



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0061351
(43) 공개일자 2018년06월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 31/00 (2006.01) C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01) C07J 71/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07J 31/006 (2013.01)
C07J 41/0055 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7012652
(22) 출원일자(국제) 2016년10월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년05월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/055980
(87) 국제공개번호 WO 2017/062763
국제공개일자 2017년04월13일
(30) 우선권주장
62/238,246 2015년10월07일 미국(US)

(71) 출원인
인터셉트 파마슈티컬즈, 인크.
미국 10001 뉴욕주, 뉴욕, 써티세븐쓰 에프엘, 허
드슨 야드 10
(72) 발명자
펠리치아리, 로베르토
이탈리아 06100 페루자 비아 올리세 로키 60
지오이엘로, 안티모
이탈리아 06125 페루자 비아 에이. 페센티 51
(74) 대리인
양영준, 김영

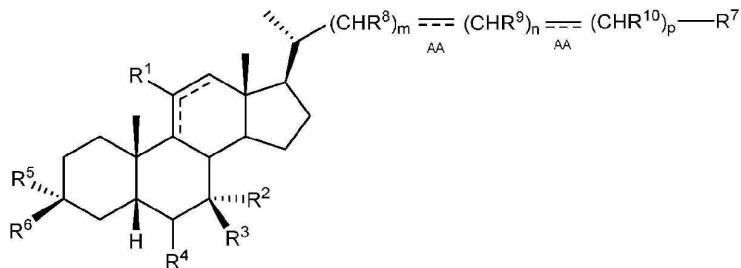
전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 파네소이드 X 수용체 조절제

(57) 요약

본 발명은 본원에 기술되는 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 제공한다. 본 발명은 일반적으로 FXR 조절제 및 상기 화합물을 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

C07J 41/0061 (2013.01)

C07J 41/0083 (2013.01)

C07J 41/0094 (2013.01)

C07J 43/003 (2013.01)

C07J 71/001 (2013.01)

C07J 9/00 (2013.01)

C07J 9/005 (2013.01)

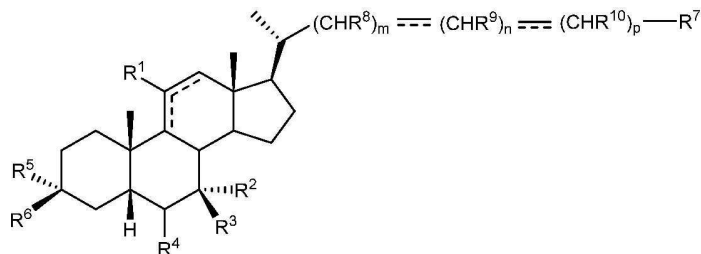
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시옥사졸릴, 3-하이드록시티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

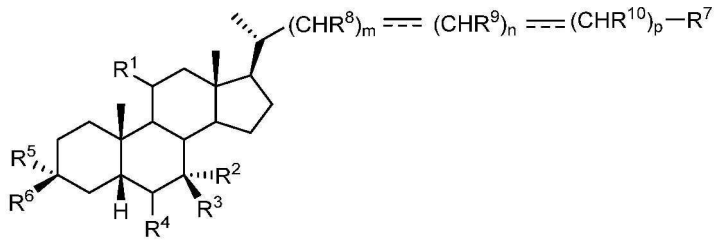
p는 0 또는 1이고;

===는 단일 또는 이중 결합인데, 단 각각의 ===가 단일 결합이고, m, n, 및 p의 합이 2이고, R^1 이 OH이고, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 이 각각 H일 때, R^7 은 CO_2H 가 아님.

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체인 화합물:

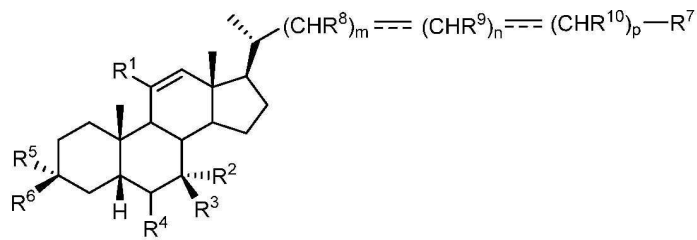
[화학식 Ia]



청구항 3

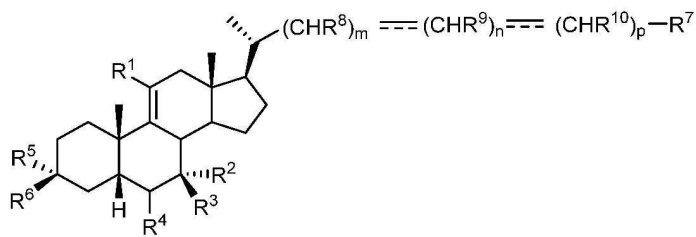
제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ib 또는 Ic의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체인 화합물:

[화학식 Ib]



, 또는

[화학식 Ic]



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 OH, 알콕시, 또는 옥소인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 OH 또는 알콕시인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 할로젠인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 OH인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹은 알콕시인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R³은 H인 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 OH 또는 할로젠인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 는 OH 또는 H인 화합물.

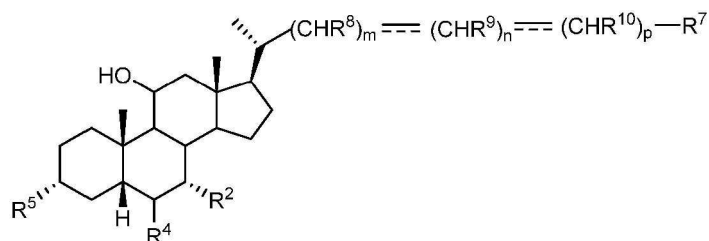
청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 는 OSO_3H , $OCOCH_3$, 또는 OPO_3H_2 인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체인 화합물:

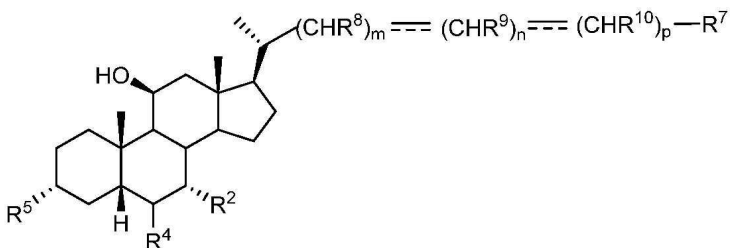
[화학식 Id]



청구항 15

제1항에 있어서, 화합물은 화학식 Ie의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체인 화합물:

[화학식 Ie]



청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , 또는 $C(O)NHOH$ 인 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , 또는 CO_2H 인 화합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OH인 화합물.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 CO_2H 인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OSO_3H 인 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 SO_3H 인 화합물.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OSO_2NH_2 또는 SO_2NH_2 인 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OPO_3H_2 , PO_3H_2 , 또는 $C(O)NHOH$ 인 화합물.

청구항 24

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐인 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^7 은 OH, OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , CO_2H , 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐인 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 OH인 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 H 또는 할로젠인 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 은 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 은 OH 또는 H인 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 는 OSO_3H , $OCOCH_3$, 또는 OPO_3H_2 인 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하는 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 H 또는 할로젠인 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐인 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 메틸, 에틸, 또는 프로필인 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 0인 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 1인 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, m 은 2인 화합물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1인 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, p 는 0인 화합물.

청구항 41

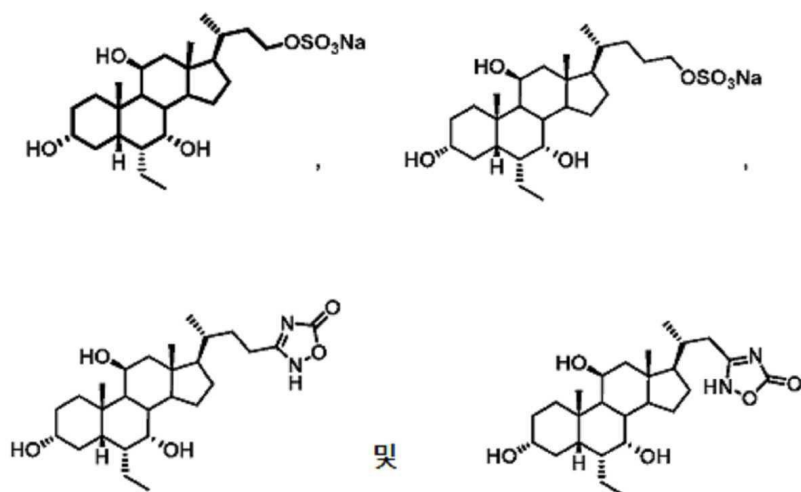
제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 는 α -위치에 있는 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 β -위치에 있는 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, 화합물은 다음으로부터 선택되는 것인 화합물:



청구항 44

제1항의 화합물의 염.

청구항 45

제44항에 있어서, R^7 은 OSO_3^- 인 화합물.

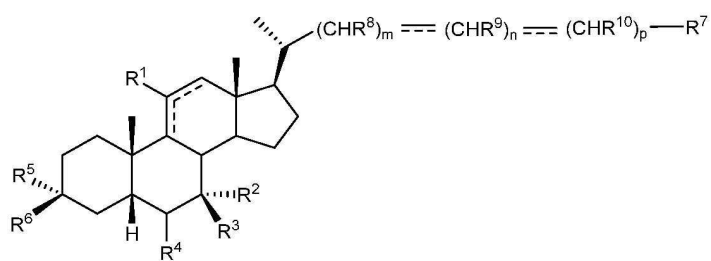
청구항 46

제35항에 있어서, R^7 은 $OSO_3^- Na^+$ 인 화합물.

청구항 47

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R^1 은 알콕시 또는 옥소이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드

록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

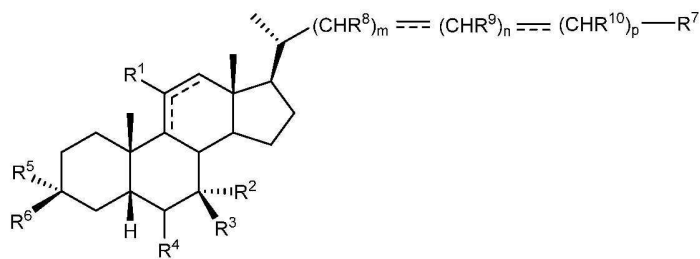
p는 0 또는 1이고;

===는 단일 또는 이중 결합임.

청구항 48

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^7 은 OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , $C(O)NHOH$, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

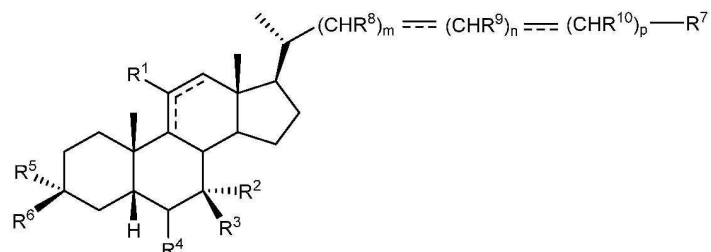
p는 0 또는 1이고;

===는 단일 또는 이중 결합임.

청구항 49

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R¹은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

R²는 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R³는 OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R⁴는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂, 또는 할로젠이거나, 또는 R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R⁷은 OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

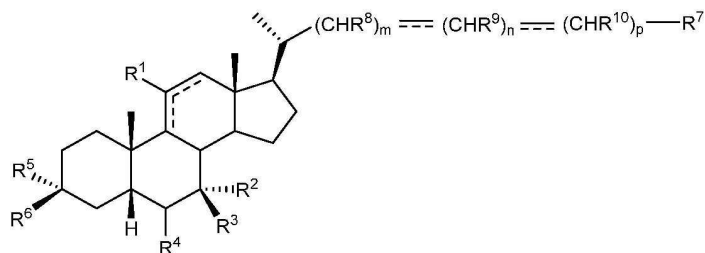
p는 0 또는 1이고;

===는 단일 또는 이중 결합임.

청구항 50

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

R^5 는 OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , 또는 할로젠이고;

R^6 는 H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나,

또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시옥사졸릴, 3-하이드록시옥스티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m 은 0, 1, 또는 2이고;

n 은 0 또는 1이고;

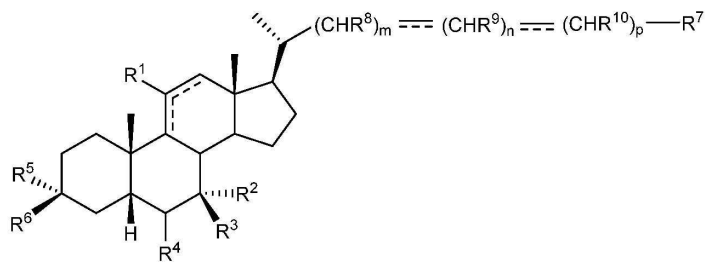
p 는 0 또는 1이고;

--- 는 단일 또는 이중 결합임.

청구항 51

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

R^5 는 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이고;

R^6 는 OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나,

또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시옥사졸릴, 3-하이드록시옥사티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0 또는 1이고;

===는 단일 또는 이중 결합임.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 53

유효량의 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 있어서, 질환 또는 병태는 FXR에 의해 매개되는 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 질환은 심혈관 질환, 만성 간 질환, 지질 장애, 위장관 질환, 신장 질환, 대사 질환, 암, 및 신경 질환으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 질환은 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 고리포단백혈증, 및 고중성지방혈증으로부터 선택되는 심혈관 질환인 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 질환은 원발성 담관성 간경화(PBC), 뇌하수체 황색종증(CTX), 원발성 경화성 담관염(PSC), 약물 유도성 담즙정체, 임신중 간내 담즙정체, 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 박테리아 과다증식 또는 패혈증 관련 담즙정체, 자가면역성 간염, 만성 바이러스성 간염, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 이식 관련 이식편대숙주병, 생존 공여자 이식 간 재생, 선천적 간 섬유증, 총담관 결석증, 육아종성 간 질환, 간내 또는 간외 악성종양, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 유육종증, 윌슨병(Wilson's disease), 고세병(Gaucher's disease), 혈색소증, 및 알파 1-항트립신 결핍증으로부터 선택되는 만성 간 질환인 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 질환은 염증성 장 질환(IBD), 과민성 대장 증후군(IRS), 박테리아 과다증식, 흡수장애, 방사선조사-후 대장염, 및 미세 대장염으로부터 선택되는 위장관 질환인 방법.

청구항 58

제60항에 있어서, 염증성 장 질환은 크론병(Crohn's disease) 또는 궤양성 대장염인 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, 질환은 당뇨병성 신증, 국소 분절성 사구체경화증(FSGS), 고혈압성 신경화증, 만성 사구체신염, 만성 이식 사구체병증, 만성 간질성 신염, 및 다낭성 신장 질환으로부터 선택되는 신장 질환인 방법.

청구항 60

제54항에 있어서, 질환은 인슐린 저항성, 고혈당증, 진성 당뇨병, 과체중에 따른 당뇨병, 및 비만으로 부터 선택되는 대사 질환인 방법.

청구항 61

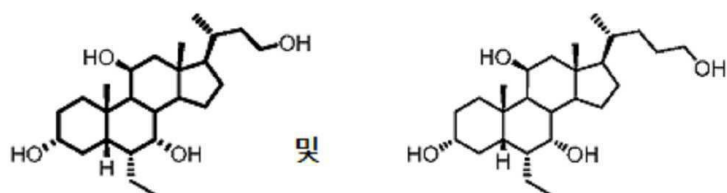
제54항에 있어서, 질환은 간세포 암종, 대장암, 위암, 신장암, 전립선암, 부신암, 췌장암, 유방암, 방광암, 침샘암, 난소암, 자궁체암, 및 폐암으로부터 선택되는 암인 방법.

청구항 62

제1항에 있어서, R⁷은 OH인 화합물.

청구항 63

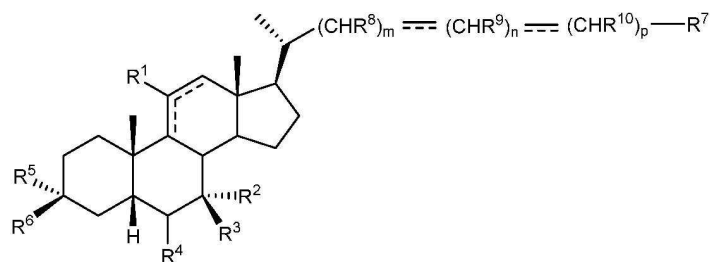
제62항에 있어서, 화합물은 다음으로부터 선택되는 것인 화합물:



청구항 64

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체:

[화학식 I]



여기에서,

R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

R^2 는 OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^3 는 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

n은 0 또는 1이고;

p는 0 또는 1이고;

==는 단일 또는 이중 결합임.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001]

파네소이드 X 수용체(FXR)는 담즙산 항상성을 제어하는 담즙산 센서로서 작용하는 핵 수용체이다. FXR은 다양한 장기에서 발현되고, 많은 질환 및 병태, 예를 들어 간 질환, 폐 질환, 신장 질환, 장 질환, 및 심장 질환, 그리고 글루코오스 대사, 인슐린 대사, 및 지질 대사를 포함하는 생물학적 과정에 관여되는 것으로 밝혀졌다. 많은 천연 담즙산이 FXR 조절제이고, FXR-매개 질환 및 병태를 조절할 수 있다(Gioiello, *et al.*, 2014 Curr. Top.

Med. Chem. 14, 2159). 예를 들어, 케노데옥시콜산(CDCA), 데옥시콜산(DCA), 리토콜산(LCA)과 같은 천연 담즙산, 그리고 이의 타우린 및 글리신 접합체가 FXR 리간드로서 작용한다.

[0002] 천연 담즙산의 유도체 또한 FXR 조절제로서 기술되었다. 유럽 특허 제0312867호는 우르소데옥시콜산, 우르소콜산, 케노데옥시콜산 및 콜산과 같은 천연 담즙산의 6-메틸 유도체를 기술한다. WO 2002/75298은 3 α ,7 α -디하이드록시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-옥산(이하에서 6-에틸-케노데옥시콜산, 또는 6-ECDCa로도 언급됨), 이의 염, 용매화물, 및 아미노산 접합체를, FXR-매개 질환 또는 병태를 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있는 FXR 조절제로서 기술한다.

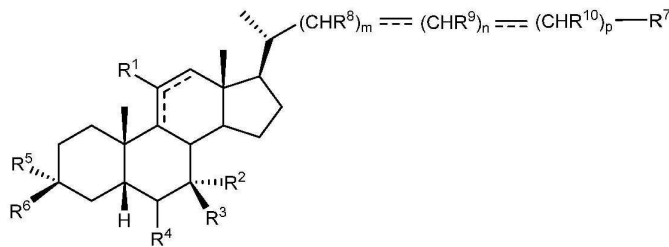
[0003] 그러나, 천연 담즙산 및 담즙산 유도체가 다른 핵 호르몬 수용체를 조절할 뿐만 아니라, G 단백질-결합 수용체(GPCR) TGR5에 대한 조절제라는 것은 잘 알려져 있다. 수용체 선택성은 FXR과 같은 핵 호르몬 수용체를 조절하도록 지시된 치료제 화합물의 개발과 관련되는 문제이다. 비-선택적 치료제 화합물은 증가된 부작용의 위험을 가질 수 있다. 치료제 화합물의 개발에서 극복할 다른 장애는 비-적절한 약동학 프로파일, 안전성 문제, 예를 들어 독성(예를 들어, 간) 및 원치 않는 약물-약물 상호작용을 포함한다.

[0004] 따라서, 약물 개발에 적절한 추가의 선택적 FXR 조절제, 예를 들어, 다른 핵 수용체에 대하여 선택적이고/이거나 담즙산 GPCR TGR5을 유의미하게 활성화시키지 않는 화합물에 대한 요구가 남아있다.

