



등록특허 10-2732835



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월22일
(11) 등록번호 10-2732835
(24) 등록일자 2024년11월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 1/18* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7015270
- (22) 출원일자(국제) 2018년10월31일
심사청구일자 2021년10월29일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월27일
- (65) 공개번호 10-2020-0081434
- (43) 공개일자 2020년07월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/058315
- (87) 국제공개번호 WO 2019/089667
국제공개일자 2019년05월09일
- (30) 우선권주장
62/580,075 2017년11월01일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020170095955 A*
KR1020130109210 A*
W02017118294 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문현

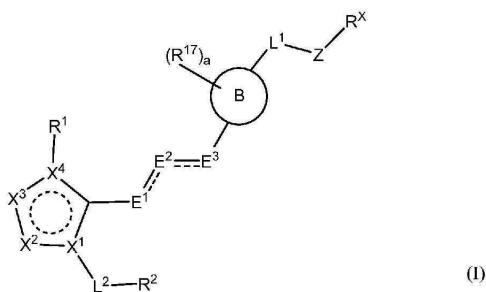
전체 청구항 수 : 총 10 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 파르네소이드 X 수용체 조정제로서의 가교된 비시클릭 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서 모든 가변기는 본원에 정의된 바와 같다. 이를 화합물은, 예를 들어 효능제로서 파르네소이드 X 수용체 (FXR)의 활성을 조정한다. 본 발명은 또한 이를 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 화합물 및 제약 조성물을 사용하여 FXR 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태, 예컨대 병리학적 섬유증, 이식 거부, 암, 골다공증 및 염증성 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/496 (2024.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 1/18 (2018.01)

A61P 13/12 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 413/04 (2013.01)

(72) 발명자

체루쿠, 스리니바스

인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

후양, 양팅

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

주리카, 엘리자베스 앤

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

멩, 웨이

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

나라, 수설 제타난드

인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

나라얀, 리시케쉬

인도 403401 고아 파르마구디 폰다 고아 엔지니어
링 칼리지 (쥐이씨) 캠퍼스 내

시스틀라, 라메쉬 쿠마르

인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지
가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어
포 페이즈 플롯 넘버 2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘
스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

우, 시마오

미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

자오, 쥐후아

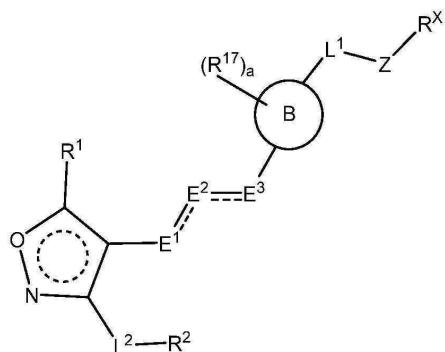
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스냅 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

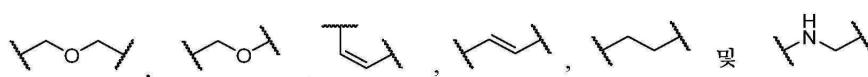
하기 구조를 갖는 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



여기서

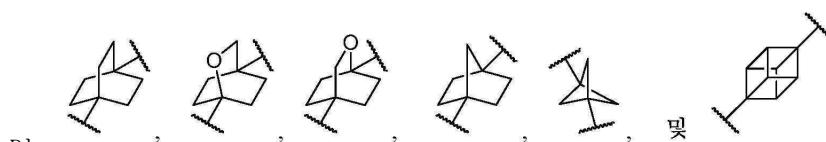
R^1 은 $-CH(CH_3)_2$ 또는 시클로프로필이고;

E^1 , E^2 및 E^3 은 함께



로부터 선택된 모이어티를 형성

하고;



로부터 선택되고;

a 는 0이고;

L^1 은 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-C(O)-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NHCH_2-$, $-C(O)N(CH_3)CH_2-$, $-C(S)NH-$, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴 또는 트리아졸릴이고;

Z 는 0 내지 3개의 R^{10} 으로 각각 치환된 1,5-나프티리디닐, 벤조[d]이미다졸릴, 벤조[d]옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 시클로프로필, 시클로헥실, 이미다조[1,2-a]페리디닐, 이미다조[1,2-b]페리다지닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이소퀴놀리닐, 나프탈레닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 페닐, 페페리디닐, 페라지닐, 페라졸로[1,5-a]페리디닐, 페라졸로[3,4-b]페리디닐, 페라졸릴, 페리디닐, 페리다지닐, 페리미디닐, 페롤로[2,3-b]페리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 테트라하드로이미다조[1,2-a]페라지닐, 테트라하드로이소퀴놀리닐 또는 티아졸릴이고;

R^{10} 은 $-CN$, $-CH_2OH$, $-C(O)OH$, $-C(CH_3)_2C(O)CN$, $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$, $-C(CH_3)_2C(O)OH$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2$ (시클로프로필), $-C(O)NHS(O)_2$ (페닐), $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (테트라졸릴), $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)NH(CH_3)$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2CH_2COOH$, $-CH_2OCH_2COOH$, $-C(O)OCH_3$, $-카르복시시클로프로필$, $-OCH(CH_3)C(O)OH$, $-OCH_2COOH$, 테트라졸릴 또는 카르복시티아졸릴이고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, C₁₋₃ 알킬, -CHF₂, -CF₃,

$-CF_2CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $-OCH_2CH(CH_2Cl)(CH_2OH)$, $-O(C_{3-5}$ 시클로알킬), $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_2$ (시클로프로필), $-CH_2$ (옥세타닐), $-OCH_2$ (시클로프로필), $-NH$ (시클로프로필), $-NH$ (페닐), $-O$ (옥세타닐), $-O$ (테트라하이드로푸라닐), $-O$ (테트라하이드로페라닐), $-OCH_2$ (시클로프로필), $-OCH_2$ (시클로부틸), $-OCH_2$ (옥세타닐), $-OCH_2CH_2$ (페롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이고;

L^2 는 공유 결합 또는 $-CH$ (시클로프로필)-이고;

R^2 는 0 내지 3개의 R^{16} 으로 각각 독립적으로 치환된 시클로프로필, 페닐, 피리디닐 또는 피라졸릴이고;

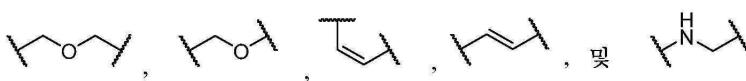
각각의 R^{16} 은 독립적으로 F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 이다.

청구항 2

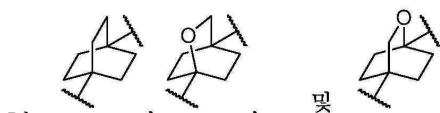
제1항에 있어서,

R^1 은 시클로프로필이고;

E^1 , E^2 및 E^3 은 함께

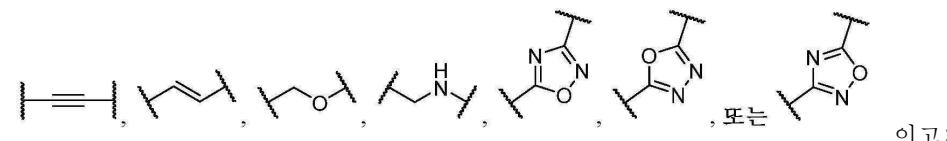


로부터 선택된 모이어티를 형성하고;



B는 및로부터 선택되고;

L^1 은 공유 결합,



이고;

Z는 0 내지 3개의 R^{10} 으로 각각 치환된 벤조[d]티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 페닐, 피라졸릴, 피리디닐 또는 퀴놀리닐이고;

R^x 는 $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-C(O)OCH_3$ 이고;

각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-O(C_{3-5}$ 시클로알킬) 또는 시클로프로필이고;

L^2 는 공유 결합이고;

R^2 는 0 내지 3개의 R^{16} 으로 각각 독립적으로 치환된 페닐 또는 피리디닐이고;

각각의 R^{16} 은 독립적으로 F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 또는 $-OCF_3$ 인

화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

L^2 는 공유 결합이고;

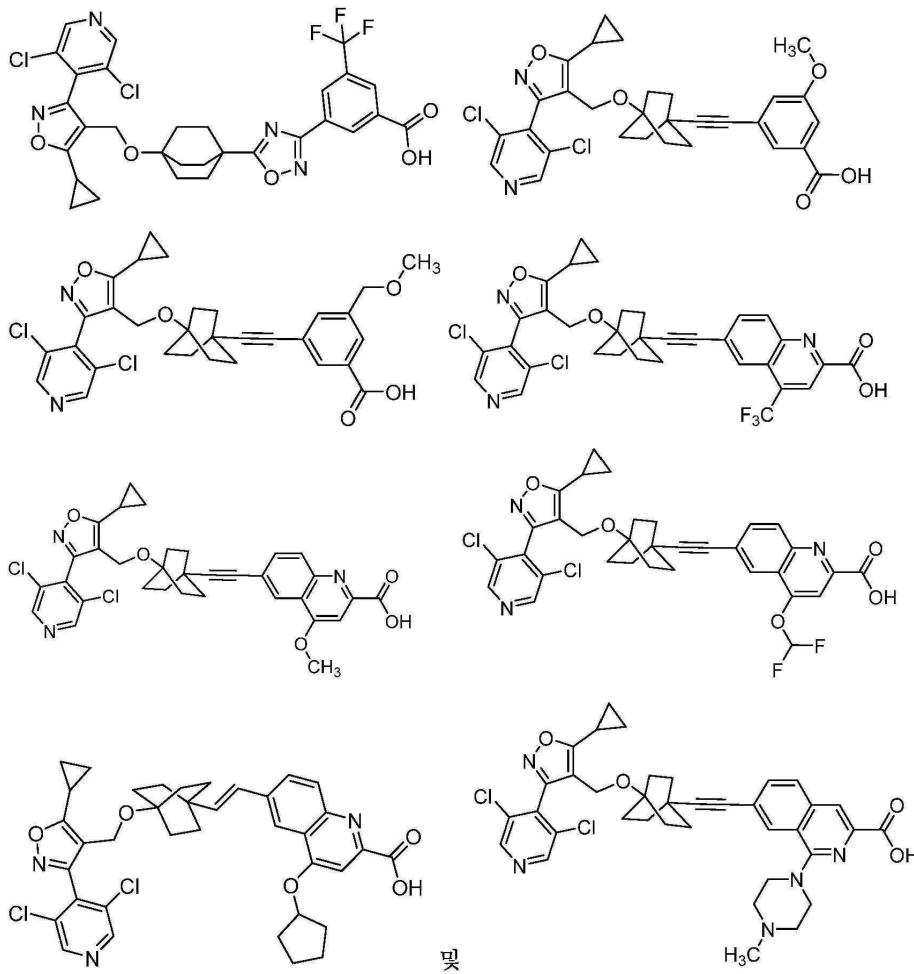
R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헤�테로아릴은 독립적으로 0 내지 3개의 R^{16} 으로 치환되고;

R^X 는 $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-C(O)NHS(O)_2CH_3$ 또는 테트라졸릴인

화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물.



청구항 5

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물:

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (1);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (2);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사

디아졸-3-일)-N-(메틸슬포닐)벤즈아미드 (3);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (4);

3-(5-(4-((4-시클로프로필-1-(2,6-디클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (5);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (6);

(E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산 (7);

(E)-4-(((4-(3-(1H-테트라졸-5-일)스티릴)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (8);

6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)니코틴산 (9);

2-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)이소니코틴산 (10);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)니코틴산 (11);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (12);

6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (13);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (14);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (15);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (16);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산 (17);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조산 (18);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)벤조산 (19);

3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산 (20);

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산 (21);

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산 (22);

6-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산 (23);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴나졸린-6-카르

복실산 (24);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (25); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

4-(5-(4-((5-օ)소프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (26); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (27); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조산 (28); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사-

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조산 (29); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사-

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (30); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (31); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)-N-(페닐슬포닐)벤즈아미드 (32); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

메틸 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조에이트 (33); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

메틸 4-(5-(4-((5-օ)소프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조에이트 (35); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

메틸 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조에이트 (36); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

4-(5-(4-((4-시클로프로필-1-(2,6-디클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조산 (37); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-6-카르복실산 (38); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-6-카르복실산 (39); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

(E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조산 (40); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

(E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)벤조산 (41); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)니코틴산 (42); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)니코틴산 (43); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)니코틴산 (44); 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사-

디아졸-3-일)피콜린산 (45);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (46);

6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (47);

6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (48);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (49);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (50);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (51);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조산 (52);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)벤조산 (53);

3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산 (54);

3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산 (55);

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산 (56);

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산 (57);

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산 (58);

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산 (59);

6-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산 (60);

6-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산 (61);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴나졸린-6-카르복실산 (62);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산 (64);

4-(((4-(6-(1H-테트라졸-5-일)벤조[d]티아졸-2-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (66);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,6-디플루오로벤조산 (68);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (69);

3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (70);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산 (71);

2-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아세트산 (72);

(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)메탄올 (73);

5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르복스아미드 (74);

1-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 (76);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조산 (77);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)니코틴산 (78);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (79);

시스-3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)시클로헥산카르복실산 (80);

트랜스-3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)시클로헥산카르복실산 (81);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시) 벤조산 (82);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (83);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-메틸-1H-인돌-3-카르복실산 (84);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸아미노)벤조산 (85);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조니트릴 (88);

4-((4-((3-(2H-테트라졸-5-일)페녹시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (89);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산 (90);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조산 (91);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조산 (92);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-플루

오로벤조산 (93);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로벤조산 (94);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-메틸벤조산 (95);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-플루오로벤조산 (96);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-메틸-1H-인돌-3-카르복실산 (97);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조산 (98);

4-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조산 (99);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (100);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (101);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로벤조산 (102);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (103);

2-(2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페리딘-4-일)아세트산 (104);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (105);

2-(3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페닐)아세트산 (106);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)니코틴산 (107);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페리미딘-4-카르복실산 (108);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)니코틴산 (109);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페콜린산 (110);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이소니코틴산 (111);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페라진-2-카르복실산 (112);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페콜린산 (113);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)

시)니코틴산 (114);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페닐)-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (115);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)아세트산 (116);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페콜린아미드 (117);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)5-플루오로니코틴산 (118);

6-((4-((3-(3-클로로-5-메톡시페리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸니코틴산 (119);

6-((4-((3-(3-클로로-5-메톡시페리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-메틸페콜린산 (120);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조(121);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (122);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드 (123);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (124);

4-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-3-플루오로벤조산 (125);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-2-나프토산 (126);

3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-히드록시에틸)벤조산 (127);

4-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)퀴놀린-7-카르복실산 (128);

1-(3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)페닐)시클로프로판-1-카르복실산 (129);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)벤조산 (130);

3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산 (131);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이소니코틴산 (132);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (133);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-6-카르복실산 (134);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-페롤

로[2,3-b]페리딘-3-카르복실산 (135);

6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,5-나프티리딘-2-카르복실산 (136);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)이소니코틴산 (137);

6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)니코틴산 (138);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-5-카르복실산 (139);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-6-카르복실산 (140);

4-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산 (141);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산 (142);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산 (143);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-N-메틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산 (144);

2-(1-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)페리딘-4-일)아세트산 (145);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-8-카르복실산 (146);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (151);

4-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (152);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (153);

4-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (154);

메틸 4-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트 (155);

메틸 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비사이클[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트 (156);

메틸 3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트 (158);

(E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비사이클[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (159);

(E)-4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (160);

메틸 4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트 (161);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)티아졸-4-카르복실산 (162);

(Z)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (163);

(Z)-4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (164);

메틸 3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트 (165);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸) 비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (166);

4-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (167);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)티아졸-6-카르복실산 (168);

메틸 3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티오아미도)벤조에이트 (169);

3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조산 (170);

3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티오아미도)벤조산 (171);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (172);

2-클로로-3-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조산 (173);

4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)벤조산 (174);

2-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실산 (176);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥사졸-4-카르복실산 (177);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]옥사졸-6-카르복실산 (178);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산 (179);

(E)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (180);

(Z)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (181);

(E)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (182);

2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (183);

2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]

옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (184);

2-클로로-3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스
아미도)벤조산 (185);

2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조
[d]티아졸-7-카르복실산 (186);

메틸 3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미
도)벤조에이트 (187);

3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤
조산 (188);

2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-
7-카르복실산 (189);

3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤
조산 (190);

2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루
오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (191);

2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조[d]
티아졸-6-카르복실산 (192);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (193);

(E)-4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤
조산 (194);

3-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤
조산 (195);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (196);

(E)-3-(2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비
시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산 (197);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산 (198);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-
1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (199);

(E)-3-(2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-
1-일)비닐)벤조산 (200);

4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤
조산 (201);

5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
2-플루오로벤조산 (202);

4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤
조산 (203);

3-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-
1-일)벤조산 (204);

4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산 (205);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (206);

5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-플루오로벤조산 (207);

4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드 (208);

4-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (209);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (210);

4-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (211);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (212);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (213);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)티아졸-4-카르복실산 (214);

3-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-N-(메틸슬포닐)벤즈아미드 (215);

2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)티아졸-4-카르복실산 (216);

메틸 4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트 (217);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (218);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-플루오로벤조산 (219);

4-(((1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메톡시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (220);

3-(5-((1R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (221);

4-(5-((1R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (222);

3-(5-((1R,4R)-4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (223);

4-(5-((1R,4R)-4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (224);

3-(5-((1R,4R)-4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (225);

- 4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (226);
- 4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (227);
- 메틸 4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트 (228);
- 메틸 3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복스아미도)벤조에이트 (229);
- 3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복스아미도)벤조산 (230);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]디아졸-6-카르복실산 (231);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (232);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산 (233);
- 5-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메톡시벤조산 (234);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (235);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (236);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (237);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-플루오로-2-메톡시벤조산 (238);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-메톡시벤조산 (239);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미드 (240);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-3-메톡시벤조산 (241);
- 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-(1H-테트라졸-5-일)페놀 (242);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디메톡시벤조산 (243);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤조산 (244);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-플루오로-2-메톡시벤조산 (245);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,5-디메톡시벤조산 (246);

6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (247);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,6-디플루오로벤조산 (248);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (249);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-6-메톡시벤조산 (250);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-이소프로포록시벤조산 (251);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메톡시벤조산 (252);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥사졸-2-일)-2-메톡시벤조산 (252);
6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-메톡시피콜린산 (253);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조산 (254);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-메톡시벤조산 (255);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)티아졸-2-일)-2-메톡시벤조산 (255);
5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포록시벤조산 (256);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-메톡시피콜린산 (257);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-이소프로포록시피콜린산 (258);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-이미다졸-2-일)-2-메톡시벤조산 (259);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)-2-메톡시벤조산 (259);
6-시클로프로포록시-4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (260);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (260);
6-시클로부록시-4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (261);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-(디메틸아미노)피콜린산 (262);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피콜린산 (263);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-(트리플루오로메틸)피콜린산 (264);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-메톡시피콜린산 (265);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
2-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 (266);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 (266);
5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸 (267);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸 (267);

- ((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-3-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 (268);
- 1-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-5-(디플루오로메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산 (269);
- 2-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 (270);
- 1-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 (271);
- 2-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산 (272);
- 5-(5-(4-((3-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (273);
- 14-(5-(4-((3-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-이소프로포시피콜린산 (274);
- 4-(5-(4-((3-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-메톡시피콜린산 (275);
- 4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-플루오로벤조산 (276);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-플루오로벤조산 (277);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 (278);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴산 (279);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)피콜린산 (280);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산 (282);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)니코틴산 (283);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (284);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-(트리플루오로메틸)피콜린산 (285);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-N-(메틸술포닐)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드 (286);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이소퀴놀린-3-카르복실산 (287);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (288);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산 (289);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-플루오로벤조산 (290);	
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드 (291);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)이소퀴놀린-1-카르복실산 (292);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-(메톡시메틸)피콜린산 (293);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-에톡시피콜린산 (294);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이소퀴놀린-1-카르복실산 (295);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
4-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이소퀴놀린-1-카르복실산 (296);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-에톡시피콜린산 (297);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,5-나프티리딘-2-카르복실산 (298);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-에톡시피콜린아미드 (299);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피콜린산 (300);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-메톡시니코틴산 (301);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
8-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)퀴놀린-5-카르복실산 (302);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-플루오로-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산 (303);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-플루오로-4-이소프로록시퀴놀린-2-카르복실산 (304);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
8-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-5-카르복실산 (305);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-에톡시-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산 (306);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-플루오로-4-메틸퀴놀린-2-카르복실산 (307);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
4-시클로부록시-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산 (308);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-플루오로-4-프로필퀴놀린-2-카르복실산 (309);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-메톡시퀴놀린-6-카르복실산 (310);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)

4-시클로프로필-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산 (311);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로-4-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-2-카르복실산 (312);
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-4-에톡시-7-플루오로퀴놀린-2-카르복실산 (313);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(시클로프로필메톡시)-7-플루오로퀴놀린-2-카르복실산 (314);
3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (315);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-에틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (316);
2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-4-(트리플루오로메틸)티아졸-5-카르복실산 (317);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸티아졸-5-카르복실산 (318);
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)피콜린산 (319);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조산 (320);
3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-5-메톡시벤조산 (321);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-메틸벤조산 (322);
3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-4-메톡시피콜린산 (323);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸퀴놀린-2-카르복실산 (324);
4-시클로프로필-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (325);	-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸퀴놀린-2-카르복실산 (326);
3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-5-이소프로포시벤조산 (327);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산 (327);
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-4-이소프로포시퀴놀린-2-카르복실산 (328);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-이소프로포시퀴놀린-2-카르복실산 (329);
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)퀴놀린-2-카르복실산 (330);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(디메틸아미노)퀴놀린-2-카르복실산 (331);
66-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(디메틸아미노)퀴놀린-2-카르복실산 (332);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (333);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-(메틸술포닐)퀴놀린-2-카르복실산 (332);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸페콜린아미드 (333);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-이소프로폭시페콜린산 (334);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-(2-메톡시에톡시)페콜린산 (335);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-(시클로프로필메톡시)페콜린산 (336);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-프로필퀴놀린-2-카르복실산 (337);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
3-시클로부톡시-5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페콜린산 (339);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
3-시클로프로폭시-5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페콜린산 (340);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
2-(4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페녹시)프로판산 (341);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-메톡시퀴놀린-5-카르복실산 (342);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)퀴놀린-5-카르복실산 (343);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
4-시클로부톡시-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (344);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-에톡시퀴놀린-2-카르복실산 (345);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-(시클로프로필메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (346);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-에틸퀴놀린-2-카르복실산 (347);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메틸페콜린산 (348);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
8-시클로부톡시-2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-5-카르복실산 (349);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
2-((4-((3-클로로-5-메톡시페리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시퀴놀린-6-카르복실산 (350);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
2-((4-((3-클로로-5-메톡시페리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-시클로프로필퀴놀린-6-카르복실산 (351);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)
3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-8-카르복실산 (352);	비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)

- 4-(시클로부틸메톡시)-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (353);
- 4-((1-클로로-3-히드록시프로판-2-일)옥시)-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (354);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-이소부톡시퀴놀린-2-카르복실산 (355);
- 4-(3-클로로-2-(히드록시메틸)프로포시)-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (356);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-이소프로포시이소퀴놀린-3-카르복실산 (357);
- 4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-메톡시벤조산 (358);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(옥세탄-3-일메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (360);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-2-카르복실산 (361);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하드로이소퀴놀린-7-카르복실산 (362);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-메틸-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-카르복실산 (363);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (364);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복실산 (365);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (366);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메톡시벤조산 (367);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (368);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-플루오로퀴놀린-6-카르복실산 (369);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-6-카르복실산 (370);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-메톡시퀴놀린-5-카르복실산 (371);
- 4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-6-카르복실산 (372);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-(트리플루오로메틸)페콜린산 (373);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)니코틴산 (374);

- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산 (375);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (376);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-메톡시피콜린산 (377);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산 (378);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-5-플루오로니코틴산 (379);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-5-메톡시벤조산 (380);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메톡시벤조산 (381);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)퀴놀린-2-카르복실산 (382);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메톡시벤조산 (383);
- 8-시아노-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (384);
- 8-시클로프로필-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (385);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-5-(메톡시메틸)벤조산 (386);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-메틸피콜린산 (387);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-3-메틸피콜린산 (388);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-메틸퀴놀린-5-카르복실산 (389);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-이소프로포시퀴놀린-2-카르복실산 (390);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-이소프로포시퀴놀린-5-카르복실산 (391);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(시클로프로필메톡시)퀴놀린-5-카르복실산 (392);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이미다조[1,2-a]페리딘-7-카르복실산 (393);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이미다조[1,2-a]페리딘-2-카르복실산 (394);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카르복실산 (395);

- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페라졸로[1,5-a]페리딘-3-카르복실산 (396);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산 (397);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-카르복실산 (398);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-메틸-1H-인돌-6-카르복실산 (399);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-5-이소프로포시벤조산 (400);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인다졸-7-카르복실산 (401);
- 4-시클로부특시-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)퀴놀린-2-카르복실산 (402);
- 6-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-에틸-1H-페라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복실산 (403);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산 (404);
- 8-시클로부특시-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (405);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-5-카르복실산 (406);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-히드록시퀴놀린-5-카르복실산 (407);
- 8-(시클로펜틸옥시)-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (408);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(페롤리딘-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (409);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-모르폴리노퀴놀린-5-카르복실산 (410);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인다졸-4-카르복실산 (411);
- 8-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)퀴놀린-5-카르복실산 (412);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(4-메틸페라진-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (413);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-((테트라하이드로-2H-페란-4-일)옥시)퀴놀린-5-카르복실산 (414);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인돌-4-카르복실산 (415);
- 4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인돌-6-카르복실산 (416);

- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메틸니코틴산 (417);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(2-하드록시-2-메틸프로포록시)퀴놀린-5-카르복실산 (418);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페리다진-3-카르복실산 (419);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-7-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-카르복실산 (420);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,5-나프티리딘-2-카르복실산 (421);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)퀴놀린-7-카르복실산 (422);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (423);
- 8-시클로프로필-2-(4-((5-시클로프로필-3-(디시클로프로필메틸)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (424);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로필)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (425);
- 8-클로로-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-메톡시퀴놀린-5-카르복실산 (426);
- 8-클로로-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-이소프로포록시퀴놀린-5-카르복실산 (427);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-메톡시퀴놀린-5-카르복실산 (428);
- 8-클로로-6-시클로부록시-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산 (429);
- 6-((2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (430);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (432);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (433);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (434);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-7-카르복스아미드 (435);
- (E)-3-((4-((2-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (436);
- (E)-5-((4-((2-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (437);
- (E)-5-((4-((2-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시-N-(메틸술포닐)벤즈아미드 (438);

- (E)-5-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(시클로프로필술포닐)-2-메톡시벤즈아미드 (439);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-5-(트리플루오로메틸) 벤즈아미드 (440);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (441);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-플루오로벤조산 (442);
- (E)-메틸 3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(디플루오로메톡시)벤조에이트 (443);
- (E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(디플루오로메톡시)벤조산 (444);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-5-(트리플루오로메틸) 벤즈아미드 (445);
- (E)-5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-(디플루오로메톡시)벤조산 (446);
- (E)-4-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-플루오로-2-메틸퀴놀린-6-카르복실산 (447);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (448);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(메틸술포닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (449);
- (E)-4-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-메톡시벤조산 (450);
- (E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (451);
- (E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (452);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (454);
- 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (455);
- 2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)에틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (456);
- (E)-4-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산 (457);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-플루오로벤조산 (458);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4-메톡시벤조산 (459);
- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3-플루오로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (460);

- 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4-플루오로벤조산 (461);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이미다조[1,2-b]페리다진-3-카르보니트릴 (462);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (463);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (464);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)티아졸-4-카르복실산 (465);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)이미다조[1,2-b]페리다진-3-카르복실산 (466);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (467);
- (E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (468);
- (E)-2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (469);
- (E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-메톡시벤조산 (470);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (471);
- (E)-6-((1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (472);
- (E)-3-((1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (473);
- (E)-3-((1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메톡시)-5-메톡시벤조산 (474);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (475);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판니트릴 (476);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판(477);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (478);
- (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(디플루오로메톡시)벤조산 (479);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판아미드 (480);
- (E)-2-(4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판아미드 (481);

(E)-2-(4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판산 (482);

(E)-2-(4-(4-(2-(3-(3-클로로-5-메톡시페리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페닐)-2-메틸프로판산 (483);

3-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시) 벤조산 (484);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (485);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4-플루오로벤조산 (486);

3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-4-메톡시벤조산 (487);

3-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴 (488);

3-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 (489);

3-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (490);

(E)-3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (491);

(E)-5-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (492);

(E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-메톡시벤조산 (493);

(E)-3-(5-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (494);

(E)-3-(5-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (495);

(E)-5-(5-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (496);

(E)-3-(5-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(디플루오로메톡시)벤조산 (497);

(E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산 (498); (E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(디플루오로메톡시)벤조산 (499);

(E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (500);

(E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-이소프로포시퀴놀린-2-카르복실산 (501);

(Z)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (502);

(E)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조

[d]티아졸-7-카르복실산 (503);

(E)-3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (504);

(E)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산 (505);

(E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 (506);

(E)-2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (507);

(E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-메톡시)-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산 (508);

(E)-2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산 (509);

(E)-2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)티아졸-4-카르복실산 (510);

3-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산 (511);

2-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-플루오로벤조[d]티아졸-7-카르복실산 (512);

3-((5-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)큐반-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (513);

3-((5-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산 (514);

6-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)퀴놀린-2-카르복실산 (515);

(E)-2-((4-((2-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)아세트산 (516);

(E)-7-((2-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-메톡시이소퀴놀린-3-카르복실산 (517);

(E)-7-((2-(4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-이소프로록시이소퀴놀린-3-카르복실산 (518);

7-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (519);

3-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-플루오로이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산 (520);

7-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-메톡시이소퀴놀린-3-카르복실산 (521);

6-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-메톡시-N,N-디메틸퀴놀린-2-카르복스아미드 (522);

5-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-(3-플루오로아제티딘-1-일)니코틴산 (523);

2-((3-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡

시)-5-에틸-1H-피라졸-1-일)아세트산 (524);

3-(((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)메틸)벤조산 (525);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (526);

6-(((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)페콜린산 (527);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (528);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-에틸이소퀴놀린-3-카르복실산 (529);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-에틸-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (530);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-이소프로필-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (531);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-(시클로프로필메틸)-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (532);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복실산 (533);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (534);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-(시클로프로필메틸)-4-플루오로-1H-피라졸-5-카르복실산 (535);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-(1,1-디플루오로에틸)페콜린산 (536);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-에틸-1H-피라졸-3-카르복실산 (537);

2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이미다조[1,2-a]페리딘-7-카르복실산 (538);

1-시클로프로필-3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1H-피라졸-5-카르복실산 (539);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-에틸-4-플루오로-1H-피라졸-3-카르복실산 (540);

1-시클로프로필-5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1H-피라졸-3-카르복실산 (541);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페라진-2-카르복실산 (542);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-모르폴리노퀴놀린-6-카르복실산 (543);

2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-6-카르복실산 (544);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티

- 닐)-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산 (545);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산 (546);
- 7-클로로-1-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이소퀴놀린-3-카르복실산 (547);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-모르폴리노이소퀴놀린-3-카르복실산 (548);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-메톡시프로포록시)이소퀴놀린-3-카르복실산 (549);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(페닐아미노)이소퀴놀린-3-카르복실산 (550);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(시클로프로필아미노)이소퀴놀린-3-카르복실산 (551);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-히드록시아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (552);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-플루오로아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (553);
- 2-(4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-3-플루오로페녹시)아세트산 (554);
- 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-모르폴리노이소퀴놀린-3-카르복실산 (555);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(3-메톡시프로포록시)퀴놀린-6-카르복실산 (556);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-히드록시페롤리딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (557);
- 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(4-히드록시페리딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (558);
- 1-(아제티딘-1-일)-7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이소퀴놀린-3-카르복실산 (559);
- 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-((테트라히드로푸란-3-일)옥시)퀴놀린-6-카르복실산 (560);
- 2-((4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페리딘-2-일)옥시)아세트산 (561);
- 6-(아제티딘-1-일)-5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)니코틴산 (562);
- 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-메톡시니코틴산 (563);
- 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)프로판산 (564);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (565);
- 2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)프로판산 (566);

티닐)벤질)옥시)아세트산 (566);

2-(4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-플루오로페닐)아세트산 (567);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-(4-메틸페페라진-1-일)니코틴산 (568);

2-((6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페리딘-3-일)메톡시)아세트산 (569);

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(4-메틸페페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (570);

2-((5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페리딘-2-일)메톡시)아세트산 (571);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (572);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(페페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (573);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(2-(파롤리딘-1-일)에톡시)이소퀴놀린-3-카르복실산 (574);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-에톡시이소퀴놀린-3-카르복실산 (575);

2-(3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)아미노)-1H-피라졸-1-일)아세트산 (576);

2-(2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)아미노)-4-메틸티아졸-5-일)아세트산 (577);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하드로이미다조[1,2-a]피라진-2-카르복실산 (578);

7-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-5,6,7,8-테트라하드로이미다조[1,2-a]피라진-2-카르복실산 (579);

5-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)아미노)니코틴산 (580);

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)아미노)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산 (581);

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-메톡시피콜린산 (582);

6-시클로프로포시-4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산 (583);

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산 (584);

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시니코틴산 (585);

6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에틸)-4-이소프로포시퀴놀린-2-카르복실산 (586);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-

일)비닐)페닐)아세트산 (587);

(E)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)퀴놀린-2-카르복실산 (588);

(E)-4-(시클로펜틸옥시)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)퀴놀린-2-카르복실산 (589);

(E)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-4-메톡시퀴나졸린-2-카르복실산 (590);

(E)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-4-이소프로포시퀴놀린-2-카르복실산 (591);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 (592);

(E)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이미다조[1,2-a]페리딘-3-카르복실산 (593);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-2-플루오로페닐)아세트산 (594);

(E)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 (595);

(E)-2-(5-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페리딘-2-일)아세트산 (596);

(E)-4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-메틸-1H-인돌-2-카르복실산 (597);

(E)-6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-4-에톡시퀴놀린-2-카르복실산 (598);

(E)-1-클로로-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이소퀴놀린-3-카르복실산 (599);

(E)-2-(3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)아세트산 (600);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-(3-메톡시프로포시)이소퀴놀린-3-카르복실산 (601);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-3-플루오로페닐)아세트산 (602);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-모르폴리노이소퀴놀린-3-카르복실산 (603);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-에톡시이소퀴놀린-3-카르복실산 (604);

(E)-3-(5-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-2-메톡시페닐)프로판산 (605);

(E)-3-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)프로판산 (608);

(E)-3-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-2-플루오로페닐)프로판산 (607);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-

일)비닐)-3-플루오로페녹시)아세트산 (608);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-(3-메톡시아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (609);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-(3-히드록시아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (610);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-(3-플루오로아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (611);

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-(3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (612);

(E)-1-시클로부톡시-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이소퀴놀린-3-카르복실산 (613);

(E)-1-시클로프로폭시-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이소퀴놀린-3-카르복실산 (614);

(E)-1-(시클로펜틸옥시)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이소퀴놀린-3-카르복실산 (615);

(E)-2-((5-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페리딘-2-일)옥시)아세트산 (616);

(E)-2-((4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페리딘-2-일)옥시)아세트산 (617);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)-N-메틸아세트아미드 (618);

(E)-4-(((4-(4-((2H-테트라졸-5-일)메틸)스티릴)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸 (619);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)-N,N-디메틸아세트아미드 (620);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산 (621);

(E)-2-((4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤질)옥시)아세트산 (622);

(E)-3-(3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)프로판산 (623);

(E)-3-(5-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-2-(2,2-디플루오로에톡시)페닐)프로판산 (624);

(E)-4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산 (625);

(E)-4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페놀린산 (626);

(E)-5-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)니코틴산 (627);

(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)티아졸-4-카르복실산 (628); 및

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-

일)비닐)-1-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산 (629).

