15, FGF19, SHP 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에 치료 유효량의 항생물질 요법제를 투여하는 것을 추가로 포함하고, 여기서 상기 방법은 대상체에서 가막성 결장염과 관련된 염증을 치료하거나 예방한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드, 다른 항-염증성 또는 면역조절 요법제, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드의 유사체, 또는 이들의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 HSL 인산화 및 β3-아드레날린성 수용체 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체에서의 화합물의 혈청 농도는 화합물의 투여 후에 그의 EC_{50} 미만으로 유지된다.

[0141] 일부 실시양태에서, 대상체의 위장관으로 치료 유효량의 하나 이상의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 세포 증식 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 세포 증식 질환은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 선암종은 결장암이다. 일부 실시양태에서, 선암종을 치료하는 것은 선암종의 크기, 선암종의 부피, 선암종의 수, 선암종으로 인한 악액질을 감소시키거나, 선암종의 진행을 지연시키거나, 대상체의 생존을 증가시키거나, 또는 상기 효과의 임의의 조합을 유도한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에게 화학치료제, 생물학적 제제, 방사선 치료, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 치료 화합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0142] 일부 실시양태에서, 대상체에게 치료 유효량의 하나 이상의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서의 간 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태는 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태는 원발성 담즙성 경화증, 원발성 경화성 담관염, 담즙정체증, 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 알코올성 간 질환 또는

병태는 지방간(지방증), 간경화, 또는 알코올성 간염이다. 일부 실시양태에서, 비-알코올성 간 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 비-알코올성 간 질환 또는 병태는 간내 담즙정체증 또는 간외 담즙정체증이다.

[0143] 패키징 물질, 상기 패키징 물질 내의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 활성인 대사산물, 약학적으로 허용가능한 프로드러그, 또는 약학적으로 허용가능한 용매화물이 FXR 효능 활성으로부터 이익을 얻는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 완화를 위해 사용되는 것을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0144] 본원에서 설명되는 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 자명해질 것이다. 그러나, 본 개시내용의 사상 및 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 상세한 설명으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이므로, 특정 실시양태를 나타내는 상세한 설명 및 특정 실시예는 단지 예시로서 주어지는 것으로 이해되어야 한다.

[0145] 발명의 상세한 설명

[0146] 핵 호르몬 수용체 파르네소이드 X 수용체(FXR 또는 핵 수용체 서브패밀리 1, 그룹 H, 멤버 4(NR1H4)로도 공지됨)(OMIM: 603826)는 담즙산 대사에 대한 조절자로서 기능한다. FXR은 부신, 신장, 위, 십이지장, 공장, 회장, 결장, 쓸개, 간, 대식세포, 및 백색 및 갈색 지방 조직을 포함하는 다양한 조직에서 발현되는 리간드 활성화된 전사 수용체이다. FXR은 담즙산 대사에 참여하는 조직, 예를 들어 간, 장, 및 신장에서 고로로 발현된다. 담즙산은 FXR에 대한 내인성 리간드로서 기능하며, 이에 의해 담즙산의 장 및 전신 방출이 유전자 발현 네트워크에서 FXR 유도 변화를 유발한다. 담즙산은 콜레스테롤의 1차 산화 생성물이고, 일부 경우에서, 장으로의 분비시에 콜레스테롤 흡수의 조절자이다. 담즙산으로의 콜레스테롤의 전환에 대한 속도 제한 단계는 시토크롬 p450 효소 콜레스테롤 7-α-하이드록실라제(CYP7A1)에 의해 촉매화되고, 간에서 일어난다. 시토크롬 p450 효소 스테롤 12-α-하이드록실라제(CYP8B1)는 콜산의 생성을 매개하고, 2개의 1차 담즙산, 즉 콜산 및 케노데옥시콜산의 상대적인 양을 결정한다. FXR의 활성화는 간의 작은 이종이량체 파트너(small heterodimer partner, SHP)(핵 수용체 서브패밀리 0, 그룹 B, 멤버 2; 또는 NR0B2로도 알려짐)의 발현 수준 및 마우스에서의 섬유아세포 성장 인자 15(FGF15) 및 인간에서의 섬유아세포 성장 인자 19(FGF19)의 장내 발현을 증가시킴으로써 CYP7A1 및 CYP8B1의 전사를 억제할 수 있다. SHP는 간 수용체 동족체(LRH-1) 및 간세포 핵 인자 4 알파(HNFa4), CYP7A1 및 CYP8B1 유전자 발현을 조절하는 전사 인자를 억제한다. FXR에 의한 CYP8B1 억제는 종 특이적일 수 있고, FXR 활성화는 일부 경우에서 인간에서의 CYP8B1 발현을 증가시킨다(Sanyal et al. *PNAS*, 2007, 104, 15665). 일부 경우에서, 장으로부터 방출되는 FGF15/19는 이후 간에서 섬유아세포 성장 인자 수용체를 활성화시키고, 이는 CYP7A1 및 CYP8B1을 억제하는 미토겐 활성화된 단백질 키나아제(MAPK) 신호전달 경로의 활성화를 야기한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 담즙산의 증가된 수준은 인슐린 저항성과 관련되었다. 예를 들어, 인슐린 저항성은 때때로 혈액으로부터 글루코오스의 흡수 감소 및 간에서의 새로운 글루코오스 생성 증가를 야기한다. 일부 경우에서, 담즙산의 장 격리(intestinal sequestration)는 장의 L-세포로부터 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP1)의 분비를 촉진함으로써 인슐린 저항성을 개선하는 것을 밝혀졌다. GLP-1은 프로글루카곤 유전자의 전사 생성물로부터 유도되는 인크레틴이다. 이는 음식 섭취에 반응하여 방출되고, 식욕 및 위장 기능의 조절을 야기하고, 췌장으로부터 인슐린 분비를 촉진한다. GLP-1의 생물학적 활성 형태는 GLP-1-(7-37) 및 GLP-1-(7-36)NH2를 포함하고, 이는 프로글루카곤 분자의 선택적 절단으로부터 생성된다. 이러한 경우, 담즙산의 감소된 생성을 야기하는 FXR의 활성화는 인슐린 저항성의 감소와 상호관련된다.

[0148] 일부 실시양태에서, FXR의 활성화는 또한 췌장의 폴리펩타이드-폴드(polypeptide-fold), 예를 들어 펩타이드 YY(PYY 또는 PYY3-36)의 분비와 상호관련된다. 일부 경우에서, 펩타이드 YY는 시상하부 및 뇌줄기, 보상 과정과 관련된 뇌의 영역 내에서의 뉴런 활성을 조절하는 위장관 호르몬 펩타이드이다. 일부 경우에서, PYY의 수준 감소는 식욕 증가 및 체중 증가와 상호관련된다.

[0149] 일부 경우에서, FXR의 활성화는 간접적으로 혈청 트리글리세라이드의 감소를 야기한다. 혈류로부터의 트리글리세라이드의 청소는 지질단백질 리파아제(LPL)에 기인한다. LPL 활성은 그의 활성화제 아포지질단백질 CII의 유도에 의해 향상되고, 간에서의 그의 억제제 아포지질단백질 CIII의 억제는 FXR 활성화시에 일어난다.

[0150] 일부 경우에서, FXR의 활성화는 추가로 에너지 소비, 예를 들어 지방세포 분화 및 기능을 조절한다. 지방 조직은 지방세포(adipocyte) 또는 지방 세포(fat cell)를 포함한다. 일부 경우에서, 지방세포는 추가로 갈색 지방 조직(BAT) 또는 백색 지방 조직(WAT)으로 분화된다. BAT의 기능은 체열을 생성하는 것이고, WAT는 지방 저장 조

직으로서 기능한다.

[0151] 일부 경우에서, FXR은 장에서 광범위하게 발현된다. 일부 경우에서, FXR의 활성화는 장 내의 FGF19(또는 마우스에서의 FGF15)의 발현 및 분비를 유도하는 것으로 밝혀졌다. FGF19는 담즙산 합성을 제어할 뿐만 아니라, 글루코오스 대사, 지질 대사, 및 에너지 소비에 대한 효과를 발휘하는 호르몬이다. 일부 경우에서, FGF19는 또한 지방세포 기능 및 분화를 조절하는 것으로 관찰되었다. 사실상, 연구는 고지방 식단을 공급한 마우스에 대한 FGF19의 투여가 에너지 소비를 증가시켰고, 지방세포 분화 및 기능을 조절하였고, 체중 증가를 역전시키고, 인슐린 저항성을 증가시키는 것을 보여주었다(문헌 [Fu *et al.*, "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes." *Endocrinology* **145**:2594-2603 (2004)] 참조).

[0152] 일부 경우에서, 장의 FXR 활성은 또한, 예를 들어 급식 과정에서 마이크로바이옴의 과다성장을 감소시키는 것을 수반하는 것으로 밝혀졌다(Li *et al., Nat Commun* 4:2384, 2013). 예를 들어, 한 연구는 FXR의 활성화가 회장에서의 다수의 유전자, 예를 들어 항미생물 작용이 확립된 Ang2, iNos, 및 Il18의 발현 증가와 상호관련되었음을 보여주었다(Inagaki *et al., Proc Natl Acad Sci U S A* 103:3920-3925, 2006).

[0153] 일부 경우에서, FXR은 장내의 장벽 기능 및 면역 조절과 연관되었다. FXR은 담즙산염 합성, 수송 및 간 및 장에서의 대사와 관련된 유전자의 전사를 조절하며, 일부 경우에서, 장 염증의 개선 및 장관으로의 박테리아 전이의 예방을 유도하는 것으로 밝혀졌다(Gadaleta et al., *Gut. 2011 Apr; 60(4):463-72*).

[0154] 일부 경우에서, 담즙산의 과다생성 또는 담즙산의 부적합한 수송 및 재순환은 설사를 야기할 수 있다. FXR은 간 및 장에서의 담즙산염 합성, 수송 및 대사와 관련된 유전자의 전자를 조절하고, 일부 경우에서, 설사의 개선을 유도할 수 있다(Camilleri, *Gut Liver. 2015 May; 9(3): 332-339*).

[0155] G 단백질-커플링된 담즙산 수용체 1(GPBAR2, GPCR19, 담즙산에 대한 막-유형 수용체 또는 M-BAR, 또는 TGR5로도 공지됨)은 담즙산에 대한 세포 표면 수용체이다. 담즙산으로 활성화시에, TGR5는 세포내 cAMP의 생성을 유도하고, 이는 이후 BAT에서의 데요오디나제(DIO2)의 활성화로 인한 트리요오도티로닌의 증가를 촉발하여, 에너지 소비 증가를 유발한다.

[0156] 이에 따라, 일부 실시양태에서 대사 과정, 예를 들어 담즙산 합성, 담즙산 순환, 글루코오스 대사, 지질 대사, 또는 인슐린 민감성의 조절은 FXR의 활성화에 의해 조절된다. 또한, 일부 실시양태에서, 대사 과정, 예를 들어 담즙산 합성, 담즙산 순환, 글루코오스 대사, 지질 대사, 또는 인슐린 민감성의 조절 장애는 대사 질환, 예를 들어 당뇨병 또는 당뇨병 관련 병태 또는 장애, 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환 또는 병태, 장 염증, 또는 세포 증식성 장애를 야기한다.

[0157] 특정 실시양태에서, FXR 효능제로서의 활성을 갖는 화합물이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 FXR 효능제는 담즙산, 다른 합성 FXR 리간드, 및 다른 천연 FXR 리간드와 구조적으로 구별된다.

[0158] 일부 실시양태에서, 또한 치료 유효량의 FXR 효능제를 투여함으로써 대사 장애, 예를 들어 당뇨병, 비만, 손상된 당내성, 이상지질혈증, 또는 인슐린 저항성을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 경우에서, 화합물은 대상체의 GI 관에 투여된다.

[0159] 추가의 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 (예를 들어, GI관을 통해) 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환 또는 병태(예를 들어, 담즙정체증, 원발성 담즙성 경화증, 지방증, 간경화, 알코올성 간염, 비-알코올성 지방간염(NASH), 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD), 원발성 경화성 담관염(PSC) 또는 증가된 간 효소)을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개시된다. 추가의 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 담즙정체증, 간경화, 원발성 담즙성 경화증, 비-알코올성 지방간염(NASH), 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD), 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 담즙정체증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 원발성 담즙성 경화증을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, NASH를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, NAFLD를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0160] 추가의 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 효능제를 (예를 들어, GI관을 통해) 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써, 장에서의 염증 및/또는 세포 증식성 장애, 예를 들어 암을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 개

시된다.

[0161] 다른 추가의 실시양태에서, 대사 과정, 예를 들어 담즙산 합성, 글루코오스 대사, 지질 대사, 또는 인슐린 민감성, 예를 들어 FGF19(마우스에서의 FGF15)의 활성의 증가, GLP-1 분비의 증가, 또는 PYY 분비의 증가와 관련된 하나 이상의 단백질 또는 유전자를 조절하는 FXR 효능제가 본원에서 개시된다.

[0162] **대사 장애**

[0163] 특정 실시양태에서, 대사 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에서 개시된다. 또한, 대사 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 경우에서, 이러한 방법은 치료 유효량의 하나 이상의 본원에서 개시되는 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 경우에서, 하나 이상의 본원에서 개시되는 화합물은 위장(GI)관에서 흡수된다. 추가의 예에서, GI관에서 흡수되는 하나 이상의 개시된 화합물은 FXR 수용체를 활성화시키고, 이에 의해 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 예방한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 전신 노출을 나타낸다. 일부 경우에서, 개시된 화합물은 장에서 국소 노출되지만 간에서는 제한된 노출을 갖거나, 전신 노출된다. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물의 장에서의 국소 노출은 장에서의 FXR 표적 유전자의 제어에 의해 나타날 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 다음을 포함할 수 있다: SHP, FGF19(FGF15), IBABP, C3, OST α/β. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물의 노출은 장에서 약 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.5% 또는 그 초과이다. 일부 경우에서, 개시된 화합물의 노출은 전신 순환에서 약 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50% 또는 그 미만이다. 일부 실시양태에서, 장 내강(intestinal lumen)에서의 FXR 효능제의 노출은 전신 작용으로부터 야기되는 부작용의 가능성을 줄이고, 이에 의해 요법의 안전성 프로파일을 개선한다. 추가의 실시양태에서, 개시된 화합물은 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 향상시킨다. 추가의 실시양태에서, 개시된 화합물은 추가로 예를 들어, 간에서의 CYP7A1 및 CYP8B1 유전자 발현을 억제하는 FGF19(FGF15)와 같은 FXR 매개 경로에서 유전자 발현을 조절한다. 일부 경우에서, 개시된 화합물은 FXR 매개 경로에서 유전자 발현을 향상시킨다. 다른 경우에서, 개시된 화합물은 FXR 매개 경로에서 유전자 발현을 감소시키거나 억제한다. 일부 경우에서, 장, 간, 신장, 또는 관련된 다른 조직에서의 유전자 발현은 개시된 화합물의 부재시의 유전자 발현에 비해 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 500%, 1,000%, 5,000%, 10,000%, 50,000%, 100,000%, 500,000% 또는 그 초과로 향상된다. 일부 경우에서, 장, 간, 신장, 또는 관련된 다른 조직에서의 유전자 발현은 개시된 화합물의 부재시의 유전자 발현에 비해 약 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1% 또는 그 미만으로 감소한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 감소시키면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 감소시키면서 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않고, 전신 혈장 수준을 감소시키면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키고, 전달된 화합물의 지속적인 전신 혈장 수준을 제공한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 대사 장애는 탄수화물, 지질, 단백질, 핵산 또는 이들의 조합물의 정상적 대사에서의 변경을 수반하는 임의의 장애를 지칭한다. 일부 경우에서, 대사 장애는 핵산, 단백질, 지질, 및/또는 탄수화물의 대사에서 불균형을 초래하는, 대사 경로에서의 부족 또는 과잉과 관련된다. 대사에 영향을 미치는 인자는 내분비(호르몬) 조절 시스템(예를 들어, 인슐린 경로, GLP-1, 옥시토모듈린, PYY 등을 포함하는 장내분비 호르몬), 또는 신경 조절 시스템(예를 들어, 뇌에서의 GLP-1)를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예시적인 대사 장애는 당뇨병, 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 간 질환, 염증 관련 장 병태, 세포 증식성 장애 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0167] **당뇨병 및 당뇨병 관련 병태 또는 장애**

[0168] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 FXR 효능제의 투여로 당뇨병 또는 당뇨병 관련 병태 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 경우에서, 당뇨병은 II형 당뇨병 또는 비-인슐린 의존성 당뇨병(NIDDM)이다. 일부 경우에서, 당뇨병 관련 병태 또는 장애는 비만, 손상된 당내성, 이상지질혈증, 및 인슐린 저항성을 포함한다. 일부 경우에서, 당뇨병 관련 병태 또는 장애는 추가로 2차 합병증, 예를 들어 죽상경화증, 뇌졸중, 지방간 질환, 실명, 쓸개 질환, 또는 다낭성 난소 질환을 포함한다. 일부 경우에서, FXR 효능제

는 II형 당뇨병, 비만, 손상된 당내성, 이상지질혈증, 인슐린 저항성, 또는 2차 합병증, 예를 들어 죽상경화증, 뇌졸중, 지방간 질환, 실명, 쓸개 질환, 또는 다낭성 난소 질환의 치료를 위해 투여된다.

[0169] 일부 실시양태에서, 당뇨병 대상체(예를 들어, II형 당뇨병 대상체)는 추가로 25 이상, 30 이상, 35 이상, 40 이상의 체질량 지수(BMI), 예를 들어 25 내지 29, 30 내지 34, 또는 35 내지 40의 BMI를 특징으로 한다.

[0170] 일부 예에서, 본원에서 설명되는 FXR 효능제는 대상체에서 체중 증가를 감소시키거나 예방한다. 일부 경우에서, 체중 증가는 식이 유도 체중 증가이다. 다른 경우에서, 체중 증가는 비-식이 관련, 예를 들어 가족성/유전성 비만 또는 약물 투여로부터 발생되는 비만이다. 일부 예에서, 이러한 방법은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 그 초과로 대상체에서 체중 증가를 감소시키거나 예방한다. 일부 경우에서, 체중 증가는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소되거나 예방된다. 일부 경우에서, 체중 증가의 감소 또는 예방은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 체중 증가의 감소 또는 예방과 비교된다.

[0171] 이와 유사하게, 일부 경우에서, FXR 효능제는 대상체의 BMI를 감소시킨다. 일부 경우에서, 이러한 방법은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에 비해 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 또는 그 초과로 대상체의 BMI를 감소시킨다. 일부 경우에서, 대상체는 비만이 아닌 과체중이다. 다른 경우에서, 대상체는 과체중도 아니고, 비만도 아니다.

[0172] 일부 경우에서, FXR 효능제의 투여는 혈청 지질의 양의 감소를 야기한다. 일부 예에서, 혈청 지질의 양의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%까지, 또는 그 초과이다. 일부 경우에서, 혈청 지질의 양의 감소는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 약 10% 내지 약 70%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지이다. 일부 경우에서, 혈청 지질의 양의 감소는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 혈청 지질의 양과 비교된다.

[0173] 일부 예에서, FXR 효능제의 투여는 트리글리세라이드(예를 들어, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소를 야기한다. 일부 경우에서, 트리글리세라이드(예를 들어, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%까지, 또는 그 초과이다. 일부 경우에서, 트리글리세라이드(예를 들어, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 약 10% 내지 약 70%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지이다. 일부 경우에서, 트리글리세라이드(예를 들어, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 트리글리세라이드(예를 들어, 간 트리글리세라이드) 수준과 비교된 것이다.

[0174] 일부 예에서, FXR 효능제의 투여는 간에서 인슐린에 대한 증가된 인슐린 민감성을 야기한다. 일부 경우에서, 인슐린 민감성의 증가는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과이다. 일부 경우에서, 인슐린 민감성의 증가는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지이다. 일부 경우에서, 인슐린 민감성의 증가는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 민감성과 비교된다.

[0175] 일부 실시양태에서, FXR 효능제의 투여는 대상체에서의 혈청 인슐린의 양의 감소를 야기한다. 일부 실시예에서, 혈청 인슐린의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%까지, 또는 그 초과이다. 일부 경우에서, 혈청 인슐린은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 약 10% 내지 약 70%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 혈청 인슐린 수준의 감소는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 수준과 비교된 것이다.

[0176] 일부 예에서, FXR 효능제의 투여는 대상체에서 혈청 글루코오스의 감소를 야기한다. 일부 예에서, 혈청 글루코오스의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%까지, 또는 그 초과이다. 일부 경우에서, 혈청 글루코오스는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 약 10% 내지 약 70%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 혈청 글루코오스 수준의 감소는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 수준과 비교된 것이다.

[0177] 일부 예에서, 본원에서 설명되는 FXR 효능제는 대상체에서 백색 지방 조직의 갈변을 증가시킨다. 일부 예에서, 대상체에서 백색 지방 조직의 갈변 증가 속도는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에 비해 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과이다.

[0178] 일부 실시양태에서, FXR 효능제의 투여는 대상체에서 음식물 섭취 및/또는 지방 소모의 실질적 변화를 야기하지 않는다. 일부 경우에서, 음식물 섭취 및/또는 지방 소모는 예를 들어 15% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만까지로 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체에서 식욕의 실질적 변화는 발생하지 않는다. 다른 실시양태에서, 식욕의 감소는 대상체에 의해 보고된 바와 같이 최소이다.

[0179] 일부 실시양태에서, FXR 효능제의 투여는 대상체에서의 대사 속도의 증가를 야기한다. 일부 경우에서, FXR 효능제는 대상체에서 대사 속도를 증가시킨다. 일부 경우에서, 대상체에서의 대사 속도는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%까지, 또는 그 초과로 증가된다. 일부 경우에서, 대사 속도는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 약 10% 내지 약 70%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 증가된다. 일부 경우에서, 대사 속도의 증가는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 속도와 비교된다.

[0180] 일부 실시양태에서, 대사작용의 증가는 대상체에서의 향상된 산화적 인산화로부터 일어나고, 이는 결국 조직에서의 증가된 에너지 소비량(예를 들어 BAT)을 야기한다. 이러한 경우에서, FXR 효능제는 BAT의 활성을 증가시키는 것을 돕는다. 일부 예에서, BAT의 활성은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%까지, 또는 그 초과로 증가된다. 일부 경우에서, BAT의 활성은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 약 10% 내지 약 70%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 증가된다. 일부 경우에서, BAT 활성의 증가는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 관찰되는 BAT의 활성과 비교된다.

[0181] **알코올성 및 비-알코올성 간 질환 또는 병태**

[0182] 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 방법이 본원에서 개시된다. 예시적인 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환 또는 병태는 담즙정체증, 간경화, 지방증, 알코올성 간염, 비-알코올성 지방간염(NASH), 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD), 원발성 경화성 담관염(PSC), 증가된 간 효소, 및 증가된 트리글리세라이드 수준을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환의 예방 또는 치료에서 사용된다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 담즙정체증, 간경화, 지방증, 알코올성 간염, 비-알코올성 지방간염(NASH), 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD), 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)의 예방 또는 치료에 사용된다.

[0183] *담즙정체증*

[0184] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 담즙정체증의 치료에서 사용된다. 담즙정체증은 담즙 흐름의 장애 또는 중지이고, 이것은 일부 경우에서 간에서 담즙산 및 다른 독소의 축적으로 인하여 간 독성을 야기한다. 일부 경우에서, 담즙정체증은 담석증, 임신 담즙정체증, 원발성 담즙성 경화증(PBC), 및 원발성 경화성 담관염(PSC)을 포함하는 다수의 간 질환의 구성 요소이다. 일부 경우에서, 폐색은 담석, 담즙 손상, 약물, 하나 이상의 추가의 간 질환, 또는 암에 기인한다. 일부 경우에서, 담즙산의 장간 순환은 장으로부터의 지방 및 지용성 비타민의 흡수를 가능하게 하고, 콜레스테롤, 독소, 및 대사 부산물, 예를 들어 간으로부터의 빌리루빈의 제거를 가능하게 한다. 일부 경우에서, FXR의 활성화는 모세 담관 수송단백질 BSEP(ABCB11) 및 다제 내성 관련 단백질 2(MRP2; ABCC2, cMOAT), 및 담즙산 생합성과 관련된 억제 유전제, 예를 들어 스테롤 12α-하이드록실라제(CYP8B1) 및 CYP7A1의 발현을 유도한다.

[0185] 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지 또는 그 초과로 대상체에서 담즙정체증을 감소시킨다. 일부 경우에서, 담즙정체증은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 담즙정체증의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 담즙정체증의 수준과 비교된 것이다.

[0186] *원발성 담즙성 경화증 및 간경화*

[0187] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 원발성 담즙성 경화증(PBC)의 치료에 사용된다. PBC는 주로 간 외부로 담즙산(BA)을 수송하는 담관의 자가면역 교란으로부터 일어나는 간 질환이고, 이는 담즙정체증을 야기한다. PBC가 진행됨에 따라, BA의 지속적인 독성 축적은 진행성 간 손상을 야기한다. 만성 염증 및 섬유증은 간경화로 진전될 수 있다. 일부 예에서, FXR 효능제는 대상체에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지 또는 그 초과로 PBC를 감소시킨다. 일부 경우에서, PBC는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소시킨다. 일부 경우에서, PBC의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 PBC의 수준과 비

교된 것이다.

[0188] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 간경화를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 대상체에서 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지 또는 그 초과로 간경화를 감소시킨다. 일부 경우에서, 간경화는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소시킨다. 일부 경우에서, 간경화의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 간경화의 수준과 비교된 것이다.

[0189] *비-알코올성 지방간 질환 및 비-알코올성 지방간염*

[0190] 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 간에서 과량의 지방과 관련되고(지방증), 일부 경우에서 염증의 조직학적 특징, 세포 사멸, 및 섬유증으로 정의되는 NASH로 진행된다. 일부 경우에서, 1차 NASH는 인슐린 저항성과 관련되고, 2차 NASH는 의료 또는 수술 조건, 또는 약물, 비제한적인 예를 들어 타목시펜에 의해 야기된다. 일부 경우에서, NASH는 진전된 섬유증, 간세포 암종, 또는 간 이식을 필요로 하는 말기 간 질환으로 진행된다.

[0191] 일부 경우에서, NASH는 트리글리세라이드(TG) 불균형의 결과로서 발생한다. 예를 들어, 기능장애 지방세포는 전염증성 분자, 예를 들어 사이토카인 및 케모카인을 분비하고, 이는 지방세포에서의 지방분해 억제의 실패 및 인슐린 저항성을 야기한다. 일부 경우에서, 상기 지방분해 억제의 실패는 순환계로의 유리 지방산(FFA)의 방출 및 간 내에서의 흡수를 야기한다. 일부 경우에서, 지질 액적에서의 트리글리세라이드(TG)의 형태로의 FFA의 과다축적은 산화 스트레스, 미토콘드리아 기능장애, 및 전염증성 분자의 상향조절을 야기한다.

[0192] 일부 경우에서, FXR의 활성화는 SHP의 활성화를 통해 스테롤 조절 성분-결합 단백질 1c(SREBP1c)를 억제함으로써 촉진된 트리글리세라이드(TG)/지방산(FA) 합성을 억제한다. 일부 경우에서, FXR는 지질단백질 리파제(LPL) 활성을 자극함으로써 TG의 청소를 증가시킬 뿐만 아니라, 신데칸 1(SDC1) 및 VLDL 수용체(VLDLR)를 유도함으로써 나머지 및 저밀도 지질단백질의 간 흡수를 증가시킨다.

[0193] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 비-알코올성 지방간염(NASH)의 치료에서 사용된다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 대상체에서 NASH를 감소시킨다. 일부 경우에서, NASH는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, NASH의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 NASH의 수준과 비교된 것이다.

[0194] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 NAFLD의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 대상체에서 NAFLD를 감소시킨다. 일부 경우에서, NAFLD는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, NAFLD의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 NAFLD의 수준과 비교된 것이다.

[0195] *지방증*

[0196] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 지방간(지방증)을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상까지, 또는 그 초과로 대상체에서 지방증을 감소시킨다. 일부 경우에서, 지방증은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 지방증의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 지방증의 수준과 비교된 것이다.

[0197] *풍선화*

[0198] 세포 손상을 의미하는 특징인 간세포 풍선화는 NASH의 특징이다. 풍선화는 진행성 NAFL(3 및 4 유형)을 의미하는 특징이다. 상기 용어는 확장된, 팽창된 외형의 간세포에 적용되고; 발병된 세포는 종종 지방증 부위에서, 전형적인 지방간염, 중심정맥 영역에서 혼합된다. 간세포 풍선화는 H & E-검출가능 동주위 섬유증의 영역에서 가장 일반적으로 알려져 있다. 풍선화된 간세포는 이들이 MH(전형적으로 또는 좋지 않게 형성됨)를 함유할 때 가장 쉽게 알게 된다. 간세포 풍선화는 미소관 파괴의 구조적 징후 및 심각한 세포 손상이다.

[0199] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 간 풍선화를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상까지, 또는 그 초과로 대상체에서 간 풍선화를 감소시킨다. 일부 경우에서, 간 풍선화는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 간 풍선화는

FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서 간 풍선화의 수준과 비교된 것이다.

[0200] *알코올성 간염*

[0201] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 알코올성 간염을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상까지, 또는 그 초과로 대상체에서 알코올성 간염을 감소시킨다. 일부 경우에서, 알코올성 간염의 수준은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 알코올성 간염의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 알코올성 간염의 수준과 비교된 것이다.

[0202] *원발성 경화성 담관염*

[0203] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 원발성 경화성 담관염(PSC)의 치료에 사용된다. PSC는 만성 및 진행성 담즙정체성 간 질환이다. PSC는 진행성 염증, 섬유증, 및 간 도관(liver duct)의 협착 구조를 특징으로 한다. 공통 증상은 소양증 및 황달을 포함한다. 질환은 염증성 장 질환(IBD)과 밀접하게 연관되고 - 궤양성 대장염을 갖는 환자의 약 5%는 PSC를 가질 것이다. PSC를 갖는 환자의 최대 70%는 또한 IBD, 가장 일반적으로 궤양성 결장염을 갖는다.

[0204] *추가의 알코올성 및 비-알코올성 간 질환 또는 병태*

[0205] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 간 효소를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상까지, 또는 그 초과로 대상체에서 간 효소(예를 들어, 혈청 ALT 및/또는 AST 수준)를 감소시킨다. 일부 경우에서, 간 효소의 수준은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 간 효소의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 간 효소의 수준과 비교된 것이다.

[0206] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 간 트리글리세라이드를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상까지, 또는 그 초과로 대상체에서 간 트리글리세라이드를 감소시킨다. 일부 경우에서, 간 트리글리세라이드의 수준은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 간 트리글리세라이드의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 간 트리글리세라이드의 수준과 비교된 것이다.

[0207] **염증성 장 병태**

[0208] 염증성 장 병태의 치료 또는 예방 방법이 본원에 개시된다. 예시적인 염증성 병태는 괴사성 장염(NEC), 위염, 궤양성 결장염, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 가막성 결장염, 위장염, 방사선 유도성 장염, 화학요법 유도성 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비궤양성 소화불량증(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 비만(bariatric) 수술 이후의 위장 합병증, 위암 발병, 또는 위 또는 장 절제 이후의 위암 발병을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염증성 병태는 NEC이고, 대상체는 신생아 또는 미숙아이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 장관영양 공급 유아(enterally-fed infant) 또는 인공 영양 공급 유아(formula-fed infant)이다.

[0209] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 염증성 장 병태를 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 괴사성 장염(NEC), 위염, 궤양성 결장염, 염증성 장 질환, 과민성 대장 증후군, 가막성 결장염, 위장염, 방사선 유도성 장염, 화학요법 유도성 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비궤양성 소화불량증(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 비만 수술 이후의 위장 합병증, 위암 발병, 또는 위 또는 장 절제 이후의 위암 발병을 갖는 대상체에게 투여된다.

[0210] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체(예를 들어 인간)에서의 장의 염증을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상까지, 또는 그 초과로 대상체에서 장 염증을 감소시킨다. 일부 경우에서, 장 염증은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 장 염증의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 장 염증의 수준과 비교된 것이다.

[0211] **위장 질환**

[0212] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 파르네소이드 X 수용체(FXR) 효능제를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 위장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 상기 치료 또는 예방 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 위장 질환은 과민성 대장 증후군(IBS), 설사형 과민성 대장 증후군(IBS-D), 변비형 과민성 대장 증후군(IBS-C), 혼합형 IBS(IBS-M), 미분류 IBS(IBS-U), 또는 담즙산 설사(BAD)이다.

[0213] *과민성 대장 증후군*

[0214] 과민성 대장 증후군(IBS)은 복통 및 연장된 기간, 종종 수 년에 걸쳐 지속되는 장 운동 패턴의 변화를 포함하는 증상의 조합이다. IBS의 원인은 불분명하지만; 내장 운동 문제, 식품 민감성, 유전적 요인, 소장 박테리아 과다성장, 및 장-뇌 축 문제가 잠재적 역할을 하는 것으로 고려된다. 일부 경우에서, IBS는 설사를 동반하고, 설사형 IBS(IBS-D)로서 분류된다. 일부 경우에서, IBS는 변비를 동반하고, 변비형 IBS(IBS-C)로서 분류된다. 일부 경우에서, IBS는 설사 및 변비의 교대적 패턴을 동반하며, 혼합형 IBS(IBS-M)로서 분류된다. 일부 경우에서, IBS는 설사 또는 변비를 동반하며, 미분류 IBS(IBS-U)로서 분류된다. 일부 경우에서, IBS는 다음과 같은 4개의 상이한 변이형을 갖는다: IBS-D, IBS-C, IBS-M, 및 IBS-U.

[0215] 일부 실시양태에서, IBS의 증상은 상이한 병태에 의해 모방된다. 일부 실시양태에서, 당 소화불량, 셀리악병, 셀리악병을 동반하지 않는 글루텐 불내증, 외분비성 췌장 기능부전, 소장 박테리아 과다성장, 미세 결장염, 또는 담즙산 흡수장애(BAM)가 IBS-D를 모방한다. 일부 실시양태에서, 항문경, 골반저 근실조 또는 치골직장 경직, 또는 군회음 하강 증후군이 IBS-C를 모방한다.

[0216] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 포유동물에서 IBS 또는 임의의 그의 변이형의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 효능제 치료제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 포유동물의 IBS 증상을 감소시킨다.

[0217] *담즙산 흡수장애*

[0218] 담즙산 설사(BAD), 담즙산 유도 설사, 담즙(cholerheic) 또는 최담제(choleretic) 장병증, 또는 담즙산염 흡수장애로도 알려진 담즙산 흡수장애(BAM)는 대장에서의 담즙산 존재가 설사를 야기하는 병태이다. BAM은 다수의 병태, 예를 들어 크론병, 담낭절제술, 셀리악병, 방사선 요법, 및 췌장 질환에 의해 야기된다. 일부 경우에서, BAM은 의약, 예를 들어 메트포르민에 의해 야기된다. 일부 실시양태에서, BAM은 담즙산의 과다생성에 의해 야기된다. 담즙산 합성은 회장 호르몬 섬유아세포 성장 인자 19(FGF-19)에 의해 음성 조절되고; 낮은 수준의 FGF-19는 담즙산의 증가를 야기한다. FXR 활성화는 FGF-19의 합성을 촉진하고, 따라서 담즙산의 수준을 저하시킨다.

[0219] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 포유동물에서 BAM의 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 담즙산 합성을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 담즙산 수준을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제 및 추가의 치료제는 BAD를 예방한다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 포유동물의 BAM 증상을 감소시킨다.

[0220] *이식편 대 숙주 질환(GvHD)*

[0221] 이식편 대 숙주 질환(GvHD)은 조직 부적합 공여자(즉, 유전자적으로 또는 면역학적으로 상이한 공여자)로부터의 조직 또는 세포의 이식 후에 발생하는 합병증이다. 공여된 조직 또는 세포(이식편)에서의 면역 세포는 수여자(숙주)를 이물로서 인식하고, 개시되어 공격한다. GvHD을 야기하는 이식된 조직 또는 세포의 비제한적인 예는 혈액 생성물, 줄기 세포, 예를 들어 골수 세포, 및 장기이다. 증상이 나타나거나 발생하는 위치에 따라 다음과 같은 상이한 유형의 GvHD가 존재한다: 피부 GvHD, 간 GvHD, 안구 GvHD, 신경근 GvHD, 비뇨생식관 GvHD, 및 위장(GI)관 GvHD. GI관 GvHD의 증상은 삼킴 장애, 삼킴시의 통증, 체중 손실, 구역질, 구토, 설사, 및/또는 복부 경련을 포함한다. GI관 GvHD는 점막의 탈락 현상(sloughing) 및 중증 장 염증을 야기한다. 담도 상피의 염증은 핵 수용체, 예를 들어 글루코코르티코이드 수용체(GR), FXR, 또는 퍼옥시솜 증식체-활성화된 수용체(PPAR)에 의해 조절될 수 있다.

[0222] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 포유동물에서의 GvHD 또는 GvHD의 합병증 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 포유동물의 GI관 GvHD 또는 GI관 GvHD의 합병증 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 포유동물에서의 GI관 GvHD 또는 GI관 GvHD의 합병증을 감소시킨다. 일부 경우에서, GI관 GvHD 또는 GI관 GvHD의 합병증은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10%

내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 GI관 GvHD에 의해 야기된 장 염증을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된 GI관 GvHD에 의해 야기된 장 염증을 감소시킨다.

[0223] 신장 질환

[0224] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 파르네소이드 X 수용체(FXR) 효능제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 신장 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서의 상기 치료 또는 예방 방법이 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 간 질환과 관련된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 섬유증 간 질환과 관련된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 대사성 간 질환과 관련된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 예를 들어 비제한적으로 당뇨병, 대사 증후군, NAFLD, 인슐린 저항성, 지방산 대사 장애, 및 담즙정체증과 같은 대사 질환과 관련된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환은 당뇨병성 신장병증, 섬유증과 관련된 신장 질환, 섬유증과 무관한 신장 질환, 신장 섬유증, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0225] *당뇨병성 신장병증*

[0226] 당뇨병성 신장병증은 신장의 사구체에 대한 손상을 특징으로 한다. 당뇨병은 반응성 산소종의 과잉 생성에 기여하고, 이는 신증후군 및 사구체의 반흔 형성을 야기한다. 당뇨병성 신장병증이 진행됨에 따라, 사구체 여과 장벽(GFB)은 손상이 증가하며, 그 결과로 혈액 내의 단백질이 장벽을 통해 누출되어 보우먼(Bowman) 공간에 축적된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 포유동물에서의 당뇨병성 신장병증의 치료에서 사용된다.

[0228] *신장 섬유증*

[0229] 신장 섬유증은 섬유아세포의 활성화 및 만성 신장 질환의 특징인 신장의 세포외 매트릭스 또는 결합 조직의 과잉 침착을 특징으로 한다. FXR은 신장 섬유증을 예방하는 데 있어서 중요한 역할을 한다. FXR의 활성화는 신장 섬유증을 억제하고, 신장의 세포외 매트릭스 단백질의 축적을 감소시킨다.

[0230] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 포유동물의 신장 섬유증의 치료에 사용된다.

[0231] 한 측면에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 신장 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에서 설명된다. 일부 실시양태에서, 신장 질환 또는 병태는 당뇨병성 신장병증, 섬유증과 관련된 신장 질환, 섬유증과 무관한 신장 질환, 신장 섬유증, 대사 질환과 관련된 신장 질환, 만성 신장 질환, 다낭성 신장 질환, 급성 신장 질환, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0232] **세포 증식 질환**

[0233] 세포 증식 질환, 예를 들어, 특정 유형의 암의 예방 또는 치료 방법이 추가로 본원에서 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 선암종, 또는 선조직으로부터 유도된 또는 종양 세포가 인식가능한 선상(glandular) 구조를 형성하는 암종의 예방 또는 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 선암종은 유두, 폐포(alveolar)와 같은 세포 배열의 우세한 패턴에 따라, 또는 점액성 선암종과 같은 세포의 특정 생성물에 따라 분류된다. 일부 경우에서, 선암종은 예를 들어, 결장, 신장, 유방, 자궁경부, 식도, 위, 췌장, 전립선, 또는 폐에서 관찰된다.

[0234] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물은 장의 암, 예를 들어 결장암, 예를 들어 결장(대장의 가장 긴 부분)의 조직에서 형성되는 암, 또는 장의 다른 부분, 예를 들어 공장, 및/또는 회장의 암의 예방 또는 치료에서 사용된다. 일부 경우에서, 결장암은 또한 "결직장암"으로도 지칭된다. 일부 경우에서, 가장 통상적인 유형의 대장암은 결장 선암종이다.

[0235] 일부 경우에서, 암 진행은 신체에서의 암의 병기 또는 정도를 특징으로 한다. 병기 결정은 보통 종양의 크기, 림프절에서의 암의 존재, 및 원발암 부위 이외의 다른 부위에서의 암의 존재를 기초로 한다. 결장암의 병기는 I기, II기, III기 및 IV기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결장 선암종은 임의의 병기로부터의 것이다. 다른 실시양태에서, 결장 선암종은 I기 암, II기 암 또는 III기 암이다.