발명의 내용

[0005] 본 발명의 목적은 FXR를 조절하는 화합물을 제공하는 것이다. 일 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0006] [화학식 I]



[0007]
[0008] 여기에서:

[0009] R¹은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

[0010] R² 및 R³는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0011] R⁴는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이고;

[0012] R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂, 또는 할로젠이거나, 또는 R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0013] R⁷은 OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시옥사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0014] R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

- [0015] m 은 0, 1, 또는 2이고;
- [0016] n 은 0 또는 1이고;
- [0017] p 는 0 또는 1이고;
- [0018] --- 는 단일 또는 이중 결합인데, 단 각각의 --- 가 단일 결합이고, m , n , 및 p 의 합이 2이고, R^1 이 OH이고, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 이 각각 H일 때, R^7 은 CO_2H 가 아니다.
- [0019] 본 발명은 추가로, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0020] 본 발명은 또한, 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, FXR에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0021] 본 발명은 또한, FXR에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조를 제공하는데, 여기에서 약제는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 포함한다.
- [0022] 본 발명은 추가로, FXR에 의해 매개되는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공하는데, 여기에서 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 포함한다.
- [0023] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속한 관련 기술 분야의 당업자에 의해서 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질은 하기에 기술되어 있다. 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시이며, 제한적인 것으로 의도되지 않는다.
- [0024] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 정의
- [0026] 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 특정 용어들을 여기에 정리하였다.
- [0027] 본원에서 사용되는 "본 발명의 화합물"이라는 구절은 화학식 I, II, III, IV, V, VI, VII, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, Id 중 임의의 하나의 화합물, 또는 본원에 명백히 개시되는 임의의 화합물을 말한다.
- [0028] 본원에서 사용되는 "알킬"이라는 용어는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소 모이어티를 의미한다. " $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬"이라는 용어는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 모이어티를 의미한다. " $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬"은 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, sec -부틸, 및 t -부틸을 포함하는, 1, 2, 3, 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 모이어티를 의미한다.
- [0029] "알케닐"이라는 용어는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 모이어티를 의미한다. 탄소-탄소 이중 결합의 *트랜스* 및 *시스* 이성체 둘 다 "알케닐"이라는 용어에 포함된다. 알케닐 모이어티의 예는 비닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 및 2-헥세닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0030] 본원에서 사용되는 "알킬닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 모이어티를 의미한다. 알킬닐 모이어티의 예는 에틸닐, 2-프로피닐, 5-부트-1-엔-3-이닐, 및 3-헥시닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0031] "알콕시"라는 용어는 산소 원자에 공유적으로 부착된 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소를 의미한다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, 이소프로필옥시, n -프로폭시, n -부톡시, t -부톡시, 및 펜톡시를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0032] 본원에서 사용되는 "할로젠"이라는 용어는 불소, 브롬, 염소 및 요오드를 의미한다.
- [0033] "선택적으로 치환된"이라는 용어는 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 치환될 때, 예를 들어 1, 2, 또는

3개 치환기로 일-, 이-, 또는 삼-치환된 지시된 모이어티를 의미한다. 일부 경우에, 치환기는 할로겐 또는 OH이다.

- [0034] 본원에서 사용되는 "탄소환", "탄소환의" 또는 "탄소환 고리"는, 임의의 탄소가 포화되거나, 불포화되거나, 또는 방향족일 수 있는, 명시된 수의 탄소를 갖는 임의의 안정한 단환 또는 이환 고리를 포함하도록 의도된다. 탄소환 고리는 사이클로알킬 및 아릴을 포함한다. 예를 들어, C_3 - C_8 탄소환 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 단환 또는 이환 고리를 포함하도록 의도된다. 탄소환의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로부테닐, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥테닐, 사이클로헥틸, 사이클로헥테닐, 아다만틸, 사이클로옥틸, 사이클로옥테닐, 및 페닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0035] 본원에서 사용되는 "헤테로환", "헤테로환의" 또는 "헤테로환 기"는 적어도 하나의 고리 헤테로원자(예를 들어, N, O 또는 S)를 함유하는 임의의 고리 구조(포화되거나, 불포화되거나, 또는 방향족임)를 포함한다. 헤테로환은 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴을 포함한다. 헤테로환의 예는 모르폴린, 피롤리딘, 테트라하이드로티오펜, 피페리딘, 피페라진, 옥세탄, 피란, 테트로하이드로피란, 아제티딘, 및 테트라하이드로푸란을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 헤테로환 기의 예는 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 테트라하이드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 피리딜, 및 피리미디닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0036] 본원에서 사용되는 "사이클로알킬"이라는 용어는 3 내지 10개의 탄소 원자(예를 들어, C_3 - C_{10})를 갖는 포화되거나 불포화된 비방향족 탄화수소 일- 또는 다-고리(예를 들어, 융합, 가교, 또는 스피로 고리) 시스템을 의미한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 및 사이클로헥테닐을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0037] "헤테로사이클로알킬"이라는 용어는, 달리 명시되지 않는 한, 하나 이상의 헤테로원자(예컨대 O, N, 또는 S)를 갖는 포화되거나 불포화된 비방향족 3 내지 8원의 단환 또는 이환(예를 들어, 융합, 가교, 또는 스피로 고리)을 의미한다. 헤테로사이클로알킬 기의 예는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이마다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 및 테트라하이드로티오피라닐 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0038] 본원에서 사용되는 바와 같이, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 탄소환 고리, 헤테로환 고리, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 언급된 모이어티는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0039] "FXR 조절제"라는 용어는 FXR 수용체와 상호작용하는 임의의 화합물을 의미한다. 상호작용은 FXR 수용체의 길항제, 효능제, 부분 효능제 또는 역 효능제로서 작용하는 화합물로 제한되는 것은 아니다. 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 FXR 수용체의 길항제로서 작용한다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 FXR 수용체의 효능제로서 작용한다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 FXR 수용체의 부분 효능제로서 작용한다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 FXR 수용체의 역 효능제로서 작용한다.
- [0040] 본원에서 사용되는 "용매화물"은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하는 본 발명의 화합물의 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정형 고체 상태에서 고정된 몰 비율의 용매 분자를 포획하여, 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물일 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올일 때 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 물이 H_2O 로서 이의 분자 상태를 보유하는 물질 중 하나와 하나 이상의 물 분자의 조합에 의해 형성되고, 이러한 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다.
- [0041] 본원에 사용된 "아미노산 접합체"라는 용어는 본 발명의 화합물과 임의의 적절한 아미노산의 접합체를 의미한다. 타우린($-NH(CH_2)_2SO_3H$), 글리신($-NHCH_2CO_2H$) 및 사르코신($-N(CH_3)CH_2CO_2H$)은 아미노산 접합체의 예이다. 화합물의 적절한 아미노산 접합체는 담즙 또는 장액에서 증진된 통합성의 부가적 이익을 갖는다. 적절한 아미노산은 타우린, 글리신 및 사르코신으로 제한되지 않는다.
- [0042] 본원에서 정의되는 바와 같이 "대사물질"이라는 용어는 본원에서 기술되는 화합물의 글루쿠로니드화 및 황산화 유도체를 의미하는데, 여기에서는 하나 이상의 글루쿠론산 또는 황산 모이어티가 본 발명의 화합물에 연결된다.

글루쿠론산 모이어티는 본 화합물의 하이드록실기(예를 들어, 3-하이드록실, 7-하이드록실, 11-하이드록실, 및/또는 R^7 기의 하이드록실)와의 글리코시드 결합을 통해 본 화합물에 연결될 수 있다. 본 화합물의 황산화 유도체는 하이드록실기(예를 들어, 3-하이드록실, 7-하이드록실, 11-하이드록실, 및/또는 R^7 기의 하이드록실)의 황산화를 통해 형성될 수 있다. 대사물질의 예는, 본원에서 기술되는 화합물의 3-O-글루쿠로니드, 7-O-글루쿠로니드, 11-O-글루쿠로니드, 3-O-7-O-디글루쿠로니드, 3-O-11-O-트리글루쿠로니드, 7-O-11-O-트리글루쿠로니드, 및 3-O-7-O-11-O-트리글루쿠로니드, 그리고 본원에서 기술되는 화합물의 3-설페이트, 7-설페이트, 11-설페이트, 3,7-비설페이트, 3,11-비설페이트, 7,11-비설페이트, 및 3,7,11-트리설페이트를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0043] 본원에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 모 화합물이 이의 산 또는 염기 염을 형성하는 것에 의해 변형된 본 발명의 화합물의 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기산 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어 비독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비독성 염 또는 4급 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비독성 염은 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시에탄 설펜산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설펜산, 벤조산, 비카르본산, 카르본산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디설펜산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜릴 아르사닐산, 헥실레조르신산, 하이드라밤산, 브롬화수소산, 염화수소산, 요오드화수소산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설펜산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설펜산, 납실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 숙신산, 설파산, 설파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산 및 톨루엔 설펜산으로부터 선택되는 무기산 및 유기산으로부터 유도된 것을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0044] "약제학적으로 허용 가능한 담체"라는 구절은 당업계에 인식되어 있고, 예를 들어 임의의 대상 조성물을 신체의 한 장기 또는 일부로부터 신체의 다른 장기 또는 일부로 운반하거나 수송하는 데 관여하는 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예를 들어, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질이 포함된다. 각각의 담체는 대상 조성물의 다른 성분과 상용성이고 환자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용 가능"하다. 특정 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비-발열원이다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예를 들어 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 이의 유도체, 예를 들어 카복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예를 들어 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예를 들어 낙화생유, 면실유, 해바라기씨유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜류, 예를 들어 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올류, 예를 들어 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르류, 예를 들어 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예를 들어 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무-발열물질 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸알코올; (20) 인산염 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에 이용되는 다른 비-독성 상용성 물질.

[0045] "조성물" 또는 "약제학적 조성물"은 본 발명의 화합물 또는 이의 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 함유하는 제형이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 벌크 또는 단위 제형이다. 단위 제형은 예를 들어 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기에서의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분(예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 이의 염의 제형)의 양은 유효량이며, 관련된 특정 처치에 따라 달라진다. 당업자는 환자의 연령 및 상태에 따라 투약량에 일상적 변경을 가하는 것이 필요할 수 있다는 것을 인정할 것이다. 투약량은 또한 투여의 경로에 따라 달라질 것이다. 경구, 안구, 안과용, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복막내, 비강내 등을 포함하는 다양한 경로가 고려된다. 본원의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 산제, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 다른 구현예에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에, 약제학적으로 허용 가능한 담체, 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0046] 본원에서 사용되는 "치료"라는 용어는 질환 상태 또는 병태의 경감, 약화, 감소, 제거, 조절, 또는 완화, 즉 퇴행 유발을 의미한다.

[0047] 본원에서 사용되는 "예방"이라는 용어는, 특히, 환자 또는 대상이 질환 상태 또는 병태에 걸리기 쉽거나 걸릴 위험이 있을 때 환자 또는 대상에서 질환 상태 또는 병태의 발생을 완전히 또는 거의 완전히 저지하는 것을 의

미한다. 또한, 예방은 예를 들어, 질환 상태 또는 병태가 이미 존재할 수 있을 때, 질환 상태 또는 병태의 억제, 즉 발생의 저지, 및 질환 상태 또는 병태의 경감 또는 완화, 즉 퇴행 유발을 포함할 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 "~의 위험을 감소시킨다"라는 구절은, 특히 대상이 중추 신경계 질환, 염증성 질환 및/또는 대사 질환이 발생하기 쉬운 경우에, 환자에서 이러한 발생 가능성 또는 확률을 낮추는 것을 의미한다.

[0049] "조합 요법(combination therapy)"(또는 "공동-요법(co-therapy)")은 치료제들(즉, 본 발명의 화합물 및 적어도 제2 작용제)의 공동-작용으로부터 유익한 효과를 제공하도록 의도된 특정 처치 계획의 일부로서의 본 발명의 화합물 및 적어도 제2 작용제의 투여를 의미한다. 조합의 유익한 효과는 치료제의 조합으로부터 야기되는 약동학적 또는 약력학적 공동-작용을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이들 치료제의 조합 투여는 통상적으로, 정의된 기간(대개 선택되는 조합에 따라 수분, 수 시간, 수일 또는 수 주일)에 걸쳐 실시된다. "조합 요법"은 본 출원의 조합을 우연적 및 인위적으로 야기하는 별도의 단독요법 계획의 일부로서 이들 치료제 중 둘 이상의 투여를 포함하는 것으로 의도될 수 있지만, 일반적인 것은 아니다. "조합 요법"은 이들 치료제의 순차적 방식의 투여, 즉, 각 치료제가 상이한 시간에 투여되는 것뿐만 아니라, 이들 치료제, 또는 치료제들 중 적어도 두 개의 실질적으로 동시적인 방식으로의 투여를 포함하도록 의도된다. 실질적으로 동시적인 투여는, 예를 들어, 고정 비율의 각 치료제를 갖는 단일 캡슐을 대상에 투여함으로써 수행되거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 캡슐을 다회로 대상에 투여함으로써 수행될 수 있다. 각 치료제의 순차적이거나 실질적으로 동시적인 투여는, 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로, 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 시행될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제는 경구 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어, 모든 치료제가 경구 투여될 수 있거나 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 치료제가 투여되는 순서는 엄밀하게는 중요하지 않다.

[0050] "조합 요법"은 또한 위에 기술된 치료제를 기타 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법(예를 들어, 수술 또는 기계적 처치)과의 추가적 조합으로 투여하는 것을 포함한다. 조합 요법은 비-약물 처치를 추가로 포함하는 한편, 비-약물 처치는, 치료제 및 비-약물 처치의 조합의 공동-작용으로부터의 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적절한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우, 비-약물 처치가 치료제의 투여로부터 한시적으로, 아마도, 수일 또는 심지어 수 주일 동안 배제되었을 때에도 유익한 효과가 여전히 달성된다.

[0051] 본 발명의 화합물 또는 화합물의 조합의 "유효량"은 화합물 또는 화합물들의 양(수량 또는 농도)이다. 일 구현예에서, 치료가 필요한 대상에 치료적으로 유효한 양의 화합물이 투여되는 경우, 질환에 따른 증상은 즉시 또는 화합물을 1회 이상 투여한 후에 완화된다. 대상에 투여되는 화합물의 양은 특정 장애, 투여 방식, 공동 투여되는 화합물(존재하는 경우) 및 대상의 특성, 예컨대 일반적인 건강, 다른 질환, 연령, 성별, 유전자형, 체중 및 내약성에 의존할 것이다. 당업자는 이들 및 기타 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

[0052] "예방적으로 유효한 양"이라는 용어는, 질환을 예방하거나 질환의 위험을 감소시키기 위해 투여되는 본 발명의 화합물 또는 화합물의 조합의 양(수량 또는 농도), 다시 말하면 방지적 또는 예방적 효과를 제공하는 데 필요한 양을 의미한다. 대상에 투여되는 본 화합물의 양은 특정 장애, 투여 방식, 공동 투여되는 화합물(존재하는 경우) 및 대상의 특성, 예를 들어, 일반적인 건강, 다른 질환, 연령, 성별, 유전자형, 체중 및 내약성에 의존할 것이다. 당업자는 이들 및 기타 인자에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

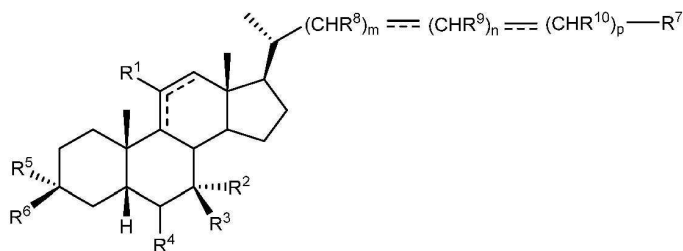
[0053] "대상"은 포유류, 예를 들어 인간, 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이, 새 등), 가축(예를 들어, 소, 양, 돼지, 말 등), 및 실험실 동물(예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)을 포함한다. 통상적으로, 대상은 인간이다.

[0054] 본원에서 사용되는 파네소이드 X 수용체 또는 FXR은, 예를 들어 대안적인 스플라이스 동형 및 천연적으로 존재하는 동형을 포함하는 이러한 수용체의 모든 포유류 형태를 의미한다(예를 들어, Huber et al., Gene 290:35-43 (2002) 참조). 대표적인 FXR 종은 래트 FXR(GenBank Accession No. NM 021745), 마우스 FXR(GenBank Accession No. NM 009108), 및 인간 FXR(GenBank Accession No. NM 005123)을 제한 없이 포함한다.

[0055] 본 발명의 화합물

[0056] 일 양태에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0057] [화학식 I]



[0058]

[0059] 여기에서:

[0060] R¹은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

[0061] R² 및 R³는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R² 및 R³는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0062] R⁴는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

[0063] R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 H, OH, OSO₃H, OCOCH₃, OPO₃H₂, 또는 할로젠이거나, 또는 R⁵ 및 R⁶는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0064] R⁷은 OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, C(O)NHOH, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0065] R⁸, R⁹, 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R⁸ 및 R⁹는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

[0066] m은 0, 1, 또는 2이고;

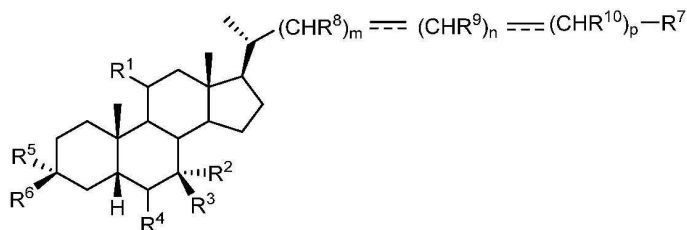
[0067] n은 0 또는 1이고;

[0068] p는 0 또는 1이고;

[0069] ≡는 단일 또는 이중 결합인데, 단 각각의 ≡가 단일 결합이고, m, n, 및 p의 합이 2이고, R¹이 OH이고, R⁸, R⁹, 및 R¹⁰이 각각 H일 때, R⁷은 CO₂H가 아니다.

[0070] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0071] [화학식 Ia]

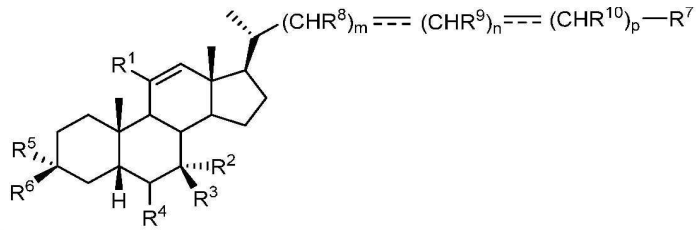


[0072]

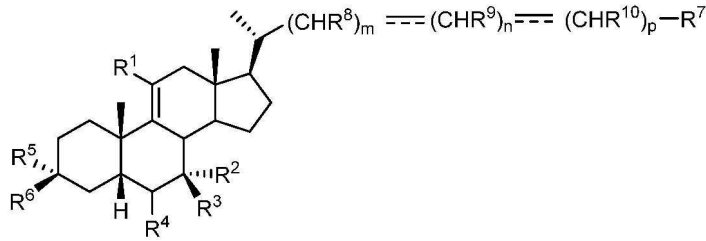
[0073] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 Ib 또는 Ic의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화

물 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[화학식 Ib]



[화학식 Ic]



구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^1 은 OH, 알콕시, 또는 옥소이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^1 은 OH 또는 알콕시이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^1 은 할로젠이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^1 은 OH이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^1 은 알콕시이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^3 는 H이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^3 는 OH 또는 할로젠이다.

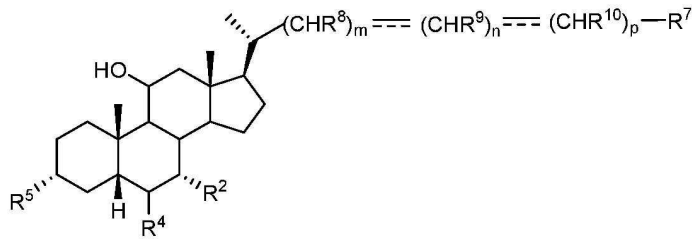
구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^3 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^6 는 OH 또는 H이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Ic의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^6 는 OSO_3H , $OCOCH_3$, 또는 OPO_3H_2 이다.

구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 Id의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

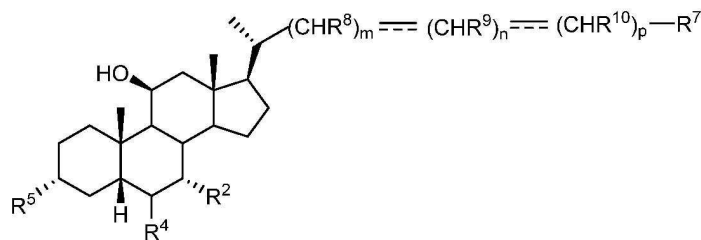
[0089] [화학식 Id]



[0090]

[0091] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 Ie의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0092] [화학식 Ie]



[0093]

[0094] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OH, OSO₃H, SO₃H, OSO₂NH₂, SO₂NH₂, OPO₃H₂, PO₃H₂, CO₂H, 또는 C(O)NHOH이다.

[0095] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OH, OSO₃H, OSO₂NH₂, OPO₃H₂, 또는 CO₂H이다.

[0096] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OH이다.

[0097] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 CO₂H이다.

[0098] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OSO₃H이다.

[0099] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 SO₃H이다.

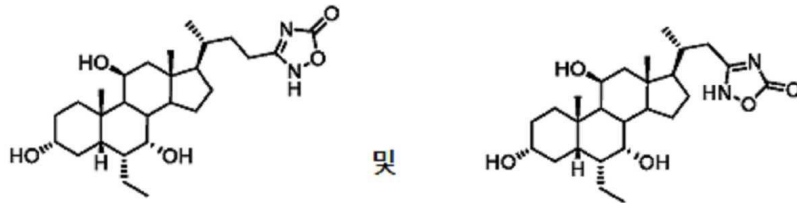
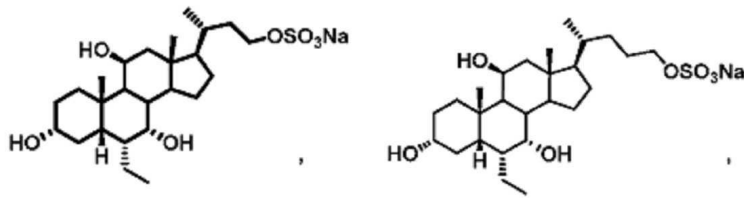
[0100] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OSO₂NH₂ 또는 SO₂NH₂이다.

[0101] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OPO₃H₂, PO₃H₂, 또는 C(O)NHOH이다.

[0102] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이다.

[0103] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OH, OSO₃H, OSO₂NH₂, OPO₃H₂, CO₂H, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이다.