청구항 6

폐 섬유증, 간 섬유증, 신섬유증, 심장 섬유증, 피부 섬유증, 안구 섬유증, 췌장 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 또는 전신 경화증으로부터 선택된 질환을 치료하는 요법에 사용하기 위한, 제약상 허용되는 담체 및 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

폐 섬유증, 간 섬유증, 신섬유증, 심장 섬유증, 피부 섬유증, 안구 섬유증, 췌장 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 및 전신 경화증으로부터 선택된 질환을 치료하는 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

간 섬유증, 신섬유증, 담도 섬유증 및 췌장 섬유증으로부터 선택된 병리학적 섬유증을 치료하는 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

비알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 원발성 경화성 담관염 (PSC) 또는 원발성 담즙성 간경변증 (PBC)을 치료하는 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

특발성 폐 섬유증 (IPF)을 치료하는 요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 1일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/580,075를 우선권 주장하며, 상기 가출원은 그

전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경기술

- [0003] 본 발명은 일반적으로 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 조정제로서 유용한 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 요법에서, 특히 FXR 조정제가 지시되는 질환, 장애 및 상태의 치료 또는 예방에서의 그의 용도에 관한 것이다.
- [0004] FXR 또는 NR1H4 (핵 수용체 서브페밀리 1, 군 H, 구성원 4)는 리간드-의존성 방식으로 특이적 표적 유전자의 발현을 활성화시킬 수 있는 핵 수용체이다. FXR은 인간에서 간에서, 위장관, 결장, 난소, 부신, 신장 전반에 걸쳐, 및 담낭 및 담도계에서 발현된다. FXR은 레티노이드 X 수용체 (RXR)와 이종이량체를 형성하고, 표적 유전자 내의 특이적 반응 요소에 결합하여 유전자 전사를 조절한다 (B. M. Forman et al., Cell 1995; 81: 687; W. Seol et al., Mol. Endocrinol. 1995; 9: 72). FXR/RXR 이종이량체는 전형적으로 단일 뉴클레오티드에 의해 분리된 컨센서스 핵사뉴클레오티드 서열 (AGGTCA)의 역전된 반복부, 즉 IR-1 서열에 결합한다. FXR의 관련 생리학적 리간드는 케노데옥시콜산 및 그의 타우린-접합체를 포함한 담즙산이다 (D. J. Parks et al., Science 1999; 284: 1365; M. Makishima et al., Science 1999; 284: 1362). FXR 활성화는 간 및 장으로부터의 담즙산 합성, 유입 및 유출에 관여하는 효소 및 수송체를 코딩하는 다수의 유전자의 발현을 조절하여 음성 피드백 루프에서 총 내인성 담즙산의 순 감소를 유발한다. FXR은 시토카인 섬유모세포 성장 인자 15 (설치류) 또는 19 (영장류)의 발현을 상향조절함으로써 주변분비 및 내분비 신호전달에 관여하며, 이는 또한 담즙산 농도의 조절에 기여할 수 있다 (Holt et al., Genes Dev. 2003; 17: 1581; Inagaki et al., Cell Metab 2005; 2: 217). 따라서, FXR은 담즙산 항상성의 마스터 조절제인 것으로 간주된다.
- [0005] FXR 효능제의 한 용도는 섬유증, 간경변증, 담관암종, 간세포성 암종, 간부전 및 사망을 초래할 수 있는 담즙정체성 질환 (예를 들어 원발성 담즙성 간경변증 및 원발성 경화성 담관염)을 포함한, 담즙산이 이상조절되는 질환의 치료를 위한 것이다. 간 내의 상승된 담즙산 농도가 유해 효과를 갖지만, 담즙산은 또한 소장의 미생물총 및 완전성에 영향을 미친다. 인간 또는 설치류에서 담즙 유동의 폐쇄는 장 박테리아의 증식 및 점막 손상을 야기하며, 이는 점막 장벽을 가로지르는 박테리아 전위 및 전신 감염을 초래할 수 있다 (Berg, Trends Microbiol. 1995; 3: 149-154). FXR이 결여된 마우스는 박테리아의 증가된 회장 수준 및 손상된 상피 장벽을 가지며, 한편 FXR의 활성화는 박테리아 과도성장을 방지하고 장 상피의 완전성을 유지하는데 중요한 역할을 한다 (Inagaki et al., Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 3920-3925). 시간이 경과함에 따라, FXR 결손 마우스는 자발적으로 간세포성 암종이 발생하고, 이는 장에서 FXR의 선택적 재-활성화에 의해 제거될 수 있다 (Degirolamo et al., Hepatology 61: 161-170). 소분자 효능제에 의한 FXR의 약리학적 활성화 또는 장 내의 FXR의 트랜스제닉 발현은 담즙산 농도를 정상화시키고, 간 담관에서 세포 증식을 감소시키며, 담즙정체의 설치류 모델에서 염증 세포 침윤, 폐사 면적 및 간 섬유증을 감소시킬 수 있다 (Liu et al., J. Clin. Invest. 2003; 112: 1678-1687; Modica et al., Gastroenterology. 2012; 142: 355-365). 담즙정체의 전임상 모델에서 관찰된 이들 유익한 효과 중 일부는 인간 환자에 대해서도 적용되었고, FXR 효능제인 오베티콜산 (OCA 또는 오칼리바(OCALIVA)TM)은 원발성 담즙성 간경변증의 치료를 위해 송인되었다 (<https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm503964.htm>).
- [0006] 담즙산 항상성을 제어하는 것 이외에, FXR 효능제는 다른 경로 중에서도 특히 콜레스테롤 및 지질 대사 및 수송, 글루코스 항상성, 염증, 화학주성, 및 아폽토시스에 관여하는 단백질을 코딩하는 수백개의 유전자의 간 발현을 조절한다 (Zhan et al., PLoS One 2014; 9: e105930; Ijssennagger et al., J Hepatol 2016; 64: 1158-1166). 유전자 발현에 대한 이들 광범위한 효과와 일치하게, FXR 효능제는 또한 섬유증, 암, 염증성 질환, 및 이상지혈증, 비만, 제2형 당뇨병, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD) 및 대사 증후군을 포함한 대사 장애의 전임상 모델에서 연구되었다 (Crawley, Expert Opin. Ther. Patents 2010; 20: 1047-1057).
- [0007] FXR 효능제는 또한 NAFLD, 지방간 질환의 보다 진행된 형태인 비알콜성 지방간염 (NASH) 및 연관 합병증의 치료를 위해 인간 임상 시험에서 연구되고 있다. NAFLD는 오늘날 세계에서 만성 간 질환의 가장 흔한 원인 중 하나이다 (Vernon et al., Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 274-285). NAFLD를 발생시키는 위험 인자는 비만, 제2형 당뇨병 (T2DM), 인슐린 저항성, 고혈압 및 이상지혈증을 포함한다. NAFLD를 갖는 T2DM 환자에서의 6-주 임상 시험에서, FXR 효능제인 OCA는 통계적으로 유의하게 인슐린 감수성을 개선시키고 체중을 감소시켰으며, 이는 이들 위험 인자 중 일부에 대한 유익한 효과를 나타낸다 (Mudaliar et al., Gastroenterology 2013; 145: 574-582). NASH는 NAFLD의 가장 중증 및 진행성 형태이고, 간 지방증, 염증 및 다양한 양의 세포주위 섬유증을 갖는 풍선화 변성의 조직학적 소견을 포함한다 (Sanyal et al., Hepatology 2015; 61: 1392-1405). NASH를 갖는

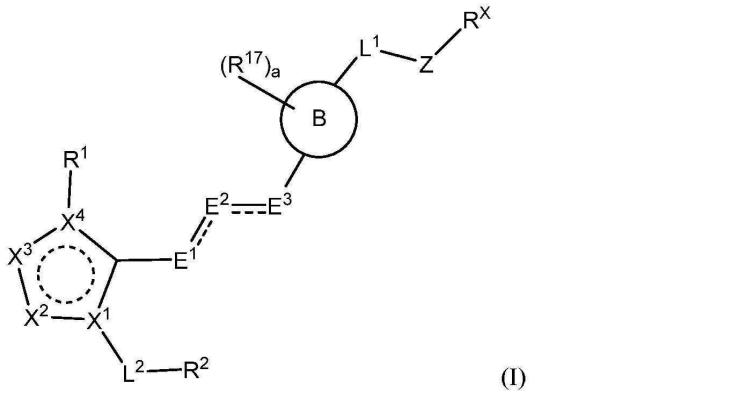
환자에서의 72-주 임상 시험에서, 간 생검의 조직학적 분석에 의해 평가된 바와 같이, OCA는 간 지방증, 소엽 염증, 간세포 풍선화 및 섬유증을 통계적으로 유의하게 개선시켰다 (Neuschwander-Tetri et al., Lancet 2015; 385: 956-965). 이들 데이터는 또한 NASH가 미국에서 간세포성 암종 (HCC) 및 간 이식의 제2 주요 원인이라는 것을 고려하여 임상 결과에 대한 이익을 나타내는 FXR 효능제의 잠재력을 시사한다 (Wong et al., Hepatology 2014; 59: 2188-2195).

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 이러한 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위한 신규 화합물을 제공한다.
- [0009] 한 측면에서, 본 발명은 FXR 조정제로서 유용한, 화학식 (I), (IIa) 및 (IIb)의 화합물 뿐만 아니라 그의 입체 이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 및 용매화물을 포함한 그의 아속 및 종을 제공한다.
- [0010] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0011] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0012] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 요법에서 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 화합물은 파르네소이드 X 수용체 (FXR)의 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여함으로써 상기 환자에서 FXR의 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료에 사용될 수 있다. 질환, 장애 또는 상태는 병리학적 섬유증과 관련될 수 있다. 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 1종 이상의 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 예를 들어 1 내지 2종의 다른 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 화합물은 비알콜성 지방간염 (NASH), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 만성 신장 질환, 당뇨병성 신장 질환, 원발성 경화성 담관염 (PSC) 및 원발성 담즙성 간경변증 (PBC)으로부터 선택된 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 특발성 폐 섬유증 (IPF)의 치료에서 단일 작용제로서 또는 다른 작용제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 화합물은 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에서 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 분명해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 출원은 화학식 (I)에 따른, 그의 모든 입체이성질체, 용매화물, 전구약물 및 제약상 허용되는 염 및 용매화물 형태를 포함한 화합물을 제공한다. 본 출원은 또한 화학식 (I)에 따른 적어도 1종의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 및 임의로 적어도 1종의 추가의 치료제를 함유하는 제약 조성물을 제공한다. 추가적으로, 본 출원은 FXR-조정 질환 또는 장애, 예컨대, 예를 들어 담도 섬유증, 간 섬유증, 신섬유증, 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 원발성 경화성 담관염 (PSC), 원발성 담즙성 간경변증 (PBC) 및 췌장 섬유증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 임의로 적어도 1종의 추가의 치료제와 조합하여 투여함으로써 상기 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0018] I. 본 발명의 화합물
- [0019] 한 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다:



[0020]

(I)

여기서

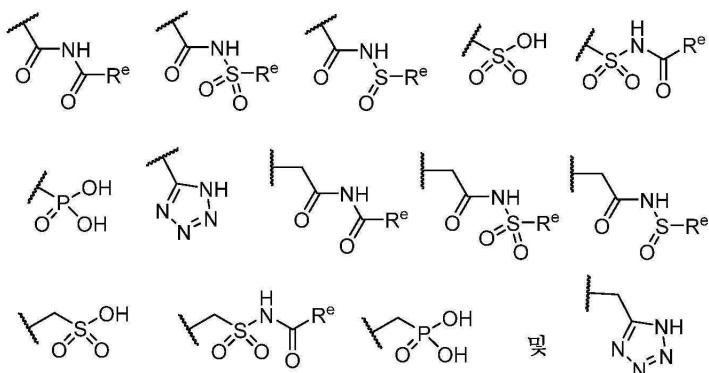
[0022] X^1 및 X^4 는 각각 독립적으로 C 또는 N이고;[0023] X^2 및 X^3 은 각각 독립적으로 CR^3 , N, NR^4 , O 또는 S이고;[0024] 파선 원은 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 및 탄소 원자에 의해 형성된 방향족 고리를 나타내고;[0025] E^1 및 E^3 은 각각 독립적으로 공유 결합, O, S, N, NR^6 , CR^5 또는 $CR^{5a}R^{5b}$ 이고;[0026] E^2 는 O, S, N, NR^8 , CR^7 또는 $CR^{7a}R^{7b}$ 이고; 여기서 (E^1 과 E^2) 또는 (E^3 과 E^2)는 단일 결합 또는 이중 결합을 형성하고; 단 (1) (E^1 과 E^2) 사이의 결합 및 (E^3 과 E^2) 사이의 결합 둘 다가 이중 결합은 아니고; (2) E^1 , E^2 및 E^3 중 1개 이하가 O, S, N 또는 NR^8 이고;

[0027] 파선은 임의적인 공유 결합이고; "임의적인"이란 공유 결합이 존재하거나 부재하는 것을 의미하고;

[0028] B 고리는 5- 내지 8-원 가교된 시클로알킬 또는 시클로헵테로알킬이고; L^1 또는 Z에 대한 부착 지점은 탄소 원자이고; 각각의 시클로알킬 및 시클로헵테로알킬은 독립적으로 모노-, 비-, 폴리- 및 가교된 고리계를 포함하나 이에 제한되지는 않고;[0029] L^1 은 공유 결합, O, S, NR^{16} , $-C(S)NH-$, C_{1-3} 알킬렌, C_{1-3} 헵테로알킬렌, C_{2-4} 알케닐렌, C_{2-4} 알키닐렌, 아릴, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헵테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헵테로아릴이고; 여기서 알킬렌, 헵테로알킬렌, 아릴 및 헵테로아릴은 각각 독립적으로 0 내지 3개의 R^9 로 치환되고; 예를 들어, 5- 내지 6-원 헵테로아릴은 옥사디아졸, 티아디아졸, 트리아졸, 피라졸, 이미다졸, 이소티아졸, 티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피롤, 푸란, 티오펜, 피란, 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 피라진을 포함하나 이에 제한되지는 않고;[0030] Z는 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헵테로아릴, 3- 내지 10-원 카르보시클릴 또는 4- 내지 10-원 헵테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헵테로아릴, 카르보시클릴 및 헵테로시클릴은 독립적으로 0 내지 5개의 R^{10} 으로 치환되고;[0031] L^2 는 각각 독립적으로 공유 결합, O, S, NR^{17} , C_{1-3} 알킬렌 또는 C_{1-3} 헵테로알킬렌이고, 여기서 알킬렌 및 헵테로알킬렌은 독립적으로 0 내지 3개의 R^{11} 로 치환되고;[0032] R^X 는 $-(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$ 또는 $-O(CR^{12a}R^{12b})_e-R^Z$ 이고;

[0033] e는 0 또는 1이고;

[0034] R^Z 는 $-CN$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{14a}R^{14b}$,



[0035]

로부터 선택되고;

[0036]

R^e 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬 또는 페닐이고;

[0037]

R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{3-5} 시클로알킬 또는 C_{4-6} 헤테로시클릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴은 각각 독립적으로 0 내지 3개의 R^e 로 치환되고;

[0038]

R^2 는 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 3- 내지 10-원 카르보시클릴 또는 4- 내지 10-원 헤테로시클릴이고, 여기서 아릴, 헤�테로아릴, 카르보시클릴 및 헤테로시클릴은 독립적으로 0 내지 5개의 R^{16} 으로 치환되고;

[0039]

R^3 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0040]

R^4 , R^6 , R^8 , R^{16} 및 R^{17} 은 각각 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬 또는 할로알콕시알킬이고;

[0041]

R^5 는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬 또는 할로알콕시알킬이고;

[0042]

R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} 및 R^{7b} 는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0043]

R^9 및 R^{11} 은 각각 독립적으로 할로, 옥소, 시아노, 히드록실, 아미노, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, C_{4-6} 헤테로시클릴, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0044]

a 는 0, 1, 2 또는 3의 정수이고;

[0045]

R^{10} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, 옥소, $-OR^a$, $-SR^a$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NH$, $=N-OH$, $=NR^a$, $=N-OR^a$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2NHR^b$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-OC(O)OR^b$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$, $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 카르보시클릴 또는 헤�테로시클릴이고; 여기서 알킬, 아릴, 헤�테로아릴, 카르보시클릴 및 헤�테로시클릴은 그 자체로 또는 또 다른 기의 부분으로서 각각 독립적으로 0 내지 5개의 R^d 로 치환되고;

[0046]

R^a 는 C_{1-6} 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤테로아릴알킬, 카르보시클릴, 카르보시클릴알킬, 헤�테로시클릴 및 헤�테로시클릴알킬로부터 선택

되고;

[0047] R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 R^a이고;

[0048] R^c는 각각 독립적으로 R^b이거나 또는 다르게는 2개의 R^c는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0049] R^d는 각각 독립적으로 R^a, 알콕시, 할로알콕시, 알킬아미노, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 시클로알콕시, 헤테로시클릴옥시, 할로알콕시, 알콕시알콕시, 할로알킬아미노, 알콕시알킬아미노, 할로알콕시알킬아미노, 아릴아미노, 아르알킬아미노, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 알킬티오, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, 옥소, -OR^a, -SR^a, =S, -NR^cR^c, =NH, =N-OH, =NR^a, =N-OR^a, -NO₂, -S(O)₂R^a, -S(O)₂NHR^b, -S(O)₂NR^cR^c, -S(O)₂OR^b, -OS(O)₂R^b, -OS(O)₂OR^b, -P(O)(OR^b)(OR^b), -C(O)R^b, -C(NR^b)R^b, -C(O)OR^b, -C(O)NR^cR^c, -C(NR^b)NR^cR^c, -OC(O)R^b, -NR^bC(O)R^b, -OC(O)OR^b, -NR^bC(O)OR^b, -NR^bC(O)NR^cR^c, -NR^bC(NR^b)R^b 및 -NR^bC(NR^b)NR^cR^c로부터 선택되고;

[0050] R^{12a} 및 R^{12b}는 각각 독립적으로 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C₁₋₆ 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이거나; 또는 다르게는 R^{12a} 및 R^{12b}는 이들이 부착되어 있는 원자(들)와 함께 3- 또는 4-원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0051] R¹³은 수소, C₁₋₁₀ 알킬 또는 글리코실이고;

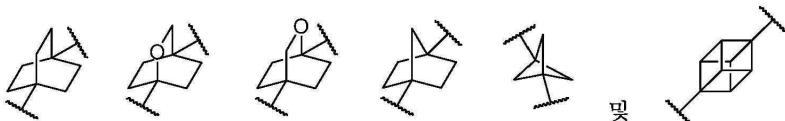
[0052] R^{14a} 및 R^{14b}는 각각 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이고;

[0053] R¹⁵는 수소, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, C₁₋₆ 알킬, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 알콕시알킬, 할로알콕시알킬, 알콕시 또는 할로알콕시이다.

[0054] 화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, X²는 N 또는 NR⁴이다.

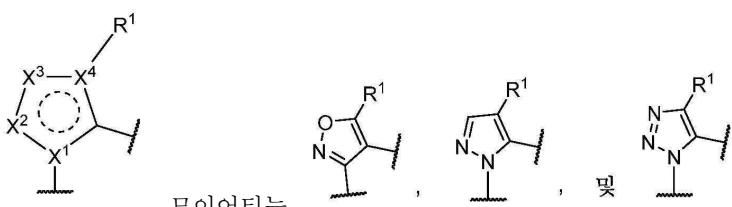
[0055] 화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, E³ 또는 E²에 대한 부착 지점은 또한 탄소 원자이다.

[0056] 화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, B 고리는



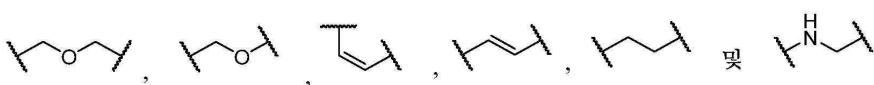
로부터 선택된 모이어티이다.

[0058] 화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서,



로부터 선택된 고리 모이어티이다.

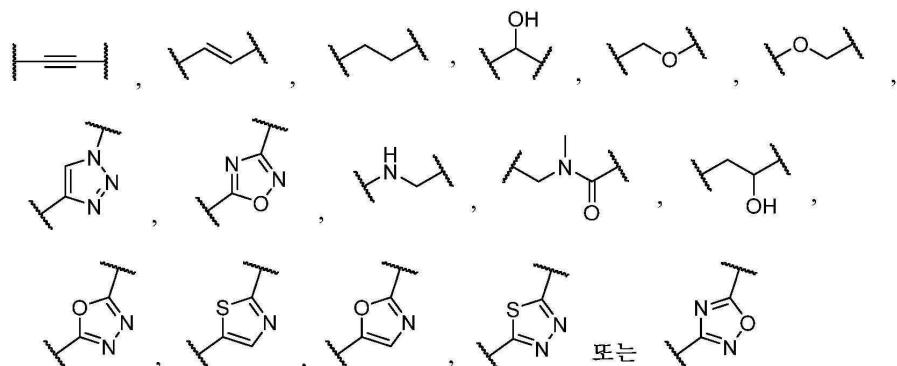
[0060] 화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, E¹, E² 및 E³은 함께



로부터 선택된 모이어티를 형

성한다.

[0062] 화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, L¹은 공유 결합,



[0063]

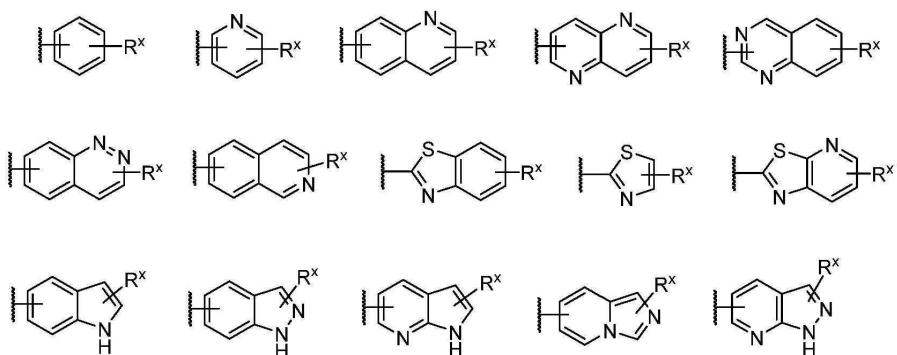
이다.

[0064]

화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, Z는 페닐, 3- 내지 7-원 시클로알킬, 4- 내지 10-원 시클로헥테로알킬 또는 5- 내지 10-원 헥테로아릴이고, 여기서 페닐, 시클로알킬, 시클로헥테로알킬 및 헥테로아릴은 독립적으로 0 내지 5개의 R¹⁰으로 치환되고, 여기서 R⁸은 상기 정의된 바와 동일하다.

[0065]

화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, -Z-R^X는



[0066]

로부터 선택되고, 여기서 Z

모이어티는 추가로 0 내지 3개의 R¹⁰으로 치환되고, R¹⁰은 상기 정의된 바와 동일하다.

[0067]

화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, R¹은 C₁₋₃ 알킬 또는 C₃₋₅ 시클로알킬이다.

[0068]

화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, R²는 페닐 또는 6-원 헥테로아릴이고, 여기서 페닐 및 헥테로아릴은 독립적으로 0 내지 3개의 R¹⁰으로 치환된다.

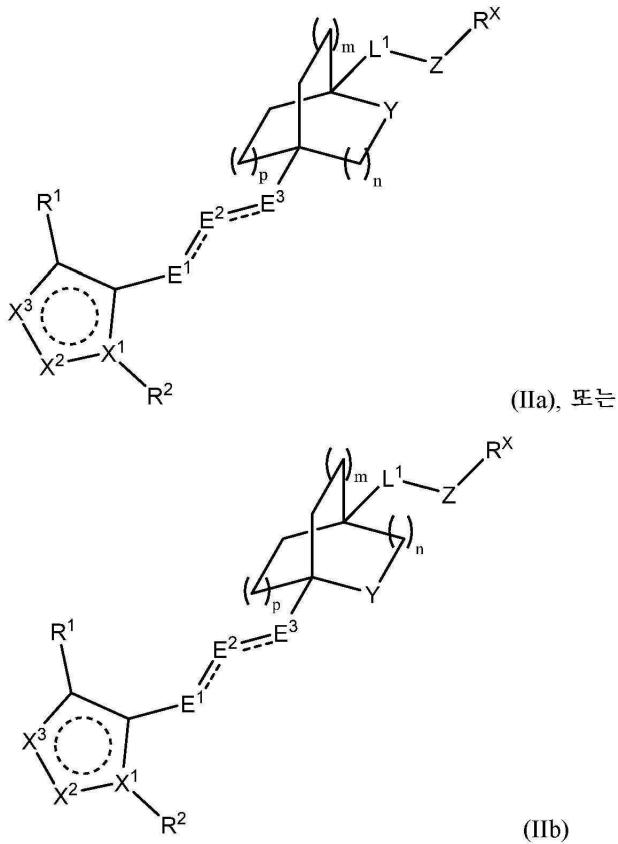
[0069]

화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, L²는 공유 결합이다.

[0070]

화학식 (I)의 임의의 상기 실시양태에서, R^X는 -C(O)OH, -CH₂C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₂C(O)OCH₃, -C(O)NH-S(O)₂-CH₃ 또는 테트라졸릴이다.

[0071] 본 발명의 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (IIa) 또는 (IIb)에 의해 나타내어진다:



[0072]

[0073] 여기서

[0074] X^1 은 C 또는 N이고;

[0075] X^2 및 X^3 은 각각 독립적으로 CH, N, O 또는 S이고;

[0076] E^1 및 E^3 은 각각 독립적으로 공유 결합, O, S, N, NH, CH 또는 CH_2 이고;

[0077] E^2 는 O, S, N, NH, CH 또는 CH_2 이고; 여기서 (E^1 과 E^2) 또는 (E^3 과 E^2)는 단일 결합 또는 이중 결합을 형성하고;
단 (1) (E^1 과 E^2) 사이의 결합 및 (E^3 과 E^2) 사이의 결합 둘 다가 이중 결합은 아니고; (2) E^1 , E^2 및 E^3 중 적어도 1개는 O, S, N 또는 NH가 아니고;

[0078] Y는 O, S, NH 또는 CH_2 이고;

[0079] m, n 및 p는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0080] L^1 은 공유 결합, C_{1-3} 알킬렌, C_{1-3} 헤테로알킬렌, C_{2-4} 알케닐렌, C_{2-4} 알카닐렌, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고; 여기서 알킬렌, 헤테로알킬렌, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 내지 3개의 R^9 로 치환되고;

[0081] Z는 폐닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고, 여기서 폐닐 및 헤테로아릴은 독립적으로 0 내지 3개의 R^{10} 으로 치환되고;

[0082] R^X 는 $-C(O)OH$ 이고;

[0083] R^1 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-5} 시클로알킬이고, 여기서 알킬 또는 시클로알킬은 0 내지 3개의 R^{15} 로 치환되고;

[0084] R^2 는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 0 내지 3개의 R^{16} 으로 치환되고;

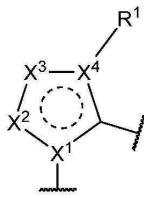
[0085] R^9 , R^{10} , R^{15} 및 R^{16} 은 상기 정의된 바와 동일하다.

[0086] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서, m , n 및 p 는 1이고; Y 는 O 또는 CH_2 이다.

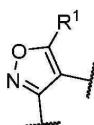
[0087] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서, Y 는 CH_2 이고; L^1 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고; Z는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이거나; 또는 다르게는 L^1 은 공유 결합이고; Z는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이거나; 또는 다르게는 L^1 은 C_{1-3} 알킬렌, C_{1-3} 헤테로알킬렌 또는 C_{2-4} 알키닐렌이고; Z는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0 내지 3개의 R^9 에 의해 치환된다.

[0088] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서, Y 는 O이고; L^1 은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고; Z는 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이거나; 또는 다르게는 L^1 은 공유 결합이고; Z는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이거나; 또는 다르게는 L^1 은 C_{1-3} 헤테로알킬렌 또는 C_{2-4} 알키닐렌이고; Z는 페닐 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; 여기서 페닐 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 0 내지 3개의 R^9 에 의해 치환된다.

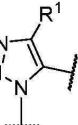
[0089] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서,



모이어티는



및



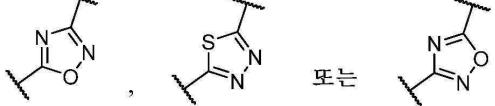
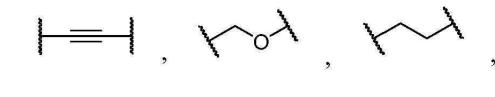
로부터 선택된 고리 모이어티이다.

[0090] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서, E^1 , E^2 및 E^3 은 함께



[0091] [0092]로부터 선택된 모이어티를 형성한다.

[0093] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서, L^1 은 공유 결합이거나, 또는



[0094] 이다.

[0095] 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 임의의 상기 실시양태에서, Z는 페닐, 5- 또는 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 또는 8-내지 10-원 비시클릭 헤테로아릴이고, 여기서 페닐 또는 헤테로아릴은 독립적으로 0 내지 3개의 R^{10} 으로 치환된다.

[0096] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^1 은 C이다.

[0097] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^2 는 N이다.

[0098] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^3 은 O이다.

[0099] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X^4 는 C이다.

[0100] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X^1 은 C이고, X^4 는 C이다.

[0101] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^2 및 X^3 중 하나는 N이고, X^2 및 X^3 중 다른 것은 0이다.

[0102] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^2 는 N이고, X^3 은 0이다.

[0103] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^2 는 0이고, X^3 은 N이다.

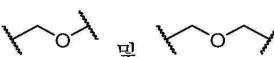
[0104] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^1 은 C이고; X^2 는 N이고; X^3 은 0이다.

[0105] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X^1 은 C이고; X^2 및 X^3 중 하나는 N이고, X^2 및 X^3 중 다른 것은 0이고; X^4 는 C이다.

[0106] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X^1 은 C이고; X^2 는 N이고; X^3 은 0이고; X^4 는 C이다.

[0107] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X^1 은 C이고; X^2 는 0이고; X^3 은 N이고; X^4 는 C이다.

[0108] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, X^1 은 N이고; X^2 는 N이고; X^3 은 N이다.

[0109] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, E^1 , E^2 및 E^3 은 함께  및 로부터 선택된 모이어티를 형성한다.

[0110] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, E^1 , E^2 및 E^3 은 함께 , , 및 로부터 선택된 모이어티를 형성한다.

[0111] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, R^1 은 시클로프로필이다.

[0112] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, R^2 는 각각 0 내지 2개의 R^{16} 으로 치환된 페닐 또는 피리디닐이다.

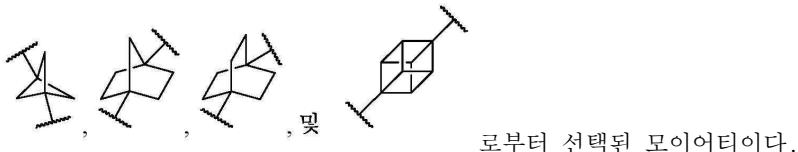
[0113] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, R^2 는 0 내지 2개의 R^{16} 으로 치환된 페닐이다.

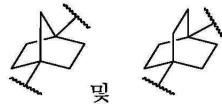
[0114] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, R^2 는 0 내지 2개의 R^{16} 으로 치환된 피리디닐이다.

[0115] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, 각각의 R^{16} 은 독립적으로 F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃이다.

[0116] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, L^2 는 공유 결합이다.

[0117] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, B 고리는

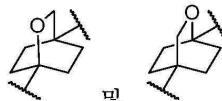




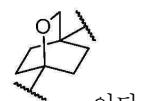
[0118] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, B 고리는
모이어티이다.



[0119] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, B 고리는



[0120] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, B 고리는
모이어티이다.



[0121] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, B 고리는

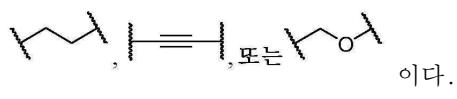


[0122] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, B 고리는

[0123] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, L¹은 공유 결합,

Chemical structures VII, VIII, and IX are shown. Structure VII is a branched alkene. Structure VIII is a branched alkyne. Structure IX is a branched ether.

[0124] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 화학식 (IIb)의 한 실시양태에서, L¹은 공유 결합이다.



[0125] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, L¹은

Chemical structures X, XI, and XII are shown. Structure X is a purine derivative. Structure XI is a pyrazole derivative. Structure XII is a thiazole derivative.

[0126] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, L¹은

Chemical structures XIII, XIV, and XV are shown. Structure XIII is a purine derivative. Structure XIV is a pyrazole derivative. Structure XV is a thiazole derivative.

[0127] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 각각 치환된 페닐, 피라졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 파리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 이미다조[1,2-a]파리디닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이다.

[0128] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이다.

[0129] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 치환된 페닐이다.

[0130] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 치환된 피리디닐이다.

[0131] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 치환된 벤조[d]티아졸릴이다.

[0132] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 각각 치환된 퀴놀리닐 또

는 이소퀴놀리닐이다.

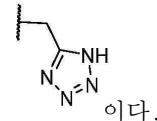
[0133] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R^{10} 으로 치환된 퀴놀리닐이다.

[0134] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, Z는 0 내지 2개의 R^{10} 으로 치환된 이소퀴놀리닐이다.

[0135] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, 각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₂Cl)(CH₂OH), -OCH₂CH(CH₂Cl)(CH₂OH), -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라하이드로푸라닐), -O(테트라하이드로파라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(페롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

[0136] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, 각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라하이드로푸라닐), -O(테트라하이드로파라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(옥세타닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

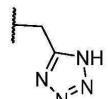
[0137] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, 각각의 R^{10} 은 독립적으로 -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라하이드로푸라닐), -O(테트라하이드로파라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(페롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.



[0138] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, R^x 는 -C(O)OH, -CH₂C(O)OH 또는

[0139] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, R^x 는 -C(O)OH 또는 -CH₂C(O)OH이다.

[0140] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, R^x 는 -C(O)OH이다.

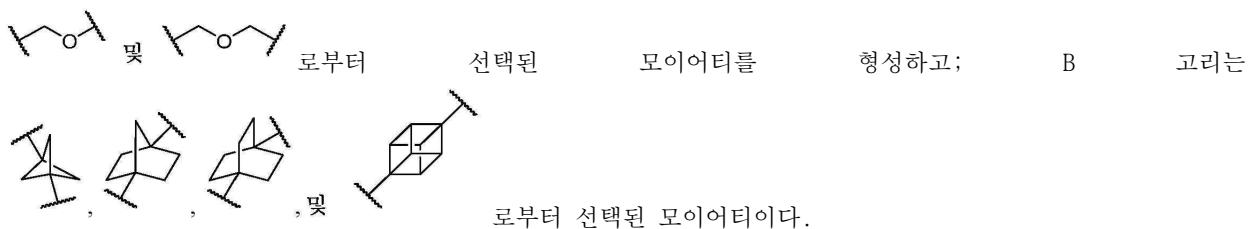


[0141] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, R^x 는

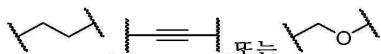
[0142] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, a는 0 또는 1이다.

[0143] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, a는 0이다.

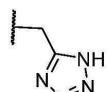
[0144] 화학식 (I)의 한 실시양태에서, X¹은 C이고; X²는 N이고; X³은 O이고; X⁴는 C이고; R¹은 시클로프로필이고; L²는 공유 결합이고; R²는 0 내지 2개의 R¹⁶으로 각각 치환된 폐닐 또는 피리디닐이고; E¹, E² 및 E³은 함께



[0145] 화학식 (I), 화학식 (IIa) 또는 (IIb)의 한 실시양태에서, L^1 은 공유 결합,



이고; B 고리는 이고; Z는 0 내지 2개의 R^{10} 으로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리



닐 또는 이소퀴놀리닐이고; R^x 는 $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$ 또는 이고; 각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₂Cl)(CH₂OH), -OCH₂CH(CH₂Cl)(CH₂OH), -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라하이드로푸라닐), -O(테트라하이드로파라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(파롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

[0146] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 제공하며, 여기서

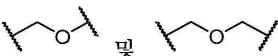
[0147] X^1 은 C이고; X^2 는 N이고; X^3 은 O이고; X^4 는 C이고;

[0148] R^1 은 시클로프로필이고;

[0149] L^2 는 공유 결합이고;

[0150] R^2 는 0 내지 2개의 R^{16} 으로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고;

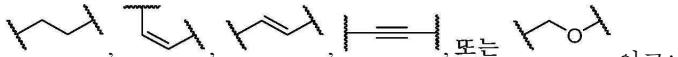
[0151] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃이고;

[0152] E^1 , E^2 및 E^3 은 함께 로부터 선택된 모이어티를 형성하고;

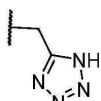


[0153] B 고리는 이고;

[0154] a는 0이고;

[0155] L^1 은 공유 결합,  또는 이고;

[0156] Z는 0 내지 2개의 R^{10} 으로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 벤조[d]티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고;



[0157] R^x 는 $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$ 또는

[0158] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₂Cl)(CH₂OH), -OCH₂CH(CH₂Cl)(CH₂OH), -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라히드로푸라닐), -O(테트라하드로페라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(페롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

[0159] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공하며, 여기서

[0160] X¹은 C이고; X²는 N이고; X³은 O이고; X⁴는 C이고;

[0161] R¹은 시클로프로필이고;

[0162] L²는 공유 결합이고;

[0163] R²는 0 내지 2개의 R¹⁶으로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고;

[0164] 각각의 R¹⁶은 독립적으로 F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃이고;

[0165] E¹, E² 및 E³은 함께 및 로부터 선택된 모이어티를 형성하고;

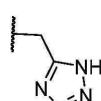


[0166] B 고리는 이고;

[0167] a는 0이고;

[0168] L¹은 , , 또는 이고;

[0169] Z는 0 내지 2개의 R¹⁰으로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 벤조[d]티아졸릴, 쿠놀리닐 또는 이소쿠놀리닐이고;



[0170] R^x 는 $-C(O)OH$, $-CH_2C(O)OH$ 또는

[0171] 각각의 R¹⁰은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -OCH₂C(CH₃)₂OH, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂OCH₃, -OCH(CH₂Cl)(CH₂OH), -OCH₂CH(CH₂Cl)(CH₂OH), -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라히드로푸라닐), -O(테트라하드로페라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(페롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

[0172] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 제공하며, 여기서

[0173] X^1 은 C이고; X^2 는 N이고; X^3 은 O이고; X^4 는 C이고;

[0174] R^1 은 시클로프로필이고;

[0175] L^2 는 공유 결합이고;

[0176] R^2 는 0 내지 2개의 R^{16} 으로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고;

[0177] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃이고;

[0178] E^1 , E^2 및 E^3 은 함께 로부터 선택된 모이어티를 형성하고;



[0179] B 고리는 이고;

[0180] a는 0이고;

[0181] L^1 은 이고;

[0182] Z는 0 내지 2개의 R^{10} 으로 각각 치환된 페닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고;

[0183] R^x 는 -C(O)OH이고;

[0184] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라히드로푸라닐), -O(테트라히드로피라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(피롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

[0185] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 제공하며, 여기서

[0186] X^1 은 C이고; X^2 는 N이고; X^3 은 O이고; X^4 는 C이고;

[0187] R^1 은 시클로프로필이고;

[0188] L^2 는 공유 결합이고;

[0189] R^2 는 0 내지 2개의 R^{16} 으로 각각 치환된 피리디닐이고;

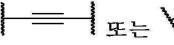
[0190] 각각의 R^{16} 은 독립적으로 F, Cl, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 또는 -OCF₃이고;

[0191] E^1 , E^2 및 E^3 은 함께 로부터 선택된 모이어티를 형성하고;



[0192] B 고리는 이고;

[0193] a는 0이고;

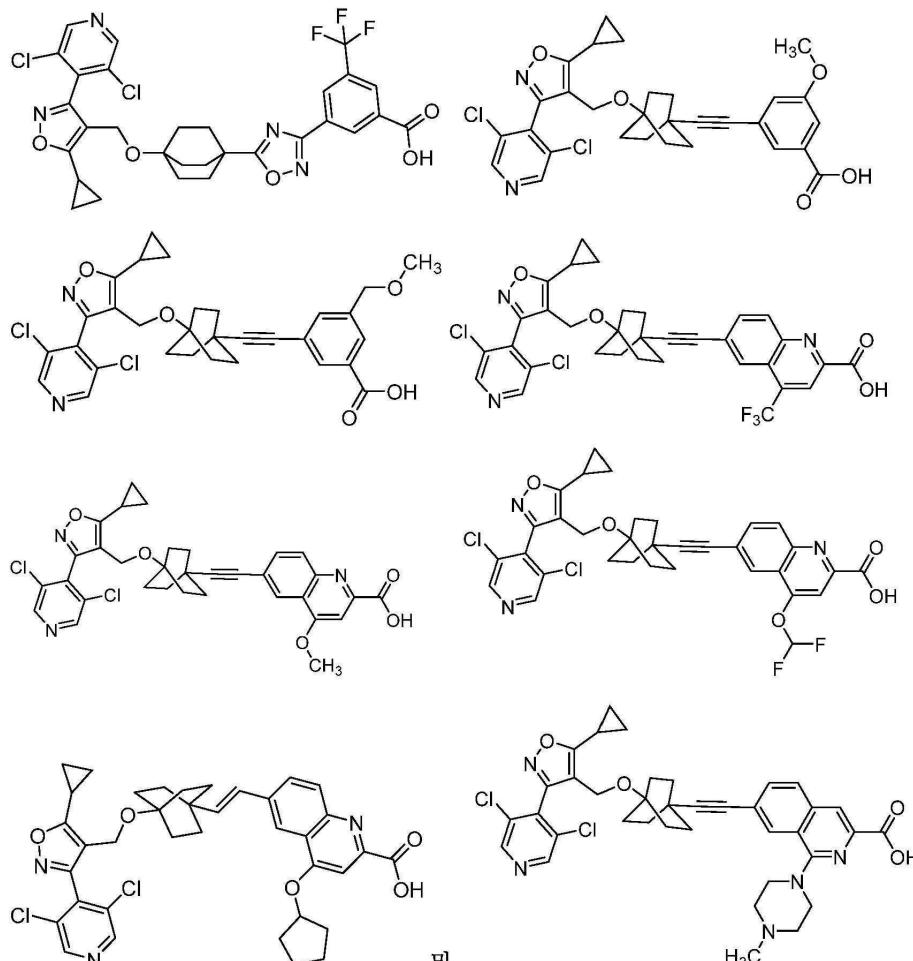
[0194] L^1 은  또는 이고;

[0195] Z는 0 내지 2개의 R^{10} 으로 각각 치환된 페닐, 퀴놀리닐 또는 이소퀴놀리닐이고;

[0196] R^x 는 $-C(O)OH$ 이고;

[0197] 각각의 R^{10} 은 독립적으로 F, Cl, -OH, -CN, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CHF₂, -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂OCH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH(CH₃)₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CHF₂, -OCH₂CF₃, -O(C₃₋₅ 시클로알킬), -N(CH₃)₂, -S(O)₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), -CH₂(옥세타닐), -OCH₂(시클로프로필), -NH(시클로프로필), -NH(페닐), -O(옥세타닐), -O(테트라하이드로푸라닐), -O(테트라하이드로피라닐), -OCH₂(시클로프로필), -OCH₂(시클로부틸), -OCH₂(옥세타닐), -OCH₂CH₂(페롤리디닐), 시클로프로필, 아제티디닐, (히드록시메틸)아제티디닐, 플루오로아제티디닐, (디메틸아미노)아제티디닐, 메톡시아제티디닐, 히드록시아제티디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 메틸피페라지닐, 히드록시피페리디닐, 피롤리디닐 또는 히드록시피롤리디닐이다.