[0236] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 FXR 효능제는 I기, II기, III기 또는 IV기 암을 갖는 대상체에게 투여된다. 일부 경우에서, 본원에서 설명되는 FXR 효능제는 I기, II기 또는 III기 결장 선암종을 갖는 대상체에게 투

여된다.

[0237] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 종양 부하를 추가로 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 대상체에서 종양 부하(예를 들어 결장 종양 부하)를 감소시킨다. 일부 경우에서, 종양 부하는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 종양 부하의 수준은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 종양 부하의 수준과 비교된 것이다.

[0238] 일부 경우에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 종양 크기 및/또는 부피를 감소시킨다. 일부 경우에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 대상체의 종양 크기 및/또는 부피(예를 들어 결장 종양)을 감소시킨다. 일부 경우에서, 종양 크기는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 종양 크기는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 종양 크기와 비교된 것이다.

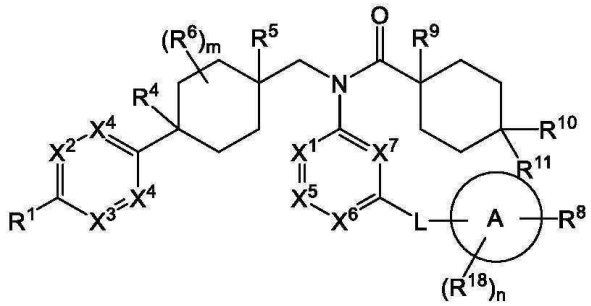
[0239] 추가의 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 대상체에서 종양으로 인한 악액질의 효과를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 대상체에서 (예를 들어 결장 종양으로 인한) 악액질의 효과를 감소시킨다. 일부 경우에서, 악액질의 효과는 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 감소된다. 일부 경우에서, 악액질의 효과는 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 악액질의 효과와 비교된 것이다.

[0240] 다른 실시양태에서, 본원에서 개시되는 FXR 효능제는 종양을 가진 대상체의 생존율을 증가시킨다. 일부 경우에서, FXR 효능제는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%까지, 또는 그 초과로 대상체에서 종양(예를 들어 대장암)을 가진 대상체의 생존율을 증가시킨다. 일부 경우에서, 생존율은 약 5% 내지 약 50%까지, 약 5% 내지 약 25%까지, 약 10% 내지 약 20%까지, 또는 약 10% 내지 약 30%까지 증가된다. 일부 경우에서, 생존율은 FXR 효능제로 치료되지 않은 대상체에서의 생존율과 비교된 것이다.

[0241] **화합물**

[0242] 그의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 활성 대사산물 및 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는, 본원에서 설명되는 화합물은 파르네소이드 X 수용체 효능제이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:



[0244]

[0245] 화학식 (I')

[0246] 여기서,

[0247] 고리 A는 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 5원 헤테로아릴이거나;

[0248] 고리 A는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐인 6원 헤테로아릴이고;

[0249] X^1, X^5, X^6 및 X^7은 각각 독립적으로 CR^7 또는 N이고; 여기서 X^1, X^5, X^6 및 X^7 중 적어도 하나는 CR^7이고;

[0250] R^1은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 및 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0251] X^2는 CR^2 또는 N이고;

[0252] R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0253] R^1 및 R^2는 개입 원자와 함께, 고리에 0-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 융합된 5원 또는 6원 고리는 할로겐 또는 C_1-C_4알킬로 선택적으로 치환되고;

[0254] X^3은 CR^3 또는 N이고;

[0255] R^3은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0256] 각각의 X^4는 독립적으로 CH, CF 또는 N이고;

[0257] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0258] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0259] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0260] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0261] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0262] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0263] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0264] 각각의 R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_3-C_6사이클로알킬 및 C_1-C_4헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0265] R^8은 C_4-C_8알킬 또는 C_4-C_8할로알킬이고;

[0266] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0267] R^{10}은 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$, 또는 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$이고;

[0268] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0269] R^{12}는 $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}이거나 또는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이고;

[0270] R^{13}은 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; 또는

[0271] R^{12} 및 R^{13}은 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-C_1$-C_4알킬-$S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}, 및 $-O-C_1$-C_6알킬-OR^{17}로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0272] R^{14}는 C_1-C_6알킬, C_3-C_6사이클로알킬 또는 $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}이고;

[0273] R^{15}는 C_1-C_6알킬, $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0274] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

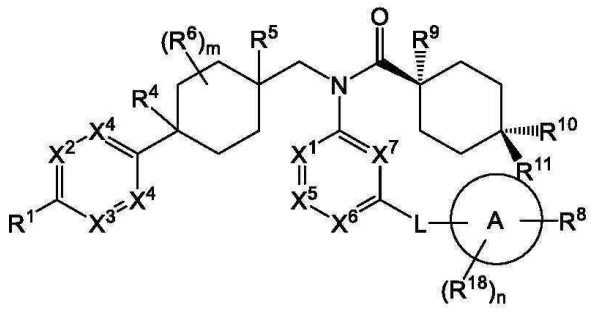
[0275] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0276] 각각의 R^{18}은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-NR^{17}C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)O(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 모노사이클릭 C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0277] m은 0, 1 또는 2이고;

[0278] n은 0, 1 또는 2이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia')의 구조를 갖는 화학식 (I')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:

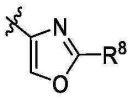
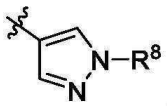
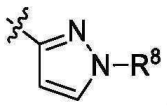
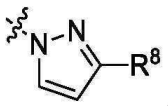
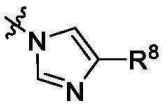
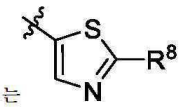
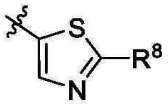
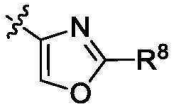
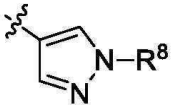
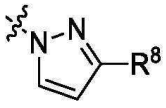
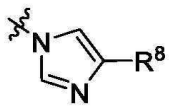
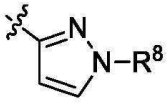


[0280]

[0281] 화학식 (Ia')

[0282] 일부 실시양태에서, X^1이 N이고 X^5, X^6, 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^5가 N이고 X^1, X^6, 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^6이 N이고 X^1, X^6, 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^7이 N이고 X^1, X^5, 및 X^6이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^6이 N이고, X^5 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1 및 X^7이 N이고, X^5 및 X^6이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1, X^5, X^6, 및 X^7이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

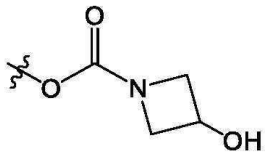
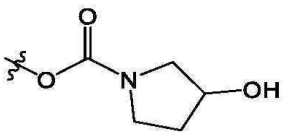
[0283] 일부 실시양태에서, n이 0인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

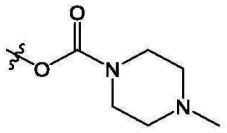
[0284] 일부 실시양태에서, 고리 A가 , , , ,  또는 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0285] 일부 실시양태에서, R^8이 C_4-C_8알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_2CH_3)_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_2CH_3)_2CH_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 C_1-C_8할로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_2CF_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

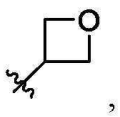
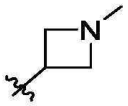
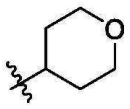
[0286] 일부 실시양태에서, R^4가 H이고 R^5가 H인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0287] 일부 실시양태에서, m이 0 또는 1인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 0인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 1인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 2인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0288] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테

로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, -N(C_1-C_4알킬)$_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0289] 일부 실시양태에서, R^{10}이 -N(R^{16})C(=O)R^{14}인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OR^{17}인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OCH_3인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0290] 일부 실시양태에서, R^{10}이 -N(R^{16})C(=O)OR^{15}인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 -C_1-C_6알킬-OR^{17}인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 -C_1-C_6알킬-OH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 -C_1-C_6알킬-OCH_3인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 , , 또는  인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{16}이 H인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0291] 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, -CN, -OH, -N(R^{17})$_2$, -S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$N(R^{17})$_2$, -OC(=O)(C_1-C_4알킬), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4알킬), -C(=O)N(R^{17})$_2$, -NR^{17}C(=O)(C_1-C_4알킬), -NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4알킬), -OC(=O)N(R^{17})$_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, -OH, -N(R^{17})$_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로

허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 할로겐인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -F인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -Cl인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-CH_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-OCH_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-CF_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0292] 일부 실시양태에서, 하나의 X^4가 CH이고 하나의 X^4가 N인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 X^4가 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나의 X^4가 CF이고 하나의 X^4가 N인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나의 X^4가 CF이고 하나의 X^4가 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 X^4가 CF인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0293] 일부 실시양태에서, X^3이 CR^3인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3이 CH인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3이 N인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0294] 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가

할로겐, -CN, -OH, -N(R^{15})$_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐 또는 C_1-C_4알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 -F인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 -Cl인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-CH_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-OCH_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-CF_3$인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0295] 일부 실시양태에서, X^2가 N인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

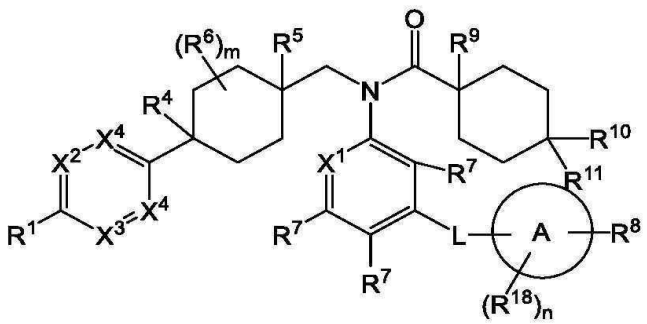
[0296] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7이 H인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0297] 일부 실시양태에서, L이 존재하지 않는 것인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0298] 일부 실시양태에서, R^9가 H인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0299] 일부 실시양태에서, R^{11}이 H인 화학식 (I') 또는 (Ia')의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0300] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:



[0301] 화학식 (I)

[0302] 여기서,

[0303] 고리 A는 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 5원 헤테로아릴이거나;

[0304] 고리 A는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐인 6원 헤테로아릴이고;

[0305] X^1은 C(H), C(F), 또는 N이고;

[0306] R^1은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 및 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0307] X^2는 CR^2 또는 N이고;

[0308] R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0309] R^1 및 R^2는 개입 원자와 함께, 고리에 0-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 융합된 5원 또는 6원 고리는 할로겐 또는 C_1-C_4알킬로 선택적으로 치환되고;

[0310] X^3은 CR^3 또는 N이고;

[0311] R^3은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0312] 각각의 X^4는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0313] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0314] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0315] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0316] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0317] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0318] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0319] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0320] 각각의 R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 및 C_1-C_4헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0321] R^8은 C_4-C_8알킬 또는 C_4-C_8할로알킬이고;

[0322] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0323] R^{10}은 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$, 또는 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$이고;

[0324] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0325] R^{12}는 $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}이거나 또는 1 또는 2개의 옥소기로 선택적으로 치환된 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이고;

[0326] R^{13}은 H 또는 C_1-C_4알킬이거나; 또는

[0327] R^{12} 및 R^{13}은 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-C_1$-C_4알킬-$S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}, 및 $-O-C_1$-C_6알킬-OR^{17}로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0328] R^{14}는 C_1-C_6알킬 또는 $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}이고;

[0329] R^{15}는 C_1-C_6알킬, $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0330] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0331] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

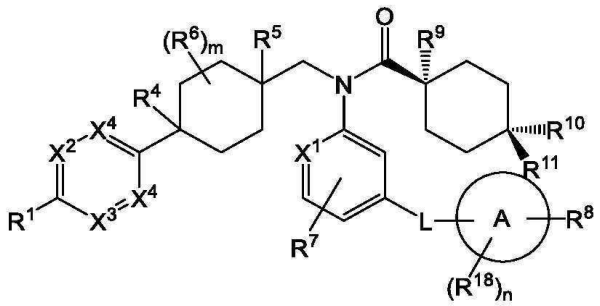
[0332] 각각의 R^{18}은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-NR^{17}C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)O(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 모노사이클릭

C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

[0333] m은 0, 1 또는 2이고;

[0334] n은 0, 1 또는 2이다.

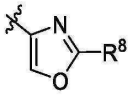
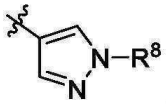
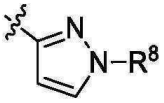
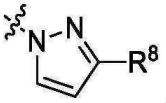
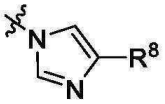
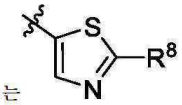
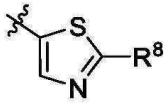
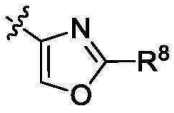
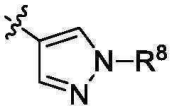
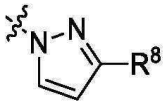
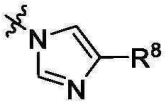
[0335] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:

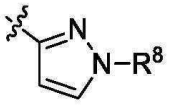


[0336]

[0337] 화학식 (Ia)

[0338] 일부 실시양태에서, n이 0인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0339] 일부 실시양태에서, 고리 A가 , , , ,  또는 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적



으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

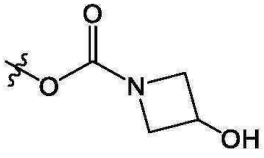
[0340] 일부 실시양태에서, R^8이 C_4-C_8알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_2CH_3)_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_2CH_3)_2CH_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 C_1-C_8할로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_2CF_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0341] 일부 실시양태에서, R^4가 H이고 R^5가 H인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

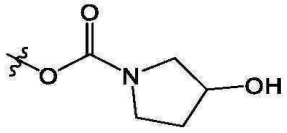
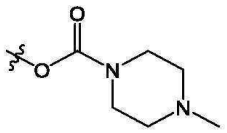
[0342] 일부 실시양태에서, m이 0 또는 1인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 0인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 1인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 2인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0343] 일부 실시양태에서, X^1이 C(H)인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1이 C(F)인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1이 N인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

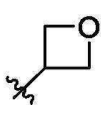
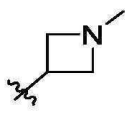
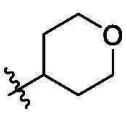
[0344] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이



인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물,

또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1-C_4알킬)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1-C_4알킬)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0345] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 $-C_1-C_6$알킬$-OR^{17}$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 $-C_1-C_6$알킬-OH인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 $-C_1-C_6$알킬$-OCH_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0346] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 $-C_1-C_6$알킬$-OR^{17}$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 $-C_1-C_6$알킬-OH인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 $-C_1-C_6$알킬$-OCH_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 , , 또는  인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{16}이 H인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0347] 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-S(=O)_2(C_1-C_4알킬)$, $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4알킬)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4알킬)$, $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4알킬)$, $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4알킬)$,

-OC(=O)N(R^{17})$_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, -OH, -N(R^{17})$_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 할로겐인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -F인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -Cl인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -CH_3인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -OCH_3인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -CF_3인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0348] 일부 실시양태에서, 하나의 X^4가 CH이고 하나의 X^4가 N인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 X^4가 CH인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0349] 일부 실시양태에서, X^3이 CR^3인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3이 CH인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3이 N인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0350] 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, -OH, -N(R^{17})$_2$, -S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$N(R^{17})$_2$, -OC(=O)(C_1-C_4알킬), -CO_2H, -CO_2(C_1-C_4알킬), -C(=O)N(R^{17})$_2$, -NR^{17}C(=O)(C_1-C_4알킬),

$-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐 또는 C_1-C_4알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 -F인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 -Cl인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-CH_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4알콕시인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-OCH_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-CF_3$인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0351] 일부 실시양태에서, X^2가 N인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

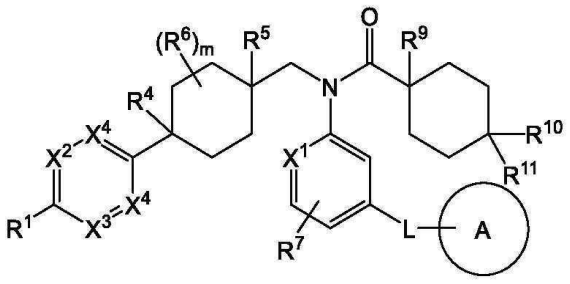
[0352] 일부 실시양태에서, 각각의 R^7이 H인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0353] 일부 실시양태에서, L이 존재하지 않는 것인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0354] 일부 실시양태에서, R^9가 H인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0355] 일부 실시양태에서, R^{11}이 H인 화학식 (I) 또는 (Ia)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

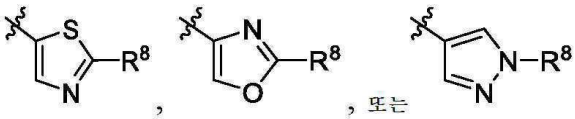
[0356] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에서 설명된다:



[0357]

[0358] 화학식 (II)

[0359] 여기서,

[0360] 고리 A는  이고;

[0361] X^1은 CH 또는 N이고;

[0362] R^1은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이고;

[0363] X^2는 CR^2 또는 N이고;

[0364] R^2는 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)N(R^{17})_2$, -SH, $-S(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)(C_1-C_4$알킬), $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0365] R^1 및 R^2는 개입 원자와 함께, 고리에 0-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 융합된 5원 또는 6원 고리를 형성하며, 여기서 융합된 5원 또는 6원 고리는 할로겐 또는 C_1-C_4알킬로 선택적으로 치환되고;

[0366] X^3은 CR^3 또는 N이고;

[0367] R^3은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-NR^{17}S(=O)_2(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0368] 각각의 X^4는 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0369] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0370] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0371] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0372] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0373] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0374] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0375] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0376] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0377] R^8은 C_4-C_8알킬이고;

[0378] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0379] R^{10}은 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$, $-N(R^{16})C(=O)R^{14}$, 또는 $-N(R^{16})C(=O)OR^{15}$이고;

[0380] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0381] R^{12} 및 R^{13}은 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 기로 선택적으로 치환된 4원, 5원 또는 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0382] R^{14}는 C_1-C_6알킬 또는 $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}이고;

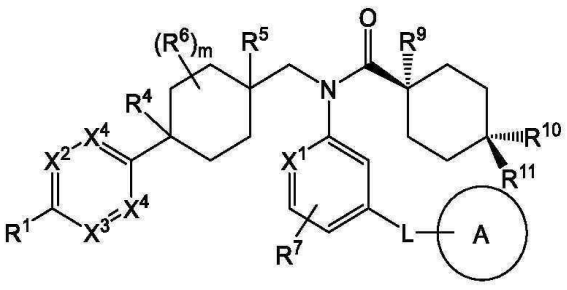
[0383] R^{15}는 C_1-C_6알킬, $-C_1$-C_6알킬-OR^{17}, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0384] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

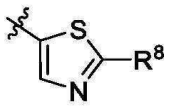
[0385] 각각의 R^{17}은 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

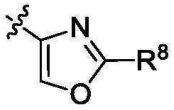
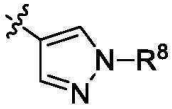
[0386] m은 0, 1 또는 2이다.

[0387] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (IIa)의 구조를 갖는 화학식 (II)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:

[0388] 

[0389] 화학식 (IIa)



[0390] 일부 실시양태에서, 고리 A가 인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가  인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가  인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

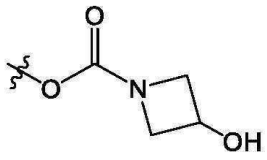
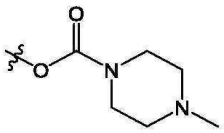
[0391] 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-CH_2C(CH_3)_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_2CH_3)_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_2CH_3)_2CH_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0392] 일부 실시양태에서, R^4가 H이고 R^5가 H인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

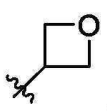
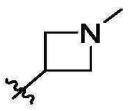
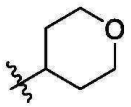
[0393] 일부 실시양태에서, m이 0 또는 1인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 0인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 1인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 2인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0394] 일부 실시양태에서, X^1이 CH인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1이 N인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0395] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)N(R^{12})(R^{13})$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, $-N(C_1-C_4$알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, -OH, $-N(C_1-C_4$알킬$)_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는

용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, -N(C_1-C_4알킬)$_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{12} 및 R^{13}이 함께, O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고 -OH, -N(C_1-C_4알킬)$_2$, C_1-C_6알킬, 및 C_1-C_6알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 6원 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0396] 일부 실시양태에서, R^{10}이 -N(R^{16})C(=O)R^{14}인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OR^{17}인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OH인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OCH_3인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0397] 일부 실시양태에서, R^{10}이 -N(R^{16})C(=O)OR^{15}인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_1-C_6알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 -C_1-C_6알킬-OR^{17}인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 -C_1-C_6알킬-OH인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 -C_1-C_6알킬-OCH_3인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 , , 또는  인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{16}이 H인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0398] 일부 실시양태에서, R^{1}이 H, 할로겐, -CN, -CN, -OH, -N(R^{17})$_2$, -S(=O)$_2$(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$N(R^{17})$_2$, -OC(=O)(C_1-

C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, -CN, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H, 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4알콕시인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 H인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 할로겐인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -F인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 -Cl인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-CH_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4알콕시인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-OCH_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^1이 $-CF_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0399] 일부 실시양태에서, 하나의 X^4가 CH이고 하나의 X^4가 N인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 X^4가 CH인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0400] 일부 실시양태에서, X^3이 CR^3인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3이 CH인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^3이 N인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0401] 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{17})_2$, $-S(=O)_2(C_1-C_4$알킬),

$-S(=O)_2N(R^{17})_2$, $-OC(=O)(C_1-C_4$알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1-C_4$알킬), $-C(=O)N(R^{17})_2$, $-NR^{17}C(=O)(C_1-C_4$알킬), $-NR^{17}C(=O)O(C_1-C_4$알킬), $-OC(=O)N(R^{17})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 모노사이클릭 C_2-C_5헤테로사이클로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, -CN, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐, C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 또는 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐 또는 C_1-C_4알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 할로겐인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 -F인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 -Cl인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-CH_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4알콕시인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-OCH_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^2가 CR^2이고 R^2가 $-CF_3$인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0402] 일부 실시양태에서, X^2가 N인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

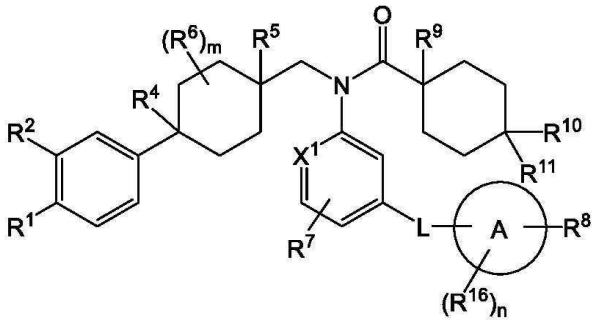
[0403] 일부 실시양태에서, R^7이 H인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^7이 할로겐인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^7이 C_1-C_4알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^7이 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0404] 일부 실시양태에서, L이 존재하지 않는 것인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0405] 일부 실시양태에서, R^9가 H인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0406] 일부 실시양태에서, R^{11}이 H인 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0407] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:



[0408]

[0409] 화학식 (III)

[0410] 여기서,

[0411] 고리 A는 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴인 5원 헤테로아릴이거나;

[0412] 고리 A는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 또는 트리아지닐인 6원 헤테로아릴이거나;

[0413] 고리 A는 페닐이고;

[0414] X^1은 CH 또는 N이고;

[0415] R^1은 C_1-C_4알콕시이고;

[0416] R^2는 할로겐이고;

[0417] R^4는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0418] R^5는 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0419] R^4 및 R^5는 함께 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하고;

[0420] 각각의 R^6은 독립적으로 H, F, -OH, 또는 $-CH_3$이고;

[0421] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0422] L은 존재하지 않거나, $-Y^2-L^1-$, $-L^1-Y^2-$, 사이클로프로필렌, 사이클로부틸렌, 또는 비사이클로[1.1.1]펜틸렌이고;

[0423] Y^2는 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{17}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, $-C\equiv C-$, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}C(=O)O-$, $-NR^{17}C(=O)NR^{17}-$, $-NR^{17}S(=O)_2-$, 또는 $-NR^{17}-$이고;

[0424] L^1은 존재하지 않거나 C_1-C_4알킬렌이고;

[0425] R^8은 C_4-C_8알킬 또는 C_4-C_8할로알킬이고;

[0426] R^9는 H, F, 또는 $-CH_3$이고;

[0427] R^{10}은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, C_1-C_6헤테로알킬, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, 테트라졸릴, 이미다졸, 5-옥소-4,5-디하이드로-1,2,4-옥사디아졸-3-일, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-C(=O)NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-CH_2N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)N(R^{12})_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-C(=O)NHC(=NH)NH_2$, $-S(=O)_2OH$ 또는 $-OP(=O)(OR^{15})_2$이거나; 또는 R^{10}은 $-L^2-L^3-L^4-R^{13}$이고;

[0428] L^2는 존재하지 않거나, C_1-C_6알킬렌, 또는 C_1-C_6헤테로알킬렌이고;

[0429] L^3은 존재하지 않거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{15}$-, -C(=O)-, $-C(=O)NR^{15}$-, $-NR^{15}C(=O)$-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-OC(=O)NR^{15}$-, $-NR^{15}C(=O)NR^{15}$-, $-NR^{15}C(=O)O$-, $-OP(=O)(OR^{15})O$-, 또는 $-(OCH_2CH_2)_r$-이고, r은 1 또는 2이고;

[0430] L^4는 C_1-C_6알킬렌 또는 C_1-C_6헤테로알킬렌이고;

[0431] R^{13}은 H, -CN, -OH, $-N(R^{12})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2R^{14}$, $-S(=O)_2N(R^{12})_2$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{14}$, $-S(=O)_2R^{14}$, $-SO_3H$, $-OP(=O)(OR^{15})_2$, $-C(=O)R^{14}$, $-OC(=O)R^{14}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{14}$, $-OC(=O)OR^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, $-OC(=O)N(R^{12})_2$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴이고;

[0432] R^{11}은 H, F, 또는 $-CH_3$이거나; 또는

[0433] R^9 및 R^{11}은 함께 $-CH_2$- 또는 $-CH_2CH_2$-인 가교를 형성하고;

[0434] 각각의 R^{12}는 독립적으로 H, C_1-C_4알킬, $-C_1$-C_4알킬-OR^{15}, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R^{16} 기로 치환되고;

[0435] R^{14}는 C_1-C_4알킬, $-C_1$-C_4알킬-OR^{15}, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고; 여기서 C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, 벤질, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R^{16} 기로 치환되고;

[0436] 각각의 R^{15}는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6알킬이고;

[0437] 각각의 R^{16}은 독립적으로 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{15})_2$, $-NR^{15}S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(R^{15})_2$, $-C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)(C_1$-C_4알킬), $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-NR^{15}C(=O)(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-NR^{15}C(=O)O(C_1$-C_4알킬), $-OC(=O)N(R^{15})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 모노사이클릭 C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이고;

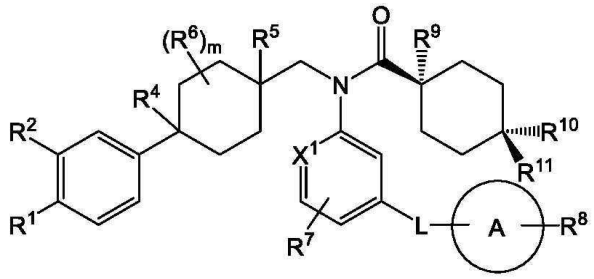
[0438] m은 0, 1 또는 2이고;

[0439] n은 0, 1 또는 2이다.

[0440] 일부 실시양태에서, n이 0인 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0441] 일부 실시양태에서, n이 1 또는 2인 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, n이 1인 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, n이 2인 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

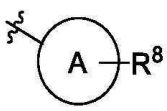
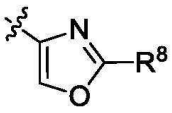
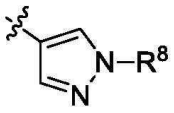
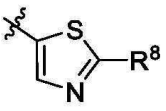
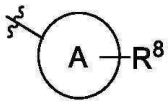
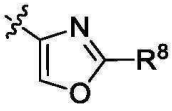
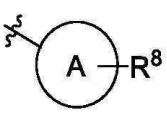
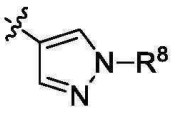
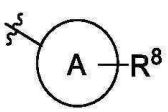
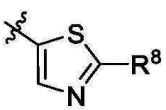
[0442] 일부 실시양태에서, 하기 화학식 (IIIa)의 구조를 갖는 화학식 (III)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다:



[0443]

[0444] 화학식 (IIIa)

[0445] 일부 실시양태에서, 고리 A가 옥사졸릴, 티아졸릴 또는 피라졸릴인 5원 헤테로아릴이거나, 고리 A가 피리디닐 또는 피리미디닐인 6원 헤테로아릴인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 옥사졸릴, 티아졸릴 또는 피라졸릴인 5원 헤테로아릴인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 피리디닐 또는 피리미디닐인 6원 헤테로아릴인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 고리 A가 페닐인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0446] 일부 실시양태에서,  가 , , 또는  인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  가  인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  가  인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서,  가  인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

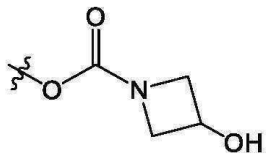
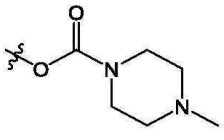
[0447] 일부 실시양태에서, R^8이 C_4-C_8알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염

또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 $-C(CH_3)_3$인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^8이 C_4-C_8할로알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0448] 일부 실시양태에서, R^4가 H이고 R^5가 H인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^4 및 R^5가 함께 $-CH_2-$인 가교를 형성하는 것인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

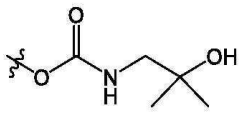
[0449] 일부 실시양태에서, m이 0 또는 1인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 0인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 1인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, m이 2인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0450] 일부 실시양태에서, X^1이 CH인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, X^1이 N인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0451] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-CH_2OH$, C_1-C_6헤테로알킬, $-OC(=O)R^{14}$, $-NR^{15}C(=O)R^{14}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{15}C(=O)OR^{14}$, 또는 $-OC(=O)N(R^{12})_2$인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)R^{14}$인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 1, 2 또는 3개의 R^{16} 기로 선택적으로 치환된 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, 및 C_1-C_4알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, 및 C_1-C_4알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, 및 C_1-C_4알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 5원 헤테로사이클로알킬 고리인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -OH, $-N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, 및 C_1-C_4알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된 4원 헤테로사이클로알킬 고리인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이  인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그

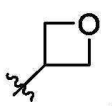
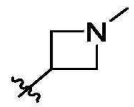
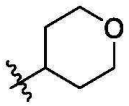
의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0452] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)N(R^{12})_2$인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}가 독립적으로 H, C_1-C_4알킬, 또는 -C_1-C_4알킬-OR^{15}인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. R^{10}이 $-OC(=O)N(H)$-C_1-C_4알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-OC(=O)N(H)$-C_1-C_4알킬-OR^{15}인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{10}이



인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0453] 일부 실시양태에서, R^{10}이 $-N(R^{15})C(=O)OR^{14}$인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 C_1-C_4알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OH인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 -C_1-C_6알킬-OCH_3인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가 C_2-C_6헤테로사이클로알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{14}가


, 
, 또는 

인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^{15}가 H인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0454] 일부 실시양태에서, R^1이 $-OCH_3$인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0455] 일부 실시양태에서, R_2가 -F인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R_2가 -Cl인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0456] 일부 실시양태에서, R^7이 H인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^7이 할로겐인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^7이 C_1-C_4알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다. 일부 실시양태에서, R^7이 C_1-C_4플루오로알킬인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0457] 일부 실시양태에서, L이 존재하지 않는 것인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0458] 일부 실시양태에서, R^9가 H인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

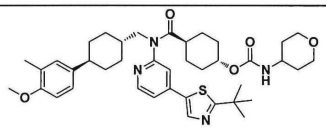
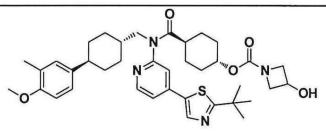
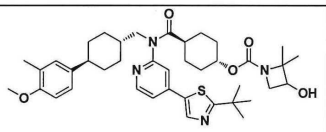
[0459] 일부 실시양태에서, R^{11}이 H인 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 제공된다.

[0460] 다양한 변수에 대해 상기 설명한 기의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 명세서 전체에 걸쳐, 기 및 그의 치환체는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 선택된다.

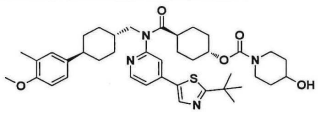
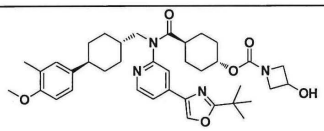
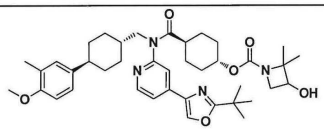
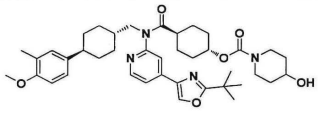
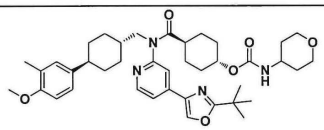
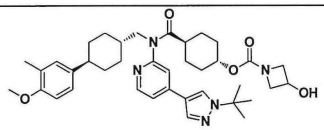
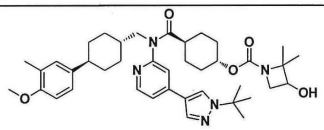
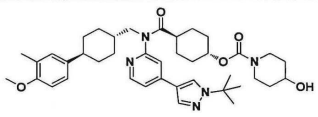
[0461] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 하기 표 1에 기재된 화합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0462] 표 1

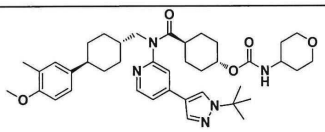
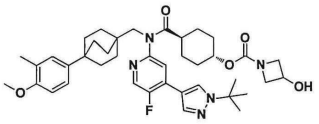
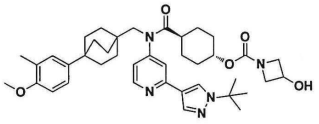
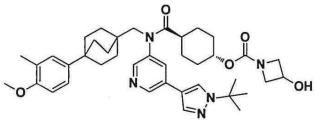
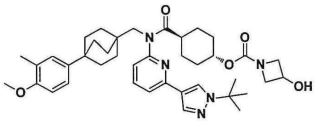
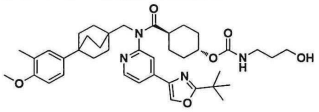
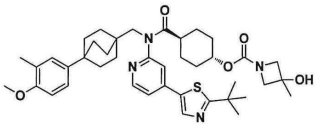
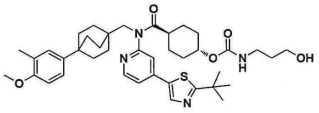
[0463]

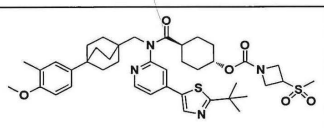
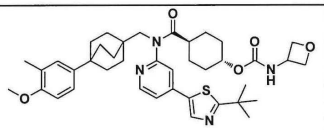
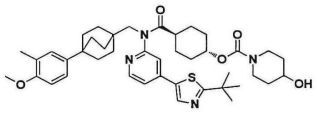
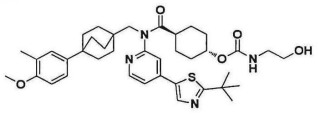
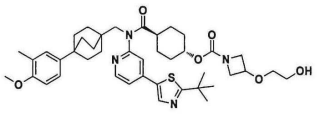
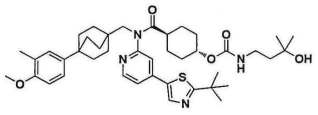
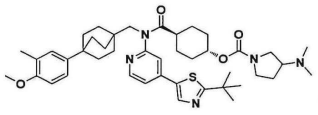
화합물	구조	화학물 명칭
1		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)카르바메이트
1.01		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
1.02		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시-2,2-디메틸아제티딘-1-카르복실레이트

[0464]

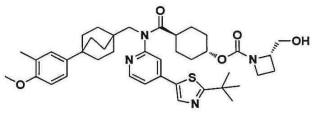
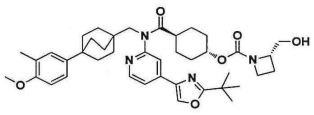
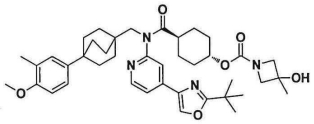
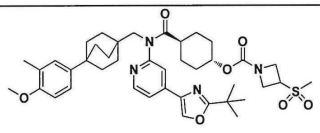
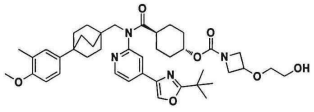
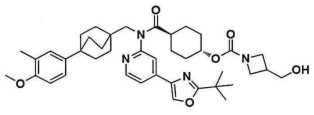
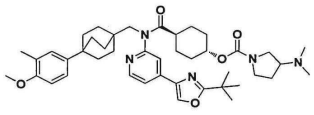
화합물	구조	화학물 명칭
1.03		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트
1.04		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
1.05		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시-2,2-디메틸아제티딘-1-카르복실레이트
1.06		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트
1.07		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)카르바메이트
1.08		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
1.09		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시-2,2-디메틸아제티딘-1-카르복실레이트
1.10		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트

[0465]

화합물	구조	화학물 명칭
1.11		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)카르바메이트
1.12		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
1.13		4-((2-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
1.14		4-((5-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
1.15		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
2		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)(3-하이드록시프로필)카르바메이트
2.01		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트
2.02		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)(3-하이드록시프로필)카르바메이트

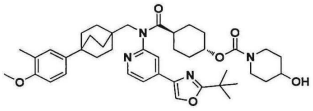
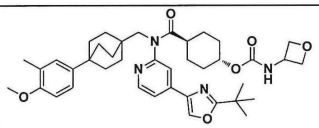
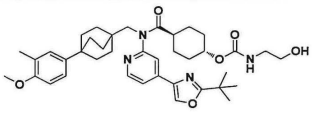
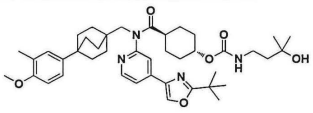
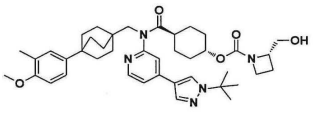
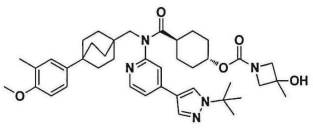
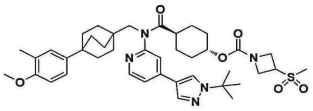
화합물	구조	화학물 명칭
2.03		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(메틸설포닐)아제티딘-1-카르복실레이트
2.04		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 옥세탄-3-일카르바메이트
2.05		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.06		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (2-하이드록시에틸)*트랜스*-카르바메이트
2.07		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(2-하이드록시에톡시)아제티딘-1-카르복실레이트
2.08		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시-3-메틸부틸)카르바메이트
2.09		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-(디메틸아미노)피롤리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트

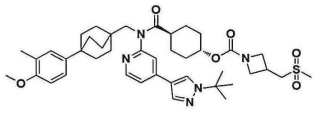
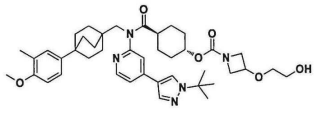
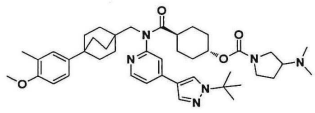
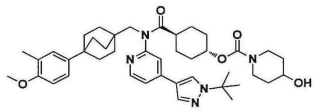
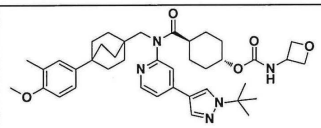
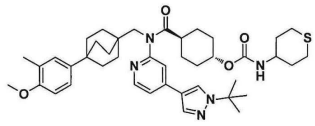
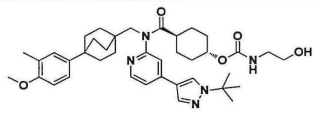
[0466]

화합물	구조	화학물 명칭
2.10		(*S*)-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 2-(하이드록시메틸)아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.11		(*S*)-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 2-(하이드록시메틸)아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.12		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트
2.13		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(메틸설포닐)아제티딘-1-카르복실레이트
2.14		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(2-하이드록시에톡시)아제티딘-1-카르복실레이트
2.15		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트
2.16		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-(디메틸아미노)피롤리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트