- [0104] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^2 는 OH이다.
- [0105] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^2 는 H 또는 할로젠이다.
- [0106] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^2 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0107] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^5 는 OH 또는 H이다.
- [0108] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^5 는 OSO_3H , $OCOCH_3$, 또는 $OP(O)_2H_2$ 이다.
- [0109] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성한다.
- [0110] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^4 는 H 또는 할로젠이다.
- [0111] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^4 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0112] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^4 는 C_2-C_6 알케닐 또는 C_2-C_6 알키닐이다.
- [0113] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^4 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.
- [0114] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 m 은 0이다.
- [0115] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 m 은 1이다.
- [0116] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 m 은 2이다.
- [0117] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 n 은 1이다.
- [0118] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 p 는 0이다.
- [0119] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^4 는 α -위치에 있다.
- [0120] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^1 은 β -위치에 있다.
- [0121] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물을 제공하는데, 여기에서 화합물은 다음으로부터 선택된다:



[0122]

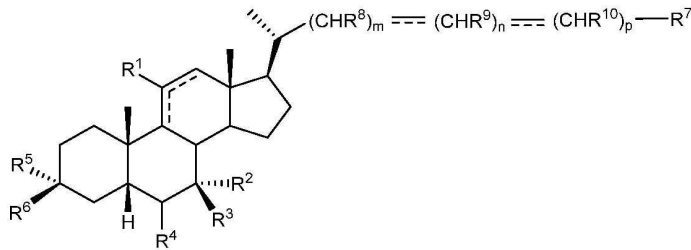
[0123] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물의 염을 제공한다.

[0124] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OSO_3^- 이다.

[0125] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 $OSO_3^- Na^+$ 이다.

[0126] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0127] [화학식 I]



[0128]

[0129] 여기에서:

[0130] R^1 은 알콕시 또는 옥소이고;

[0131] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0132] R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이고;

[0133] R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0134] R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시옥사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0135] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원

자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로 환 고리를 형성하고;

[0136] m은 0, 1, 또는 2이고;

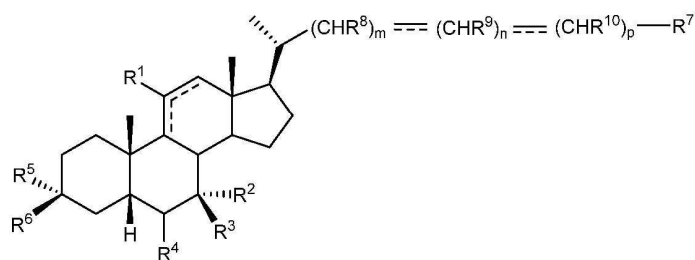
[0137] n은 0 또는 1이고;

[0138] p는 0 또는 1이고;

[0139] \equiv 는 단일 또는 이중 결합이다.

[0140] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0141] [화학식 I]



[0142] 여기서:

[0144] R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

[0145] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0146] R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알킬닐이고;

[0147] R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , OCOCH_3 , OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0148] R^7 은 OSO_3H , OSO_2NH_2 , OPO_3H_2 , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0149] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로 환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로 환 고리를 형성하고;

[0150] m은 0, 1, 또는 2이고;

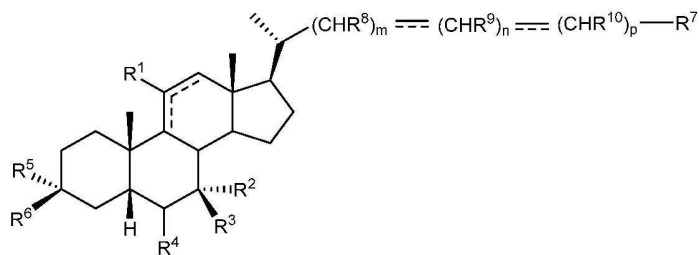
[0151] n은 0 또는 1이고;

[0152] p는 0 또는 1이고;

[0153] \equiv 는 단일 또는 이중 결합이다.

[0154] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0155] [화학식 I]



[0156]

[0157] 여기에서:

[0158] R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

[0159] R^2 는 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0160] R^3 는 OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0161] R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

[0162] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나, 또는 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0163] R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0164] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

[0165] m은 0, 1, 또는 2이고;

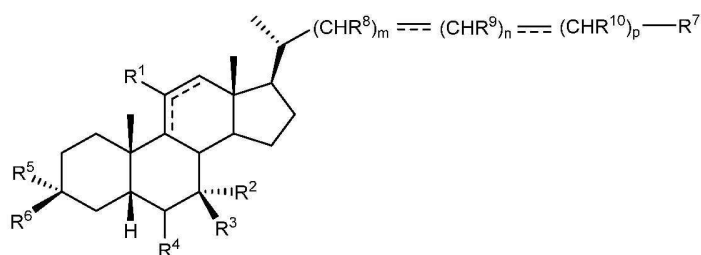
[0166] n은 0 또는 1이고;

[0167] p는 0 또는 1이고;

[0168] \equiv 는 단일 또는 이중 결합이다.

[0169] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0170] [화학식 I]



[0171]

[0172] 여기에서:

[0173] R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

[0174] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0175] R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

[0176] R^5 는 OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이고;

[0177] R^6 는 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나,

[0178] 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0179] R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0180] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

[0181] m은 0, 1, 또는 2이고;

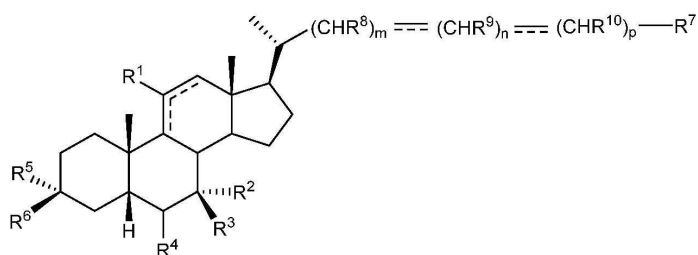
[0182] n은 0 또는 1이고;

[0183] p는 0 또는 1이고;

[0184] \equiv 는 단일 또는 이중 결합이다.

[0185] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 제공한다.

[0186] [화학식 I]



[0187]

[0188] 여기에서:

[0189] R^1 은 OH, 알콕시, 할로젠, 또는 옥소이고;

[0190] R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^2 및 R^3 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0191] R^4 는 H, 할로젠, 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 또는 알키닐이고;

[0192] R^5 는 H, OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이고;

[0193] R^6 는 OH, OSO_3H , $OCOCH_3$, OPO_3H_2 , 또는 할로젠이거나,

[0194] 또는 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성하고;

[0195] R^7 은 OH, OSO_3H , SO_3H , OSO_2NH_2 , SO_2NH_2 , OPO_3H_2 , PO_3H_2 , CO_2H , $C(O)NHOH$, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이속사졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이고;

[0196] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 H, OH, 할로젠, 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 알킬이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하거나, 또는 R^9 및 R^{10} 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3- 내지 6-원의 탄소환 또는 N, O, 및 S로부터 선택되는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 헤테로환 고리를 형성하고;

[0197] m은 0, 1, 또는 2이고;

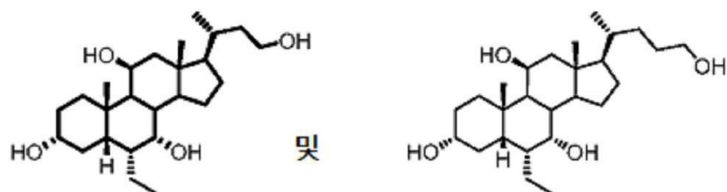
[0198] n은 0 또는 1이고;

[0199] p는 0 또는 1이고;

[0200] \equiv 는 단일 또는 이중 결합이다.

[0201] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물을 제공하는데, 여기에서 R^7 은 OH이다.

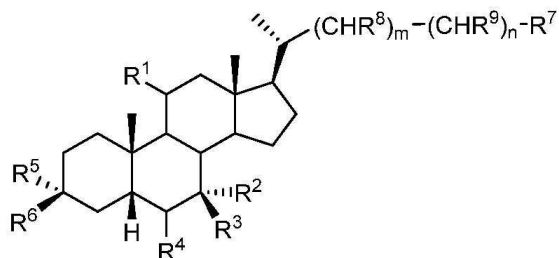
[0202] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물을 제공하는데, 여기에서 화합물은 다음으로부터 선택된다:



[0203]

[0204] 일 구현예에서, 화합물은 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체이다.

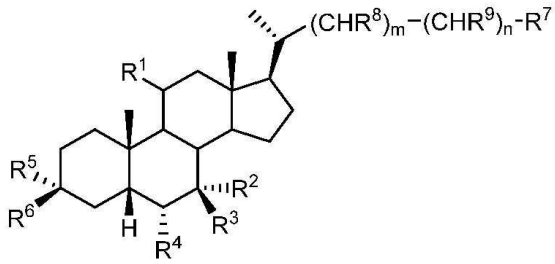
[0205] [화학식 II]



[0206]

[0207] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 III의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체이다.

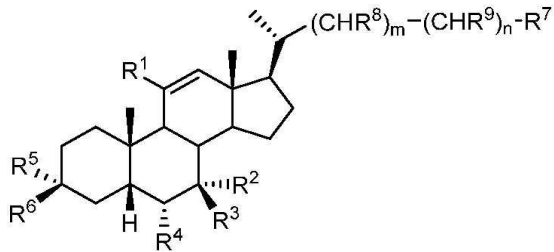
[0208] [화학식 III]



[0209]

[0210] 또 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 IV의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체이다.

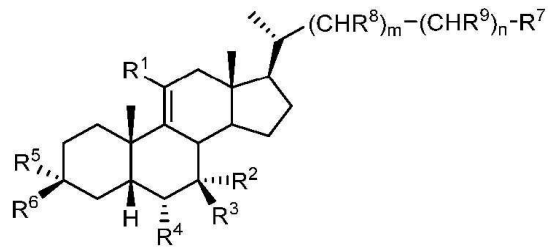
[0211] [화학식 IV]



[0212]

[0213] 일 구현예에서, 화합물은 화학식 V의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체이다.

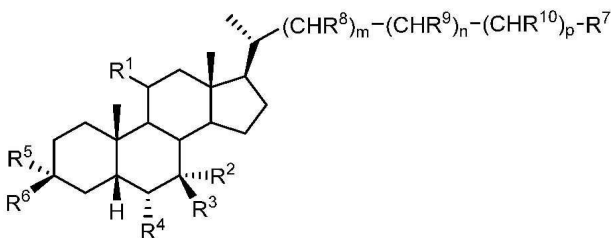
[0214] [화학식 V]



[0215]

[0216] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 VI의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체이다.

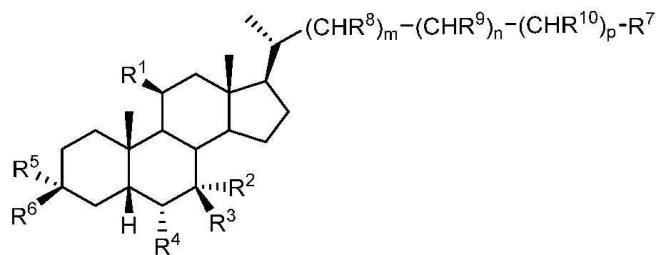
[0217] [화학식 VI]



[0218]

[0219] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체이다.

[0220] [화학식 VII]



[0221]

[0222] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이다. 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VI의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 할로젠이다. 다른 구현예에서, R^1 은 플루오로이다. 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 C_1-C_6 알콕시이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, 또는 III의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 옥소이다.

[0223] 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 은 OH이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 은 H 또는 할로젠이다. 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 은 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0224] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고 R^2 은 OH이다.

[0225] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고 R^2 은 H 또는 할로젠이다.

[0226] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고 R^2 은 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0227] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^3 은 H이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^3 은 OH 또는 할로젠이다. 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^3 은 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0228] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 은 OH이고, R^3 은 H이다.

[0229] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 은 OH이고, R^3 은 OH 또는 할로젠이다.

[0230] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 은 OH이고, R^3 은 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0231] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성한다.

- [0232] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^4 는 H 또는 할로젠이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^4 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 일 구현예에서, R^4 는 C_2 - C_6 알케닐 또는 알킬닐이다. 일 구현예에서, R^4 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다. 일 구현예에서, R^4 는 에틸이다.
- [0233] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 는 OH이고, R^3 는 H이고, R^4 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이다.
- [0234] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 는 OH이고, R^3 는 H이고, R^4 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0235] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 는 OH이고, R^3 는 H이고, R^4 는 C_2 - C_6 알케닐 또는 알킬닐이다.
- [0236] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^5 는 OH 또는 H이다. 다른 구현예에서, R^5 는 OSO_3H , $OCOCH_3$, 또는 OPO_3H_2 이다. 다른 구현예에서, R^5 는 할로젠이다.
- [0237] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 는 OH이고, R^3 는 H이고, R^4 는 메틸, 에틸, 또는 프로필이고, R^5 는 OH 또는 H이다.
- [0238] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^1 은 OH이고, R^2 는 OH이고, R^3 는 H이고, R^4 는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^5 는 OH 또는 H이다.
- [0239] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^6 는 OH 또는 H이다. 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^6 는 OSO_3H , $OCOCH_3$, 또는 OPO_3H_2 이다. 다른 구현예에서, R^6 는 할로젠이다.
- [0240] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^5 및 R^6 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카르보닐을 형성한다.
- [0241] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 OH이다. 일 구현예에서, R^7 은 CO_2H 이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 OSO_3H 이다. 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 SO_3H 이다. 다른 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 OSO_2NH_2 또는 SO_2NH_2 이다. 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 OPO_3H_2 , PO_3H_2 , 또는 $C(O)NHOH$ 이다.
- [0242] 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴, 5-옥소-1,2,4-티아디아졸릴, 옥사졸리딘-디오닐, 티아졸리딘-디오닐, 3-하이드록시이소속아졸릴, 3-하이드록시이소티아졸릴, 또는 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이다. 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 테트라졸릴이다. 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는

VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 옥사디아졸릴이다. 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 티아디아졸릴이다. 별개의 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 5-옥소-1,2,4-옥사디아졸릴이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 옥사졸리딘-디오닐이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 티아졸리딘-디오닐이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^7 은 2,4-디플루오로-3-하이드록시페닐이다.

[0243] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^8 은 H이다. 일 구현예에서, R^8 은 독립적으로 H 또는 OH이다. 일 구현예에서, R^8 은 독립적으로 H 또는 할로젠이다. 일 구현예에서, R^8 은 독립적으로 H 또는 알킬이다. 일 구현예에서, R^8 은 독립적으로 H 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 치환된 알킬이다.

[0244] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^9 은 H이다. 일 구현예에서, R^9 은 H 또는 OH이다. 일 구현예에서, R^9 은 H 또는 할로젠이다. 일 구현예에서, R^9 은 H 또는 알킬이다. 일 구현예에서, R^9 은 H 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 치환된 알킬이다.

[0245] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^8 및 R^9 는 알킬이고 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3, 4, 5, 또는 6개 원자 크기의 고리를 형성한다.

[0246] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, IV, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^{10} 은 H이다. 일 구현예에서, R^{10} 은 H 또는 OH이다. 일 구현예에서, R^{10} 은 H 또는 할로젠이다. 일 구현예에서, R^{10} 은 H 또는 알킬이다. 일 구현예에서, R^{10} 은 H 또는 하나 이상의 할로젠 또는 OH로 치환된 알킬이다.

[0247] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, IV, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 R^9 및 R^{10} 은 알킬이고 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3, 4, 5, 또는 6개 원자 크기의 고리를 형성한다.

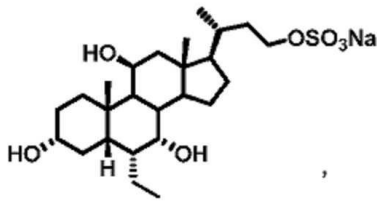
[0248] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 m은 0이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 m은 1이다. 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 m은 2이다.

[0249] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, II, III, IV, V, VI, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 n은 0이다. 일 구현예에서, n은 1이다.

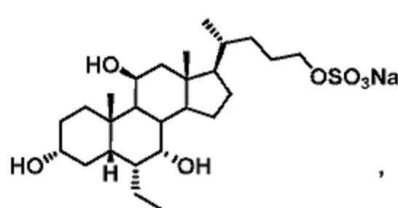
[0250] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I, IV, 또는 VII의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 p는 0이다. 일 구현예에서, p는 1이다.

[0251] 일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 화합물은 다음으로부터 선택된다:

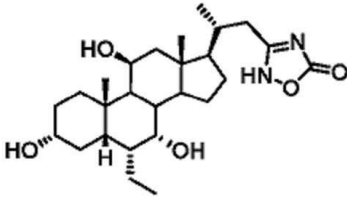
[화합물 3]



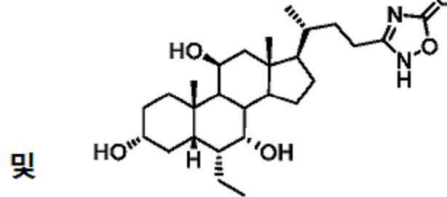
[화합물 5]



[화합물 6]



[화합물 7]

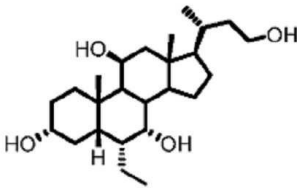


[0252]

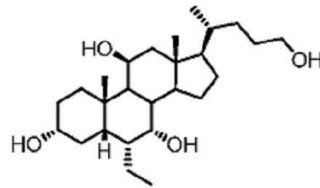
[0253]

일 구현예에서, 본 개시는 화학식 I의 화합물에 관한 것으로, 여기에서 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[화합물 2]



[화합물 4]



[0254]

[0255]

본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 갖고, 광학적으로 활성인 형태 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 라세미 형태의 분할에 의하거나, 또는 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의한 것과 같은, 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 방법은 해당 분야에 잘 알려져 있다. 올레핀의 많은 기하 이성체 등이 또한 본원에 기술되는 화합물로 존재할 수 있고, 이러한 모든 안정한 이성체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성체는 이성체의 혼합물로서, 또는 별개의 이성체 형태로서 분리될 수 있다. 특정 입체화학 또는 이성체 형태가 구체적으로 지시되지 않는 한, 모든 키랄, 부분입체이성체, 라세미, 및 기하 이성체 형태의 구조가 의도된다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 공정 및 그 안에서 만들어지는 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 고려된다. 나타내거나 기술된 화합물의 모든 호변이성체 또한 본 발명의 일부인 것으로 고려된다. 더욱이, 본 발명은 또한 본원에 기술되는 화합물의 대사물질을 포함한다.

[0256]

본 발명은 또한, 하나 이상의 원자가 자연에서 가장 흔히 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 본원 및 하기의 화학식에 인용된 것과 동일한, 동위원소로 표지된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 망라한다. 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체로 도입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 불소의 동위원소, 예를 들어 ^3H , ^{11}C , ^{14}C , 및 ^{18}F 를 포함한다.

[0257]

삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C , 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출가능성을 위해 사용될 수 있다. 또한, 중수소, 즉 ^2H 와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은, 더 큰 대사 안정성에서 생기는 특정 치료적 이점, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건을 제공할 수 있으며, 이에 따라 일부 상황에서 사용될 수 있다. 동위원소 표지된 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체는 일반적으로 반응식 및/또는 실시예에 개시된 절차를 수행함으로써, 비-동위원소 표지된 시약을 쉽게 입수 가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다. 그러나, 당업자는 모든 동위원소가 비-동위원소 표지된 시약의 치환에 의해 포함될 수는 없다는 것을 인식할 것이다. 일 구현예에서, 본 발명의 화

합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체는 동위원소로 표지되지 않는다. 일 구현예에서, 중수소화된 본 발명의 화합물은 생분식 검정에 유용하다. 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체는 방사선 표지된다.

[0258] 약제학적 조성물

[0259] "약제학적 조성물"은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 대상에 투여하기 적절한 형태로 함유하는 제형이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 벌크 또는 단위 제형이다. 투여의 용이성 및 제제의 균일성을 위하여 조성물을 단위 제형으로 제형화하는 것이 유리할 수 있다. 본원에서 사용되는 단위 제형은 치료받는 대상을 위해 단위 용량으로서 적절한 물리적으로 분리된 단위를 말하고; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 함께 요망되는 치료적 효과를 생산하도록 계산된 예정된 양의 활성 시약을 함유한다. 단위 제형에 대한 규격은 활성 시약의 독특한 특징 및 달성되는 특정한 치료 효과, 그리고 개인의 치료를 위한 이러한 활성제의 배합 분야에 고유한 제한에 좌우되고 이들에 직접적으로 의존한다.

[0260] 가능한 제형은 경구, 설하, 협측, 비경구(예를 들어, 피하, 근육내, 또는 정맥내), 직장, 경피, 비강내 및 흡입 투여를 포함하는 국소용으로 적절한 것들을 포함한다. 특정 환자에 가장 적절한 투여 수단은 치료되는 질환의 성질 및 중증도 또는 사용되는 요법의 성질 및 활성 화합물의 성질에 의존할 것이지만, 가능한 경우, 경구 투여가 FXR 매개 질환 및 병태의 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다. 경구 투여에 적절한 제형은 정제, 캡슐, 카세제, 로젠지와 같이 각각 예정된 양의 활성 화합물을 함유하는 분리된 단위로서; 산제 또는 과립제로서; 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 또는 유중수 유제로서 제공될 수 있다. 설하 또는 협측 투여에 적절한 제형은 활성 화합물 및, 전형적으로 풍미 기재, 예를 들어 당 및 아카시아 또는 트래거캔스를 포함하는 로젠지 및 불활성 기재, 예를 들어 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로오스 아카시아에 활성 화합물을 포함하는 향정(pastille)을 포함한다.