[0198] 한 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매 화물을 제공하며, 여기서 상기 화합물은 하기로부터 선택된다:



[0199]

[0200] 한 실시양태에서, 본 발명은, 특히, 명세서에 기재된 바와 같은 실시예 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 제공한다.

[0201] II. 제약 조성물, 치료 유용성 및 조합

[0202] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0203] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0204] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0205] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0206] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.

[0207] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물을 제공한다.

[0208] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 담즙산의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 담즙산의 조절이상과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 파르네소이드 X 수용체 (FXR)의 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상

허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 FXR의 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.

- [0210] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환, 장애 또는 상태의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다.
- [0211] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 파르네소이드 X 수용체 (FXR) 길항작용 효과를 도출하는 방법을 제공한다.
- [0212] 일부 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 병리학적 섬유증, 암, 염증성 장애, 대사 또는 담즙정체성 장애를 포함한 FXR 기능장애와 연관된다.
- [0213] 일부 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 간, 담도, 신장, 심장, 피부, 안구 및 췌장 섬유증을 포함한 섬유증과 연관된다.
- [0214] 다른 실시양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 세포-증식성 장애, 예컨대 암과 연관된다. 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 성장 또는 신생물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 암은 종양 전이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 암은 간, 담낭, 소장, 대장, 신장, 전립선, 방광, 혈액, 골, 뇌, 유방, 종추 신경계, 자궁경부, 결장, 자궁내막, 식도, 생식기, 비뇨생식관, 두부, 후두, 폐, 근육 조직, 경부, 구강 또는 비강 점막, 난소, 췌장, 피부, 비장, 위, 고환 또는 갑상선의 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 암종, 육종, 림프종, 백혈병, 흑색종, 중피종, 다발성 골수종 또는 정상피종이다.
- [0215] 본 발명에 따라 예방, 조정 또는 치료될 수 있는, FXR의 활성과 연관된 질환, 장애 또는 상태의 예는 이식 거부, 섬유화 장애 (예를 들어, 간 섬유증, 신장 섬유증), 염증성 장애 (예를 들어, 급성 간염, 만성 간염, 비-알콜성 지방간염 (NASH), 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD)), 뿐만 아니라 세포-증식성 장애 (예를 들어, 암, 골수종, 섬유종, 간세포성 암종, 결장직장암, 전립선암, 백혈병, 카포시 육종, 고형 종양)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0216] 본 발명의 화합물에 의해 예방 또는 치료되기에 적합한 섬유화 장애, 염증성 장애, 뿐만 아니라 세포-증식성 장애는 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 알콜성 또는 비-알콜성 지방간염 (NASH), 급성 간염, 만성 간염, 간 경변증, 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 약물-유발 간염, 담즙성 간경변증, 문맥 고혈압, 재생 부전, 간 기능저하, 간 혈류 장애, 신병증, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD), 비정상적 췌장 분비, 양성 전립선 비대증, 신경병증성 방광 질환, 당뇨병성 신병증, 초점성 분절성 사구체경화증, IgA 신병증, 약물 또는 이식에 의해 유발된 신병증, 자가면역 신병증, 루푸스 신염, 간 섬유증, 신장 섬유증, 만성 신장 질환 (CKD), 당뇨병성 신장 질환 (DKD), 피부 섬유증, 켈로이드, 전신 경화증, 경피증, 바이러스-유발 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간질성 폐 질환, 비-특이적 간질성 폐렴 (NSIP), 통상성 간질성 폐렴 (UIP), 방사선-유발 섬유증, 가족성 폐 섬유증, 기도 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 척수 종양, 추간판의 헤르니아, 척추관 협착, 심부전, 심장 섬유증, 혈관 섬유증, 혈관주위 섬유증, 구제역, 암, 골수종, 섬유종, 간세포성 암종, 결장직장암, 전립선암, 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 카포시 육종, 고형 종양, 뇌경색, 뇌출혈, 신경병증성 통증, 말초 신경병증, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 녹내장, 안구 섬유증, 각막 반흔형성, 당뇨병성 망막병증, 증식성 유리체망막병증 (PVR), 반흔성 유천포창 녹내장 여과 수술 반흔형성, 크론병 또는 전신 홍반성 루푸스; 비정상적 상처 치유로부터 유발된 켈로이드 형성; 기관 이식 후 발생하는 섬유증, 골수섬유증 및 유섬유증을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로 또는 임의로 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0217] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0218] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0219] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

- [0220] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물인, 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0221] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0222] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 섬유화 장애, 염증성 장애 또는 세포-증식성 장애의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0223] 본 발명의 화합물은 추가의 치료제(들), 예컨대 1종 이상의 항섬유화 및/또는 항염증 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0224] 한 실시양태에서, 조합 제약 조성물 또는 조합 방법 또는 조합 용도에 사용되는 추가의 치료제(들)는 하기 치료제 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종으로부터 선택된다: TGF β 수용체 억제제 (예를 들어, 갈루니세르팁), TGF β 합성의 억제제 (예를 들어, 피르페니돈), 혈관 내피 성장 인자 (VEGF), 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF) 및 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 수용체 키나제의 억제제 (예를 들어, 닌테다닙), 인간화 항- $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 모노클로날 항체 (예를 들어, 3G9), 인간 재조합 펜트락신-2, 재조합 인간 혈청 아밀로이드 P, TGF β -1, -2 및 -3에 대한 재조합 인간 항체, 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, 마시텐탄), 인터페론 감마, c-Jun 아미노-말단 키나제 (JNK) 억제제 (예를 들어, 4-[[9-[(3S)-테트라하이드로-3-푸라닐]-8-[(2,4,6-트리플루오로페닐)아미노]-9H-퓨린-2-일]아미노]-트랜스-시클로헥산올, 3-펜틸벤젠아세트산 (PBI-4050), 망가니즈 (III) 함유 테트라-치환된 포르파린 유도체, 에오틱신-2 표적화 모노클로날 항체, 인터류킨-13 (IL-13) 항체 (예를 들어, 레브리키주맙, 트랄로키누맙), 인터류킨 4 (IL-4) 및 인터류킨 13 (IL-13) 표적화 이중특이적 항체, NK1 타키카닌 수용체 효능제 (예를 들어, Sar⁹, Met(O₂)¹¹-물질 P), 신프레데킨 베수도톡스, 결합조직 성장 인자에 대한 인간 재조합 DNA-유도된, IgG1 카파 모노클로날 항체, 및 CC-케모카인 리간드 2에 대해 선택적인 완전 인간 IgG1 카파 항체 (예를 들어, 카를루맙, CCX140), 항산화제 (예를 들어, N-아세틸시스테인), 포스포디에스테라제 5 (PDE5) 억제제 (예를 들어, 실데나필), 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한 작용제, 예컨대 무스카린성 길항제 (예를 들어, 티오토로파움, 이프라트로파움 브로마이드), 아드레날린성 β 2 효능제 (예를 들어, 살부타몰, 살메테롤), 코르티코스테로이드 (예를 들어, 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루티카손), 면역억제제 (예를 들어, 타크롤리무스, 라파마이신, 피메크롤리무스), 및 섬유화 상태, 예컨대 간, 담도 및 신장 섬유증, 비-알콜성 지방간 질환 (NALFD), 비-알콜성 지방간염 (NASH), 심장 섬유증, 특발성 폐 섬유증 (IPF) 및 전신 경화증의 치료에 유용한 치료제. 이러한 섬유화 상태의 치료에 유용한 치료제는 FXR 효능제 (예를 들어, OCA, GS-9674 및 LJN452), LOXL2 억제제 (예를 들어, 심투주맙), LPA1 길항제 (예를 들어, BMS-986020 및 SAR 100842), PPAR 조정제 (예를 들어, 엘라피브라노르, 피오글리타존, 및 사로글리타자르, IVA337), SSAO/VAP-1 억제제 (예를 들어, PXS-4728A 및 SZE5302), ASK-1 억제제 (예를 들어, GS-4997 또는 세론세르팁), ACC 억제제 (예를 들어, CP-640186 및 NDI-010976 또는 GS-0976), FGF21 모방체 (예를 들어, LY2405319 및 BMS-986036), 카스파제 억제제 (예를 들어, 엠리카산), NOX4 억제제 (예를 들어, GKT137831), MGAT2 억제제 (예를 들어, BMS-963272), α V 인테그린 억제제 (예를 들어, 아비투주맙) 및 담즙산/지방산 접합체 (예를 들어, 아람콜)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 다양한 실시양태의 FXR 효능제는 또한 1종 이상의 치료제, 예컨대 CCR2/5 억제제 (예를 들어, 세니크리비록), 갈렉틴-3 억제제 (예를 들어, TD-139, GR-MD-02), 류코트리엔 수용체 길항제 (예를 들어, 티펠루카스트, 몬테루카스트), SGLT2 억제제 (예를 들어, 다파글리플로진, 레모글리플로진), GLP-1 수용체 효능제 (예를 들어, 리라글루ти드 및 세마글루티드), FAK 억제제 (예를 들어, GSK-2256098), CB1 역 효능제 (예를 들어, JD-5037), CB2 효능제 (예를 들어, APD-371 및 JBT-101), 오토탁신 억제제 (예를 들어, GLPG1690), 프롤릴 t-RNA 신테타제 억제제 (예를 들어, 할로푸기논), FPR2 효능제 (예를 들어, ZK-994), 및 THR 효능제 (예를 들어, MGL:3196)와 조합되어 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 조합 제약 조성물 또는 조합 방법 또는 조합 용도에 사용되는 추가의 치료제(들)는 면역종양학 작용제, 예컨대 알렘투주맙, 아테졸리주맙, 이필리무맙, 니볼루맙, 오파투무맙, 펜브롤리주맙 및 리툭시맙 중 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종으로부터 선택된다.
- [0225] 본 발명의 화합물은 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지효성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘리시르, 팅크제, 혼탁액, 시럽 및 에멀젼; 설하로; 협죽으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멀균 주사가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 혼탁액으로서); 코 점막으로의 투여를 포함한 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고 형태로; 또는 직장으로, 예

컨대 좌제 형태로 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시에 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0226] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 혼탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화될 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990)]과 같은 용이하게 입수 가능한 다양한 공급원에서 발견된다.

[0227] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 본 발명의 화합물 또는 조성물을 사용하여 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. 본 발명의 목적상, 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 질환, 장애 또는 상태로부터 유발되는 1종 이상의 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것; 질환, 장애 또는 상태의 정도를 감소시키거나 그의 퇴행을 유발하는 것; 질환, 장애 또는 상태를 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환, 장애 또는 상태의 악화를 예방하거나 자연시키는 것); 질환, 장애 또는 상태의 진행을 자연시키거나 느리게 하는 것; 질환, 장애 또는 상태를 호전시키는 것; 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것; 및/또는 삶의 질을 증가시키는 것.

[0228] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.

[0229] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은, 나타낸 효과를 위해 사용될 경우, 1일에 약 0.01 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 250 mg 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0230] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘리시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.

[0231] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 0.1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0232] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고, 1번 젤라틴 캡슐 내에 패킹한다.

[0233] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조된다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 2 mL의 생리 염수와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.

[0234] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 다른 치료제(들), 예를 들어 ASK-1 억제제, CCR2/5 길항제, 오토탁신 억제제, LPA1 수용체 길항제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있다.

[0235] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 문헌 [Physicians' Desk

Reference]에 나타낸 양으로, 상기 제시된 특허에서와 같이, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다.

[0236] 특히 단일 투여 단위로서 제공되는 경우에, 조합된 활성 성분들 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합될지라도, 활성 성분들 사이의 물리적 접촉은 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 1종의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 1종이 위에서 방출되는 것이 아니라 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 1종의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 또한, 활성 성분 중 1종은 위장관 전체에 걸친 지속-방출에 영향을 미치고 또한 조합된 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화하는 역할을 하는 물질로 코팅될 수 있다. 추가로, 지속-방출 성분은 이 성분의 방출이 장에서만 발생하도록 추가적으로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 1종의 성분이 지속 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고 다른 성분이 또한 중합체, 예컨대 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅되는 조합 생성물의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.

[0237] 단일 투여 형태로 투여되든지 또는 개별 형태이지만 동일한 방식에 의해 동일한 시간에 투여되든지, 본 발명의 조합 생성물의 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 이들 방식 뿐만 아니라 다른 방식은 본 개시내용을 숙지한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다.

[0238] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되는" 또는 "조합 요법"이란 본 발명의 화합물 및 1종 이상, 바람직하게는 1 내지 3종의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0239] 본 발명의 화합물은 또한 FXR 효능제를 수반하는 시험 또는 검정에서 표준물 또는 참조 화합물로서, 예를 들어 품질 표준물 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어 FXR 효능제 활성을 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하기 위해 사용될 수 있다.

[0240] 본 발명은 또한 제조 물품을 포함한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나 이에 제한되지 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 다음을 포함한다: (a) 제1 용기; (b) 제1 용기 내에 배치된, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는 제약 조성물; 및 (c) 제약 조성물이 이상지혈증 및 그의 후유증의 치료에 사용될 수 있다는 것을 명시한 패키지 삽입물. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 섬유증 및 그의 후유증의 치료를 위한 제2 치료제와 조합되어 (상기 정의된 바와 같이) 사용될 수 있다는 것을 명시한다. 제조 물품은 추가로 (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내부에 배치되고, 성분 (c)는 제2 용기 내부에 또는 외부에 배치된다. 제1 및 제2 용기 내부에 배치된다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 품목을 보유한다는 것을 의미한다.

[0241] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하는데 사용되는 리셉터를이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/벌크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배를 위해 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0242] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 크레이트, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 제1 용기에 대한 임의의 물리적 부착 수단 없이 제2 용기의 내부에 놓일 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 배치된다. 제2 용기의 외부에 배치되는 경우에, 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착되

는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0243] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 배치된 제약 조성물에 관한 정보를 열거하는 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인되었다는 표시를 구체적으로 열거한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 접착성-이면 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0244] III. 정의

[0245] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 이성질체가 존재하는 경우에 모든 입체 및 광학 이성질체 및 그의 라세미체를 포괄할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내이다. C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 화합물에 또한 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되며, 이성질체들의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다. 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위해 사용되는 모든 방법 및 도중에 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물이 제조되는 경우에, 이들은 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다. 방법 조건에 따라, 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내이다. 목적하는 경우에, 화합물의 한 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물들의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 전위되고 결과적으로 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 본 원에 사용된 "본 발명의 화합물" 또는 "본 발명의 화합물들"은 화학식 (I), (IIa) 또는 (IIb) 중 어느 하나에 의해 포괄되는 1종 이상의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체 또는 제약상 허용되는 염 또는 용매화물을 의미한다.

[0246] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분자쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. "알킬"이 1가 포화 지방족 라디칼 (예컨대 에틸)을 나타내는 반면, "알킬렌"은 2가 포화 지방족 라디칼 (예컨대 에틸렌)을 나타낸다. 예를 들어, "C₁ 내지 C₁₀ 알킬" 또는 "C₁₋₁₀ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ C₇, C₈, C₉ 및 C₁₀ 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C₁ 내지 C₁₀ 알킬렌" 또는 "C₁₋₁₀ 알킬렌"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ 및 C₁₀ 알킬렌 기를 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 예를 들어 "C₁ 내지 C₆ 알킬" 또는 "C₁₋₆ 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타내고; "C₁ 내지 C₆ 알킬렌" 또는 "C₁₋₆ 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬렌을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기에 의해 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. "C₀ 알킬" 또는 "C₀ 알킬렌"이 사용되는 경우에, 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

[0247] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "저급 알킬"은 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분자쇄 탄화수소 둘 다를 포함하고, 본원에 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "알킬" 및 "알크"는 노르말 쇄 내에 1 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소, 보다 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소를 함유하는 직쇄 및 분자쇄 탄화수소 둘 다, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 햅틸, 4,4-디메틸펜틸, 옥틸, 2,2,4-트리메틸펜틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 그의 다양한 분자쇄 이성질체 등을 포함한다.

[0248] "헵테로알킬"은 1개 이상의 탄소 원자가 헵테로원자, 예컨대 O, N 또는 S로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 모 분자에 부착된 알킬 기의 탄소 원자가 헵테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된

혜테로알킬 기는, 각각, 알콕시 기 (예를 들어, $-OCH_3$ 등), 알킬아미노 (예를 들어, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 기 (예를 들어, $-SCH_3$)이다. 모 분자에 부착되지 않은 알킬 기의 비-말단 탄소 원자가 혜테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 혜테로알킬 기는, 각각, 알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2CH_2-O-CH_3$ 등), 알킬아미노알킬 (예를 들어, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$ 등), 또는 티오알킬 에테르 (예를 들어, $-CH_2-S-CH_3$)이다. 알킬 기의 말단 탄소 원자가 혜테로원자 (예를 들어, O, N 또는 S)로 대체된 경우에, 생성된 혜테로알킬 기는, 각각, 히드록시알킬 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-OH$), 아미노알킬 기 (예를 들어, $-CH_2NH_2$), 또는 알킬티올 기 (예를 들어, $-CH_2CH_2-SH$)이다. 혜테로알킬 기는, 예를 들어 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. C_1-C_6 혜테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 혜테로알킬 기를 의미한다.

[0249]

"알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 수의 탄소 원자 및 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. "알케닐"이 1가 라디칼을 나타내는 반면, "알케닐렌"은 2가 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, " C_2 내지 C_6 알케닐" 또는 " C_{2-6} 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0250]

"알키닐" 또는 "알키닐렌"은 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위 중 어느 하나의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. "알키닐"이 1가 라디칼을 나타내는 반면, "알키닐렌"은 2가 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, " C_2 내지 C_6 알키닐" 또는 " C_{2-6} 알키닐" (또는 알키닐렌)은 C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알키닐 기; 예컨대 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함하는 것으로 의도된다.

[0251]

본원에 사용된 "아릴알킬" (일명 아르알킬), "혜테로아릴알킬", "카르보시클릴알킬" 또는 "혜테로시클릴알킬"은 탄소 원자, 전형적으로 말단 또는 sp^3 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 1개가 각각 아릴, 혜테로아릴, 카르보시클릴 또는 혜테로시클릴 라디칼로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 아릴알킬 기는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에탄-1-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 아릴알킬, 혜테로아릴알킬, 카르보시클릴알킬 또는 혜테로시클릴알킬 기는 4 내지 20개의 탄소 원자 및 0 내지 5개의 혜테로원자를 포함할 수 있고, 예를 들어 알킬 모이어티는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다.

[0252]

본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 폐닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭하며, 여기서 상기 폐닐 기는 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기, OH, OCH_3 , Cl, F, Br, I, CN, NO_2 , NH_2 , $N(CH_3)H$, $N(CH_3)_2$, CF_3 , OCF_3 , $C(=O)CH_3$, SCH_3 , $S(=O)CH_3$, $S(=O)_2CH_3$, CH_3 , CH_2CH_3 , CO_2H 및 CO_2CH_3 으로 임의로 치환될 수 있다. "벤질"은 또한 화학식 "Bn"에 의해 나타내어질 수 있다.

[0253]

용어 "저급 알콕시", "알콕시" 또는 "알킬옥시", "아릴옥시" 또는 "아르알콕시"는 산소 원자에 연결된 임의의 상기 알킬, 아르알킬 또는 아릴 기를 지칭한다. " C_1 내지 C_6 알콕시" 또는 " C_{1-6} 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로포시 (예를 들어, n-프로포시 및 이소프로포시), 및 t-부톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "저급 알킬티오", "알킬티오", "티오알콕시", "아릴티오" 또는 "아르알킬티오"는 황 가교를 통해 부착된, 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 아릴 또는 아르알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[0254]

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "알카노일" 또는 "알킬카르보닐"은 카르보닐 기에 연결된 알킬을 지칭한다. 예를 들어, 알킬카르보닐은 알킬-C(0)-에 의해 나타내어질 수 있다. " C_1 내지 C_6 알킬카르보닐" (또는 알킬카르보닐)은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 알킬-C(0)- 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0255]

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "알킬술포닐" 또는 "술폰아미드"는 술포닐 기에

연결된 알킬 또는 아미노를 지칭한다. 예를 들어, 알킬술포닐은 $-S(O)_2R'$ 에 의해 나타내어질 수 있으며, 반면 술폰아미드는 $-S(O)_2NR^cR^d$ 에 의해 나타내어질 수 있다. R' 는 C_1 내지 C_6 알킬이고, R^c 및 R^d 는 "아미노"에 대해 하기 정의된 바와 동일하다.

[0256] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "카르바메이트"는 아미도 기에 연결된 산소를 지칭한다. 예를 들어, 카르바메이트는 $N(R^cR^d)-C(O)-O-$ 에 의해 나타내어질 수 있고, R^c 및 R^d 는 "아미노"에 대해 하기 정의된 바와 동일하다.

[0257] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 용어 "아미도"는 카르보닐 기에 연결된 아미노를 지칭한다. 예를 들어, 아미도는 $N(R^cR^d)-C(O)-$ 에 의해 나타내어질 수 있고, R^c 및 R^d 는 "아미노"에 대해 하기 정의된 바와 동일하다.

[0258] 용어 "아미노"는 $-NR^{c1}R^{c2}$ 로 정의되며, 여기서 R^{c1} 및 R^{c2} 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이거나; 또는 대안적으로, R^{c1} 및 R^{c2} 는 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 할로, 시아노, 히드록실, 아미노, 옥소, C_{1-6} 알킬, 알콕시 및 아미노알킬로부터 선택된 1개 이상의 기로 임의로 치환된 3- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리를 형성한다. R^{c1} 또는 R^{c2} (또는 이들 둘 다)가 C_{1-6} 알킬인 경우에, 아미노 기는 또한 알킬아미노로 지칭될 수 있다. 알킬아미노 기의 예는 비제한적으로 $-NH_2$, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 등을 포함한다.

[0259] 용어 "아미노알킬"은 수소 원자 중 1개가 아미노 기에 의해 대체된 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, 아미노알킬은 $N(R^{c1}R^{c2})-alkylene-$ 에 의해 나타내어질 수 있다. " C_1 내지 C_6 " 또는 " C_{1-6} " 아미노알킬 (또는 아미노알킬)은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 아미노알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0260] 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 염소, 브로민, 플루오린 및 아이오딘을 지칭하며, 염소 또는 플루오린이 바람직하다.

[0261] "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분자체 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. " C_1 내지 C_6 할로알킬" 또는 " C_{1-6} 할로알킬" (또는 할로알킬)은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 할로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헬파플루오로프로필 및 헬파클로로프로필을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분자체 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된 "플루오로알킬"을 또한 포함한다. 본원에 사용된 용어 "폴리할로알킬"은 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 "알킬" 기, 예컨대 폴리플루오로알킬, 예를 들어 CF_3CH_2 , CF_3 또는 $CF_3CF_2CH_2$ 를 지칭한다.

[0262] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착된, 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_1 내지 C_6 할로알콕시" 또는 " C_{1-6} 할로알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 할로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착된, 나타낸 수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어, 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "폴리할로알콕시"는 2 내지 9개, 바람직하게는 2 내지 5개의 할로 치환기, 예컨대 F 또는 Cl, 바람직하게는 F를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 "알콕시" 또는 "알킬옥시" 기, 예컨대 폴리플루오로알콕시, 예를 들어 CF_3CH_2O , CF_3O 또는 $CF_3CF_2CH_2O$ 를 지칭한다.

[0263] "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 (OH)로 치환된, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 분자체 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. " C_1 내지 C_6 히드록시알킬" (또는 히드록시알킬)은 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 히드록시알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0264] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. "C₃ 내지 C₇ 시클로알킬" 또는 "C₃₋₇ 시클로알킬"은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇ 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 노르보르닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기, 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다.

[0265] 용어 "시클로헵테로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 헵테로알킬 기를 지칭한다. "C₃ 내지 C₇ 시클로헵테로알킬" 또는 "C₃₋₇ 시클로헵테로알킬"은 C₃, C₄, C₅, C₆ 및 C₇ 시클로헵테로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로헵테로알킬 기의 예는 옥세타닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로페라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로헵테로알킬 기, 예컨대 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르풀리닐메틸, 피리디닐메틸, 피리디질메틸, 피리미딜메틸 및 피라지닐메틸은 "시클로헵테로알킬"의 정의에 포함된다.

[0266] 본원에 사용된 용어 "아자시클릴"은 고리에 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 시클로헵테로알킬을 지칭한다. 아자시클릴 기의 예는 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르풀리닐 및 피페라지닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0267] 본원에 사용된 "카르보사이클", "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원 모노시클릭 또는 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12- 또는 13-원 폴리시클릭 (비시클릭 또는 트리시클릭 포함) 탄화수소 고리 (이들 중 임의의 것은 포화 또는 부분 불포화일 수 있음)를 의미하는 것으로 의도된다. 즉, 용어 "카르보사이클", "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비제한적으로 시클로알킬 및 시클로알케닐을 포함한다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.4.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (테칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 인다닐, 아다만틸, 및 테트라히드로나프틸 (테트랄린)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리가 또한 카르보사이클의 정의에 포함된다 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄). 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 인다닐 및 테트라히드로나프틸이다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 주목한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0268] 추가로, 본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 사용된 용어 "시클로알킬" 및 "시클로알케닐"을 포함한 "카르보시클릴"은 고리를 형성하는 총 3 내지 20개의 탄소, 바람직하게는 고리를 형성하는 3 내지 10개의 탄소 또는 3 내지 6개의 탄소를 함유하는, 1 내지 3개의 고리를 함유하는 포화 또는 부분 불포화 (1 또는 2개의 이중 결합을 함유함) 시클릭 탄화수소 기, 예를 들어 모노시클릭알킬, 비시클릭알킬 및 트리시클릭알킬을 포함하고, 이들은 아릴에 대해 기재된 바와 같은 1 또는 2개의 방향족 고리에 융합될 수 있고, 이들은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 시클로데실 및 시클로도데실, 시클로헥세닐,



[0269]

[0270] 를 포함하고, 이들 기 중 임의의 것은 1 내지 4개의 치환기, 예컨대 할로겐, 알킬, 알콕시, 히드록시, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬, 시클로알킬, 알킬아미드, 알카노일아미노, 옥소, 아실, 아릴카르보닐아미노, 닉트로, 시아노, 티올 및/또는 알킬티오 및/또는 임의의 알킬 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0271] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화 또는 부분 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸

및 인다닐이나 이에 제한되지는 않는다.

[0272]

본원에서 단독으로 또는 또 다른 기의 부분으로서 본원에 사용된 용어 "아릴"은, 예를 들어 페닐, 나프틸, 안트라세닐 및 페난트라닐을 포함한 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (비시클릭 및 트리시클릭 포함) 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)]에 기재되어 있다. 한 실시 양태에서, 용어 "아릴"은 고리 부분에 6 내지 10개의 탄소를 함유하는 모노시클릭 및 비시클릭 방향족 기를 나타낸다 (예컨대 페닐, 또는 1-나프틸 및 2-나프틸을 포함한 나프틸). 예를 들어, " C_6 또는 C_{10} 아릴" 또는 " C_{6-10} 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, "아릴", " C_6 또는 C_{10} 아릴", " C_{6-10} 아릴" 또는 "방향족 잔기"는 비치환되거나, 또는 $-OH$, $-OCH_3$, F , Cl , Br , I , $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)H$, $-N(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-SCH_3$, $-S(O)CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CO_2H$ 및 $-CO_2CH_3$ 으로부터 선택된 1 내지 5개의 기, 바람직하게는 1 내지 3개의 기로 치환될 수 있다.

[0273]

본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 포화 또는 부분 불포화이고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 모노시클릭 또는 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13- 또는 14-원 폴리시클릭 (비시클릭 및 트리시클릭 포함) 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며; 상기 정의된 헤테로시클릭 고리 중 임의의 것이 카르보시클릭 또는 아릴 (예를 들어, 벤젠) 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 즉, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 비-방향족 고리계, 예컨대 헤테로시클로알킬 및 헤테로시클로알케닐을 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, $N \rightarrow O$ 및 $S(O)p$, 여기서 p 는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4 급화될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이를 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 헤테로시클릴의 예는 비제한적으로 아제티디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 피페로닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 모르풀리닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란을 포함한다.

[0274]

본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자, 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는, 제2 고리에 각각 융합된 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이며, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에, 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.

[0275]

비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 초과인 경우에는, 이를 헤테로원자가 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내의 S 및 O 원자의 총수가 1개 이하인 것이 바람직하다. 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나 이에 제한되지는 않는다.

[0276]

가교된 고리는 또한 헤테로사이클의 정의에 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 원자 (즉, C, O, N 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자를 연결하는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자, 및 탄소-질소 기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시킨다는 것에 주목한다. 고리가 가교된 경우에, 고리에 대해 열거된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0277]

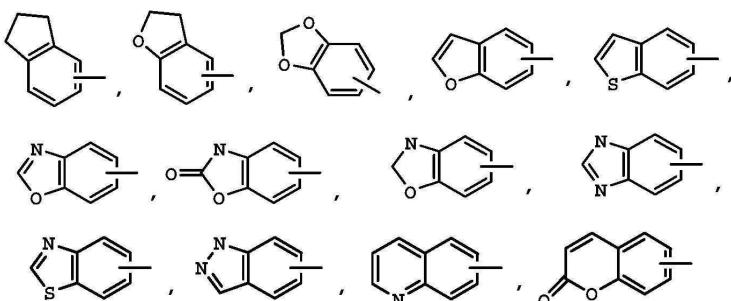
본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원, 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는

안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 (비시클릭 및 트리시클릭 포함) 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는 비제한적으로 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의된 경우에는 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, $N \rightarrow O$ 및 $S(O)p$, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).

테로아릴의 예는 아크리디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 푸라닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로페리디닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로페리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로페리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로페리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 폐난트리디닐, 폐난트롤리닐, 폐나지닐, 폐노티아지닐, 폐녹사티아닐, 폐녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로페리디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴녹살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로페리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

5- 내지 10-원 헤테로아릴의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오푸라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 쿼나졸리닐, 쿼놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐 및 피라졸로피리디닐을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 5- 내지 6-원 헤�테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

달리 나타내지 않는 한, "카르보시클릴" 또는 "헵테로시클릴"은 카르보시클릭 고리 또는 헵테로시클릭 고리에 융합된 1 내지 3개의 추가의 고리, 예컨대 아릴, 시클로알킬, 헵테로아릴 또는 시클로헵테로알킬 고리, 예를 들어

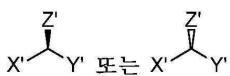


드록시, 니트로, 시아노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 헤테로아릴티오, 아릴티오알킬, 알록시아릴티오, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아릴아미노카르보닐, 알록시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 아릴술피닐, 아릴술피닐알킬, 아릴술포닐아미노 및 아릴술폰아미노카르보닐 및/또는 본원에 제시된 임의의 알킬 치환기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 기로 이용가능한 탄소 원자를 통해 임의로 치환될 수 있다.

[0283] 용어 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 중 임의의 것이 또 다른 기의 부분으로서 사용되는 경우에, 탄소 원자 및 고리원의 수는 상기 용어 자체에서 정의된 것과 동일하다. 예를 들어, 알록시, 할로알록시, 알킬아미노, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 할로알록시, 알록시알록시, 할로알킬아미노, 알록시알킬아미노, 할로알록시알킬아미노, 알킬티오 등은 각각 독립적으로 용어 "알킬"에 대해 정의된 바와 동일한 탄소 원자의 수, 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자 등을 함유한다. 유사하게, 시클로알록시, 헤테로시클릴옥시, 시클로알킬아미노, 헤테로시클릴아미노, 아르알킬아미노, 아릴아미노, 아릴옥시, 아르알킬옥시, 헤�테로아릴옥시, 헤테로아릴알킬옥시 등은 각각 독립적으로 용어 "시클로알킬", "헤테로시클릴", "아릴" 및 "헤테로아릴"에 대해 정의된 바와 동일한 고리원, 예컨대 3 내지 6-원, 4 내지 7-원, 6 내지 10-원, 5 내지 10-원, 5- 또는 6-원 등을 함유한다.

[0284] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라, 본원의 구조 화학식에 사용된 와 같이, 볼드 선을 가리키는 결합은 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시한다.

[0285] 관련 기술분야에 사용된 규정에 따라, 구조 화학식, 예컨대 에서의 파상 또는 물결 결합은 X', Y' 및 Z'가 부착된 탄소 원자의 입체생성 중심을 도시하는데 사용되고, 두 거울상이성질체를 단일 도면에서 나타내기 위해 의도된다. 즉, 예컨대 파상 결합을 갖는 구조 화학식은 각각의 거울상이성질체를 개별적으로, 예컨대



로 나타낼 뿐만 아니라 그의 라세미 혼합물을 나타낸다. 파상 또는 물결 결합이 이중 결합 (예컨대 C=C 또는 C=N) 모이어티에 부착되는 경우에, 시스- 또는 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0286] 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 모이어티가 결합되거나 또는 달리 구체적 부착 지점을 나타내지 않고 상이한 고리 원자를 통해 지정된 기재에 부착되는 경우에, 탄소 원자를 통하여든지 또는 예를 들어 3가 질소 원자를 통하여든지 모든 가능한 지점이 의도되는 것으로 본원에서 이해된다. 예를 들어, 용어 "페리딜"은 2-, 3- 또는 4-페리딜을 의미하고, 용어 "티에닐"은 2- 또는 3-티에닐을 의미하는 등이다.

[0287] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합된 원자를 나타내지 않으면서 이러한 치환기가 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 가변기의 조합은, 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능하다.

[0288] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가 허용가능하게 안정한 제약 조성물로 제제화될 수 있는 제약상 유용한 화합물을 제공하기 위해 충분히 안정한 화합물을 제공하도록 선택되어야 한다는 것을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 본 발명의 화합물을 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다.

[0289] 용어 "반대 이온"은 음으로 하전된 종, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트를 나타내는데 사용된다. 용어 "금속 이온"은 알칼리 금속 이온, 예컨대 나트륨, 칼륨 또는 리튬, 및 알칼리 토금속 이온, 예컨대 마그네슘 및 칼슘, 뿐만 아니라 아연 및 알루미늄을 지칭한다.

[0290] 본원에 언급된 용어 "치환된"은, 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 조건으로, (탄소 원자 또는 헤테로원자에 부착된) 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된 것을 의미한다. 치환기가 옥소 (즉, =O)인 경우에, 원자 상의 2개의 수소가 대체된다. 옥소 치환기는 방향족 모이어티 상에 존재하지 않는다. 고리계 (예를 들어, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭)가 카르보닐 기 또는 이중 결합으로 치환된 것으로 언급된 경우에, 카르보닐 기 또는 이중 결합이 고리의 부분인 것으로 (즉, 내부에 있는 것으로) 의도된다. 본

원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자 사이에 형성된 이중 결합(예를 들어, C=C, C=N, 또는 N=N)이다. 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 카르보시클릴 및 헤�테로시클릴에 관한 용어 "치환된"은, 각각 탄소 또는 헤테로원자에 부착된 1개 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 1개 이상의 비-수소 치환기(들)로 대체된 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 시클로헤테로알킬, 알킬렌, 아릴, 아릴알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 카르보시클릴 및 헤�테로시클릴을 의미한다.