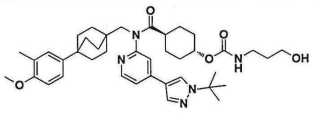
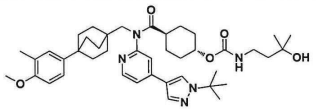
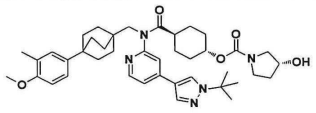
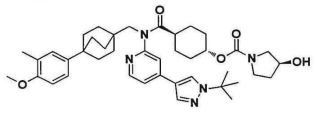
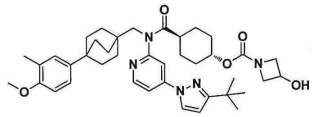
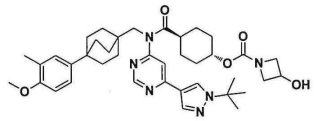
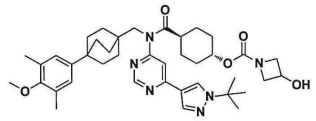
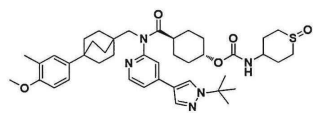
[0467]

[0468]

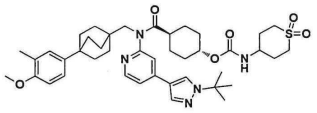
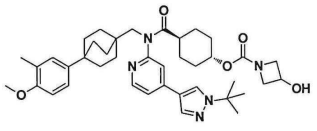
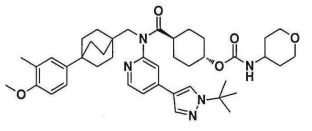
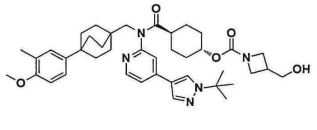
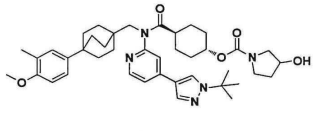
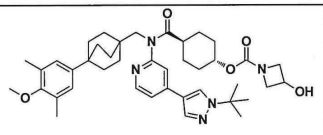
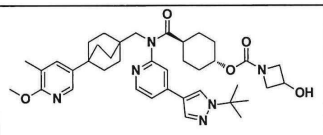
화합물	구조	화학물 명칭
2.17		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.18		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 옥세탄-3-일카르바메이트
2.19		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (2-하이드록시에틸)*트랜스*-카르바메이트
2.20		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시-3-메틸부틸)카르바메이트
2.21		(S)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 2-(하이드록시메틸)아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.22		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트
2.23		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(메틸설포닐)아제티딘-1-카르복실레이트

화합물	구조	화학물 명칭
2.24		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트
2.25		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(2-하이드록시에톡시)아제티딘-1-카르복실레이트
2.26		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-(디메틸아미노)피롤리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.27		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
2.28		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 옥세탄-3-일카르바메이트
2.29		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*(테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)카르바메이트
2.30		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (2-하이드록시에틸)*트랜스*-카르바메이트

[0469]

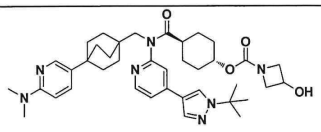
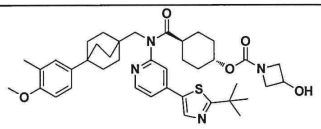
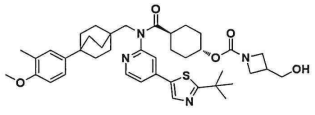
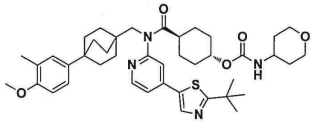
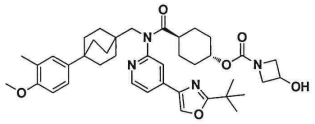
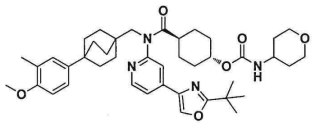
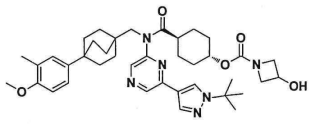
화합물	구조	화학물 명칭
2.31		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)(3-하이드록시프로필)카르바메이트
2.32		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)(3-하이드록시-3-메틸부틸)카르바메이트
2.33		(*R*)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트
2.34		(*S*)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트
2.35		4-((4-(3-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
2.36		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
2.37		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
2.38		(1*r*,4*r*)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (1-옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)카르바메이트

[0470]

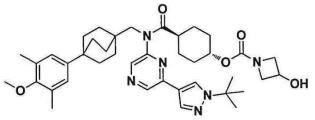
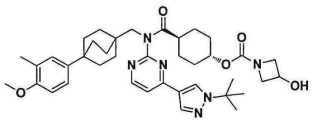
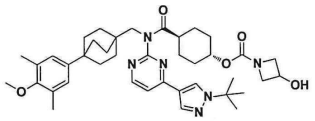
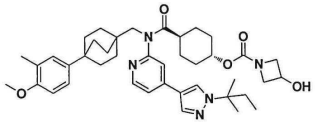
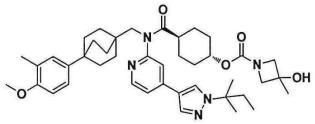
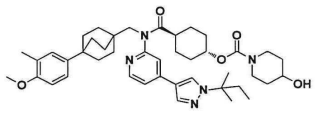
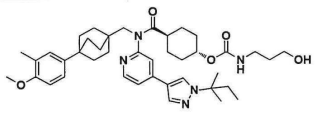
화합물	구조	화학물 명칭
2.39		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-(1,1-di 옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)카르바메이트
3		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
3.01		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)*트랜스*-카르바메이트
3.02		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)(*트랜스*(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트
3.03		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트
3.04		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
3.05		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트

[0471]

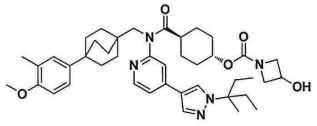
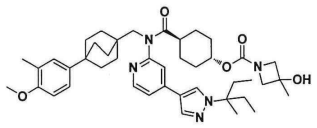
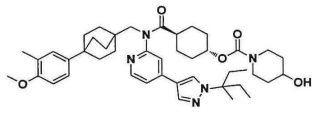
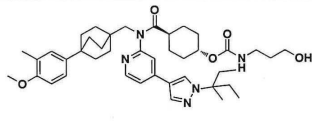
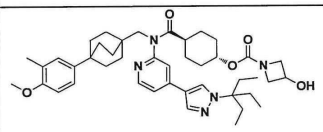
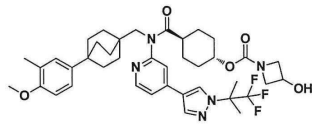
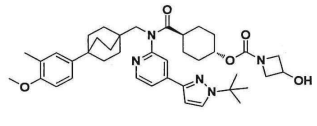
[0472]

화합물	구조	화학물 명칭
3.06		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
3.07		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
3.08		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트
3.09		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)*트랜스*-카르바메이트
3.10		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트
3.11		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)*트랜스*-카르바메이트
3.12		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피라진-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트

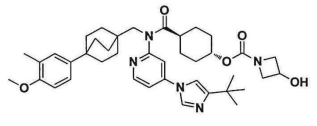
[0473]

화합물	구조	화학물 명칭
3.13		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피라진-2-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
3.14		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
3.15		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실)3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
4		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
4.01		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트
4.02		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트
4.03		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-(3-하이드록시프로필)카르바메이트

[0474]

화합물	구조	화학물 명칭
4.04		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
4.05		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트
4.06		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트
4.07		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-(3-하이드록시프로필)카르바메이트
4.08		4-((4-(1-(3-에틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
4.09		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트
4.10		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트

[0475]

화합물	구조	화학물 명칭
4.11		4-((4-(4-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트

[0476] 일부 실시양태에서, 표 1에 기재된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에서 제공된다.

[0477] 한 측면에서, 본원에서 설명되는 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재한다. 또한, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물도 본 개시내용의 범위에 포함된다. 또한, 본원에서 설명되는 화합물은 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매를 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에 제시된 화합물의 용매화된 형태가 또한 본원에서 개시되는 것으로 간주된다.

[0478] 본원에서 사용되는 바와 같은 "약학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고, 상대적으로 비독성인 담체 또는 희석액과 같은 물질을 지칭하며, 즉, 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 또는 이를 포함하는 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여된다.

[0479] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 적합한 음이온과 조합되는 양이온 형태의 치료 활성제, 또는 대안적인 실시양태에서 적합한 양이온과 조합되는 음이온 형태의 치료 활성제로 이루어지는 치료적 활성제의 형태를 지칭한다. 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zuerich: Wiley-VCH/VHCA, 2002]을 참조한다. 약학적 염은 통상적으로 비-이온성 종보다 위 및 장액에서 보다 가용성이고, 보다 빨리 가용성으로 되며, 따라서 고체 투여 형태에서 유용하다. 또한, 이의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며, 이러한 능력은 지연 및 지속 방출 거동 중 하나의 측면으로서 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태로 평형화될 수 있기 때문에, 생물학적 막의 통과는 조정될 수 있다.

[0480] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 본원에서 설명되는 화합물이 산과 반응하여 "약학적으로 허용가능한 산 부가염"을 제공함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물(즉, 유리 염기 형태)은 염기성이고, 유기산 또는 무기산과 반응한다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 유기산은 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-설폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 카본산; 신남산; 시트르산; 사이클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글라이콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토바이온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로프리오산; 파이로글루탐산(-L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 석신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔설폰산(p); 및 운데실렌산을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0481] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 클로라이드 염, 설페이트 염, 브로마이드 염, 메실레이트 염, 말레에이트 염, 시트레이트 염 또는 포스페이트 염으로서 제조된다.

[0482] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 본원에서 설명되는 화합물을 염기와 반응시켜 "약학적으로 허용가능한 염기 부가염"을 제공함으로써 제공된다.

[0483] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 산성이고, 염기와 반응한다. 이러한 경우에서, 본원에서 설명되는 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온으로 대체된다. 일부 경우에서, 본원에서 설명되는 화합물은 유기 염기, 비제한적인 예를 들어, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 배위결합한다. 다른 경우에서, 본원에서 설명되는 화합물은 아미노산, 비제한적인 예를 들어, 아르기닌, 라이신 등과 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하기 위해 사용되는 허용가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨 염, 칼슘 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 메글루민 염, N-메틸글루카민 염 또는 암모늄 염으로서 제조된다.

[0484] 약학적으로 허용가능한 염에 대한 언급은 용매 부가 형태를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매를 함유하고, 약학적으로 허용가능한 용매, 예를 들어 물, 에탄올 등을 사용한 화합물의 단리 또는 정제 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물인 경우에 형성되고, 알코올레이트는 용매가 알코올인 경우에 형성된다. 본원에서 설명되는 화합물의 용매화물은 종래 방식으로 제조되거나 또는 본원에서 설명되는 과정 동안 형성된다. 또한, 본원에서 제공되는 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 선택적으로 존재한다.

[0485] 본원에서 설명되는 방법 및 제제는 본원에서 설명되는 화합물의 N-옥사이드(적합한 경우), 결정 형태(다형체로도 알려짐), 또는 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 동일한 유형의 활성을 갖는 이러한 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다.

[0486] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 유기 기(예를 들어, 알킬기, 방향족 고리) 상의 부위는 다양한 대사 반응에 대해 민감성이다. 유기 기 상에 대한 적합한 치환체의 도입은 이러한 대사 경로를 감소시키거나, 최소화하거나, 또는 제거할 것이다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거

나 제거하기 위한 적합한 치환체는 단지 예로서, 할로겐, 중수소, 알킬기, 할로알킬기, 또는 듀테로알킬기이다.

[0487] 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 동위원소로(예를 들어, 방사성 동위원소를 사용하여) 또는 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다른 수단에 의해 표지된다.

[0488] 본원에서 설명되는 화합물은 동위원소 표지된 화합물을 포함하며, 이는 하나 이상의 원자가 자연에서 대체로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는, 본원에서 제시되는 다양한 화학식 및 구조에서 인용된 것과 동일한 것이다. 본 화합물에 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl을 포함한다. 한 측면에서, 동위원소 표지된, 본원에서 설명되는 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C가 도입된 화합물이 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에서 유용하다. 한 측면에서, 동위원소, 예를 들어 중수소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 발생되는 특정 치료상 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소로 대체된다.

[0489] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 하나 이상의 입체 중심을 가지고, 각각의 입체 중심은 독립적으로 R 또는 S 입체구조로 독립적으로 존재한다. 본원에서 제공되는 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체, 및 에피머 형태뿐만 아니라, 이들의 적합한 혼합물을 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법은 모든 시스, 트랜스, 신, 안티, 엔트게겐(E) 및 주잠멘(Z) 이성질체뿐만 아니라, 이들의 적합한 혼합물을 포함한다.

[0490] 개개의 입체이성질체는 바람직한 경우, 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 수득된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학적 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체 화합물/염을 형성하고, 부분입체이성질체를 분리하고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 이의 개개의 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 거울상이성질체의 분할은 본원에서 설명되는 화합물의 공유 부분입체이성질체 유도체를 사용하여 실시된다. 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체는 용해도의 차이에 기초한 분리/분할 기술에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체이성질체 염의 형성에 의해 및 재결정화, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 분리에 의해 수행된다. 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981]을 참조한다. 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.

[0491] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 프로드러그로서 제조된다. "프로드러그"는 생체 내에서 모 약물로 전환되는 작용제를 지칭한다. 프로드러그는 일부 경우에서, 이들이 모 약물보다 더 쉽게 투여되기 때문에 종종 유용하다. 이는 예를 들어 경구 투여에 의해 생체이용가능한 반면, 모 약물은 그렇지 않다. 프로드러그는 수송체에 대한 기질일 수 있다. 추가로, 또는 대안적으로, 프로드러그는 또한 모 약물보다 약학 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 프로드러그의 설계는 효과적인 수용해도를 증가시킨다. 프로드러그의 비제한적인 예는 에스테르("프로드러그")로서 투여되지만, 이후 대사적으로 가수분해되어 활성 엔티티를 제공하는, 본원에서 설명되는 화합물이다. 프로드러그의 추가의 예는 산 기에 결합된 짧은 펩타이드(폴리아미노산)이고, 여기서 펩타이드는 대사되어 활성 모이어티를 제시한다. 특정 실시양태에서, 생체내에 투여될 때, 프로드러그는 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시양태에서, 프로드러그는 화합물의 생물학적으로, 약학적으로 또는 치료적으로 활성인 형태로 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 효소에 의해 대사된다.

[0492] 본원에서 설명되는 화합물의 프로드러그는 에스테르, 에테르, 카르보네이트, 티오카르보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히(Mannich) 염기, 쉬프(Schiff) 염기, 아미노산 접합체, 포스페이트 에스테르, 및 설포네이트 에스테르를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; 및 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조하며, 이들은 각각 본원에 참조로 포함된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물에서 하이드록실 기는 프로드러그를 형성하기

위해 사용되며, 여기서 하이드록실 기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카르보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르 등 내에 도입된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물에서 하이드록실 기는 하이드록실이 이후 생체 내에서 대사되어 카르복실산 기를 제공하는 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 카르복실 기는 에스테르 또는 아미드(즉, 프로드러그)를 제공하기 위해 사용되며, 이는 이후 생체 내에서 대사되어 카르복실산 기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 알킬 에스테르 프로드러그로서 제조된다.

[0493] 프로드러그가 생체 내에서 대사되어 본원에서 제시되는 바와 같은 본원에서 설명되는 화합물을 생성하는, 본원에서 설명되는 화합물의 프로드러그 형태는 청구범위의 범위 내에 포함된다. 일부 경우에서, 본원에서 설명되는 화합물의 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물을 위한 프로드러그이다. 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물의 프로드러그는 위장관의 특정 영역으로의 화합물의 표적화된 전달을 가능하게 한다. 약물의 결장 대사에 의한 약리학적으로 활성인 대사산물의 형성은 일반적으로 결장 특이적 약물 전달 시스템을 위해 일반적으로 사용되는 "프로드러그" 접근법이다.

[0494] 일부 실시양태에서, 프로드러그는 경구 투여시 모이어티가 위 및 소장의 관에서 잔류하는 방식으로 약물과 담체 사이의 공유 결합의 형성에 의해 형성된다. 이러한 접근법은 활성 약물을 방출하기 위해 생물학적 환경에서 자발적 또는 효소적 전환을 요구하는 모 약물 분자의 약리학적으로 불활성 유도체인 프로드러그의 형성을 수반한다. 프로드러그의 형성은 모 약물 분자보다 전달 특성을 개선한다. 상부 위장관의 불리한 환경에 따른 특정 약물의 안정성 문제는 프로드러그 형성에 의해 제거될 수 있고, 이 프로드러그는 결장에 도달되는 경우에 모 약물 분자로 전환된다. 부위 특이적 프로드러그 활성화를 통한 부위 특이적 약물 전달은 예를 들어 프로드러그-약물 전환을 위해 비-표적 조직에 비해 높은 특정 효소의 활성 또는 변경된 pH와 같은 표적 부위에서의 일부 특정 특성을 이용하여 달성될 수 있다.

[0495] 일부 실시양태에서, 약물과 담체의 공유 연결을 통해 접합체가 형성된다. 이러한 접합체는 아조 결합 접합체, 글리코사이드 접합체, 글루쿠로나이드 접합체, 사이클로덱스트린 접합체, 덱스트란 접합체 또는 아미노산 접합체를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0496] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 원하는 치료 효과를 포함하는 원하는 효과를 생성하기 위해 사용되는 대사산물의 생성을 필요로 하는 유기체에게 투여할 때 대사된다.

[0497] 본원에서 개시되는 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적으로 활성인 유도체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "대사된"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 전체 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매되는 반응을 포함하지만 이로 제한되지 않음)을 지칭한다. 따라서, 효소는 화합물에 특정한 구조적 변형을 일으킬 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매하고, 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라아제는 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카르복실산, 아민 및 유리 설프히드릴기로의 활성화된 글루쿠론산 분자의 전환을 촉매한다. 본원에서 개시되는 화합물의 대사산물은 숙주에 대한 화합물의 투여 및 숙주로부터의 조직 샘플에 대한 분석에 의해, 또는 시험관 내에서 간 세포와 함께 화합물의 인큐베이팅 및 생성된 화합물의 분석에 의해 선택적으로 확인된다.

[0498] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 위-장관으로부터의 흡수 후에 더 많이 감소된 FXR 효능제 활성을 갖는 대사체로 빠르게 대사된다.

[0499] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 화합물은 혈장에서 빠르게 대사된다.

[0500] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 화합물은 장에 의해 빠르게 대사된다.

[0501] 추가의 또는 또 다른 실시양태에서, 화합물은 간에 의해 빠르게 대사된다.

[0502] **화합물의 합성**

[0503] 본원에서 설명되는 화합물은 본원에서 설명되는 방법과 조합하여 표준 합성 기술을 사용하거나 또는 관련 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여 합성된다.

[0504] 달리 나타내지 않는 한, 질량 분광분석법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학의 종래의 방법이 이용된다.

[0505] 화합물은 예를 들어, 예를 들어 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and

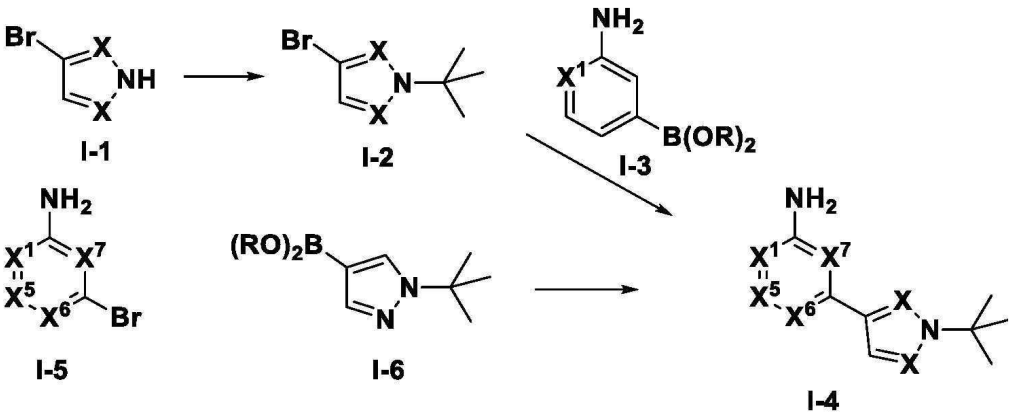
Sons, Inc.]에 기재된 것과 같은 표준 유기 화학 기술을 사용하여 제조된다. 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변화뿐만 아니라, 상이한 화학 시약 및 다른 반응 조건과 같은, 본원에서 설명되는 합성 전환을 위한 대안적인 반응 조건이 이용될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급처로부터 이용가능하거나 또는 용이하게 제조된다.

[0506] 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성에 대해 상세히 설명하거나, 또는 제조법을 설명하는 기사에 대한 참조 내용을 제공하는 적합한 참고 서적 및 논문은 예를 들어 문헌 ["Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992]를 포함한다. 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성에 대해 상세히 설명하거나, 또는 제조법을 설명하는 기사에 대한 참조 내용을 제공하는 추가의 적합한 참고 서적 및 논문은 예를 들어 문헌 [Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; 및 "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes]를 포함한다.

[0507] 본원에서 설명되는 화합물은 하기 반응식 1 내지 11에서 설명되는 일반적인 합성 경로에 의해 제조된다.

[0508] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에서 사용되는 중간체는 하기 반응식 1에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0509] **반응식 1**



[0510]

[0511] 반응식 1에서, X^1, X^5, X^6 및 X^7은 본원에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, X는 CH 또는 N이다. 일부 실시양태에서, X는 CH이다. 일부 실시양태에서, X는 N이다. 일부 실시양태에서, R은 알킬기이다. 일부 실시양태에서, R은 수소이다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 알킬기 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 동일한 붕소 원자 상의 각각의 산소 원자를 통해 동일한 붕소 원자에 결합된 알킬기는 동일한 붕소 원자 상의 2개의 산소 원자를 가교시키는 알킬렌기이다. 일부 실시양태에서, 붕소 원자, 동일한 붕소 원자 상의 2개의 산소 원자, 및 2개의 산소 원자를 가교시키는 알킬렌기의 탄소 원자는 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 가교

알킬렌기는 -C(CH_3)$_2$C(CH_3)$_2$-이고, 5원 고리의 일부이다.

[0512] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 **I-1**은 적합한 S_N1 조건 하에서 반응하여 헤테로아릴 할라이드 **I-2**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 S_N1 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 **I-1**을 tBuOH 및 적절한 산과 반응시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 산은 강산이다. 일부 실시양태에서, 강산은 황산, 염산 또는 브롬화수소산이다. 일부 실시양태에서, 강산은 황산이다. 일부 실시양태에서, 강산은 진한 황산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1시간 내지 약 12-18 시간이고, 여기서 약 12-18시간의 시간 범위는 본원에서 "밤새"로 상호 교환 가능하게 지칭된다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 60℃ 내지 약 110℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 80℃ 내지 약 90℃이다.

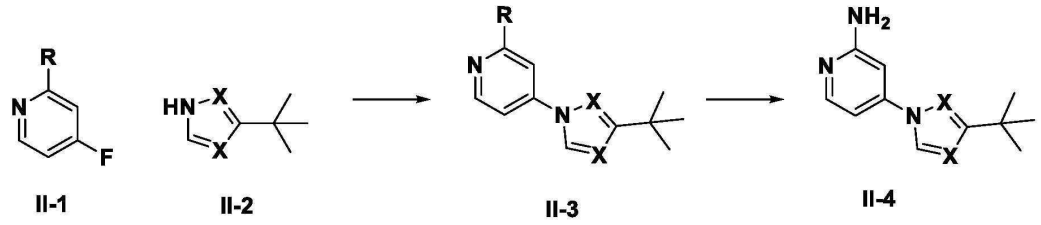
[0513] 일부 실시양태에서, 붕소 시약 **I-3**은 **I-4**를 제공하기 위해 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건 하에서 헤테로아릴 할라이드 **I-2**와 반응한다. 일부 실시양태에서, 붕소 시약은 아릴 보론산이다. 일부 실시양태에서, 붕소 시약은 아릴 보론산 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 붕소 시약은 치환된 피리딘보론산이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 할라이드는 피라졸릴 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 할라이드는 3-브로모피라졸이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 할라이드는 4-브로모피라졸이다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐, 적절한 염기 및 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐은 Pd(dppf)Cl_2의 형태로 전달된다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 카르보네이트, 포스페이트, 옥사이드 또는 하이드록사이드이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 알칼리 금속 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속은 나트륨, 칼륨, 세슘 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 조합은 Na_2CO_3, 및 K_2CO_3의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 수성 용매이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 물과 유기 용매의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 C_{1-4}-알코올, THF, 2-MeTHF, DMF, 디옥산, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1시간 내지 약 12-18시간이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 50℃ 내지 약 115℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 반응은 마이크로파에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 10분 내지 약 30분이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 130℃ 내지 약 170℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 150℃ 내지 약 160℃이다.

[0514] 일부 실시양태에서, 아릴 할라이드 **I-5**는 **I-4**를 제공하기 위해 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건 하에서 붕소 시약 **I-6**과 반응한다. 일부 실시양태에서, 아릴 할라이드는 아릴 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 아릴 할라이드는 치환된 피리딜 할라이드이다. 일부 실시양태에서, 아릴 할라이드는 치환된 피리딜 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 아릴 할라이드는 치환된 4-브로모피리딘이다. 일부 실시양태에서, 붕소 시약은 헤테로아릴 보론산이다. 일부 실시양태에서, 붕소 시약은 헤테로아릴 보론산 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 붕소 시약은 헤테로아릴 피나콜릴 보론산 에스테르이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 붕소 시약은 피라졸릴 붕소 시약이다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐, 적절한 염기 및 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐은 Pd(dppf)Cl_2의 형태로 전달된다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 카르보네이트, 포스페이트, 옥사이드 또는 하이드록사이드이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 알칼리 금속 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속은 나트륨, 칼륨, 세슘 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 조합은 Na_2CO_3, 및 K_2CO_3의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 수성 용매이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 물과 유기 용매의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 C_{1-4}-알코올, THF, 2-MeTHF, DME, DMF, 디옥산, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 2-MeTHF이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 DME이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 약 2시간 내지 밤새 및 약 90℃이다. 일부 실시양태에서, 반응은 마이크로파에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 10분 내

지 약 30분이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 130℃ 내지 약 170℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 150℃ 내지 약 160℃이다.

[0515] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 2에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0516] **반응식 2**

[0517] 

[0518] 반응식 2에서, X는 C-H 또는 N이다. 일부 실시양태에서, II-2의 5원 헤테로사이클은 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴 또는 트리아졸릴이다. 일부 실시양태에서, R은 NHBoc, 요오다이드, 브로마이드, 클로라이드 또는 트리플루오로메탄설포네이트(트리플레이트, -OTf, CF_3SO_3-)이다. 일부실시양태에서, R은 NHBoc이다. 일부 실시양태에서, R은 브로마이드 또는 클로라이드이다. 일부 실시양태에서, R은 클로라이드이다.

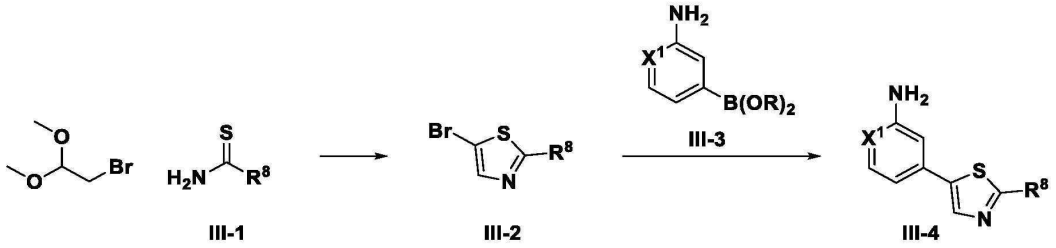
[0519] 일부 실시양태에서, 아릴 플루오라이드 II-1은 적합한 S_NAr 반응 조건 하에서 헤테로아릴 II-2와 반응하여 II-3을 제공한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 II-2는 R이 클로로인 아릴 플루오라이드 II-1과 반응한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 II-2는 R이 NHBoc인 아릴 플루오라이드 II-1과 반응한다. 일부 실시양태에서, 적절한 S_NAr 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 염기 및 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 카르보네이트 염기이다. 일부 실시양태에서, 카르보네이트 염기는 알칼리 금속 카르보네이트이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속 카르보네이트는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DMSO, NMP, 톨루엔, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 물과 DMSO, NMP, 톨루엔 또는 이들의 조합물의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 NMP이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 밤새 및 약 100℃이다.

[0520] 일부 실시양태에서, II-3은 적합한 암모니아 공급원의 존재 하에 적합한 팔라듐-촉매화된 교차 커플링 반응 조건에 적용되어 II-4를 제공한다. 일부 실시양태에서, R이 할로인 II-3은 적합한 암모니아 공급원의 존재 하에 적합한 팔라듐-촉매화된 교차 커플링 반응 조건에 적용되어 II-4를 제공한다. 일부 실시양태에서, R이 브로모 또는 클로로인 II-3은 적합한 암모니아 공급원의 존재 하에 적합한 팔라듐-촉매화된 교차 커플링 반응 조건에 적용되어 II-4를 제공한다. 일부 실시양태에서, R이 클로로인 II-3은 적합한 암모니아 공급원의 존재 하에 적합한 팔라듐-촉매화된 교차 커플링 반응 조건에 적용되어 II-4를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 암모니아 공급원은 LiHMDS이다. 일부 실시예에서, 적합한 팔라듐-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 적절한 리간드 및 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 리간드는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 디옥산 또는 THF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 약 2시간 내지 밤새 및 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 밤새 및 약 60℃이다.

[0521] 일부 실시양태에서, 적합한 가수분해 반응 조건은 tert-부틸옥시카르보닐-보호된 아닐린 II-3을 탈보호하고 II-4를 제공하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 적합한 가수분해 반응 조건은 tert-부틸옥시카르보닐-보호된 아닐린 II-3(여기서, R은 NHBoc임)을 탈보호하고 II-4를 제공하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 적절한 가수분해 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 산 및 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 산은 수성 HCl이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 메탄올이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 EtOAc이다. 일부 실시양태에서, 적절한 산은 EtOAc 내의 HCl이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 대략 밤새 및 50℃이다.

[0522] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 3에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0523] 반응식 3

[0524] 

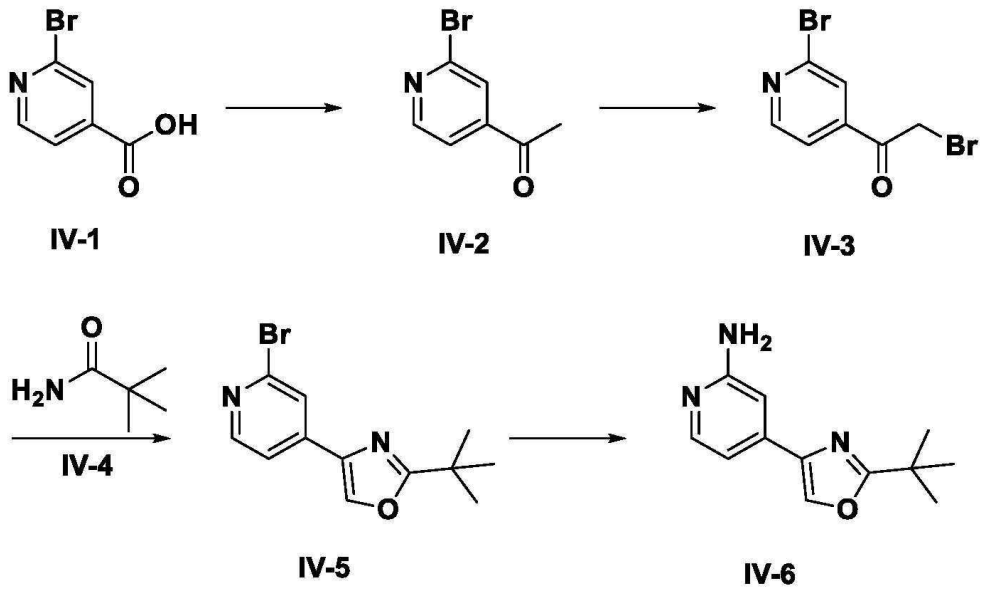
[0525] 반응식 3에서, X^1 및 R^8은 본원에서 설명되는 바와 같다. 일부 실시양태에서, R은 알킬기이다. 일부 실시양태에서, R은 수소이다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 알킬기 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 동일한 붕소 원자 상의 각각의 산소 원자를 통해 동일한 붕소 원자에 결합된 알킬기는 동일한 붕소 원자 상의 2개의 산소 원자를 가교시키는 알킬렌기이다. 일부 실시양태에서, 붕소 원자, 동일한 붕소 원자 상의 2개의 산소 원자, 및 2개의 산소 원자를 가교시키는 알킬렌기의 탄소 원자는 5원 또는 6원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 가교 알킬렌기는 $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$이고, 5원 고리의 일부이다.

[0526] 일부 실시양태에서, 티오아미드 **III-1**은 적합한 축합 반응 조건 하에서 브로모아세트알데하이드 디메틸 아세탈(2-브로모-1,1-디메톡시에탄)과 반응한 다음, 적합한 브롬화 반응 조건 하에서 2-치환된 브로모티아졸 **III-2**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 축합 반응 조건은 적합한 브롬화 반응 조건 하에서 브롬화 후에 2-치환된 브로모티아졸 **III-2**를 제공하는 중간체 2-치환된 티아졸을 제공하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 적합한 축합 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 산 촉매 및 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 산은 파라-톨루엔설폰산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 아세트산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 밤새 및 약 120℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 브롬화 반응 조건은 중간체 2-치환된 티아졸을 브롬화하고 **III-2**를 제공하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 적절한 브롬화 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 브롬화제 및 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 브롬화제는 NBS이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 약 1시간 및 실온이다.

[0527] 일부 실시양태에서, 붕소 시약 **III-3**은 **III-4**를 제공하기 위해 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건 하에서 2-치환된 브로모티아졸 **III-2**와 반응한다. 일부 실시양태에서, 2-치환된 브로모티아졸은 5-브로모-2-치환된 티아졸이다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐, 적절한 염기, 및 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐은 $Pd(dppf)Cl_2$의 형태로 전달된다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 카르보네이트, 포스페이트, 옥사이드 또는 하이드록사이드이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 알칼리 금속 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속은 나트륨, 칼륨, 세슘 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 조합은 Na_2CO_3, 및 K_2CO_3의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 수성 용매이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 물과 유기 용매의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 C_{1-4}-알코올, THF, DMF, 디옥산, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 밤새 및 약 80℃이다.

[0528] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 4에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0529] 반응식 4



[0530]

[0531] 일부 실시양태에서, 피리딘 카르복실산 IV-1은 메틸 케톤 IV-2로 전환된다. 일부 실시양태에서, IV-1은 대안적으로 바인렙(Weinreb) 케톤 합성으로 지칭되는 일련의 반응을 사용하여 IV-2로 전환된다. 일부 실시양태에서, IV-1은 IV-2를 제공하기 위해 일련의 적합한 반응 조건 하에서 반응한다. 일부 실시양태에서, 일련의 반응은 적절한 카르복실산 활성화 반응 조건, 적합한 바인렙 아미드 형성 반응 조건 및 적합한 알킬화 반응 조건을 포함하며, 이들은 제시된 순서로 적용된다. 일부 실시양태에서, 카르복실산 활성화 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 카르복실산 활성화제 및 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 카르복실산 활성화제는 카르보닐디이미다졸이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCE 또는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 시간 및 온도는 15분 내지 60분 및 실온이다. 일부 실시양태에서, 바인렙 아미드 형성 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 N,O-디메틸하이드록실아민의 산 부가 염 및 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, N,O-디메틸하이드록실아민의 산 부가 염은 하이드로클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 용매는 카르복실산 활성화 반응 조건에 포함된 것과 동일하다. 일부 실시양태에서, 시간 및 온도는 밤새 및 실온이다. 일부 실시양태에서, 알킬화 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 알킬 유기 금속 시약 및 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬 유기 금속 시약은 CH_3MgBr, CH_3MgCl, CH_3MgI, $(CH_3)_2Mg$, 또는 CH_3Li이다. 일부 실시양태에서, 알킬 유기 금속 시약은 CH_3MgBr이다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF, Et_2O 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 시간 및 온도는 밤새 및 0℃ 내지 실온이다. 일부 실시양태에서, 초기 온도가 제1 시간 동안 유지되고, 그 후 온도는 제2 시간 동안 제2 온도로 따뜻해진다. 일부 실시양태에서, 초기 온도는 약 0℃이고, 제1 시간은 15분 내지 60분이고, 제2 온도는 실온이고, 제2 시간은 밤새이다.

[0532] 일부 실시양태에서, α-브로모케톤 IV-3은 케톤 IV-2를 적합한 브롬화 조건에 적용함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 적합한 브롬화 조건은 적합한 온도에서 적합한 시간 동안 브롬, HBr 및 아세트산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 시간은 밤새이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 대략 실온이다.

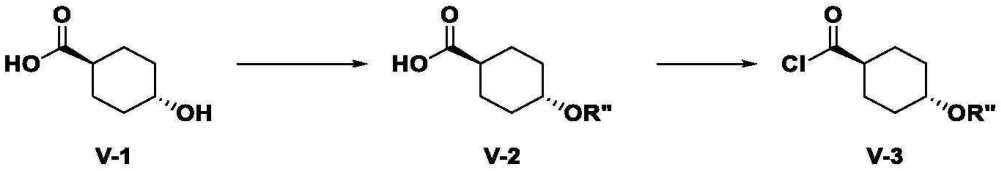
[0533] 일부 실시양태에서, α-할로케톤 IV-3은 IV-5를 제공하기 위해 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매에서 아미드 IV-4 및 적절한 은 염으로 처리된다. 일부 실시양태에서, 은 염은 AgOTf, $AgBF_4$, $AgClO_4$, 또는 $AgSbF_6$이다. 일부 실시양태에서, 은 염은 $AgSbF_6$이다. 일부 실시양태에서, 은 염은 AgOTf이다. 일부 실시양태에서, 용매는 EtOAc, 디옥산 또는 DCE이다. 일부 실시양태에서, 시간은 밤새이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 50℃ 내지 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 70℃ 또는 약 100℃이다.

[0534] 일부 실시양태에서, IV-5는 IV-6을 제공하기 위해 적합한 암모니아 공급원의 존재 하에 적합한 팔라듐-촉매화된 교차 커플링 반응 조건에 적용된다. 일부 실시양태에서, 적합한 암모니아 공급원은 LiHMDS이다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 적절한 리간드 및 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 리간드는 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 디옥산 또는

THF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 약 2시간 내지 밤새 및 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 밤새 및 약 60℃이다.

[0535] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 5에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0536] **반응식 5**



[0537]

[0538] 일부 실시양태에서, R"는 알코올 보호기이다. 일부 실시양태에서, 알코올 보호기는 예를 들어 문헌 [Wuts, P. G. M. "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (2014) John Wiley & Sons ISBN: 978-1-118-05748-3]에 기재된 바와 같이 메틸, 치환된 메틸기, 치환된 에틸기, 치환된 벤질기 또는 실릴기이다. 일부 실시양태에서, 알코올 보호기는 실릴기이다. 일부 실시양태에서, 실릴기는 tert-부틸디메틸실릴이다.