[0261] 비경구 투여에 적절한 제형은 전형적으로 예정된 농도의 활성 화합물을 함유하는 멸균 수용액을 포함하는데; 용액은 의도된 수용자의 혈액과 등장성일 수 있다. 비경구 투여에 적절한 추가의 제형은 생리적으로 적절한 공동-용매 및/또는 착화제, 예를 들어 계면활성제 및 사이클로텍스트린을 함유하는 제형을 포함한다. 수중유 유제도 비경구 제형을 위한 적절한 제형이다. 이러한 용액은 정맥내 투여될 수 있지만, 피하 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수도 있다.

[0262] 직장 투여에 적절한 제형은 좌제 기제를 형성하는 하나 이상의 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터에 활성 성분을 포함하는 단위-용량 좌제로서 제공될 수 있다.

[0263] 국소 또는 비강내 적용에 적절한 제형은 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 및 오일을 포함한다. 이러한 제형에 적절한 담체는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌글리콜, 알코올, 및 이의 조합을 포함한다.

[0264] 본 발명의 제형은 임의의 적절한 방법에 의해, 통상적으로 액체 또는 미세하게 분할된 고체 담체 또는 둘 다와 활성 화합물을 요구되는 비율로 균일하고 밀접하게 혼합하고, 다음에 필요에 따라, 생성된 혼합물을 원하는 형상으로 성형하는 것에 의해 제조될 수 있다.

[0265] 예를 들어, 정제는 활성 성분 및 하나 이상의 선택적 성분, 예를 들어 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 또는 계면활성 분산제의 분말 또는 과립을 포함하는 밀접한 혼합물을 압축하는 것에 의해, 또는 분말화된 활성 성분과 불활성 액체 희석제의 밀접한 혼합물을 성형하는 것에 의해 제조될 수 있다. 흡입에 의한 투여를 위한 적절한 제형은 다양한 유형의 계량된 용량의 가압된 에어로졸, 분무기, 또는 취분기에 의해 생성될 수 있는 미세 입자 터스트 또는 분무를 포함한다.

[0266] 구강을 통한 폐 투여의 경우, 분말 또는 액적의 입자 크기는, 기관지 수상 구조로의 전달을 보장하기 위해, 전형적으로 0.5 내지 10 μm 의 범위이거나, 또는 약 1 내지 5 μm 일 수 있다. 비강 투여의 경우, 10 내지 500 μm 범위의 입자 크기가 비강내 보유를 보장하기 위해 사용될 수 있다.

[0267] 계량된 용량 흡입기는, 전형적으로 액화된 추진제에 활성 성분의 현탁액 또는 용액 제형을 함유하는 가압된 에어로졸 분배기이다. 사용 중에, 이들 기구는 전형적으로 10 내지 150 μm 인 계량된 용량을 전달하기 위해 조정된 밸브를 통해 제형을 배출하여, 활성 성분을 함유하는 미세 입자 스프레이를 생산한다. 적절한 추진제는 특정 클로로플루오로카본 화합물, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 및 이의 혼합물을 포함한다. 제형은 추가로 하나 이상의 공동-용매, 예를 들어 에탄올 계면활성제, 예를 들어 올레산 또는 소르비탄 트리올리에이트, 향산화제 및 적절한 풍미제를 함유할 수 있다.

- [0268] 분무기는 전형적으로 공기 또는 산소인 압축된 가스의 좁은 벤투리 구멍을 통한 가속화에 의하거나, 또는 초음파 교반에 의해 활성 성분의 용액 또는 현탁액을 치료적 에어로졸 분무로 변환시키는 상업적으로 이용 가능한 기구이다. 분무기에 사용하기 적절한 제형은 액체 담체 중 활성 성분으로 구성되고 제형의 40% w/w까지, 바람직하게는 20% w/w 미만을 포함한다. 담체는, 바람직하게는, 예를 들어 염화나트륨의 첨가에 의해 체액과 등장성으로 만들어진, 전형적으로 물 또는 희석된 알코올 수용액이다. 선택적 첨가제는 제형이 멸균으로 제조되지 않을 경우 보존제, 예를 들어 메틸 하이드록시-벤조에이트, 항산화제, 풍미제, 휘발성 오일, 완충제 및 계면활성제를 포함한다.
- [0269] 흡입에 의한 투여에 적절한 제형은 취분기에 의해 전달되거나 코로 들이쉬는 방식으로 비강에 넣을 수 있는 미세하게 분쇄된 분말을 포함한다. 취분기에서 분말은, 전형적으로 젤라틴 또는 플라스틱으로 만들어진 캡슐 또는 카트리지에 함유되는데, 이는 사용시 천공 또는 개방되고 흡입시 기구를 통해 들어온 공기에 의해, 또는 수동으로 작동되는 펌프에 의해 분말이 전달된다. 취분기에 이용되는 분말은 활성 성분 단독으로, 또는 활성 성분, 적절한 분말 희석제, 예를 들어 유당, 및 선택적인 계면활성제를 포함하는 혼합 분말로 구성된다. 활성 성분은 전형적으로 제형의 0.1 내지 100% w/w를 포함한다.
- [0270] 추가의 구현예에서, 본 발명은 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 적어도 하나의 약제학적 담체 또는 희석제와 함께, 및/또는 이의 혼합물로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 약제학적 조성물은 질환 또는 병태의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [0271] 담체는 약제학적으로 허용 가능하고 조성물 중의 다른 성분과 상용성을 가져야 한다(즉, 다른 성분에 유해한 영향을 끼치지 않아야 한다). 담체는 고체 또는 액체일 수 있고 바람직하게는 단위 용량 제형, 예를 들어 0.05 내지 95 중량%의 활성 성분을 함유할 수 있는 정제로 제형화된다. 요망될 경우, 다른 생리적으로 활성인 성분이나 또한 본 발명의 약제학적 조성물에 도입될 수 있다.
- [0272] 위에 특별히 언급된 성분에 추가하여, 본 발명의 제형은 문제의 제형의 유형과 관련하여 약학 분야의 당업자에게 알려진 다른 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여에 적절한 제형은 풍미제를 포함할 수 있고 비강 내 투여에 적절한 제형은 향료를 포함할 수 있다.
- [0273] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 화학식 I 및 Ia 내지 Id의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0274] 치치의 방법
- [0275] 본 발명의 화합물은 인간을 포함하는 포유류와 같은 대상에서의 요법에 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은, 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법에 사용하는데 유용하다. 일 구현예에서, 질환 또는 병태는 FXR-매개된다(예를 들어, FXR이 질환 또는 병태의 개시 또는 진행에 역할을 한다). 일 구현예에서, 질환 또는 병태는 저하된 FXR 활성에 의해 매개된다. 일 구현예에서, 질환 또는 병태는 심혈관 질환, 만성 간 질환, 지질 장애, 위장관 질환, 신장 질환, 대사 질환, 암, 및 신경 질환으로부터 선택된다.
- [0276] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심혈관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 심혈관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 심혈관 질환은 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 고리포단백혈증, 및 고중성지방혈증으로부터 선택된다.
- [0277] "고지질혈증"이라는 용어는, 혈중 지질의 비정상적으로 상승된 수준의 존재를 의미한다. 고지질혈증은 적어도 다음의 3가지 형태로 나타날 수 있다: (1) 고콜레스테롤혈증, 즉 상승된 콜레스테롤 수준; (2) 고중성지방혈증, 즉 상승된 중성지방 수준; 및 (3) 복합 고지질혈증, 즉 고콜레스테롤혈증과 고중성지방혈증의 복합.
- [0278] "이상지질혈증"이라는 용어는 하라 및/또는 상승 수준의 리포단백질 둘 다를 포함하는 혈장 중 리포단백질의 비정상적인 수준을 의미한다(예를 들어, 상승 수준의 LDL, VLDL 및 하라 수준의 HDL).
- [0279] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 콜레스테롤 수준을 감소시키는 방법, 또는 콜레스테롤 대사, 이화 작용,식이 중 콜레스테롤의 흡수, 및 콜레스테롤 역 수송을 조정하는 방법

으로부터 선택되는 방법에 관한 것이다.

- [0280] 다른 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 콜레스테롤, 중성지방, 또는 담즙산 수준에 영향을 미치는 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0281] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 중성지방을 저하시키는 방법에 관한 것이다.
- [0282] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 상승된 콜레스테롤 수준과 관련된 질환 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 대상에서 상승된 콜레스테롤 수준과 관련된 질환 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 대상에서 상승된 콜레스테롤 수준과 관련된 질환 상태를 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 질환 상태는 관상 동맥 질환, 협심증, 경동맥 질환, 뇌졸중, 뇌 동맥경화증, 및 황색종으로부터 선택된다.
- [0283] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 지질 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 지질 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 지질 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0284] 지질 장애는 콜레스테롤 및 중성지방의 이상에 대한 용어이다. 지질 이상은 혈관 질환, 그리고 특히 심장 마비 및 뇌졸중의 증가된 위험과 관련된다. 지질 장애에서의 이상은 유전적 소인뿐만 아니라 식이 섭취의 성질의 조합이다. 많은 지질 장애는 과체중과 관련된다. 지질 장애는 또한 당뇨병, 대사증후군(때때로 인슐린 저항성 증후군으로도 호칭됨), 갑상선 기능저하 또는 (이식받은 사람에서 항-거부반응 요법에 사용되는 것과 같은) 특정 약물치료의 결과를 포함하여, 다른 질환과 관련될 수 있다.
- [0285] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 지질 대사에 영향을 미치는 질환(즉, 지방이영양증)의 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 지질 대사에 영향을 미치는 질환의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 지질 대사에 영향을 미치는 질환의 하나 이상의 증상을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0286] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 지질 축적을 저하시키는 방법에 관한 것이다.
- [0287] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 만성 간 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 만성 간 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 만성 간 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 만성 간 질환은 원발성 담관성 간경화(PBC), 뇌허출 황색종증(CTX), 원발성 경화성 담관염(PSC), 약물 유도성 담즙정체, 임신중 간내 담즙정체, 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 박테리아 과다증식 또는 패혈증 관련 담즙정체, 자가면역성 간염, 만성 바이러스성 간염, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 이식 관련 이식편대숙주병, 생존 공여자 이식 간 재생, 선천적 간 섬유증, 총담관결석증, 육아종성 간 질환, 간내 또는 간외 악성종양, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 유흥종증, 윌슨병(Wilson's disease), 고세병(Gaucher's disease), 혈색소증, 및 알파 1-항트립신 결핍증으로부터 선택된다.
- [0288] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 담즙정체의 합병증을 포함하는, 담즙정체의 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 담즙정체의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 담즙정체의 하나 이상의 증상을 예방하는 것에 관한 것이다.
- [0289] 담즙정체는 전형적으로 간 내부(간내) 또는 간 외부(간외) 인자에 의해 야기되고, 혈류 중 담즙산염, 담즙 색소 빌리루빈, 및 지질이 정상적으로 제거되는 대신 이의 축적을 초래한다. 간내 담즙정체는, 소관의 광범위한 폐색

또는, 신체의 담즙 제거 능력에 손상을 주는 간염과 같은 장애를 특징으로 한다. 간내 담즙정체는 또한 알코올성 간 질환, 원발성 담관성 간경화, 신체의 다른 부위로부터 확산된(전이된) 암, 원발성 경화성 담관염, 담석, 담석산통, 및 급성 담낭염에 의해 야기될 수 있다. 또한 이것은 수술, 중증 외상, 낭포성 섬유증, 감염 또는 정맥내 영양공급의 합병증으로서 발생하거나, 약물로 유도될 수 있다. 담즙정체는 임신 합병증으로서 발생할 수도 있고, 종종 임신 중기 및 후기 동안 발생하기도 한다.

[0290] 간의 담즙정체는 총담관결석증(담관 결석), 양성 담관 협착(총담관이 비-암성으로 좁아지는 것), 담관암종(관의 암종), 및 췌장 암종에 의해 가장 빈번히 야기된다. 간의 담즙정체는 많은 약제의 부작용으로서 발생할 수 있다.

[0291] 본 발명의 화합물은, 담관 폐쇄, 산과 담즙정체, 신생아 담즙정체, 약물 유도성 담즙정체, C형 간염 감염으로부터 발생한 담즙정체, 만성 담즙정체 간 질환, 예를 들어 원발성 담관성 간경화(PBC), 및 원발성 경화성 담관염(PSC)을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 간내 또는 간의 담즙정체의 하나 이상의 증상을 치료 또는 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0292] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 간 재생을 증진시키는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 이 방법은 간 이식을 위해 간 재생을 증진시키는 것이다.

[0293] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 섬유증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 섬유증을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0294] 이에 따라, 본원에서 사용되는 섬유증이라는 용어는, 병리학적 상태 또는 질환으로 인한 섬유증, 신체 외상으로 인한 섬유증("외상성 섬유증"), 방사선 손상으로 인한 섬유증, 및 화학요법에 대한 노출로 인한 섬유증을 포함하는, 모든 인식된 섬유증 장애를 말한다. 본원에서 사용되는 "장기 섬유증"이라는 용어는 간 섬유증, 신장의 섬유증, 폐의 섬유증, 및 장의 섬유증을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. "외상성 섬유증"은 수술에 부차적인 섬유증(수술 흉터), 우발적 신체 외상, 화상, 및 비후성 흉터를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0295] 본원에서 사용되는 "간 섬유증"은 B형 또는 C형 간염 바이러스에 기인하는 것과 같은 바이러스-유도 간 섬유증; 알코올(알코올성 간 질환), 메토트렉세이트, 일부 화학요법제, 및 비소제의 만성적 섭취 또는 비타민 A 대량 투여를 포함하지만, 이로 한정되지 않는 특정 약제학적 화합물, 산화적 스트레스, 암 방사선 요법, 또는 사염화탄소 및 디메틸니트로사민을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 특정 공업용 화학물질에 대한 노출; 및 원발성 담관성 간경화, 원발성 경화성 담관염, 지방간, 비만, 비알코올성 지방간염, 낭포성 섬유증, 혈색소증, 자가면역성 간염, 및 지방간염과 같은 질환을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 임의의 원인에 기인한 간 섬유증을 포함한다. 현재의 간 섬유증 요법은 1차적으로 원인 물질을 제거하는 것, 예를 들어 과량의 철을 제거하는 것(예를 들어, 혈색소증의 경우), 바이러스 부하를 저하시키는 것(예를 들어, 만성 바이러스성 간염의 경우), 또는 독소에 대한 노출을 제거하거나 저하시키는 것(예를 들어, 알코올성 간 질환의 경우)을 향하고 있다. 항염 약물, 예를 들어 코르티코스테로이드 및 콜히친도 간 섬유증을 초래할 수 있는 염증을 치료하는데 사용되는 것으로 알려져 있다. 당업계에 알려져 있는 바와 같이, 간 섬유증은 보통 생검 표본의 조직학적 검사를 기반으로 하여, 임상적으로 5단계의 중증도(S0, S1, S2, S3, 및 S4)로 분류될 수 있다. S0는 섬유증이 없는 단계를 나타내는 반면, S4는 간경화를 나타낸다. 간 섬유증의 중증도를 구분하는 다양한 기준이 존재하지만, 일반적으로 초기 단계의 섬유증은 간의 한 문맥(구역)에서의 별개의 국재화된 영역의 흉터에 의해 확인되는 반면, 후기 단계의 섬유증은 가교 섬유증(간의 구역을 가로지르는 흉터)에 의해 확인된다.

[0296] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 장기 섬유증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 섬유증은 간 섬유증이다.

[0297] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 위장관 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 위장관 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 위장관 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 위장관 질환은 염증성 장 질환

(IBD), 과민성 대장 증후군(IRS), 박테리아 과다증식, 흡수장애, 방사선조사-후 대장염, 및 미세 대장염으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 염증성 장 질환은 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염으로부터 선택된다.

[0298] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 신장 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 신장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 신장 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 신장 질환은 당뇨병성 신증, 국소 분절성 사구체경화증(FSGS), 고혈압성 신경화증, 만성 사구체신염, 만성 이식 사구체병증, 만성 간질성 신염, 및 다양한 신장 질환으로부터 선택된다.

[0299] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 대사 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 신장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 신장 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 대사 질환은 인슐린 저항성, 고혈당증, 진성 당뇨병, 과체중에 따른 당뇨병, 및 비만으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 진성 당뇨병은 제I형 당뇨병이다. 일 구현예에서, 진성 당뇨병은 제II형 당뇨병이다.

[0300] 통상적으로 당뇨병으로 불리는 진성 당뇨병은 일반적으로 체내 적절한 혈당 수준을 유지하지 못하게 되는, 글루코오스의 생산 및 이용에서의 대사 결함을 특징으로 하는 질환 또는 병태를 말한다.

[0301] 제II형 당뇨병의 경우, 질환은 인슐린이 광범위한 농도에 걸쳐 이의 생물학적 효과를 발휘하는 능력을 상실한, 인슐린 저항성을 특징으로 한다. 인슐린 반응성에 대한 이러한 저항성은 글루코오스 섭취, 산화 및 근육내 저장에서 인슐린의 불충분한 활성화 및 지방 조직에서 지방분해 및 간에서 글루코오스 생산 및 분비의 인슐린의 부적당한 억제를 초래한다. 결과로서 생성되는 병태는 소위 "고혈당증"으로 불리는 상승된 혈중 글루코오스이다. 조절되지 않은 고혈당증은, 망막병증(눈에서 혈관 손상으로 인한 시력의 손상 또는 손실); 신경병증(신경계의 혈관 손상으로 인한 신경 손상 및 발 문제); 및 신증(신장에서 혈관 손상으로 인한 신장 질환), 고혈압, 뇌혈관 질환 및 관상동맥성 심장 질환을 포함하는, 미세혈관성 및 대혈관성 질환에 대한 증가된 위험으로 인한 사망률 증가 및 조기 사망과 관련된다. 따라서, 글루코오스 항상성의 조절은 당뇨병의 치료에 대한 극히 중요한 접근법이다.

[0302] 인슐린 저항성은 고혈압, 글루코오스 불내성, 고인슐린혈증, 증가된 수준의 중성지방 및 저하된 HDL 콜레스테롤, 그리고 중심성 및 전체 비만의 군집을 통합하기 위해 제기되었다. 글루코오스 불내성, 혈장 중성지방 증가 및 고밀도 리포단백 콜레스테롤 농도 저하, 고혈압, 고요산혈증, 더 작고 더 치밀한 저밀도 리포단백 입자, 그리고 플라즈미노겐 활성화 억제제-1의 더 높은 순환 수준과 인슐린 저항성의 연계는 "증후군 X"로 언급된다. 따라서, "증후군 X"를 구성하는 질환 상태, 병태 또는 장애의 군집을 포함하는 인슐린 저항성과 관련된 임의의 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 대사 증후군을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 대사 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 대사 증후군을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0303] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 암을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 암을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 암은 간세포 암종, 대장암, 위암, 신장암, 전립선암, 부신암, 췌장암, 유방암, 방광암, 침샘암, 난소암, 자궁체암, 및 폐암으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 암은 간세포 암종이다. 일 구현예에서, 암은 대장암이다. 일 구현예에서, 암은 위암이다. 일 구현예에서, 암은 신장암이다. 일 구현예에서, 암은 전립선암이다. 일 구현예에서, 암은 부신암이다. 일 구현예에서, 암은 췌장암이다. 일 구현예에서, 암은 유방암이다. 일 구현예에서, 암은 방광암이다. 일 구현예에서, 암은 침샘암이다. 일 구현예에서, 암은 난소암이다. 일 구현예에서, 암은 자궁체암이다. 일 구현예에서, 암은 폐암이다.

[0304] 다른 구현예에서, 암을 치료하기 위해 소라페닙, 수니티닙, 에를로티닙, 또는 이마티닙으로부터 선택되는 적어도 하나의 약제가 본 발명의 화합물과 공동-투여된다. 일 구현예에서, 암을 치료하기 위해 아바렐릭스, 알데류킨, 알로푸리놀, 알트레타민, 아미포스틴, 아나스트로졸, 베바시주맙, 카페시타빈, 카보플라틴, 시스플라틴, 도세탁셀, 독소루비신, 에를로티닙, 엑세메스탄, 5-플루오로우라실, 플베스트란트, 켄시타빈, 고세렐린 아세테이트

트, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레토졸, 류코보린, 레바미솔, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파니투무맙, 페메트렉세드 이나트륨, 프로피퍼 나트륨, 타목시펜, 토포테칸, 및 트라스투주맙으로부터 선택되는 적어도 하나의 약제가 본 발명의 화합물과 공동-투여된다.