[0291] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자(예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제(예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로의 처리에 의해 N-옥시드로 전환되어 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드(N \rightarrow O) 유도체 둘 다를 포함하는 것으로 간주된다.

[0292] 임의의 가변기가 화합물에 대한 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각각의 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0, 1, 2 또는 3개의 R 기로 치환되는 것으로 제시되는 경우에, 상기 기는 0개의 R 기로 치환되는 경우에 비치환되거나 또는 3개 이하의 R 기로 치환되고, 각각의 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다.

[0293] 또한, 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0294] 본원에 사용된 용어 "호변이성질체"는 평형 상태에서 함께 존재하고 분자 내의 원자 또는 기의 이동에 의해 용이하게 상호교환되는 화합물의 2종 이상의 이성질체 각각을 지칭한다. 예를 들어, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 1,2,3-트리아졸이 상기 정의된 바와 같은 2종의 호변이성질체 형태로 존재한다는 것을 용이하게 이해할 것이다:



1H-1,2,3-트리아졸 2H-1,2,3-트리아졸

[0295] 따라서, 본 개시내용은, 심지어 구조가 이들 중 단지 1종만을 도시하는 경우에도, 모든 가능한 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0297] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성을 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0298] 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염으로서 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 변형된 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있으며; 일반적으로, 비수성 매질, 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판을 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990)]에서 발견되며, 이의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0299] 본 발명의 화합물이, 예를 들어 적어도 1개의 염기성 중심을 갖는 경우에, 이들은 산 부가염을 형성할 수 있다. 이들은, 예를 들어 강한 무기 산, 예컨대 미네랄 산, 예를 들어 황산, 인산 또는 할로겐화수소산과 함께, 유기 카르복실산, 예컨대 1 내지 4개의 탄소 원자의 알칸카르복실산, 예를 들어 비치환되거나 또는 예를 들어 할로겐에 의한 치환된 아세트산, 예컨대 클로로아세트산, 예컨대 포화 또는 불포화 디카르복실산, 예를 들어 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 프탈산 또는 테레프탈산, 예컨대 히드록시카르복실산, 예를 들어 아스코르브산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산 또는 시트르산, 예컨대 아미노산(예를 들어, 아스파르트산 또는 글루탐산 또는 리신 또는 아르기닌), 또는 벤조산과 함께, 또는 유기 술폰산, 예컨대 비치환되거나 또는 예를 들어 할로겐에 의해 치환된 (C₁-C₄) 알킬 또는 아릴술폰산, 예를 들어 메틸- 또는 p-톨루엔-술폰산과 함께 형성된다. 목적하는 경우 추가적으로 존재하는 염기성 중심을 갖는 상응하는 산 부가염이 또한 형성될 수 있다. 적어도 1종의 산 기(예를 들어, COOH)를 갖는 본 발명의 화합물은 또한 염기와 함께 염을 형성할 수 있다. 적합한 염기와의 염은, 예를 들어 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또

는 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노, 디 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸, tert-부틸, 디에틸, 디이소프로필, 트리에틸, 트리부틸 또는 디메틸-프로필아민, 또는 모노, 디 또는 트리히드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노, 디 또는 트리에탄올아민과의 염이다. 추가로, 상응하는 내부 염이 형성될 수 있다. 제약 용도에는 부적합하지만, 예를 들어 화학식(I)의 유리 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염이 또한 포함된다.

[0300] 염기성 기를 함유하는 화학식(I)의 화합물의 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐솔레이트, 메탄솔포네이트, 포스페이트, 니트레이트 또는 아세테이트를 포함한다.

[0301] 산 기를 함유하는 화학식(I)의 화합물의 바람직한 염은 나트륨, 칼륨 및 마그네슘 염 및 제약상 허용되는 유기 아민을 포함한다.

[0302] 추가로, 본 발명의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제를 제공할 임의의 화합물이 본 발명의 범주 및 취지 내에 있는 전구약물이다. 본원에 사용된 용어 "전구약물"은 카르복실산 잔기를 기재로 하는 전구약물, 즉 "전구약물 에스테르" 및 아르기닌 모방체 모이어티를 기재로 하는 전구약물, 즉 "아르기닌 모방체의 전구약물" 둘 다를 포함한다. 가수분해는 다수의 경우에서 주로 소화 효소의 영향 하에 일어나기 때문에, 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여된다. 비경구 투여는 에스테르가 그 자체로 활성인 경우에, 또는 가수분해가 혈액 내에서 일어나는 경우에 사용될 수 있다.

[0303] 본 발명의 화합물은 신체 내에서 가수분해됨으로써 본 발명의 화합물 그 자체를 생성하는 전구약물, 즉 "전구약물 에스테르"로서의 역할을 하는 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있는 카르복시 기를 함유한다. 본 발명의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C₁ 내지 C₆ 알킬, C₁ 내지 C₆ 알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C₁₋₆ 알카노일옥시-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C₁ 내지 C₆ 알콕시카르보닐옥시-C₁ 내지 C₆ 알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 폐닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 폐니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다. "전구약물 에스테르"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 절차를 사용하여 본 발명의 화합물의 카르복실산 모이어티를 알킬 또는 아릴 알콜, 할라이드 또는 솔포네이트와 반응시킴으로써 형성될 수 있다. 추가로, 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기 문헌을 참조한다:

[0304] [Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985), and Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985)];

[0305] [Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991)];

[0306] [Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992)];

[0307] [Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988)]; 및

[0308] [Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984)].

[0309] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (1994); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, CA (1999); Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587, (2018)]에 기재되어 있다.

[0310] 본 발명은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (기호 D 또는 ²H) 및 삼중수소 (기호 T 또는 ³H)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물을 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한

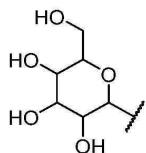
동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 잠재적인 제약 화합물이 표적 단백질 또는 수용체에 결합하는 능력을 결정함에 있어서 표준물 및 시약으로서, 또는 생체내 또는 시험관내에서 생물학적 수용체에 결합된 본 발명의 화합물을 영상화하기 위한 다양한 잠재적 용도를 갖는다.

[0311] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화에서 살아남기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물이 N-할로, S(O)₂H 또는 S(O)H 기를 함유하지 않는 것이 바람직하다.

[0312] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기에 관계 없이, 본 발명의 화합물과 1개 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 용매화물 중의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다.

"용매화물"은 용액 상 및 단리 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트 및 이소프로판올레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 일반적으로 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0313] 용어 "글리코실"은 헤미아세탈 히드록실 기를 시클릭 형태의 모노사카라이드 및 더 나아가 저급 올리고사카라이드로부터 제거함으로써 얻어지는 1가 자유 라디칼 또는 치환기 모이어티를 의미한다. 한 실시양태에서, 글리코실 기는 하기 구조를 갖는다:



[0314]

[0315] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RBF"는 등근 바닥 플라스크, "atm"은 기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "RCM"은 폐환 복분해, "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "SFC"는 초임계 유체 크로마토그래피, "MW"는 분자량, "mp"는 용점, "ee"는 거울상이성질체 과잉률, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "TLC" 또는 "t1c"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, "¹H"는 양성자, "δ"는 엘타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E" 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학적 명칭이다.

[0316]

약어

[0317] 하기 약어는 반응식, 실시예 및 본원의 다른 곳에서 사용된다:

[0318]

AcOH = 아세트산

[0319]

AIBN = 아조비스이소부티로니트릴

[0320]

BOP = (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트

[0321]

CDI = 1,1'-카르보닐디이미다졸

[0322]

Cs₂CO₃ = 탄산세슘

[0323]

DCE = 디클로로에탄

[0324]

DCM = CH₂Cl₂ = 메틸렌 클로라이드

[0325]

DDQ = 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논

[0326]

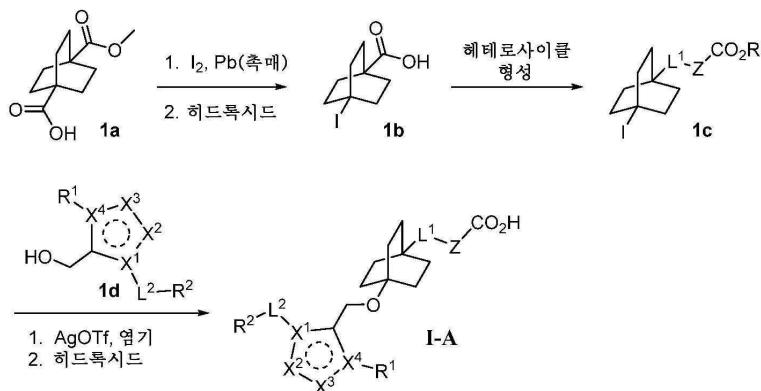
DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄 히드라이드

[0327]	DIEA = 휘니그 염기 = N,N-디이소프로필에틸아민
[0328]	DMAP = 4-디메틸아미노파리딘
[0329]	DME = 1,2-디메톡시에탄
[0330]	DMF = N,N-디메틸포름아미드
[0331]	DMP = 테스-마르틴 퍼아이오디난
[0332]	DMSO = 디메틸솔포시드
[0333]	DPPA = 디페닐포스포릴 아지드
[0334]	dppf = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0335]	EDC = 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드
[0336]	EtOAc = 에틸 아세테이트
[0337]	EtOH = 에탄올
[0338]	HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]파리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
[0339]	HBTU = N,N,N',N'-테트라메틸-0-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0340]	HCl = 염산
[0341]	HOBT = 히드록시벤조트리아졸
[0342]	H ₂ SO ₄ = 황산
[0343]	K ₂ CO ₃ = 탄산칼륨
[0344]	K ₂ HPO ₄ = 이염기성 인산칼륨
[0345]	KMnO ₄ = 과망가니즈산칼륨
[0346]	KOH = 수산화칼륨
[0347]	KOtBu = 칼륨 tert-부톡시드
[0348]	LAH = 수소화알루미늄리튬
[0349]	mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산
[0350]	MeCN = 아세토니트릴
[0351]	MeOH = 메탄올
[0352]	MgSO ₄ = 황산마그네슘
[0353]	Na ₂ CO ₃ = 탄산나트륨
[0354]	NaBH ₄ = 수소화붕소나트륨
[0355]	NaHCO ₃ = 중탄산나트륨
[0356]	NBS = N-브로모숙신이미드
[0357]	NCS = N-클로로숙신이미드
[0358]	NH ₄ Cl = 염화암모늄
[0359]	NMP = N-메틸-2-파롤리돈
[0360]	PCC = 파리디늄 클로로크로메이트

- [0361] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)
- [0362] $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 = [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 촉물
- [0363] $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ = 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
- [0364] PDC = 피리디늄 디크로메이트
- [0365] PE = 석유 에테르
- [0366] Ph_3P = 트리페닐포스핀
- [0367] PyBOP = (벤조트리아졸-1-일옥시)트리파롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0368] SiO_2 = 이산화규소
- [0369] T3P = 프로필포스폰산 무수물
- [0370] TBTU = O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트
- [0371] TEA = Et_3N = 트리에틸아민
- [0372] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0373] THF = 테트라히드로푸란
- [0374] Xantphos = 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐
- [0375] IV. 제조 방법
- [0376] 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 그에 대한 변형법을 사용하여, 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있는 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 반응은 사용되는 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 부합해야 함을 이해할 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이며, 이에 따라 대안적 방법이 사용되어야 한다. 또한, 본 분야의 임의의 합성 경로의 계획시 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택인 것으로 인식될 것이다. 본 발명의 화합물의 제조에 적용가능할 수 있는 합성 방법의 특히 유용한 일람은 문헌 [Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0377] 본 발명의 화합물은 본 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절하고 변환을 실시하기에 적합한 용매 중에서 수행된다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차를 포함한 모든 제안된 반응 조건은 해당 반응에 대한 표준 조건이 되도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되는 것으로 이해되어야 한다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자는 포고 분자의 다양한 부분 상에 존재하는 관능기가 제안된 시약 및 반응물과 상용성이어야 한다는 것을 이해한다. 주어진 부류에 속하는 화학식 (I)의 모든 화합물이 기재된 일부 방법에서 요구되는 일부 반응 조건과 상용성일 수는 없다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이며, 대안적 방법이 사용되어야 한다. 본 발명의 화합물의 제조에 적용가능할 수 있는 합성 방법의 특히 유용한 일람은 문헌 [Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989)]에서 찾아볼 수 있다.
- [0378] 일반적 반응식
- [0379] 화학식 (I), 화학식 (IIa), 화학식 (IIb)에 의해 나타내어지는 본 발명의 화합물 또는 그의 임의의 아속 또는 종은 하기 반응식 1 내지 18에 제시된 일반적 경로에 따라 제조될 수 있다.

[0380]

반응식 1



[0381]

[0382] 반응식 1은 화학식 I-A의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 L¹ = 5-원 헤테로아릴 고리이고, Z = 6-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 고리이다.

[0383]

헤테로아릴 메틸 알콜 화합물 1d는 수많은 널리 확립된 절차를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조될 수 있으며, 대표적인 예가 WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) 및 WO 2008/051942 (Navas, F. et al.)에서 발견된다.

[0384]

출발 물질 4-(메톡시카르보닐)비시클로[2.2.2] 옥탄-1-카르복실산 1a는 상업적으로 입수 가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 절차로부터 제조될 수 있다 (Kiesman W. F. et al. WO 2001/034610). 산 1a는 전형적인 훈스디커(Hunsdieker) 반응을 통해 아이오딘화될 수 있거나 (Al Hussainy, R. et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 3480-3491) 또는 대안적으로 문헌 [J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 1936-1944]에 기재된 광화학 적용 방법을 통해 아이오딘화될 수 있다 (문헌 [Kuduva, S.S., et al.]; 브리지헤드 큐반의 광화학적 아이오딘화 참조). 후속적으로 알칼리 히드록시드 염기에 의한 메틸 에스테르의 가수분해는 산 1b를 제공할 수 있다.

[0385]

헤테로사이클 형성 (L¹). 화합물 1b의 카르복실산 모이어티는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 확립된 방법을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 헤�테로사이클 (L¹)로 전환될 수 있다:

[0386]

L¹ = 1,2,4-옥사디아졸 (Z = 3-아릴 또는 3-헤테로아릴) (L¹은 1,2,4-옥사디아졸의 5-위치에서 비시클로[2.2.2]옥탄 고리에 부착됨). 산 1b는 실온에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 틀루엔, THF, 1,4-디옥산) 중 통상의 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 CDI, BOP, EDC)을 사용하여 다양한 아릴 (또는 헤�테로아릴) 아미드 옥심과 커플링될 수 있다. 생성된 비-시클릭 중간체는 후속적으로 승온 (60°C 내지 110°C)에서 1,2,4-옥사디아졸로 고리화될 수 있다. 아미드 옥심은 상응하는 아릴 (또는 헤�테로아릴) 니트릴로부터 히드록실아민과의 반응에 의해 합성될 수 있다 (문헌 [Hirawat, S., et al. WO 2006/110483]; 아미드 옥심의 제조에 대한 일반적 절차 참조).

[0387]

L¹ = 1,3,4-옥사디아졸 (Z = 5-아릴 또는 5-헤테로아릴) 또는 L¹ = 1,3,4-티아디아졸 (Z = 5-아릴 또는 5-헤테로아릴) (L¹은 1,3,4-옥사(티아)디아졸의 2-위치에서 비시클로[2.2.2]옥탄 고리에 부착됨). 산 1b는 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DMF, MeCN) 중 전형적인 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 EDC, PyBOP, T3P)을 사용하여 메틸 3-(히드라진카르보닐)벤조에이트 (Bradner, J.E., et al. WO 2014/071247)와 커플링될 수 있다. 이어서 비-시클릭 히드라지드 중간체는 각각 4-틀루엔솔폰산 (Stabile, P. et al. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4801-4805) 또는 오황화인 (Yoshida, S., et al. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 1252-1260)을 사용하여 1,3,4-옥사디아졸 또는 1,3,4-티아디아졸로 고리화될 수 있다.

[0388]

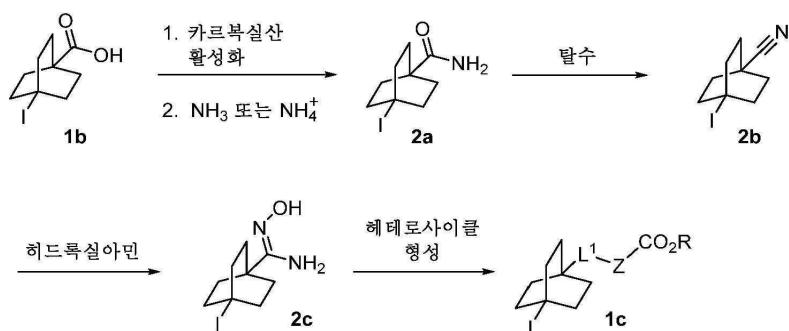
L¹ = 옥사졸 또는 티아졸 (Z = 2-아릴 또는 2-헤�ete로아릴) (L¹은 옥사졸 또는 티아졸의 4-위치에서 비시클로[2.2.2]옥탄 고리에 부착됨). 산 1b는 -30°C 내지 25°C 범위의 온도에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DCM, THF) 중 임의의 수의 시약 (예를 들어 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 아실화를 위해 활성화될 수 있다. 활성화된 산 중간체는 -5°C 내지 5°C 범위의 온도

에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 디에틸 에테르, THF, DCM) 중 트리메틸실릴디아조메탄과 반응할 수 있다. 생성된 디아조케톤은 산성 조건 (HCl) 하에 가수분해되어 2-클로로에타논 중간체를 생성할 수 있다. 옥사졸 또는 티아졸로의 고리화는 승온 (175°C, 밀봉됨)에서 에테르성 용매 (1,4-디옥산) 중 2-클로로에타논 모이어티와 아릴 또는 헤테로아릴 1급 카르복스아미드 (또는 티오카르복스아미드, 각각)의 후속 반응에 의해 달성될 수 있다.

[0389] $L^1 = 1H\text{-이미다졸}$ ($Z = 2\text{-아릴}$ 또는 2-헤테로아릴) (L^1 은 $1H\text{-이미다졸}$ 의 4-위치에서 비시클로[2.2.2]옥탄 고리에 부착됨). $1H\text{-이미다졸}$ 로의 고리화는 아릴 또는 헤�테로아릴 아미딘과 $L^1 = 옥사졸$ 또는 티아졸의 합성 (상기)에 대해 기재된 2-클로로에타논 중간체의 반응에 의해 달성될 수 있다. 커플링 반응은 승온 (60°C 내지 105°C)에서 에테르성 용매 (예를 들어 THF, 1,4-디옥산) 중 수행될 수 있다. 아릴 또는 헤�테로아릴 아미딘은 수많은 보고된 방법 중 어느 하나를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있다. 하나의 이러한 방법은 상응하는 아릴 또는 헤�테로아릴 니트릴과 암모니아의 반응에 의한 것이다 (암모니아의 존재 하에 니트릴과 암모늄 염의 반응에 의한 아미딘 염의 제조, 문헌 [Schaefer, F.C. et al. J. Org. Chem. 1962, 27, 1255-1258]).

[0390] 아이오다이드 1c는 은 트리플레이트 및 염기 (예를 들어 피리딘, 2,6-루티덴, 2,6-디-tert-부틸피리딘)의 존재 하에 알콜 1d로 대체될 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($R = Me, Et$ 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-A의 화합물을 제공할 수 있다.

반응식 2

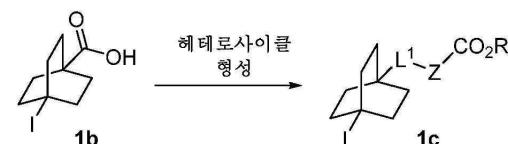


[0392]

[0393] 반응식 2는 화합물 1c (반응식 1 참조)의 대안적 합성을 기재하며, 여기서 $L^1 = 1,2,4\text{-옥사디아졸}$ 이고, $Z = 5\text{-아릴}$ 또는 5-헤테로아릴 이고, L^1 은 $1,2,4\text{-옥사디아졸}$ 의 3-위치에서 비시클로[2.2.2]옥탄 고리에 부착된다.

[0394] 산 1b는 -30°C 내지 0°C 범위의 온도에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DCM, THF) 중 임의의 수의 시약 (예를 들어 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 메틸 또는 에틸클로로포르메이트)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 아실화를 위해 활성화될 수 있다. 활성화된 산 중간체는 암모니아 또는 암모늄 (예를 들어 $NH_3(g)$, NH_4Cl)과 반응하여 1급 아미드 2a를 생성할 수 있다. 아미드 2a는 탈수제 (예를 들어 옥시염화인, 오산화인, 트리플루오로아세트산 무수물)를 사용하여 니트릴 2b로 전환될 수 있다. 니트릴 2b는 히드록실아민을 사용하여 아미드 옥심 2c로 전환될 수 있고 (문헌 [Hirawat, S., et al. WO 2006/110483]; 니트릴의 아미드 옥심으로의 전환에 대한 일반적 절차 참조), 이어서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 톨루엔, THF, 1,4-디옥산) 중 전형적인 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 CDI, BOP, EDC)을 사용하여 다양한 아릴 또는 헤테로아릴 산과 커플링될 수 있다. 고리화는 승온 (60°C 내지 100°C)에서 수행되어 화합물 1c를 형성할 수 있다. 반응식 1에 기재된 방법을 사용하여 1c를 화학식 I-A의 화합물로 전환시킬 수 있다.

반응식 3

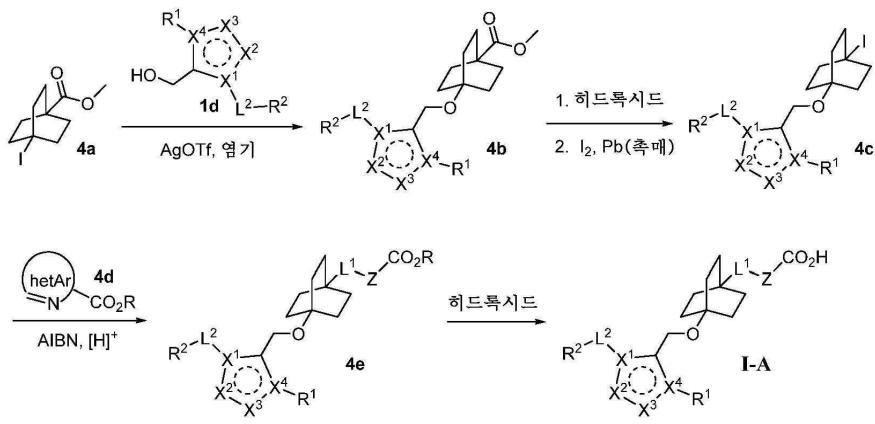


[0396]

- [0397] 반응식 4는 화합물 1c (반응식 1)의 대안적 합성을 기재하며, 여기서 L^1 = 공유 결합이고, Z = 5- 내지 10-원 헤테로아릴 고리이고, Z는 헤�테로아릴의 2-위치에서 비시클로[2.2.2]옥탄 고리에 부착된다.
- [0398] 헤테로사이클 형성. 화합물 1b의 카르복실산 모이어티는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 수많은 공지되고 널리 확립된 방법을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 헤�테로사이클로 전환될 수 있다:
- [0399] 벤조티아졸. 방법 A: 산 1b는 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DCE, THF) 중 통상의 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 BOP, T3P, EDC)을 사용하여 치환된 2-아미노벤젠티올 (일반적으로 문헌 [Chedekel, M.R., et al. Synth. Commun. 1980, 10, 167-173]; 다양한 2-아미노벤젠티올의 합성 참조)과 커플링될 수 있다. 커플링 반응은 승온 (60°C 내지 80°C)에서 수행되어 고리화된 벤조티아졸의 계내 형성을 달성할 수 있다.
- [0400] 방법 B: 대안적으로, 산 1b는 전형적인 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 T3P, BOP)을 사용하여, 또는 임의의 수의 통상의 시약 (예를 들어 옥살릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드, 옥시염화인)을 사용하여 산 1b를 아실화를 위해 활성화시킴으로써 치환된 2-클로로아닐린 (광범위한 상업적 이용가능성)과 커플링될 수 있다. 생성된 카르복스아미드는 승온 (120°C)에서 라웨슨 시약으로 처리되어 카르복스아미드의 티오카르복스아미드로의 전환을 유발할 수 있다. 벤조티아졸로의 고리화는 승온 (130°C)에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DMF, NMP) 중 수소화나트륨으로의 처리에 의해 달성될 수 있다.
- [0401] 벤족사졸. 산 1b는 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DMF, THF) 중 통상의 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 BOP, EDC)을 사용하여 치환된 2-아미노페놀 (광범위한 상업적 이용가능성)과 커플링될 수 있다. 고리화는 촉매량의 산 (p-톨루엔솔폰산)의 존재 하에 승온 (115°C)에서 달성될 수 있다.
- [0402] 1H-벤즈이미다졸. 산 1b는 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DMF, NMP) 중 통상의 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 TBTU, T3P, PyBOP)을 사용하여 에틸 3,4-디아미노벤조에이트와 커플링된 다음, 승온 (115°C)에서 산성 조건 (순수한 AcOH) 하에 벤즈이미다졸로 고리화될 수 있다.
- [0403] 퀴나졸린. 산 1b는 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 MeCN, THF) 중 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 HBTU, EDC, PyBOP)을 사용하여 4-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트 디히드로클로라이드 (Pascal, R. et al. Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761)와 커플링될 수 있다. 고리화는 승온 (115°C)에서 산성 조건 (순수한 AcOH) 하에 달성될 수 있다. 생성된 디히드로퀴나졸린 중간체는 산화제, 예컨대 DDQ를 사용하여 퀴나졸린으로 산화될 수 있다.
- [0404] 티아졸. 산 1b는 -30°C 내지 0°C 범위의 온도에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 THF, 톨루엔) 중 임의의 수의 시약 (예를 들어 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 메틸 또는 에틸클로로포르메이트)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 아실화를 위해 활성화될 수 있다. 활성화된 산 중간체는 암모니아 또는 암모늄 (예를 들어 $\text{NH}_3(g)$, NH_4Cl)과 반응하여 1급 아미드를 생성할 수 있고, 이는 승온 (60°C 내지 120°C)에서 라웨슨 시약으로 처리되어 카르복스아미드의 티오카르복스아미드로의 전환을 유발할 수 있다. 이어서 티오카르복스아미드는 승온 (60°C 내지 100°C)에서 다양한 친전자체 (예를 들어 3-브로모-2-옥소프로판, 에틸 2-클로로아세토아세테이트)와의 반응에 의해 티아졸로 고리화될 수 있다.
- [0405] 화합물 1c는 반응식 1에 기재된 방법을 사용하여 화합물 1d와 반응하여 화학식 I-A의 화합물을 제공할 수 있다.

[0406]

반응식 4



[0407]

[0408]

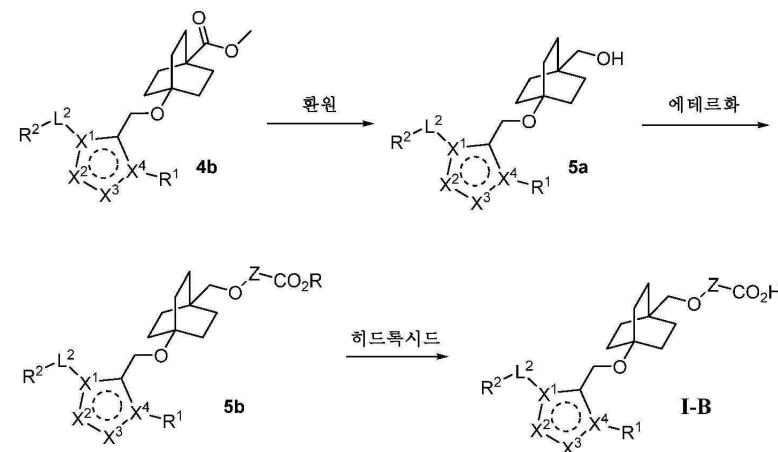
반응식 4는 화학식 I-A의 화합물 (화학식 I의 하위세트)을 수득하기 위한 대안적 합성 경로를 기재하며, 여기서 L^1 = 공유 결합이고, $\text{Z} = 9-$ 내지 10-원 혼테로아릴 고리이다.

[0409]

화합물 4a는 반응식 1에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다. 예를 들어 피리딘, 2,6-루티렌, 2,6-디-tert-부틸피리딘의 존재 하에 아이오다이드 화합물 4a의 알콜 1d로의 대체는 화합물 4b를 제공할 수 있다. 에스테르 4b는 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하여 가수분해될 수 있고, 생성된 산은 반응식 1에 기재된 방법에 의해 아이오도 화합물 4c로 전환될 수 있다. 문헌 [Togo, H. et al. ("Radical alkylation of heteroaromatic bases with polysilane compounds." Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 67, 2522-2527)]에 기재된 방법을 적용하면, 화합물 4c는 라디칼 개시제 (AIBN)의 존재 하에 질소-함유 혼테로방향족 화합물 4d (예를 들어 치환된 피리딘, 퀴놀린, 1,5-나프ти리딘 등) 상으로의 라디칼 치환을 겪어 화합물 4e를 제공할 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($\text{R} = \text{Me}$, Et 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-A의 화합물을 제공할 수 있다.

[0410]

반응식 5



[0411]

[0412]

반응식 7은 화학식 I-B의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 $\text{Z} = 6-$ 내지 10-원-아릴 또는 5- 내지 10-원 혼테로아릴 고리이다.

[0413]

카르복실산 에스테르 4b는 통상의 환원제 (예를 들어 LAH , DIBAL-H , NaBH_4)를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 알콜 5a로 용이하게 전환될 수 있다. 이러한 변환을 위한 전형적인 용매는 염소화 또는 에테르 성 용매 (예를 들어 DCM , 에테르, THF , 1,4-디옥산)를 포함하고, 온도는 -78°C 내지 100°C 로 달라질 수 있다.

[0414]

에테르화. 알콜 5a로부터, 에테르 결합을 형성하여 화학식 I-B의 화합물을 유도하기 위한 많은 접근법이 존재하며, 이는 하기 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0415]

SNAr 반응. 알콜 5a는 2-할로겐 치환된 피리딘 (또는 다른 질소 함유 혼테로사이클)과의 SNAr 반응을 겪을 수

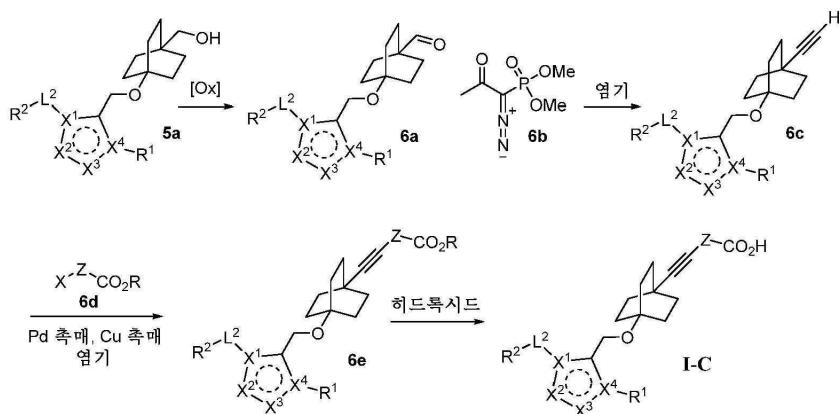
있다. 이러한 변환은 전형적으로 염기, 예컨대 카르보네이트, 아민, 히드라이드, 실라지드, 알콕시드 및 알킬리튬을 사용하는 염기성 조건 하에 수행된다. 비양성자성 용매, 예컨대 염소화 또는 에테르성 용매 (예를 들어 DCM, THF, 1,4-디옥산)가 사용되고, 온도는 -78°C 내지 120°C로 달라질 수 있다.

[0416] SN_2 반응. 추가적으로, 알콜 5a는 할라이드로 전환될 수 있다. 할로겐화에 사용되는 전형적인 시약은 $\text{PPh}_3/\text{사브로민화탄소}$, 브로민, 삼브로민화인, 삼염화인 및 메탄술포닐 클로라이드를 포함한다. 비양성자성 염소화 또는 에테르성 용매 (예를 들어 DCM, 사염화탄소, THF)가 통상적으로 사용되고, 온도는 0°C 내지 100°C로 달라질 수 있다. 할라이드는 SNAr 반응에 대해 상기 기재된 바와 같은 유사한 염기성 조건 하에 SN_2 반응을 통해 다양한 폐놀과 반응할 수 있다.

[0417] 미츠노부 반응. 에테르 결합을 구축하는 대안적 방법은 알콜 5a를 다양한 폐놀과 미츠노부 반응에 의해 반응시키는 것이다 ("The Mitsunobu reaction in the 21st century." Fletcher, S. Org. Chem. Front. 2015, 2, 739-752).

[0418] 마지막으로, 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 화합물 5b의 에스테르 R ($R = \text{Me}$, Et 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-B의 화합물을 제공할 수 있다.

[0419] 반응식 6

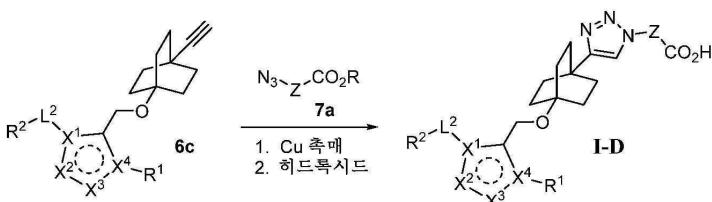


[0420]

[0421] 반응식 6은 화학식 I-C의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 $Z = 6-$ 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 고리이다.

[0422] 화합물 5a (반응식 5)는 전형적인 산화 조건 (예를 들어 데스-마르틴 페아이오디난, 스원 산화, PDC 또는 PCC)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 알데하이드 6a로 산화될 수 있다. 알데하이드 6a는 염기성 조건 (예를 들어 K_2CO_3 , KOtBu) 하에 디메틸 1-디아조-2-옥소프로필포스포네이트 6b와 반응하여 알킨 6c를 생성할 수 있다 (문헌 [Seyferth, D., et al. J. Org. Chem. 1971, 36, 1379-1386]; 세이퍼스-길버트 동족체화 참조). 알킨 6c는 전형적인 소노가시라 조건 (Sonogashira, K. J. Organomet. Chem. 2002, 653, 46-49) 하에 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드 6d ($X = \text{Cl}$, Br , I)와 커플링되어 화합물 6e를 생성할 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($R = \text{Me}$, Et 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-C의 화합물을 생성할 수 있다.

[0423] 반응식 7



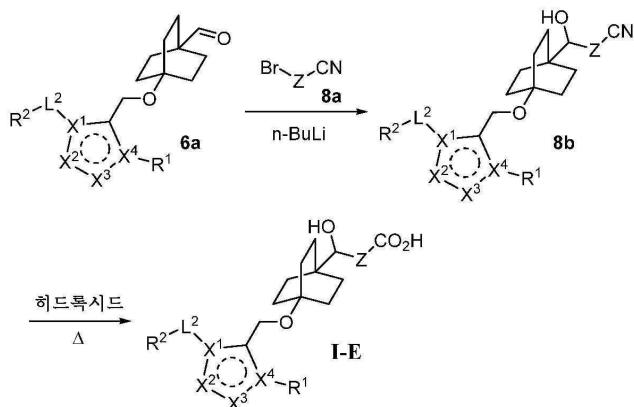
[0424]

[0425] 반응식 9는 화학식 I-D의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 $Z = 6-$ 원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 고리이다.

[0426] 화합물 6c (반응식 6)는 구리 촉매 (예를 들어 구리 (I) 아이오다이드, 구리 (II) 슬페이트 펜타히드레이트)의

존재 하에 "클릭" 화학을 통해 다양한 아릴 또는 헤테로아릴 아지드 7a와 반응하여 ("Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions." Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Angew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, 2004-2021), 1H-1,2,3 트리아졸을 생성할 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R (R = Me, Et 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-D의 화합물을 제공할 수 있다.

[0427] 반응식 8



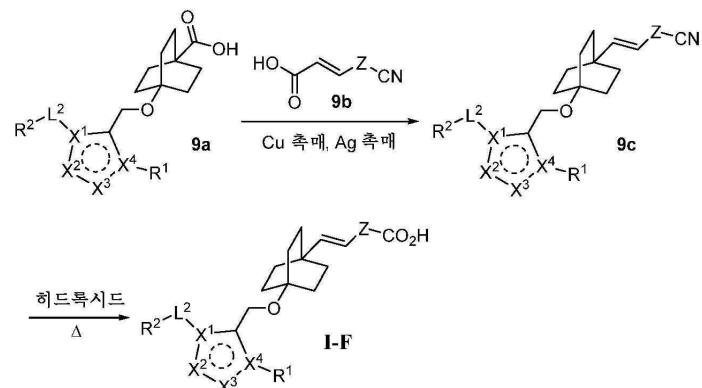
[0428]

[0429] 반응식 8은 화학식 I-E의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 Z = 6-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 고리이다.

[0430]

화합물 8a의 리튬-할로젠 교환은 저온 (0°C 내지 -78°C)에서 에테르성 용매 (예를 들어 에테르, THF, 1,4-디옥산) 중 알킬리튬 시약 (예를 들어 n-부틸리튬, t-부틸리튬)을 사용하여 달성될 수 있다. 생성된 아릴리튬 종은 알데히드 6a와 반응하여 중간체 8b를 제공할 수 있다. 니트릴 8b는 승온 (60°C 내지 100°C)에서 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하여 가수분해되어 화학식 I-E의 화합물을 제공할 수 있다.