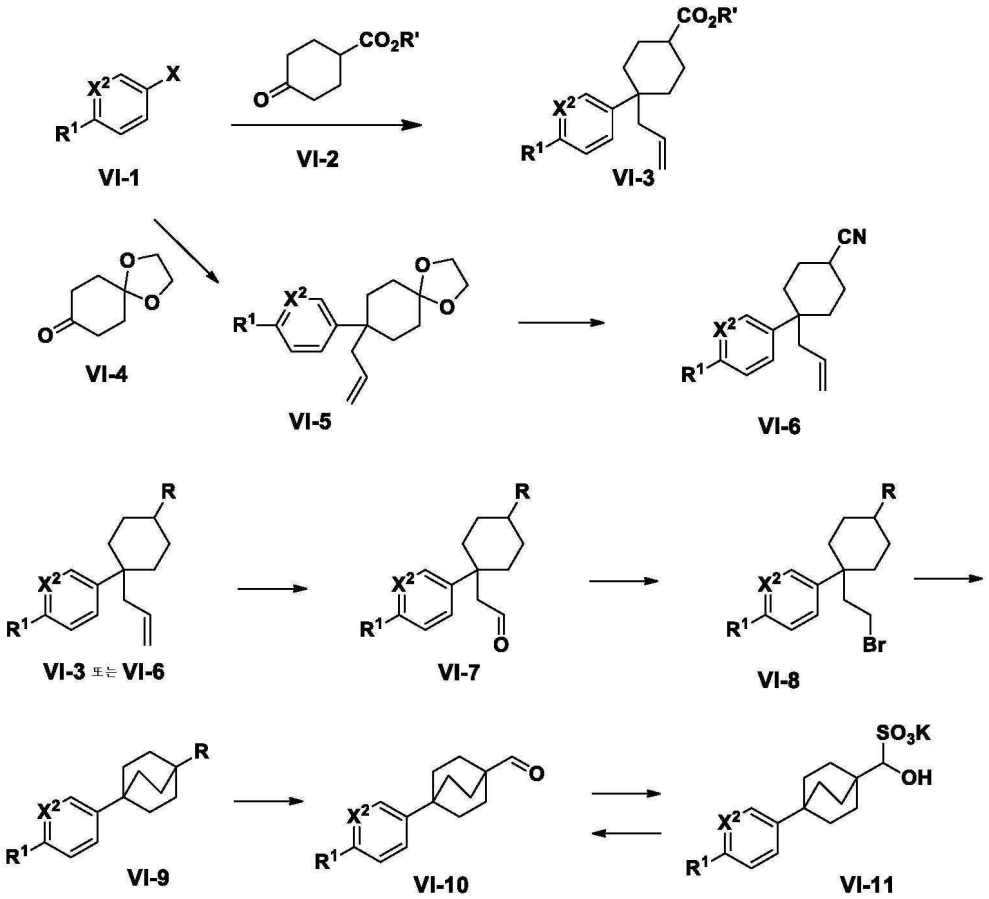
[0539] 일부 실시양태에서, **V-1**은 비스-실릴 중간체를 형성하기 위해 적합한 알코올 보호 반응 조건에 적용되고, 이어서 R"가 실릴기인 경우 **V-2**를 형성하기 위해 적합한 가수분해 반응 조건에 적용된다. 일부 실시양태에서, R"는 tert-부틸디메틸실릴이고 알코올 보호 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매에서 tert-부틸디메틸실릴 할라이드 및 적절한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, tert-부틸디메틸실릴 할라이드는 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 이미다졸이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 시간은 약 2시간이고, 온도는 대략 실온이다. 일부 실시예에서, 비스-실릴 중간체(실릴 에스테르)는 적합한 가수분해 반응 조건에 적용되어 **V-2**를 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 가수분해 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매 중의 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 용매는 물, 에탄올 및 THF의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 수성 에탄올, 수성 THF, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 시간은 약 3시간이고, 온도는 대략 실온이다.

[0540] 일부 실시양태에서, R"가 메틸, 치환된 메틸기, 치환된 에틸기 또는 치환된 벤질기인 경우, **V-1**은 비스-알킬 중간체를 형성하기 위해 적합한 알코올 보호 반응 조건에 적용되고(여기서, 카르복실산 및 알코올 -OH는 둘 모두 알킬화되어 각각 에스테르 및 에테르를 형성하고, 반응식 5, 및 반응식 5를 언급하는 반응식 또는 반응식 5에 개시된 중간체 또는 생성물을 언급하는 반응식에서, 비스-알킬 중간체 상의 알킬기는 메틸, 치환된 메틸기, 치환된 에틸기, 또는 치환된 벤질기임), 이어서 적합한 가수분해 반응 조건에 적용되어 **V-2**를 형성한다.

[0541] 일부 실시양태에서, 보호된 알코올 **V-2**는 적합한 염소화 반응 조건 하에 산 클로라이드 **V-3**으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 염소화 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매에서 (클로로메틸렌)디메틸이미늄 클로라이드 및 적절한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 무수 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 용매는 톨루엔이다. 일부 실시양태에서, 시간은 약 0.5시간 내지 약 2시간이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, 온도는 실온이다.

[0542] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 6에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0543] 반응식 6



[0544]

[0545] 반응식 6에서, X^2 및 R^1은 본원에서 설명되는 바와 같다. 일부 실시양태에서, X는 할라이드이다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, R은 $-CO_2R'$ 또는 -CN이다. 일부 실시양태에서, R'는 $-C_{1-6}$알킬이다. 일부 실시양태에서, R'는 $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-CH_2CH_3$이다. 일부 실시양태에서, R'는 $-CH_2CH_3$이다.

[0546] 일부 실시양태에서, 할라이드 VI-1은 적합한 온도로 냉각되고, 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 금속-할로겐 교환 조건 하에서 적절한 용매와 반응한 후, 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 케톤 VI-2와 반응하여 3차 알코올을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-할로겐 교환 조건은 유기 금속 시약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 유기 금속 시약은 알킬리튬이다. 일부 실시양태에서, 알킬리튬은 n-부틸리튬이다. 일부 실시양태에서, VI-1은 유기 금속 시약을 첨가하기 전에 약 -78℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, VI-1은 케톤 VI-2의 첨가 전에 약 -78℃에서 약 1시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, VI-1은 케톤 VI-2의 첨가 후에 약 2시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, VI-1 및 케톤 VI-2를 반응시키기 위한 적절한 온도는 약 -78℃이다. 일부 실시양태에서, 3차 알코올은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매에서 알릴화 시약 및 루이스 산의 사용을 포함하는 적절한 알릴화 조건 하에서 반응하여 VI-3을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 알릴화 시약은 알릴트리메틸실란이다. 일부 실시양태에서, 적절한 루이스 산은 BF_3-OEt_2이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 -78℃이다. 일부 실시양태에서, 반응은 밤새 대략 실온으로 추가로 가온된다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 밤새 약 0℃이다.

[0547] 일부 실시양태에서, 할라이드 VI-1은 적합한 온도로 냉각되고, 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 금속-할로겐 교환 조건 하에서 적절한 용매와 반응한 후, 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 케톤 VI-4와 반응하여 4차 알코올을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-할로겐 교환 조건은 유기 금속 시약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 유기 금속 시약은 알킬리튬이다. 일부 실시양태에서, 알킬리튬은 n-부틸리튬이다. 일부 실시양태에서, VI-1은 유기 금속 시약을 첨가하기 전에 약 -60℃

로 냉각된다. 일부 실시양태에서, **VI-4**는 -60℃에서 약 45분 동안 서서히 첨가된다. 일부 실시양태에서, **VI-1**은 케톤 **VI-4**의 첨가 완류 후에 약 -60℃에서 약 1시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, **VI-1** 및 케톤 **VI-4**의 반응을 위한 적절한 온도는 약 -60℃이다. 일부 실시양태에서, 4차 알코올은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매에서 알릴화 시약 및 루이스 산의 사용을 포함하는 적절한 알릴화 조건 하에서 반응하여 **VI-5**를 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 알릴화 시약은 알릴트리메틸실란이다. 일부 실시양태에서, 적절한 루이스 산은 BF_3-OEt_2이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 -65℃이다.

[0548] 일부 실시양태에서, **VI-5**는 1,3-디옥살란 탈보호 조건 하에서 적절한 시간 동안, 적절한 용매에서 및 적절한 온도에서 반응한 다음, 생성된 케톤-중간체의 환원성 시안화를 적절한 시간 동안, 적절한 용매에서 및 적절한 온도에서 수행하여 **VI-6**을 생성한다. 일부 실시양태에서, 1,3-디옥살란 탈보호 조건은 적절한 산의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 산은 포름산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF/물 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 밤새 약 40℃ 내지 약 65℃이다. 일부 실시양태에서, 생성된 케톤은 적절한 시간 동안, 적절한 용매에서 및 적절한 온도에서 적절한 환원성 시안화 조건 하에서 반응하여 **VI-6**을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 환원성 시안화 조건은 적절한 시안화 시약 및 적절한 염기의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시안화 시약은 적절한 이소시아나이드이다. 일부 실시양태에서, 적절한 이소시아나이드는 톨루엔설포닐메틸 이소시아나이드(Tos-MIC)이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 강한 비친핵성 염기이다. 일부 실시양태에서, 강한 비친핵성 염기는 t-BuOK이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DME이다. 일부 실시양태에서, 케톤 중간체 및 적절한 시안화 시약은 적절한 염기를 첨가하기 전에 약 0 내지 5℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 약 0 내지 5℃에서 약 1시간에 걸쳐 서서히 첨가된다. 일부 실시양태에서, 환원성 시안화 반응은 염기의 완전한 첨가 후에 25℃에서 약 1시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 환원성 시안화 반응은 염기의 완전한 첨가 후에 25℃에서 약 2시간 동안 발생한다. 일부 실시양태에서, 환원성 시안화 반응을위한 적절한 온도는 약 25℃이다.

[0549] 일부 실시양태에서, **VI-3** 또는 **VI-6**은 적절한 시간 기간 동안 적절한 용매에서, 적절한 온도에서 적절한 산화적 절단 조건 하에서 반응하여 **VI-7**을 생성한다. 일부 실시양태에서, 산화적 절단 조건은 중간체 디올을 형성하기 위한 오스뮴 시약 및 N-메틸모르폴린 N-옥사이드의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 오스뮴 시약은 OsO_4 또는 K_2OsO_4-$2H_2O$이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 ACN/물 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 아세톤/물 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 밤새 약 0℃ 내지 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 적절한 온도는 2시간 동안 약 0℃ 내지 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 2시간 동안 실온이다. 일부 실시양태에서, 디올은 적절한 시간 동안 적절한 용매에서 적절한 온도에서 적절한 산화적 절단 조건 하에 절단되어 **VI-7**을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 산화적 절단 조건은 $NaIO_4$의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF/물 혼합물이다. 일부 실시양태에서, $NaIO_4$는 약 0-5℃에서 약 0.5시간에 걸쳐 디올 중간체에 첨가된다. 일부 실시양태에서, $NaIO_4$의 완전한 첨가 후에 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 3시간 동안 약 0℃ 내지 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, $NaIO_4$의 완전한 첨가 후에 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 3시간 동안 대략 실온이다.

[0550] 일부 실시양태에서, **VI-7**은 적합한 환원 조건 하에서 1차 알코올로 환원된 다음, 적합한 할로겐화 조건 하에서 할로겐화되어 **VI-8**을 생성한다. 일부 실시양태에서, 적합한 환원 조건은 보로하이드라이드 시약의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환원 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매에서 $NaBH_4$의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, 반응은 약 3시간 동안 대략 실온으로 가온된다. 일부 실시양태에서, 1차 알코올은 적합한 할로겐화 조건 하에서 반응하여 알킬 할라이드를 생성한다. 일부 실시양태에서, 적합한 할로겐화 조건은 적절한 초기 온도에서 적절한 용매에서 CBr_4를 사용한 다음, 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매에서 PPh_3을 사용하는 것을 포함하는 브롬화 조건이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM과 같은 할로겐화 용매이다. 일부 실시양태에서, 적절한 초기 온도는 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 초기 온도는 약 0℃이고, PPh_3은 약 1시간에 걸쳐 서서히 첨가된다. 일부 실시양태에서, PPh_3의 완전한 첨가 후에 적절한 온도 및 시간은 약 1.5시간 동안 약 25℃이다. 일부 실시양태에서, PPh_3의 첨가를 위한 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 반응은 밤새 대략 실온으로 추가로 가온된다.

[0551] 일부 실시양태에서, **VI-8**은 분자내 알킬화 조건에 적용되어 **VI-9**를 형성한다. 일부 실시양태에서, 분자내 알킬화 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 적절한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 리튬 디이소프로필아미드이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 HMPA 및 THF 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 약 -65℃에서 1시간에 걸쳐 천천히 첨가한다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기의 완전한 첨가 후에 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 3시간 동안 약 -65℃이다.

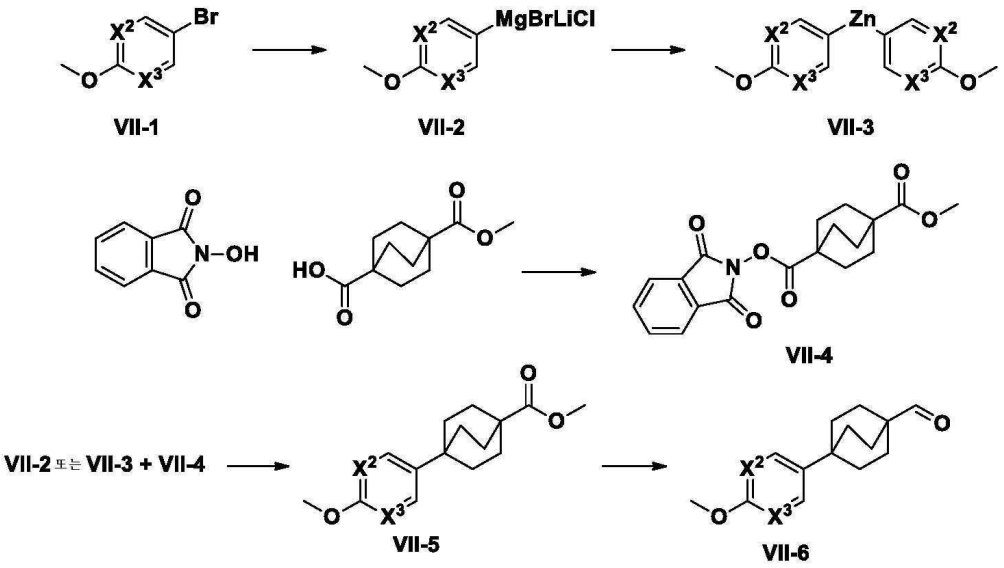
[0552] 일부 실시양태에서, R이 -CN인 경우, **VI-9**는 적합한 환원 조건에 의해 알데하이드 **VI-10**으로 환원된다. 일부 실시양태에서, R이 $-CO_2Et$인 경우, **VI-9**는 적합한 환원 조건에 의해 환원된 다음, 적합한 산화 조건에 의해 알데하이드 **VI-10**으로 산화된다. 일부 실시양태에서, 적절한 환원 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 DIBALH를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 톨루엔이다. 일부 실시양태에서, DIBALH는 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 첨가된다. 일부 실시양태에서, DIBALH는 약 -65℃에서 1시간에 걸쳐 서서히 첨가된다. 일부 실시양태에서, DIBALH의 완전한 첨가 후에 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 -65℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 산화 조건은 크롬 기반 산화이다. 일부 실시예에서, 적절한 산화 조건에는 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 PCC를 사용하는 것이 포함된다. 일부 실시양태에서, 실리카겔이 첨가된다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 2시간 동안 대략 실온이다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 산화 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 내에서 아민 염기와 함께 옥살릴 클로라이드 및 DMSO의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 아민 염기는 TEA이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 -78℃이다.

[0553] 일부 실시양태에서, 알데하이드 **VI-10**은 적합한 조건 하에서 비설파이트 애덕트 **VI-11**로 변환된다. 일부 실시양태에서, 적절한 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 적절한 시약을 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시약은 수성 메타중아황산칼륨이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도 및 시간은 약 3.5시간 동안 약 45℃이다. 일부 실시양태에서, 반응은 밤새 대략 실온으로 추가로 냉각된다.

[0554] 일부 실시양태에서, 비설파이트 애덕트 **VI-11**은 적합한 조건에 의해 다시 알데하이드 **VI-10**으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 적절한 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 적절한 염기를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 카르보네이트 염이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 수성 탄산나트륨이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도 및 시간은 약 1시간 동안 약 25℃이다.

[0555] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 7에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0556] 반응식 7

[0557] 

[0558] 반응식 7에서, X^2, X^3, X^4, R^1, 및 R^2는 본원에서 설명되는 바와 같다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^3은 둘 모두 N이다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^3 중 하나는 N이고 다른 하나는 CR^2이다. 일부 실시양태에서, X^2 및 X^3 둘 모두가 CR^2이다.

[0559] 일부 실시양태에서, 할라이드 **VII-1**은 적절한 온도로 냉각되고, 적절한 금속-할로겐 교환 조건 하에서 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매와 반응하여 아릴 또는 헤테로아릴 마그네슘 브로마이드 염 **VII-2**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-할로겐 교환 조건은 금속 시약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 금속 시약은 마그네슘이다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-할로겐 교환 조건은 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염은 염화리튬을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-할로겐 교환 조건은 마그네슘 활성화 시약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 마그네슘 활성화 시약은 DIBAL-H를 포함한다. 일부 실시예에서, 적합한 금속, 적합한 염 및 적합한 용매는 10℃ 또는 실온에서 합해진다. 일부 실시양태에서, 마그네슘, 염화리튬 및 THF는 10℃에서 합해진다. 일부 실시양태에서, 마그네슘, 염화리튬 및 THF는 실온에서 합해진다. 일부 실시양태에서, DIBAL-H는 10℃ 또는 실온에서 적합한 금속, 적합한 염 및 적합한 용매의 혼합물에 첨가되고, 반응물은 약 15분 동안 교반된다. 일부 실시양태에서, 온도는 감소되거나 유지된다. 일부 실시양태에서, 온도는 0℃로 감소된다. 일부 실시양태에서, THF 중의 **VII-1** 용액이 반응물에 첨가된다. 일부 실시양태에서, **VII-1**은 **VII-1**의 첨가 후에 약 1시간 내지 2시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, **VII-1**은 약 10℃에서 약 1시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, **VII-1**을 반응시키기 위한 적절한 온도는 약 25℃이다.

[0560] 일부 실시양태에서, 아릴 또는 헤테로아릴 마그네슘 브로마이드 염 **VII-2**는 적절한 아연 치환 조건 하에서 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매와 반응하여 아연 아릴 또는 헤테로아릴 이량체 **VII-3**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아연 치환 조건은 아연 할라이드 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아연 치환 조건은 염화아연을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, **VII-2**는 아연 할라이드 염의 첨가 후에 약 1시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, **VII-2**는 아연 할라이드 염의 첨가 후에 약 25℃에서 약 1시간 동안 반응된다. 일부 실시양태에서, **VII-2**를 반응시키기 위한 적절한 온도는 약 25℃이다.

[0561] 일부 실시양태에서, 1,4-엔도에틸렌사이클로헥실 카르복실산은 적합한 커플링 반응 조건 하에 N-하이드록시프탈이미드와 반응하여 **VII-4**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 커플링 반응 조건은 적절한 커플링제, 적절한 염기 및 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 커플링제는 N,N-디이소프로필카르보디이미드이다. 일부 실시양태에서, 염기는 DMAP이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM 또는 DCE이다. 일부 실시양태에서, 시간 및 온도는 밤새 및 실온이다.

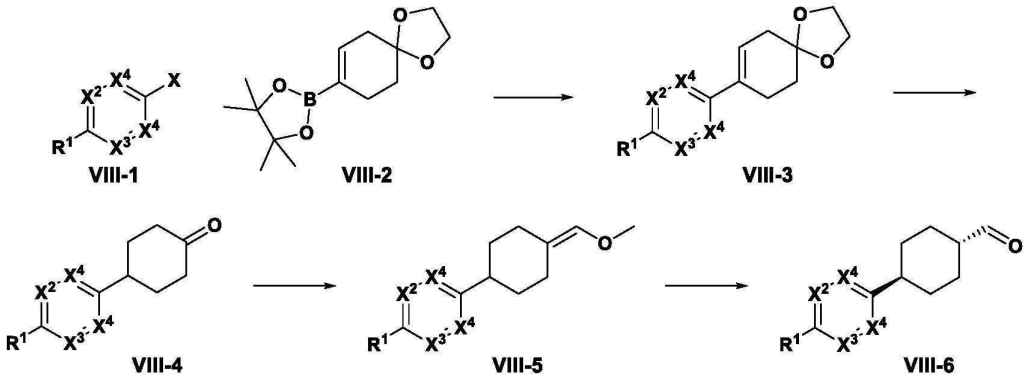
[0562] 일부 실시양태에서, **VII-2** 및 **VII-4**는 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건 하에서 반응하여 아릴-알킬 **VII-5**를 제공한다. 일부 실시양태에서, **VII-3** 및 **VII-4**는 아릴-알킬 **VII-5**를 제공하기 위해 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건 하에서 반응된다. 일부 실시양태에서, **VII-4**는 아릴-알킬 **VII-5**를 제공하기 위해 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건 하에서 반응된다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 니켈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 X^2가 -CMe이고 X^3이 -CMe인 경우 또는 X^2가 -CMe이고 X^3이 -CH인 경우 니켈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 X^2가 -CMe이고 X^3이 -CMe인 경우 니켈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 X^2가 -CMe이고 X^3이 -CH인 경우 니켈을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 Ni의 적절한 공급원, 적절한 아릴아연 또는 헤테로아릴아연 시약, 적절한 보조 리간드 및 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, Ni의 공급원은 니켈(II) 아세틸아세토네이트이다. 일부 실시양태에서, Ni의 공급원은 Ni(II) 할라이드 또는 그의 용매화물이다. 일부 실시양태에서, Ni(II) 할라이드는 Ni(II) 클로라이드 또는 Ni(II) 브로마이드이다. 일부 실시양태에서, 아릴아연 시약은 치환된 페닐아연 시약이다. 일부 실시양태에서, 치환된 페닐아연 시약은 메톡시페닐아연 시약이다. 일부 실시양태에서, 메톡시페닐아연 시약은 비스(4-메톡시-3-메틸페닐)아연 또는 비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)아연이다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴아연 시약은 치환된 피리디닐아연 시약이다. 일부 실시양태에서, 치환된 피리디닐아연 시약은 메톡시피리디닐아연 시약이다. 일부 실시양태에서, 메톡시피리디닐아연 시약은 비스(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)아연이다. 일부 실시양태에서, 보조 리간드는 2,2'-비

피리딘이다. 일부 실시양태에서, X^2가 -CMe이고 X^3이 -CMe인 경우, 보조 리간드는 2,2'-비피리딘이다. 일부 실시양태에서, 보조 리간드는 알킬 치환된 2,2'-비피리딘이다. 일부 실시양태에서, 알킬-치환된 2,2'-비피리딘은 6,6'-디메틸-2,2'-비피리딘 또는 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘이다. 일부 실시양태에서, 알킬-치환된 2,2'-비피리딘은 6,6'-디메틸-2,2'-비피리딘이다. 일부 실시양태에서, X^2가 -CMe이고 X^3이 -CH인 경우, 알킬-치환된 2,2'-비피리딘은 6,6'-디메틸-2,2'-비피리딘이다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 철을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 X^2가 -CMe이고 X^3이 N인 경우 철을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 아릴-알킬 교차-커플링 반응 조건은 X^2가 -CMe이고 X^3이 N인 **VII-2**가 **VII-4**와 반응하는 경우 철을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴, N,N'-디메틸프로필렌우레아(DMPU), DMF, THF 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DMPU이다. 일부 실시양태에서, 시간 및 온도는 밤새 및 25℃이다.

[0563] 일부 실시양태에서, 아릴-알킬 **VII-5**는 적합한 환원 조건에 의해 알코올로 환원된 다음, 적합한 산화 조건에 의해 알데하이드 **VII-6**으로 산화된다. 일부 실시양태에서, 적절한 환원 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 DIBALH를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 -78℃이다. 일부 실시양태에서, 반응을 약 2시간 동안 대략 실온으로 추가로 가온하여 알코올을 생성한다. 일부 실시양태에서, 적합한 산화 조건은 크롬 기반 산화이다. 일부 실시양태에서, 적합한 산화 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 PCC를 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 실리카겔이 첨가된다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 2시간 동안 대략 실온이다. 대안적으로, 일부 실시양태에서, 산화 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매에서 아민 염기와 함께 옥살릴 클로라이드 및 DMSO의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 아민 염기는 TEA이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간에 대한 적절한 온도는 약 1시간 동안 약 -78℃이다.

[0564] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 8에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0565] 반응식 8

[0566] 

[0567] 반응식 8에서, 치환체 X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, 및 R^3은 본원에서 설명되는 바와 같다. 일부 실시양태에서, X^2는 C-R^2이고, X^3은 C-H이고, 각각의 X^4는 C-H이다. 일부 실시양태에서, X는 할라이드이다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이다.

[0568] 일부 실시양태에서, 보론산 에스테르 **VIII-2**는 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건 하에서 할라이드 **VIII-1**과 반응하여 **VIII-3**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 조건은 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 금속-촉매화된 교차-커플링 반응 조건은 팔라듐, 적절한 염기 및 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐은 $Pd(dppf)Cl_2$ 또는 $Pd(PPh_3)_4$의 형태로 전달된다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 카르보네이트, 포스페이트, 옥사이드 또는 히드록사이드이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 알칼리 금속 무기 염기이다. 일부 실시양태에서, 알칼리 금속은 나트륨, 칼륨, 세슘 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 상기 조합은 Na_2CO_3 및 K_2CO_3의 조

합이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 무기 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 수성 용매이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 물과 유기 용매의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 C_{1-4}-알코올, THF, DMF, DME, 디옥산, 아세토니트릴 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 유기 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 50℃ 내지 약 115℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 50℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 100℃이다.

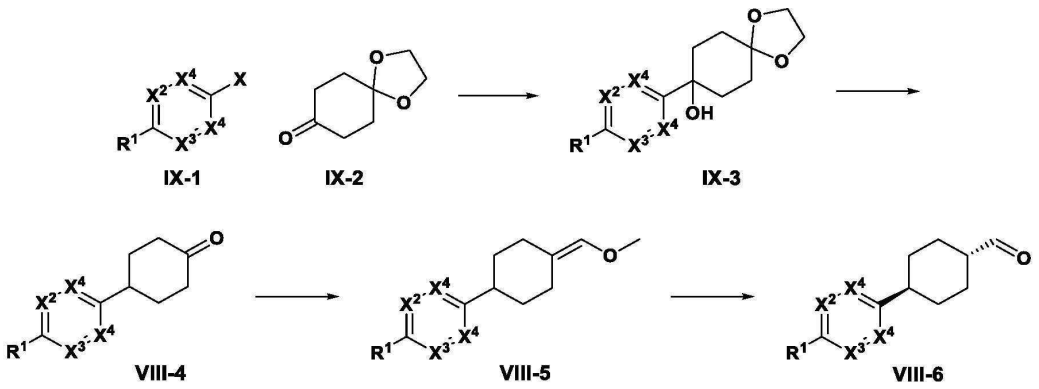
[0569] 일부 실시양태에서, **VIII-3**은 적절한 수소화 조건에 적용되고, 이어서 적절한 산성 조건 하에서 처리되어 사이클로헥사논 **VIII-4**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 수소화 조건은 팔라듐 촉매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐-촉매화된 수소화 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매에서 수소 가스를 포함하는 분위기 하에서 10% Pd/C를 포함한다. 일부 실시양태에서, 수소 가스는 약 1 atm의 분압으로 분위기 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 용매는 EtOAc, 에탄올, 메탄올 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 4.5시간 내지 밤새이고, 적절한 온도는 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 산성 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 물과 톨루엔의 혼합물 중의 포름산을 포함한다. 일부 실시예에서, 적절한 시간은 약 4시간이고, 적절한 온도는 약 120℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 밤새이고, 적절한 온도는 용매의 비등점이다. 일부 실시양태에서, 산성 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 아세톤과 물의 혼합물 중의 PPTS를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 10시간이고, 적절한 온도는 약 60℃이다. 일부 실시양태에서, 산성 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 3 M HCl 및 THF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 3시간 내지 밤새이고, 적절한 온도는 약 60℃이다.

[0570] 일부 실시양태에서, **VIII-4**는 에놀 에테르 **VIII-5**를 제공하기 위해 적합한 일탄소 동족체화(one carbon-homologation) 조건 하에서 반응된다. 일부 실시양태에서, 적합한 일탄소 동족체화 조건은 사이클로헥사논 **VIII-4**를 제2 온도에서 제2 시간 동안 첨가하기 전에 적절한 제1 온도에서 적절한 제1 시간 동안 적절한 용매에서 적절한 염기로 포스포늄 염을 탈양성자화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 포스포늄 염은 알킬트리페닐포스포늄 염이다. 일부 실시양태에서, 알킬트리페닐포스포늄 염은 알킬트리페닐포스포늄 클로라이드이다. 일부 실시양태에서, 알킬트리페닐포스포늄 클로라이드는 (메톡시메틸)트리페닐포스포늄 클로라이드[$Ph_3P^+CH_2OCH_3\ Cl^-$]이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 LiHMDS, NaHMDS, 또는 KHMDS이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 NaHMDS이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 제1 시간은 약 0.5시간 내지 약 2시간이고, 적절한 제1 온도는 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 제2 시간은 약 0.5시간 내지 약 3시간이고, 적절한 제2 온도는 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 제2 시간은 밤새이고, 적절한 제2 온도는 0℃에서 시작하고, 제2 시간에 걸쳐 대략 실온으로 증가하도록 허용된다.

[0571] 일부 실시양태에서, 에놀 에테르 **VIII-5**는 적합한 산성 조건 하에서 가수분해되어 시스-알데하이드와 트랜스-알데하이드의 혼합물을 제공하며, 여기서 트랜스-알데하이드는 **VIII-6**이다. 일부 실시양태에서, 적절한 산성 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매 중의 적절한 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 포름산이고, 용매는 물과 톨루엔의 혼합물이고, 시간은 약 2시간 내지 밤새이고, 온도는 약 120℃ 내지 약 130℃이다. 일부 실시양태에서, 산은 HCl이고, 용매는 THF이고, 시간은 약 1시간 내지 약 6시간이고, 온도는 약 60℃이다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기성 조건 하에서 시스-알데하이드와 트랜스-알데하이드의 혼합물의 처리는 트랜스-알데하이드 **VIII-6**이 추가로 풍부한 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기성 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매 중의 적절한 염기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기는 NaOH이다. 일부 실시양태에서, 용매는 EtOH, 톨루엔, THF 또는 이들의 조합을 포함하는 수성 용매 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 수성 용매 혼합물은 톨루엔을 포함한다. 일부 실시양태에서, 수성 용매 혼합물은 THF를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 5시간 내지 밤새이고, 적절한 온도는 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 염기는 NaOMe이다. 일부 실시양태에서, 용매는 C_{1-4} 알코올 또는 이들의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 용매는 메탄올 또는 에탄올이다. 일부 실시양태에서, 용매는 메탄올이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 4시간 내지 밤새이고, 적절한 온도는 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 시스-알데하이드와 트랜스-알데하이드의 혼합물의 추가의 정제는 트랜스-알데하이드 **VIII-6**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 추가의 정제는 결정화, 크로마토그래피 또는 이들의 조합 기술을 포함한다. 일부 실시양태에서, 추가의 정제는 결정화를 포함한다.

[0572] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 9에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0573] 반응식 9



[0574]

[0575] 반응식 9에서, 치환체 X^2, X^3, X^4, R^1, R^2, R^3, 및 m은 본원에서 설명되는 바와 같다. 일부 실시양태에서, X^2는 C-R^2이고, X^3은 C-H이고, 각각의 X^4는 C-H이다. 일부 실시양태에서, X는 할라이드이다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 요오다이드이다.

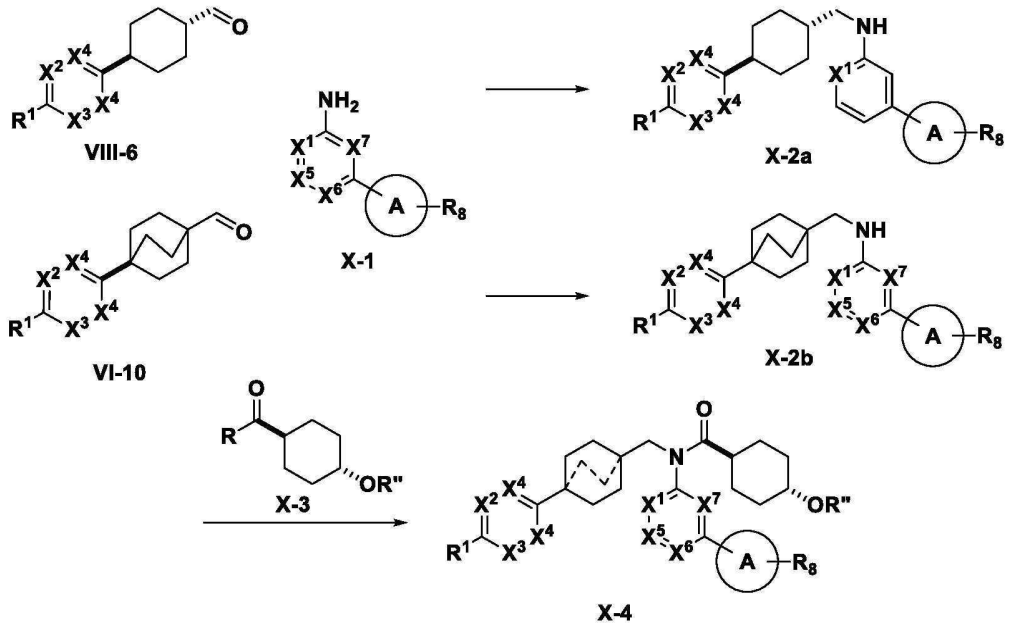
[0576] 일부 실시양태에서, **IX-1**은 적절한 온도로 냉각되고, 적절한 제1 시간 동안 적절한 제1 온도에서 적절한 용매에서 적합한 금속-할로겐 교환 조건 하에서 반응한 다음, **IX-3**을 제공하기 위해 적절한 제2 시간 동안 적절한 제2 온도에서 적절한 케톤 **IX-2**와 반응한다. 일부 실시양태에서, 적절한 금속-할로겐 교환 조건은 유기 금속 시약을 포함한다. 일부 실시양태에서, 유기 금속 시약은 알킬리튬 시약이다. 일부 실시양태에서, 알킬리튬 시약은 n-부틸리튬이다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, **IX-1**은 유기 금속 시약을 첨가하기 전에 약 -78℃로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 제1 시간은 약 1시간 내지 약 2시간이고, 제1 온도는 약 -78℃이다. 일부 실시양태에서, 제2 시간은 약 3시간이고, 제2 온도는 약 -78℃이다. 일부 실시양태에서, 제2 시간은 밤새이고, 제2 온도는 초기에 약 -78℃이고, 제2 시간 과정에 걸쳐 실온으로 가온되도록 허용된다.

[0577] 일부 실시양태에서, 알코올 **IX-3**은 적합한 환원 조건 하에서 반응하여 **IX-3**으로부터 유도된 포화 및 불포화 치환된 사이클로헥실 케탈의 혼합물을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 환원 조건은 적절한 환원제 및 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매 중의 적절한 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환원제는 실릴 하이드라이드이고, 산은 트리플루오르아세트산이다. 일부 실시양태에서, 실릴 하이드라이드는 트리에틸실란이다. 일부 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄이다. 일부 실시양태에서, 시간은 약 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 0℃ 내지 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, **IX-3**으로부터 유도된 포화 및 불포화 치환된 사이클로헥실 케탈의 혼합물은 적합한 가수분해 반응 조건 하에서 반응하여 포화 케톤 **VIII-4**를 포함하는 포화 및 불포화 치환된 사이클로헥실 케톤의 혼합물을 형성한다. 일부 실시양태에서, 적절한 가수분해 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매 중의 적절한 산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 포름산이고, 용매는 톨루엔/물 혼합물이고, 온도는 약 130℃이고, 시간은 밤새이다. 일부 실시양태에서, 산은 포름산이고, 용매는 THF/물 혼합물이고, 온도는 약 80℃이고, 시간은 밤새이다. 일부 실시양태에서, 포화 케톤 **VIII-4**를 포함하는 포화 및 불포화 치환된 사이클로헥실 케톤의 혼합물은 불포화 성분을 **VIII-4**로 전환시키기 위해 적합한 환원 반응 조건 하에서 환원된다. 일부 실시양태에서, 적합한 환원 반응 조건은 적절한 환원제 및 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환원제는 수소이다. 일부 실시양태에서, 수소는 약 15 psi 내지 약 30 psi의 압력에서 전달된다. 일부 실시양태에서, 적합한 환원 반응 조건은 촉매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매는 팔라듐을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐을 포함하는 촉매는 탄소 상 10% 팔라듐이다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트 및 진한 HCl이다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 시간은 약 30분 내지 대략 밤새이다. 일부 실시양태에서, 온도는 대략 실온이다.

[0578] 일부 실시양태에서, 반응식 8에 기재된 바와 같이, 케톤 **VIII-4**를 트랜스-알데하이드 **VIII-6**으로의 전환에도 역시 적합한 반응 조건 하에서 케톤 **VIII-4**가 트랜스-알데하이드 **VIII-6**으로 전환된다.

[0579] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 10에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0580] 반응식 10



[0581]

[0582] 반응식 10에서, 고리 A, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, 및 X^7 및 치환체 R^1, R^2, 및 R^8은 본원에서 설명된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R은 할라이드 또는 -OH이다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 요오도, 브로모 또는 클로로이다. 일부 실시양태에서, 할라이드는 클로로이다. 일부 실시양태에서, R은 -OH이다. 일부 실시양태에서, R"는 알코올 보호기이다. 일부 실시양태에서, 알코올 보호기는 예를 들어 문헌 [Wuts, P. G. M. "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" (2014) John Wiley & Sons ISBN: 978-1-118-05748-3]에 기재된 바와 같이 메틸, 치환된 메틸기, 치환된 에틸기, 치환된 벤질기 또는 실릴기이다. 일부 실시양태에서, 알코올 보호기는 실릴기이다. 일부 실시양태에서, 실릴기는 tert-부틸디메틸실릴이다.

[0583] 일부 실시양태에서, 알데하이드 **VIII-6**(반응식 8에서와 같이, 여기서 X^3 및 각각의 X^4는 예를 들어 CH임)는 적합한 환원성 아민화 반응 조건 하에서 아닐린 **X-1**과 반응하여 **X-2a**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 환원성 아민화 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 환원제 및 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 환원제는 피콜린 보란, 나트륨 보로하이드라이드, 또는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드이다. 일부 실시양태에서, 환원제는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM, DCE, THF, 아세토니트릴, DMF 또는 N,N-디메틸아세트아미드이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM, DCE 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM이다. 일부 실시예에서, 시간은 약 30분 내지 밤새이고, 온도는 초기에 약 0℃이고, 시간이 지남에 따라 대략 실온으로 상승한다. 일부 실시양태에서, 온도는 대략 실온이다.

[0584] 일부 실시양태에서, 알데하이드 **VI-10**(반응식 6에서와 같이, 여기서 X^3 및 각각의 X^4는 예를 들어 CH임)는 적절한 환원성 아민화 반응 조건 하에서 아닐린 **X-1**과 반응하여 **X-2b**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 환원성 아민화 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 축합 촉매, 적절한 환원제 및 적절한 용매를 선택적으로 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 환원성 아민화 반응 조건은 **VI-10**, **X-1** 및 축합 촉매를 적합한 용매에 제1 온도에서 제1 시간 동안 유지하고, 이어서 환원제를 첨가하고, 생성된 혼합물을 제2 시간 동안 제2 온도에서 유지하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 알코올이다. 일부 실시양태에서, 용매는 메탄올이다. 일부 실시양태에서, 축합 촉매는 아세트산이다. 일부 실시양태에서, 제1 온도는 대략 실온 내지 약 60℃이고, 제1 시간은 약 3시간 내지 약 68시간이다. 일부 실시양태에서, 제1 온도는 대략 실온이고, 제1 시간은 밤새이다. 일부 실시양태에서, 제1 온도는 약 60℃이고, 제1 시간은 약 4시간이다. 일부 실시양태에서, 환원제는 피콜린-BH_3이다. 일부 실시양태에서, 제2 온도는 실온이다. 일부 실시양태에서, 제2 온도는 약 40℃이다. 일부 실시양태에서, 제2 시간은 밤새 내지 약 4일이다.

[0585] 일부 실시양태에서, 적합한 환원성 아민화 반응 조건은 적합한 환원제를 **VI-10**, **X-1** 및 적절한 용매의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 유지하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환

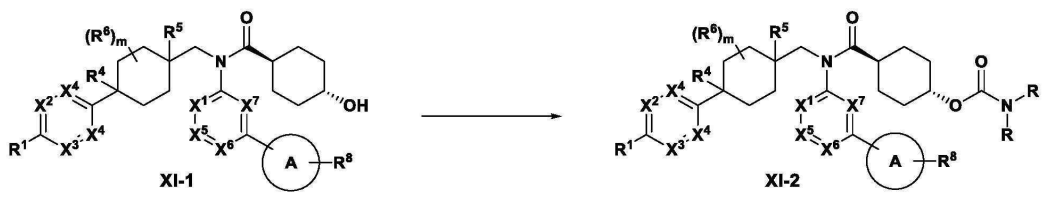
원제는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드이다. 일부 실시양태에서, 1당량의 AcOH가 환원제 전에 첨가된다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM 또는 DCE이다. 일부 실시양태에서, 시간은 대략 밤새이고, 온도는 대략 실온이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 45℃이다.