- [0305] 암에 대한 적절한 처치는 종양이 유래되는 세포의 유형, 악성종양의 단계 및 중증도, 그리고 종양의 원인이 되는 유전적 이상에 의존한다.
- [0306] 암 시기결정 시스템은 암 진행의 정도를 기술한다. 일반적으로, 시기결정 시스템은 종양이 어느 정도까지 확산되었는지를 기술하고 유사한 예후 및 처치를 갖는 환자를 동일한 시기결정 군에 넣는다. 일반적으로, 침습성 또는 전이성으로 된 종양에 더 불량한 예후가 존재한다.
- [0307] 시기결정 시스템의 한 유형에서, 사례는 로마 숫자 I 내지 IV로 표시되는 4 단계로 분류된다. 단계 I에서, 암은 종종 국제화되고 보통 치유 가능하다. 단계 II 및 IIIA 암은 보통 더 진행되고 주위 조직을 침범하고 림프절까지 확산될 수 있다. 단계 IV 암은 림프절의 바깥 부위까지 확산된 전이성 암을 포함한다.
- [0308] 다른 시기결정 시스템은 종양, 절, 및 전이 카테고리를 의미하는 TNM 시기결정이다. 이 시스템에서, 악성종양은 개별 카테고리의 중증도에 따라 기술된다. 예를 들어, T는 원발성 종양의 정도를 0 내지 4로 분류하는데, 0은 침습성 활동을 갖지 않는 악성종양을 나타내고 4는 원래의 부위로부터 확장에 의해 다른 장기를 침범한 악성종양을 나타낸다. N은 림프절 연관 정도를 분류하는데 0은 림프절 연관이 없는 악성종양을 나타내고 4는 광범위한 림프절 연관이 있는 악성종양을 나타낸다. M은 전이의 정도를 0 내지 1로 분류하는데, 0은 전이가 없는 악성종양을 나타내고 1은 전이가 있는 악성종양을 나타낸다.
- [0309] 이들 시기결정 시스템 또는 이들 시기결정 시스템의 변형 또는 다른 적절한 시기결정 시스템이 간세포 암종과 같은 종양을 기술하기 위해 사용될 수 있다. 암의 단계 및 특징에 따라 간세포암의 처치를 위해 이용 가능한 선택은 거의 없다. 처치는 수술, 소라페닙 처치 및 표적화 요법을 포함한다. 일반적으로, 수술은 초기 단계의 국제화된 간세포암에 대한 제1선의 처치이다. 추가의 전신적 처치가 침습성 및 전이성 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0310] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 담석을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 담석을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 담석을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0311] 담석은 담즙 성분의 부착 성장에 의해 담낭 내에 형성된 결정성 결석이다. 이들 결석은 담낭에 형성되지만, 멀리 담낭관, 총담관, 췌관, 또는 바터 팽대부(ampulla of Vater)와 같은 담도의 다른 부위를 통과할 수 있다. 드물게, 중증 염증의 경우 담석은 담낭을 통과하여 침식되어 부착된 장으로 들어가 잠재적으로 담석성 장폐색으로 호칭되는 폐색을 유발할 수 있다. 담낭에 담석이 존재하면, 담낭에서의 담즙의 체류를 특징으로 하는 염증성 병태인 급성 담낭염을 유발할 수 있으며, 종종 장내 미생물, 주로 대장균(*Escherichia coli*) 및 박테로이데스(*Bacteroides*) 종에 의한 2차 감염이 유발될 수 있다.
- [0312] 담도의 다른 부위에서의 담석의 존재는 담관의 폐색을 야기할 수 있고, 이는 상승적 담관염 또는 췌장염과 같은 중증 병태를 유발할 수 있다.
- [0313] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 콜레스테롤 담석증을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 콜레스테롤 담석증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 콜레스테롤 담석증을 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0314] 일 구현예에서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 신경 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 신경 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 신경 질환을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 신경 질환은 뇌졸중이다.
- [0315] 일 구현예에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 방법과, 추가로 본 화합물이 경구, 비경구, 근육내, 비강내, 설하, 기관내, 흡입, 눈, 질, 직장, 및 뇌실내로부터 선택되는 경로에 의해 투여되는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 경로는 경구이다.
- [0316] 일 구현예에서, 본원에 개시되는 하나 이상의 방법에 이용되는 화합물은 FXR 효능제이다. 일 구현예에서, 화합

물은 선택적 FXR 효능제이다. 다른 구현예에서, 화합물을 TGR5를 활성화시키지 않는다. 일 구현예에서, 화합물은 대사 경로에 연관되는 다른 핵 수용체를 활성화시키지 않는다(예를 들어, 알파스크린(AlphaScreen) 분석에 의해 측정된 바와 같이). 일 구현예에서, 대사 경로에 연관되는 이러한 다른 핵 수용체는 LXR β , PXR, CAR, PPAR α , PPAR δ , PPAR γ , RAR, RAR α , VDR, TR, PR, RXR, GR, 및 ER로부터 선택된다. 일 구현예에서, 화합물은 세포자멸을 유도한다.

- [0317] 일 구현예에서, 본 발명은 담즙산 항상성에 관여하는 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 조절하는 방법에 관한 것이다.
- [0318] 일 구현예에서, 본 발명은 세포에 본 발명의 화합물을 투여하는 것에 의해 세포에서 CYP7 α 1 및 SREBP-1C로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 하향 조절하는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 본 발명은 세포에 본 발명의 화합물을 투여하는 것에 의해 세포에서 OST α , OST β , BSEP, SHP, UGT2B4, MRP2, FGF-19, PPAR γ , PLTP, APOCII, 및 PEPCK로부터 선택되는 하나 이상의 유전자의 발현 수준을 상향 조절하는 방법에 관한 것이다.
- [0319] 본 발명은 또한, 질환 또는 병태(예를 들어, FXR에 의해 매개되는 질환 또는 병태)를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 관한 것으로, 여기에서 약제는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 본원에서 위에 기술된 질환 또는 병태 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 관한 것으로, 여기에서 약제는 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 포함한다.
- [0320] 본 발명은 또한, 질환 또는 병태(예를 들어, FXR에 의해 매개되는 질환 또는 병태)를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것으로, 여기에서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 본원에서 위에 기술된 질환 또는 병태 중 임의의 하나를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것으로, 여기에서 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체를 포함한다.
- [0321] 본 발명의 방법은 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 사용되는 "유효량"이라는 용어는 명시된 효과를 달성하는 데 충분한 본 발명의 화합물의 양을 말한다.
- [0322] 따라서, FXR 매개 질환 또는 병태의 예방 또는 치료를 위한 방법에 사용되는 본 발명의 화합물의 유효량은 FXR 매개 질환 또는 병태를 예방 또는 치료하는 데 충분한 양일 것이다.
- [0323] 유사하게, 담즙정체성 간 질환의 예방 또는 치료, 또는 담즙 흐름을 증가시키기 위한 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물의 유효량은 장으로의 담즙의 흐름을 증가시키는 데 충분한 양일 것이다.
- [0324] 요망되는 생물학적 효과를 달성하기 위해 요구되는 본 발명의 화합물의 양은 의도된 용도, 투여의 수단, 및 수용자와 같은 많은 인자에 의존할 것이고, 궁극적으로는 수행 의사 또는 수의사의 재량에 따를 것이다. 일반적으로, FXR 매개 질환 및 병태의 치료를 위한 전형적인 1일 용량은, 예를 들어 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위에 있을 것으로 예상될 수 있다. 이 용량은 단일의 단위 용량으로서, 또는 몇 개의 별개의 단위 용량으로서, 또는 연속 주입으로서 투여될 수 있다. 유사한 투여량이 담즙정체성 간 질환의 예방 및 치료를 포함하는 요법 및 다른 질환, 병태의 치료에 적용 가능할 것이다.
- [0325] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하고, 여기에서 질환 또는 병태는 FXR에 의해 매개된다.
- [0326] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 심혈관 질환, 만성 간 질환, 지질 장애, 위장관 질환, 신장 질환, 대사 질환, 암, 및 신경 질환으로부터 선택된다.
- [0327] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고지질혈증, 고리포단백혈증, 및 고중성지방혈증으로부터 선택되는 심혈관 질환이다.
- [0328] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요

로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 원발성 담관성 간경화(PBC), 너힘줄 황색종증(CTX), 원발성 경화성 담관염(PSC), 약물 유도성 담즙정체, 임신중 간내 담즙정체, 비경구 영양 관련 담즙정체(PNAC), 박테리아 과다증식 또는 패혈증 관련 담즙정체, 자가면역성 간염, 만성 바이러스성 간염, 알코올성 간 질환, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 이식 관련 이식편대숙주병, 생존 공여자 이식 간 재생, 선천적 간 섬유증, 총담관결석증, 육아종성 간 질환, 간내 또는 간의 악성종양, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 유육종증, 윌슨병(Wilson's disease), 고세병(Gaucher's disease), 혈색소증, 및 알파 1-항트립신 결핍증으로부터 선택되는 만성 간 질환이다.

[0329] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 염증성 장 질환(IBD), 과민성 대장 증후군(IRS), 박테리아 과다증식, 흡수장애, 방사선조사-후 대장염, 및 미세 대장염으로부터 선택되는 위장관 질환이다.

[0330] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 염증성 장 질환은 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염이다.

[0331] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 당뇨병성 신증, 국소 분절성 사구체경화증(FSGS), 고혈압성 신경화증, 만성 사구체신염, 만성 이식 사구체병증, 만성 간질성 신염, 및 다낭성 신장 질환으로부터 선택되는 신장 질환이다.

[0332] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 인슐린 저항성, 고혈당증, 진성 당뇨병, 과체중에 따른 당뇨병, 및 비만으로부터 선택되는 대사 질환이다.

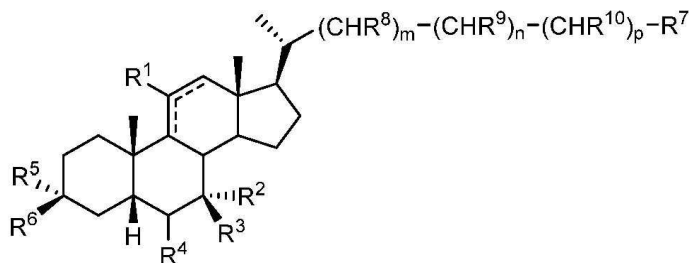
[0333] 구현예 중 하나에서, 본 개시는 유효량의 화학식 I 또는 Ia 내지 Id의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 입증하는데, 여기에서 질환은 간세포 암종, 대장암, 위암, 신장암, 전립선암, 부신암, 췌장암, 유방암, 방광암, 침샘암, 난소암, 자궁체암, 및 폐암으로부터 선택되는 암이다.

[0334] 본 발명의 화합물의 합성

[0335] 다음 반응식 및 실시예는 예시적인 것이고 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 해석되지 않아야 한다.

[0336] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 아미노산 접합체를 합성하는 방법을 제공하는데, 여기에서 R^1 내지 R^{10} , m, n, p, 및 ---는 본원에 기술되는 바와 같다.

[0337] [화학식 I]



[0338]

[0339] 본 발명의 합성 공정은 매우 다양한 작용기를 허용할 수 있으며, 이에 따라, 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 공정은 일반적으로 전체 공정의 종료 시 또는 이의 부근에 요망되는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 경우에 화합물을 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 아미노산 접합체로 추가 변환시키는 것이 요망될 수 있다.

[0340] 본 발명의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물을 사용하는 다양한 방식으로, 또는 용이하게 제조된 중간체로부터, 당업자에게 알려지거나, 본원의 교시를 고려하여 당업자에게 명백할, 표준 합성 방법 및 절차를 이용하여 제조될 수 있다. 유기 분자의 제조 및 작용기 변형 및 조작을 위한 표준 합성 방

법 및 절차는 관련된 과학 문헌으로부터 또는 당해 분야의 표준 교과서로부터 얻어질 수 있다. 임의의 하나 또는 몇 개의 소스(source)로 제한되는 것은 아니지만, 본원에 참조로 포함되는 Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; 및 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999와 같은 전통적인 교과서 및 당해 분야의 당업자에게 알려진 유기 합성의 인정된 참고 교과서가 유용하다. 다음의 합성 방법의 기술은 본 발명의 화합물의 제조를 위한 일반적인 절차를 제한하기 위한 것이 아니라, 예시하기 위하여 고안되었다.

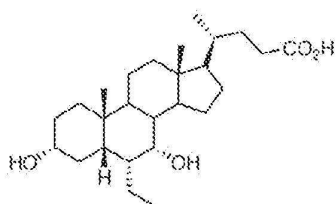
[0341] 본 출원에서 사용되는 모든 약어는 "Protective Groups in Organic Synthesis" by John Wiley & Sons, Inc, 또는 MERCK INDEX by MERCK & Co., Inc, 또는 다른 화학 서적 또는 Aldrich와 같은 화학물질 공급업체의 화학물질 카탈로그에서, 또는 당해 분야에 공지된 용법에 따라 확인된다.

[0342] 본 발명의 화합물을 공급하기 위한 합성 공정은 아래 반응식 1 내지 6에 제시된 절차에 따라 사용될 수 있다.

[0343] 본 발명의 화합물의 약리학

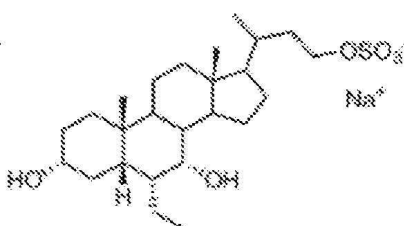
[0344] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 약물 후보로서의 가능성은 해당 분야에 알려진 다양한 분석을 사용하여 시험할 수 있다. 예를 들어, FXR의 시험관내 검증을 위해, 이의 활성 및 선택성은 알파스크린(AlphaScreen)(생화학적 분석)을 사용하여 평가할 수 있고; 유전자 발현은 RT-PCR(FXR 표적 유전자)을 사용하여 평가할 수 있고; 그리고 세포독성(예를 들어, HepG2)은 ATP 함량, LDH 방출, 및 카스파제-3(Caspase-3) 활성화를 사용하여 평가할 수 있다. TGR5의 시험관내 검증을 위해, 이의 활성 및 선택성은 HTR-FRET(세포-기반 분석)를 사용하여 평가할 수 있고; 유전자 발현은 RT-PCR(TGR5 표적 유전자(즉, cFOS))을 사용하여 평가할 수 있고; 그리고 세포독성(예를 들어, HepG2)은 ATP 함량, LDH 방출, 및 카스파제-3 활성화를 사용하여 평가할 수 있다. 다음 화합물은 아래 실시 예에서 대조로서 사용될 수 있다.

[0345] 본원에서 사용되는 화합물 A는



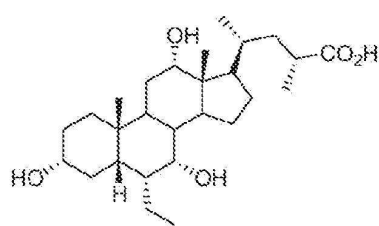
[0346] 로, 이는 또한 오베티콜산, INT-747, 6-ECDCA, 6-알파-에틸 케노테옥시콜산, 또는 6α-에틸-3α,7α-디하이드록시-5β-콜란-24-오익산으로서 알려져 있다.

[0347] 본원에서 사용되는 화합물 B는



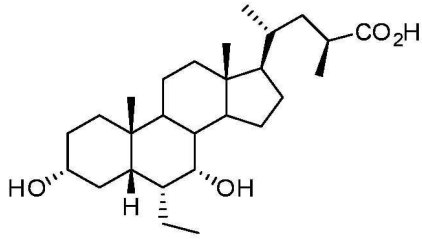
[0348] 로, 이는 또한 INT-767 또는 6α-에틸-3α,7α,23-트리하이드록시-24-노르-5β-콜란-23-설페이트 나트륨염으로서 알려져 있다.

[0349] 본원에서 사용되는 화합물 C는



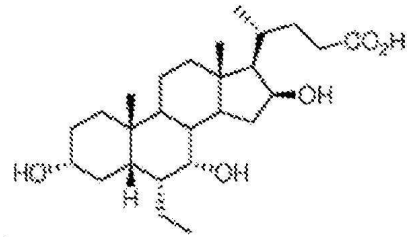
[0350] 로, 이는 또한 INT-777 또는 6α-에틸-23(S)-메틸-3α,7α,12α 트리하이드록시-5β-콜란-24-오익산으로서 알려져 있다.

[0351] 본원에서 사용되는 화합물 D는



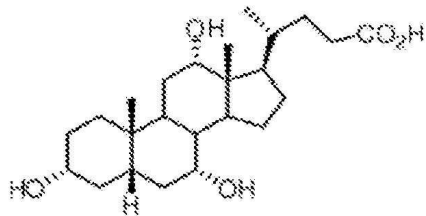
[0352] 로, 이는 또한 6 α -에틸-23(R)-메틸케노데옥시콜산, 및 S-EMCDA로서 알려져 있다.

[0353] 본원에서 사용되는 화합물 E는



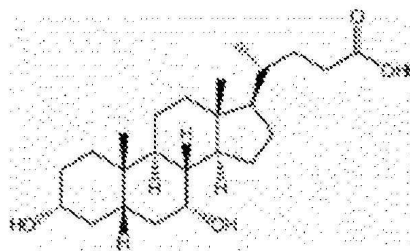
[0354] 이다.

[0355] 본원에서 사용되는 콜산은



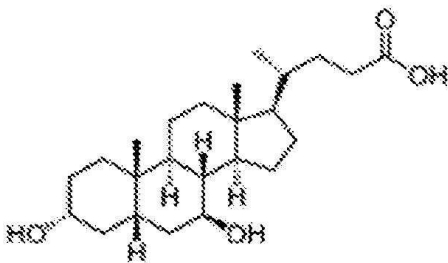
[0356] 로, 이는 또한 CA로서 알려져 있다.

[0357] 본원에서 사용되는 케노데옥시콜산은



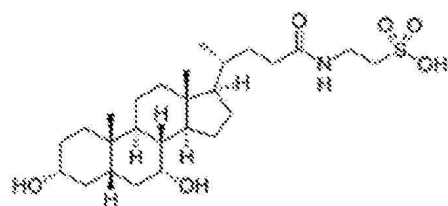
[0358] 로, 이는 또한 CDCA로서 알려져 있다.

[0359] 본원에서 사용되는 우르소데옥시콜산은



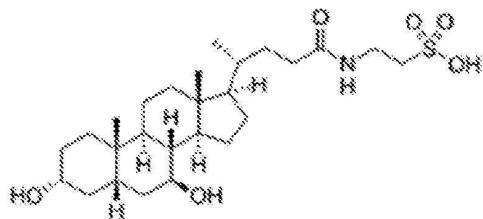
[0360] 로, 이는 또한 UDCA로서 알려져 있다.

[0361] 본원에서 사용되는 타우로케노데옥시콜산은



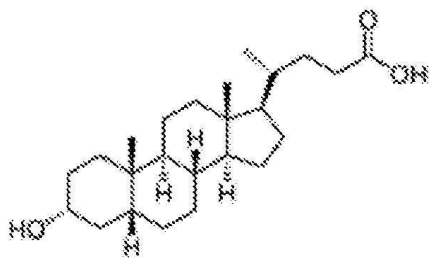
[0362] 로, 이는 또한 TCDC로서 알려져 있다.

[0363] 본원에서 사용되는 타우로우르소데옥시콜산은



[0364] 로, 이는 또한 TUDCA로서 알려져 있다.

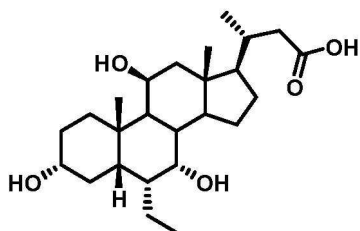
[0365] 본원에서 사용되는 리토콜산은



[0366] 로, 이는 또한 LCA로서 알려져 있다.