[0431] 반응식 9



[0432]

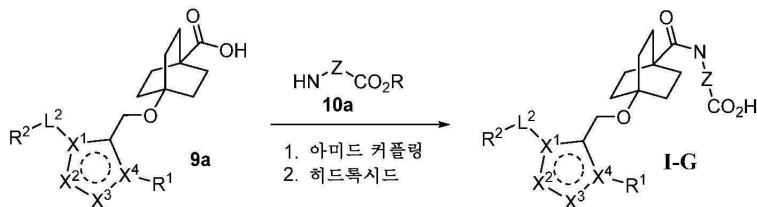
[0433] 반응식 9는 화학식 I-F의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 Z = 6-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴 고리이다.

[0434]

산 9a는 에스테르 4b (반응식 4)의 가수분해에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 문헌 [Mai, W.-P., et al. ("Cu/Ag-catalyzed double decarboxylative cross-coupling reaction between cinnamic acids and aliphatic acids in aqueous solution." RSC Advances, 2013, 3, 19264-19267)]에 기재된 방법을 적용하면, 산 9a는 트랜스-아릴 (또는 헤테로아릴) 아크릴산 9b와 반응하여 화합물 9c를 제공할 수 있다. 니트릴 9c는 승온 (60°C 내지 100°C)에서 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하여 가수분해되어 화학식 I-F의 화합물을 제공할 수 있다.

[0435]

반응식 10



[0436]

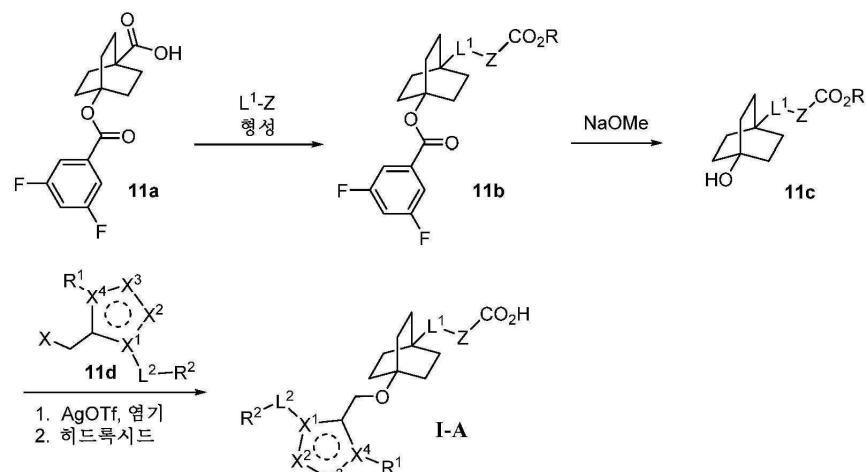
반응식 10은 화학식 I-G의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 $-C(=O)-N-Z-$ 연결은 2급 또는 3급 아미드를 포함할 수 있다.

[0437]

산 9a는 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DCM, THF, DMF)의 존재 하에 촉매 (예를 들어 DMAP, HOBT)를 사용하거나 또는 사용하지 않으면서 통상의 아미드 결합 커플링 시약 (예를 들어 EDC, PyBOP, CDI)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 1급 또는 2급 아민 10a와 반응할 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($R = Me, Et$ 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-G의 화합물을 제공할 수 있다.

[0438]

반응식 11



[0439]

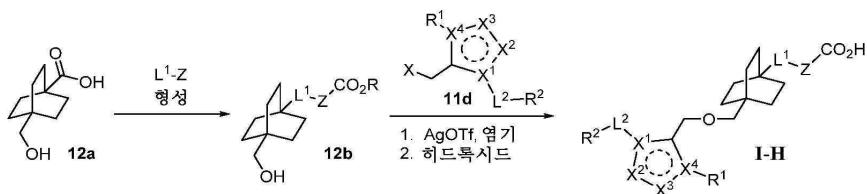
반응식 11은 화학식 I-A의 화합물 (화학식 I의 하위세트)에 대한 대안적 합성 접근법을 기재한다.

[0440]

출발 물질 4-((3,5-디플루오로벤조일)옥시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 11a는 WO 2014/159802 (Shi, Y. et al.)에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다. 산 11a로부터, L^1-Z 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성될 수 있다. 소듐 메톡시드를 사용하여 에스테르 R ($R = Me, Et$ 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 존재 하에 3,5-디플루오로벤조에이트 에스테르 화합물 11b를 선택적으로 절단함으로써 화합물 11c를 제공할 수 있다. 헤테로아릴 메틸 할라이드 11d ($X = Cl, Br, I$)는 수많은 널리 확립된 절차를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조될 수 있으며, 대표적인 예가 WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) 및 WO 2008/051942 (Navas, F. et al.)에서 발견된다. WO 2014/159802 (Shi, Y. et al.)에 기재된 일반적 절차를 사용하여, 알콜 11c는 은 트리플레이트 및 염기 (예를 들어 피리딘, 2,6-루티덴, 2,6-디-tert-부틸피리딘)의 존재 하에 할라이드 11d로 알킬화될 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($R = Me, Et$ 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-A의 화합물을 제공할 수 있다.

[0443]

반응식 12



[0444]

[0445]

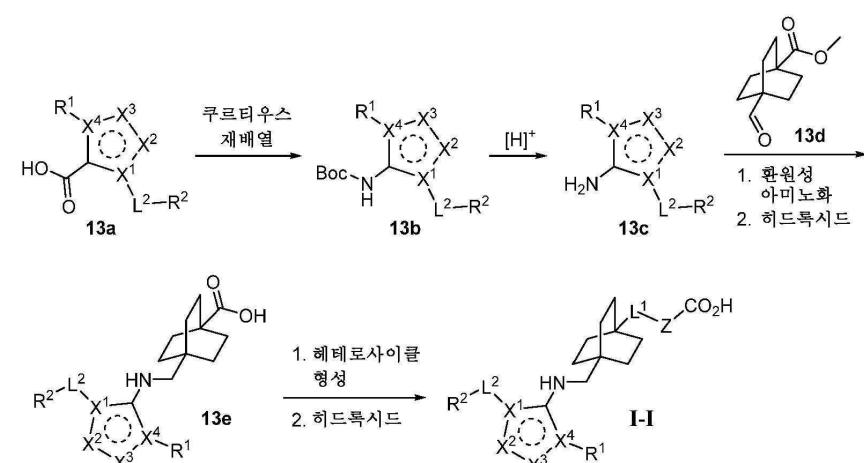
반응식 6은 화학식 I-H의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재한다.

[0446]

출발 물질 4-(히드록시메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 12a는 WO 2001/034610 (Kiesman W. F. et al.)에 기재된 절차에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 제조될 수 있다. 산 12a로부터, L^1-Z 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성될 수 있다. 생성된 알콜 12b는 반응식 11에 기재된 방법에 의해 할라이드 11d와 반응하여 화학식 I-H의 화합물을 제공할 수 있다.

[0447]

반응식 13



[0448]

반응식 13은 화학식 I-I의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재한다.

[0449]

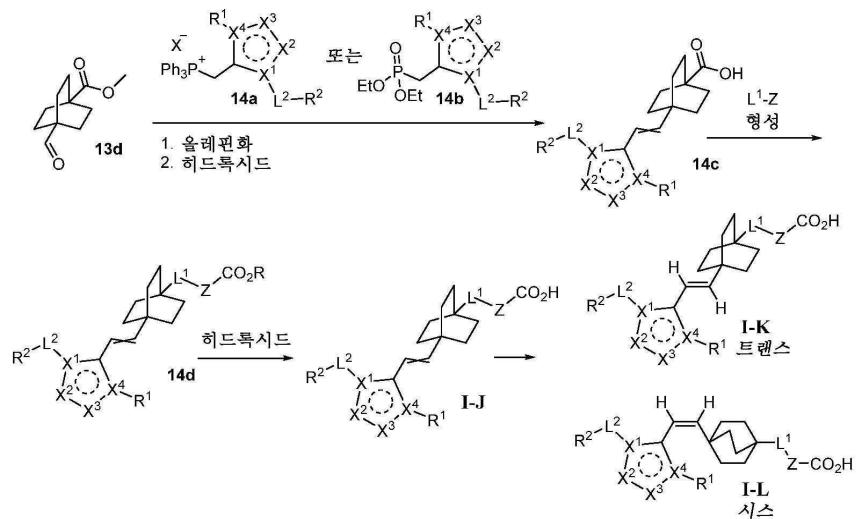
4-히드록시-1-아미노-4-((tert-부틸)카르복실레이트) 13a는 수많은 널리 확립된 절차를 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조될 수 있으며, 대표적인 예가 WO 2012/087519 (Tully, D.C., et al.), WO 2009/012125 (Genin, M.J., et al.) 및 WO 2008/051942 (Navas, F. et al.)에서 발견된다. 알데히드 13d는 US 2015/0133428 (Velaparthi, U. et al.)에 기재된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0450]

산 13a는 승온 (85°C)에서 t-부탄올의 존재 하에 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA) ("New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis." Shioiri, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205)와 반응하여 tert-부틸 카르바메이트 화합물 13b를 생성할 수 있다. 산성 조건 (예를 들어 TFA, HCl) 하의 탈보호는 아민 13c를 제공할 수 있다. 아민 13c는 0°C 내지 80°C 로 온도에서 극성 양성자성 용매 (예를 들어 MeOH, EtOH) 및 환원제 (예를 들어 소듐 시아노보로히드라이드, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드)의 존재 하에 알데히드 13d에 의해 환원성 아미노화를 겪을 수 있다. 후속적으로 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 메틸 에스테르의 가수분해는 산 13e를 제공할 수 있다. 산 13e로부터, L^1-Z 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성될 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($R = \text{Me}, \text{Et}$ 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-I의 화합물을 제공할 수 있다.

[0452]

반응식 14



[0453]

[0454]

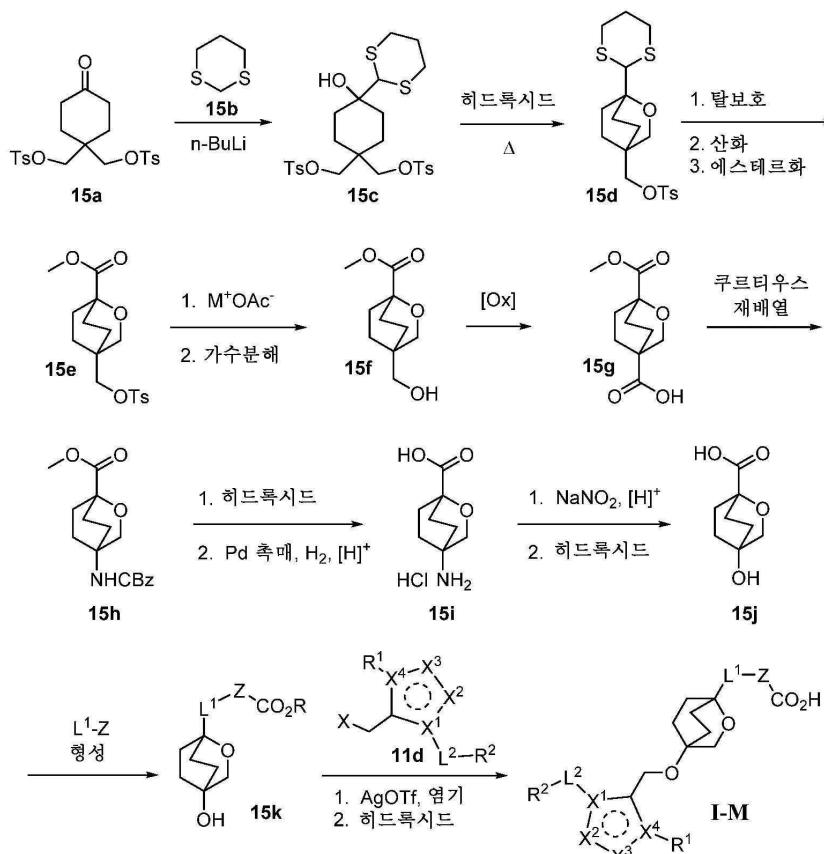
반응식 14는 화학식 I-J, I-K 및 I-L의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재한다.

[0455]

포스포늄 염 14a는 PCT 국제 출원 2010/127975 (Jakob-Roetne, R. et al.)에 기재된 방법에 의해 헤테로아릴 메틸 할라이드 11d (반응식 11)로부터 제조될 수 있다. 포스포네이트 에스테르 14b는 승온 (100°C 내지 160°C)에서 11d와 트리에틸포스파이트의 반응에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 알데히드 13d는 -78°C 내지 60°C 의 온도에서 에테르성 용매 (예를 들어 THF, 1,4-디옥산) 중 염기 (예를 들어 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, KOtBu, 수소화나트륨)의 존재 하에 포스포늄 염 14a 또는 포스포네이트 14b를 사용하여 올레핀화될 수 있다. 히드록시드 염기를 사용하는 메틸 에스테르의 가수분해는 산 14c를 제공할 수 있다. 산 14c로부터, $\text{L}^1\text{-}Z$ 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성되어 화합물 14d를 제공할 수 있다. 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 에스테르 R ($R = \text{Me}$, Et 또는 다른 적합한 알킬 치환기)의 가수분해는 화학식 I-J의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I-J의 화합물은 통상의 정제 방법 (예를 들어 실리카 겔 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피, 역상 정제용 HPLC)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 트랜스 및 시스 이성질체로 분리됨으로써 각각 화학식 I-K 및 I-L의 화합물을 제공할 수 있다.

[0456]

반응식 15



[0457]

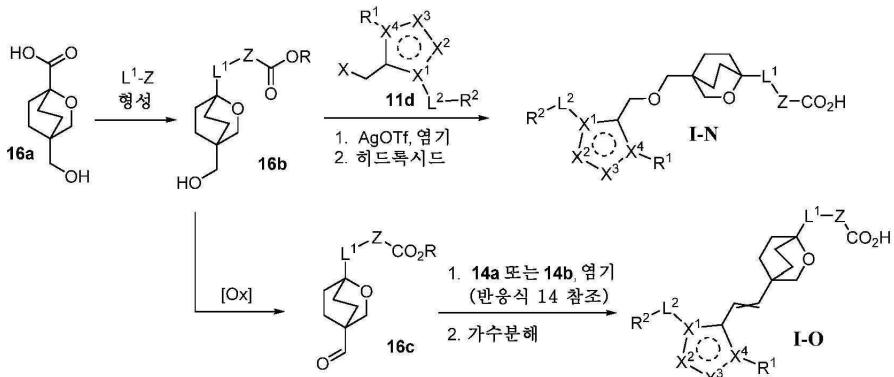
반응식 15는 화학식 I-M의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재한다.

[0458]

화합물 15a는 문헌 [Singh, S. B. et al. (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614)]에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다. 화합물 15b는 -78°C 내지 0°C로 달라지는 온도에서 에테르성 용매 (예를 들어 THF, 1,4-디옥산) 중 알킬리튬 시약 (예를 들어 n-부틸리튬, t-부틸리튬)을 사용하여 탈양성자화될 수 있다. 생성된 알킬리튬 종은 케톤 15a와 반응하여 중간체 15c를 형성할 수 있다. 토실레이트 15c의 분자내 고리화는 승온 (70°C)에서 전형적인 알칼리 히드록시드 염기의 존재 하에 달성되어 옥소비시클로[2.2.2]옥탄 고리 화합물 15d를 형성할 수 있다. 티오아세탈 탈보호가 임의의 수의 시약 (예를 들어 NCS, Hg(ClO₄)₂, DDQ)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달성되어 알데히드를 제공할 수 있으며, 이는 전형적인 산화제 (아염소산나트륨, PCC 또는 PDC, KMnO₄)의 사용에 의해 산으로 산화될 수 있다. 산은 후속적으로 알킬 아이오다이드 (예를 들어 아이오도메탄)와의 반응에 의해 에스테르화되어 화합물 15e를 제공할 수 있다. 토실레이트 15e는 승온 (120°C)에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DMF, NMP) 중 통상의 아세테이트 염 (예를 들어 아세트산세슘, 아세트산칼륨)으로 대체되어 화합물 15f를 제공할 수 있다. 후속적으로 산성 조건 (HCl) 하의 아세테이트 에스테르 15f의 가수분해, 이어서 통상적인 산화 조건 (예를 들어 PCC 또는 PDC, 스원 산화 조건)을 사용하는 생성된 알콜의 산화는 산 15g를 제공할 수 있다. 산 15g는 10°C 내지 120°C로 달라지는 온도에서 벤질 알콜의 존재 하에 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA) ("New convenient reagent for a modified Curtius reaction and for peptide synthesis." Shioiri, T. et al. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 6203-6205)와 반응하여 벤질 카르바메이트 화합물 15h를 생성할 수 있다. 통상의 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 메틸 에스테르의 가수분해, 이어서 팔라듐 촉매 (탄소 상 팔라듐)의 존재 하의 벤질카르바메이트의 수소화는 아민 15i를 제공할 수 있다. 아질산나트륨을 사용하는 아민의 디아조화, 이어서 알칼리 히드록시드 염기에 의한 디아조늄 종의 가수분해는 화합물 15j를 제공할 수 있다. 산 15j로부터, L¹-Z 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성되어 화합물 15k를 제공할 수 있다. 생성된 알콜 15k는 반응식 11에 기재된 방법에 의해 할라이드 11d와 반응하여 화학식 I-M의 화합물을 제공할 수 있다.

[0460]

반응식 16



[0461]

[0462]

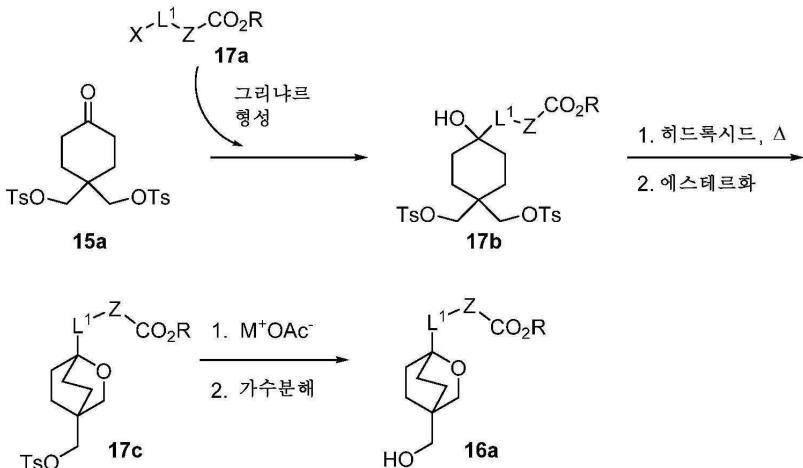
반응식 16은 화학식 I-N 및 I-O의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재한다.

[0463]

화합물 16a는 전형적인 알칼리 히드록시드 염기를 사용하는 화합물 15f (반응식 15)의 에스테르 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 산 16a로부터, L^1-Z 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성될 수 있다. 알콜 16b는 반응식 11에 기재된 방법을 사용하여 할라이드 11d와 반응함으로써 화학식 I-N의 화합물을 제공할 수 있다. 대안적으로, 화합물 16b는 반응식 6에 기재된 방법을 사용하여 알데히드 16c로 산화될 수 있다. 알데히드 16b는 반응식 14에 기재된 방법을 사용하여 14a 또는 14b와 반응함으로써 화학식 I-O의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 I-O의 화합물은 통상의 정제 방법 (예를 들어 실리카 젤 상의 플래쉬 칼럼 크로마토그래피, 역상 정제용 HPLC)을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 트랜스 및 시스 이성질체로 분리될 수 있다.

[0464]

반응식 17



[0465]

[0466]

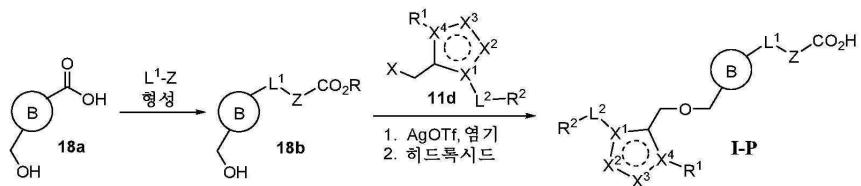
반응식 17은 화합물 16a의 대안적 합성을 기재하며, 여기서 L^1 = 공유 결합이고, Z = 6- 내지 10-원 아릴 고리이다.

[0467]

아릴 할라이드 17a ($X = Cl, Br, I$)는 수많은 공지되고 널리 확립된 방법을 사용하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 그리냐르 시약으로 전환될 수 있다 ("The Grignard reagent: Preparation, structure, and some reactions." Orchin, M. J. Chem. Educ., 1989, 66, 586). 생성된 그리냐르 시약은 $-78^\circ C$ 내지 $25^\circ C$ 의 온도에서 에테르성 용매 (예를 들어 에테르, THF, 1,4-디옥산) 중 케톤 15a와 반응하여 17b를 제공할 수 있다. 중간체 17b는 승온 ($70^\circ C$)에서 전형적인 알칼리 히드록시드 염기의 존재 하에 고리화되고, 후속적으로 알킬 아이오다이드 (예를 들어 아이오도메탄, 아이오도에탄)로 재-에스테르화되어 옥소비시클로[2.2.2]옥탄 고리 화합물 17c를 형성할 수 있다. 토실레이트 17c는 승온 ($120^\circ C$)에서 극성 비양성자성 용매 (예를 들어 DMF, NMP) 중 통상의 아세테이트 염 (예를 들어 아세트산세슘, 아세트산칼륨)으로 대체될 수 있다. 생성된 아세테이트는 소듐 메톡시드로 가수분해되어 알콜 16a를 제공할 수 있다. 반응식 16에 기재된 방법을 사용하여 16a를 화학식 I-N 및 I-O의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0468]

반응식 18



[0469]

[0470] 반응식 18은 화학식 I-P의 화합물 (화학식 I의 하위세트)의 합성을 기재하며, 여기서 B = 비시클로[1.1.1]펜탄 또는 1,4-치환된 큐반이다.

[0471]

산 18a는 메틸 에스테르 전구체의 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 이를 메틸 에스테르 전구체는 상업적으로 입수 가능하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지된 방법을 사용하여 수득될 수 있다: 메틸 3-(히드록시메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트 (Goh, Y. L. et al. ACS Med. Chem. Lett. 2017, 8, 516-520); 또는 메틸 (1r,2R,3R,4s,5s,6S,7S,8r)-4-(히드록시메틸)큐반-1-카르복실레이트 (Curry, K. et al. WO 99/54280). 산 18a로부터, L¹-Z 형성이 반응식 1 내지 10에 기재된 방법에 따라 달성될 수 있다. 생성된 알콜 18b는 반응식 11에 기재된 방법에 의해 할라이드 11d와 반응하여 화학식 I-P의 화합물을 제공할 수 있다.

[0472]

실시예

[0473]

하기 실시예는 예시로서, 본 발명의 부분적 범주 및 특정한 실시양태로서 제공되며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 달리 나타내지 않는 한 약어 및 화학적 기호는 그의 통상적 및 관습적 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화되었거나 또는 그를 사용하여 제조될 수 있다.

[0474]

적절한 경우에, 반응을 건조 질소 (또는 아르곤)의 분위기 하에 수행하였다. 무수 반응의 경우, EM으로부터의 드리솔브(DRISOLV)® 용매를 사용하였다. 다른 반응의 경우, 시약 등급 또는 HPLC 등급 용매를 이용하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 상업적으로 입수한 시약은 제공받은 대로 사용하였다.

[0475]

NMR (핵 자기 공명) 스펙트럼은 전형적으로 나타낸 용매 중에서 브루커 또는 JEOL 400 MHz 및 500 MHz 기기로 수득하였다. 모든 화학적 이동은 내부 표준으로서 용매 공명을 사용하여 테트라메틸실란으로부터의 ppm으로 보고하였다. ¹H NMR 스펙트럼 데이터는 전형적으로 하기와 같이 보고하였다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, br s = 넓은 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, sep = 칠중선, m = 다중선, app = 겉보기), 커플링 상수 (Hz), 및 적분값.

[0476]

실시예

[0477]

하기 실시예는 예시로서, 본 발명의 부분적 범주 및 특정한 실시양태로서 제공되며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 달리 나타내지 않는 한 약어 및 화학적 기호는 그의 통상적 및 관습적 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화되었거나 또는 그를 사용하여 제조될 수 있다.

[0478]

적절한 경우에, 반응을 건조 질소 (또는 아르곤)의 분위기 하에 수행하였다. 무수 반응의 경우, EM으로부터의 드리솔브® 용매를 사용하였다. 다른 반응의 경우, 시약 등급 또는 HPLC 등급 용매를 이용하였다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 상업적으로 입수한 시약은 제공받은 대로 사용하였다.

[0479]

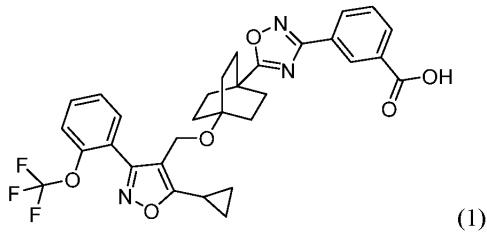
NMR (핵 자기 공명) 스펙트럼은 전형적으로 나타낸 용매 중에서 브루커 또는 JEOL 400 MHz 및 500 MHz 기기로 수득하였다. 모든 화학적 이동은 내부 표준으로서 용매 공명을 사용하여 테트라메틸실란으로부터의 ppm으로 보고하였다. ¹H NMR 스펙트럼 데이터는 전형적으로 하기와 같이 보고하였다: 화학적 이동, 다중도 (s = 단일선, br s = 넓은 단일선, d = 이중선, dd = 이중선의 이중선, t = 삼중선, q = 사중선, sep = 칠중선, m = 다중선, app = 겉보기), 커플링 상수 (Hz), 및 적분값.

[0480]

실시예 1

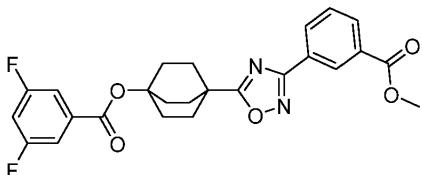
[0481]

3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



[0482]

[0483] 단계 A. 중간체 1A. 4-(3-(3-(메톡시카르보닐)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 3,5-디플루오로벤조에이트의 제조



[0484]

[0485] 25 mL 배 형상의 플라스크에 4-((3,5-디플루오로벤조일)옥시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (0.20 g, 0.65 mmol) (Shi, Y. et al. WO 2014/159802) 및 DCM (2 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 CDI (0.16 g, 0.97 mmol)를 한 번에 첨가하였으며, 이때 기체 발생이 관찰되었다. 반응물을 1시간 동안 교반한 다음, 메틸 (Z)-3-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트 (0.23 g, 1.2 mmol) (Tung, R.D. WO 2016/073545)를 첨가하였다. N₂ 하에 18시간 동안 교반한 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시키고, 반응물을 환류 하에 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 20% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.29 g, 0.62 mmol, 96% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0486]

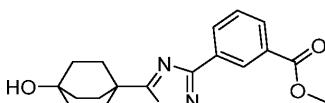
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.75 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.33 (s, 14H).

[0487]

MS (ESI) 469 (M+H).

[0488]

[0488] 단계 B. 중간체 1B. 메틸 3-(5-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[0489]

[0490] 250 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 1A (0.29 g, 0.62 mmol), MeOH (6 mL), THF (12 mL) 및 소듐 메톡시드 (0.25 mL, 1.2 mmol) (MeOH 중 5 N)를 첨가하였다. N₂ 하에 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 5% 시트르산 (수성)으로 켄칭하고, 추가의 물 (50 mL)로 회석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.16 g, 0.47 mmol, 76% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0491]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.74 (t, J=1.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 6H), 1.88-1.80 (m, 6H).

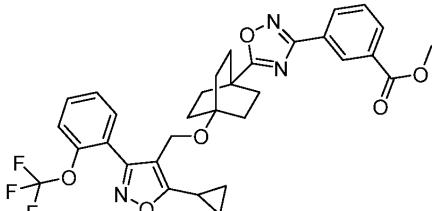
[0492]

MS (ESI) 329 (M+H).

[0493]

[0493] 단계 C. 중간체 1C. 메틸 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시

클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[0494]

[0495] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 1B (0.050 g, 0.15 mmol), 은 트리플루오로메탄술포네이트 (0.24 g, 0.91 mmol), 2,6-디-tert-부틸파리딘 (0.20 mL, 0.91 mmol) 및 DCM (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (0.083 g, 0.23 mmol)을 첨가하였다. N₂ 하에 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 생성된 여과물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.029 g, 0.048 mmol, 31% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0496]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.66 (s, 1H), 8.27–8.23 (m, 1H), 8.19–8.14 (m, 1H), 7.63–7.56 (m, 3H), 7.50–7.42 (m, 2H), 4.30–4.28 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.35–3.31 (m, 1H), 2.19–2.12 (m, 6H), 1.78–1.71 (m, 6H), 1.22–1.12 (m, 4H).

[0497]

MS (ESI) 610 (M+H).

[0498]

단계 D. 실시예 1

[0499]

20 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 1C (0.020 g, 0.033 mmol), MeOH (1 mL), 및 1 M NaOH (수성) (0.33 mL, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1 M HCl (수성) (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 15분에 걸쳐 25–100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.017 g, 0.029 mmol, 88% 수율)을 수득하였다.

[0500]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64–8.40 (m, 1H), 8.20–8.03 (m, 2H), 7.71–7.63 (m, 2H), 7.63–7.58 (m, 1H), 7.58–7.48 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.31–2.22 (m, 1H), 2.10–1.99 (m, 6H), 1.64 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.20–1.09 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 110.

[0501]

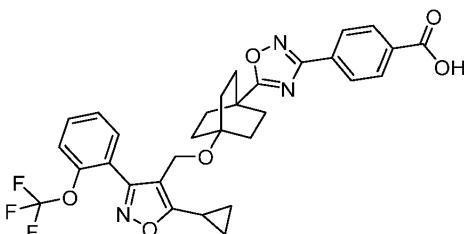
MS (ESI) 596 (M+H).

[0502]

실시예 2

[0503]

4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산

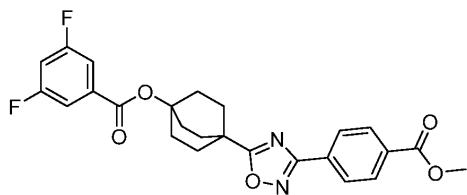


(2)

[0504]

단계 A. 중간체 2A. 4-(3-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 3,5-디

플루오로벤조에이트의 제조

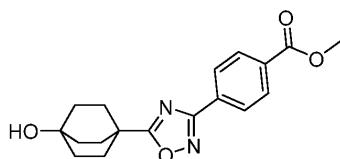


[0507] 표제 화합물을 중간체 1A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 메틸 (Z)-4-(N'-히드록시카르밤아미도일) 벤조에이트 (Tale, R.H., et al. J. Chem. Pharm. Res., 2011, 3, 496-505)를 대체하여 제조하였다: (0.33 g, 0.70 mmol, 87% 수율, 백색 고체).

[0508] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.20-8.13 (m, 4H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.07-6.97 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.32 (br d, $J=1.3$ Hz, 12H).

[0509] MS (ESI) 469 ($M+H$).

[0510] 단계 B. 중간체 2B. 메틸 4-(5-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조

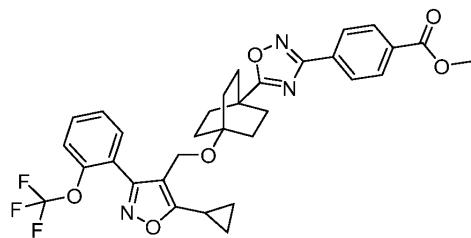


[0512] 표제 화합물을 중간체 1B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 2A를 대체하여 제조하였다: (0.19 g, 0.58 mmol, 82% 수율, 회백색 고체).

[0513] ^1H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 8.17 (d, $J=0.8$ Hz, 4H), 3.97 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 6H), 1.89-1.78 (m, 6H).

[0514] MS (ESI) 329 ($M+H$).

[0515] 단계 C. 중간체 2C. 메틸 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[0517] 표제 화합물을 중간체 1C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 2B를 대체하여 제조하였다: (0.027 g, 0.044 mmol, 31% 수율, 연황색 오일).

[0518] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-8.07 (m, 4H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.05 (br s, 6H), 1.65 (br d, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H).

[0519] MS (ESI) 610 ($M+H$).

[0520] 단계 D. 실시예 2

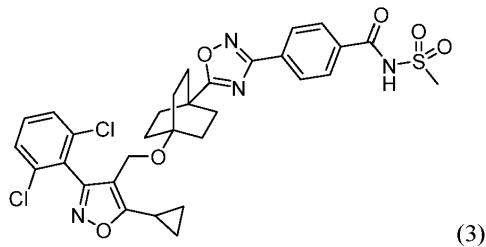
[0521] 표제 화합물을 실시예 1 (단계 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 2C를 대체하여 제조하였다: (17 mg, 0.028 mmol, 80% 수율).

[0522] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (br s, 4H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.65–7.61 (m, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.71–1.58 (m, 6H), 1.22–1.03 (m, 5H). FXR EC₅₀ (nM) = 170.

[0523] MS (ESI) 596 (M+H).

[0524] 실시예 3

[0525] 4-(5-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(메틸술포닐)벤즈아미드



(3)

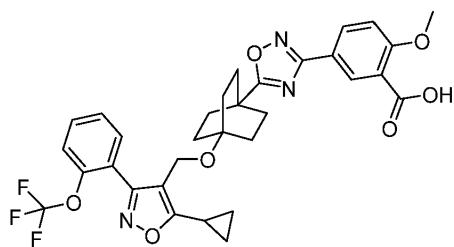
[0526] 20 mL 섬광 바이알에 실시예 28 (0.017 g, 0.029 mmol), 메탄술폰아미드 (5.6 mg, 0.059 mmol), DMAP (7.2 mg, 0.059 mmol) 및 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 EDC (0.011 g, 0.059 mmol)를 첨가하고, 반응물을 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 여과하고, 조여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 c-18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 45–90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0095 g, 0.014 mmol, 49% 수율)을 수득하였다.

[0527] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11–8.06 (m, 2H), 8.05–8.00 (m, 2H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.32–2.25 (m, 1H), 2.01 (br d, J=8.2 Hz, 6H), 1.59–1.48 (m, 6H), 1.19–1.12 (m, 2H), 1.11–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 890.

[0528] MS (ESI) 596 (M+H).

[0529] 실시예 4

[0530] 5-(5-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산



(4)

[0531] 단계 A. 중간체 4A. 메틸 4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



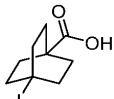
[0532]

[0533] 500 mL 배형상의 플라스크에 4-(메톡시카르보닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (1.0 g, 4.7 mmol), 클로로벤젠 (200 mL), 테트라아세트산납 (2.7 g, 6.1 mmol), 이어서 아이오딘 (2.6 g, 10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 80°C에서 교반하고, 청색 LED (케실(Kessil))로 조사하였다. 2.5시간 후, 반응물을

냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (120 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 30분 구배; 0% B → 10% B; 유량 = 80 mL/분)에 의해 정제하였다 (생성물은 UV-활성이었음; TLC R_f = 0.5; 4:1 Hex:EtOAc). 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.3 g, 4.4 mmol, 92% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0536] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.65 (s, 3H), 2.61-2.31 (m, 6H), 2.04-1.84 (m, 6H).

[0537] 단계 B. 중간체 4B. 4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조

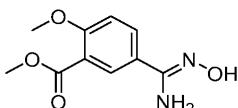


[0538]

[0539] 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 4A (1.3 g, 4.4 mmol), 1 M NaOH (수성) (31 mL, 31 mmol), 및 THF (30 mL)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 5% 시트르산 (수성) (150 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x75 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.2 g, 4.28 mmol, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0540] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 2.57-2.34 (m, 6H), 2.10-1.86 (m, 6H).

[0541] 단계 C. 중간체 4C. 메틸 (Z)-5-(N'-히드록시카르bam이미도일)-2-메톡시벤조에이트의 제조



[0542]

[0543] 100 mL 배 형상의 플라스크에 메틸 5-시아노-2-메톡시벤조에이트 (0.23 g, 1.2 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.42 g, 6.0 mmol), MeOH (12 mL), 및 TEA (0.84 mL, 6.0 mmol)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (150 mL) 중에 용해시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.252 g, 1.124 mmol, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

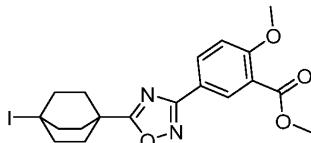
[0544] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[0545]

MS (ESI) 225 (M+H).

[0546]

단계 D. 중간체 4D. 메틸 5-(5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조



[0547]

[0548] 단계 1: 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 4B (0.21 g, 0.75 mmol) 및 DCM (3 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물에 CDI (0.18 g, 1.1 mmol)를 한 번에 첨가하였으며, 이때 기체 발생이 관찰되었다. 15분 동안 교반한 후, 중간체 4C (0.25 g, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 18시간 동안 교반하였다.

[0549]

단계 2: 용매를 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 교반하였다. 5시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 20% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.30 g, 0.64 mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0550] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.64–8.47 (m, 1H), 8.35–8.14 (m, 1H), 7.44–7.23 (m, 1H), 7.21–7.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 2.79–2.57 (m, 6H), 2.36–2.16 (m, 6H).

[0551] MS (ESI) 469 (M+H).

[0552] 단계 E. 실시예 4

[0553] 단계 1. 압력 방출 마개가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 중간체 4D (0.05 g, 0.11 mmol), (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올 (0.096 g, 0.32 mmol), 은 트리플루오로메탄술포네이트 (0.22 g, 0.85 mmol), 및 2,6-디-tert-부틸파리딘 (0.48 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 용기를 질소로 풀러싱하고, 마개로 막고, 80°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, DCM:MeOH (1:1; 4 mL)로 희석하고, 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 SiO_2 의 플러그를 통해, 먼저 헥산 이어서 EtOAc으로 용리시키면서 여과하여 조 생성물을 수집하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 후속 단계에 사용하였다.

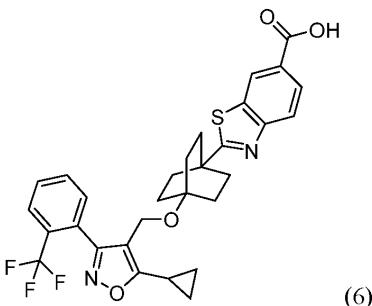
[0554] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 1 M NaOH (수성) (10 mL) 및 THF (10 mL) 중에 용해시키고, 45°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 57–82% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (13 mg, 0.021 mmol, 19% 수율)을 수득하였다.