[0586] 일부 실시양태에서, 아민 **X-2a** 또는 **X-2b**(반응식 10과 관련하여 본 명세서에서 집합적으로 및 대안적으로 "**X-2**"로 지칭됨)는 적합한 아실화 반응 조건 하에서, 이어서 적합한 가수분해 반응 조건 하에서 사이클로헥산 **X-3**(예를 들어, 반응식 10에서와 같이)과 반응하여 각각 **X-4**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 사이클로헥산 **X-3**은 산 클로라이드 또는 카르복실산이다. 일부 실시양태에서, **X-3**이 산 클로라이드인 경우, 적합한 아실화 반응 조건은 적합한 가수분해 반응 조건 하에서 탈보호 후에 **X-4**를 제공하는 중간체 보호된 사이클로헥실 알코올을 제공하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, X^1은 N 또는 CH이고, 아실화 반응 조건에는 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 염기, 적절한 용매 및 선택적으로 DMAP가 포함된다. 일부 실시양태에서, 염기는 TEA 또는 피리딘이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCE, DCM, 톨루엔, 피리딘 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 용매는 톨루엔이다. 일부 실시양태에서, 온도는 80℃이고, 시간은 약 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, 온도는 실온이고, 시간은 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, 초기 온도는 0℃이고, 반응물은 실온으로 가온되며, 시간은 약 15분 내지 약 5시간이다. 일부 실시양태에서, 반응 조건은 DMAP를 포함한다. 일부 실시양태에서, X^1은 N이고, 반응 조건은 DMAP를 포함하고, 염기는 TEA이고, 용매는 톨루엔이고, 온도는 약 80℃이고, 시간은 약 1시간 내지 약 2시간이다. 일부 실시양태에서, X^1은 N이고, 반응 조건은 DMAP를 포함하고, 염기는 피리딘이고, 용매는 톨루엔이고, 온도는 약 80℃이고, 시간은 약 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, X^1은 CH이고, 염기는 TEA이고, 용매는 톨루엔이고, 온도는 대략 실온이고, 시간은 약 1시간 내지 약 2시간이다. 일부 실시양태에서, X^1은 CH이고, 염기는 피리딘이고, 용매는 톨루엔이고, 온도는 대략 실온이고, 시간은 약 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, **X-3**이 카르복실산인 경우, 커플링 시약이 사용된다. 일부 실시양태에서, 커플링 시약은 HATH, EDC, T3P, HBTU, BCTU 또는 pyBOP이다. 일부 실시양태에서, **X-3**은 카르복실산이고, 염기는 트리에틸아민이고, 용매는 DCM이고, 커플링 시약은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 T3P, 및 선택적으로 DMAP이다. 일부 실시양태에서, 염기는 TEA 또는 피리딘이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCE, DCM, 톨루엔, 피리딘 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 온도는 40℃이고, 시간은 약 2시간 내지 약 63시간이다. 일부 실시양태에서, 온도는 실온이고, 시간은 1시간 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, 초기 온도는 25℃이고, 반응물은 40℃로 가온되며, 시간은 약 2시간 내지 약 63시간이다. 일부 실시양태에서, 반응 조건은 DMAP를 포함한다.

[0587] 일부 실시양태에서, 적합한 가수분해 반응 조건은 중간체 보호된 사이클로헥실 알코올을 탈보호하고 **X-4**를 제공하기에 충분하다. 일부 실시양태에서, 가수분해 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 산, 적절한 용매를 포함한다. 일부 실시양태에서, 산은 수성 HCl이다. 일부 실시양태에서, 수성 HCl의 농도는 약 1 M이다. 일부 실시양태에서, 용매는 THF, 메탄올, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 0℃ 내지 대략 실온이고, 시간은 약 1시간 내지 약 4시간이다. 일부 실시양태에서, R"는 tert-부틸디메틸실릴이고, 산은 1 M HCl이고, 용매는 THF와 메탄올의 조합물이고, 온도는 약 0℃ 내지 대략 실온이고, 시간은 약 1시간 내지 약 19시간이다. 일부 실시양태에서, R"는 tert-부틸디메틸실릴 이외의 다른 기이고, 보호기 R"은 예를 들어 "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis"에 개시된 바와 같이 상응하는 방법에 따라 **X-4**를 제공하기 위해 제거된다.

[0588] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 제조에 사용되는 중간체는 하기 반응식 11에 개략된 바와 같이 제조된다.

[0589] **반응식 11**

[0590] 

[0591] 반응식 11에서, 고리 A 및 치환체 X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^8, 및 m은 본원에서 설명

되는 바와 같다. 일부 실시양태에서, R은 독립적으로 알킬, 헤테로알킬, 하이드록시알킬 또는 수소이거나, 또는 두 R이 함께 1-3개의 N 원자 및 0-2개의 O 또는 S 원자를 갖는 치환되거나 비치환된 융합된 4원, 5원 또는 6원 고리를 형성한다.

[0592] 일부 실시양태에서, **XI-2**는 **XI-1** 및 아민, NHR_2로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, **XI-1**은 중간체 카르바모일 이미다졸을 제공하기 위해 적절한 시간 동안 적절한 온도, 예를 들어 대략 실온 내지 약 80℃에서 ACN과 같은 적절한 용매에서 카르보닐디이미다졸에 적용된다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 2시간 내지 약 6시간 또는 대략 밤새이다. 일부 실시양태에서, 중간체 카르바모일 이미다졸은 적절한 용매 내의 NHR_2로 처리되고, 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 반응을 진행시킨다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 아세토니트릴이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 MeOH, THF 또는 DCM이다. 일부 실시양태에서, NHR_2는 MeOH, THF, 또는 DCM 내의 용액으로서 첨가된다. 일부 실시양태에서, NHR_2는 순수한 상태로 첨가된다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도에서의 적절한 시간은 대략 실온에서 약 15분 내지 밤새이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1일 내지 약 7일이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 대략 실온 내지 약 50℃ 또는 대략 실온 내지 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 아민 NHR_2는 염으로서 전달된다. 일부 실시양태에서, 염은 하이드로클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 아민 NHR_2가 하이드로클로라이드 염으로서 전달될 때, 적합한 염기, 예를 들어 iPr_2NEt가 하이드로클로라이드 염을 첨가하기 전에 중간체 카르보닐 이미다졸과 합해진다.

[0593] 일부 실시양태에서, 화합물은 실시예에 기재된 바와 같이 제조된다.

[0594] **특정 용어**

[0595] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 사용되는 하기 용어는 아래에서 제시되는 정의를 갖는다. 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태, 예를 들어 "포함하다", "포함한다", 및 "포함된"의 사용은 제한적인 의미가 아니다. 본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 구성상의 목적을 위한 것이며, 본원에서 설명되는 주제를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0596] 본원에서 사용되는 바와 같이, C_1-C_x는 C_1-C_2, C_1-C_3...C_1-C_x를 포함한다. 단지 예로서, "C_1-C_4"로 표시된 기는 모이어티에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하고, 즉, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기를 나타낸다. 따라서, 단지 예로서, "C_1-C_4 알킬"은 알킬기에 1 내지 4개의 탄소 원자가 존재하며, 즉, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 및 t-부틸로부터 선택된다.

[0597] "알킬"기는 지방족 탄화수소기를 지칭한다. 알킬기는 분지쇄 또는 직쇄이다. 일부 실시양태에서, "알킬"기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지며, 즉, C_1-C_{10}알킬이다. 본원에서 표시될 때마다, 수치 범위, 예를 들어 "1 내지 10"은 주어진 범위에서의 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 최대 10개의 탄소 원자를 비롯하여 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 6개의 탄소 원자 등으로 이루어지는 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 경우에도 또한 적용된다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C_1-C_6알킬이다. 한 측면에서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이다. 전형적인 알킬기는 비제한적으로, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 3차 부틸, 펜틸, 네오펜틸, 또는 헥실이다.

[0598] "알킬렌" 기는 2가 알킬기를 지칭한다. 임의의 상기 언급된 1가 알킬기는 알킬로부터 제2 수소 원자의 추출에 의한 알킬렌일 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_6알킬렌이다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_4알킬렌이다. 특정 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_4 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1-C_3 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자(예를 들어, C_1-C_2 알킬렌)이다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_1 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들어, C_2 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 2 내지 4개의 탄소 원자(예를 들어, C_2-C_4 알킬렌)를 포함한다. 전형적인 알킬렌기는 비제한적으로, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함한다.

[0599] "듀테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체된 알킬기를 지칭한다.

[0600] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬기의 유형을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐기는 식 $-C(R)=CR_2$로 표시되며, 식 중, R은 동일하거나 상이할 수 있는 알케닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 에테닐(즉, 비닐), 프로페닐(즉, 알릴), 부테닐, 펜테닐, 펜타디에닐 등으로부터 선택된다. 알케닐기의 비제한적인 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, 및 $-CH_2CH=CH_2$를 포함한다.

[0601] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬기의 유형을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐기는 식 $-C\equiv C-R$로 표시되며, 식 중, R은 알키닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등으로부터 선택된다. 알키닐기의 비제한적인 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$-$C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$를 포함한다.

[0602] "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0603] 용어 "알킬아민"은 $-N(\text{알킬})_xH_y$ 기를 지칭하며, 여기서 x는 0이고 y는 2이거나, 또는 x는 1이고 y는 1이거나, 또는 x는 2이고 y는 0이다.

[0604] 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자를 함유하는 비국소화된 π-전자계를 갖는 평면 고리를 지칭하며, 여기서 n은 정수이다. 용어 "방향족"은 카르보사이클릭 아릴("아릴", 예를 들어, 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들어, 피리딘) 둘 모두를 포함한다. 상기 용어는 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴리사이클릭(즉, 탄소 또는 질소 원자의 인접한 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0605] 용어 "카르보사이클릭" 또는 "카르보사이클"은 고리의 주쇄를 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리계이다. 따라서, 상기 용어는 고리 주쇄가 탄소와 상이한 적어도 하나의 원자를 함유하는 "헤테로사이클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"과 카르보사이클릭을 구분한다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 카르보사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나가 방향족이다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 카르보사이클의 2개의 고리 모두가 방향족이다. 카르보사이클은 사이클로알킬 및 아릴을 포함한다.

[0606] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 한 측면에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 C_6-C_{10}아릴이다. 구조에 따라, 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)이다.

[0607] 용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자(골격 원자)가 탄소 원자인 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족, 비-방향족기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 가교된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 방향족 고리와 선택적으로 융합되고, 부착점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소이다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 노르보르닐 및 비사이클로[1.1.1]펜틸 중에서 선택된다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 C_3-C_6사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 모노사이클릭 사이클로알킬이다. 모노사이클릭 사이클로알킬은 비제한적으로, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬은 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐(즉, 비사이클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다.

[0608] 용어 "할로" 또는, 대안적으로, "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.

[0609] 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 한 측면에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6플루오로알킬이다.

[0610] 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬이다. 한 측면에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등으로부터 선택된다.

[0611] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 다른 원자, 예를 들어, 산소, 질소, 예를 들어 -NH-, -N(알킬)-, 황, 또는 이들의 조합로부터 선택되는 알킬기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 측면에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6헤테로알킬이다.

[0612] 용어 "헤테로알킬렌"은 2가 헤테로알킬기를 지칭한다.

[0613] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리(들)에 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로도 공지됨) 및 헤테로사이클로알킬 고리(헤테로지환족기로도 공지됨)를 지칭하고, 여기서 고리(들) 중의 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 선택되고, 여기서 각각의 헤테로사이클릭기는 그의 고리계 내에 3 내지 10개의 원자를 가지되, 임의의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클은 모노사이클릭, 비사이클릭, 폴리사이클릭, 스피로사이클릭 또는 가교된 화합물이다. 비-방향족 헤테로사이클릭기(헤테로사이클로알킬로도 공지됨)는 그의 고리계 내에 3 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함하고, 방향족 헤테로사이클릭기는 그의 고리계 내에 5 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클릭기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리디노닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐, 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로사이클릭기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다. 전술한 기는 가능한 경우에 C-부착되거나 (또는 C-연결되거나) 또는 N-부착된다. 예를 들어, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일(N-부착됨) 또는 피롤-3-일(C-부착됨) 둘 모두를 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 모두 N-부착됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착됨)을 포함한다. 헤테로사이클릭기는 벤조-융합 고리계를 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클은 피롤리딘-2-온과 같이 1 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 선택적으로 치환된다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로사이클의 2개의 고리 모두가 방향족이다.

[0614] 용어 "헤테로아릴", 또는 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴기의 예는 모노사이클릭 헤테로아릴 및 비사이클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 푸라자닐을 포함한다. 비사이클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 시놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0-4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1-4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자, 및 0-1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1-4개의 N 원자, 0-1개의 O 원자, 및 0-1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 C_1-C_5헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 비사이클릭 헤테로아릴은 C_6-C_9헤테로아릴이다.

[0615] "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로지환족" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥사졸리디노닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하

이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딘-2-오닐, 피롤리딘-2,5-디티오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피롤리디노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-오닐, 또는 티아졸리딘-2-오닐이다. 또한, 용어 헤테로지환족은 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고당사카라이드를 포함하지만 이로 제한되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물을 포함한다. 한 측면에서, 헤테로사이클로알킬은 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이다. 또 다른 측면에서, 헤테로사이클로알킬은 C_4-C_{10}헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 0-2개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 0-2개의 N 원자, 0-2개의 O 원자 및 0-1개의 S 원자를 함유한다.

[0616] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위구조의 일부인 것으로 고려될 때 2개의 원자, 또는 2개의 모이어티 사이의 화학 결합을 지칭한다. 한 측면에서, 본원에서 설명되는 기가 결합인 경우, 언급된 기는 존재하지 않고, 따라서 나머지 확인된 기들 사이에 결합이 형성될 수 있다.

[0617] 용어 "모이어티"는 분자의 특정 세그먼트 또는 작용기를 지칭한다. 화학 모이어티는 분자에 내재된 또는 부착된 인식된 화학 엔티티이다.

[0618] 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 하나 이상의 추가의 기(들)로 선택적으로 치환되는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 임의의 치환체는 개별적으로 및 독립적으로 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, -NH(알킬), $-N(알킬)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$알킬, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(알킬), $-C(=O)N(알킬)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(알킬)$, $-S(=O)_2N(알킬)_2$, $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CO_2$알킬, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NH(알킬)$, $-CH_2C(=O)N(알킬)_2$, $-CH_2S(=O)_2NH_2$, $-CH_2S(=O)_2NH(알킬)$, $-CH_2S(=O)_2N(알킬)_2$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 및 아릴설폰으로부터 선택된다. 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, -NH(알킬), $-N(알킬)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$알킬, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(알킬), $-C(=O)N(알킬)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(알킬)$, $-S(=O)_2N(알킬)_2$, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 및 아릴설폰로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가의 기(들)로 선택적으로 치환되는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 임의의 치환체는 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(C_1$-C_4알킬$)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알콕시, $-SC_1$-C_4알킬, $-S(=O)C_1$-C_4알킬, 및 $-S(=O)_2C_1$-C_4알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 선택적인 치환체는 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, -OH, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 전술한 기 중 1개 또는 2개로 치환된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 전술한 기 중 1개의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자(비사이클릭 또는 사이클릭) 상의 선택적인 치환체는 옥소(=O)를 포함한다.

[0619] 본원에서 사용되는 바와 같은 제제, 조성물 또는 성분과 관련된 용어 "허용가능한"은 치료되고 있는 대상체의 전반적인 건강에 지속적인 유해한 효과를 갖지 않는 것을 의미한다.

[0620] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "조절하다"는 단지 예로서 표적의 활성 증가, 표적의 활성 억제, 표적의 활성 제한 또는 표적의 활성 연장을 포함하는 표적의 활성 변경이 이루어지도록 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 것을 의미한다.

[0621] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "조절제"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 효능제, 부분적인 효능제, 역효능제, 길항제, 저하제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조절제는 효능제이다.

[0622] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 원하는 생물학적 작용 부위로의 화합물 또는 조성물의 전달이 가능하도록 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 본 명세서에서 설명되는 화합물 및 방법과 함께 이용할 수 있는 투여 기술을 잘 알고 있다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물 및 조성물은 경구로 투여

된다.

[0623] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "공동-투여" 등은 단일 환자에 대한 선택된 치료제의 투여를 포괄하는 것을 의미하며, 작용제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동시에 또는 상이한 시점에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0624] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 완화하는, 투여되는 작용제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 그 결과는 징후, 증상, 또는 질환의 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공할 것이 요구되는, 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 별개의 경우에서 적절한 "유효량"은 예를 들어 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 선택적으로 결정될 수 있다.

[0625] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 원하는 효과를 효력 또는 지속 기간의 측면에서 증가시키거나 연장하는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 효력 또는 지속 기간의 측면에서 증가시키거나 연장하는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은 "향상 유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 향상시키는 데 적합한 양을 지칭한다.

[0626] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "약학적 조합물"은 1개 초과의 활성 성분을 혼합하거나 조합함으로써 생성되는 생성물을 의미하며, 이는 활성 성분의 고정된 및 비-고정된 조합 둘 모두를 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 보조제가 모두 단일 엔티티 또는 투여의 형태로 환자에게 동시에 투여된다. 용어 "비-고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들어 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 보조제가 특정한 개입 시간 제한 없이 동시에, 병용하여, 또는 순차적으로 별개의 엔티티로서 환자에게 투여되고, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 2개의 화합물의 유효한 수준을 제공한다. 후자는 또한 칵테일 요법, 예를 들어 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0627] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로서 사용된다.

[0628] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 클래스의 임의의 구성원: 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예를 들어 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축, 예를 들어 토끼, 개, 및 고양이; 설치류, 예를 들어 래트, 마우스 및 기니 피그를 포함하는 실험실 동물 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 한 측면에서, 포유동물은 인간이다.

[0629] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상의 완화, 경감 또는 개선, 추가의 증상의 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들어 질환 또는 병태의 발달의 방지, 질환 또는 병태의 완화, 질환 또는 병태의 차도의 유발, 질환 또는 병태에 의해 야기된 상태의 완화, 또는 예방적 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 증상의 중단을 포함한다.

[0630] 약학 조성물

[0631] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 약학적으로 사용되는 제제로의 활성 화합물의 처리를 촉진하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 불활성 성분을 사용하는 종래의 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택된 투여 경로에 따라 결정된다. 본원에서 설명되는 약학 조성물의 요약은 예를 들어 이러한 개시내용을 위해 본원에 참조로 포함된 하기 문헌에서 볼 수 있다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

[0632] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 단독으로 또는 약학 조성물에서 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여된다. 본원에서 설명되는 화합물 및 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 방법은 장내 경로(경구, 위 또는 십이지장 급여관, 직장 좌약 및 직장 관장 포함), 비경구 경로(동맥내, 심내, 피내, 십이지장내, 골수내, 근육내, 골내, 복강내, 경막내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막,

설하, 협측 및 국소(피하, 피부, 관장, 점안, 점이, 비강내, 질 포함) 투여를 통한 전달을 포함하지만, 이로 제한되지 않으며, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수여자의 병태 및 장애에 따라 결정될 수 있다. 단지 예로서, 본원에서 설명되는 화합물은 예를 들어 수술 과정에서의 국소 주입, 숙소 적용, 예를 들어 크림 또는 연고, 주사, 카테터, 또는 임플란트에 의해 치료를 필요로 하는 영역으로 국소적으로 투여될 수 있다. 투여는 또한 이환 조직 또는 장기의 부위에서의 직접 주사에 의할 수 있다.

[0633] 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위해 적합한 약학 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 별개의 단위, 예를 들어 캡슐, 카세(cachet) 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체에서의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 볼러스, 연약 또는 페이스트로서 제공된다.

[0634] 경구로 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 만들어진 푸시-핏 캡슐(push-fit capsule)뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압출 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 활성 성분을 선택적으로 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 적합한 장치에서 자유 유동 형태, 예를 들어 분말 또는 과립으로 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 장치에서 불활성 액체 희석제와 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 그 안의 활성 성분을 서방형 또는 제어 방출을 제공하도록 코팅되거나 또는 스코어링되고, 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 용량이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 충전제, 예를 들어 락토오스, 결합제, 예를 들어 전분, 및/또는 윤활제, 예를 들어 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 선택적으로 안정화제와의 혼합물로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예를 들어 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해되거나 또는 현탁될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에는 적합한 코팅이 제공된다. 이를 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 이는 선택적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 염료 또는 안료는 식별을 위해 또는 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 대해 첨가될 수 있다.

[0635] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주사에 의한, 예를 들어 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제제화된다. 주입을 위한 제제는 단위 투여 형태로, 예를 들어 앰풀 또는 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼의 형태를 가질 수 있고, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰풀 및 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 염수 또는 멸균 발열원 미함유 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조된(동결건조된) 조건에서 또는 분말 형태로 저장될 수 있다. 즉석 조제 주사 용액 및 현탁액은 상기 설명한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0636] 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 산화방지제, 완충제, 정균제 및 제제를 의도된 수여자의 혈액과 등장성이 되도록 만드는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨, 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 적합한 안정화제 또는 고농도 용액을 제조할 수 있도록 화합물의 용해도를 증가시키는 작용제를 함유할 수 있다.

[0637] 약학 조성물은 또한 데포 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 장기 작용 제제는 이식에 의해(예를 들어 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물은 (예를 들어, 허용가능한 오일 중의 에멀젼으로서) 적합한 중합성 또는 소수성 물질 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0638] 협측 또는 설하 투여의 경우, 조성물은 종래의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 파스틸(pastille) 또는 겔의 형태를 가질 수 있다. 이러한 조성물은 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트와 같은 향미 기반의 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0639] 약학 조성물은 또한 예를 들어, 종래의 좌약 베이스, 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 좌약 또는 관장제와 같은 직장 조성물로 제제화될 수 있다.

[0640] 약학 조성물은 국소적으로 투여될 수 있고, 즉, 비전신 투여에 의한다. 이는 본 발명의 화합물을 표피에 외부로 또는 협강에 적용하고, 이러한 화합물을 귀, 눈 및 코에 점적함으로써 화합물이 혈류에 유의하게 유입되지 않도록 하는 것을 포함한다. 이와 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 지칭한다.

[0641] 국소 투여에 적합한 약학 조성물은 염증 부위를 향하여 피부를 통과하기에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 예를 들어 겔, 리니멘트제, 로션, 크림, 연고, 또는 페이스트, 및 눈, 귀, 또는 코에 투여하기 위한 점적제를 포함한다. 활성 성분은 국소 투여를 위해 제제의 0.001 중량% 내지 10중량%, 예를 들어 1중량% 내지 2중량%로 포함될 수 있다.

[0642] 흡입에 의한 투여를 위한 약학 조성물은 취입기, 분무기 가압식 팩 또는 에어로졸 스프레이를 전달하기 위한 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달된다. 가압식 팩은 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스를 포함할 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 투여 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여의 경우, 약학적 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들어 화합물과 적합한 분말 베이스, 예를 들어 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물의 형태를 가질 수 있다. 분말 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어, 분말이 흡입기 또는 취입기를 사용하여 투여될 수 있는 블리스터 팩(blister pack), 캡슐, 카트리지, 또는 젤라틴으로 제공될 수 있다.

[0643] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물은 위장관의 특정 영역으로 화합물의 전달이 이루어지는 방식으로 제제화된다. 예를 들어, 본원에서 개시되는 화합물은 위장관의 특정 영역으로 화합물의 전달이 이루어지도록 생체접착 중합체, pH-감응형 코팅, 시간 의존적 생분해성 중합체, 마이크로플로라(microflora) 활성화 시스템 등으로의 경구 전달을 위해 제제화된다.

[0644] 일부 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물은 화합물의 제어 방출을 제공하도록 제제화된다. 제어 방출은 본원에서 설명되는 화합물이 연장된 기간에 걸쳐 원하는 프로파일에 따라 혼입된 투여 형태로부터 방출되는 것을 지칭한다. 제어 방출 프로파일은 예를 들어 지속 방출, 연장 방출, 박동성 방출 및 지연 방출 프로파일을 포함한다. 즉시 방출 조성물과 대조적으로, 제어 방출 조성물은 미리 결정된 프로파일에 따라 연장된 기간에 걸쳐 대상체에게 작용제를 전달할 수 있다. 이러한 방출 속도는 연장된 기간 동안 작용제의 치료적으로 유효한 수준을 제공하며, 이에 의해 종래의 신속 방출 투여 형태와 비교하여 부작용을 최소화하면서 장기간의 약리학적 반응을 제공한다. 이러한 장기간 반응은 상응하는 단기 작용성 즉시 방출 제제로 달성되지 않는 여러 고유한 장점을 제공한다.

[0645] 온전한 치료 화합물을 위장관의 특정 영역(예를 들어, 결장과 같은)으로 전달하는 방법은 다음을 포함한다:

[0646] (i) 중합체를 사용한 코팅: 약물 분자를 결장에서만 분해되는 적합한 중합체로 코팅함으로써 온전한 분자가 장의 상부 부분에서 흡수되지 않으면서 대장으로 전달될 수 있다.

[0647] (ii) pH-감응성 중합체를 사용한 코팅: 대부분의 장 및 결장 표적 전달 시스템은 정제 또는 펠릿의 코팅에 기초하고, 이는 종래의 경질 젤라틴 캡슐에 충전된다. 가장 일반적으로 사용되는 pH 의존적 코팅 중합체는 메타크릴산 공중합체이며, 이는 유드라기트(Eudragit)® S, 보다 구체적으로는 유드라기트® L 및 유드라기트® S로 일반적으로 알려져 있다. 유드라기트® L100 및 S100은 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체이다.

[0648] (iii) 생분해성 중합체를 사용한 코팅;

[0649] (iv) 매트릭스 내로의 포매;

[0650] (v) 생분해성 매트릭스 및 하이드로겔 내로의 포매;

[0651] (vi) pH 감응성 매트릭스 내로의 포매;

[0652] (vii) 시한 방출 시스템;

[0653] (viii) 산화환원 민감성 중합체;

[0654] (ix) 생체접착 시스템;

[0655] (x) 미세입자를 사용한 코팅;

[0656] (xi) 삼투압 제어 약물 전달;

[0657] 결장 표적 약물 전달 또는 제어 방출 시스템에 대한 또 다른 방법은 약물을 포획하고 이를 결장에서 방출하기 위해 중합체 매트릭스 내로 약물을 포매시키는 것을 포함한다. 이러한 매트릭스는 pH 감응성 또는 생분해성일 수 있다. 매트릭스 기반 시스템, 예를 들어 다중 매트릭스(MMX) 기반 지연 방출 정제는 결장에서 약물 방출을 보장한다.

[0658] 위장관의 특정 영역으로 치료제를 표적 전달하기 위한 추가의 약학적 방법이 알려져 있다. 문헌 [Chourasia MK, Jain SK, Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems., J Pharm Sci. 2003 Jan-Apr; 6(1):33-66; Patel M, Shah T, Amin A. Therapeutic opportunities in colon-specific drug-delivery systems Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2007; 24(2):147-202; Kumar P, Mishra B. Colon targeted drug delivery systems-an overview. Curr Drug Deliv. 2008 Jul; 5(3):186-98; Van den Mooter G. Colon drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2006 Jan; 3(1):111-25; Seth Amidon, Jack E. Brown, and Vivek S. Dave, Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems: Design Trends and Approaches, AAPS PharmSciTech. 2015 Aug; 16(4): 731-741]을 참조한다.

[0659] 상기에서 특별히 언급된 성분 이외에, 본원에서 설명되는 화합물 및 조성물은 논의되는 제제의 유형과 관련하여 관련 기술에서 통상적인 다른 작용제를 포함할 수 있고, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것은 풍미제를 포함할 수 있다.

[0660] **투여 방법 및 치료 요법**

[0661] 한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 FXR 효능제의 투여로부터 이익을 얻는 포유동물에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 그 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에서 설명되는 임의의 질환 또는 병태의 치료 방법은 본원에서 설명되는 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 활성 대사산물, 프로드러그, 또는 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 치료 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 수반한다.

[0662] 추가의 치료제와 조합하여 FXR 효능제를 투여하는 방법이 본원에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태, 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환, 염증 관련 장 병태, 또는 세포 증식성 장애의 치료를 위한 치료제를 포함한다.

[0663] 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치유적 처리를 위해 투여된다. 특정 치료적 응용에 있어서, 조성물은 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 사용을 위한 유효량은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 좌우된다. 치료 유효량은 용량 증량 및/또는 일정 용량 범위의 임상 시험을 포함하지만 이로 제한되지 않는 방법에 의해 선택적으로 결정된다.

[0664] 예방적 적용에 있어서, 본원에서 설명되는 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 민감성이거나 또는 그렇지 않으면 이에 대한 위험이 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 사용에 있어서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 결정된다. 환자에게 사용되는 경우, 이러한 사용을 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전의 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 따라 결정될 것이다. 한 측면에서, 예방적 처리는 질환 또는 병태의 증상 재발을 방지하기 위해, 처리되는 질환의 적어도 하나의 증상을 이전에 겪었고 현재 완화된 포유동물에게 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0665] 환자의 병태가 개선되지 않은 특정 실시양태에서, 의사의 판단에 따라, 화합물은 만성적으로, 즉, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나 또는 그렇지 않으면 제어하거나 제한하기 위해 환자의 일생 기간 전체를 비롯한 연장된 기간 동안 투여된다.

[0666] 환자의 상태가 개선되지 않는 특정 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 특정 기간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소되거나 또는 일시적으로 중지된다. 특정 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과를 비롯하여 2일 내지 1년이다. 휴약기 동안의 용량 감소는 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%를 비롯하여 10%-100% 감소이다.

[0667] 환자의 병태의 개선이 일어나는 경우, 유지 용량이 필요에 따라 투여된다. 이후, 특정 실시양태에서, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 증상의 함수로서 감소된다. 그러나, 특정 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발시에 장기간으로 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0668] 이러한 양에 해당하는 주어진 작용제의 양은 예를 들어 특정 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 상황(예를 들어, 체중, 성별)과 같은 인자에 따라 변화되나, 그럼에도 불구하고 이는 예를 들어 투여되는 특정 작용제, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 특정 주변 환경에 따라 결정된다.

[0669] 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료를 위해 이용되는 용량은 통상적으로 1일당 0.01 mg-5000 mg의 범위이다. 한 측면에서, 성인 인간 치료를 위해 이용되는 용량은 1일당 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 한 실시양태에서, 원하는 용량은 편의에 따라 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적합한 간격, 예를 들어 1일당 2, 3, 4회 또는 그 초과의 하위 용량으로 투여되는 분할 용량으로 제공된다.

[0670] 한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 대해 적합한 1일 투여량은 약 0.01 내지 약 50 mg/kg(체중)이다. 일부 실시양태에서, 1일 투여량 또는 투여 형태 내의 활성 물질의 양은 개개의 치료 요법과 관련된 다수의 변수에 기초하여 본원에 나타낸 범위보다 더 낮거나 더 높다. 다양한 실시양태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개개의 대상체의 필요 사항, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다수의 변수에 따라 변경된다.

[0671] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD_{50} 및 ED_{50}의 결정을 포함하지만 이로 제한되지 않는 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이고, 이는 LD_{50}과 ED_{50} 사이의 비로 표현된다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간을 포함하는 포유동물에서 사용하기 위한 치료에 효과적인 1일 투여량 범위 및/또는 치료에 효과적인 단위 투여량을 제제화하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물의 1일 투여량은 최소 독성과 함께 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 특정 실시양태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 이용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위 내에서 변화된다.

[0672] 임의의 상기 언급된 측면에서, 유효량의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 (a) 포유동물에게 전신적으로 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구로 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (e) 포유동물에게 국소적으로 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 비-전신적으로 또는 국소적으로 투여되는 추가의 실시양태가 제공된다.

[0673] 임의의 상기 언급된 측면에서, (i) 화합물이 1일 1회로 투여되거나; 또는 (ii) 화합물이 포유동물에게 하루의 기간 동안 복수회로 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 제공된다.

[0674] 임의의 상기 언급된 측면에서, (i) 화합물이 단일 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되고; (ii) 복수회 투여 사이의 시간이 매 6시간이고; (iii) 화합물이 8시간마다 포유동물에게 투여되고; (iv) 화합물이 12시간마다 포유동물에게 투여되고; (v) 화합물이 24시간마다 포유동물에게 투여되는 추가의 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 다중 투여를 포함하는 추가의 실시양태가 제공된다. 추가의 또는 대안적인 실시양태에서, 상기 방법은 휴약기를 포함하며, 여기서 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나 또는 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되며; 휴약기의 종료시 화합물의 투여가 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년으로 달라진다.

[0675] 특정 경우에서, 본원에서 설명되는 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적합하다.

[0676] 한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물 중 하나의 치료적 유효성은 아쥬반트의 투여에 의해 향상된다(즉, 아쥬반트 자체는 최소의 치료적 이점을 갖지만, 또 다른 치료제와 조합하는 경우, 환자에 대한 전체 치료적 이점이 향상된다). 또는, 일부 실시양태에서, 환자가 경험하는 이점은 본원에서 설명되는 하나의 화합물을 또한 치료적 이점을 갖는 또 다른 작용제(이 또한 치료 요법을 포함함)와 함께 투여함으로써 증가된다.

[0677] 하나의 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 제2 치료제와 공동 투여되며, 여기서 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제2 치료제는 치료되

는 질환, 장애 또는 병태의 상이한 측면을 조절하며, 이에 의해 어느 한 치료제 단독의 투여보다 더 큰 전체적 이점을 제공한다.

[0678] 임의의 경우에서, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와 관계없이, 환자가 경험하는 전체적 이점은 2개의 치료제에 대해 상가적일 수 있거나 또는 환자는 상승작용적 이점을 경험할 수 있다.

[0679] 특정 실시양태에서, 본원에서 개시되는 화합물의 상이한 치료 유효 투여량은 약학 조성물을 제제화할 때 이용되고/되거나, 본원에서 개시되는 화합물이 하나 이상의 추가의 작용제, 예를 들어 추가의 치료상 효과적인 약물, 아쥬반트 등과 조합하여 투여되는 경우에서의 치료 요법에서 이용될 수 있다. 약물 및 치료 요법에서 조합하여 사용하기 위한 다른 작용제의 치료상 효과적인 투여량은 활성제 자체에 대해 상기 제시된 것과 유사한 수단에 의해 선택적으로 결정된다. 또한, 본원에서 설명되는 예방/치료 방법은 규칙적인 투여의 사용, 즉, 독성 부작용을 최소화하기 위해 보다 빈번하게 낮은 용량을 제공하는 것을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 조합 치료 요법은 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여가 본원에서 설명되는 제2 작용제를 사용한 치료 전에, 치료 동안에, 또는 치료 후에 개시되고, 제2 작용제를 사용한 치료 과정 동안 임의의 시점까지 또는 제2 작용제를 사용한 치료의 종료 이후까지 지속되는 치료 요법을 포괄한다. 또한, 이는 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 조합하여 사용되는 제2 작용제가 동시에 또는 상이한 시점에 및/또는 치료 기간 동안에 감소되거나 증가되는 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 조합 치료는 추가로 환자의 임상적 관리를 지원하기 위해 다양한 시점에서 시작되고 중단되는 주기적 치료를 포함한다.

[0680] 완화가 요구되는 병태(들)를 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 투여 요법은 다양한 인자(예를 들어, 대상체가 앓고 있는 질환, 장애 또는 병태; 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이, 및 건강 상태)에 따라 변경되는 것으로 이해된다. 따라서, 일부 경우에, 실제로 이용되는 투여 요법은 변화되고, 일부 실시양태에서 본원에서 제시되는 투여 요법으로부터 벗어난다.

[0681] 본원에서 설명되는 조합 요법의 경우, 공통 투여된 화합물의 투여량은 이용되는 공동 약물의 유형, 이용되는 특정 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 변경된다. 추가의 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 공동 투여되는 경우, 본원에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0682] 조합 요법에서, 복수 개의 치료제(이 중 하나는 본원에서 설명되는 하나의 화합물임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시에 이루어지는 경우, 복수 개의 치료제는 단지 예로서, 하나의 통합된 형태로, 또는 복수의 형태로(예를 들어, 단일 알약으로서 또는 2개의 별개의 알약으로서) 제공된다.

[0683] 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 조합 요법은 질환 또는 병태의 발생 전에, 발생 동안 또는 발생 후에 투여되며, 화합물을 함유한 조성물의 투여 시점은 다양하다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 예방적으로 사용되며, 질환 또는 병태의 발생을 예방하기 위해 병태 또는 질환이 발생하는 경향을 가진 대상체에게 연속적으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발생 동안 또는 발생 후 가능한 한 빠신속하게 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물은 질환 또는 병태의 발생이 검출되거나 의심된 후에 실현가능하자마자 신속하게 질환의 치료를 위해 필요한 기간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료에 요구되는 기간은 다양하고, 치료 기간은 각각의 대상체의 특정 필요에 적합하도록 조정된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물 또는 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.

[0684] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위한 추가의 치료제와 조합하여 투여된다.

[0685] 일부 경우에서, 추가의 치료제는 스타틴, 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비 촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, GLP 효능제, DPP-4 억제제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 알로글립틴, 제미글립틴, 또는 두토글립틴), 카테콜아민(예를 들어, 에피네프린, 노르에피네프린, 또는 도파민), 퍼옥시솜 증식체 활성화된 수용체(PPAR)-감마 효능제(예를 들어, 티아졸리딘디온(TZD)[예를 들어, 피오글리타존, 로시글리타존, 리보글리타존, 또는 트로글리타존], 알레글리타자르, 파르글리타자르, 무라글리타자르, 또는 테사글리타자르), 또는 이들의 조합물을 포함한다. 일부 경우에서, 스타틴은 HMG-CoA 리덕타제 억제제이다. 다른 경우에서, 추가의 치료제는 어유, 피브레이트, 비타민, 예를 들어 니아신, 레티노산(예를 들어, 9 시스-레티노산), 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드 또는 이의 유사체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우에서, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드 또는 이의 유사체는 FXR에 대한 표적인 p450s를 포함하는 다수의 효소 반응에 대한 기질인 NAD^+ 생성을 촉진한다(예를 들어, 문헌 [Yang *et al., J. Med. Chem.* 50:6458-61, 2007]을

참조한다).

[0686] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해, 추가의 치료제, 예를 들어 스타틴, 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비 촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, GLP 효능제, DPP-4 억제제(예를 들어, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 알로글립틴, 제미글립틴, 또는 두토글립틴), 카테콜아민(예를 들어, 에피네프린, 노르에피네프린, 또는 도파민), 퍼옥시솜 증식체 활성화된 수용체(PPAR)-감마 효능제(예를 들어, 티아졸리딘디온(TZD)[예를 들어, 피오글리타존, 로시글리타존, 리보글리타존, 또는 트로글리타존], 알레글리타자르, 파르글리타자르, 무라글리타자르, 또는 테사글리타자르), 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해, 추가의 치료제, 예를 들어 어유, 피브레이트, 비타민, 예를 들어 니아신, 레티노산(예를 들어, 9 시스-레티노산), 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드 또는 이의 유사체, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0687] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 이상지질혈증의 치료를 위해, 예를 들어 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 어유, 피브레이트, 니아신 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0688] 추가의 실시양태에서, FXR 효능제는 당뇨병 및 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해, 예를 들어 증가된 체중을 낮추기 위해 및/또는 식품 섭취에 따라 증가된 혈중 글루코오스를 낮추기 위해 비타민, 예를 들어 레티노산과 조합하여 투여된다.

[0689] 일부 실시양태에서, 파르네소이드 X 수용체 효능제는 적어도 하나의 추가의 요법과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 글루코오스 강하제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 비만증 치료제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 퍼옥시솜 증식체 활성화된 수용체(PPAR) 효능제(감마, 듀얼, 또는 판(pan)), 디펩티딜 펩티다아제(IV) 억제제, 글루카곤 유사 펩타이드-1(GLP-I) 유사체, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 인슐린 분비 촉진제, 나트륨-포도당 공동 수용체 2(SGLT2) 억제제, 글루코파지, 인간 아밀린 유사체, 비구아나이드, 알파-글루코시다제 억제제, 메글리티나이드, 티아졸리딘디온, 및 설포닐우레아로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 메트포르민, 시타글립틴, 삭사글립틴, 레파글리나이드, 나테글리나이드, 엑세나타이드, 리라글루타이드, 인슐린 리스프로, 인슐린 아스파르트, 인슐린 글라르긴, 인슐린 데테미르, 인슐린 이소판, 및 글루카곤 유사 펩타이드 1, 또는 이들의 임의의 조합물이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 지질 강하제이다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 파르네소이드 X 수용체 효능제와 동시에 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 파르네소이드 X 수용체 효능제보다 덜 빈번하게 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 파르네소이드 X 수용체 효능제보다 더 빈번하게 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 파르네소이드 X 수용체 효능제의 투여 전에 투여된다. 특정 실시양태에서, 적어도 하나의 추가의 요법은 파르네소이드 X 수용체 효능제의 투여 후에 투여된다.

[0690] 일부 실시양태에서, 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학요법, 항염증제, 방사선 요법, 모노클로날 항체, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다.

[0691] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환의 치료를 위해 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 산화방지제, 코르티코스테로이드, 항-종양 괴사 인자(TNF) 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0692] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환의 치료를 위해 추가의 치료제, 예를 들어 산화방지제, 코르티코스테로이드, 항-종양 괴사 인자(TNF), 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 알코올성 또는 비-알코올성 간 질환의 치료를 위해 산화방지제, 비타민 전구체, 코르티코스테로이드, 항-종양 괴사 인자(TNF), 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0693] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 염증 관련 장 병태의 치료를 위해 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 경우에, 추가의 치료제는 항생제(예를 들어, 메트로니다졸, 반코마이신, 및/또는 피닥소미신), 코르티코스테로이드, 또는 추가의 항-염증 또는 면역 조절 요법을 포함한다.