[0367] 실시예

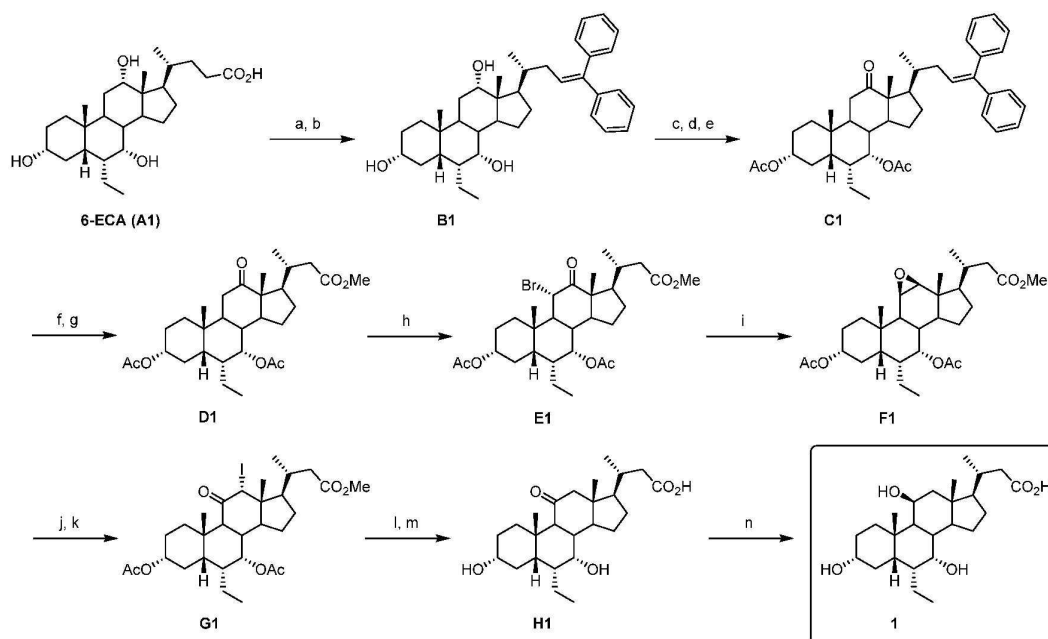
[0368] 실시예 1. 3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-오익산(화합물 1)의 합성



[0369]

[0370] 화합물 1은 반응식 1에 기술된 절차에 따라, 출발물질로서 6-에틸-콜산(6-ECA, 화합물 A1)으로부터 제조되었다. 화합물 A1은 해당 분야에 공지된 방법에 의해 제조되었다. 예를 들어, 화합물 A1은 Pellicciari, R., *et al.*, J. Med. Chem. 2009, 52, 7958-7961에 기술된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0371] 반응식 1



[0372]

[0373] 반응식 1. *시약 및 조건*: a) MeOH, *p*-TSA, 초음파; b) Et₂O 중 PhMgBr, THF, 환류; HCl, EtOH, 환류 다음에 실온; c) MeOAc, *p*-TSA, 환류; d) PCC, CH₂Cl₂; e) Ac₂O, Bi(OTf)₃, CH₂Cl₂; f) NaIO₄, H₂O, H₂SO₄, RuCl₃, MeCN, EtOAc; g) MeOH, *p*-TSA, 환류; h) Br₂, 벤젠, 30℃; i) NaBH₄, NaOAc, 피리딘, 25℃; j) HI, AcOH; k) CrO₃, AcOH; l) Zn 더스트, NaOAc, AcOH, 환류; m) NaOH, MeOH, H₂O, 환류; 및 n) NaBH₄, THF, H₂O.

[0374] **3 α, 7 α, 12 α-트리하이드록시-6 α-에틸-5 β-비스노르콜라닐디페닐에틸렌(화합물 B1):**

[0375] MeOH(200 mL) 중 화합물 **A1**(8 g, 18.32 mmol) 및 *para*-톨루엔설폰산(*p*-TSA)(352 mg, 1.83 mmol)의 용액을 초음파 하에 3시간 동안 처리하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, CHCl₃로 희석하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여 7.96 g의 메틸 6 α-에틸콜레이트 유도체를 수득하였다. 이와 같이 형성된 메틸 에스테르(17.66 mmol)를 새로 증류한 THF(80 mL)에 용해시키고 혼합물을 자석 교반 및 아르곤 분위기 하에 50℃까지 가온하였다. 다음에 Et₂O 중 PhMgBr(176.6 mmol)를 적가하고 생성된 혼합물을 14시간 동안 환류시켰다. 현탁액을 수성 HCl(50 mL)로 처리하고 EtOAc(3 x 120 mL)로 추출하였다. 수집한 유기층을 NaHCO₃ 포화 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 오일을 160 mL의 HCl:EtOH(3:1, v/v)로 처리하고, 3시간 동안 환류시키고 실온에서 밤새 교반하였다. EtOH를 진공 하에 제거하고 혼합물을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 NaHCO₃ 포화 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 **B1**을 76% 수율(7.7 g, 13.85 mmol)로 수득하였다.

[0376] **3 α, 7 α-디아세톡시-12-옥소-6 α-에틸-5 β-비스노르콜라닐디페닐에틸렌(화합물 C1):**

[0377] MeOAc(70 mL) 중 화합물 **B1**(7.7 g, 13.85 mmol) 및 *p*-TSA(266 mg, 1.38 mmol)의 용액을 2일 동안 환류시켰다. 혼합물을 NaHCO₃ 포화 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 8.15 g의 3 α-아세톡시-7 α, 12 α-디아이드록시-6 α-에틸-5 β-비스노르콜라닐디페닐에틸렌을 수득하였다. 조 생성물(8.18 g)을 무수 CH₂Cl₂(270 mL)에 용해시켰다. 피리딘을 클로로크로메이트(PCC)(2.95 g)를 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 생성된 갈색 현탁액을 여과하고, 수성 HCl로 처리하고, 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하였다. 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 후 감압 하에 농축하고, 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 5.6 g(9.39 mmol)의 원하는 12-옥소 유도체를 수득하였다. 다음에 중간체를 CH₂Cl₂(80 mL)에 용해시키고, Ac₂O(4.5 mL, 46.95 mmol), Bi(OTf)₃(306 mg, 0.469 mmol)로 처리하고, 40분 동안 교반하였다. 이와 같이 얻어진 현탁액을 여과하고 수성 HCl로 산성화하였다. 유기상을 H₂O 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 패드 상에서 여과하여 5.3 g(8.29 mmol)의 화합물 **C1**을 60% 수율로 수득하였다.

[0378] **메틸 3 α, 7 α-디아세톡시-12-옥소-6 α-에틸-24-노르-5 β-콜란-23-오에이트(화합물 D1):**

[0379] NaIO₄(15.97 g, 74.66 mmol)를 15 mL의 H₂O 및 2N H₂SO₄(2.4 mL)에서 교반하였다. 1시간 후 용액을 0℃로 냉각하고, RuCl₃(85.9 mg, 0.415 mmol)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 자석 교반하였다. MeCN(23.5 mL)을 상간 이동으로 첨가하고 5분 후 EtOAc(32.5 mL) 중 화합물 **C1**(5.3 g, 8.29 mmol)의 용액을 적가하여 1시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 여과하고, H₂O로 따라 붓고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 실리카겔 패드 상에서 여과하여 5.33 g의 6 α-에틸-24-노르-콜란 유도체를 수득하고, 이를 MeOH(90 mL)에 용해시키고, *p*-TSA(160 mg, 0.829 mmol)의 존재 중 초음파 하에 3시간 동안 처리한 다음 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 진공 하에 농축하고, CHCl₃로 희석하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **D1**을 86% 수율(3.73 g, 7.19 mmol)로 수득하였다.

[0380] **메틸 11 α-브롬-3 α, 7 α-디아세톡시-12-옥소-6 α-에틸-24-노르-5 β-콜란-23-오에이트(화합물 E1):**

[0381] 무수 벤젠 중 Br₂의 용액(2 M, 4.67 mL)을 벤젠(156 mL)중 화합물 **D1**(3.73 g, 7.19 mmol)의 용액으로 적가하였

다. 생성된 적색 용액을 30℃에서 아르곤 분위기 하에 3일 동안 반응시켰다. 혼합물을 Na₂S₂O₃ 수용액으로 따라 붓고 황색 현탁액을 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 수집한 유기층을 H₂O 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **E1**을 황백색 고체(2.65 g, 4.43 mmol)로서 수득하였다.

[0382] 메틸 3 α ,7 α -디아세톡시-11 β ,12 β -옥소-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-오에이트(화합물 F1):

[0383] NaOAc(2.65 g, 32.81 mmol) 및 NaBH₄(808 mg, 21.27 mmol)를 새로 증류한 피리딘(27.5 mL) 중 화합물 **E1**(2.65 g, 4.43 mmol)의 용액으로 첨가하고 현탁액을 25℃에서 N₂ 분위기 하에 14시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 수성 HCl로 처리하고 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 H₂O, 염수로 세척하고, 진공 하에 건조하였다. 조 오일을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.52 g(2.85 mmol)의 화합물 **F1**을 64% 수율로 수득하였다.

[0384] 메틸 12 α -요오드-3 α ,7 α -디아세톡시-11-옥소-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-오에이트(화합물 G1):

[0385] AcOH(40 mL) 중 화합물 **F1**(1.52 g, 2.85 mmol)의 용액으로, HI 57%(3.6 g, 28.5 mmol)를 적가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 반응시켰다. 혼합물을 NaHSO₃ 수용액으로 처리하고, 얼음 H₂O로 따라 붓고, 여과하고, 생성된 고체를 AcOH(35 mL)에 용해시켰다. AcOH(40 mL) 및 H₂O(8 mL) 중 CrO₃(1.4 g, 14.3 mmol)의 용액을 적가하고 혼합물을 45분 동안 교반하였다. NaHSO₃ 수용액으로 반응을 정지시키고 얼음 물로 따라 부었다. 현탁액을 여과하고 고체를 CHCl₃에 용해시켰다. 다음에 용액을 H₂O, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **G1**을 순수 생성물(1 g, 1.67 mmol)로서 수득하였다.

[0386] 3 α ,7 α -디하이드록시-11-옥소-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-오익산(화합물 H1):

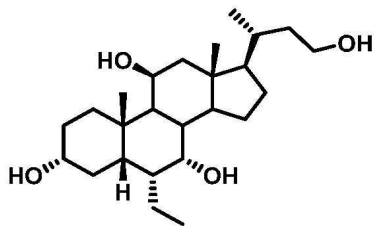
[0387] NaOAc(3.8 g, 46.76 mmol) 및 Zn 더스트(3.8 g, 58.45 mmol)를 AcOH(30 mL) 중 화합물 **G1**(1 g, 1.69 mmol)의 용액으로 첨가하고 생성된 현탁액을 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 여과하고 여액을 H₂O로 0℃에서 침전시키지 처리하였다. 침전을 CHCl₃에 용해시키고 수상을 CHCl₃(3 x 50 mL)로 추출하였다. 수집한 유기층을 NaHCO₃ 포화 용액으로 처리하고, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조한 다음 진공 하에 농축하였다. 조 생성물(880 mg)을 MeOH 및 H₂O에 용해시키고, NaOH(25.45 mmol)를 첨가하고 혼합물을 36시간 동안 환류시켰다. 생성된 용액을 감압 하에 농축하고, H₂O로 희석하고 수성 HCl로 처리하였다. 이것을 CHCl₃(3 x 50 mL)로 추출하고 유기상을 합하여 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 화합물 **H1**을 수득하였다.

[0388] 3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-오익산(화합물 1):

[0389] THF:H₂O(33 mL, 4:1 v/v) 중 화합물 **H1**(650 mg, 1.54 mmol)의 용액으로, NaBH₄(407 mg, 10.78 mmol)를 0℃에서 소량씩 첨가하고 생성된 현탁액을 실온에서 5시간 동안 반응시켰다. H₂O 및 수성 HCl로 처리한 후, 조 반응 혼합물을 CHCl₃(3 x 50 mL)로 추출하였다. 수집한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 650 mg의 화합물 **1**(1.69 mmol, 정량적 수율)(1로부터 전체 수율 9%)을 수득하였다.

[0390] 화합물 **1**: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.89 (3H, t, J = 7.33 Hz, CH₃-25), 0.94 (3H, s, CH₃-18), 1.04 (3H, d, J = 5.46 Hz, CH₃-21), 1.13 (3H, s, CH₃-19), 3.30-3.35 (1H, m, CH-3), 3.71 (1H, s, CH-7), 4.19 (1H, s, CH-11). ¹³C-NMR (400 MHz, CD₃OD): 12.0, 14.6, 19.9, 23.5, 24.6, 27.7, 29.1, 31.9, 34.7, 35.2, 36.4, 36.9, 38.3 (x2), 42.6 (x2), 42.8, 49.5, 49.9, 52.2, 57.9, 69.0, 71.4, 73.3, 177.7.

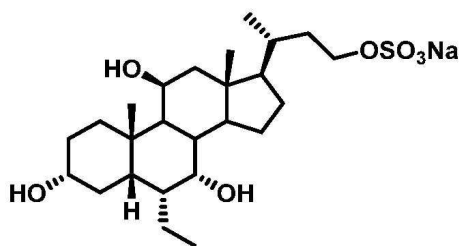
[0391] 실시예 2. 3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-올(화합물 2)의 합성



[0392]

[0393] 화합물 2는 반응식 2에 제시된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 2는 출발 물질로서 화합물 1로부터 제조되었다.

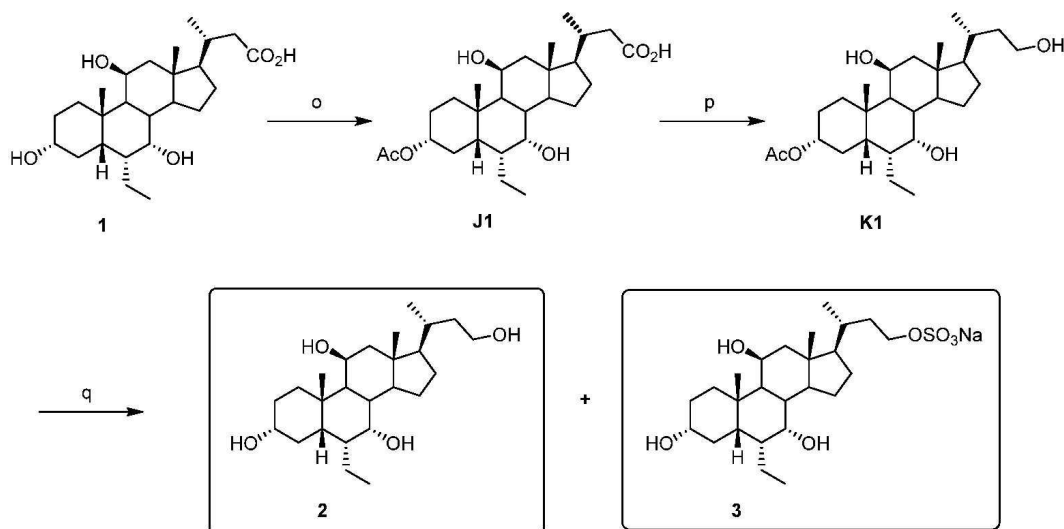
[0394] 실시예 3. 3 α , 7 α , 11 β , 23-테트라하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-O-설페이트 나트륨염(화합물 3)의 합성



[0395]

[0396] 화합물 3은 반응식 2에 제시된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 3은 출발 물질로서 화합물 1로부터 제조되었다.

[0397] 반응식 2



[0398]

[0399] 반응식 2. 시약 및 조건: o) Ac₂O, THF, 환류; p) EtCOCl, Et₃N, THF; NaBH₄, THF, H₂O; 및 q) PyrsO₃, 피리딘; NaOH, MeOH, H₂O, 환류.

[0400] 3 α -아세톡시-7 α , 11 β -디하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-오익산 (화합물 J1):

[0401] Ac₂O(2.08 mL, 21.6 mmol)를 THF(35 mL) 중 화합물 1(460 mg, 1.08 mmol)의 용액으로 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 환류시켰다. 생성된 용액을 수성 HCl로 처리하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하여 H₂O, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 J1(255 mg, 0.548 mmol)을 수득하였다.

[0402] 3 α -아세톡시-7 α , 11 β -디하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-올(화합물 K1):

[0403] THF(7.5 mL) 중 화합물 J1(250 mg, 0.538 mmol), EtCOCl(0.51 mL, 5.326 mmol), 및 Et₃N(0.81 mL, 5.649 mmol)

1)의 용액을 실온에서 14시간 동안 반응시켰다. 다음에 반응 혼합물을 여과하고, H₂O(2.5 mL) 중 NaBH₄(306 mg, 8.07 mmol)의 현탁액으로 처리하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl로 산성화하고 EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 패드 상에서 여과하여 화합물 **K1**(150 mg, 0.333 mmol)을 수득하였다.

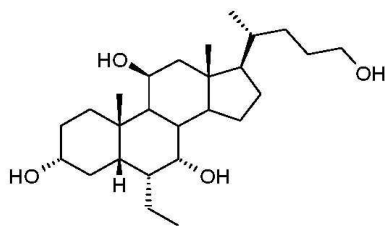
[0404] **3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-올(2) 및 3 α ,7 α ,11 β ,23-테트라하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-*O*-설페이트 나트륨염(화합물 3):**

[0405] 피리딘(6 mL) 중 화합물 **K1**(150 mg, 0.333 mmol)의 용액으로 PyrSO₃(133 mg, 0.832 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(2 mL)로 희석하고 감압 하에 농축하여 피리딘을 제거하였다. 잔류물을 MeOH:H₂O(10 mL) 중 NaOH(200 mg, 4.995 mmol)의 용액으로 처리하고 밤새 환류시켰다. 혼합물을 진공 하에 건조하여 MeOH를 제거하고, H₂O(2 mL)로 희석하고, Et₂O(3 x 20 mL)로 세척하고: 에테르상을 합하여 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-올(**2**)을 순수한 백색 고체(55 mg, 0.134 mmol)로서 수득하였다. 알칼리성 수상을 역상 RP-18 패드 상에서 여과하여 화합물 **3**을 순수한 백색 고체(60 mg, 0.117 mmol)로서 수득하였다.

[0406] 화합물 **2**: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88-0.92 (6H, m, CH₃-25, CH₃-18), 0.97 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH₃-21), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 3.40-3.47 (1H, m, CH-3), 3.62-3.72 (2H, m, CH₂-23), 3.80 (1H, s, CH-7), 4.25 (1H, d, J = 2.72 Hz, CH-11). ¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): 11.6, 14.4, 18.8, 22.2, 23.8, 27.0, 28.0, 31.1, 32.9, 34.1, 35.3, 35.7, 36.4, 37.1, 38.8, 40.6, 41.6, 47.7, 48.8, 50.9, 56.8, 60.7, 68.8, 71.0, 72.3.

[0407] 화합물 **3**: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.90-0.94 (6H, m, CH₃-25, CH₃-18), 1.04 (3H, d, J = 6.4 Hz, CH₃-21), 1.15 (3H, s, CH₃-19), 3.32-3.40 (1H, m, CH-3), 3.74 (1H, s, CH-7), 4.02-4.08 (2H, m, CH₂-23), 4.21 (1H, s, CH-11). ¹³C-NMR (400 MHz, CD₃OD): 12.0, 14.6, 19.1, 23.5, 24.7, 27.7, 29.1, 31.9, 34.3, 34.8, 36.4, 36.5, 36.9, 38.3 (x2), 42.6, 42.8, 49.5, 50.0, 52.2, 58.2, 67.2, 69.0, 71.4, 73.3.

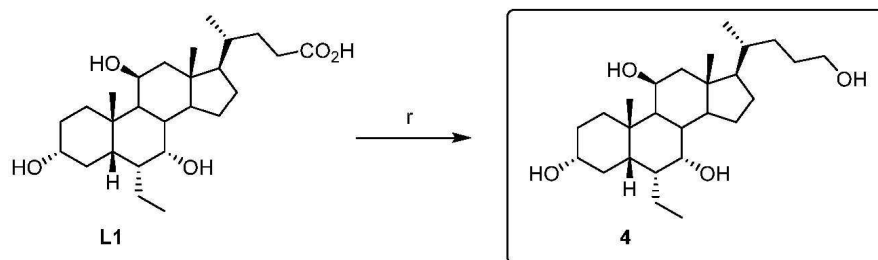
[0408] **실시예 4. 3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-올(화합물 4)의 합성**



[0409]

[0410] **4**는 반응식 3에 제시된 절차에 따라 제조하였다. **4**의 합성은 출발 물질로서 화합물 **L1**으로부터 제조되었다. 화합물 **L1**은 해당 분야에 공지된 방법에 의해 제조하였다. 예를 들어, 화합물 **L1**은 미국 공개번호 제2014/0371190 호에 기술된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0411] **반응식 3**



[0412]

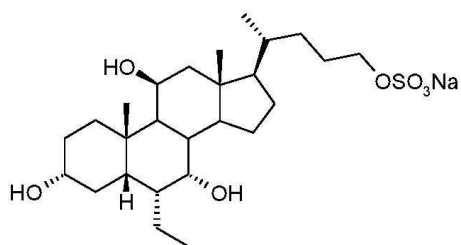
[0413] 반응식 3. *시약 및 조건*: r) LiAlH₄, THF, 0℃부터 실온까지.

[0414] **3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-올(화합물 4):**

[0415] THF(2 mL) 중 화합물 **L1**(25 mg, 0.057 mmol)의 용액을 0℃로 냉각된 THF(1 mL) 중 LiAlH₄(21.8 mg, 0.572 mmol)의 현탁액으로 적가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 현탁액을 EtOAc(5 mL)로 희석하고, H₂O로 먼저, 다음에 수성 HCl로 처리하고, 최종적으로 EtOAc(3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **4**를 순수한 백색 고체(21 mg, 0.051 mmol, 90% 수율)로서 수득하였다.

[0416] 화합물 **4**: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.88-0.92 (6H, m, CH₃-26, CH₃-18), 1.00 (3H, d, J = 6.25 Hz, CH₃-21), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 3.31-3.40 (1H, m, CH-3), 3.48-3.55 (2H, m, CH₂-24), 3.73 (1H, s, CH-7), 4.19 (1H, s, CH-11). ¹³C-NMR (400 MHz, CD₃OD): 12.0, 14.6, 19.2, 23.5, 24.7, 27.7, 29.1, 30.3, 31.9, 33.2, 34.8, 36.4, 36.9, 37.2, 38.3 (x2), 42.6, 42.7, 49.5, 50.1, 52.2, 58.1, 63.6, 69.1, 71.4, 73.3.