[0555] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 8.10–8.04 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.29 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.07–2.00 (m, 6H), 1.68–1.59 (m, 6H), 1.17–1.10 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 110.

[0556] MS (ESI) 626 (M+H).

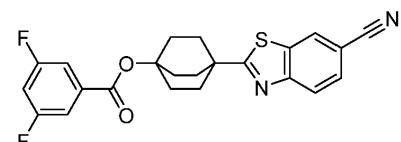
[0557] 실시예 6

[0558] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산



[0559]

[0560] 단계 A. 중간체 6A. 4-(6-시아노벤조[d]티아졸-2-일) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 3,5-디플루오로벤조에이트의 제조



[0561]

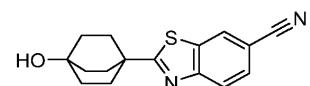
[0562] 압력 방출 마개가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 4-((3,5-디플루오로벤조일)옥시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (0.3 g, 0.97 mmol), 4-아미노-3-메르캅토벤조니트릴 (0.17 g, 1.2 mmol) (일반적으로 문헌 [Chedekel, M.R., et al. Synth. Commun. 1980, 10, 167–173] 참조; 다양한 2-아미노벤젠티올의 합성), 파리딘 (0.24 mL, 2.9 mmol) 및 DCE (4 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 T3P (1.4 mL, EtOAc 중 2.4 mmol) (50% w/v 용액)를 첨가하고, 바이알을 마개로 막고, 균질 용액을 80°C에서 교반하였다. 18시간 후, 황색빛 침전물이 관찰되었다.

반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.39 g, 0.92 mmol, 95% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0563] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.26–8.19 (m, 1H), 8.08–8.03 (m, 1H), 7.77–7.70 (m, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 7.06–6.99 (m, 1H), 2.40–2.27 (m, 12H).

[0564] MS (ESI) 425 (M+H).

[0565] 단계 B. 중간체 6B. 2-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 벤조[d]티아졸-6-카르보니트릴의 제조



[0566] 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 6A (0.39 g, 0.92 mmol), THF (9 mL) 및 MeOH (9 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 소듐 메톡시드 (0.37 mL, THF 중 1.8 mmol) (5 N 용액)를 첨가하고, 반응물을 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, 5% 시트르산 (수성)으로 산성화시키고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.35 g, 0.92 mmol, 75% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0568] ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.44 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 2.28–2.18 (m, 6H), 1.87–1.83 (m, 6H).

[0569] MS (ESI) 285 (M+H).

[0570] 단계 C. 실시예 6

[0571] 단계 1: 50 mL 바이알에 중간체 6B (0.11 g, 0.30 mmol), 은 트리플루오로메탄술포네이트 (0.46 g, 1.8 mmol), 2,6-디-tert-부틸페리딘 (0.39 mL, 1.8 mmol) 및 THF (6 mL)를 첨가하였다. 용기를 N_2 로 풀러싱하고, 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸 (0.16 g, 0.45 mmol)을 첨가하고, 용기를 N_2 로 다시 풀러싱하고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 48시간 후, 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켰다. 물질을 후속 단계에 특징화 없이 사용하였다.

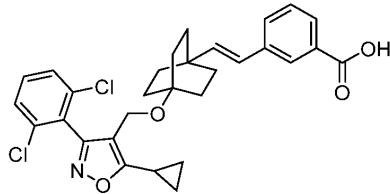
[0572] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 MeOH (5 mL), THF (5 mL) 및 1 M NaOH (수성) (5 mL) 중에 용해시켰다. 90°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 24분에 걸쳐 40–80% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.4 mg, 4.1 μmol, 1% 수율)을 수득하였다.

[0573] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.98–7.94 (m, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.82 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.77 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31–2.24 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 6H), 1.59 (br s, 6H), 1.16–1.11 (m, 2H), 1.10–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 4200.

[0574] MS (ESI) 569 (M+H).

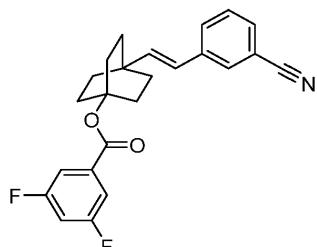
[0575] 실시예 7

[0576] (E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산



(7)

[0577] 단계 A. 중간체 7A. (E)-4-(3-시아노스티릴)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 3,5-디플루오로벤조에이트의 제조

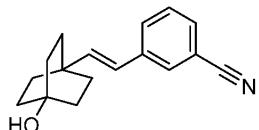


[0579]

[0580] 25 mL 배 형상의 플라스크에 4-((3,5-디플루오로벤조일)옥시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (0.27 g, 0.87 mmol), (E)-3-(3-시아노페닐)아크릴산 (0.10 g, 0.58 mmol), 구리 분말 (1.8 mg, 0.029 mmol), 질산은 (0.020 g, 0.12 mmol), 과황산칼륨 (0.16 g, 0.56 mmol), 아세토니트릴 (2 mL) 및 물 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 플라스크에 환류 응축기를 장착하고, 혼합물을 90°C에서 교반하고, 마개를 열어 공기에 노출시켰다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 30분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (98 mg, 0.25 mmol, 43% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.[0581] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.66–7.62 (m, 1H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.54–7.47 (m, 3H), 7.45–7.38 (m, 1H), 7.04–6.97 (m, 1H), 6.31–6.17 (m, 2H), 2.28–2.18 (m, 6H), 1.90–1.82 (m, 6H).

[0582] MS (ESI) 394 (M+H).

[0583] 단계 B. 중간체 7B. (E)-3-(2-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조니트릴의 제조



[0584]

[0585] 250 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 7A (0.36 g, 0.92 mmol), MeOH (10 mL), THF (10 mL) 및 소듐 메톡시드 (0.37 mL, 1.8 mmol) (MeOH 중 5 M)를 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 5% 시트르산 (수성)으로 켄칭하고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.21 g, 0.83 mmol, 91% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.[0586] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.65–7.61 (m, 1H), 7.59–7.54 (m, 1H), 7.52–7.47 (m, 1H), 7.44–7.37 (m, 1H), 6.30–6.16 (m, 2H).

[0587] MS (ESI) 254 (M+H).

[0588] 단계 C. 실시예 7

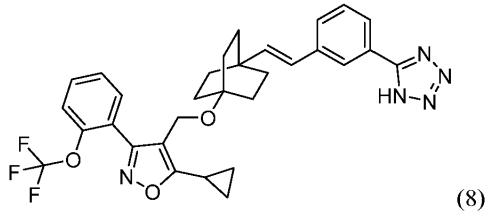
[0589] 표제 화합물을 실시예 6 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 7B 및 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸의 반응에 의해 제조하였다: (2.4 mg, 4.5 μmol, 2% 수율).

[0590] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02–7.94 (m, 1H), 7.87–7.81 (m, 1H), 7.69–7.65 (m, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.58–7.53 (m, 1H), 7.50–7.43 (m, 1H), 7.38–7.29 (m, 1H), 6.26–6.18 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 1.63–1.52 (m, 6H), 1.44–1.34 (m, 6H), 1.13 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 150.

[0591] MS (ESI) 539 (M+H).

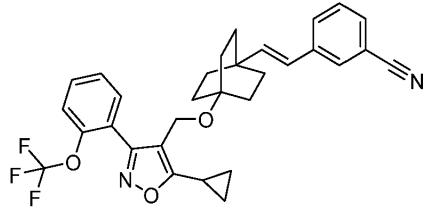
[0592] 실시예 8

[0593] (E)-4-(((4-(3-(1H-테트라졸-5-일)스티릴)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸



[0594]

[0595] 단계 A. 중간체 8A. (E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐 벤조니트릴의 제조



[0596]

[0597] 100 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 7B (0.15 g, 0.59 mmol), 은 트리플루오로메탄슬포네이트 (0.91 g, 3.6 mmol), 2,6-디-tert-부틸피리딘 (0.78 mL, 3.6 mmol) 및 DCM (8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 풀려싱하고, 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸 (0.32 g, 0.89 mmol)을 첨가하고, 용기를 N₂로 다시 풀려싱하고, 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 DCM:MeOH (4 mL; 1:1)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.060 g, 0.11 mmol, 19% 수율)을 무색 잔류물로서 수득하였다.

[0598] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54–7.48 (m, 2H), 7.47–7.35 (m, 3H), 7.34–7.21 (m, 3H), 6.09 (d, J=3.7 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.12–2.00 (m, 1H), 1.59 (br d, J=5.3 Hz, 12H), 1.17–1.11 (m, 2H), 1.04–0.97 (m, 2H).

[0599] MS (ESI) 535 (M+H).

[0600] 단계 B. 실시예 8

[0601] 압력 방출 마개가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 중간체 8A (0.060 g, 0.11 mmol), 틀루엔 (5 mL), 디부틸주석 옥시드 (0.028 g, 0.11 mmol) 및 아지도트리메틸실란 (0.13 g, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 용기를 마개로 막고, 100°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, EtOAc (50 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 중에 용해된 질산세륨암모늄 (0.68 g, 1.2 mmol)으로 천천히 켄칭하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 층을 분리하고, 수

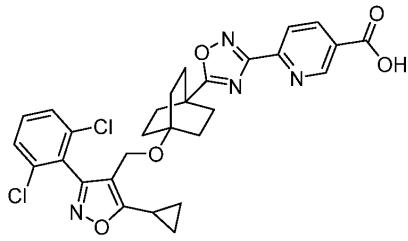
성상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 25분에 걸쳐 60-85% B, 이어서 85% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공하에 건조시켜 표제화합물 (4.7 mg, 8.0 μmol, 7% 수율)을 수득하였다.

[0602] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-7.97 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 6.38-6.21 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.63 (br d, J=8.8 Hz, 6H), 1.54 (br d, J=8.0 Hz, 5H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 380.

[0603] MS (ESI) 578 (M+H).

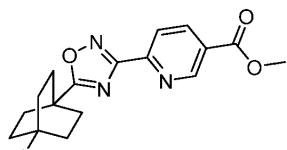
[0604] 실시예 9

[0605] 6-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)니코틴산



(9)

[0606] 단계 A. 중간체 9A. 메틸 6-(5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)니코티네이트의 제조



[0607]

표제화합물을 중간체 4D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 4B로부터 출발하여 적절한 경우에 메틸(Z)-6-(N'-히드록시카르bam이미도일)니코티네이트 (Ho, J.Z. et al. WO 2001/079261)를 대체하여 제조하였다: (0.085 g, 0.19 mmol, 19% 수율, 무색 오일).

[0610] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.38 (s, 1H), 8.47 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.69-2.55 (m, 6H), 2.28-2.20 (m, 6H).

[0611] MS (ESI) 440 (M+H).

[0612] 단계 B. 실시예 9

[0613] 표제화합물을 실시예 4(단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 9A 및 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (12 mg, 0.020 mmol, 22% 수율).

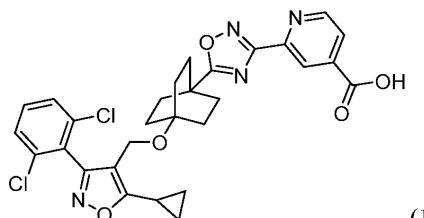
[0614] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.27-9.05 (m, 1H), 8.50-8.32 (m, 1H), 8.18-7.98 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.21-4.14 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 950.

[0615] MS (ESI) 582 (M+H)

[0616] 실시예 10

[0617] 2-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사

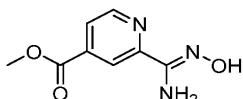
디아졸-3-일)이소니코틴산



(10)

[0618]

[0619] 단계 A. 중간체 10A. 메틸 (Z)-2-(N'-히드록시카르bam이미도일)이소니코티네이트의 제조



[0620]

[0621] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 2-시아노이소니코티네이트를 사용하여 제조하였다: (0.51 g, 2.6 mmol, 85% 수율, 백색 고체).

[0622]

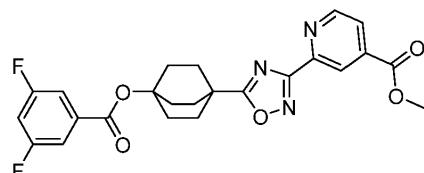
^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 11.06–11.06 (m, 1H), 8.75 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.50–8.35 (m, 1H), 7.95–7.80 (m, 1H), 3.98 (s, 3H).

[0623]

MS (ESI) 196 (M+H).

[0624]

[0624] 단계 B. 중간체 10B. 메틸 2-(5-((3,5-디플루오로벤조일)옥시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)이소니코티네이트의 제조



[0625]

[0626] 표제 화합물을 중간체 1A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 10A를 대체하여 제조하였다: (0.14 g, 0.30 mmol, 31% 수율, 백색 고체).

[0627]

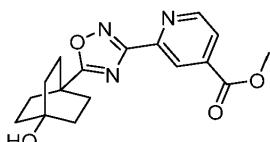
^1H NMR (500 MHz, THF) δ 7.07 (d, J=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.14 (dd, J=5.0, 1.7 Hz, 1H), 5.75–5.65 (m, 2H), 5.49–5.37 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 0.57–0.46 (m, 12H).

[0628]

MS (ESI) 470 (M+H).

[0629]

[0629] 단계 C. 중간체 10C. 메틸 2-(5-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)이소니코티네이트의 제조



[0630]

[0631] 표제 화합물을 중간체 1B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 제조하였다: (0.097 g, 0.30 mmol, 99% 수율, 무색 오일).

[0632]

^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.93–8.87 (m, 1H), 8.65–8.57 (m, 1H), 8.13–8.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.29–2.19 (m, 6H), 1.88–1.78 (m, 6H).

[0633]

MS (ESI) 330 (M+H).

[0634]

[0634] 단계 D. 실시예 10

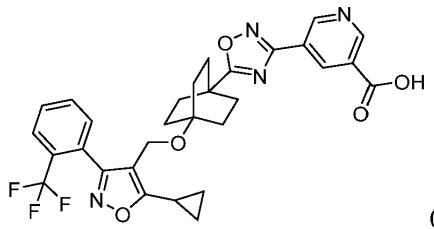
[0635] 표제 화합물을 실시예 1 (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 10C 및 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸의 반응에 의해 제조하였다: (0.026 g, 0.045 mmol, 15% 수율).

[0636] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85–8.77 (m, 1H), 8.40–8.32 (m, 1H), 7.97–7.88 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 1H), 4.22–4.12 (m, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 6H), 1.56–1.42 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 2700.

[0637] MS (ESI) 582 (M+H).

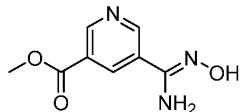
[0638] 실시예 11

[0639] 5-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)니코틴산



[0640]

[0641] 단계 A. 중간체 11A. 메틸 (Z)-5-(N'-하드록시카르bam이미도일)니코티네이트의 제조



[0642]

[0643] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-시아노니코티네이트를 사용하여 제조하였다: (1.2 g, 6.1 mmol, 98% 수율, 백색 고체).

[0644]

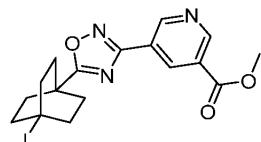
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.06–9.92 (m, 1H), 9.15–9.00 (m, 2H), 8.61–8.43 (m, 1H), 6.19–6.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0645]

MS (ESI) 196 (M+H).

[0646]

단계 B. 중간체 11B. 메틸 5-(5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)니코티네이트의 제조



[0647]

[0648] 표제 화합물을 중간체 4D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 4B로부터 출발하여 적절한 경우에 중간체 11A를 대체하여 제조하였다: (0.59 g, 1.3 mmol, 94% 수율, 백색 고체).

[0649]

^1H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 9.43 (d, J=1.9 Hz, 1H), 9.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.90 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.68–2.58 (m, 6H), 2.30–2.19 (m, 6H).

[0650]

MS (ESI) 330 (M+H).

[0651]

단계 C. 실시예 11

[0652]

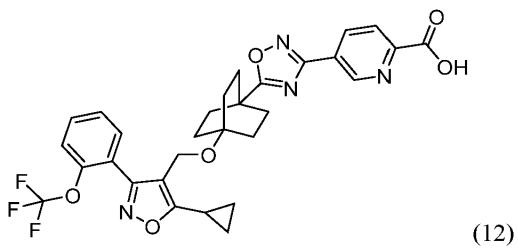
표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 11B 및 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (49 mg, 0.083 mmol, 73% 수율).

[0653] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33–9.27 (m, 1H), 9.26–9.18 (m, 1H), 8.73–8.63 (m, 1H), 7.95–7.89 (m, 1H), 7.86–7.81 (m, 1H), 7.79–7.73 (m, 1H), 7.60–7.51 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.07–1.97 (m, 6H), 1.62–1.51 (m, 6H), 1.17–1.11 (m, 2H), 1.09–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 2900.

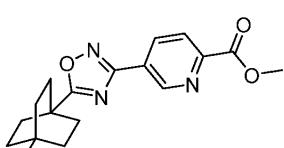
[0654] MS (ESI) 581 (M+H).

[0655] 실시예 12

[0656] 5-(5-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린산



[0657] 단계 A. 중간체 12A. 메틸 5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜리네이트의 제조



[0658] 표제 화합물을 중간체 4D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 4B로부터 출발하여 적절한 경우에 메틸(Z)-5-(N'-하드록시카르bam이미도일)페콜리네이트 (Quattropani, A. et al. WO 2010/100142)를 대체하여 제조하였다: (0.43 g, 0.98 mmol, 69% 수율, 백색 고체).

[0661] ^1H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 9.37 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.54–8.46 (m, 1H), 8.28–8.20 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.69–2.60 (m, 6H), 2.29–2.20 (m, 6H).

[0662] MS (ESI) 330 (M+H).

[0663] 단계 B. 실시예 12

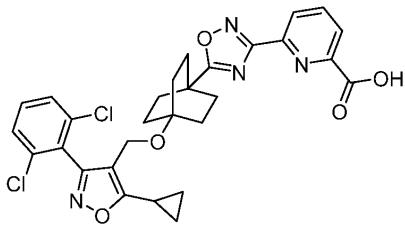
[0664] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 12A 및 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (15 mg, 0.024 mmol, 21% 수율).

[0665] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (br s, 1H), 8.42 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.20–8.08 (m, 1H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.64–7.60 (m, 1H), 7.59–7.50 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.29–2.23 (m, 1H), 2.09–2.01 (m, 6H), 1.69–1.59 (m, 6H), 1.18–1.11 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1200.

[0666] MS (ESI) 597 (M+H).

[0667] 실시예 13

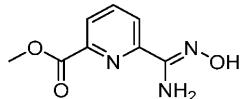
[0668] 6-(5-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린산



(13)

[0669]

[0670] 단계 A. 중간체 13A. 메틸 (Z)-6-(N'-하드록시카르bam이미도일) 피콜리네이트의 제조



[0671]

[0672] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 6-시아노피콜리네이트를 사용하여 제조하였다: (1.1 g, 5.5 mmol, 89% 수율, 백색 고체).

[0673]

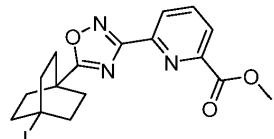
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16–10.09 (m, 1H), 8.12–8.06 (m, 2H), 8.05–7.97 (m, 1H), 5.93–5.78 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[0674]

MS (ESI) 196 (M+H).

[0675]

[0675] 단계 B. 중간체 13B. 메틸 6-(5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜리네이트의 제조



[0676]

[0677] 표제 화합물을 중간체 4D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 4B로부터 출발하여 적절한 경우에 중간체 13A를 대체하여 제조하였다: (0.23 g, 0.52 mmol, 54% 수율, 백색 고체).

[0678]

¹H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 8.32–8.23 (m, 2H), 8.07–8.01 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.70–2.60 (m, 6H), 2.32–2.24 (m, 6H).

[0679]

MS (ESI) 330 (M+H).

[0680]

단계 C. 실시예 13

[0681]

[0681] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 13B 및 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (17 mg, 0.029 mmol, 32% 수율).

[0682]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16–7.99 (m, 3H), 7.66–7.55 (m, 3H), 4.24–4.14 (m, 2H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.03 (br s, 6H), 1.52 (br s, 6H), 1.19–1.12 (m, 2H), 1.11–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 270.

[0683]

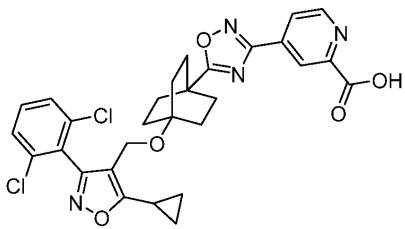
MS (ESI) 582 (M+H).

[0684]

실시예 14

[0685]

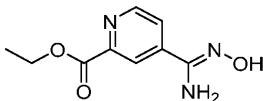
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜린산



(14)

[0686]

[0687] 단계 A. 중간체 14A. 에틸 (Z)-4-(N'-하드록시카르bam이미도일) 피콜리네이트의 제조



[0688]

[0689] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 에틸 4-시아노피콜리네이트를 사용하여 제조하였다: (0.30 g, 1.4 mmol, 100% 수율, 백색 고체).

[0690]

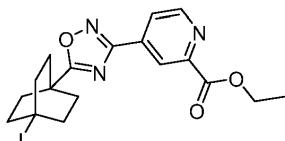
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.23–10.16 (m, 1H), 8.77–8.69 (m, 1H), 8.39–8.30 (m, 1H), 7.92–7.81 (m, 1H), 6.21–6.09 (m, 2H), 4.52–4.26 (m, 2H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0691]

MS (ESI) 210 (M+H).

[0692]

[0692] 단계 B. 중간체 14B. 에틸 4-(5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)피콜리네이트의 제조



[0693]

[0694] 표제 화합물을 중간체 4D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 4B로부터 출발하여 적절한 경우에 중간체 14A를 대체하여 제조하였다: (0.34 g, 0.75 mmol, 78% 수율, 백색 고체).

[0695]

¹H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 8.92–8.86 (m, 1H), 8.72–8.67 (m, 1H), 8.15–8.08 (m, 1H), 4.50 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.71–2.55 (m, 6H), 2.29–2.20 (m, 6H), 1.48 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0696]

MS (ESI) 454 (M+H).

[0697]

단계 C. 실시예 14

[0698]

[0698] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 14B 및 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (6.8 mg, 0.012 mmol, 13% 수율).

[0699]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91–8.80 (m, 1H), 8.50–8.41 (m, 1H), 8.08–7.98 (m, 1H), 7.69–7.61 (m, 2H), 7.61–7.51 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.06–1.98 (m, 6H), 1.56–1.47 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.11–1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 130.

[0700]

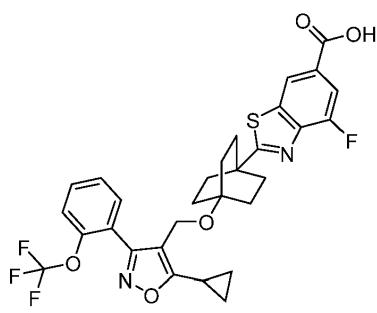
MS (ESI) 582 (M+H).

[0701]

실시예 15

[0702]

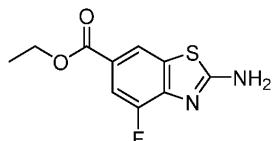
[0702] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산



[0703]

[0704]

단계 A. 중간체 15A. 에틸 2-아미노-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트의 제조



[0705]

[0706]

200 mL 배 형상의 플라스크에 에틸 4-아미노-3-플루오로벤조에이트 (3.7 g, 20 mmol), 티오시안산나트륨 (6.5 g, 80 mmol) 및 빙초산 (25 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 빙초산 (5 mL) 중에 용해시킨 브로민 (1 mL)을 5분의 기간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 고체를 진공 여과에 의해 제거하고, 필터 케이크를 DCM (2x10 mL)으로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, 진한 NH₄OH를 pH ~9 (약 5 mL)까지 첨가하였다. 혼탁액을 2시간 동안 교반하고, 고체 생성물을 진공 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 물 (3x10 mL)로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.0 g, 12 mmol, 62% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0707]

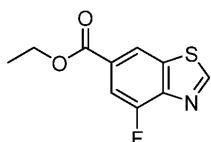
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.35–8.00 (m, 2H), 7.57 (dd, J=11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.30 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0708]

MS (ESI) 241 (M+H).

[0709]

단계 B. 중간체 15B. 에틸 4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트의 제조



[0710]

[0711]

250 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 15A (1.5 g, 6.2 mmol), THF (20 mL), 이어서 이소아밀 니트라이트 (2.5 mL, 19 mmol)를 첨가하였다. 혼탁액을 N₂ 하에 2시간 동안 환류로 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 18시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.0 g, 4.6 mmol, 74% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0712]

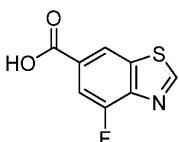
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.17 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=10.6, 1.3 Hz, 1H), 4.46 (d, J=7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J=7.2 Hz, 4H).

[0713]

MS (ESI) 226 (M+H).

[0714]

단계 C. 중간체 15C. 4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산의 제조



[0715]

[0716]

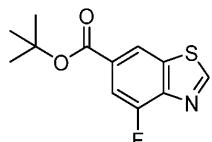
250 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 15B (1.0 g, 4.6 mmol), THF (23 mL), 이어서 1 M NaOH (수성) (23 mL,

23 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 18시간 동안 교반하고, 5% 시트르산 (수성) (100 mL)으로 희석하였다. 혼탁액을 EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.90 g, 4.6 mmol, 99% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0717] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.62–12.50 (br s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.68 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=11.3, 1.4 Hz, 1H).

[0718] MS (ESI) 198 (M+H).

[0719] 단계 D. 중간체 15D. tert-부틸 4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트의 제조

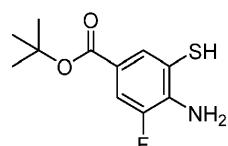


[0720] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에 중간체 15C (0.90 g, 4.6 mmol) 및 t-부탄올 (11 mL)을 첨가하였다. 반응물에 THF (11 mL) 중에 용해시킨 tert-부틸 (Z)-N,N'-디이소프로필카르bam이미데이트 (9.2 g, 46 mmol) (Mathias, L.J. Synthesis 1979, 1979, 561-576.)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.75 g, 3.0 mmol, 65% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0722] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.17–9.12 (m, 1H), 8.47–8.41 (m, 1H), 7.89–7.81 (m, 1H), 1.66 (s, 11H).

[0723] MS (ESI) 254 (M+H).

[0724] 단계 E. 중간체 15E. tert-부틸 4-아미노-3-플루오로-5-메르캅토벤조에이트의 제조

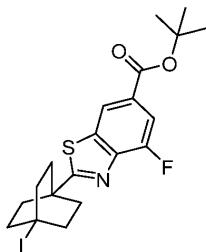


[0725] 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 15D (0.75 g, 3.0 mmol), 95% EtOH (수성) (10 mL) 및 히드라진 수화물 (6.4 mL, 100 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 2.5시간 동안 교반하고, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.38 g, 1.5 mmol, 52% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0727] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88–7.83 (m, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 4.67–4.53 (m, 2H), 3.14–2.95 (m, 1H), 1.59 (s, 9H).

[0728] MS (ESI) 244 (M+H).

[0729] 단계 F. 중간체 15F. tert-부틸 4-플루오로-2-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실레이트의 제조



[0730]

[0731] 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 15E (0.35 g, 1.3 mmol), 중간체 4B (0.46 g, 1.5 mmol), 피리딘 (0.30 mL, 3.8 mmol) 및 DCE (8 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 T3P (1.9 mL, EtOAc 중 3.1 mmol) (50% w/v 용액)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.17 g, 0.35 mmol, 28% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0732]

¹H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 8.35 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.84–7.72 (m, 1H), 2.70–2.62 (m, 6H), 2.30–2.21 (m, 6H), 1.64 (s, 9H).

[0733]

MS (ESI) 488 (M+H).

[0734]

단계 G. 실시예 15

[0735]

단계 1: 압력 방출 마개가 구비된 2 드램 바이알에 중간체 15F (0.030 g, 0.062 mmol), (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메탄올 (0.055 g, 0.19 mmol), 온 트리플루오로메탄술포네이트 (0.13 g, 0.49 mmol), 및 2,6-디-tert-부틸피리딘 (0.28 mL, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 용기를 N₂로 플러싱하고, 마개로 막고, 80°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, DCM/MeOH로 희석하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂의 플러그를 통해 먼저 혼산으로, 이어서 EtOAc로 용리시키면서 여과하여 조 생성물을 수집하였다. 여과물을 농축시키고, 조 잔류물을 후속 단계에 사용하였다.

[0736]

단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 KOH (5 mL) (MeOH) 및 THF (5 mL 중 2 M) 중에 용해시키고, 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 30–70% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.4 mg, 2.3 μmol, 4% 수율)을 수득하였다.

[0737]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44–8.31 (m, 1H), 7.77–7.61 (m, 3H), 7.57 (br t, J=6.7 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.31–2.27 (m, 1H), 2.07 (br s, 6H), 1.68 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.17–1.11 (m, 2H), 1.10–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 210.

[0738]

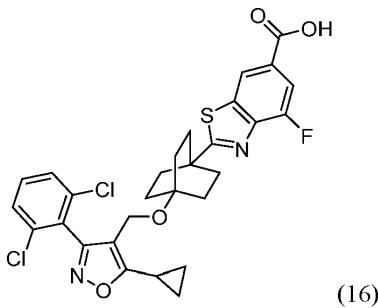
MS (ESI) 603 (M+H).

[0739]

실시예 16

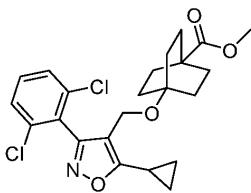
[0740]

2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산



[0741]

[0742] 단계 A. 중간체 16A. 메틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[0743]

[0744] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 중간체 4A (280 mg, 0.97 mmol), (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올, 이어서 2,6-디-tert-부틸파리딘 (2.6 mL, 12 mmol), 및 은 트리플루오로메탄술포네이트 (2.0 mg, 7.7 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, DCM/MeOH (20 mL; 1:1)로 희석하였다. 생성된 혼탁액을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (10 mL)으로 세척하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (250 mg, 0.56 mmol, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0745]

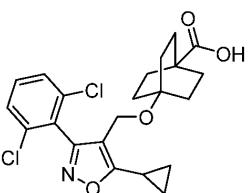
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46–7.39 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.18–2.08 (m, 1H), 1.91–1.78 (m, 6H), 1.55–1.42 (m, 6H), 1.30–1.22 (m, 2H), 1.15–1.07 (m, 2H).

[0746]

MS (ESI) 451 (M+H).

[0747]

[0747] 단계 B. 중간체 16B. 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[0748]

[0749] 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 16A (150 mg, 0.22 mmol), 1 M NaOH (수성) (2.2 mL, 2.2 mmol), 및 THF (2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 18시간 동안 교반하고, 이후 반응물을 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (110 mg, 0.19 mmol, 87% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0750]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.57–7.46 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 2.28–2.19 (m, 1H), 1.87–1.79 (m, 6H), 1.51–1.43 (m, 6H), 1.20–1.14 (m, 4H).

[0751]

MS (ESI) 437 (M+H).

[0752]

단계 C. 실시예 16

[0753]

단계 1: 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 16B (110 mg, 0.19 mmol), 중간체 15E (100 mg, 0.42 mmol), 피

리딘 (0.046 mL, 0.57 mmol) 및 DCE (2 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 T3P (0.28 mL, EtOAc 중 0.47 mmol) (50% w/v 용액)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 80°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = DCM, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 10% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 후속 단계에 특징화 없이 사용하였다.

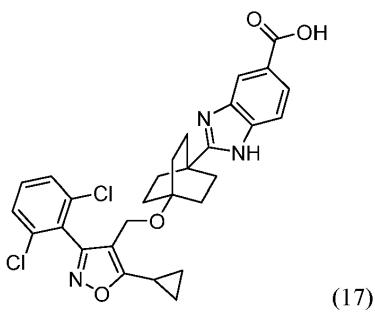
[0754] 상기 단계 1의 생성물을 KOH (5 mL) (MeOH) 및 THF (5 mL 중 2 M) 중에 용해시키고, 교반하였다. 1.5시간 후, 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, MeOH를 회전 증발에 의해 공비적으로 제거하였다. 생성된 수증을 5% 시트르산 (수성)을 사용하여 산성화시키고, 수성 상을 EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 22분에 걸쳐 24-64% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (37 mg, 0.062 mmol, 33% 수율)을 수득하였다.

[0755] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55–8.50 (m, 1H), 7.78–7.73 (m, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35–2.28 (m, 1H), 2.07–1.98 (m, 6H), 1.57–1.49 (m, 6H), 1.19–1.13 (m, 2H), 1.12–1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 36.

[0756] MS (ESI) 588 (M+H).

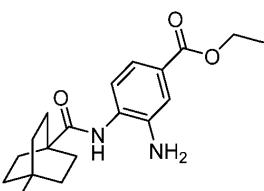
[0757]

[0758] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실산



[0759]

[0760] 단계 A. 중간체 17A. 에틸 3-아미노-4-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트의 제조



[0761]

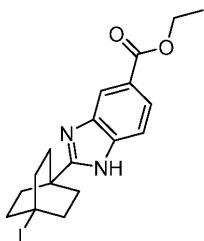
[0762] 20 mL 섬광 바이알에 중간체 4B (0.30 g, 1.1 mmol), 에틸 3,4-디아미노벤조에이트 (0.29 g, 1.6 mmol), DMAP (0.26 g, 2.1 mmol), 이어서 DMF (5 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 EDC (0.41 g, 2.1 mmol)를 첨가하고, 바이알을 마개로 막고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플레이션 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.17 g, 0.38 mmol, 36% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0763] ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.73–7.68 (m, 1H), 7.68–7.63 (m, 1H), 6.87–6.77 (m, 1H), 4.37–4.25 (m,

2H), 2.60-2.51 (m, 6H), 2.13-2.05 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 3H).

[0764] MS (ESI) 443 (M+H).

[0765] 단계 B. 중간체 17B. 에틸 2-(4-아이오도비)시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-벤조[d]이미다졸-5-카르복실레이트의 제조



[0766]

[0767] 100 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 17A (0.17 g, 0.38 mmol), 및 빙초산 (8 mL)을 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 115°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.16 g, 0.38 mmol, 98% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0768]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.34-8.11 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.66-7.43 (m, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.19 (br d, J=8.1 Hz, 6H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0769]

MS (ESI) 425 (M+H).

[0770]

단계 C. 실시예 17

[0771]

표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 17B 및 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (24 mg, 0.043 mmol, 37% 수율).

[0772]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-7.95 (m, 1H), 7.82-7.71 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.54-1.44 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 2700.

[0773]

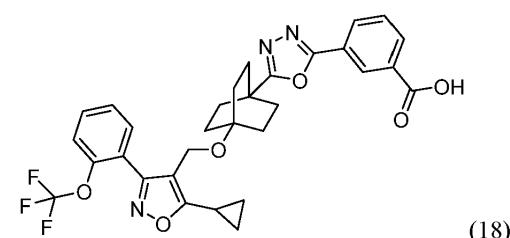
MS (ESI) 553 (M+H).

[0774]

실시예 18

[0775]

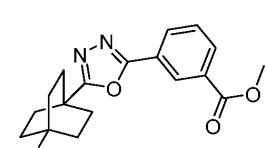
3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조산



(18)

[0776]

[0777] 단계 A. 중간체 18A. 메틸 3-(5-(4-아이오도비)시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조에이트의 제조



[0778]

[0779] MeCN (10 mL) 중 중간체 4B (0.24 g, 0.84 mmol), 메틸 3-(히드라진카르보닐) 벤조에이트 (0.16 g, 0.84 mmol) (Bradner, J.E. et al. WO 2014/071247) 및 DIEA (0.44 mL, 2.5 mmol)의 혼합물에 TBTU (0.30 g, 0.92 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, DIEA (0.29 mL, 1.7 mmol), 이어서 p-톨루엔솔포닐 클로라이드 (0.48 g, 2.5 mmol)를 연속적으로 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 N₂ 하에 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 1 M K₂HPO₄ (수성) (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.063 g, 0.14 mmol, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0780] ¹H NMR (500 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 8.69–8.60 (m, 1H), 8.31–8.19 (m, 2H), 7.69–7.60 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.70–2.61 (m, 6H), 2.24 (br d, J=8.3 Hz, 6H).

[0781] MS (ESI) 439 (M+H).

[0782] 단계 B. 실시예 18

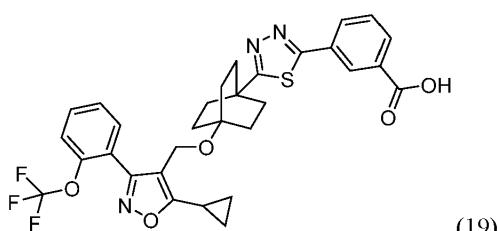
[0783] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 18A 및 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (19 mg, 0.033 mmol, 47% 수율).

[0784] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48–8.42 (m, 1H), 8.19–8.11 (m, 2H), 7.73–7.66 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.60–7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32–2.24 (m, 1H), 2.08–1.99 (m, 6H), 1.69–1.59 (m, 6H), 1.17–1.11 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1100.

[0785] MS (ESI) 596 (M+H).

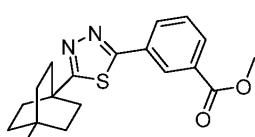
[0786] 실시예 19

[0787] 3-(5-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)벤조산



[0788]

[0789] 단계 A. 중간체 19A. 메틸 3-(5-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)벤조에이트의 제조



[0790]

[0791] 단계 1: DMF (6 mL) 중 중간체 4B (0.24 g, 0.84 mmol), 메틸 3-(히드라진카르보닐) 벤조에이트 (0.16 g, 0.84 mmol) (Bradner, J.E. et al. WO 2014/071247), TEA (0.18 mL, 1.3 mmol) 및 HOBT (0.039 g, 0.25 mmol)의 혼합물에 EDC (0.24 g, 1.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 진공 하에 건조시키고, 후속 단계에 특징화 없이 사용하였다.