[0694] 일부 경우에서, FXR 효능제는 염증 관련 장 병태의 치료를 위해 추가의 치료제, 예를 들어 항생제, 코르티코스테로이드, 또는 추가의 항-염증 또는 면역 조절 요법과 조합하여 투여된다. 일부 경우에, FXR 효능제는 염증 관련 장 병태의 치료를 위해 메트로니다졸, 반코마이신, 피닥소미신, 코르티코스테로이드, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0695] 상기 논의된 바와 같이, 염증은 때때로 가막성 결장염과 관련된다. 일부 경우에, 가막성 결장염은 박테리아 과다성장(예를 들어, 씨. 디피실레(*C. dificile*) 과다성장)과 관련된다. 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 박테리아 과다성장과 관련된 염증(예를 들어, 가막성 결장염)의 치료를 위해 항생제, 예를 들어 메트로니다졸, 반코마이신, 피닥소미신, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0696] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 세포 증식성 장애의 치료를 위해 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 화학요법, 생물학적 요법(예를 들어, 항체, 예를 들어 베바시주맙, 세툭시맙, 또는 파니투무맙), 방사선 요법(예를 들어, FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU, 류코보린, 레고라페닙, 이리노테칸, 또는 옥살리플라틴), 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0697] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 원발성 담즙성 경화증의 치료를 위해 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 우르소데옥시콜산(UDCA)을 포함한다.

[0698] 일부 실시양태에서, FXR 효능제는 세포 증식성 장애의 치료를 위해 화학요법, 생물학적 요법, 방사선 요법, 또는 이들의 조합과 같은 추가의 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 경우에, FXR 효능제는 세포 증식성 장애의 치료를 위해 항체(예를 들어, 베바시주맙, 세툭시맙, 또는 파니투무맙), 화학요법, FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU, 류코보린, 레고라페닙, 이리노테칸, 옥살리플라틴, 또는 이들의 조합물과 조합하여 투여된다.

[0699] **실시예**

[0700] 다음 실시예는 단지 예시의 목적으로만 제공되며, 본원에서 제공되는 청구항의 범위를 제한하지 않는다.

[0701] 상기 및 본 발명의 설명 전체에서 사용되는 바와 같이, 달리 표시되지 않는 한, 다음 약어는 다음 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

[0702] acac 아세틸아세톤

[0703] ACN 또는 MeCN 아세토 니트릴

[0704] AcOH 아세트산

[0705] Ac 아세틸

[0706] BINAP 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프탈렌

[0707] Bn 벤질

[0708] BOC 또는 Boc tert-부틸 카르바메이트

[0709] i-Bu 이소부틸

[0710] t-Bu tert-부틸

[0711] Cy 사이클로헥실

[0712] CDI 1,1-카르보닐디이미다졸

[0713] DBA 또는 dba 디벤질리덴아세톤

[0714] DCE 디클로로에탄($ClCH_2CH_2Cl$)

[0715] DCM 디클로로메탄(CH_2Cl_2)

[0716] DIBAL-H 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0717] DIPEA 또는 DIEA 디이소프로필에틸아민

[0718] DMAP 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘

[0719] DME 1,2-디메톡시에탄

[0720] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0721] DMA N,N-디메틸아세트아미드

[0722] DMPU N,N'-디메틸프로필렌우레아

[0723] DMSO 디메틸설폭사이드

[0724] Dppf 또는 dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0725] EDC 또는 EDCI N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드

[0726] EEDQ 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디하이드로퀴놀린

[0727] eq 당량

[0728] Et 에틸

[0729] Et_2O 디에틸 에테르

[0730] EtOH 에탄올

[0731] EtOAc 에틸 아세테이트

[0732] HATU 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트

[0733] HMPA 헥사메틸포스포르아미드

[0734] HOBt 1-하이드록시벤조트리아졸

[0735] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0736] IBX 2-요오독시벤조산

[0737] KHMDS 칼륨 비스(트리메틸실릴)아미드

[0738] NaHMDS 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드

[0739] LiHMDS 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

[0740] LAH 리튬 알루미늄 무수물

[0741] LCMS 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법

[0742] 2-MeTHF 2-메틸테트라하이드로푸란

[0743] Me 메틸

[0744] MeOH 메탄올

[0745] MS 질량 분광분석법

[0746] Ms 메실

[0747] MTBE 메틸 tert-부틸 에테르

[0748] NBS N-브로모석신이미드

[0749] NMM N-메틸-모르폴린

[0750] NMP N-메틸-피롤리딘-2-온

[0751] NMR 핵 자기 공명

[0752] OTf 트리플루오로메탄설포네이트

[0753] PCC 피리디늄 클로로크로메이트

[0754] PE 석유 에테르

[0755] Ph 페닐

[0756] PPTS 피리듐 p-톨루엔설포네이트

[0757] iPr/i-Pr 이소-프로필

[0758] RP-HPLC 역상 고압 액체 크로마토그래피

[0759] rt 실온

[0760] TBS tert-부틸디메틸실릴

[0761] TBAF 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드

[0762] TBAI 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드

[0763] TEA 트리에틸아민

[0764] TFA 트리플루오로아세트산

[0765] THF 테트라하이드로푸란

[0766] TLC 박층 크로마토그래피

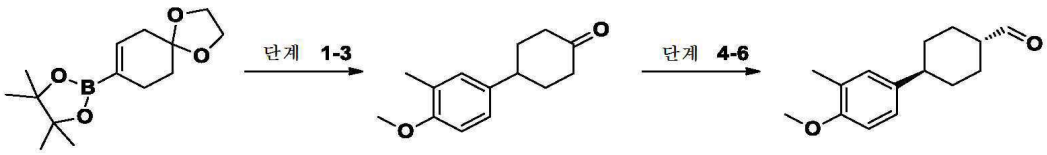
[0767] TMEDA N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민

[0768] TMS 트리메틸실릴

[0769] TsOH/p-TsOH p-톨루엔설폰산

[0770] **중간체 1**

[0771] **트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르브알데하이드**

[0772] 

[0773] **단계 1: 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔**

[0774] 1,4-디옥사-스피로[4,5]데크-7-엔-8-보론산 피나콜 에스테르(25.0 g, 93.9 mmol), 4-요오도-2-메틸아니솔(28.0 g, 113 mmol), Pd(dppf)Cl_2(1.38 g, 1.89 mmol), 디옥산(470 mL) 및 1 M Na_2CO_3(282 mL, 282 mmol)의 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 50℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각하였다. 혼합물을 EtOAc(500 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(2x500 mL)로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc(200 mL)로 역추출하였다. EtOAc 추출물을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔(19.9 g, 81%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21-7.16 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.77 (t, 2H); LCMS: 261.1 $[M+H]^+$.

[0775] **단계 2: 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸**

[0776] 탄소 상의 팔라듐(10 중량%, 8.08 g, 7.59 mmol)을 N_2 하에 실온에서 EtOAc(300 mL) 중의 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔(19.8 g, 76.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. N_2 유입구를 H_2의 풍선으로 대체하였다. 반응물을 4.5시간 동안 교반하고, EtOAc로 셀라이트를 통해 여과한 다음, 농축하여 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(18.2 g; 13% 케톤 함유)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.00-6.95 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.67-1.55 (m, 4H); LCMS: 263.1 $[M+H]^+$.

[0777] **단계 3: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥사논**

[0778] N_2 하에 실온에서 톨루엔(60 mL) 중의 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로 [4.5]데칸(18.2 g)의 용액에

포름산(96%, 14 mL, 356 mmol)을 첨가한 후, H_2O(2.20 mL, 122 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 120℃에서 가열하고, 실온으로 냉각한 다음에, H_2O(200 mL) 및 톨루엔(200 mL)에 부었다. 톨루엔 층을 세척하였다(200 mL H_2O, 이어서 200 mL 포화 $NaHCO_3$). 수성 층을 톨루엔(100 mL)으로 역추출하였다. 합한 톨루엔 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥사논(15.5 g, 2단계에 걸쳐 88%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.08-7.03 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H); LCMS: 219.0 $[M+H]^+$.

[0779] **단계 4: 1-메톡시-4-(4-(메톡시메틸렌)사이클로헥실)-2-메틸벤젠**

[0780] N_2 하에서 (메톡시메틸)트리페닐 포스포늄 클로라이드(35.74 g, 104.3 mmol) 및 THF(260 mL)의 혼합물을 얼음/염수 조에서 -2.2℃로 냉각하였다. 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(THF 중의 2 M, 50 mL, 100 mmol)을 THF(5 mL)로 헹구면서 첨가 깔때기를 통해 12분에 걸쳐 적가하였다(내부 온도 ≤ 0.6℃). 반응물을 30분 동안 교반한 다음, 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥사논(14.5 g, 66.6 mmol)을 5분에 걸쳐 소량씩 첨가하였다(7.3℃로 발열). 잔류 사이클로헥사논을 THF(20 mL)를 사용하여 반응물 내로 헹구었다. 반응물을 0℃에서 25분 동안 교반한 다음, H_2O(400 mL) 및 톨루엔(400 mL)에 부었다. 톨루엔 층을 세척하고(400 mL H_2O), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 1-메톡시-4-(4-(메톡시메틸렌)사이클로헥실)-2-메틸벤젠(15.6 g, 95%)을 연한 금색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.99-6.94 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H); LCMS: 247.1 $[M+H]^+$.

[0781] **단계 5: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르브알데하이드**

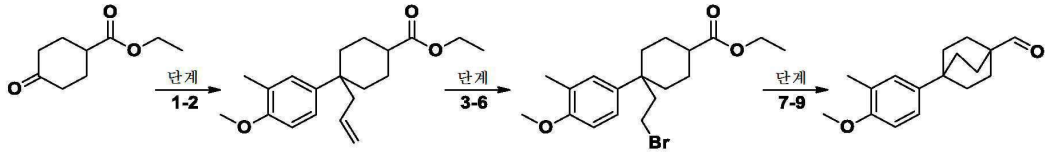
[0782] 포름산(96%, 12.5 mL, 331 mmol) 및 물(2.5 mL, 139 mmol)을 N_2 하에서 톨루엔(130 mL) 중의 1-메톡시-4-(4-(메톡시메틸렌)사이클로헥실)-2-메틸벤젠(16.05 g, 65.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 120℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 다음, 350 mL EtOAc 및 350 mL H_2O에 부었다. 유기 층을 350 mL H_2O로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르브알데하이드(15.05 g)를 입체이성질체의 1:1 혼합물로서 수득하였다.

[0783] **단계 6: 트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르브알데하이드**

[0784] 수성 수산화나트륨(3.2 M, 31 mL, 99 mmol)을 단계 5로부터의 조질 혼합물(14.68 g, 63.19 mmol), 톨루엔(60 mL) 및 에탄올(250 mL)에 실온에서 첨가하였다. 반응물을 5.5시간 동안 교반하고(NMR에 의해 평형을 모니터링함), 350 mL H_2O 및 350 mL EtOAc에 부었다. 유기 층을 350 mL H_2O로 세척하고, 수성 층을 150 mL EtOAc로 역추출하였다. 추출물을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-5% EtOAc)에 의해 정제하여 트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르브알데하이드(10.17 g, 69%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 2H); LCMS: 233.0 $[M+H]^+$.

[0785] **중간체 2**

[0786] **4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0787] 

[0788] **단계 1: 에틸 4-하이드록시-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트**

[0789] n-부틸리튬(헥산 중의 2.5 M, 60 mL, 150.0 mmol)을 -78℃에서 THF(300 mL) 중의 4-브로모-1-메톡시-2-메틸벤젠(27.78 g, 138.2 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, -78℃에서 에틸 4-옥소사이클로헥산카르복실레이트(22.34 g, 131.3 mmol) 및 THF(300 mL)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl(600 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(2x600 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 세척하고(400 mL 물, 이어서 400 mL 염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 에틸 4-하이드록시-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(18.9 g, 45%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.11-7.26 (m, 2H), 6.75-6.84 (m, 1H), 4.59-4.64 (m, 1H), 3.98-4.11 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.25-2.39 (m, 1H), 2.07-2.13 (s, 3H), 1.77-1.93 (m, 3H), 1.42-1.75 (m, 5H), 1.11-1.23 (m, 3H); LCMS: 275.2 $[M-OH]^+$.

[0790] **단계 2: 에틸 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트**

[0791] 삼불화붕소 디에틸 에테레이트(24.85 g, 84.03 mmol)를 -78℃에서 에틸 4-하이드록시-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(18.90 g, 64.64 mmol), 알릴트리메틸실란(11.82 g, 103.42 mmol) 및 CH_2Cl_2(400 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, 염수(200 mL) 및 CH_2Cl_2(200 mL)에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 세척하고(2x200 mL의 포화 $NaHCO_3$, 이어서 200 mL의 염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 조질 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 에틸 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(15 g, 71%)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.00-7.10 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.26-5.50 (m, 1H), 4.81-4.98 (m, 2H), 4.15 (q, 0.5H), 4.03 (q, 1.5H), 3.81 (s, 3H), 2.26-2.42 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (d, 1.5H), 1.98 (d, 0.5H), 1.75-1.88 (m, 2.5H), 1.60-1.72 (m, 0.5H), 1.33-1.55 (m, 3H), 1.27 (t, 0.8H), 1.18 (t, 2.2H); LCMS: 339.3 $[M+Na]^+$.

[0792] **단계 3: 에틸 4-(2,3-디하이드록시프로필)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트**

[0793] 사산화오스뮴(tert-부탄올 중의 0.1 M, 7.6 mL, 0.76 mmol)을 0℃에서 에틸 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(4.81 g, 15.2 mmol), 4-메틸모르폴린 N-옥사이드(2.67 g, 22.8 mmol), CH_3CN(100 mL) 및 H_2O(25 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 포화 Na_2SO_3(50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 농축하고, 물(80 mL)에 용해시킨 다음, EtOAc(2x100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/1)에 의해 정제하여 에틸 4-(2,3-디하이드록시프로필)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(5.23 g, 94%)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.05-7.16 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 4.06-4.17 (m, 0.5H), 3.95-4.05 (m, 1.5H), 3.80 (s, 3H), 3.48-3.66 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (t, 3H), 1.32-1.68 (m, 7H), 1.24 (td, 0.8H), 1.17 (t, 2.2H); LCMS: 373.3 $[M+Na]^+$.

[0794] **단계 4: 에틸 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4-(2-옥소에틸)사이클로헥산카르복실레이트**

[0795] 과요오드산나트륨(3.83 g, 17.90 mmol)을 0℃에서 에틸 4-(2,3-디하이드록시프로필)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(5.23 g, 14.9 mmol), THF(70 mL) 및 H_2O(35 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 물(50 mL)에 첨가하고, EtOAc(2x100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 세척하고(80 mL의 물, 이어서 80 mL의 염수), 건조시키고(NA_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 에틸 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4-(2-옥소에틸)사이클로헥산카르복실레이트(3.95 g, 82%)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.28-9.42 (m, 1H), 7.07-7.19 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.15 (q, 0.5H), 4.04 (q, 1.5H), 3.82 (s, 3H), 2.41-2.52 (m, 3H), 2.33 (s,

1H), 2.21 (s, 3H), 1.75-1.92 (m, 3H), 1.46-1.63 (m, 4H), 1.23-1.31 (t, 0.5H), 1.19 (t, 2.5H); LCMS: 341.3 $[M+Na]^+$.

[0796] **단계 5: 에틸 4-(2-하이드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트**

[0797] 수소화붕소나트륨(704 mg, 18.6 mmol)을 0℃에서 에틸 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4-(2-옥소에틸)사이클로헥산카르복실레이트(3.95 g, 12.41 mmol) 및 THF(100 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, 물(100 mL)로 희석하였다. 유기 용매를 감압 하에 제거하고, 수성 층을 CH_2Cl_2(2x300 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 에틸 4-(2-하이드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(3.11 g, 67%)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96-7.04 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 4.03-4.12 (q, 0.4H), 3.97 (q, 1.6H), 3.74 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 2H), 2.19-2.39 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.28-1.50 (m, 4H), 1.17-1.24 (t, 1H), 1.12 (t, 2H); LCMS: 343.2 $[M+Na]^+$.

[0798] **단계 6: 에틸 4-(2-브로모에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트**

[0799] 트리페닐포스핀(4.60 g, 17.54 mmol) 및 CH_2Cl_2(20 mL)의 용액을 0℃에서 에틸 4-(2-하이드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(2.81 g, 8.77 mmol), CBr_4(4.36 g, 13.16 mmol) 및 CH_2Cl_2(40 mL)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반한 다음, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 에틸 4-(2-브로모에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(2.62 g, 77%)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.96-7.08 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.15 (q, 0.3H), 4.03 (q, 1.7H), 3.81 (s, 3H), 2.91-3.06 (m, 2H), 2.24-2.41 (m, 3H), 2.15-2.24 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.34-1.53 (m, 4H), 1.27 (t, 1H), 1.18 (t, 2H); LCMS: 405.1 $[M+Na]^+$.

[0800] **단계 7: 에틸 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트**

[0801] 리튬 디이소프로필아미드(THF 중의 2 M, 4.8 mL, 9.60 mmol)를 -78℃에서 에틸 4-(2-브로모에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르복실레이트(1.81 g, 4.72 mmol), HMPA(4.23 g, 23.61 mmol) 및 THF(90 mL)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하고, 포화 NH_4Cl(90 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(2x150 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고(100 mL의 H_2O, 이어서 100 mL의 염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 30/1)에 의해 정제하여 에틸 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(1.17 g, 82%) 노란색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.98-7.05 (m, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.05 (q, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.70-1.87 (m, 12H), 1.18 (t, 3H); LCMS: 303.3 $[M+H]^+$.

[0802] **단계 8: (4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올**

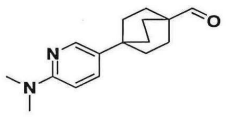
[0803] 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중의 1 M, 14 mL, 14.0 mmol)를 -78℃에서 에틸 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(1.64 g, 5.42 mmol) 및 CH_2Cl_2(100 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 얼음 H_2O(80 mL)에 첨가하였다. pH를 1 N HCl을 사용하여 조정(pH = 6)하고, 혼합물을 여과하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2(2x200 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 세척하고(100 mL의 물, 이어서 100 mL의 염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 (4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올(1.22 g, 82%)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.99-7.07 (m, 2H), 6.64-6.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.69-1.81 (m, 6H), 1.40-1.50 (m, 6H); LCMS: 261.2 $[M+H]^+$.

[0804] **단계 9: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0805] 피리디늄 클로로크로메이트(1.03 g, 4.78 mmol)를 (4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올(621 mg, 2.39 mmol), SiO_2(1.93 g, 32.19 mmol) 및 CH_2Cl_2(120 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 중성 알루미나 플러그를 통해 여과한 다음, 농축하여 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드(601 mg, 93%)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.48-9.56 (s, 1H), 7.06-7.11 (m, 2H), 6.72-6.78 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 6H), 1.71-1.80 (m, 6H); LCMS: 259.3 $[M+H]^+$.

[0806] 하기 중간체는 중간체 2에 대해 기재된 절차에 따라 5-브로모-N,N-디메틸피리딘-2-아민으로부터 합성되었다.

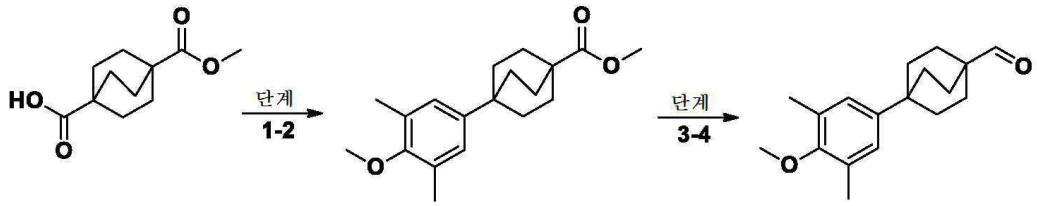
[0807]

Int	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.01		*트랜스*-4-(6-(디메틸아미노)피리딘 e-3-일)사이클로헥산카르브알데하이드	259.2

[0808] 대체 조건: 단계 2: 0℃, 밤새; 단계 3: $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$; 단계 7: -78℃, 1 h, 이어서 rt, 밤새; 단계 9: 옥살릴 클로라이드, DMSO, Et_3N, -78℃.

[0809] **중간체 3**

[0810] **4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0811] 

[0812] **단계 1: 1-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일) 4-메틸 비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실레이트**

[0813] N,N-디이소프로필카르보디이미드(17.98 g, 142.5 mmol)를 N_2 하에 실온에서 4-(메톡시카르보닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산(25 g, 117.8 mmol), 2-하이드록시이소인돌린-1,3-디온(19.22 g, 117.8 mmol), DMAP(4.32 g, 35.3 mmol) 및 CH_2Cl_2(500 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, H_2O(300 mLx2)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 후, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc: 10/1 - 2/1)에 의해 정제하여 1-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일) 4-메틸 비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실레이트(23 g)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 6H), 1.93-1.87 (m, 6H); LCMS: 358.1 [M+H]+.

[0814] **단계 2a: (4-메톡시-3,5-디메틸페닐)마그네슘 리튬 브로마이드 클로라이드**

[0815] 이중 매니폴드에 연결된, 오븐에서 건조된 250 mL의 2구 플라스크 내에 마그네슘(2.37 g, 97.6 mmol) 및 건조 LiCl(4.14 g, 97.6 mmol)을 칭량하여 넣었다. 플라스크를 밀봉하고, 배기하고, N_2로 다시 채웠다(3회). 테트라하이드로푸란(70 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, DIBAL-H(톨루엔 중의 1 M, 1.30 mL)를 실온에서 적가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하고, 0℃로 냉각한 다음, 5-브로모-2-메톡시-1,3-디메틸벤젠(14 g, 65.09 mmol) 및 THF(70 mL)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하여 THF(~140 mL) 중의 회색 용액으로서 (4-메톡시-3,5-디메틸페닐)마그네슘 리튬 브로마이드 클로라이드를 수득하였다.

[0816] **단계 2b: 비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)아연**

[0817] 염화아연(II)(1 M THF, 39 mL)을 실온에서 (4-메톡시-3,5-디메틸페닐)마그네슘 리튬 브로마이드 클로라이드 THF

용액(~140 mL)에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하여 THF(~180 mL) 중의 회색 용액으로서 비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)아연을 수득하였다.

[0818] **단계 2c: 메틸 4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트**

[0819] 비스(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)아연 THF 용액(~180 mL)을 실온에서 1-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일) 4-메틸 비사이클로[2.2.2]옥탄-1,4-디카르복실레이트(4.9 g, 13.71 mmol), 2-메틸-6-(6-메틸-2-피리딜)피리딘(1.52 g, 8.23 mmol), $Ni(acac)_2$(1.76 g, 6.86 mmol) 및 DMF(50 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축하여 유기 용매를 제거한 다음, EtOAc(500 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물(200 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50/1)에 의해 정제하여 메틸 4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(2.3 g)(흰색 고체)를 수득하였다. LCMS: 303.2 $[M+H]^+$.

[0820] **단계 3: (4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올**

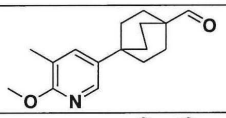
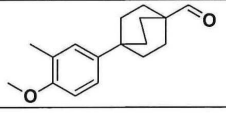
[0821] DIBAL-H(톨루엔 중의 1 M, 34 mL)를 -78℃에서 메틸 4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트(3.4 g, 11.24 mmol) 및 CH_2Cl_2(30 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 밤새 교반하고, 포화 타르타르산칼륨나트륨 용액(100 mL)에 붓고, CH_2Cl_2(100 mL)로 희석하고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2(50 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 (4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올(2.3 g, 74%)을 흑색 갈색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 6.95 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.84-1.80 (m, 6H), 1.56-1.52 (m, 6H); LCMS: 275.2 $[M+H]^+$.

[0822] **단계 4: 4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0823] 피리디늄 클로로크로메이트(3.61 g, 16.76 mmol) 및 SiO_2(6.80 g, 113.16 mmol)를 실온에서 (4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-메탄올(2.3 g, 8.38 mmol) 및 CH_2Cl_2(20 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 중성 알루미나 플러그를 통해 여과하였다. 여액을 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드(1.9 g, 74% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.46 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.78-1.74 (m, 6H), 1.69-1.64 (m, 6H); LCMS: 273.1 $[M+H]^+$.

[0824] 하기 중간체는 중간체 3에 대해 설명된 절차에 따라 중간체 3(단계 1) 및 적절한 출발 물질로부터 합성되었다.

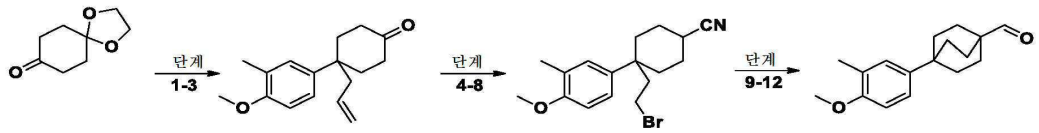
[0825]

Int	구조	명칭	$[M+H]^+$
3.01[1,2]		4-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)비사이클로[2.2.2]옥탄 e-1-카르브알데하이드	260.1
2[3]		4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄 e-1-카르브알데하이드	259.3

[0826] 대체 조건: [1]단계 2c에서 직접 사용된 단계 2a로부터의 그리냐르(Grignard)(단계 2b 없음). 단계 2c: [2]$Fe(acac)_3$ (카르복실레이트에 대한 1당량), 리간드 없음, DMPU, THF, rt, 밤새; [3]$Ni(acac)_2$ (카르복실레이트에 대한 1당량), 6,6'-디메틸-2,2'-디피리딜 (카르복실레이트에 대한 1.3 당량), DMF, 0-35℃, 16시간.

[0827] **중간체 2**

[0828] **4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0829] 

[0830] **단계 1: 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올**

[0831] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: n-BuLi(762 mL, 1.90 mol, n-헥산 중의 2.5 M)를 N_2 하에 -60℃에서 4-브로모-1-메톡시-2-메틸벤젠(333 g, 1.66 mol) 및 건조 THF(2 L)의 용액에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-온(284.53 g, 1.82 mol) 및 건조 THF(1 L)의 용액을 45분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -60℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 3개의 배치를 포화 수성 NH_4Cl(3 L)에 부었다. 이 혼합물을 EtOAc(5 L x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(5 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, n-헥산(1.2 L)에서 실온에서 밤새 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 차가운 n-헥산(200 mL x 2)으로 세척한 다음, 진공 하에서 건조시켜 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(1100 g, 82%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.20 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.02-3.87 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 4H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 1H).

[0832] **단계 2: 8-알릴-8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸**

[0833] 4개의 배치를 병렬로 실행하였다: $BF_3 \cdot Et_2O$(376.95 g, 2.65 mol)를 N_2 하에 -65℃에서 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸-8-올(275 g, 0.99 mol), 알릴트리메틸실란(180.62 g, 1.58 mol) 및 건조 DCM(3 L)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 -65℃에서 교반한 후, 4개의 배치를 조심스럽게 포화 수성 $NaHCO_3$(10 L)에 부었다. 이 혼합물을 DCM(5 L x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(5 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 8-알릴-8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(1350 g)을 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.17-7.01 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 1H), 5.53-5.37 (m, 1H), 5.01-4.85 (m, 2H), 3.99-3.87 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.70-1.52 (m, 3H).

[0834] **단계 3: 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥사논**

[0835] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: 물(450 mL), 이어서 포름산(285.95 g, 5.95 mol)을 실온에서 8-알릴-8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(450 g) 및 THF(1.8 L)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시키고, 실온으로 냉각한 다음, 3개의 배치를 포화 수성 $NaHCO_3$(3 L)에 부었다. 이 혼합물을 EA(3 L x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(3 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 1/0-50/1)에 의해 정제하여 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥사논(800 g, 2단계에 걸쳐 69.3%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.16-7.06 (m, 2H), 6.80-6.73 (m, 1H), 5.48-5.30 (m, 1H), 4.96-4.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.32-2.05 (m, 9H), 1.89-1.77 (m, 2H).

[0836] **단계 4: 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴**

[0837] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: t-BuOK(299.69 g, 2.67 mol)를 0℃에서 N_2 하에서 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥사논(230 g, 890.25 mmol), Tos-MIC(260.72 g, 1.34 mol) 및 DME(2 L)의 용액에 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다(내부 온도 5℃ 미만으로 유지). 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 3개의 배치를 포화 수성 NH_4Cl(5 L)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(5 L x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(5 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔(석유 에테르/EtOAc = 1/0-50/1) 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴(508 g, 70.6%)을 황색 오

일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.13-6.99 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 1H), 5.51-5.31 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.58-2.48 (m, 1H), 2.38-2.02 (m, 7H), 1.98-1.79 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 3H), 1.54-1.40 (m, 1H).

[0838] **단계 5: 4-(2,3-디하이드록시프로필)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴**

[0839] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: NMO(242.66 g, 2.07 mol), 이어서 $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$(7.63 g, 20.71 mmol)를 0℃에서 4-알릴-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴(186 g, 690.47 mmol), 아세톤(2 L) 및 H_2O(250 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 3개의 배치를 포화 수성 Na_2SO_3(4 L)에 붓고, 혼합물을 EtOAc(3 L x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(3 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 상에서 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1-1/2)에 의해 정제하여 4-(2,3-디하이드록시프로필)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴(600 g, 95.4%)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-7.01 (m, 2H), 6.87-6.74 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.35-3.17 (m, 2H), 2.60-2.45 (m, 1H), 2.41-2.11 (m, 5H), 2.01-1.81 (m, 4H), 1.79-1.38 (m, 6H).

[0840] **단계 6: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4-(2-옥소에틸)사이클로헥산카르보니트릴**

[0841] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: $NaIO_4$(169.20 g, 791.05 mmol)를 0℃에서 4-(2,3-디하이드록시프로필)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴(200 g, 659.21 mmol),THF(2 L), 및 H_2O(1 L)의 용액에 30분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다(내부 온도 5℃ 미만으로 유지). 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 3개의 배치를 물(2 L)에 부었다. 혼합물을 EtOAc(2 L x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(2 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4-(2-옥소에틸)사이클로헥산카르보니트릴(510 g)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.43-9.22 (m, 1H), 7.20-6.99 (m, 2H), 6.87-6.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.63-2.48 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 4H), 2.02-1.71 (m, 5H), 1.71-1.57 (m, 2H).

[0842] **단계 7: 4-(2-하이드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴**

[0843] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: $NaBH_4$(35.55 g, 939.73 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)-4-(2-옥소에틸)사이클로헥산카르보니트릴(170 g) 및 THF(1.7 L)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 3개의 배치를 빙냉수(3 L)에 부었다. 이 혼합물을 EtOAc(1.5 L x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(2 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-(2-하이드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴(495 g)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.18-6.97 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 3H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.71-2.69 (m, 0.5H), 2.60-2.48 (m, 0.5H), 2.37-2.35 (m, 0.5H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.14-2.12 (m, 0.5H), 1.96-1.79 (m, 5H), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 1H).

[0844] **단계 8: 4-(2-브로모에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴**

[0845] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: PPh_3(316.62 g, 1.21 mol) 및 DCM(1 L)의 용액을 0℃에서 N_2 하에 4-(2-하이드록시에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)사이클로헥산카르보니트릴(165 g), CBr_4(300.24 g, 905.37 mmol) 및 DCM(1.5 L)의 용액에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 다른 2개의 배치와 합하고, 농축하였다. 조질 생성물을 MTBE(5 L)에서 실온에서 밤새 분쇄하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 케이크를 MTBE(500 mL x 2)로 세척하고, 여액을 농축한 다음, 실리카겔에 대한 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 30/1)에 의해 정제하여 4-(2-브로모에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카르보니트릴(530 g, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.11-6.96 (m, 2H), 6.86-6.73 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 3H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 0.5H), 2.62-2.50 (m, 0.5H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 3H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.99-1.79 (m, 3H), 1.77-1.45 (m, 3H).

[0846] **단계 9: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴**

[0847] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: LDA(420 mL, 840 mmol, THF 중의 2 M)를 -78℃에서 N_2 하에 4-(2-브로모에틸)-4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)사이클로헥산카르보니트릴(143 g, 425.26 mmol), HMPA(381.03 g, 2.13 mol) 및 THF(1430 mL)의 용액에 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -65℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 3개의 배치를 포화 수성 NH_4Cl(5 L)에 부었다. 이 혼합물을 EtOAc(3 L x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 물(3 L)로 세척한 후, 염수(3 L)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, EA:헥산(1:30, 775 mL)에서 실온에서 밤새 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA:헥산(1:30, 150 mL)으로 세척하고 진공 하에 건조시켜 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴(240 g, 73%)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.13-6.98 (m, 2H), 6.83-6.73 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.12-1.98 (m, 6H), 1.94-1.80 (m, 6H).

[0848] **단계 10: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0849] 3개의 배치를 병렬로 실행하였다: DIBAL-H(1 M PhMe, 830 mL, 830 mmol)를 -78℃에서 N_2 하에 DCM(1 L) 중의 4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴(106 g, 415.11 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -65℃에서 교반한 후, 3개의 배치를 포화 수성 NaK 타르트레이트(3 L)에 붓고, DCM(1.5 L)으로 희석하였다. 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(2 L x 2)으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(3L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드(336 g)를 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.50-9.43 (m, 1H), 7.11-7.00 (m, 2H), 6.83-6.79 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 3H), 2.18-2.02 (m, 3H), 1.82-1.72 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H).

[0850] **단계 11: 칼륨-하이드록시(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄설포네이트**

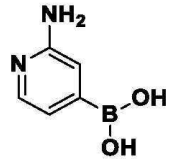
[0851] 6개의 배치를 병렬로 실행하였다: 수성 메타중아황산칼륨(2 M, 54 mL, 108 mmol)을 45℃에서 THF(300 mL) 중의 4-(4-메톡시-3-메틸-페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드(56 g)의 용액에 10분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 3.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 6개의 배치를 여과하고, 필터 케이크를 PE(400 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 칼륨-하이드록시(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄설포네이트(381 g, 2단계에 걸쳐 81%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) 7.12-6.97 (m, 2H), 6.88-6.71 (m, 1H), 4.51 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (d, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.88-1.56 (m, 12H).

[0852] **단계 12: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드**

[0853] 6개의 배치를 병렬로 실행하였다: 포화 수성 Na_2CO_3(300 mL)를 실온에서 N_2 하에 칼륨-하이드록시(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄설포네이트(63.5 g, 167.76 mmol) 및 DCM(300 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 6개의 배치를 DCM(1500 mL)과 H_2O(1500 mL)의 혼합물에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 상을 DCM(1500 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(2 L)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데하이드(240.3 g, 92%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.52-9.41 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.84-7.80 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 6H), 1.71-1.56 (m, 6H); LCMS: 259.1 $[M+H]^+$.

[0854] **중간체 4**

[0855] (2-아미노피리딘-4-일)보론산

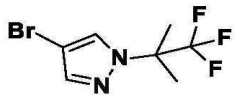


[0856]

[0857] 아세트산칼륨(47.93 g, 488.4 mmol), $Pd(OAc)_2$(1.04 g, 4.62 mmol) 및 2-(디사이클로헥실포스피노)비페닐(3.34 g, 9.54 mmol)을 실온에서 4-브로모피리딘-2-아민(50 g, 289 mmol), 비스(피나콜라토)디보론(110.1 g, 433.5 mmol) 및 디옥산(1000 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 100℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각한 다음, 물(1000 mL)에 부어 수성 현탁액을 얻었다. 이 현탁액을 EtOAc(500 mL x 3)로 세척하고, 여과하였다. 필터 케이크를 H_2O(100 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 (2-아미노피리딘-4-일)보론산(25 g, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.57 (d, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.01 (d, 1H); LCMS: 139.0 $[M+H]^+$.

[0858] 중간체 5

[0859] 4-(1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민

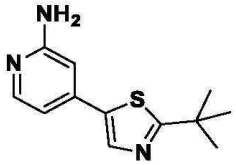


[0860]

[0861] (1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)히드라진 하이드로클로라이드(27 g, 151.19 mmol), 2-브로모말론알데하이드(27.4 g, 181.43 mmol) 및 HOAc(400 mL)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M NaOH(~400 mL)를 사용하여 pH=7로 조정한 다음, EtOAc(300 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1→20/1)에 의해 정제하여 4-브로모-1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1H-피라졸(18 g, 46%)을 노란색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 1.81 (s, 6H); LCMS: 257.0 $[M+H]^+$.

[0862] 중간체 6

[0863] 4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-아민



[0864]

[0865] 단계 1: 2-(tert-부틸)티아졸

[0866] 2-브로모-1,1-디메톡시에탄(45.06 g, 266.6 mmol)을 실온에서 2,2-디메틸프로판티오아미드(25.0 g, 213 mmol), pTsOH(4.59 g, 26.6 mmol) 및 AcOH(50 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 120℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(100 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(50 mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 2-(tert-부틸)티아졸(30 g)을 황색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 1.48 (s, 9H); LCMS: 142.0 $[M+H]^+$.

[0867] 단계 2: 5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸

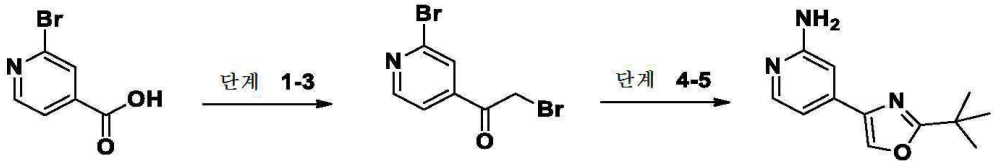
[0868] N-브로모석신이미드(75.61 g, 424.8 mmol)를 0℃에서 2-(tert-부틸)티아졸(30 g, 212.4 mmol) 및 $CHCl_3$(300 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc(100 mL)로 희석한 다음, 포화 $NaHCO_3$(30 mL x 3)로 세척하였다. 유기 층을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 후, 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트: 10/3→2/1)에 의해 정제하여 5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸(30 g, 64%)을 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (s, 1H), 1.43 (s, 9H); LCMS: 220.2 $[M+H]^+$.

[0869] **단계 3: 4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-아민**

[0870] $Pd(dppf)Cl_2$(5.32 g, 7.27 mmol)를 실온에서 N_2 하에 5-브로모-2-(tert-부틸)티아졸(16 g, 72.68 mmol), Cs_2CO_3(71.05 g, 218.05 mmol), 중간체 4(15.04 g, 109.03 mmol), 디옥산(40 mL) 및 H_2O(10 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 80에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(100 mL)에 부은 후, 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/3→1/1)에 의해 정제하여 4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-아민(8.1 g, 48%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS: 234.1 $[M+H]^+$.

[0871] **중간체 7**

[0872] **4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-아민**

[0873] 

[0874] **단계 1: 2-브로모-N-메톡시-N-메틸이소니코틴아미드**

[0875] CH_2Cl_2(500 mL) 중의 2-브로모피리딘-4-카르복실산(50 g, 247.52 mmol) 및 CDI(42.14 g, 259.9 mmol)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. N-메톡시메탄아민 하이드로클로라이드(48.29 g, 495.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 얼음 H_2O(1000 mL)에 붓고, EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$(200 mL) 및 염수(300 mL)로 세척한 다음, 농축하여 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-피리딘-4-카르복사미드(60 g, 조질)를 갈색 기름으로서 수득하였다.

[0876] **단계 2: 1-(2-브로모피리딘-4-일)에타논**

[0877] 메틸마그네슘 브로마이드 용액(에테르 중의 3 M, 204 mL)을 40℃에서 THF(500 mL) 중의 2-브로모-N-메톡시-N-메틸-피리딘-4-카르복사미드(60 g, 조질)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 수성 NH_4Cl(300 mL)에 붓고, EA(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축한 다음, 분쇄(PE, 200 mL)하여 1-(2-브로모-4-피리딜)에타논(40 g, 2단계에 걸쳐 81%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 2.62 (s, 3H).

[0878] **단계 3: 2-브로모-1-(2-브로모피리딘-4-일)에타논**

[0879] 브롬(12.4 mL, 240 mmol)을 실온에서 1-(2-브로모피리딘-4-일)에타논(30 g, 149.98 mmol) 및 HBr(400 mL, AcOH 중의 30%)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, MTBE(1000 mL)에 부은 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 물(300 mL) 및 EtOAc(300 mL)에 부었다. 혼합물을 포화 $NaHCO_3$을 사용하여 pH=8로 조정하고,

EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 분쇄(MTBE, 150 mL)에 의해 정제하여 2-브로모-1-(2-브로모피리딘-4-일)에타논(36 g, 86%)을 노란색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 4.38 (s, 2H); LCMS: 278.0 $[M+H]^+$.