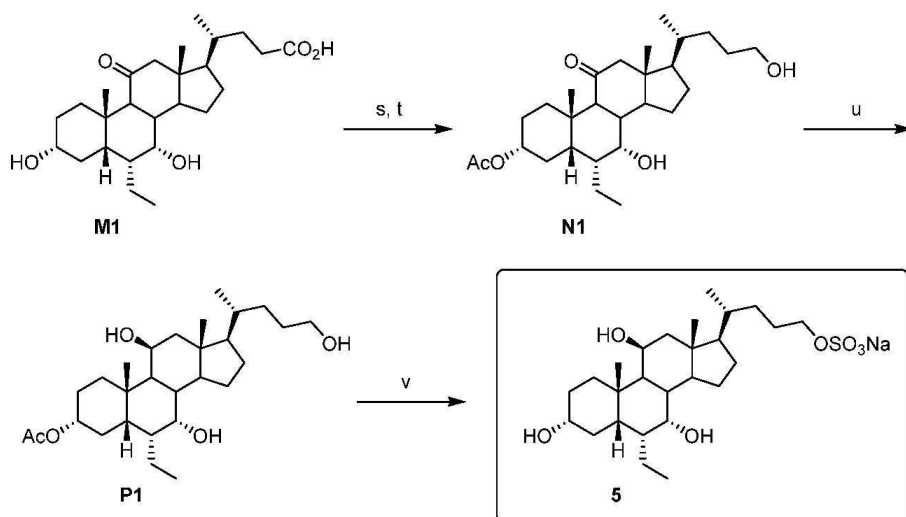
[0417] **실시예 5. 3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-*O*-설페이트, 나트륨염(화합물 5)의 합성**



[0418]

[0419] 화합물 **5**는 반응식 4에 제시된 절차에 따라 제조하였다. 화합물 **5**의 합성은 출발 물질로서 화합물 **M1**으로부터 제조되었다. 화합물 **M1**은 해당 분야에 공지된 방법에 의해 제조하였다. 예를 들어, 화합물 **M1**은 미국 공개번호 제2014/0371190호에 기술된 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0420] **반응식 4**



[0421]

[0422] *반응식 4. 시약 및 조건*: s) Ac₂O, NaHCO₃, THF, 환류; t) Et₃N, ClCO₂Et, THF, r.t.; NaBH₄, THF, H₂O; u) NaBH₄, THF, H₂O; 및 v) PyrSO₃, 피리딘; NaOH, MeOH, H₂O.

[0423] **3 α -아세톡시-7 α -하이드록시-11-옥소-6 α -에틸-5 β -콜란-24-올(화합물 N1):**

[0424] 새로 증류한 THF(4 mL) 중 화합물 **M1**(120 mg, 0.27 mmol)의 용액으로, NaHCO₃(417 mg, 4.97 mmol) 및

Ac₂O(0.47 mL, 4.97 mmol)를 첨가하고 현탁액을 아르곤 분위기 하에 24시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 수성 HCl로 처리하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집한 유기상을 수성 HCl, 물, NaHCO₃ 포화 용액, 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 감압 하에 농축한 후, 조 생성물을 새로 증류한 THF(3 mL)에 용해시키고, Et₃N(0.22 mL, 1.54 mmol) 및 ClCO₂Et(0.14 mL, 1.45 mmol)로 처리하고 혼합물을 실온에서 아르곤 분위기 하에 2시간 동안 반응시켰다. 현탁액을 여과하고 여액을 H₂O(1 mL) 중 NaBH₄(125 mg, 3.30 mmol)의 현탁액으로 처리하고 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 HCl로 산성화하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 H₂O, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **N1**(70 mg, 0.15 mmol)을 수득하였다.

[0425] **3 α -아세톡시-7 α ,11 β -디하이드록시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-올(화합물 P1):**

[0426] THF 및 H₂O의 이성분 혼합 중 화합물 **N1**(0.15 mmol)의 용액으로, NaBH₄(3.75 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 현탁액을 수성 HCl로 처리하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집한 유기상을 H₂O, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여 화합물 **P1**을 정량적 수율로 수득하였다.

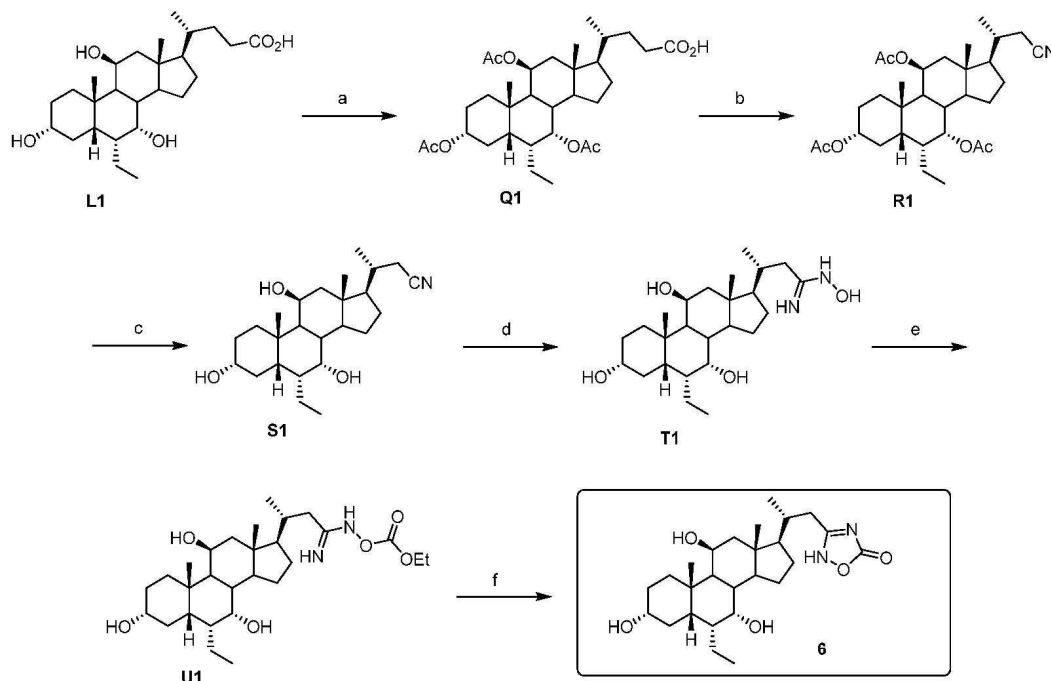
[0427] **3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-*O*-설페이트, 나트륨염(화합물 5):**

[0428] PyrSO₃(48 mg, 0.30 mmol)를 피리딘(2.7 mL) 중 화합물 **P1**(70 mg, 0.15 mmol)의 용액으로 첨가하고 실온에서 아르곤 분위기 하에 30시간 동안 반응시켰다. 피리딘을 진공 하에 제거하고 잔류물을 MeOH 및 H₂O의 혼합 중 NaOH(60 mg, 1.5 mmol)의 용액과 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 증발시키고, H₂O(2 mL)로 희석하고, Et₂O(3 x 10 mL)로 세척하였다. 알칼리성 수상을 역상 RP-18 패드 상에서 여과하여 화합물 **5**(47 mg, 0.085 mmol, 57% 수율)를 순수한 백색 고체로서 수득하였다.

[0429] 화합물 **5**: ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.88-0.92 (6H, m, CH₃-18, CH₃-26), 1.00 (3H, d, J = 6.3 Hz, CH₃-21), 1.14 (3H, s, CH₃-19), 3.32-3.35 (1H, brm, CH-3), 3.72 (1H, brs, CH-7), 3.94-3.97 (2H, brm, CH₂-24), 4.20 (1H, brs, CH-11). ¹³C-NMR (400 MHz, CD₃OD): 12.1, 14.7, 19.1, 23.6, 24.7, 27.1, 27.7, 29.1, 31.9, 33.1, 34.8, 36.4, 36.9, 37.0, 38.3 (x2), 2, 42.6, 42.7, 49.5, 50.1, 52.2, 58.0, 69.1, 69.7, 71.4, 73.3.

[0430] 실시예 6. **3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-22-(1,2,4-옥사디아졸-5-옥소-3-일)-23,24-비스노르-5 β -콜란(화합물 6)의 합성**

[0431] 반응식 5



[0432]

[0433] 반응식 5. 시약 및 조건: a) Ac_2O , $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 ; b) TFAA, NaNO_2 , TFA; c) NaOH , MeOH ; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, EtOH ; e) ClCO_2Et , 피리딘, THF; f) 피리딘, 톨루엔.

[0434] **3 α , 7 α , 11 β -트리아세톡시-6 α -에틸-5 β -콜란-24-오익산(화합물 Q1):**

[0435] CH_2Cl_2 (15 mL) 중 화합물 **L1** (660 mg, 1.5 mmol)의 현탁액으로, Ac_2O (22.7 mmol) 및 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (0.08 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 HCl 37%로 처리하였다. 유기상을 H_2O 로, NaHCO_3 포화 용액 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 **Q1** (820 mg, 1.46 mmol, 96% 수율)을 수득하여, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0436] 화합물 **Q1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.76 (3H, s, CH_3 -18), 0.87-0.90 (6H, m, CH_3 -21, CH_3 -26), 1.04 (3H, s, CH_3 -19), 2.03-2.05 (6H, m, OCOCH_3 x2), 2.08 (3H, s, OCOCH_3), 4.52-4.61 (1H, m, CH -3), 5.20 (1H, s, CH -7), 5.25 (1H, s, CH -11).

[0437] **3 α , 7 α , 11 β -트리아세톡시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-니트릴(화합물 R1):**

[0438] TFA (4.6 mL) 중 화합물 **Q1** (820 mg, 1.46 mmol)의 현탁액을 0°C에서 TFAA (1.55 mL)로 처리하고 0°C에서 45분 동안 교반하였다. NaNO_2 (4.4 mmol)를 첨가하고 혼합물을 0°C에서 45분 및 50°C에서 추가로 45분 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 분쇄한 얼음으로 따라 부었다. 수상을 진공 하에 여과하고 생성된 등황색 고체를 EtOAc (30 mL)에 용해시키고, NaHCO_3 포화 용액, H_2O 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하여 화합물 **R1** (770 mg)을 조 생성물로서 수득하여, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0439] 화합물 **R1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.76 (3H, s, CH_3 -18), 0.84-0.87 (3H, m, CH_3 -25), 1.02 (3H, s, CH_3 -19), 1.08 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3 -21), 2.01 (6H, brs, OCOCH_3 x2), 2.07 (3H, s, OCOCH_3), 4.52-4.61 (1H, m, CH -3), 5.18 (1H, s, CH -7), 5.24 (1H, s, CH -11).

[0440] **3 α , 7 α , 11 β -트리아이드록시-6 α -에틸-24-노르-5 β -콜란-23-니트릴(화합물 S1):**

[0441] 화합물 **R1** (770 mg)을 MeOH (10 mL)에 용해시키고 3일 동안 NaOH (1.2 g)와 환류시켰다. 용매 제거 후, 잔류물을 CHCl_3 (30 mL)에 용해시키고 1N HCl 로 처리하였다. 수상을 CHCl_3 로 추출하고 유기층을 합하여 H_2O 및 염수로 세척

하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 CH_2Cl_2 및 MeOH를 용출 용매로 사용하여 정제하여 화합물 **S1**(180 mg, 0.445 mmol)을 고순도 등급으로 수득하였다.

[0442] 화합물 **S1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.87-0.91 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1.13 (3H, s, CH_3 -19), 1.17 (3H, d, J = 6.5 Hz, CH_3 -21), 3.42-3.50 (1H, m, CH -3), 3.77 (1H, s, CH -7), 4.28 (1H, s, CH -11).

[0443] **3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-*N*-하이드록시-5 β -콜란-23-아미딘(화합물 T1):**

[0444] $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (557 mg) 및 $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2.30 g)를 EtOH(8 mL) 중 화합물 **S1**(180 mg, 0.445 mmol)의 용액으로 첨가하고 생성된 혼합물을 2일 동안 환류시켰다. 현탁액을 실온까지 냉각하고 진공 하에 여과하였다. 고체를 EtOAc로 세척하고 유기상을 H_2O , 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 원하는 중간체 화합물 **T1**을 함유하는 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0445] 화합물 **T1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH_3 -25), 0.96-0.98 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -21), 1.14 (3H, s, CH_3 -19), 3.31-3.40 (1H, m, CH -3), 3.72 (1H, s, CH -7), 4.20 (1H, s, CH -11).

[0446] **3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-24-노르-*N*-[(에톡시카르보닐)옥시]-5 β -콜란-23-아미딘(화합물 U1):**

[0447] 0°C로 냉각된 THF(2 mL) 및 피리딘(50 μL , 0.6 mmol) 중 화합물 **T1**(180 mg)의 용액으로, THF(1 mL) 중 ClCO_2Et (0.45 mmol)의 용액을 적가하고 생성된 현탁액을 아르곤 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O 로 처리하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 화합물 **U1**을 수득하여, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0448] 화합물 **U1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.86-0.92 (6H, m, CH_3 -25, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.00 (3H, d, J = 6.1 Hz, CH_3 -21), 1.11 (3H, s, CH_3 -18), 1.23 (3H, s, CH_3 -19), 3.35-3.44 (1H, m, CH -3), 3.77 (1H, s, CH -7), 4.13-4.39 (3H, m, CH -11, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.90-5.05 (1H, m, NH).

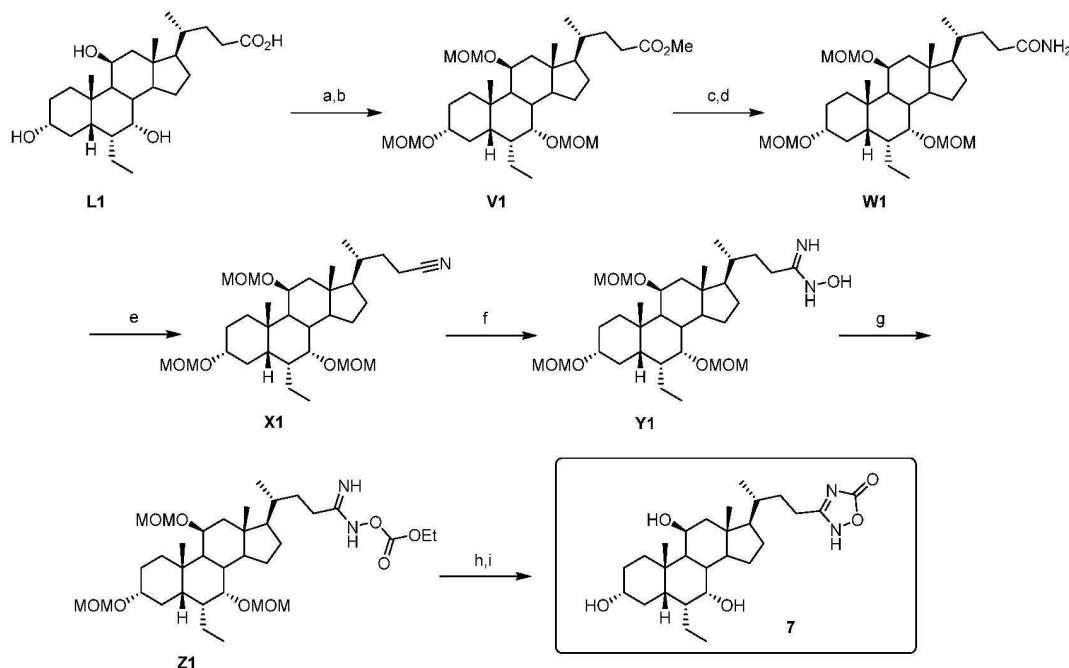
[0449] **3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-22-(1,2,4-옥사디아졸-5-옥소-3-일)-23,24-비스노르-5 β -콜란(화합물 6):**

[0450] 화합물 **U1**(210 mg, 0.412 mmol)을 톨루엔(6 mL) 및 피리딘(0.6 mL)에 용해시키고 아르곤 분위기 하에 20시간 동안 환류시켰다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 EtOAc(10 mL)로 희석하고 1N HCl, H_2O , NaHCO_3 포화 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하고 정제하여 화합물 **6**(35 mg, 0.076 mmol)을 수득하였다.

[0451] 화합물 **6**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 0.89-0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz, CH_3 -24), 0.96-0.99 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -21), 1.15 (3H, s, CH_3 -19), 2.09 (1H, d, J = 14.1 Hz), 2.37 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.57 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.31-3.40 (1H, m, CH -3), 3.66 (1H, s, OH), 3.73 (1H, s, CH -7), 4.21 (1H, s, CH -11). $^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CD_3OD) δ 12.0, 14.7, 19.2, 23.5, 24.7, 27.6, 29.1, 31.9, 34.5, 34.7, 36.1, 36.4, 36.9, 38.2 (x2), 42.6, 43.0, 49.4, 49.9, 52.2, 58.4, 68.9, 71.3, 73.3, 169.3, 173.0.

[0452] **실시예 7. 3 α , 7 α , 11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-23-(1,2,4-옥사디아졸-5-옥소-3-일)-23-노르-5 β -콜란(화합물 7)의 합성**

[0453] 반응식 6



[0454]

[0455] 반응식 6. **시약 및 조건:** a) MeOH, *p*-TSA, 초음파; b) MOMCl, DIPEA, DMAP, CH₂Cl₂; c) NaOH, MeOH; d) ClCO₂*i*Bu, Et₃N, THF, NH₄OH 30%; e) CNCl, DMF; f) NH₂OH · HCl, Na₂CO₃ · 10H₂O, EtOH; g) ClCO₂Et, 피리딘, THF; h) 피리딘, 톨루엔; i) HCl 3N, 아세톤.

[0456] 메틸 6α-에틸-3α,7α,11β-트리메톡시메틸옥시-5β-콜란-24-오에이트(화합물 V1):

[0457] MeOH(10 mL) 중 화합물 L1(730 mg, 1.7 mmol) 및 *p*-TSA(0.17 mmol)의 용액을 초음파 하에 3시간 동안 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc(10 mL)에 용해시키고 NaHCO₃ 포화 용액으로 세척하였다. 수상을 EtOAc(2 x 10 mL)로 추출하고 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 진공 하에 농축하였다. 조 생성물(700 mg, 1.55 mmol)을 CH₂Cl₂(20 mL)에 용해시키고 DIPEA(18.6 mmol), DMAP(0.16 mmol) 및 MOMCl(15.5 mmol)과 함께 3일 동안 환류시켰다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 NH₄Cl 포화 용액, H₂O 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 감압 하에 농축하고 얻어진 조 화합물 V1를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0458] 화합물 V1: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (3H, s, CH₃-18), 0.85-0.89 (3H, m, CH₃-26), 0.93 (3H, d, *J* = 6.2 Hz, CH₃-21), 1.10 (3H, s, CH₃-19), 3.34-3.40 (10H, m, CH-3, OCH₂OCH₃ x3), 3.53 (1H, s, CH-7), 3.65 (3H, s, CO₂CH₃), 3.93 (1H, s, CH-11), 4.55-4.70 (6H, m, OCH₂OCH₃ x3).