[0792] 단계 2: 단계 1의 생성물을 THF (5 mL) 중에 용해시키고, 오황화인 (0.48 g, 2.2 mmol)을 첨가하고, 반응물을 50°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬

칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (60 mg, 0.13 mmol, 16% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0793] ^1H NMR (400 MHz, 디클로로메탄-d₂) δ 8.41 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.05 (td, J=7.9, 1.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.58-2.50 (m, 6H), 2.17-2.05 (m, 6H).

[0794] MS (ESI) 455 (M+H).

[0795] 단계 B. 실시예 19

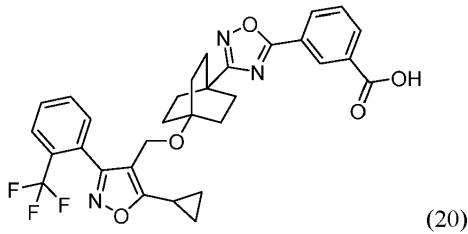
[0796] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 19A 및 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (4.1 mg, 0.0067 mmol, 10% 수율).

[0797] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (br s, 1H), 8.08 (br t, J=9.0 Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.56 (br t, J=7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1700.

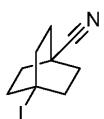
[0798] MS (ESI) 612 (M+H).

[0799] 실시예 20

[0800] 3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산



[0801] 단계 A. 중간체 20A. 4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴의 제조



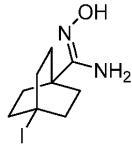
[0802] 단계 1: 250 mL 동근 바닥 플라스크에 중간체 4B (0.56 g, 2.0 mmol), THF (20 mL) 및 TEA (0.42 mL, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -30°C로 냉각시킨 다음, 에틸 클로로포르메이트 (0.23 mL, 2.4 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 -30°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 플라스크 및 필터 케이크 둘 다를 추가량의 빙냉 THF (15 mL)로 세척하고, 반응을 -20°C로 냉각시켰다.

[0803] 단계 2: 상기 생성된 혼합물을 -20°C로 냉각시키고, 혼합물을 통해 암모니아 기체를 10분 동안 확산시켰다. 이 온도에서 40분 동안 교반한 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 후속 단계에 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[0804] 단계 3: 상기로부터 수득한 잔류물을 THF (12 mL) 중에 용해시키고, 피리딘 (0.53 mL, 6.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.57 mL, 4.0 mmol)을 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 MeOH (5 mL) 및 1 M K₂HPO₄ (수성) (5 mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 1 M HCl (수성), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.37 g, 1.4 mmol, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0807] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 2.56–2.46 (m, 6H), 2.14–2.04 (m, 6H).

[0808] 단계 B. 중간체 20B. (Z)-N'-히드록시-4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스이미드아미드의 제조



[0809]

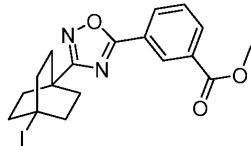
[0810] 100 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 20A (0.37 g, 1.4 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.49 g, 7.1 mmol), MeOH (14 mL), 및 TEA (0.99 mL, 7.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 환류 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (200 mL)로 희석하고, EtOAc (2x100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.40 g, 1.4 mmol, 96% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0811]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.26–7.14 (br s, 1H), 4.55–4.33 (br s, 2H), 2.51 (br d, $J=8.3$ Hz, 6H), 1.93–1.85 (m, 6H).

[0812]

단계 C. 중간체 20C. 메틸 3-(3-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조에이트의 제조



[0813]

[0814] 단계 1: 100 mL 배 형상의 플라스크에 3-(메톡시카르보닐)벤조산 (0.14 g, 0.75 mmol) 및 DCM (4 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물에 CDI (0.13 g, 0.82 mmol)를 한 번에 첨가하였으며, 이때 기체 발생이 관찰되었다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 중간체 20B (0.20 g, 0.68 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 교반하였다.

[0815]

단계 2: 용매를 농축시키고, 잔류물을 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시키고, 환류 하에 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B \rightarrow 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.25 g, 0.57 mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0816]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.80–8.75 (m, 1H), 8.33–8.24 (m, 2H), 7.67–7.60 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.67–2.58 (m, 6H), 2.23–2.13 (m, 6H).

[0817]

MS (ESI) 439 ($\text{M}+\text{H}$).

[0818]

단계 D. 실시예 20

[0819]

표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 20C 및 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (27 mg, 0.047, 41% 수율).

[0820]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59–8.54 (m, 1H), 8.29–8.25 (m, 1H), 8.24–8.20 (m, 1H), 7.93–7.88 (m, 1H), 7.85–7.80 (m, 1H), 7.79–7.72 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33–2.21 (m, 1H), 2.04–1.91 (m, 6H), 1.64–1.51 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=2.3$ Hz, 2H), 1.10–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 510.

[0821]

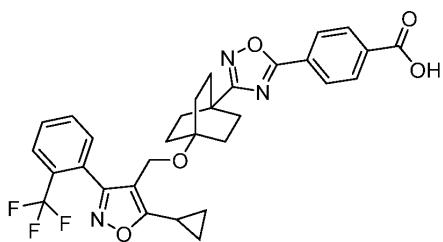
MS (ESI) 580 ($\text{M}+\text{H}$).

[0822]

실시예 21

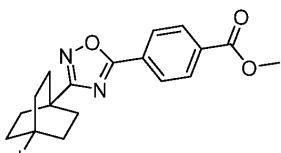
[0823]

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산



[0824]

[0825] 단계 A. 중간체 21A. 메틸 4-(3-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조에이트의 제조



[0826]

[0827] 표제 화합물을 중간체 20C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 20B 및 4-(메톡시카르보닐)벤조산의 반응에 의해 제조하였다: (240 mg, 0.55 mmol, 81% 수율, 백색 고체).

[0828]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25-8.15 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 2.68-2.58 (m, 6H), 2.23-2.13 (m, 6H).

[0829]

MS (ESI) 439 ($\text{M}+\text{H}$).

[0830]

단계 B. 실시예 21

[0831]

표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 21A 및 (5-시클로프로필-3-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (41 mg, 0.070 mmol, 60% 수율).

[0832]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 4H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.24 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 880.

[0833]

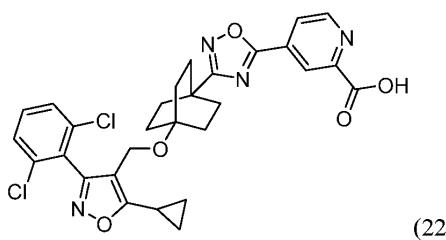
MS (ESI) 580 ($\text{M}+\text{H}$).

[0834]

실시예 22

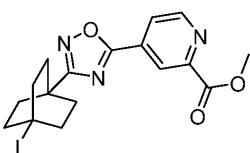
[0835]

4-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산



[0836]

[0837] 단계 A. 중간체 22A. 메틸 4-(3-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜리네이트의 제조



[0838]

[0839] 표제 화합물을 중간체 20C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 20B 및 2-(메톡시카르보닐)이소니코틴산

의 반응에 의해 제조하였다: (0.25 g, 0.57 mmol, 76% 수율, 백색 고체).

[0840] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.39–8.31 (m, 2H), 8.12–8.06 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66–2.60 (m, 6H), 2.22–2.16 (m, 6H).

[0841] MS (ESI) 440 (M+H).

[0842] 단계 B. 실시예 22

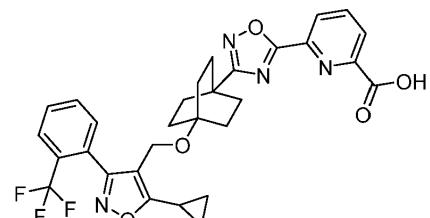
[0843] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 22A 및 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (2.4 mg, 0.0041, 4% 수율).

[0844] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02–8.94 (m, 1H), 8.54–8.45 (m, 1H), 8.23–8.15 (m, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.61–7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35–2.27 (m, 1H), 1.98–1.88 (m, 6H), 1.56–1.44 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.11–1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 210.

[0845] MS (ESI) 582 (M+H).

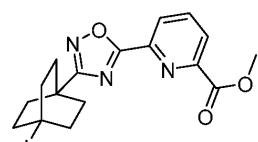
[0846] 실시예 23

[0847] 6-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜린산



(23)

[0848] 단계 A. 중간체 23A. 메틸 6-(3-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피콜리네이트의 제조



[0849]

[0850] 표제 화합물을 중간체 20C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 20B 및 6-(메톡시카르보닐)피콜린산의 반응에 의해 제조하였다: (0.24 g, 0.55 mmol, 73% 수율, 백색 고체).

[0851] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.03–8.97 (m, 1H), 8.82–8.76 (m, 1H), 8.18–8.12 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.67–2.60 (m, 6H), 2.22–2.13 (m, 6H).

[0852] MS (ESI) 440 (M+H).

[0853] 단계 B. 실시예 23

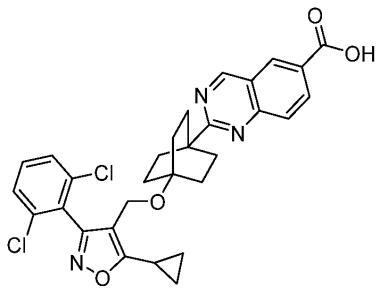
[0854] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 22A 및 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (12 mg, 0.020 mmol, 17% 수율).

[0855] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37–8.31 (m, 1H), 8.29–8.19 (m, 2H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.59–7.54 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31–2.24 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 6H), 1.61–1.51 (m, 6H), 1.17–1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 2800.

[0856] MS (ESI) 581 (M+H).

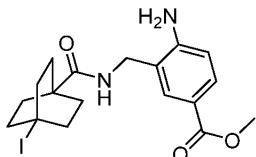
[0857] 실시예 24

[0859] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴나졸린-6-카르복실산



[0860]

[0861] 단계 A. 중간체 24A. 메틸 4-아미노-3-((4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조에이트의 제조



[0862]

[0863] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 4B (0.19 g, 0.69 mmol), MeCN (7 mL) 및 HBTU (0.31 g, 0.83 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, MeCN (3 mL) 중에 용해시킨 메틸 4-아미노-3-(아미노메틸)벤조에이트 디히드로클로라이드 (0.26 g, 0.69 mmol) (Pascal, R. et al. Eur. J. Org. Chem. 2000, 22, 3755-3761) 및 DIEA (0.48 mL, 2.8 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 교반하였다. 2시간 후, 용매를 농축시키고, 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 (0.29 g, 0.66 mmol, 95% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

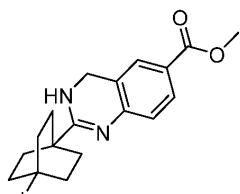
[0864] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.81-7.77 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 6.63-6.56 (m, 1H), 5.85-5.73 (m, 1H), 4.94-4.84 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.53-2.45 (m, 6H), 1.95-1.86 (m, 6H).

[0865]

MS (ESI) 443 (M+H).

[0866]

[0866] 단계 B. 중간체 24B. 메틸 2-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3,4-디히드로퀴나졸린-6-카르복실레이트의 제조



[0867]

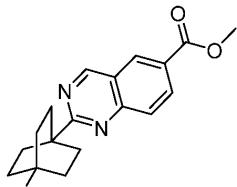
[0868] 50 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 24A (0.29 g, 0.66 mmol) 및 빙초산 (7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하에 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 MeOH (5 mL) 중에 용해시키고, 1 M K₂HPO₄ (수성) (50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼탁액을 EtOAc (2x25 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.24 g, 0.57 mmol, 86% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0869] ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.57-2.52 (m, 6H), 1.99 (br s, 6H).

[0870]

MS (ESI) 425 (M+H).

[0871] 단계 C. 중간체 24C. 메틸 2-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 퀴나졸린-6-카르복실레이트의 제조



[0872]

[0873] 25 mL 등근 바닥 플라스크에 중간체 24B (0.24 g, 0.57 mmol), THF (6 mL), 및 DDQ (0.13 g, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 25분 동안 교반하고, 이후 반응물을 1 M K₂HPO₄ (수성) (75 mL)로 분배하고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.17 g, 0.40 mmol, 71% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[0874]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.44–9.42 (m, 1H), 8.69–8.63 (m, 1H), 8.51–8.43 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.72–2.64 (m, 6H), 2.34–2.24 (m, 6H).

[0875]

MS (ESI) 423 (M+H).

[0876]

단계 D. 실시예 24

[0877]

표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 24C 및 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (41 mg, 0.072 mmol, 60% 수율).

[0878]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.71–8.65 (m, 1H), 8.44–8.34 (m, 1H), 7.96–7.91 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.61–7.57 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.07–1.99 (m, 6H), 1.56–1.45 (m, 6H), 1.19–1.13 (m, 2H), 1.10–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 250.

[0879]

MS (ESI) 565 (M+H).

[0880]

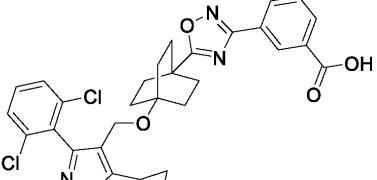
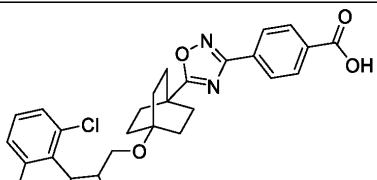
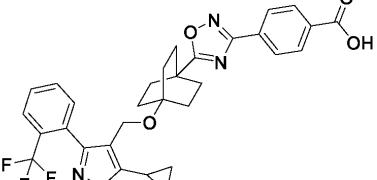
하기 표 1의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[0881]

표 1

Ex. No.	구조 & 명칭	^1H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
5	<p>3-((5-((4-((4-氯-1-氯丙基)氨基)环丙基)甲基)-2-(4-氯-2,6-二氯苯基)-4-((4-((4-氯-1-氯丙基)氨基)环丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.53-8.49 (m, 1H), 8.22-8.16 (m, 1H), 8.16-8.10 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.09-2.05 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 6H), 1.02 (s, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 71. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
25	<p>3-((5-((5-氟-1-氟丙基)氨基)环丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1-((4-((4-氟-1-氟丙基)氨基)环丙基)甲基)-4-((4-((4-氟-1-氟丙基)氨基)环丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52-8.48 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.01 (br d, J=8.5 Hz, 6H), 1.56 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.18-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 1
26	<p>4-((5-((5-氟-1-氟丙基)氨基)环丙基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-1-((4-((4-氟-1-氟丙基)氨基)环丙基)甲基)-4-((4-((4-氟-1-氟丙基)氨基)环丙基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-1H-1,2,4-三唑-1-基)-1,2,4-三唑-3-基)苯甲酸</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-7.99 (m, 4H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.39-3.25 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.72-1.59 (m, 6H), 1.32 (br d, J=6.9 Hz, 6H). FXR EC ₅₀ (nM) = 980. MS (ESI) 598 (M+H).	Ex. 1

[0882]

27		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46-7.94 (m, 3H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 2.00 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.06 (br s, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 26. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 1
28		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d ₄) δ 8.18-8.09 (m, 4H), 7.59-7.48 (m, 3H), 4.30-4.25 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.21-1.15 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 40. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 1
29		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40-8.04 (m, 3H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.59 (br s, 6H). FXR EC ₅₀ (nM) = 330. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 1

30	<p>5-(5-((5-λ)클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23 (d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 8.08 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.50 (br s, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 37. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 4
31	<p>5-(5-((5-λ)클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24-8.19 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.95-7.88 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.13 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 370. MS (ESI) 610 (M+H).	Ex. 4
32	<p>4-(5-((5-λ)클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(페닐술포닐)벤즈아미드</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 4.21-4.13 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 300. MS (ESI) 720 (M+H).	Ex. 3

[0884]

33	<p>메틸 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.17-8.06 (m, 4H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98 (br d, J=8.5 Hz, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 170. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 1
34	<p>메틸 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 6H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 5100. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 1
35	<p>메틸 4-(5-(4-((5-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)amino)methyl)phenyl)oxazol-2(3H)-one)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.31 (d, J=7.0 Hz, 6H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2400. MS (ESI) 612 (M+H).	Ex. 1

[0885]

36	<p>메틸 3-((4-((5-λ 클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3500. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 1
37	<p>4-(4-((4-λ 클로프로필-1-(2,6-디클로로페닐)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76-7.92 (m, 4H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.47 (br s, 6H), 1.01 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 0.93 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 190. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
38	<p>2-(4-((5-λ 클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74-8.61 (m, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.57 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06 (br s, 6H), 1.68 (br d, $J=7.6$ Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 360. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 6

39	<p>2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (br d, J=11.3 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.59 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 6H), 1.53 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 140. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 6
40	<p>(E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23-7.83 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 1H), 6.43-6.21 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 6H), 1.61-1.52 (m, 6H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 100. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 7
41	<p>(E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57-8.23 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.47-7.28 (m, 1H), 6.39-6.16 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 470. MS (ESI) 538 (M+H).	Ex. 7

[0887]

42	<p>6-(5-((5-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxy)cyclopropyl)methyl)oxy)cyclobutyl)-5-(5-((5-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxy)cyclopropyl)methyl)oxy)cyclobutyl)-5-oxo-1,2-dihydro-4H-1,2-dioxole-4-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.20-9.13 (m, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.27 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 6H), 1.70-1.57 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
43	<p>5-(5-((5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)oxy)cyclopropyl)methyl)oxy)cyclobutyl)-5-(5-((5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)oxy)cyclopropyl)methyl)oxy)cyclobutyl)-5-oxo-1,2-dihydro-4H-1,2-dioxole-4-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.33-9.27 (m, 1H), 9.25-9.19 (m, 1H), 8.71-8.64 (m, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 6H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 230. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 4
44	<p>5-(5-((5-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxy)cyclopropyl)methyl)oxy)cyclobutyl)-5-(5-((5-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxy)cyclopropyl)methyl)oxy)cyclobutyl)-5-oxo-1,2-dihydro-4H-1,2-dioxole-4-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.31 (d, J=1.2 Hz, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 870. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4

[0888]

45	<p>5-(5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-((5-(4-((5-((4-chlorophenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-oxo-4H-1,2-dioxole-3-yl)methyl)furan-2(5H)-one</p> <p>5-(5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-((5-(4-((5-((4-chlorophenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-oxo-4H-1,2-dioxole-3-yl)methyl)furan-2(5H)-one</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.10 (m, 1H), 8.45-8.36 (m, 1H), 8.17-8.07 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.51 (br d, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 490. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 4
46	<p>5-(5-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-((5-(4-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-oxo-4H-1,2-dioxole-3-yl)methyl)furan-2(5H)-one</p> <p>5-(5-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-((5-(4-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-oxo-4H-1,2-dioxole-3-yl)methyl)furan-2(5H)-one</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80-8.70 (m, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.42-8.25 (m, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.86-7.68 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 1H), 4.24-4.01 (m, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.02 (br s, 6H), 1.56 (br s, 6H), 1.21-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
47	<p>6-(5-((5-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-((5-(4-((5-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-oxo-4H-1,2-dioxole-3-yl)methyl)furan-2(5H)-one</p> <p>6-(5-((5-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-((5-(4-((5-((4-(trifluoromethoxy)phenyl)methyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-4-oxo-4H-1,2-dioxole-3-yl)methyl)furan-2(5H)-one</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15-8.04 (m, 3H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.69-1.60 (m, 6H), 1.15 (br s, 2H), 1.08 (br d, $J=3.1$ Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 550. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4

[0889]

48	<p>6-(5-((4-(4-(5-((4-(2,2,2-트리플루오로페인)메틸)페닐)이속사졸-4-일)페록시)비서클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린 산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16-8.07 (m, 3H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4
49	<p>4-(5-((4-(4-(5-((4-(2,2,2-트리플루오로페인)메틸)페닐)이속사졸-4-일)페록시)비서클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린 산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.74 (m, 1H), 8.48-8.38 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 6H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1200. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 4
50	<p>4-(5-((4-(4-(5-((4-(2,2,2-트리플루오로페인)메틸)페닐)이속사졸-4-일)페록시)비서클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린 산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94-8.75 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 6H), 1.14 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 4

[0890]

51	<p>2-(4-((5-λ)클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)페록시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.48 (s, 1H), 7.92 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.57 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 500. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 15
52	<p>3-(5-(4-((5-λ)클로프로필-3-(2-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)페록시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.47-8.40 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.63 (s, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.55-1.44 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 170. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 18
53	<p>3-(5-(4-((5-λ)클로프로필-3-(2-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)페록시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,3,4-티아디아졸-2-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.43-8.37 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.60 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 6H), 1.60-1.46 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 100. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 19

54	<p>3-(3-(4-((5-挤)클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.26 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 8.22 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 6H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 24. MS (ESI) 597 (M+H). Ex. 20
55	<p>3-(3-(4-((5-挤)클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.24 (br dd, <i>J</i> =20.0, 7.8 Hz, 2H), 7.78-7.63 (m, 3H), 7.58 (br t, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 5H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 250. MS (ESI) 596 (M+H). Ex. 20
56	<p>4-(3-(4-((5-挤)클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.16 (q, <i>J</i> =8.2 Hz, 4H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 75. MS (ESI) 581 (M+H). Ex. 20

[0892]

57	<p>4-(3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19-8.08 (m, 4H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.71-1.59 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 650. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 20
58	<p>4-(3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페놀린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.70-8.45 (m, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 6H), 1.74-1.56 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4000. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 20
59	<p>4-(3-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.01-8.94 (m, 1H), 8.52-8.47 (m, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.58 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3800. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 20

[0893]

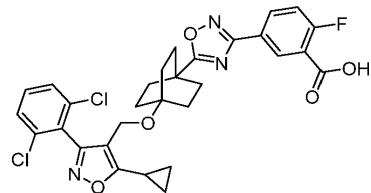
60	<p>6-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.40-8.17 (m, 3H), 7.69-7.50 (m, 3H), 4.22-4.12 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 220. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 20
61	<p>6-(3-(4-((5-(2,2,2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)페콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (br s, 2H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.64 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 840. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 20
62	<p>2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴나졸린-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 6H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1300. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 24

[0894]

실시예 64

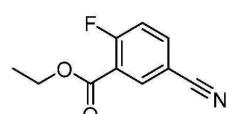
[0896]

5-(5-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산



[0897]

단계 A. 중간체 64A. 에틸 5-시아노-2-플루오로벤조에이트의 제조



[0899]

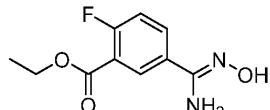
EtOH (20 mL) 중 5-시아노-2-플루오로벤조산 (0.50 g, 3.0 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.51 mL, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고,

조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 25% B 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.50 g, 2.6 mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0901] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 8.6, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 7.36–7.21 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0902] MS (ESI) 194 (M+H).

[0903] 단계 B. 중간체 64B. 에틸 (Z)-2-플루오로-5-(N'-히드록시카르bam이미도일) 벤조에이트의 제조



[0904]

[0905] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 64A를 사용하여 제조하였다: (0.51 g, 2.3 mmol, 88% 수율, 담황색 고체).

[0906] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 7.2, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.7, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.6, 8.7 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0907] MS (ESI) 227 (M+H).

[0908] 단계 C. 실시예 64

[0909] 단계 1: DMF (0.10 mL) 중 중간체 16B (33 mg, 0.076 mmol), 중간체 64B (17 mg, 0.076 mmol) 및 BOP (37 mg, 0.083 mmol)의 용액에 TEA (32 μ L, 0.23 mmol)를 첨가하고, 반응물을 N₂ 하에 80°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 10% 염화리튬 (수성), 물 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

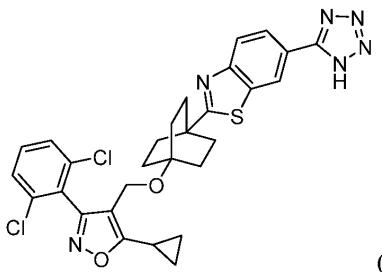
[0910] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 1 M NaOH (수성) (1.5 mL) 및 THF (1.5 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 교반하였다. 7시간 후, 반응물을 5% 시트르산 (수성)을 사용하여 산성화시키고, 수성 상을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 28–68% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (15 mg, 0.023 mmol, 30% 수율)을 수득하였다.

[0911] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48–8.20 (m, 1H), 8.03 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.46 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.35–2.21 (m, 1H), 2.04–1.93 (m, 6H), 1.59–1.40 (m, 6H), 1.13 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, J = 3.1 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 140.

[0912] MS (ESI) 598 (M+H).

[0913] 실시예 66

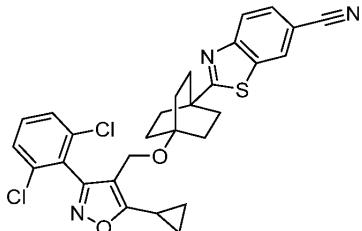
[0914] 4-(((4-(6-(1H-테트라졸-5-일)벤조[d]티아졸-2-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸



[0915]

[0916]

단계 A. 중간체 66A. 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르보니트릴의 제조



[0917]

[0918]

표제 화합물을 실시예 16 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 16B 및 4-아미노-3-메르캅토벤조니트릴 (일반적으로 [Chedekel, M.R., et al. Synth. Commun. 1980, 10, 167-173] 참조)의 반응에 의해 제조하였다: (17 mg, 0.031 mmol, 30% 수율, 백색 고체).

[0919]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.21-8.12 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32-1.95 (m, 7H), 1.69-1.61 (m, 6H), 1.29-1.20 (m, 2H), 1.16-1.04 (m, 2H).

[0920]

MS (ESI) 550 ($M+H$).

[0921]

단계 B. 실시예 66

[0922]

NMP (0.21 mL) 중 중간체 66A (17 mg, 0.031 mmol), 아지드화나트륨 (12 mg, 0.18 mmol) 및 염화암모늄 (9.8 mg, 0.18 mmol)의 용액을 120°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 폐노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm; 이동상 B: 90:10 MeOH:0.1%TFA 함유 H_2O ; 이동상 A = 10:90 MeOH:0.1% TFA 함유 H_2O ; 구배: 10분의 기간에 걸쳐 10 → 100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (11 mg, 0.019 mmol, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0923]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.14-8.03 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 6H), 1.56-1.49 (m, 6H), 1.14 (dt, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 390.

[0924]

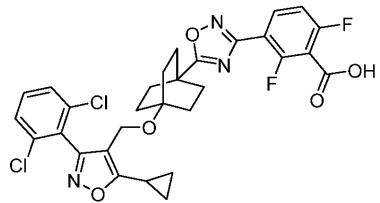
MS (ESI) 593 ($M+H$).

[0925]

실시예 68

[0926]

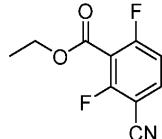
3-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,6-디플루오로벤조산



(68)

[0927]

[0928] 단계 A. 중간체 68A. 에틸 3-시아노-2,6-디플루오로벤조에이트의 제조



[0929]

[0930] 표제 화합물을 중간체 64A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 3-시아노-2,6-디플루오로벤조산을 사용하여 제조하였다: (0.46 g, 2.2 mmol, 79% 수율, 백색 고체).

[0931]

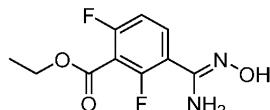
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.89–7.64 (m, 1H), 7.11 (td, J = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0932]

MS (ESI) 212 (M+H).

[0933]

단계 B. 중간체 68B. 에틸 (Z)-2,6-디플루오로-3-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트의 제조



[0934]

[0935] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 68A를 사용하여 제조하였다: (0.2 g, 0.81 mmol, 38% 수율, 담황색 고체).

[0936]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 7.68 (td, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 7.31–7.14 (m, 1H), 5.92 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0937]

MS (ESI) 245 (M+H).

[0938]

단계 C. 실시예 68

[0939]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 68B 및 중간체 16B의 반응에 의해 제조하였다: (24 mg, 0.037 mmol, 40% 수율, 회백색 고체).

[0940]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14.42–14.05 (br.s, 1H), 8.11 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.59–7.52 (m, 1H), 7.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.30 (tt, J = 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.07–1.92 (m, 6H), 1.59–1.43 (m, 6H), 1.14 (dt, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 1.11–1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 250.

[0941]

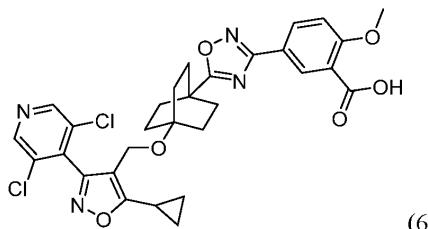
MS (ESI) 616 (M+H).

[0942]

실시예 69

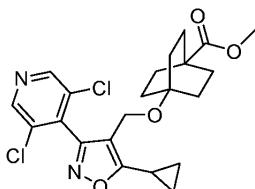
[0943]

5-(5-((5-클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산



[0944]

[0945] 단계 A. 중간체 69A. 메틸 4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[0946]

[0947] 암력 방출 마개가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 중간체 4A (0.47 g, 1.6 mmol), (5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메탄올 (0.45 g, 1.6 mmol), 은 트리플루오로메탄술포네이트 (0.49 g, 1.9 mmol), 2,6-디-tert-부틸페리딘 (0.70 mL, 3.2 mmol) 및 DCE (2 mL)를 첨가하였다. 용기를 N₂로 풀러싱하고, 마개로 막고, 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 19분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.24 g, 0.52 mmol, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0948]

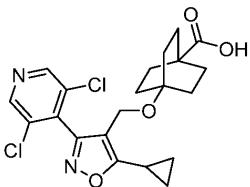
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H).

[0949]

MS (ESI) 451 (M+H).

[0950]

[0950] 단계 B. 중간체 69B. 4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[0951]

[0952] MeOH (4 mL) 및 THF (1 mL) 중 중간체 69A (240 mg, 0.52 mmol), 1 M NaOH (수성) (5.2 mL, 5.2 mmol)의 용액을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 물 (7.5 mL)로 처리하고, 1 M HCl (수성)로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 잘 세척하고, 진공 하에 건조하여 표제 화합물 (180 mg, 0.41 mmol, 78% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

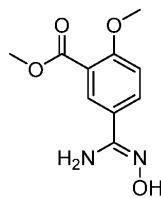
[0953]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.01 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.29 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.75-1.62 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.14 (dt, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H).

[0954]

MS (ESI) 437 (M+H).

[0955] 단계 C. 중간체 69C. 메틸 (Z)-5-(N'-하드록시카르bam이미도일)-2-메톡시벤조에이트의 제조



[0956]

[0957] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-시아노-2-메톡시벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (0.18 g, 0.78 mmol, 30% 수율, 회백색 고체).

[0958]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58–9.52 (m, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[0959]

MS (ESI) 225 (M+H).

[0960]

단계 D. 실시예 69

[0961]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 69C의 반응에 의해 제조하였다: (40 mg, 0.061 mmol, 67% 수율).

[0962]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.37–2.25 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 6H), 1.51–1.40 (m, 6H), 1.26–1.13 (m, 2H), 1.13–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 56.

[0963]

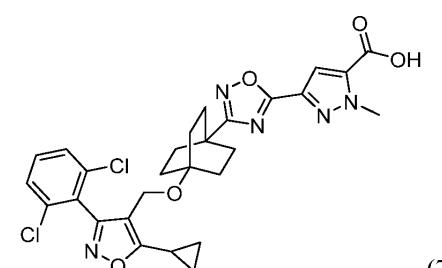
MS (ESI) 611 (M+H).

[0964]

실시예 70

[0965]

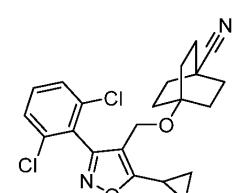
3-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-메틸-1H-피라졸-5-카르복실산



(70)

[0966]

[0967] 단계 A. 중간체 70A. 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐) 이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보니트릴의 제조



[0968]

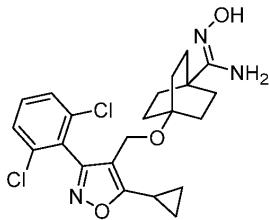
[0969] 표제 화합물을 중간체 20A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 16B를 사용하여 제조하였다: (57 mg, 0.14 mmol, 83% 수율, 백색 고체).

[0970]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63–7.59 (m, 2H), 7.58–7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.32–2.20 (m, 1H), 1.91–1.82 (m, 6H), 1.41–1.32 (m, 6H), 1.17–1.09 (m, 2H), 1.08–1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 470.

[0971] MS (ESI) 417 (M+H).

[0972] 단계 B. 중간체 70B. (Z)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-N'-하드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드아미드의 제조



[0973] [0974] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 70A를 사용하여 제조하였다: (32 mg, 0.071 mmol, 92% 수율, 투명한 오일).

[0975] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.83-1.69 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H).

[0976] MS (ESI) 450 (M+H).

[0977] 단계 C. 실시예 70

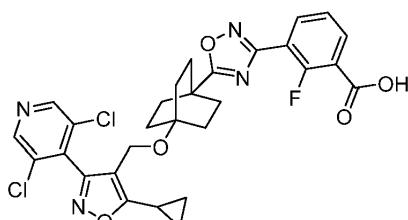
[0978] 표제 화합물을 실시예 64의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 70B 및 5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-파라졸-3-카르복실산의 반응에 의해 제조하였다: (5.1 mg, 0.088 mmol, 25% 수율).

[0979] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21-4.15 (m, 5H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 6H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.16-1.10 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 430.

[0980] MS (ESI) 584 (M+H).

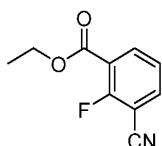
[0981] 실시예 71

[0982] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산



(71)

[0983] [0984] 단계 A. 중간체 71A. 에틸 3-시아노-2-플루오로벤조에이트의 제조

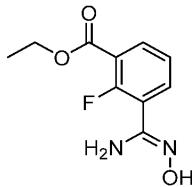


[0985] [0986] 표제 화합물을 중간체 64A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 3-시아노-2-플루오로벤조산을 사용하여 제조하였다: (0.55 g, 2.8 mmol, 93% 수율, 백색 고체).

[0987] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-8.08 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0988] MS (ESI) 194 (M+H).

[0989] 단계 B. 중간체 71B. 에틸 (Z)-2-플루오로-3-(N'-하이드록시카르bam이미도일) 벤조에이트의 제조



[0990]

[0991] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 71A를 사용하여 제조하였다: (0.35 g, 1.6 mmol, 55% 수율, 백색 고체).

[0992] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 7.92–7.84 (m, 1H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0993]

MS (ESI) 227 (M+H).

[0994] 단계 C. 실시예 71

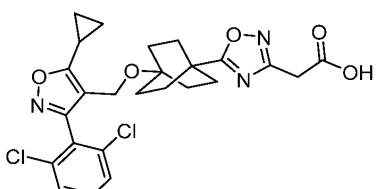
[0995] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 71B의 반응에 의해 제조하였다: (16 mg, 0.027 mmol, 59% 수율).

[0996] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.15 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 8.05 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.06–1.97 (m, 6H), 1.56–1.41 (m, 6H), 1.22–1.13 (m, 2H), 1.11–1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 69.

[0997] MS (ESI) 599 (M+H).

[0998] 실시예 72

[0999] 2-(5-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아세트산



(72)

[1000]

[1001] 단계 1: DMF (0.1 mL) 중 중간체 16B (20 mg, 0.046 mmol), tert-부틸 (E)-3-아미노-3-(하이드록시이미노)프로파노에이트 (8.0 mg, 0.046 mmol) 및 BOP (22 mg, 0.050 mmol)의 용액에 Et₃N (0.019 mL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 염화리튬 (수성), 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (26 mg, 0.045 mmol, 99% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1002]

MS (ESI) 574 (M+H).

[1003] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물 (26 mg, 0.045 mmol)에 HCl (0.23 mL, 0.91 mmol) (1,4-디옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 액스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5–μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 30–70% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.90 mg, 1.7 μmol, 4% 수율)을 수득하였다.

[1004]

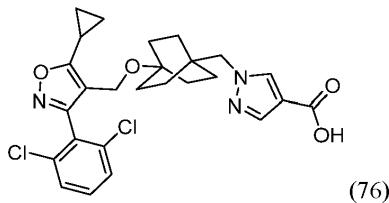
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.61–7.55 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (br s,

2H), 2.31 (br s, 1H), 1.98–1.84 (m, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 3100.

[1005] MS (ESI) 518 (M+H).

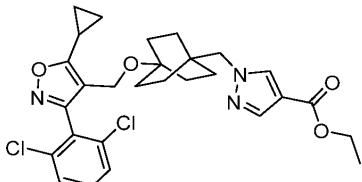
[1006] 실시예 76

[1007] 1-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실산



[1008]

[1009] 단계 A. 중간체 76A. 에틸 1-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 제조



[1010]

[1011] 톨루엔 (0.2 mL) 중 중간체 104A (20 mg, 0.047 mmol), 및 에틸 1H-피라졸-4-카르복실레이트 (8.6 mg, 0.062 mmol)의 용액에 실온에서 시아노메틸렌트리부틸포스포판 (18 mg, 0.076 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C로 가열하고, 교반하였다. 6시간 후, 반응물을 냉각시키고, 조 반응 혼합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 4 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (25 mg, 0.046 mmol, 97% 수율)을 담갈색 오일로서 수득하였다.

[1012]

MS (ESI) 544 (M+H).

[1013] 단계 B. 실시예 76

[1014]

MeOH (0.5 mL) 중 중간체 76A (25 mg, 0.046 mmol)의 용액에 1 M NaOH (수성) (0.23 mL, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 냉각시키고, 조 반응 혼합물을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 10분 구배, 15분 실행 (0% → 100% 용매 B = 90% MeOH-10% H₂O-0.1%TFA, 용매 A = 10% MeOH-90% H₂O-0.1%TFA))에 의해 정제하였다. 목적 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (6.3 mg, 0.012 mmol, 26% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1015]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01–7.93 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.30–2.23 (m, 1H), 1.38–1.32 (m, 6H), 1.32–1.24 (m, 6H), 1.12 (dt, J=8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.08–1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 290.

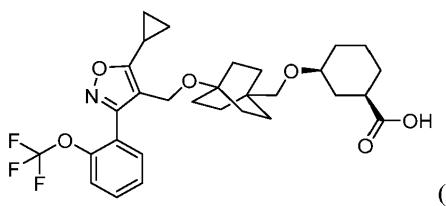
[1016]

MS (ESI) 516 (M+H).