[0880] **단계 4: 4-(2-브로모피리딘-4-일)-2-(tert-부틸)옥사졸**

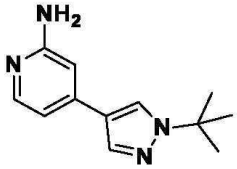
[0881] 실온에서 2-브로모-1-(2-브로모피리딘-4-일)에타논(15 g, 53.8 mmol), 피발아미드(7.07 g, 69.9 mmol) 및 EtOAc(400 mL)의 혼합물에 은 트리플루오로메탄설포네이트(27.63 g, 107.6 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 22시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 다음, H_2O(100 mL)에 부었다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(100 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 합하여 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1→20/1)에 의해 정제하여 4-(2-브로모피리딘-4-일)-2-(tert-부틸)옥사졸(12.5 g, 85%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 1.44 (s, 9H); LCMS: 281.1 $[M+H]^+$.

[0882] **단계 5: 4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-아민**

[0883] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M, 56.8 mL, 56.8 mmol)를 실온에서 N_2 하에 4-(2-브로모피리딘-4-일)-2-(tert-부틸)옥사졸(14.5 g, 51.6 mmol), XPhos(2.46 g, 5.2 mmol), $Pd_2(dba)_3$(2.36 g, 2.58 mmol) 및 디옥산(400 mL)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 100℃에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각하고, H_2O(500 mL)에 부은 다음, EtOAc(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축하였다. 조질 물질을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1→0/1)에 의해 정제하여 불순한 물질을 수득하고, 이를 PE/EA=5:1(30 mL)로 분쇄하고, 여과한 다음, 건조시켜 4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-아민(7.15 g, 63%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.99 (s, 2H), 1.35 (s, 9H); LCMS: 218.1 $[M+H]^+$.

[0884] **중간체 8**

[0885] **4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**

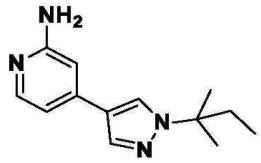


[0886]

[0887] 2-메틸테트라하이드로푸란(10 mL), $Pd(dppf)Cl_2$, 이어서 수성 K_2CO_3(3 M, 10 mL, 30 mmol)를 40 mL 바이알 내의 4-브로모피리딘-2-아민(1.87 g, 10.8 mmol) 및 1-(tert-부틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(2.50 g, 10.0 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 50℃에서 21시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 포화 수성 NaK 타르트레이트(25 mL)로 세척한 후, 염수(25 mL)로 세척하였다. 수성 층을 2-메틸테트라하이드로푸란(25 mL)으로 역추출하였다. 유기물을 합하여 건조시키고($MgSO_4$), 여과하고, 농축한 다음, 진공 하에서 1시간 동안 건조시켰다. 조질 물질 및 MTBE(25 mL)의 현탁액을 2시간 동안 환류시키고, 밤새 실온으로 냉각한 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 MTBE(2 x 3 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켜 4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민(1.15 g, 53%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.27 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 1.54 (s, 9H); LCMS: 217.1 $[M+H]^+$.

[0888] **중간체 9**

[0889] **4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**



[0890]

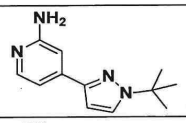
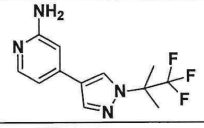
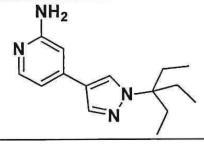
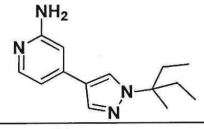
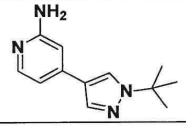
[0891] **단계 1: 4-브로모-1-(tert-펜틸)-1H-피라졸**

[0892] 진한 황산(3.9 mL, 74.8 mmol)을 실온에서 4-브로모-1H-피라졸(10 g, 68.04 mmol) 및 2-메틸부탄-2-올(74 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 가열하고, 농축하고, H_2O(20 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0→200/1)에 의해 정제하여 4-브로모-1-(tert-펜틸)-1H-피라졸(5.3 g, 35%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 0.70 (t, 3H).

[0893] **단계 2: 4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**

[0894] $Pd(dppf)Cl_2$(1.45 g, 1.98 mmol)을 실온에서 N_2 하에 4-브로모-1-(tert-펜틸)-1H-피라졸(8.6 g, 39.61 mmol), 중간체 4(6.56 g, 47.53 mmol), K_2CO_3(10.95 g, 79.22 mmol), 디옥산(90 mL) 및 H_2O(45 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 80℃에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각한 다음, H_2O(100 mL)에 부었다. 침전물을 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트(200 mL) 및 H_2O(100 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2/CH_3OH=100/1→30/1)에 의해 정제하여 2.7 g의 불순한 적색 고체를 수득하였다. CH_3OH 내의 HCl(4 M, 30 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축하고, 에틸 아세테이트(15 mL)로 희석한 다음, 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트(10 mL)로 세척하고, 건조시켜 4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민 하이드로클로라이드(3.1 g)를 수득하였다. 이 물질을 H_2O(5 mL)에 용해시켰다. 수성 탄산칼륨(2 M, ~8 mL)을 pH가 9-10이 될 때까지 천천히 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL x 6)로 추출하였다. 유기물을 합하여 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민(2.35 g, 90%)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.24 (s, 1H), 7.84-7.83 (m, 2H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.52 (s, 6H), 0.62(t, 3H); LCMS: 231.2 $[M+H]^+$.

[0895] 하기 중간체는 중간체 9에 대해 설명된 절차에 따라 적절한 알코올 또는 적절한 중간체를 사용하여 합성되었다.

Int	구조	명칭	$[M+H]^+$
9.01		4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)피리딘-2-아민	217.1
9.02[1,2]		4-(1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-아민	271.1
9.03[2]		4-(1-(3-에틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-아민	259.1
9.04[3]		4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-아민	245.1
8[2]		4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-아민	217.1

[0896]

[0897] 대체 조건: 단계 1: 30-90℃, 6-18시간. 단계 2: 90℃, 밤새; [1]단계 2에만 해당됨; [2]sgc 정제 후에 MTBE를 사용한 분쇄를 통해 단리됨; [2]sgc 정제 후에 prep-TLC(100% EtOAc)를 통해 단리됨.

[0898] **중간체 10**

[0899] **트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르복실산**



[0900]

[0901] **단계 1: 트랜스-tert-부틸디메틸실릴 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르복실레이트**

[0902] tert-부틸디메틸실릴 클로라이드(31.47 g, 208.8 mmol)를 실온에서 N_2 하에 트랜스-4-하이드록시-사이클로헥산카르복실산(10.03 g, 69.57 mmol), 이미다졸(18.96 g, 278.5 mmol) 및 DMF(140 mL)의 혼합물에 첨가하였다(반응물이 32℃로 발열됨). 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 디에틸 에테르(300 mL)로 희석하였다. 유기 층을 세척하고(2 x 300 mL의 1 N HCl, 이어서 300 mL의 염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하여 트랜스-tert-부틸디메틸실릴 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르복실레이트(31.5 g)를 투명한 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.61-3.53 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.26 (s, 6H), 0.06 (s, 6H).

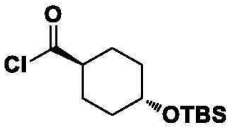
[0903] **단계 2: 트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르복실산**

[0904] H_2O(300 mL) 중의 탄산칼륨(58.01 g, 419.7 mmol)을 실온에서 N_2 하에 트랜스-tert-부틸디메틸실릴 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르복실레이트(31.5 g 조질, 69.6 mmol), 에탄올(1000 mL) 및 THF(300 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 300 mL의 유지될 때까지 농축하고, 염수(600 mL)로 희석한 후, 20% $NaHSO_4$(550 mL)를 사용하여 pH 2-3으로 산성화하였다. 수성 층을 디에틸 에테르(800 mL)로 추출하였다. 유기 층을 세척하고(800 mL의 염수), 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 고진공 하에서 건조시켜(실라놀 부산물을 제거하기 위해), 트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르복실산(17.3

g, 2단계에 걸쳐 96%)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (br s, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0905] **중간체 11**

[0906] **트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르보닐 클로라이드**

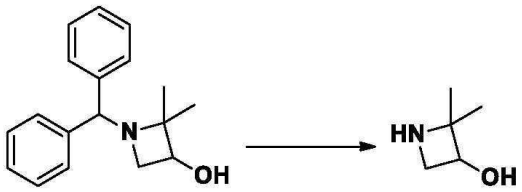
[0907] 

[0908] **트랜스-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카르보닐 클로라이드**

[0909] (클로로메틸렌)디메틸 이미늄 클로라이드(34.02 g, 265.78 mmol)를 1000 mL의 둥근 바닥 플라스크(3구)에 칭량하여 첨가하고, 진공/N_2 사이클(3x)로 탈기하였다. 톨루엔(240 mL)을 플라스크에 첨가하고, 혼합물을 빙조에서 냉각하였다(1.3℃). 무수 탄산칼륨*(68.71 g, 497.14 mmol) 및 중간체 10(34.29 g, 132.69 mmol)을 반응물에 순차적으로 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 35분 동안 교반하였다. 셀라이트(7 g)를 반응물에 첨가한 다음, 반응물을 톨루엔으로 세척(3 x 100 mL)하면서 셀라이트(70 g, Chemglass 465 mL 프릿화(fritted) 깔때기)를 통해 여과하였다. 이 용액(451 g, 8.5% 산 클로라이드, 100% 수율, 72 mg/mL)을 아실화 반응에 즉시 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.77-3.68 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.20 (s, 6H). *탄산칼륨은 가열 건으로 ~5분 동안 가열하여 진공 하에서 건조시킨 다음, 밤새 냉각하였다.

[0910] **중간체 12**

[0911] **2,2-디메틸아제티딘-3-올 하이드로클로라이드**

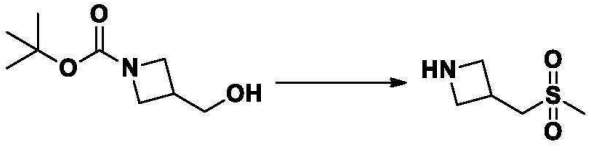
[0912] 

[0913] **단계 1: 2-사이클로프로필-4-(3-니트로페닐)옥사졸**

[0914] CH_3OH(90 mL) 중의 1-벤즈히드릴-2,2-디메틸아제티딘-3-올(6.03 g, 22.6 mmol)의 용액을 2회의 진공/N_2 사이클로 탈기하였다. 수성 염산(1.0 N, 22 mL, 22 mmol), 이어서 Pd/C(10 중량%, 2.40 g, 2.25 mmol)를 반응물에 첨가하였다. 반응물을 H_2 풍선 하에서 15시간 동안 실온에서 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 CH_3OH(5 x 20 mL)로 헹구었다. 여액을 농축하고, 동결건조한 다음, 진공 하에서 건조시켜 2,2-디메틸아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(1.99 g, 64%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.94 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.17 (t, 1H), 3.88 (dd, 1H), 3.54 (dd, 1H), 1.41 (d, 6H).

[0915] **중간체 13**

[0916] **3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘 하이드로클로라이드**

[0917] 

[0918] **단계 1: tert-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트**

[0919] 메탄설포닐 클로라이드(9.8 g, 85.55 mmol)를 N_2 하에 0℃에서 CH_2Cl_2(100 mL) 중의 tert-부틸 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(10 g, 53.41 mmol) 및 Et_3N(10.81 g, 106.8 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 물(200 mL)에 부은 후, CH_2Cl_2(100 mLx3)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 포화 $NaHCO_3$(100 mL)로 세척하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA=4/1 내지 3/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(13 g, 83% 수율)를 노란색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.36 (d, 2H), 4.06 (t, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.99-2.87 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

[0920] **단계 2: tert-부틸 3-((메틸티오)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트**

[0921] 실온에서 N_2 하에 DMF(150 mL) 중의 tert-부틸 3-(((메틸설포닐)옥시)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(13 g, 44.1 mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡사이드(36.5 g, 104.2 mmol, 20% 순도)를 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, 물(300 mL)에 부은 다음, EtOAc(200 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA = 20/1 내지 10/1)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-((메틸티오)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(9.86 g, 93%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 4.08-3.97 (m, 2H), 3.62 (d, 2H), 2.82-2.67 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.44 (s, 9H); LCMS: 218.1 $[M+H]^+$.

[0922] **단계 3: tert-부틸 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트**

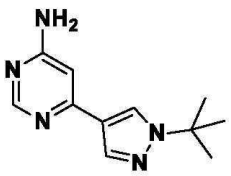
[0923] 3-클로로퍼벤조산(14.90 g, 73.38 mmol, 85% 순도)을 0℃에서 CH_2Cl_2(90 mL) 중의 tert-부틸 3-((메틸티오)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(8.86 g, 36.69 mmol)의 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 여액을 CH_2Cl_2(100 mL)로 희석하고, 포화 K_2CO_3(100 mL x 2)로 세척하고, 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 후, 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA=60/40)에 의해 정제하여 tert-부틸 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(6.5 g, 71%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 4.08-3.90 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.08-2.88 (m, 4H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 272.0 $[M+Na]^+$.

[0924] **단계 4: 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘 하이드로클로라이드**

[0925] tert-부틸 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트(1 g, 4.01 mmol) 및 HCl(EtOAc 중의 4 M, 20 mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축하여 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘 하이드로클로라이드(650 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.99 (s, 3H); LCMS: 150.1$[M+H]^+$.

[0926] **중간체 14**

[0927] **6-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민**

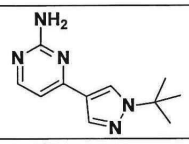
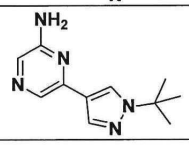
[0928] 

[0929] 4-아미노-6-브로모 피리미딘(500 mg, 2.87 mmol), 1-(tert-부틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸(898 mg, 3.59 mmol) 및 1-1'-비스(디페닐포스피노페로센 디클로로팔라듐 (II))(105 mg, 0.144 mmol)을 20 mL 마이크로파 바이알에 칭량하였다. 1,4-디옥산(3.92 mL) 및 탄산칼륨 수용액(2.2 M, 3.92 mL,

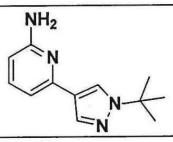
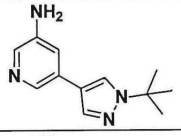
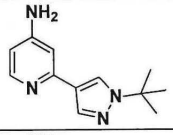
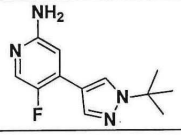
8.62 mmol)을 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파에서 150℃에서 15분 동안 가열하였다. 수성 층을 피펫팅하고, EtOAc(20 mL), 이어서 셀라이트 및 Na_2SO_4를 유기 층에 첨가하였다. 유기 층을 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-100% EtOAc, 이어서 CH_2Cl_2 중의 0-12% CH_3OH)에 의해 정제하여 6-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리미딘-4-아민(484 mg, 77%)을 자주색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.33 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.71 (br, 2H), 6.59 (d, 1H), 1.55 (s, 9H); LCMS: 217.9 $[M+H]^+$.

[0930] 하기 중간체는 중간체 14에 대해 설명된 절차에 따라 적절한 아미노/할로-(헤테로) 방향족 출발 물질 및 1-(tert-부틸)-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸으로부터 합성되었다.

[0931]

Int	구조	명칭	$[M+H]^+$
14.01		4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-2-아민	217.9
14.02		6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피라진-2-아민	218.0

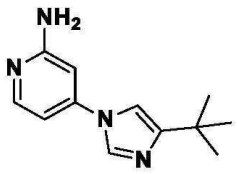
[0932]

14.03		6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-아민	217.0
14.04		5-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-아민	217.1
14.05		2-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-아민	217.0
14.06		4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)-5-플루오로피리딘-2-아민	235.1

[0933] 대체 조건: 160℃, 20분; DME/2.2 M K_2CO_3 (1:1 또는 1.5:1); 디옥산/2.2 M K_2CO_3 (2:1).

[0934] **중간체 15**

[0935] **4-(4-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-2-아민**



[0936]

[0937] **단계 1: 4-(tert-부틸)-1H-이미다졸**

[0938] 1-브로모-3,3-디메틸-부탄-2-온(15 g, 83.77 mmol)과 포름아미드(84.75 g, 1.88 mol)의 혼합물을 170℃에서 5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(200 mL)에 부은 다음, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 농축하여 4-(tert-부틸)-1H-이미다

졸(8 g)을 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS: 125.2 $[M+H]^+$.

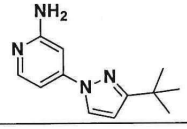
[0939] **단계 2: 4-(4-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)-2-클로로피리딘**

[0940] 탄산칼륨(18.92 g, 136.89 mmol)을 실온에서 4-tert-부틸-1H-이미다졸(8 g, 54.76 mmol), 2-클로로-4-플루오로-피리딘(14.41 g, 109.52 mmol) 및 NMP(80 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(200 mL)에 부은 다음, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 70/30)에 의해 정제하여 4-(4-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)-2-클로로피리딘(4 g, 31%)을 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.50 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 1.25 (s, 9H); LCMS: 236.1 $[M+H]^+$.

[0941] **단계 3: 4-(4-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-2-아민**

[0942] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(THF 중의 1 M, 31.2 mL)를 실온에서 N_2 하에 4-(4-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)-2-클로로피리딘(3.5 g, 14.85 mmol), $Pd_2(dba)_3$(543.9 mg, 0.59 mmol), XPhos(566.2 mg, 1.19 mmol) 및 디옥산(100 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3회의 진공/N_2 사이클로 탈기하고, 100℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하고, 물(100 mL)에 부은 다음, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 30/70)에 의해 정제하여 불순한 물질(2.1 g)을 얻었으며, 이를 역상 HPLC(물(10 mM NH_4HCO_3)/CH_3CN)에 의해 추가로 정제하여 4-(4-(tert-부틸)-1H-이미다졸-1-일)피리딘-2-아민(1.36 g, 71%)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 1.24 (s, 9H); LCMS: 217.1 $[M+H]^+$.

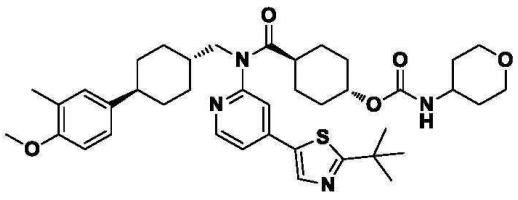
[0943] 하기 중간체는 중간체 15, 단계 2-3에 대해 기재된 절차에 따라 2-클로로-4-플루오로피리딘 및 3-(tert-부틸)-1H-피라졸로부터 합성되었다.

Int	구조	명칭	$[M+H]^+$
15.01		4-(3-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-2-아민	217.1

[0944]

[0945] **화합물 1**

[0946] **트랜스-4-((4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((트랜스)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실(테트라하이드로-2H-피란-4-일)카르바메이트**



[0947]

[0948] **단계 1: 4-(2-tert-부틸)티아졸-5-일)-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)피리딘-2-아민**

[0949] 중간체 1(1.0 g, 4.30 mmol), 이어서 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.33 g, 6.26 mmol)를 0℃에서 CH_2Cl_2(12 mL) 중의 중간체 6(913 mg, 3.91 mmol)의 용액에 첨가하였다. 빙/수조를 제거하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 다음, EtOAc(15 mL)로 희석하였다. 유기 층을 3.0 M K_2CO_3(20 mL)로 세척하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 잔류 AcOH가 관찰되었고, 따라서, 생성물 분획을 농축하고, EtOAc(20 mL)로 희석하고 3.0 M

K_2CO_3(20 mL)로 세척하고, 염수(20 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과한 후, 농축하여 4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)피리딘-2-아민(1.34 g, 76%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (t, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.46-1.32 (m, 11H), 1.15-1.02 (m, 2H); LCMS: 450.3 $[M+H]^+$.

[0950] **단계 2: 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카르복사미드**

[0951] 중간체 11(10.4 mL, 70.6 mg/mL, 2.66 mmol)을 실온에서 4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)피리딘-2-아민(600 mg, 1.33 mmol), DMAP(165 mg, 1.33 mmol), 트리에틸아민(744 μL, 5.33 mmol) 및 톨루엔(2.5 mL))의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 밤새 80℃에서 가열하였다. 추가의 중간체 11(10.4 mL, 70.6 mg/mL, 2.66 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, EtOAc(30 mL)로 희석하고, 1.0 M KH_2PO_4(15 mL)로 세척하고, 염수(30 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카르복사미드(566 mg, 61%)를 백색 포움으로으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.81-6.76 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 5H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.48-2.15 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.83-1.68 (m, 8H), 1.52-1.39 (m, 12H), 1.35-1.20 (m, 2H), 1.19-0.92 (m, 4H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H); LCMS: 690.6 $[M+H]^+$.

[0952] **단계 3: 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카르복사미드**

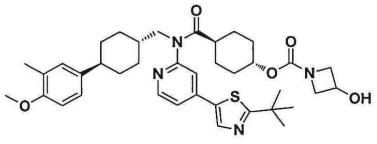
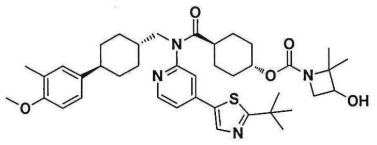
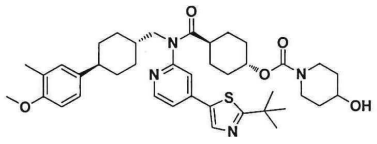
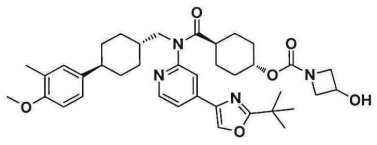
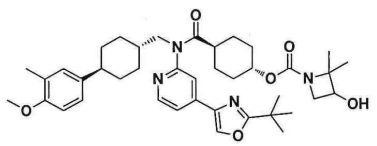
[0953] 수성 염산(1 N, 1.27 mL, 1.27 mmol)을 0℃에서 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카르복사미드(562 mg, 0.82 mmol), THF(3 mL) 및 CH_3OH(3 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, EtOAc(15 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-100% EtOAc)에 의해 정제하여 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카르복사미드(406 mg, 86%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.74-3.68 (m, 5H), 3.33-3.25 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.22-2.12 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 8H), 1.50-1.38 (m, 12H), 1.32-1.20 (m, 2H), 1.09-0.95 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H); LCMS: 576.4 $[M+H]^+$.

[0954] **단계 4: 트랜스-4-((4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실(테트라하이드로-2H-피란-4-일)카르바메이트**

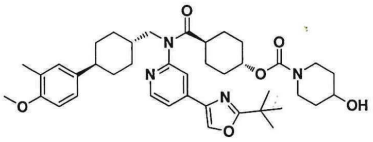
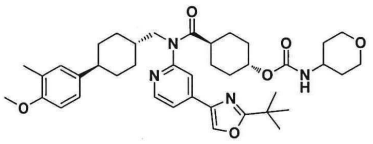
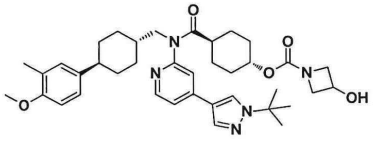
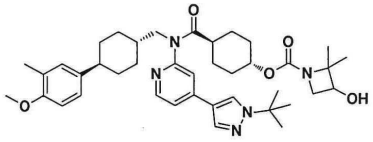
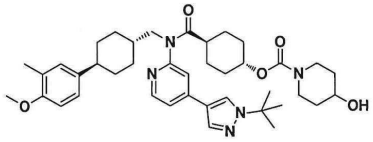
[0955] 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카르복사미드(220 mg, 0.38 mmol), CDI(97 mg, 0.60 mmol) 및 CH_3CN(8 mL)의 용액을 80℃로 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 아미노테트라하이드로피란(34 μL, 0.34 mmol)을 CH_3CN 용액(0.45 mL, 0.085 mmol)의 일부에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 4-아미노테트라하이드로피란(34 μL, 0.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1일 동안 교반하였다. 추가의 4-아미노테트라하이드로피란(9 μL, 0.09 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1일 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-10% CH_3OH)에 의해 정제하여 트랜스-4-((4-(2-(tert-부틸)티아

졸-5-일)피리딘-2-일)((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실(테트라하이드로-2H-피란-4-일)카르바메이트(51 mg, 86%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.08-7.02 (d, 1H), 6.96-6.91 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 4.45 (d, 1H), 3.81-3.68 (m, 7H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.33-3.25 (t, 2H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.93-1.60 (m, 10H), 1.57-1.40 (m, 12H), 1.39-1.20 (m, 4H), 1.09-0.95 (m, 4H); LCMS: 703.5 $[M+H]^+$.

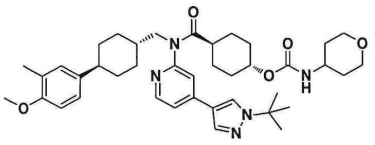
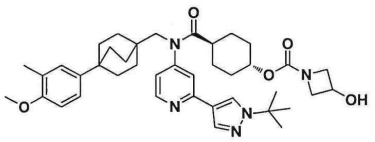
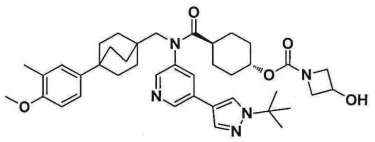
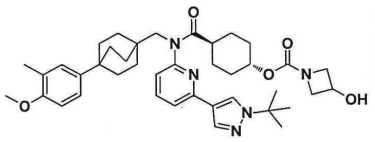
[0956] 하기 화합물은 화합물 1에 대해 설명된 절차에 따라 적절한 중간체 및 적절한 아민으로부터 합성되었다.

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
1.01		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	675.2
1.02		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시-2,2-디메틸아제티딘-1-카르복실레이트	703.5
1.03		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트	703.5
1.04		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	659.5
1.05		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시-2,2-디메틸아제티딘-1-카르복실레이트	687.5

[0957]

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
1.06		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트	687.5
1.07		*트랜스*-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)(((*트랜스*)-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)카르바메이트	687.6
1.08		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	658.5
1.09		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시-2,2-디메틸아제티딘-1-카르복실레이트	686.5
1.10		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트	686.6

[0958]

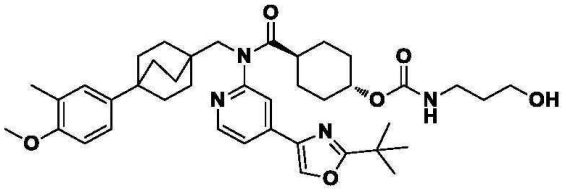
Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
1.11		*트랜스*-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)카르바메이트	686.6
1.12		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)-5-플루오로피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	702.4
1.13		4-((2-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-4-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.5
1.14		4-((5-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-3-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.5
1.15		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.5

[0959]

[0960] 대체 조건: 단계 1: 0-45℃; 15-21시간; 일부 경우에는 1당량의 AcOH가 첨가되었다. 단계 2: rt-80℃; 1-20 시간; 용매로서 CH_2Cl_2; 일부 경우에는 DMAP가 사용되지 않았다. 2당량의 중간체 11은 일반적으로 충분하였다. 단계 3: THF/CH_3OH(1:1 또는 2:1); 1-2.5시간; 일부 경우에는 HPLC에 의한 추가의 정제가 필요하였다. 단계 4a: rt-80℃; 2-16시간; 일부 경우에는 아실 이미다졸로의 완전한 전환을 위해 1.5당량 초과의 CDI가 필요하였다. 단계 4b: 2시간-5일; 아민이 HCl 염인 경우 iPr_2NEt(아민에 대해 2당량)가 첨가되었다.

[0961] **화합물 2**

[0962] **4-((4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(트랜스-사이클로헥실)(3-하이드록시프로필)카르바메이트**



[0963]

[0964] **단계 1: 4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)피리딘-2-아민**

[0965] 메탄올(4.0 mL) 및 아세트산(38 μL, 0.61 mmol)을 40 mL 바이알 내의 중간체 2(523 mg, 2.02 mmol) 및 중간체 7(398 mg, 1.83 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 2-메틸피리딘 보란 착물(196 mg, 1.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 63시간 동안 교반하고, EtOAc(10 mL)로 희석하고, 포화 NH_4Cl(10 mL)로 세척하고, 포화 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-40% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)피리딘-2-아민(685 mg, 81%)을 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.55 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.26-7.07 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.53 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.13 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 460.4 $[M+H]^+$.

[0966] **단계 2: 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드**

[0967] 디클로로 메탄(7.0 mL) 및 트리에틸아민(831 μL, 5.96 mmol)을 40 mL 바이알 내의 4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)피리딘-2-아민(685 mg, 1.49 mmol) 및 중간체 10(462 mg, 1.79 mmol)에 첨가하였다. 1-프로필포스폰산 사이클릭 무수물(CH_2Cl_2 내의 T3P 50+% w/w 용액, 1.90 g, 2.98 mmol)을 별도의 바이알에 칭량한 후, 반응물에 첨가하였다. 디클로로메탄(2 mL)을 T3P 바이알에 첨가하고, 이 용액을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 15시간 동안 교반하고, 물(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(995 mg, 95%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 6H), 1.52-1.42 (2H), 1.41-1.17 (m, 15H), 1.04-0.90 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.14 (s, 6H); LCMS: 700.1 $[M+H]^+$.

[0968] **단계 3: 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드**

[0969] 수성 염산(1N, 2.12 mL, 2.12 mmol)을 0℃에서 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(990 mg, 1.41 mmol), CH_3OH(5.0 mL) 및 THF(5.0 mL)의 용액에 첨가하였다. 빙/수조를 제거하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 빙/수조에서 냉각하고, 포화 $NaHCO_3$(7 mL)로 희석 한 다음, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-50% EtOAc, 이어서 CH_2Cl_2 중의 0-5% CH_3OH)에 의해 정제하여 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(727 mg, 87%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.85 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.44 (d, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.33-3.26 (m, 1H), 2.33-2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 4H),

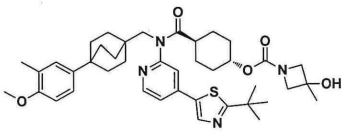
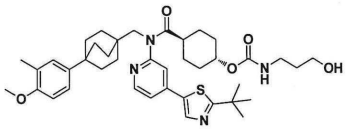
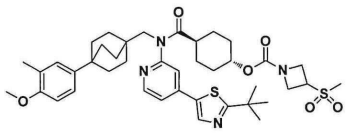
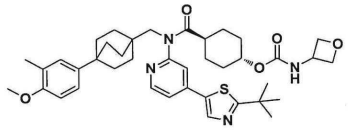
1.65-1.54 (m, 6H), 1.49-1.32 (m, 17H), 0.94-0.78 (m, 2H); LCMS: 586.4 $[M+H]^+$.

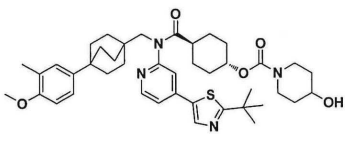
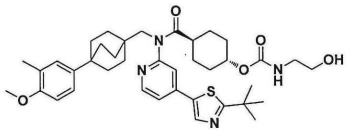
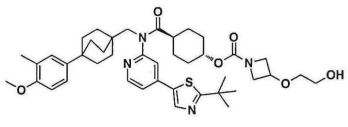
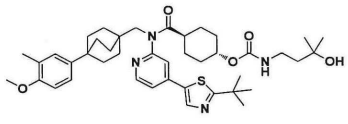
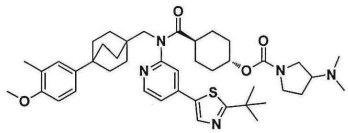
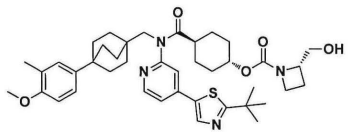
[0970] **단계 4: 4-((4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(트랜스-사이클로헥실)(3-하이드록시프로필)카르바메이트**

[0971] 트랜스-N-(4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(100 mg, 0.17 mmol), CDI(42 mg, 0.26 mmol) 및 CH_3CN(1 mL)을 밤새 80℃에서 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 3-아미노-1-프로판올(26 μL, 0.34 mmol)을 CH_3CN 용액(0.5 mL, 0.085 mmol)의 일부에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, EtOAc(10 mL)로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$(10 mL)로 세척하고, 염수(10 mL)로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축하고, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-5.5% CH_3OH)에 의해 정제하여 4-((4-(2-(tert-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(트랜스-사이클로헥실)(3-하이드록시프로필)카르바메이트(53 mg, 91%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.85 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.91 (t, 0.90H), 6.77 (d, 1H), 6.67-6.59 (m, 0.10H), 4.40-4.32 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.41-1.31 (m, 15H), 1.08-0.93 (m, 2H); LCMS: 687.5 $[M+H]^+$.

[0972] 하기 화합물은 화합물 2에 대해 설명된 절차에 따라 적절한 중간체 및 적절한 아민으로부터 합성되었다.

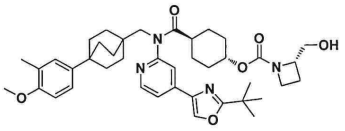
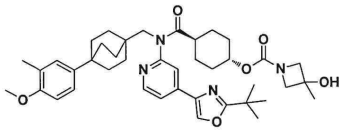
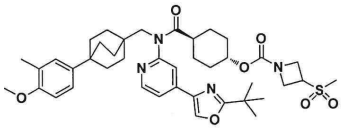
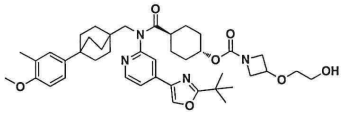
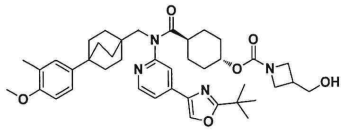
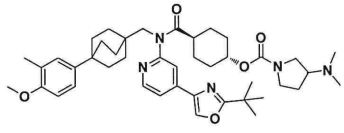
[0973]

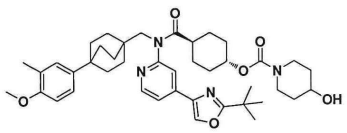
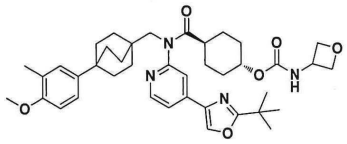
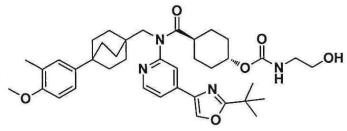
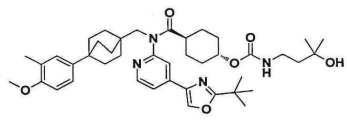
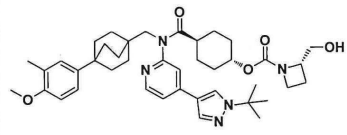
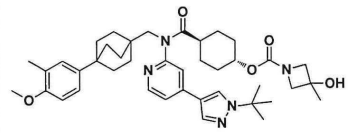
Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.01		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트	715.2
2.02		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시프로필)카르바메이트	703.0
2.03		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(메틸설포닐)아제티딘-1-카르복실레이트	763.2
2.04		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 옥세탄-3-일카르바메이트	701.4

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.05		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	729.4
2.06		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (2-하이드록시에틸)*트랜스*-카르바메이트	689.2
2.07		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(2-하이드록시에톡시)아제티딘-1-카르복실레이트	745.2
2.08		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시-3-메틸부틸)카르바메이트	731.4
2.09		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-(디메틸아미노)피롤리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	742.6
2.10		(*S*)-4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 2-(하이드록시메틸)아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	715.5

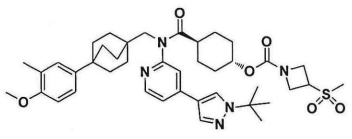
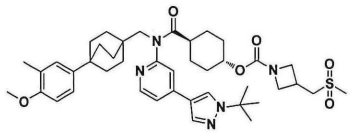
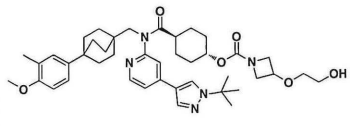
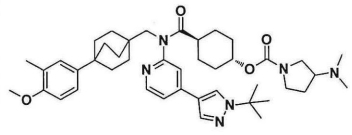
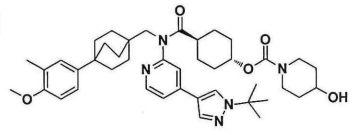
[0974]

[0975]

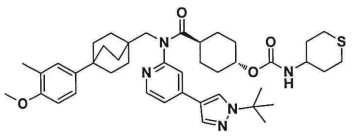
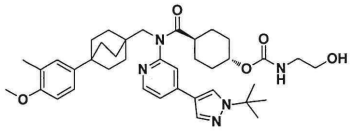
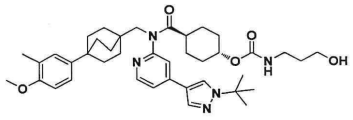
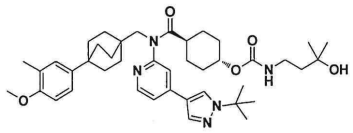
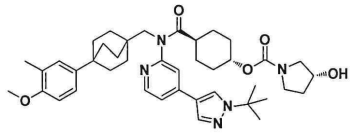
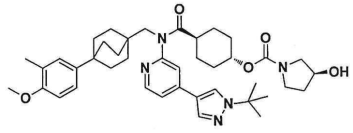
Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.11		(*S*)-4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 2-(하이드록시메틸)아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	699.5
2.12		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트	699.3
2.13		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(메틸설포닐)아제티딘-1-카르복실레이트	747.3
2.14		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(2-하이드록시에톡시)아제티딘-1-카르복실레이트	729.1
2.15		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트	699.6
2.16		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-(디메틸아미노)피롤리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	726.6

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.17		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	713.4
2.18		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 옥세탄-3-일카르바메이트	685.4
2.19		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (2-하이드록시에틸)*트랜스*-카르바메이트	673.2
2.20		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시-3-메틸부틸)카르바메이트	715.3
2.21		(S)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 2-(하이드록시메틸)아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	698.5
2.22		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트	698.5

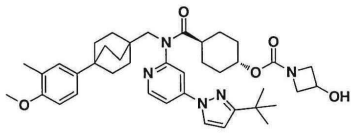
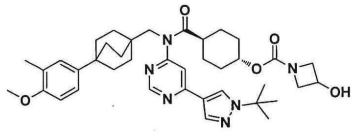
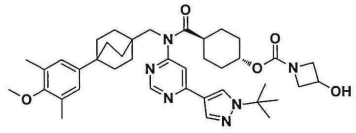
[0976]

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.23		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(메틸설포닐)아제티딘-1-카르복실레이트	746.6
2.24		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-((메틸설포닐)메틸)아제티딘-1-카르복실레이트	760.6
2.25		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(2-하이드록시에톡시)아제티딘-1-카르복실레이트	728.5
2.26		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-(디메틸아미노)피롤리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	725.6
2.27		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 4-하이드록시피페리딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	712.6
2.28		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 옥세탄-3-일카르바메이트	684.6

[0977]

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.29		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*(테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)카르바메이트	728.2
2.30		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (2-하이드록시에틸)*트랜스*-카르바메이트	672.6
2.31		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시프로필)카르바메이트	686.5
2.32		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) (3-하이드록시-3-메틸부틸)카르바메이트	714.6
2.33		(*R*)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트	698.6
2.34		(*S*)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트	698.6

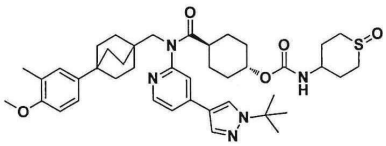
[0978]

Cmpd	구조	명칭	[M+H]+
2.35		4-((4-(3-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.2
2.36		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	685.6
2.37		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-4-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	699.5

[0979]

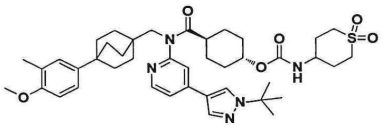
[0980] 대체 조건: 단계 1a: 60-65℃; 3-69시간; 일부 경우에는 1당량의 AcOH가 사용되었다. 단계 1b: 0-40℃; 15-24시간. 단계 2: rt-40℃; 15-63시간; 일부 경우에는 완전한 전환을 위해 보다 많은 당량의 T3P, 중간체 10, 및 Et_3N이 필요하였고; 일부 경우에는 DMAP가 사용되었다. 단계 3: 1-19시간; 단계 4a: rt-80℃; 3.5-19시간; 일부 경우에는 아실 이미다졸로의 완전한 전환을 위해 1.5당량 초과의 CDI가 필요하였다. 단계 4b: rt-50℃; 2-96시간; 아민이 HCl 염인 경우 iPr_2NEt(아민에 대해 2당량)가 첨가되었다.

[0981] 하기 화합물은 $NaIO_4$, THF, H_2O, 0-50℃, 37 h를 사용하여 화합물 2.29로부터 합성되었다.

Cmpd	구조	명칭	[M+H]+
2.38		(1r,4r)-4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (1-옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)카르바메이트	744.6

[0982]

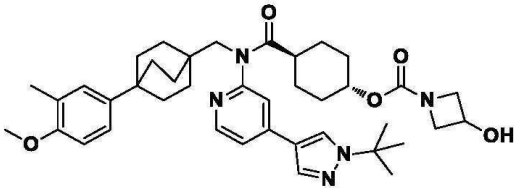
[0983] 하기 화합물은 m-CPBA, CH_2Cl_2, 0℃-rt, 4 h를 사용하여 화합물 2.29로부터 합성되었다.