[0459] 6α-에틸-3α,7α,11β-트리메톡시메틸옥시-5β-콜란-24-아미드(화합물 W1):

[0460] MeOH(10 mL) 중 화합물 V1(980 mg, 1.6 mmol)의 용액으로, NaOH(15.5 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50℃에서 반응시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 H₂O(5 mL)에 용해시키고 HCl 1N로 처리하였다. 현탁액을 CHCl₃(3 x 10 mL)로 추출하고 유기상을 합하여 H₂O 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 조 생성물(840 mg)을 새로 증류한 THF(18 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각하고 Et₃N(0.288 mL) 및 ClCO₂*i*Bu(0.250 mL)와 20분 동안 아르곤 분위기 하에 교반하였다. NH₄OH 30%(0.28 mL)를 첨가하고 생성된 현탁액을 40분 동안 실온에서 반응시켰다. 혼합물을 H₂O로 처리하고 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집한 유기상을 HCl 1N, H₂O, NaHCO₃ 포화 용액, H₂O 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 화합물 W1(900 mg)을 수득하여 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

- [0461] 화합물 **W1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.62-0.82 (9H, m, CH_3 -18, CH_3 -21, CH_3 -26), 0.99 (3H, s, CH_3 -19), 3.22-3.30 (10H, m, CH -3, OCH_2OCH_3 x3), 3.42 (1H, s, CH -7), 3.82 (1H, s, CH -11), 4.46-4.57 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3), 6.03 (1H, brs, CONH_2), 6.27 (1H, brs, CONH_2).
- [0462] **6 α -에틸-3 α ,7 α ,11 β -트리메톡시메틸옥시-5 β -콜란-24-니트릴(화합물 X1):**
- [0463] DMF(22 mL) 중 화합물 **W1**(890 mg) 및 CNCI (578 mg)의 용액을 실온에서 아르곤 분위기 하에 12시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 EtOAc (50 mL)로 희석하고 H_2O (3 x 15 mL)로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 PET-EtOAc 를 용출 용매 시스템으로 사용하여 정제해서 화합물 **X1**을 황백색 오일(260 mg, 0.473 mmol)로서 수득하였다.
- [0464] 화합물 **X1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.88 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -26), 0.95 (3H, d, J = 6.0 Hz, CH_3 -21), 1.05 (3H, s, CH_3 -19), 3.33-3.40 (10H, m, CH -3, OCH_2OCH_3 x3), 3.52 (1H, s, CH -7), 3.91 (1H, s, CH -11), 4.55-4.69 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3).
- [0465] **6 α -에틸-3 α ,7 α ,11 β -트리메톡시메틸옥시-N-하이드록시-5 β -콜란-24-아미딘(화합물 Y1):**
- [0466] $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (386 mg) 및 Na_2CO_3 (1.6 g)를 EtOH (6 mL) 중 화합물 **X1**(170 mg, 0.309 mmol)의 용액으로 첨가하고 출발 물질 소모시까지 환류시켰다. 현탁액을 실온까지 냉각하고 진공 하에 여과하였다. 남은 고체를 EtOAc (15 mL)로 세척하고 여과된 유기상을 H_2O , 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 원하는 중간체 화합물 **Y1**을 함유하는 조 생성물을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [0467] 화합물 **Y1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.77 (3H, s, CH_3 -18), 0.81-0.84 (3H, t, J = 6.8 Hz, CH_3 -26), 0.90 (3H, d, J = 6.2 Hz, CH_3 -21), 1.05 (3H, s, CH_3 -19), 3.30-3.36 (10H, m, CH -3, OCH_2OCH_3 x3), 3.48 (1H, s, CH -7), 3.88 (1H, s, CH -11), 4.51-4.65 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3), 4.76 (2H, brs, NH , NH-OH).
- [0468] **6 α -에틸-3 α ,7 α ,11 β -트리메톡시메틸옥시-N-[(에톡시카르보닐)옥시]-5 β -콜란-24-아미딘(화합물 Z1):**
- [0469] 0°C 로 냉각된 THF(2 mL) 및 피리딘(0.46 mmol) 중 화합물 **Y1**(200 mg)의 용액으로, THF(1 mL) 중 ClCO_2Et (0.34 mmol)의 용액을 적가하고 생성된 현탁액을 아르곤 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O 로 처리하고 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집한 유기상을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 진공 하에 농축해서 화합물 **Z1**을 수득하여, 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [0470] 화합물 **Z1**: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.77 (3H, s, CH_3 -18), 0.81-0.84 (3H, t, J = 6.8 Hz, CH_3 -26), 0.92 (3H, d, J = 6.1 Hz, CH_3 -21), 1.05 (3H, s, CH_3 -19), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 3.30-3.36 (10H, m, CH -3, OCH_2OCH_3 x3), 3.48 (1H, s, CH -7), 3.88 (1H, s, CH -11), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 4.51-4.65 (6H, m, OCH_2OCH_3 x3), 4.88 (2H, brm, NH , NH-OH).
- [0471] **3 α ,7 α ,11 β -트리하이드록시-6 α -에틸-23-(1,2,4-옥사디아졸-5-옥소-3-일)-24-노르-5 β -콜란(화합물 7):**
- [0472] 이전 단계로부터 얻어진 화합물 **Z1**(200 mg)을 톨루엔(5 mL) 및 피리딘(0.5 mL)에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 8시간 동안 환류시키고, 실온에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고 HCl 1N, H_2O , NaHCO_3 포화 용액 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 농축하였다. 얻어진 조 생성물을 아세톤(15 mL)에 용해시키고 HCl 3N(1.5 mL)과 40°C 에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H_2O 로 희석하고 유기층을 감압 하에 농축하였다. 다음에 수상을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하고 유기층을 합하여 NaHCO_3 포화 용액으로 처리하고, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공 하에 농축하였다. 조 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **7**(29.6 mg, 0.062 mmol)을 백색 고체로서 수득하였다.

- [0473] 화합물 7: ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.89-0.93 (6H, m, CH_3 -18, CH_3 -25), 1.05 (3H, d, J = 6.3 Hz, CH_3 -21), 1.15 (3H, s, CH_3 -19), 2.07-2.11 (1H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 2.45-2.50 (1H, m, CH -23), 2.58-2.68 (1H, m, CH -23), 3.32-3.36 (1H, m, CH -3), 3.73 (1H, s, CH -7), 4.20 (1H, s, CH -11). ^{13}C -NMR (100.6 MHz, CD_3OD): 12.0, 14.6, 18.7, 23.0, 23.5, 24.7, 27.7, 29.1, 30.8, 31.9, 33.1, 34.7, 36.4, 36.8, 36.9, 38.3 (x2), 42.6, 42.8, 50.0, 52.2, 57.6, 69.0, 71.4, 73.3, 162.2, 162.8.
- [0474] 실시예 6. 화합물 1 내지 7의 FXR / TGR5 활성
- [0475] 핵에서, 리간드-결합 핵 수용체(NR)는 기저 전사 기구와 직접적으로 상호작용하는 것에 의하거나 공활성화인자(coactivator)라고 불리는 가교 인자와 접촉하는 것에 의해 전사의 개시를 조절한다(Onate, *et al.*, Science, 1995, 270, 1354-1357; Wang, *et al.*, J Biol Chem, 1998, 273, 30847-30850; 및 Zhu, *et al.*, Gene Expr, 1996, 6, 185-195). NR과 이의 공활성화인자의 리간드-의존성 상호작용은 수용체 리간드-결합 도메인(LBD)에 위치한 활성화 기능 2(AF-2)와 공활성화인자에 위치한 핵 수용체 박스(NR box) 사이에서 일어난다(Nolte, *et al.*, Nature, 1998, 395, 137-143). 몇 가지 일련의 증거에서는 NR 박스에 존재하는 LXXLL 펩티드 서열이 상이한 단백질과 AF-2 영역의 상호작용을 용이하게 하는 특징적인 모티프를 나타냄을 입증하였다(Heery, *et al.*, Nature, 1997, 387, 733-736; 및 Torchia, *et al.*, Nature, 1997, 387, 677-684).
- [0476] 알파스크린(AlphaScreen)은 스테로이드 수용체 공활성화인자 1(SRC-1)의 NR 박스에 존재하는 LXXLL 모티프와 FXR 사이에 우세한 이분자 상호작용을 이용하는 것에 의해 신규 조절제를 확인하는 목적으로 사용되었다.
- [0477] 인간 FXR-LBD-GST를 비오틀화된 LXXLL SRC-1 펩티드의 존재 중 증가하는 농도의 지시된 리간드와 함께 배양하였다. 알파스크린 신호는 수용체-공활성화인자 복합체가 형성될 때 증가한다. 본 발명의 화합물은 강력한 FXR 효능제이다. 데이터는 표 1 및 2에 제공된다.
- [0478] 담즙산(BA)은 몇 가지 핵 호르몬 수용체를 조절할 뿐만 아니라, G 단백질-결합 수용체(GPCR) TGR5에 대한 효능제이다(Makishima, *et al.*, Science, 1999, 284, 1362-1365; Parks, *et al.*, Science, 1999, 284, 1365-1368; Maruyama, *et al.*, Biochem Biophys Res Commun, 2002, 298, 714-719; 및 Kawamata, *et al.*, J Biol Chem, 2003, 278, 9435-9440). FXR 및 TGR5를 통한 신호 전달은 몇 가지 대사 경로를 조절하여, BA 합성 및 장간 재순환을 조절할 뿐만 아니라, 중성지방, 콜레스테롤, 글루코오스, 및 에너지 항상성을 조정한다. 본 발명의 화합물의 TGR5를 활성화시키는 능력을 평가하기 위해, 본 발명의 화합물 및 다른 비교 화합물을 TGR5 활성화에 대한 관독으로서 세포내 cAMP의 증가에 대하여 스크리닝하였다. TGR5를 구성적으로 발현하는 인간 장내분비 NCI-H716 세포는 본 발명의 화합물의 농도를 증가시키는 것으로 드러났고, 세포내 cAMP 수준을 TR-FRET에 의해 측정하였다. 리토콜산(LCA)은 양성 대조로서 사용되었다. 본 발명의 화합물은 TGR5보다 FXR에 대한 높은 선택성을 보여준다. 데이터를 표 1에 제공하였다.

표 1

표 1. 화합물 1 내지 5 의 FXR / TGR5 활성

화합물	알파스크린 분석 인간 FXR	HTR-FRET (cAMP) 인간 TGR5 (NCI-H716 세포)
	참조 CDCA = 15±3μM	참조 LCA = 7±3 μM
화합물 1	0.68	>100
화합물 2	0.23	93
화합물 3	0.0075±0.0005	83±7
화합물 4	0.264±0.016	13.7±2.3
화합물 5	0.015±0.004	78±1
화합물 A	0.2±0.018	15±5
화합물 B	0.03	0.63
화합물 C	175	0.9

[0479]

표 2

표 2. 화합물 L1, 3, 5, 6, 및 7 의 FXR / TGR5 활성

화합물	알파스크린 인간 FXR EC ₅₀ (μM)	HTR-FRET (cAMP) 인간 TGR5 EC ₅₀ (μM)
L1	0.15±0.5	활성 없음
화합물 3	0.0075±0.0005	83±7
화합물 5	0.015±0.004	78±1
화합물 6	0.042±0.002	활성 없음
화합물 7	0.029±0.005	활성 없음

[0480]

표 3

표 3. 인간, 마우스, 래트, 및 개 오르소로그에서 FXR 효능제 활성

화합물	알파스크린 hFXR EC ₅₀ (μM)	알파스크린 mFXR EC ₅₀ (μM)	알파스크린 rFXR EC ₅₀ (μM)	알파스크린 dFXR EC ₅₀ (μM)
L1	0.15±0.5	0.99±0.05	1.0±0.03	4±1
화합물 3	0.0075±0.0005	0.25±0.04	0.13±0.01	0.9±0.1
화합물 5	0.015±0.004	0.12±0.02	0.14±0.02	0.73±0.01
화합물 6	0.042±0.002	0.27±0.02	0.24±0.01	0.8±0.1
화합물 7	0.029±0.005	0.21±0.01	0.2±0.01	0.7±0.01

표 4

표 4. 교차 중 TGR5 활성

화합물	hTGR5 CHO EC ₅₀ (μM)	mTGR5 CHO EC ₅₀ (μM)	rTGR5 CHO EC ₅₀ (μM)	dTGR5 CHO EC ₅₀ (μM)
L1	활성 없음	활성 없음	활성 없음	활성 없음
화합물 3	5±1	3±0.5	활성 없음	활성 없음
화합물 5	3±1	4±1	활성 없음	활성 없음
화합물 6	활성 없음	활성 없음	활성 없음	1.5±0.3
화합물 7	활성 없음	9.5±2	활성 없음	7.6±0.01

실시예 7. 핵 수용체 선택성 프로파일

알파스크린 분석을 사용하여, 대사 경로에 연관된 다음 핵 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 선택성을 평가할 수 있다: LXRβ, PXR, CAR, PPARα, PPARδ, PPARγ, RAR, RARα, VDR, TR, PR, RXR, GR, 및 ER.

화합물 L1, 3, 5, 6 및 7을 이용 가능한 핵 수용체의 패널에 대하여 효능제 및 길항제 방식 둘 다에서 시험하였다. 어느 화합물도 임의의 수용체를 효능제 방식(200 μM에 대한 용량 반응) 또는 길항제 방식(10 μM에 고정된 농도)으로 활성화시키지 않았다.

실시예 8. FXR 표적 유전자 패널

FXR 표적 유전자를 조절하는 본 발명의 화합물의 능력을 평가하기 위해, 정량적 RT-PCR 분석이 수행된다. 본 발명의 화합물이 내인성 FXR 유전자 네트워크를 조절할 수 있는지 여부를 결정하기 위한 관련 세포주로서 HepG2 세포가 선택된다. FXR 표적 유전자를 유도하는 본 발명의 화합물의 능력은 1 μM의 화합물 A, B, 및 본 발명의 화합물로 밤새 처리된 세포로부터 총 RNA를 분리하는 것에 의해 평가된다. 화합물 A는 강력한 FXR 선택적 효능제로서 설정되고 화합물 B는 강력한 이중 FXR/TGR5 효능제로서 설정된다.

FXR은 BA 항상성에 연관된 몇 가지 표적 유전자의 발현을 조절한다. 간단히, FXR은 지질 대사, 담즙산 대사, 및 탄수화물 대사를 포함하는 몇 가지 대사 경로에서 중심 역할을 한다. 유전자 발현 프로파일과 관련하여, 지질

대사에 연관된 단백질을 암호화하는 유전자는, 예를 들어 APOCII, APOE, APOAI, SREBP-1C, VLDL-R, PLTP, 및 LPL을 포함하고; 담즙산 대사에 연관된 단백질을 암호화하는 유전자는, 예를 들어 OST α/β , BSEP, MRP2, SHP, CYP7A1, FGF19, SULT2A1, 및 UGT2B4를 포함하고; 그리고 탄수화물 대사에 연관된 단백질을 암호화하는 유전자는, 예를 들어 PGC1 α , PEPCK, 및 GLUT2를 포함한다. FXR 표적 유전자, 즉 BSEP, SHP, OST β 및 CYP7A1은 HepG2 세포에 대한 18시간 동안의 화합물 3, 5, 6, 및 7의 자극 이후에 평가되었다. 화합물 L1은 대조로서 사용되었다. 화합물 3, 5, 6, 및 7은 간 세포에서 FXR에 유의미하게 결합하여 FXR 표적 유전자를 조절한다.

[0489] 실시예 9. 시험관내 세포독성

[0490] 본 발명의 화합물의 시험관내 세포독성을 평가하기 위해, 2가지 상이한 분석 방법을 이용한다. 이들 분석법은 ATP 수준을 측정하는 것에 의해 세포 생존력을, 그리고 LDH 방출을 측정하는 것에 의해 세포독성을 평가한다. 아데노신 트리포스페이트(ATP) 뉴클레오티드는 기본적인 분자 수준에서 에너지의 근원을 나타내는데, 이것이 모든 세포에서 조효소로서 사용되고 미토콘드리아 DNA의 필수 부분인 다기능 분자이기 때문이다(Kangas, *et al.*, Medical Biology, 1984, 62, 338-343; Crouch, *et al.*, J Immunol. Methods, 1993, 160, 81-88; 및 Petty, *et al.*, J Biolumin. Chemilumin. 1995, 10, 29-34). 이것은 세포내 에너지 전환에 관한 한 "분자 단위의 통화"로 호칭된다. 이것은 대사에서 ATP의 중요한 역할을 보장하는 것이고, ATP 함량의 하락은 세포 손상을 밝히는 첫 단계이다(Storer, *et al.*, Mutation Research, 1996, 368, 59-101; 및 Cree and Andreotti, Toxicology *In-Vitro*, 1997, 11, 553-556).

[0491] 세포의 생존력을 결정하는 추가의 방법은 세포 구획화를 정의하는 막의 보전을 검출하는 것이다. 손상된 세포 막에서 세포질 밖으로 성분의 누출을 측정하는 것은 막 보전의 손실을 나타내고, LDH 방출은 세포에서 공통의 독성을 결정하기 위해 사용되는 방법이다. HepG2 세포를 본 발명의 화합물로 처리하고, 연속 희석을 수행한다. LCA 희석물을 도말된 세포에 분석 대조로서 세포 없이, 그리고 비처리 세포와 함께 첨가한다. 분석은 각각의 시험 화합물 농도에 대하여 3회 수행된다.

[0492] 세포 생존력은 시험 화합물의 농도 및 노출의 시간과 관련하여 세포내 ATP의 측정으로서 결정되었다(Sussman, Promega Cell Notes, Issue 3, 2002). 데이터는 표 5A 및 5B에 제공된다.

표 5

표 5A. 화합물 3 및 5의 시험관내 세포독성

화합물	ATP 함량 EC ₅₀ (μM) 참조 타목시펜 EC ₅₀ 49±9μM
화합물 3	독성 없음 (100% 생존 세포)
화합물 5	독성 없음 (100% 생존 세포)
화합물 A*	230
화합물 B*	800

* Rizzo *et al*, Mol. Pharm. 2010, 78, 617-630.

표 5B. 화합물 6 및 7의 시험관내 세포독성 (HepG2에 대한 화합물 6 및 7 자극에 따른 LDH 방출 및 ATP 함량).

화합물	막 보전 (LDH 측정) LC ₅₀ (μM)	ATP 함량 EC ₅₀ (μM)
타목시펜	35±10	20±5
LCA	100±5	75±5
화합물 6	독성 없음	독성 없음
화합물 7	독성 없음	독성 없음
화합물 L1	독성 없음 (100% 생존 세포)	독성 없음

[0493]

[0494] 타목시펜은 분석의 양성 대조로서 사용되었고 LCA는 참조로서 사용되었다.

[0495] 실시예 10. CYP450 스크리닝

[0496] 약물-약물 상호작용에 대한 본 발명의 화합물의 가능성을 평가하기 위해, 6개의 주요 CYP450 동형(CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)을 조사하였다(Obach, *et al.*, J Pharmacol. Exp. Ther, 2006, 316, 336-348).

[0497] 본 발명의 화합물과 사이토크롬 P450 효소 사이의 상호작용을 결정하기 위해, 재조합 CYP450 단백질(바큘로솜(baculosome); Invitrogen), 기질 및 억제제를 사용하여, 형광 신호의 생산을 억제하는(또는 억제하지 않는) 능력으로 본 발명의 화합물을 분석한다(Bidstrup, *et al.*, Br J Clin. Pharmacol, 2003, 56, 305-14). 양성 대조로서, 각각의 CYP450 동형에 대한 선택적 억제제를 동일 플레이트에서 시험한다.

표 6

표 6. CYP450 억제 (6개 주요 동질효소에 대한 시험)

CYP450	화합물 3 IC ₅₀ (μM)	화합물 5 IC ₅₀ (μM)	화합물 6 IC ₅₀ (μM)	화합물 7 IC ₅₀ (μM)	화합물 L1 IC ₅₀ (μM)
CYP1A2	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (녹색 기질)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP3A4 (청색 기질)	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C9	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2C19	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2D6	>10	>10	>10	>10	>10
CYP2E1	>10	>10	>10	>10	>10

[0498]

[0499]

실시예 11. 인간 ERG 칼륨 채널

[0500]

이온 채널 기능을 결정하기 위해, Predictor™ hERG 형광 분극 분석을 이용하는데, 이것이 hERG 채널을 차단하는 시험 화합물의 성향의 초기 결정을 위한 효율적인 방법을 제공하기 때문이다(Dorn, *et al.* J Biomol. Screen, 2005, 10, 339-347). 이 분석은, hERG 칼륨 채널 활성이 영구적으로 형질감염된 세포에서 안정 막 전위에 기여하고, 따라서 hERG 채널의 차단이 세포막의 탈분극을 초래할 것이라는 가정을 기반으로 한다. 이 분석은 패치-클램프 전기생리학적 연구와 정확히 상관되는 데이터를 생산함으로써 잠재적 hERG 채널 차단제를 확인하기 위해 고안된다. Predictor™ 분석으로부터의 결과는 패치 클램프 기법으로부터 얻어진 것과 높은 상관성을 입증한다(Dorn, *et al.* J Biomol Screen, 2005, 10, 339-347).

[0501]

hERG 칼륨 채널로 안정적으로 형질감염된 차이니스 햄스터 난소 세포로부터의 막 조제물을 사용하여, 이 채널에 대한 본 발명의 화합물의 잠재적 억제 효과를 Predictor™ 형광 분극 분석을 사용하여 평가하였다. hERG 칼륨 채널 억제의 결과로서의 막 분극의 감소는 형광 분극(FP)의 감소와 직접적으로 상관된다.

[0502]

분석은 시험 화합물 및 양성 대조 E-4031 및 타목시펜의 16-포인트 용량-반응을 사용하여 3회 수행된다. E-4031에서의 15 nM(AmP = 163), 그리고 타목시펜에서의 1.4 μM(ΔnτP = 183)의 IC₅₀가 얻어진다. 100 mP(밀리분극; millipolarization)이 넘는 분석 윈도우는 양호한 것으로 고려된다. 비-선형 회귀 곡선은 GraphPad Prism(GraphPad Software Inc.) 분석에 의해 얻어져, IC₅₀ 값을 계산한다.

표 7

표 7. 인간 ERG 칼륨 채널 억제

화합물	hERG 억제 IC ₅₀ (μM)
화합물 3	>100
화합물 5	>100
화합물 6	>100
화합물 7	>100
화합물 L1	>100

[0503]

[0504]

화합물 L1, 3, 5, 6 및 7은 hERG 칼륨 채널을 억제하지 않았다.

[0505] 실시예 12. 생리화학적 특성

[0506] 수용성, 임계 미셀 농도, 표면 장력, 및 LogP_A 와 같은 본 발명의 화합물의 생리화학적 특성을 해당 분야에 공지된 방법을 사용하여 결정하였다. 데이터는 표 8에 제공된다.

표 8

표 8. 생리화학적 특성

담즙산 유도체	CMC ^(a) (mM)	LogP_A ^(b)
화합물 3	12.5	0.12
화합물 5	8.5	0.61
화합물 6	28	1.7
화합물 7	-	2.0
화합물 L1	15.8	0.84
화합물 A	2.9	2.5
화합물 B	1.3	2.0
화합물 C	2	1.4
화합물 D	-	2.9
화합물 E	5.9	1.6

[0507]

[0508] ^a CMC: 0.15 M NaCl 수용액에서 결정된 임계 미셀 농도

[0509] ^b LogP_A^- : 이온화 종으로서 연구된 담즙산의 1-옥탄올-물 분배 계수