Cmpd	구조	명칭	[M+H]+
2.39		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-(1,1-di옥시도테트라하이드로-2*H*-티오피란-4-일)카르바메이트	760.5

[0984]

[0985] **화합물 3**

[0986] **4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카르복실레이트**



[0987]

[0988] **단계 1: 4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)피리딘-2-아민**

[0989] 중간체 2(199 mg, 0.77 mmol) 및 중간체 8(200 mg, 0.925 mmol)을 CH_3OH(4 mL)에 현탁하였다. 아세트산(13.2 μL, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃ 오일조에서 4시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였다. 2-메틸피리딘 보란 착물(82 mg, 0.77 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 20 mL 포화 NH_4Cl로 희석한 다음, 20 mL EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 20 mL 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 20-80% EtOAc)에 의해 정제하여 4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)피리딘-2-아민(255 mg, 72%)을 회백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.16 (t, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (d, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.77-1.67 (m, 6H), 1.59-1.47 (m, 15H); LCMS: 459.6 $[M+H]^+$.

[0990] **단계 2: 트랜스-N-(4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드**

[0991] 4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)피리딘-2-아민(250 mg, 0.545 mmol) 및 DMAP(69 mg, 0.57 mmol)를 톨루엔(1 mL) 내에서 합하였다. 트리에틸아민(0.3 mL, 2.15 mmol), 이어서 중간체 11(4.4 mL, 71 mg/mL, 1.12 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 2시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 5 mL의 1 M K_2HPO_4로 희석한 다음, 20 mL EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 20 mL 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중의 10-25% EtoAc)에 의해 정제하여 트랜스-N-(4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(308 mg, 81%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.75-3.68 (m, 5H), 3.56-3.45 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.68 (m, 4H), 1.66-1.52 (m, 15H), 1.50-1.29 (m, 8H), 0.98-0.84 (m, 2H), 0.79 (s, 9H), -0.02 (s, 6H); LCMS: 699.6 $[M+H]^+$. 주: 화합물 3, 단계 2는 화합물 2, 단계 2의 절차에 따라서도 합성될 수 있다.

[0992] **단계 3: 트랜스-N-(4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드**

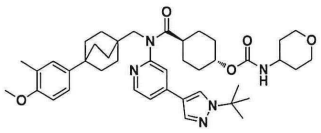
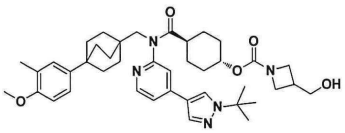
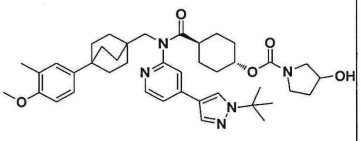
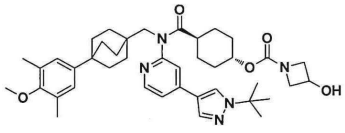
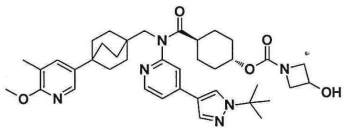
[0993] 수성 염산(1 N, 0.65 mL, 0.65 mmol)을 0℃에서 THF(1.3 mL) 및 CH_3OH(1.3 mL) 중의 트랜스-N-(4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(303 mg, 0.433 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 얼음/수조에서 0℃로 냉각하고, 20 mL의 포화 $NaHCO_3$로 희석한 다음, 20 mL EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 20 mL의 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 20 mL 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-5% CH_3OH)에 의해 정제하여 트랜스-N-(4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클

로헥산카르복사미드(214 mg, 85%)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.75-3.67 (m, 5H), 3.32-3.23 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.80-1.67 (m, 4H), 1.64-1.52 (m, 16H), 1.46-1.31 (m, 8H), 0.89-0.74 (m, 2H); LCMS: 585.7 $[M+H]^+$.

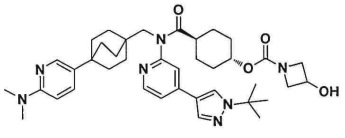
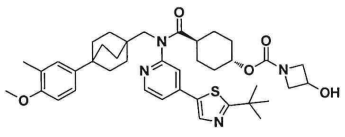
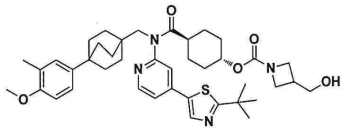
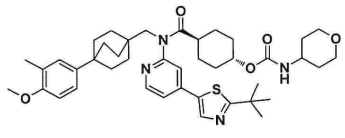
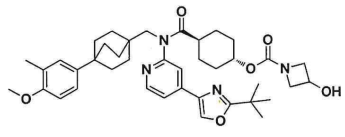
[0994] **단계 4: 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카르복실레이트**

[0995] 트랜스-N-(4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)사이클로헥산카르복사미드(100 mg, 0.171 mmol), CDI(42 mg, 0.26 mmol) 및 CH_3CN(1 mL)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 3-하이드록시 아제티딘 하이드로클로라이드(37 mg, 0.34 mmol), 이어서 iPr_2NEt(0.12 mL, 0.68 mmol)를 실온에서 상기 용액의 일부(0.5 mL, 0.09 mmol)에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 10 mL EtoAc로 희석하고, 10 mL의 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 10 mL 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중의 0-50% EtOAc, 이어서 CH_2Cl_2 중의 0-10% CH_3OH)에 의해 정제하여 4-((4-(1-(tert-부틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-트랜스-1-카르복실레이트(51 mg, 87%)를 백색 포움으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 8.62 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 5H), 3.59-3.52 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89-1.74 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 15H), 1.52-1.39 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.06-0.91 (m, 2H); LCMS 684.6 $[M+H]^+$.

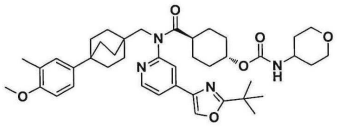
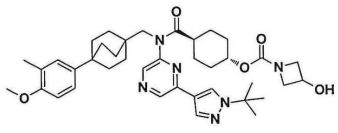
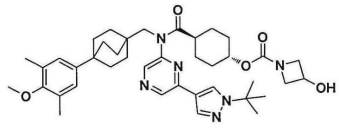
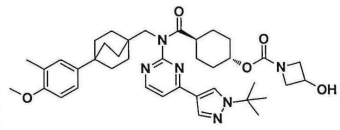
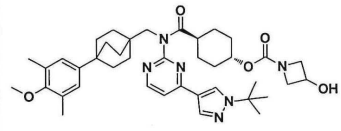
[0996] 하기 화합물은 화합물 3에 대해 설명된 절차에 따라 적절한 중간체로부터 합성되었다.

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
3.01		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실(테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)*트랜스*-카르바메이트	712.6
3.02		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)(*트랜스*(4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트	698.5
3.03		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시피롤리딘-1-카르복실레이트	698.5
3.04		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	698.6
3.05		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(6-메톡시-5-메틸피리딘-3-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	685.6

[0997]

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
3.06		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.6
3.07		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	701.8
3.08		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-카르복실레이트	715.2
3.09		4-((4-(2-(*tert*-부틸)티아졸-5-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2*H*-피란-4-일)*트랜스*-카르바메이트	729.9
3.10		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-*트랜스*-1-카르복실레이트	685.3

[0998]

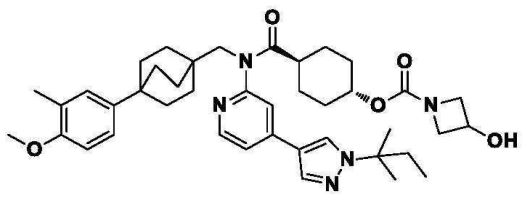
Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
3.11		4-((4-(2-(*tert*-부틸)옥사졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 (테트라하이드로-2H-피란-4-일)*트랜스*-카르바메이트	713.1
3.12		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피라진-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	685.5
3.13		4-((6-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피라진-2-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	699.2
3.14		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	685.6
3.15		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리미딘-2-일)((4-(4-메톡시-3,5-디메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)(*트랜스*-사이클로헥실) 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	699.6

[0999]

[1000] 대체 조건: 단계 1a: rt-60℃; 3-24시간; 일부 경우에는 1당량 AcOH가 사용되었다. 단계 1b: rt-30℃; 16시간-4일. 단계 2: 용매로서 톨루엔/CH_2Cl_2(2:1); 0-80℃; 15분-5시간; 일부 경우에는 DMAP가 사용되지 않았다. 단계 3: 1-5시간; 일부 경우에는 6당량의 수성 HCl이 사용되었다. 단계 4a: 일부 경우에는, 아실 이미다졸로의 완전한 전환을 위해 1.5 당량 초과의 CDI가 필요하였다; rt-80℃; 1-18시간. 단계 4b: 1.5시간-5일; iPr_2NEt가 일반적으로 아민 이전에 첨가되었다. 아민이 유리 염기일 경우에는 iPr_2NEt가 사용되지 않았다.

[1001] **화합물 4**

[1002] **4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 트랜스-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트**



[1003]

[1004] **단계 1: N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민**

[1005] 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(689.1 mg, 3.25 mmol)를 0℃에서 N_2 하에 중간체 2(420.0 mg, 1.63 mmol), 중간체 9(449.3 mg, 1.95 mmol) 및 1,2-디클로로에탄(10 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(20 mL)로 희석한 다음, CH_2Cl_2(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2/CH_3OH=80/1→50/1)에 의해 정제하여 N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민(600 mg, 78%)을 적색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86-7.82 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.80-6.63 (m, 3H), 6.60-6.55 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10 (d, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.84-1.83 (m, 5H), 1.65-1.62 (m, 13H), 0.76-0.67 (m, 3H).

[1006] **단계 2: tert-4-(tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-N-(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사미드**

[1007] 프로필포스폰산 무수물 용액(EtOAc 중의 50% 순도, 1.4 mL, 2.28 mmol)을 N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-아민(400.0 mg, 0.85 mmol), Et_3N(0.48 mL, 3.39 mmol), DMAP(31.0 mg, 0.25 mmol), 중간체 10(415.5 mg, 4.61 mmol) 및 CH_2Cl_2(10 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 40℃에서 교반하고, 물(10 mL)에 붓고, 이어서 CH_2Cl_2(10 mL x 4)로 추출하였다. 유기 층을 합하여 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(CH_2Cl_2/CH_3OH=200/1→150/1)에 의해 정제하여 tert-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클[2.2.2]
옥탄-1-일)메틸)-N-(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사미드(700 mg, 77%)를 적색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 2H),7.72 (d, 1H), 3.80-3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60-3.55(m, 2H), 2.32-2.18 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.00-1.96 (m, 15 H), 1.82 (s, 6H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.04-1.12 (m, 2H), 0.89-0.87 (m, 9H), 0.79-0.75 (m, 3H), 0.064 (s, 6H); LCMS: 713.6 $[M+H]^+$.

[1008] **단계 3: tert-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-N-(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사미드**

[1009] 수성 염산(1 M, 0.56 mL, 0.56 mmol)을 0℃에서 tert-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클[2.2.2] 옥탄-1-일)메틸)-N-(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사미드(400 mg, 0.56 mmol), THF(5 mL) 및 CH_3OH(5 mL)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 포화 $NaHCO_3$(20 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=10/0→3/1)에 의해 정제하여 tert-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-N-(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사미드(370 mg, 63%)를 흰색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.72 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.71-3.70 (m, 5H), 3.33-3.32 (m, 1H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.86 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 12H), 1.37-1.34 (m, 8H), 0.83-0.80 (m, 2H), 0.65 (t, 3H); LCMS: 599.4 $[M+H]^+$.

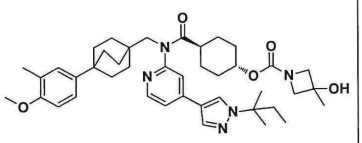
[1010] **단계 4 : tert-4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트**

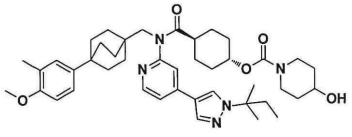
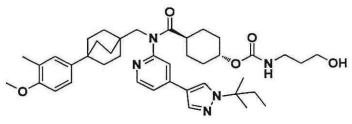
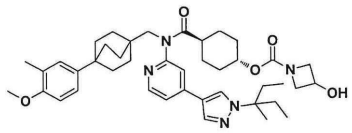
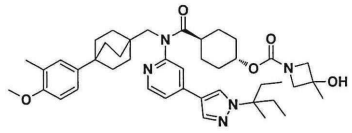
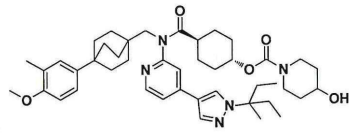
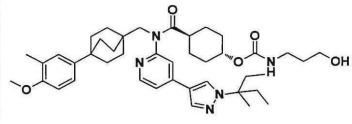
[1011] 1,1'-카르보닐디이미다졸(60.9 mg, 0.37 mmol)을 실온에서 tert-4-하이드록시-N-((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-N-(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카르복사미드(150.0 mg, 0.25 mmol) 및 CH_3CN(5 mL)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 실온으로 냉각하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(71.2 mg, 0.55 mmol), 이어서 아제티딘-3-올 하이드로클로라이드(54.9 mg, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, H_2O(10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(10 mL

x 4)로 추출하였다. 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축한 다음, prep-HPLC(물(0.04% HCl)-CH_3CN)에 의해 정제하여 tert-4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(tert-펜틸)-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트(80.5 mg, 45%)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.75-5.73 (m, 1H), 4.74-4.35 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 5H), 3.57-3.54 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 6H), 1.62-1.57 (m, 7H), 1.54 (s, 6H), 1.38-1.37 (m, 1 H), 1.36-1.34 (m, 6H), 1.07-0.91 (m, 2H), 0.65 (t, 3H); LCMS: 698.5 $[M+H]^+$.

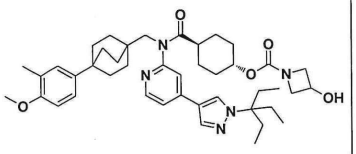
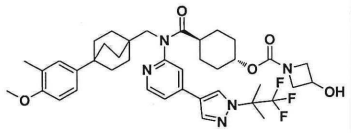
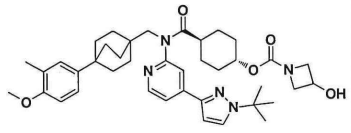
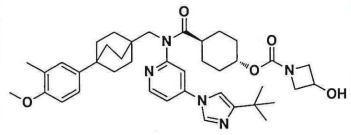
[1012] 하기 화합물은 화합물 4에 대해 설명된 절차에 따라 적절한 중간체로부터 합성되었다.

[1013]

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
4.01		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트	712.4

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
4.02		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트	726.5
4.03		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(*tert*-펜틸)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-(3-하이드록시프로필)카르바메이트	700.5
4.04		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	712.5
4.05		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시-3-메틸아제티딘-1-카르복실레이트	726.2
4.06		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트	740.2
4.07		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(3-메틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-(3-하이드록시프로필)카르바메이트	714.5

[1014]

Cmpd	구조	명칭	$[M+H]^+$
4.08		4-((4-(1-(3-에틸펜탄-3-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	726.2
4.09		4-(((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)(4-(1-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-일)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	738.5
4.10[1]		4-((4-(1-(*tert*-부틸)-1*H*-피라졸-3-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.6
4.11[1]		4-((4-(4-(*tert*-부틸)-1*H*-이미다졸-1-일)피리딘-2-일)((4-(4-메톡시-3-메틸페닐)비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)카르바모일)사이클로헥실 *트랜스*-3-하이드록시아제티딘-1-카르복실레이트	684.6

[1015]

[1016] 대체 조건: 단계 2: [1]DMAP가 사용되지 않았다; 밤새. 단계 3: 1-4 h. 단계 4a: 3.5 h-밤새; 50-80℃; 일부 경우에는, 아실 이미다졸로의 완전한 전환을 위해 1.5 당량 초과의 CDI가 필요하였다; 단계 4b: 1 h-밤새; 아민이 유리 염기일 경우에는 iPr_2NEt가 사용되지 않았다.

[1017] **실시예 A-1: 비경구 약학 조성물**

[1018] 주사에 의해(피하, 정맥내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 1-1000 mg의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 멸균수에 용해한 후, 10 mL의 0.9% 멸균 염수와 혼합한다. 적합한 완충제를 선택적으로 첨가하고, 또한 pH를 조절하기 위해 선택적인 산 또는 염기를 첨가한다. 혼합물을 주사에 의한 투여를 위해 적합한 투여 단위 형태에 혼입한다.

[1019] **실시예 A-2: 경구용 용액**

[1020] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 (선택적인 가용화제(들), 선택적인 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께) 물에 첨가하여 20 mg/mL의 용액을 제공한다.

[1021] **실시예 A-3: 경구용 정제**

[1022] 정제는 20-50 중량%의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 20-50 중량%의 미세결정성 셀룰로오스, 1-10 중량%의 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로오스, 및 1-10 중량%의 스테아르산마그네슘 또는 다른 적합한 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 정제는 직접 압출에 의해 제조된다. 압축 정제의 총 중량은 100-500 mg로 유지된다.

[1023] **실시예 A-4: 경구용 캡슐**

[1024] 경구 전달을 위한 약학 조성물을 제조하기 위해, 10-500 mg의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합한다. 혼합물을 경구 투여 단위, 예를 들어 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐에 혼입한다.

[1025] 또 다른 실시양태에서, 10-500 mg의 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사이즈 4 캡슐 또는 사이즈 1 캡슐(하이프로멜로오스 또는 경질 젤라틴)에 넣고, 캡슐을 닫는다.

[1026] **실시예 A-5: 국소용 겔 조성물**

[1027] 약학적 국소용 겔 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 설명되는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하이드록시프로필 셀룰로오스, 프로필렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 정제된 알코올 USP와 혼합한다. 생성된 겔 혼합물을 이후 용기, 예를 들어 국소 투여에 대해 적합한 튜브에 혼입한다.

[1028] **실시예 B-1: 시험관내 FXR 분석(TK)**

[1029] **씨딩**

[1030] CV-1 세포를 DMEM + 10% 차콜 이중-스트리핑된 FBS가 존재하는 T175 플라스크에 2,000,000개 세포의 밀도로 씨딩하였고, 18시간(O/N) 동안 5% CO_2에서 37℃에서 인큐베이팅하였다.

[1031] **형질감염**

[1032] 18시간의 인큐베이팅 후에, T175 플라스크 중의 배지를 새로운 DMEM + 10% 차콜 과스트리핑된 혈청으로 바꾸었다. 폴리프로필렌 튜브에서, 2500 μL OptiMEM(Life Technologies, Cat # 31985-062)을 hFXR, hRXR, TK-ECRE-luc 및 pCMX-YFP에 대한 발현 플라스미드와 합하였다. 이어서, 튜브를 짧은 시간 동안 볼텍싱하고, 5분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 형질감염 시약(Roche의 X-tremeGENE HP, Cat # 06 366 236 001)을 볼텍싱된 OptiMEM/플라스미드 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 인큐베이팅 후에, 형질감염 시약/DNA 혼합물 복합체를 T175 플라스크 내의 세포에 첨가하고, 세포를 18시간(O/N) 동안 5% CO_2에서 37℃에서 인큐베이팅하였다.

[1033] **시험 화합물**

[1034] 화합물을 DMSO에서 연속하여 희석하고, 형질감염된 CV-1 세포에 첨가하였다. 그 다음, 세포를 18시간 동안 인큐베이팅하였다. 다음날, 세포를 용해시키고, 발광에 대해 조사하였다.

[1035] 본원에 개시된 예시적인 화합물에 대한 대표적인 데이터가 하기 표 2에 제시되어 있다.

[1036] 표 2

Cmpd	TK hFXR: EC50
1	++
1.01	++
1.02	++
1.03	++
1.04	++
1.05	++
1.06	++
1.07	++
1.08	++
1.09	+++
1.10	++
1.11	++
1.12	+++
1.13	++
1.14	+++
1.15	++
2	+++
2.01	+++
2.02	+++
2.03	+++
2.04	+++
2.05	+++
2.06	+++
2.07	+++
2.08	+++
2.09	++
2.10	+++
2.11	+++
2.12	+++
2.13	+++
2.14	+++
2.15	+++
2.16	++
2.17	+++
2.18	++
2.19	+++
2.20	+++
2.21	+++

[1037]

Cmpd	TK hFXR: EC50
2.22	+++
2.23	+++
2.24	+++
2.25	+++
2.26	+++
2.27	+++
2.28	+++
2.29	++
2.30	+++
2.31	+++
2.32	+++
2.33	+++
2.34	+++
2.35	++
2.36	++
2.37	++
2.38	++
2.39	++
3	+++
3.01	+++
3.02	+++
3.03	+++
3.04	+++
3.05	+++
3.06	++
3.07	+++
3.08	+++
3.09	++
3.10	+++
3.11	+++
3.12	++
3.13	++
3.14	++
3.15	++
4	+++
4.01	+++
4.02	+++
4.03	+++
4.04	+++
4.05	+++
4.06	+++
4.07	+++
4.08	++
4.09	+++
4.10	++
4.11	++

[1038]

[1039] '+++'은 EC_{50} ≤0.01 μM을 의미하고; '++'은 EC_{50} >0.01 μM & <1 μM을 의미한다.

[1040] **실시예 B-2: 시험관내 FXR 분석(hSHP)**

[1041] **씨딩**

[1042] CV-1 세포를 DMEM + 10% 차콜 이중-스트리핑된 FBS가 존재하는 T175 플라스크에 2,000,000개 세포의 밀도로 씨딩하였고, 18시간(O/N) 동안 5% CO_2에서 37℃에서 인큐베이팅하였다.

[1043] **형질감염**

[1044] 18시간의 인큐베이팅 후에, T175 플라스크 중의 배지를 새로운 DMEM + 10% 차콜 과스트리핑된 혈청으로 바꾸었다. 폴리프로필렌 튜브에서, 2500 μL OptiMEM(Life Technologies, Cat # 31985-062)을 hFXR, hRXR, hSHP-luc 및 pCMX-YFP에 대한 발현 플라스미드와 합하였다. 이어서, 튜브를 짧은 시간 동안 볼텍싱하고, 5분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 형질감염 시약(Roche의 X-tremeGENE HP, Cat # 06 366 236 001)을 볼텍싱된 OptiMEM/플라스미드 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 실온에서 인큐베이팅하였다. 인큐베이팅 후에, 형질감염 시약/DNA 혼합

물 복합체를 T175 플라스크 내의 세포에 첨가하고, 세포를 18시간(O/N) 동안 5% CO_2에서 37℃에서 인큐베이팅하였다.

[1045] **시험 화합물**

[1046] 화합물을 DMSO에서 연속하여 희석하고, 형질감염된 CV-1 세포에 첨가하였다. 그 다음, 세포를 18시간 동안 인큐베이팅하였다. 다음날, 세포를 용해시키고, 발광에 대해 조사하였다.

[1047] **실시예 B-3: NASH 활성 연구(STZ 모델)**

[1048] NASH는 출생후 2일 차에 200 μg STZ의 단일 피하 주사에 의해 수컷 C57BL/6에서 유도된 후, 4주령 이후 고지방식(HFD)을 임의량으로 공급받을 수 있다. HFD를 지속하면서, 화합물은 NASH에 대한 효과를 결정하기 위해 4-8주 동안 투여될 수 있다. 공복 혈당은 휴대용 혈당 측정기를 사용하여 연구 기간 내내 측정될 수 있다. 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 트리글리세라이드(TG)는 임상적 화학 분석기에 의해 측정될 수 있다. 간 조직 내의 TG 함량은 트리글리세라이드 E-시험 키트(Wako, 일본 도쿄 소재)를 사용하여 측정될 수 있다. 간 절편의 조직학적 분석은 액체 질소에서 급속 냉동하여 -80℃에서 보관된 조직-TEK O.C.T. 화합물에 포매된 조직에 대해 실시될 수 있다. 절편은 절단되고(5 μm), 공기 건조시키고, 아세톤에서 고정될 수 있다. 헤마톡실린 및 에오신 염색을 위해, 간 절편은 부앙(Bouin) 용액에 의해 사전 고정될 수 있고, 그 다음 헤마톡실린 및 에오신 용액으로 염색될 수 있다. (영역-3) 간 섬유증의 정도는 시리우스 레드(Sirius red) 염색으로 평가될 수 있다.

[1049] **실시예 B-4: NASH 활성 연구(AMLN 모델)**

[1050] NASH는 AMLN 식이(DIO-NASH)(D09100301, Research Diet, USA)(40% 지방(18% 트랜스-지방), 40% 탄수화물(20% 프럭토오스) 및 2% 콜레스테롤)를 사용한 식이-유도에 의해 수컷 C57BL/6 마우스에서 유도된다. 동물에 대해 29주 동안 식이를 유지한다. 식이 유도 26주 후에, 간 생검은 질환 진행(간지방증 및 섬유증)의 기준선 조직학적 평가에 대해 수행되고, 간 섬유증 단계, 지방증 점수, 및 체중에 따라 치료 그룹으로 계층화되고 무작위화된다. 생검 3주 후에 마우스는 치료 그룹으로 계층화되고, 8주 동안 FXR 효능제로의 경구 위관영양법에 의해 매일 투여받는다. 연구 종료시에, 간 생검을 수행하여 각각 H&E 및 시리우스 레드로 염색된 조직 절편을 조사함으로써 간 지방증 및 섬유증을 평가한다. 간 내의 총 콜라겐 함량은 콜라겐의 산 가수분해에 의한 하이드록시프롤린 잔류물의 비색 결정법에 의해 측정된다. 간 균질물 내의 트리글리세라이드 및 총 콜레스테롤 함량은 제조자의 지시에 따라 시판되는 키트(Roche Diagnostics, 독일 소재)를 사용하는 자동분석기 Cobas C-111을 사용한 단일 결정으로 결정된다.

[1051] **실시예 B-5: CCl_4 섬유증 모델**

[1052] 섬유증은 복강내 주사에 의해 투여된 CCl_4의 격주 투여에 의해 BALB/c 수컷 마우스에서 유도될 수 있다. CCl_4는 오일에서 1:1로 배합되고, 1 mL/kg로 IP 주사된다. 섬유증 유도 2-4주 후에, 화합물은 CCl_4 투여를 지속하면서 2-6주의 치료 동안 경구 위관영양법에 의해 매일 투여될 수 있다. 연구 종료시, 간은 포르말린 고정되고, 섬유증의 조직병리학적 평가를 위해 시리우스 레드 염색으로 염색될 수 있다. 총 콜라겐 함량은 콜라겐의 산 가수분해에 의해 하이드록시프롤린 잔류물의 비색 결정법에 의해 측정될 수 있다. 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) 및 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST)는 임상적 화학 분석기에 의해 측정될 수 있다.

[1053] **실시예 B-6: 간내 담즙정체증 모델**

[1054] 설치류에서의 17a-에티닐에스트라디올(EE2) 처리에 의해 유도된 실험적 간내 담즙정체증은 에스트로겐 유도된 담즙정체증과 관련된 메카니즘을 조사하기 위해 생체내 모델에서 널리 사용된다. 간내 담즙정체증은 5일 동안 매일 10 mg/kg 17a-에티닐에스트라디올(E2)의 피하 주사에 의해 성체 수컷 마우스에서 유도될 수 있다. FXR 리간드의 시험은 담즙정체증의 E2 유도 동안 화합물의 투여에 의해 수행될 수 있다. 담즙정체성 효과는 간/체중 비를 평가하고, 혈청 총 담즙산을 측정함으로써 정량될 수 있고, 알칼리성 포스파타아제 수준은 다이어그노스틱 케미칼스 엘티디.(Diagnostic Chemicals Ltd.)의 시약 및 대조군 및 코바스 미라 플러스(Cobas Mira plus CC) 분석기(Roche Diagnostics)를 사용하여 측정될 수 있다. 조직학 및 체세포분열 측정을 위해, 각각의 마우스로부터의 간 샘플은 10% 중성 완충된 포르말린에 고정될 수 있다. 슬라이드는 표준 프로토콜을 사용하여 헤마톡실린 및 에오신을 사용하여 염색되고, 구조 변화에 대해 현미경으로 조사된다. 간세포 증식은 Ki67에 대한 면역조직학적 염색에 의해 평가된다.

[1055] **실시예 B-7: 직접 표적 유전자 조절**

[1056] FXR 리간드에 의한 직접 표적 유전자 조절은 화합물을 마우스에게 급속적으로 또는 만성적으로 투여하고, 투여 후의 다양한 시점에서 조직을 수집함으로써 평가될 수 있다. RNA는 조직, 예를 들어 회장 및 간으로부터 단리될 수 있고, FXR, 예를 들어 SHP, BSEP, IBABP, FGF15, CYP7A1, CYP8B1 및 C3에 의해 직접적으로 및 간접적으로 조절하기 위해 문헌에 알려진 유전자에 대한 정량적 PCR 분석을 위해 cDNA로 역전사될 수 있다.

[1057] **실시예 B-8: 마우스 PK 연구**

[1058] 시험 물질로서 본원에서 개시되는 화합물 중 임의의 하나의 혈장 약동학은 마우스(CD-1, C57BL, 및 식이 유도 비만 마우스)에 대한 단일 볼러스 정맥내 및 경구 투여 후에 측정된다. 시험 물질은 DMSO, PEG400, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD)의 비히클 용액에서 정맥 투여를 위해 제제화되고, 선택된 용량 수준으로(예를 들어 3 mL/kg의 용량 부피로) 투여된다. 경구 투여 제제는 적합한 경구 투여 비히클(식물성 오일, PEG400, 솔루톨(Solutol), 시트레이트 완충제, 또는 카르복시메틸 셀룰로오스)로 제조되고, 선택된 용량 수준으로 5~10 mL/kg의 용량 부피로 투여된다. 혈액 샘플(대략 0.15 mL)은 EDTA를 함유하는 튜브로 정맥내 또는 경구 투여 후에 미리 결정된 시간 간격으로 볼 주머니 방법(cheek pouch method)에 의해 수집된다. 혈장은 5분 동안 10,000 g에서의 혈액의 원심분리에 의해 단리되고, 분취액을 96웰 플레이트로 옮기고, 분석시까지 -60℃ 이하에서 보관된다.

[1059] 시험 물질의 보정 표준물질은 DMSO로 DMSO 저장 용액을 일정 농도 범위로 희석함으로써 제조된다. DMSO 내의 보정 표준물질의 분취량은 나이브 마우스로부터의 혈장과 합해지고, 이에 의해 혈장에서의 보정 표준물질의 최종 농도는 DMSO 내의 보정 표준물질보다 10배 더 낮다. PK 혈장 샘플은 기질과 일치되도록 블랭크 DMSO와 합해진다. 보정 표준물질 및 PK 샘플은 분석 내부 표준물질을 함유하는 빙냉 아세토니트릴과 합해지고, 4℃에서 30분 동안 1850 g에서 원심분리된다. 상청액 분획이 LC/MS/MS에 의해 분석되고, 보정 곡선에 대해 정량된다. 약동학적 파라미터(곡선하 면적(AUC), C_{max}, T_{max}, 제거 반감기($T_{1/2}$), 청소도(CL), 정상 상태 분포 부피(V_{dss}), 및 평균 체류 시간(MRT))는 마이크로소프트 엑셀(2013년도 버젼)을 사용하여 비구획 분석을 통해 계산된다.

[1060] **실시예 B-9: 래트 ANIT 모델**

[1061] 본원에서 설명되는 화합물은 일정한 용량 범위(예를 들어, 0.01 내지 100 mg/kg 범위의 용량)에 걸쳐 담즙정체증의 만성 치료 모델에서 평가된다. 이러한 모델은 담즙정체성 간 장애, 예를 들어 담즙산 흡수장애(예를 들어, 1차 또는 2차 담즙산 설사), 담즙 역류성 위염, 콜라겐성 결장염, 림프구성 결장염, 전환 결장염, 불확정 결장염, 알라질(Alagille) 증후군, 담도 폐쇄, 담관 간 이식 거부반응, 골수 또는 줄기 세포 이식 관련 이식편대 숙주 질환, 낭성 섬유증 간 질환, 및 비경구 영양 관련 간 질환의 치료를 위한 FXR 효능제, 예를 들어 본원에서 설명되는 화합물의 사용 적합성을 평가하기 위해 사용된다.

[1062] 래트는 일정한 용량 범위(예를 들어, 0.01 내지 100 mg/kg 범위의 용량)에서, 본원에서 설명되는 화합물을 사용한 치료 전에 3일 동안 식품 내의 알파-나프틸이소티오시아네이트(ANIT)(0.1% w/w)로 처리된다. 비담즙정체성 대조군 그룹은 ANIT가 없는 표준 일반 식이를 공급받고, 비담즙정체성 대조군 동물("대조군")로서 기능한다. 경구 투여 14일 후에, 래트 혈청은 분석물의 수준에 대해 분석된다. LLQ, 정량의 하한값. 평균 ± SEM; n = 5

[1063] 간담즙성 손상 지표의 수준, 예를 들어 순환 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 빌리루빈 및 담즙산의 수준 상승이 래트 혈청에서 측정된다. ANIT 노출은 심각한 담즙정체증 및 간세포 손상을 유발한다. 다수의 이러한 지표를 개선하는 화합물은 상기 언급된 질환 또는 병태의 치료에 유용하다.

[1064] 간에서의 담즙산의 축적 감소, 담관에서의 담즙산 분비의 향상 및 담즙산 합성의 억제는 FXR 효능제의 약동학적 작용과 일치된다. 혈청 접합 빌리루빈(간 기능에 대한 직접적 지표)의 개선은 개선된 담즙 분비와 함께의 담즙정체증으로부터의 회복을 의미한다.

[1065] 또한, 문맥에서 분비되고 간으로 신호전달하여 SHP와 함께 상승작용적으로 CYP7A1 발현을 억제하는 호르몬인 혈청 FGF15 섬유아세포 성장 인자 15(설치류에서의 FGF15; 인간에서의 FGF19)의 발현에 대한 본원에서 설명되는 화합물의 효과를 확인하기 위해 분석이 이루어진다. FGF15/19의 항-담즙정체성 특성과 함께 FGF15/19의 직접적 FXR 의존성 유도는 FXR 효능제의 표적 결합을 검출하기 위한 편리한 혈청 바이오마커를 만든다.

[1066] 혈청 FGF15 수준은 FGF15 메소 스케일 디스커버리(Meso Scale Discovery, MSD) 분석을 사용하여 정량된다. 예를 들어, R&D 시스템으로부터의 마우스 FGF15 항체(AF6755)는 분석에서 포획 및 검출 항체 둘 모두에서 사용된

다. MSD SULFO-TAG NHS-에스테르는 FGF15 항체를 표지하기 위해 사용된다. MSD 표준 96웰 플레이트는 FGF15 포획 항체로 코팅되고, 플레이트는 MSD 블로커 A(R93AA-2)로 차단된다. PBS + 0.05% 트윈(Tween) 20으로 플레이트를 세척한 후에, MSD 희석액 4는 각각의 웰에 분배되고, 30분 동안 인큐베이팅된다. 25 pi의 보정 희석액 또는 샘플(혈청 또는 EDTA 혈장)은 각각의 웰에 분배되고, 실온에서 진탕하면서 인큐베이팅된다.

[1067] 세척 후에, 검출 항체가 첨가되고, 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 인큐베이팅된다. 세척 및 MSD 판독 완충제(R92TC-2)의 첨가 후에, 플레이트는 MSD 섹터 이미저(SECTOR Imager) 6000 상에서 판독된다. 표준 곡선 및 미지의 샘플의 플롯은 MSD 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 계산된다.

[1068] 본원에서 설명되는 실시예 및 실시양태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원의 사상 및 취지 및 첨부된 청구항의 범위에 포함되어야 한다.

[1069] **실시예 B-10: 마우스 만성 DSS 결장염 모델**

[1070] 만성 데스트란 나트륨 설페이트(DSS)-유도된 마우스는 염증성 장 질환(IBD)에 대한 화합물의 치료 잠재력을 시험하기 위해 사용될 수 있다. 만성 결장염은 음료수 내의 DSS를 마우스에 공급함으로써 유도될 수 있다. 예를 들어, 5일 동안의 음료수 내의 2% DSS 공급 및 5일 동안의 일반 음료수 공급 사이클을 실시하고, 이어서 이러한 공급 사이클은 각각 더 높은 농도, 즉 2.5% 및 3%의 DSS를 사용하여 2회 더 반복함으로써 총 3회의 사이클이 실시될 수 있다. 결장염은 대략 DSS 공급의 제1 사이클 후에 발생되고, 이는 체중 손실, 대변 일관성 및 직장 출혈에 의해 모니터링될 수 있다. FXR 효능제는 출발 2% DSS 물 공급과 동시에 마우스에 투여함으로써 시험될 수 있다. 대안적으로, FXR 효능제의 시험은 2% DSS 물 및 일반 물의 제1 공급 사이클 후에 수행될 수 있다. 마우스에 대한 FXR 효능제의 투여 기간 동안, 치료 효과는 체중, 대변 일관성 및 직장 출혈에 대한 관찰에 의해 모니터링될 수 있다. 안락사 후에, 질환 발달 및 FXR 효능제의 효과는 결장 중량 및 길이, 점막에서의 구조 변화 및 염증에 대한 H&E 염색에 의한 결장 조직 구조, 및 질환과 관련된 유전자의 단백질 및 RNA 발현을 측정함으로써 추가로 정량될 수 있다.

[1071] **실시예 B-11: 입양 T-세포 전달 장염 마우스 모델**

[1072] 입양 T-세포 이식 결장염 모델은 인간 염증성 장 질환(IBD)에 대한 관련 마우스 모델으로서 수용된다. 이 모델에 대해 결장염을 유도하기 위해, CD4 T-림프구 집단은 공여자 마우스의 비장으로부터 단리되고, 이어서 CD4+CD45RB 고도 T-세포의 하위 집단은 유세포 분석을 사용하여 세포 분류에 의해 정제된다. 정제된 CD4+CD45RB 고도 T-세포는 수여자 SCID 마우스의 복막강 내에 주입된다. 결장염은 T-세포가 이식된 후에 대략 3 내지 6주에 발달되고, 이는 체중 감소(체중 감소는 변화될 수 있음), 일관되지 않은 대변 또는 혈변 설사에 의해 모니터링될 수 있다. FXR 효능제의 시험은 정제된 CD4+CD45RB 고도 T-세포를 수여자 SCID 마우스에게 주입함과 동시에 시작될 수 있다. 대안적으로, FXR 효능제는 결장염이 이미 모델에서 발달되는 경우에 T-세포 이식 2 내지 3주 후에 투여될 수 있다. FXR 효능제를 마우스에게 투여하는 기간 동안, 치료 효과는 체중 감소, 대변 일관성 및 직장 출혈에 대한 관찰에 의해 모니터링될 수 있다. 안락사 후에, 질환 발달 및 FXR 효능제의 효과는 결장 중량 및 길이, 점막에서의 구조 변화 및 염증에 대한 H&E 염색에 의한 결장 및 회장 조직 구조, 및 질환과 관련된 유전자의 단백질 및 RNA 발현을 측정함으로써 추가로 정량될 수 있다.

[1073] **실시예 B-12: Mdr1a-/- 마우스 모델**

[1074] Mdr1a-/- 마우스 모델은 인간 IBD에 대한 새로운 요법을 시험하는데 사용된 자발적 결장염 모델이다. 이 모델에서 Mdr1a 유전자의 손실은 장 장벽 기능의 손상을 야기하고, 이는 장내 박테리아의 침윤 증가 및 후속적인 결장염을 야기한다. 적절한 주변 조건 하에, Mdr1a-/- 마우스는 약 8 내지 13주령에 결장염이 발달할 수 있다. 질환 진행 동안에, 직장 탈출증, 대변 일관성 및 직장 출혈에 대한 임상적 관찰 평점을 합한 질환 활성 지수(DAI)는 질환을 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. FXR 효능제의 시험은 일반적으로 1.0 미만의 DAI 평점을 갖는 질환의 초기 단계에서 시작될 수 있다. 대안적으로, FXR 효능제의 투여는 통상적으로 2.0 초과의 DAI 평점을 갖는 결장염이 발달되는 경우에 시작될 수 있다. FXR 효능제의 치료 효과는 DAI를 측정하여 모니터링될 수 있고, 시험은 일반적으로 DAI 평점이 대략 5.0인 원하는 질환 중증도가 달성되는 때에 종료될 수 있다. 안락사 이후, 질환 발달 및 FXR 효능제의 효과는 결장 중량 및 길이, 점막에서의 구조 변화 및 염증에 대한 H&E 염색에 의한 결장 조직 구조, 및 질환과 관련된 유전자의 단백질 및 RNA 발현을 측정함으로써 추가로 정량될 수 있다.

[1075] 본원에 기재된 실시예 및 실시양태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 제시된 다양한 변형 또는 변화는 본 출원의 사상 및 취지 및 첨부된 청구항의 범위에 포함되어야 한다.