[1017] 실시예 80

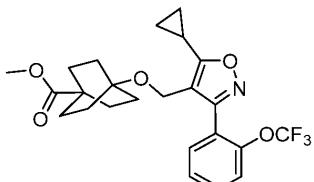
[1018]

시스-3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)시클로헥산카르복실산



[1019]

[1020] 단계 A. 중간체 80A. 메틸 4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[1021]

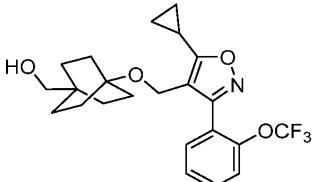
[1022] 표제 화합물을 중간체 16A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 (5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메탄올을 대체하여 제조하였다: (0.21 g, 0.45 mmol, 44% 수율, 무색 오일).

[1023]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.63–7.56 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.16–2.10 (m, 1H), 1.93–1.86 (m, 6H), 1.67–1.59 (m, 6H), 1.27–1.20 (m, 2H), 1.13–1.07 (m, 2H).

[1024]

[1024] 단계 B. 중간체 80B. (4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[1025]

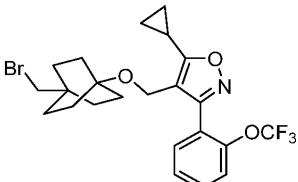
[1026] 표제 화합물을 중간체 104A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 80A를 사용하여 제조하였다: (0.15 g, 0.35 mmol, 80% 수율, 무색 오일).

[1027]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.62–7.58 (m, 1H), 7.55–7.49 (m, 1H), 7.44–7.36 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.18–2.11 (m, 1H), 1.59 (m, 6H), 1.54 (m, 6H), 1.25–1.21 (m, 2H), 1.12–1.08 (m, 2H).

[1028]

[1028] 단계 C. 중간체 80C. 4-((4-브로모메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸의 제조



[1029]

[1030] CH₂Cl₂ (3 mL) 중 중간체 80B (450 mg, 1.0 mmol)의 용액에 Ph₃P (410 mg, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 냉각시킨 후, CBr₄ (510 mg, 1.5 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 2일 교반 후, 용매를 농축시키고, 조생 성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 30% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (310 mg, 0.62 mmol, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1031] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d)) δ 7.61–7.54 (m, 1H), 7.53–7.47 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.17–2.06 (m, 1H), 1.59 (s, 12H), 1.24–1.17 (m, 2H), 1.11–1.04 (m, 2H).

[1032] MS (ESI) 500.0 ($\text{M}+\text{H}$).

[1033] 단계 D. 실시예 80

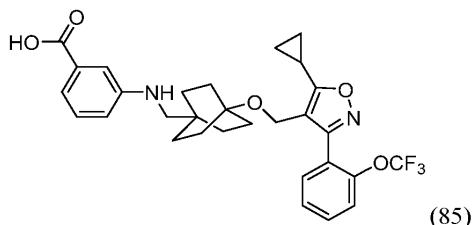
[1034] 실온에서 무수 NMP (0.5 mL) 중 메틸 (1S,3R)-3-히드록시시클로헥산-1-카르복실레이트 (63 mg, 0.40 mmol)의 용액에 KOTBu (27 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 중간체 80C (40 mg, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 1 M HCl (수성)의 적가에 의해 pH ~3으로 산성화시켰다. 생성된 반응 혼합물을 DMF로 회석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 20–64% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 31–71% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (8.2 mg, 17% 수율)을 수득하였다.

[1035] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70–7.63 (m, 1H), 7.59 (br d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.46–3.35 (m, 1H), 2.31 (tt, $J=12.2, 3.4$ Hz, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 2.05–1.99 (m, 1H), 1.85–1.66 (m, 3H), 1.53–1.42 (m, 12H), 1.29–1.20 (m, 1H), 1.20–1.15 (m, 1H), 1.15–1.09 (m, 3H), 1.07–1.00 (m, 3H). FXR EC₅₀ (nM) = 5100.

[1036] MS (ESI) 564 ($\text{M}+\text{H}$).

[1037] 실시예 85

[1038] 3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸 아미노)벤조산



[1039]

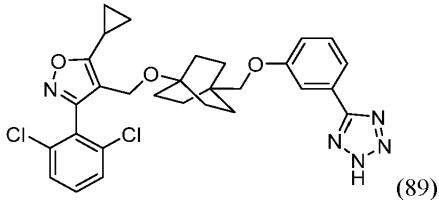
[1040] DMF (1 mL) 중 중간체 80C (35 mg, 0.070 mmol) 및 에틸 3-아미노벤조에이트 (14 mg, 0.084 mmol)의 용액에 KOTBu (7.9 mg, 0.070 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 H₂O로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 20–64% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 31–71% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (8.1 mg, 21% 수율)을 수득하였다.

[1041] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69–7.63 (m, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.16–7.11 (m, 1H), 7.11–7.07 (m, 1H), 6.80 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.29–2.19 (m, 1H), 1.57–1.43 (m, 12H), 1.15–1.08 (m, 2H), 1.07–1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 610.

[1042] MS (ESI) 557 ($M+H$).

[1043] 실시예 89

[1044] 4-((4-((3-(2H-테트라졸-5-일)페녹시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸



[1045]

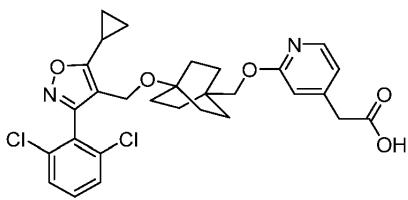
[1046] 툴루엔 (0.5 mL) 중 실시예 88 (19 mg, 0.036 mmol), 디부틸스tan나논 (18 mg, 0.073 mmol) 및 아지도트리메틸실란 (42 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 20-64% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 31-71% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.1 mg, 0.0070 mmol, 19% 수율)을 수득하였다.

[1047] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.48 (br s, 1H), 7.29 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.65-1.47 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 120.

[1048] MS (ESI) 566 ($M+H$).

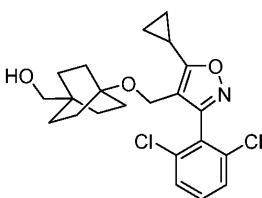
[1049] 실시예 104

[1050] 2-(2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페리딘-4-일)아세트산



[1051]

[1052] 단계 A. 중간체 104A. (4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[1053]

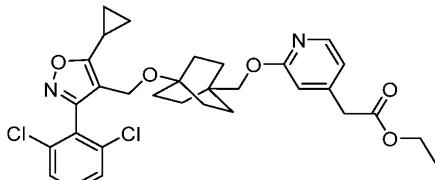
[1054] -78°C에서 THF (5 mL) 중 중간체 104A (0.35 g, 0.78 mmol)의 교반 용액에 수소화알루미늄리튬 (0.39 mL, 0.78 mmol) (THF 중 2 M 용액)을 적가하였다. 반응물을 실온으로 30분에 걸쳐 천천히 가온하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, EtOAc 및 1 M HCl (수성)을 첨가하고, 반응물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을

농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 10% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.32 g, 0.76 mmol, 97% 수율)을 백색 밀포체로서 수득하였다.

[1055] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45–7.40 (m, 2H), 7.39–7.32 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.18–2.10 (m, 1H), 1.47 (s, 12H), 1.28–1.22 (m, 2H), 1.17–1.07 (m, 2H).

[1056] MS (ESI) 422.0 (M+H).

[1057] 단계 B. 중간체 104B. 에틸 2-(2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)파리딘-4-일) 아세테이트의 제조



[1058]

[1059] THF (1 mL) 중 중간체 104A (15 mg, 0.036 mmol)의 교반 용액에 KOtBu (8.0 mg, 0.071 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 에틸 2-(2-플루오로파리딘-4-일)아세테이트 (9.8 mg, 0.053 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (10 mg, 0.017 mmol, 48% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[1060] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.11 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 6.85–6.76 (m, 1H), 6.65 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.78–3.69 (m, 2H), 3.56 (d, J=2.8 Hz, 2H), 2.22–2.07 (m, 2H), 1.71–1.55 (m, 6H), 1.53–1.46 (m, 6H), 1.43–1.38 (m, 3H), 1.30–1.23 (m, 2H), 1.16–1.08 (m, 2H).

[1061] MS (ESI) 585.2 (M+H).

[1062] 단계 C. 실시예 104

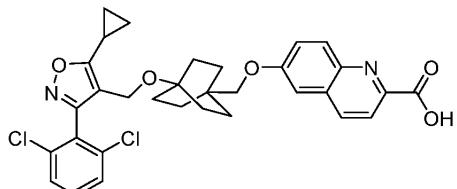
[1063] THF (1 mL) 중 중간체 104B (10 mg, 0.017 mmol)의 교반 용액에 물 (1 mL) 중 수산화리튬 1수화물 (1.4 mg, 0.034 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 20–64% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 31–71% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.3 mg, 0.0041 mmol, 24%)을 수득하였다.

[1064] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.68–7.60 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 1H), 6.85 (d, J=4.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.28 (td, J=8.4, 4.6 Hz, 1H), 1.58–1.42 (m, 6H), 1.36 (br d, J=8.5 Hz, 6H), 1.14 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 210 nM.

[1065] MS (ESI) 557.3 (M+H).

[1066] 실시예 105

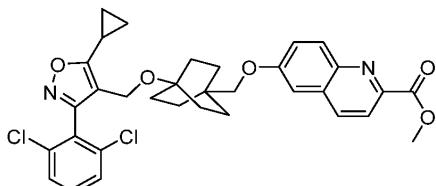
[1067] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



(105)

[1068]

단계 A. 중간체 105A. 메틸 6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[1070]

[1071] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 104A (17 mg, 0.039 mmol) 및 메틸 6-하드록시퀴놀린-2-카르복실레이트 (12 mg, 0.059 mmol)의 교반 용액에 1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘 (20 mg, 0.078 mmol) 및 트리-n-부틸포스핀 (16 mg, 0.078 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (20 mg, 0.033 mmol, 84% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[1072]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.23–8.12 (m, 2H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.36 (dd, J=8.9, 7.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.18–2.10 (m, 1H), 1.72–1.62 (m, 6H), 1.60–1.50 (m, 6H), 1.34–1.21 (m, 2H), 1.11 (td, J=8.0, 2.8 Hz, 2H).

[1073]

MS (ESI) 607.0 (M+H).

[1074]

단계 B. 실시예 105

[1075]

표제 화합물을 실시예 104 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 105A를 사용하여 제조하였다: (7.4 mg, 0.012 mmol, 38% 수율, 백색 고체).

[1076]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.02 (br t, J=8.4 Hz, 2H), 7.71–7.62 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 1H), 7.43 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.37 (br s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 1.57 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.48–1.34 (m, 6H), 1.20–1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 76 nM.

[1077]

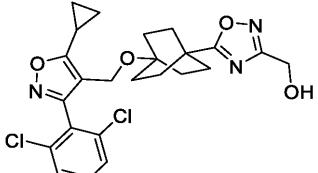
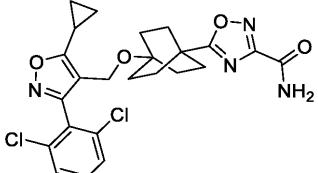
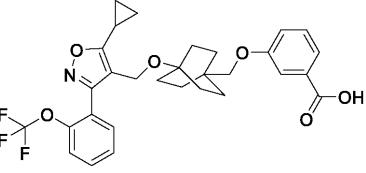
MS (ESI) 593.2 (M+H).

[1078]

하기 표 2의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[1079]

표 2

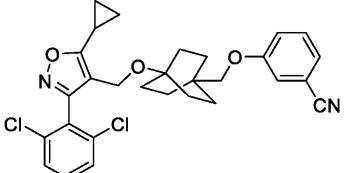
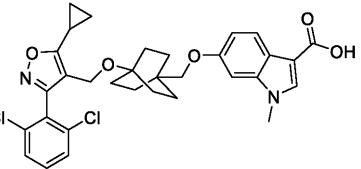
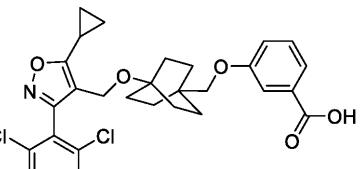
Ex. No.	구조 & 명칭	^1H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
73		^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 600. MS (ESI) 490 (M+H).	Ex. 72
74		^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.48 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 520. MS (ESI) 503 (M+H).	Ex. 72
77		^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.49 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 180. MS (ESI) 558 (M+H).	Ex. 105

[1080]

78	<p>3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)니코틴산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.62-8.57 (m, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.53 (br t, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.28-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1400. MS (ESI) 559 (M+H). Ex. 105
79	<p>2-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33-8.29 (m, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.58 (br d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.52 (br t, $J=7.8$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 12H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 130. MS (ESI) 633 (M+H). Ex. 104
81	<p>트레스-3-((4-((5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)시클로헥산카르복실산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.52-1.36 (m, 12H), 1.30-1.19 (m, 1H), 1.17-1.01 (m, 7H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4700. MS (ESI) 564 (M+H). Ex. 80

[1081]

[1082]

88		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.23 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 960. MS (ESI) 523 (M+H).	Ex. 105
90		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.77 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 11. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 104
91		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.48 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.06 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.43-1.29 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09-1.02(m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 33. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 105

[1083]

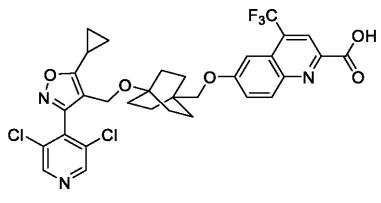
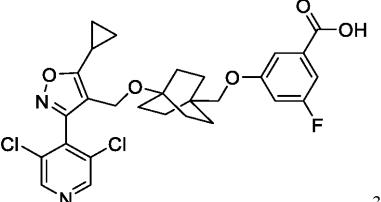
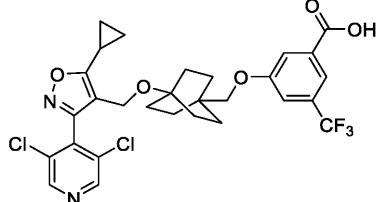
92	<p>3-((4-((5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)oxy)-4-fluorobenzoic acid</p> <p>일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.40-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 23. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
93	<p>5-((4-((5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)oxy)-2-fluorobenzoic acid</p> <p>일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.03 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 32. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
94	<p>3-((4-((5-(4-chlorophenyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)oxy)-5-fluorobenzoic acid</p> <p>일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.36-7.07 (m, 2H), 6.96 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105

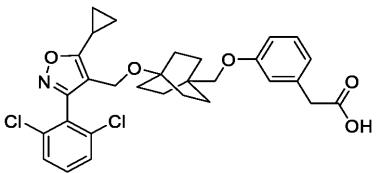
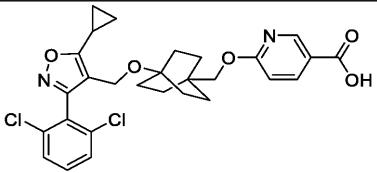
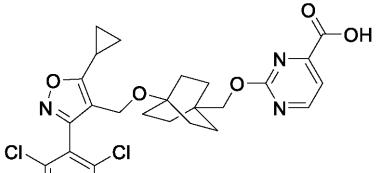
95	<p>3-((4-((5-氯-2,6-二氯苯基)吗啉-3-基)乙基)吗啉-4-基)-2-甲基苯甲酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.35-7.10 (m, 2H), 7.05-6.79 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.42-2.21 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 400. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex. 105
96	<p>3-((4-((5-氯-2,6-二氯苯基)吗啉-3-基)乙基)吗啉-4-基)-2-羟基苯甲酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 120. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
97	<p>6-((4-((5-氯-2,6-二氯苯基)吗啉-3-基)乙基)吗啉-4-基)-2-甲基-3-羧基吲哚</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.78 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.39-1.30 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 28. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 105

[1085]

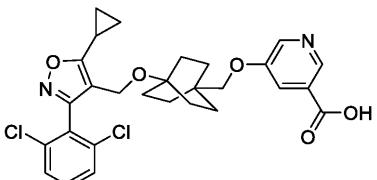
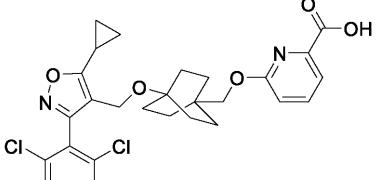
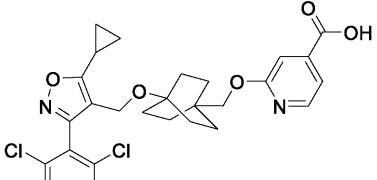
98	 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조산	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> =10.7, 8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 22. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 105
99	 4-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조산	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.84 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.40-1.31 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 140. MS (ESI) 542 (M+H).	Ex. 105
100	 6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.34-8.27 (m, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.70-7.50 (m, 4H), 7.28 (br s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 7. MS (ESI) 661 (M+H).	Ex. 105

[1086]

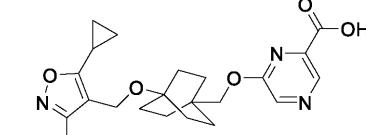
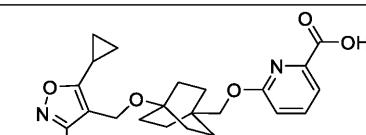
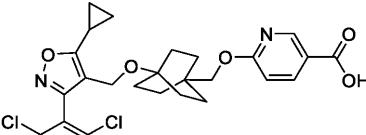
101		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.82-13.55 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.39-2.24 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 8. MS (ESI) 662 (M+H).	Ex. 105
102		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.19 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 6.97 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 105
103		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 105

106		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.16 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.84-6.69 (m, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex. 105
107		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57-8.11 (m, 1H), 8.13-7.76 (m, 1H), 7.24-6.91 (m, 3H), 6.84-6.55 (m, 1H), 4.71-4.32 (m, 2H), 4.29-3.95 (m, 2H), 2.36-2.03 (m, 1H), 1.95-1.16 (m, 12H), 1.05-0.63 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 77. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 104
108		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.36 (br d, <i>J</i> =14.3 Hz, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 540. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 104

[1088]

109		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (br s, 1H), 8.51-8.30 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.53 (br d, J=15.3 Hz, 6H), 1.37 (br d, J=15.0 Hz, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 150. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 105
110		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.87-7.74 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 6.95 (br s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.50 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.37 (br d, J=5.8 Hz, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 52. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 104
111		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.30 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.59-1.45 (m, 6H), 1.41-1.32 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 110. MS (ESI) 543 (M+H).	Ex. 104

[1089]

112		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, J=7.7 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.14 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 690. MS (ESI) 544 (M+H)	Ex. 104
113		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.80 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.51 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 92. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 104
114		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.26 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.46-2.19 (m, 1H), 1.52 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.17 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 140. MS (ESI) 544 (M+H).	Ex. 104

[1090]

115		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.35 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 8.04 (br t, <i>J</i> =9.8 Hz, 2H), 7.45 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.24-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 52. MS (ESI) 594 (M+H). Ex. 105	
116		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.93-6.80 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 900. MS (ESI) 556 (M+H). Ex. 105	
117		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (br s, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 6.95 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 310. MS (ESI) 542 (M+H). Ex. 104	

[1091]

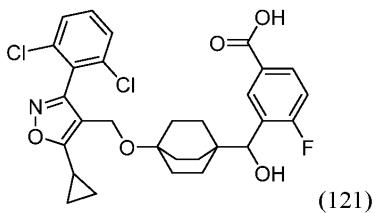
118	<p>6-((4-((5-시클로프로필이속사졸-3(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (br d, <i>J</i> =10.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.39-1.25 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 33. MS (ESI) 562 (M+H).	Ex. 104
119	<p>6-((4-((3-(3-클로로-5-메톡시파리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.61-8.32 (m, 3H), 6.62 (br s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.94-3.32 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.38-2.18 (m, 1H), 1.61-1.44 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 120. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 104
120	<p>6-((4-((3-(3-클로로-5-메톡시파리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-메틸피콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.56 (br s, 2H), 7.77-7.49 (m, 1H), 7.06-6.71 (m, 1H), 4.12 (br s, 2H), 3.89 (br s, 3H), 3.83 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.48 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.13 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2300. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 104

[1092]

실시예 121

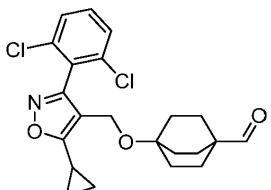
[1094]

3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)페록시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)페틸)-4-플루오로벤조산



[1095]

단계 A. 중간체 121A. 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)페록시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-카르보알데히드의 제조



[1097]

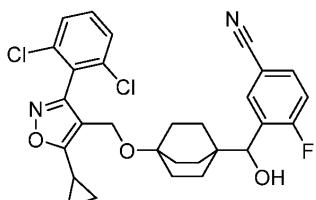
CH_2Cl_2 (9 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.15 mL, 1.7 mmol)의 용액을 -78°C 로 냉각시키고, CH_2Cl_2 (4 mL) 중 DMSO-

(0.28 mL, 3.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. CH₂Cl₂ 중 중간체 104A (0.55 g, 1.3 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (0.91 mL, 6.5 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, 1 M HCl (수성), 1 M K₂HPO₄ (수성), 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.54 g, 1.3 mmol, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1099] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.41 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.11 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.71-1.62 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H).

[1100] MS (ESI) 420 (M+H).

[1101] 단계 B. 중간체 121B. 3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조니트릴의 제조



[1102]

[1103] -78°C에서 무수 THF (0.56 mL) 중 3-브로모-4-플루오로벤조니트릴 (0.027 g, 0.13 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (0.084 mL, 0.13 mmol) (THF 중 1.6 M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (0.11 mL) 중 중간체 121A (0.028 g, 0.067 mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하고, 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 10% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.022 g, 0.040 mmol, 59% 수율)을 무색 유리로서 수득하였다.

[1104] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.74 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J=8.6, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.38 (d, J=0.7 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.09 (dd, J=9.4, 8.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J=3.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.12-4.09 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.40 (br d, J=3.5 Hz, 8H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H).

[1105] MS (ESI) 541 (M+H).

[1106] 단계 C. 실시예 121

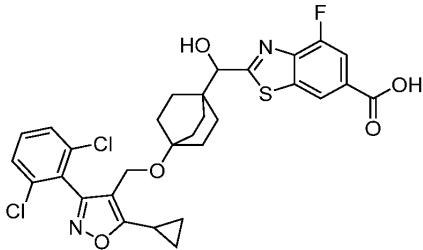
[1107] EtOH (0.40 mL) 중 중간체 121B (0.022 g, 0.040 mmol)의 용액에 6 M (수성) NaOH (0.13 mL, 0.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 압력 바이알에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 M HCl (수성)로 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.018 g, 0.033 mmol, 82% 수율)을 수득하였다.

[1108] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 7.84 (td, J=5.4, 2.3 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.20 (t, J=9.2 Hz, 1H), 4.47 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.45 (br d, J=4.9 Hz, 3H), 1.36-1.17 (m, 9H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1500.

[1109] MS (ESI) 560 ($M+H$).

[1110] 실시예 122

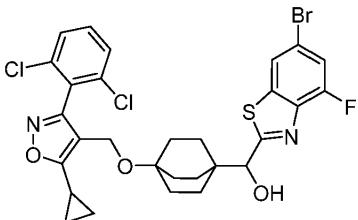
[1111] 2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산



(122)

[1112]

[1113] 단계 A. 중간체 122A. (6-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸-2-일)(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[1114]

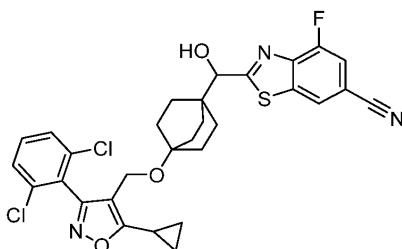
[1115] 표제 화합물을 실시예 121 (단계 B)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 121A와 2,6-디브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸의 반응에 의해 제조하였다: (0.030 g, 0.046 mmol, 69% 수율).

[1116] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.80 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (dd, J=9.6, 1.7 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 4.67 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14-4.10 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.44 (br t, J=7.7 Hz, 6H), 1.24-1.20 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H).

[1117]

MS (ESI) 653 ($M+H$).

[1118] 단계 B. 중간체 122B. 2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르보니트릴의 제조



[1119]

[1120] (6-브로모-4-플루오로벤조[d]티아졸-2-일)(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올 (0.030 g, 0.046 mmol), Xantphos (5.3 mg, 9.2 μmol), Pd₂(dba)₃ (8.5 mg, 9.3 μmol), 및 시안화아연 (11 mg, 0.092 mmol)을 함유하는 마이크로웨이브 바이알을 질소 (3x)로 펴징하고, 무수 DMF (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C (마이크로웨이브)에서 1.5시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (3x)로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 10% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.021 g, 0.034 mmol, 75% 수율)을 무색 발포체로서 수득하였다.

[1121]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.02 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=9.6, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.5

Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34–7.28 (m, 1H), 4.74 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.14–4.10 (m, 1H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.74–1.58 (m, 6H), 1.50–1.42 (m, 6H), 1.25–1.18 (m, 2H), 1.11–1.03 (m, 2H).

[1122] MS (ESI) 598 (M+H).

[1123] 단계 C. 실시예 122

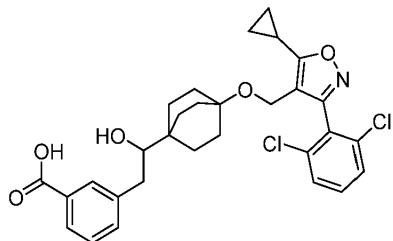
표제 화합물을 실시예 121 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 122B를 사용하여 제조하였다: (0.0049 g, 0.0079 mmol, 23% 수율).

[1125] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (dd, J=4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=19.7 Hz, 2H), 7.43 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.21 (quin, J=7.0 Hz, 1H), 3.98 (sxt, J=7.8 Hz, 1H), 2.60 (d, J=4.7 Hz, 4H), 2.48–2.41 (m, 1H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.31–2.23 (m, 1H), 2.23–2.10 (m, 2H), 1.93 (br t, J=9.5 Hz, 2H), 1.29–1.17 (m, 2H), 1.01 (d, J=6.3 Hz, 1H), 0.86–0.73 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1000.

[1126] MS (ESI) 617 (M+H).

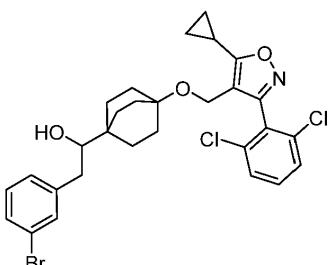
[1127] 실시예 127

[1128] 3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-히드록시에틸)벤조산



(127)

[1129] 단계 A. 중간체 127A. 2-(3-브로모페닐)-1-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에탄-1-올의 제조



[1131]

[1132] 표제 화합물을 실시예 121 (단계 B)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 121A와 (3-브로모벤질)브로민화마그네슘의 반응에 의해 제조하였다: (0.024 g, 0.040 mmol, 50% 수율).

[1133] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46–7.41 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 3H), 7.21–7.15 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.18–4.12 (m, 1H), 3.33 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 2.77 (br d, J=13.8 Hz, 1H), 2.19–2.11 (m, 1H), 1.52–1.45 (m, 6H), 1.34–1.21 (m, 6H), 1.16–1.06 (m, 3H), 0.94–0.81 (m, 2H).

[1134] MS (ESI) 592 (M+H).

[1135] 단계 B. 실시예 127

[1136] -78°C에서 THF (0.40 mL) 중 중간체 127A (0.024 g, 0.040 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (0.028 mL, 0.044 mmol) (THF 중 1.6 M 용액)을 첨가하였다. 5분 후, 새로이 분쇄된 드라이 아이스로 채운 스파츌라 팁을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl (수성)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18,

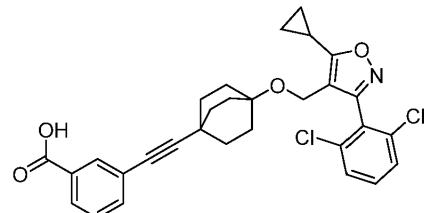
19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 19-59% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.013 g, 0.023 mmol, 57% 수율)을 수득하였다.

[1137] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.74 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.10 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 2.72 (br d, J=14.0 Hz, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 1.54-1.37 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 280.

[1138] MS (ESI) 556 (M+H).

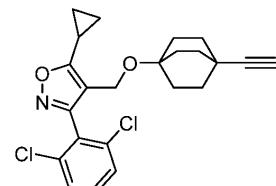
[1139] 실시예 130

[1140] 3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)벤조산



[1141]

[1142] 단계 A. 중간체 130A. 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((4-에티닐비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)이속사졸의 제조



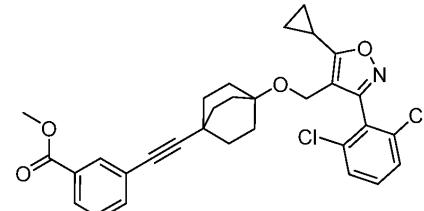
[1143]

[1144] 중간체 121A (0.056 g, 0.13 mmol) 및 K₂CO₃ (0.037 g, 0.27 mmol)의 용액에 무수 MeOH (0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트 (0.030 g, 0.16 mmol)를 시린지를 통해 첨가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르로 희석하고, 1 M K₂HPO₄ (수성)로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.054 g, 0.13 mmol, 99% 수율)을 회백색 밤포체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[1145] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.15-1.06 (m, 2H).

[1146] MS (ESI) 416 (M+H).

[1147] 단계 B. 중간체 130B. 메틸 3-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)벤조에이트의 제조



[1148]

[1149] 아이오딘화구리 (I) (0.18 mg, 0.94 μ mol) 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 부가물 (0.77 mg, 0.94 μ mol)이 구비된 플

라스크를 질소로 페징하였다. 메틸 3-아이오도벤조에이트 (0.015 g, 0.056 mmol) 및 중간체 130A (0.020 g, 0.047 mmol)를 THF (0.37 mL) 및 TEA (0.099 mL)와 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 10% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.016 g, 0.029 mmol, 62% 수율)을 수득하였다.

[1150] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.04–7.99 (m, 1H), 7.94–7.89 (m, 1H), 7.52–7.48 (m, 1H), 7.43 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37–7.31 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.12 (tt, J=8.5, 5.0 Hz, 1H), 1.94–1.83 (m, 6H), 1.54–1.45 (m, 6H), 1.27–1.22 (m, 2H), 1.14–1.06 (m, 2H).

[1151] MS (ESI) 550 (M+H).

[1152] 단계 C. 실시예 130

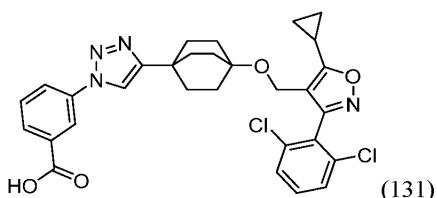
[1153] THF (0.29 mL) 중 중간체 130B (0.016 g, 0.029 mmol)의 용액에 1 M NaOH (수성) (0.18 mL, 0.18 mmol) 및 몇 방울의 MeOH를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1 M HCl (수성)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스트리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 26–66% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (15 mg, 0.029 mmol, 98% 수율)을 수득하였다.

[1154] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.54 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.34–2.24 (m, 1H), 1.88–1.75 (m, 6H), 1.47–1.34 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 68.

[1155] MS (ESI) 536 (M+H).

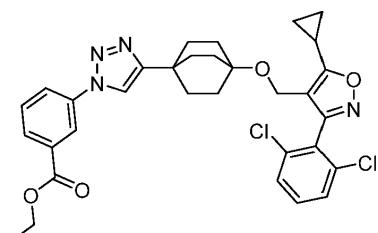
[1156] 실시예 131

[1157] 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조산



[1158]

[1159] 단계 A. 중간체 131A. 에틸 3-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)벤조에이트의 제조



[1160]

[1161] 압력 바이알에 중간체 130A (0.020 g, 0.048 mmol), 에틸 3-아지도벤조에이트 (0.018 g, 0.096 mmol), 및 아이오딘화구리 (I) (0.91 mg, 4.8 μmol)를 첨가하였다. 플라스크를 질소 (3x)로 페징하고, 이어서 THF (0.48 mL) 및 TEA (0.013 mL, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 교반하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카

겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 10% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.023 g, 0.038 mmol, 79% 수율)을 무색 유리로서 수득하였다.

[1162] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.27 (s, 1H), 8.09 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 1H), 4.43 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.18–2.10 (m, 1H), 2.04–1.94 (m, 6H), 1.67–1.56 (m, 6H), 1.43 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.28–1.23 (m, 2H), 1.15–1.06 (m, 2H).

[1163] MS (ESI) 607 (M+H).

[1164] 단계 B. 실시예 131

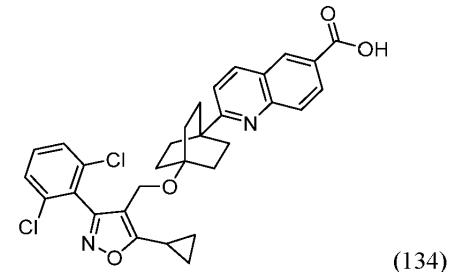
[1165] 표제 화합물을 실시예 130 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라 제조하였다: (20 mg, 0.034 mmol, 91% 수율).

[1166] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.99 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61–7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.35–2.25 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 6H), 1.55–1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.11–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 460.

[1167] MS (ESI) 579 (M+H).

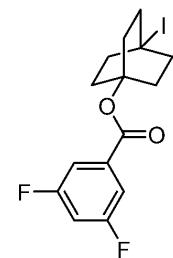
[1168] 실시예 134

[1169] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-6-카르복실산



[1170]

[1171] 단계 A. 중간체 134A. 4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 3,5-디플루오로벤조에이트의 제조



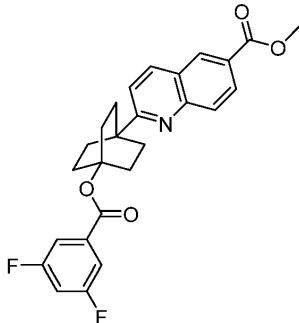
[1172]

[1173] 100 mL 배 형상의 플라스크에 4-((3,5-디플루오로벤조일)옥시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (200 mg, 0.65 mmol) (Shi, Y. et al. WO 2014/159802), 클로로벤젠 (26 mL), 테트라아세트산납 (370 mg, 0.84 mmol), 이어서 아이오딘 (360 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 N₂ 하에 80°C에서 교반하고, 청색 LED (캐실)로 2.5시간 동안 조사하였다. 반응물을 여과하고, 합한 여과물을 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (220 mg, 0.55 mmol, 85% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1174] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54–7.40 (m, 2H), 7.08–6.88 (m, 1H), 2.69–2.50 (m, 6H), 2.34–2.19

(m, 6H).

[1175] 단계 B. 중간체 134B. 메틸 2-(4-((3,5-디플루오로벤조일)옥시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[1176]

[1177] 에탄올 (1.2 mL) 중 메틸 퀴놀린-6-카르복실레이트 (17 mg, 0.89 mmol)를 함유하는 밀봉된 반응 용기에 0°C에서 TFA (69 μL, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 중간체 134A (140 mg, 0.36 mmol) 및 트리스(트리메틸실릴)실란 (240 μL, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 혼합물이 균질해질 때까지 교반하고, 이후 AIBN (70 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 90°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 M K₂HPO₄ (수성) 용액에 끓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (65 mg, 0.14 mmol, 40% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1178]

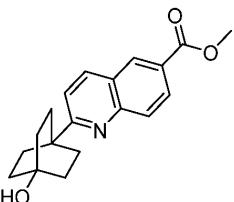
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.60–8.49 (m, 1H), 8.26 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.20–8.13 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56–7.42 (m, 3H), 7.06–6.89 (m, 1H), 4.02–3.96 (m, 3H), 2.40–2.18 (m, 12H).

[1179]

MS (ESI) 452 (M+H).

[1180]

단계 C. 중간체 134C. 메틸 2-(4-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[1181]

[1182] 중간체 134B (80 mg, 0.18 mmol), THF (2 mL), 및 MeOH (2 mL)를 함유하는 바이알에 소듐 메톡시드 (66 μL, 0.35 mmol) (MeOH 중 5.4 M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 5% 시트르산 (수성) (10 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (19 mg, 0.061 mmol, 34% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1183]

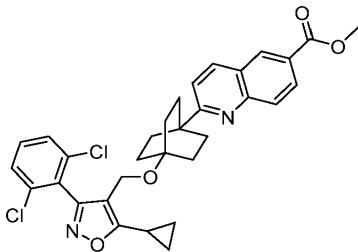
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.65–7.47 (m, 1H), 4.03–3.80 (m, 3H), 2.30–2.09 (m, 6H), 1.87–1.79 (m, 6H).

[1184]

MS (ESI) 312 (M+H).

[1185]

단계 D. 중간체 134D. 메틸 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[1186]

[1187] 플라스크에 중간체 134C (19 mg, 0.061 mmol), 은 트리플루오로메탄솔포네이트 (94 mg, 0.37 mmol), 및 2,6-디-tert-부틸피리딘 (81 μ L, 0.37 mmol) 및 DCM (1.2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (32 mg, 0.092 mmol)을 첨가하고, 반응물이 천천히 실온에 도달하도록 하고, 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B \rightarrow 100%B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (11 mg, 0.019 mmol, 31% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1188]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54–8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, $J=8.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.47–7.39 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 2H), 4.29–4.19 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.21–2.12 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 6H), 1.68–1.58 (m, 6H), 1.30–1.22 (m, 2H), 1.15–1.05 (m, 2H).

[1189]

MS (ESI) 577 ($M+H$).

[1190]

단계 E. 실시예 134

[1191]

표제 화합물을 실시예 1 (단계 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 134D로부터 출발하여 제조하였다: (3.3 mg, 0.0060 mmol, 30% 수율).

[1192]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.16 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.67–7.56 (m, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.31 (br t, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.07–1.91 (m, 6H), 1.56–1.43 (m, 6H), 1.23–1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 83.

[1193]

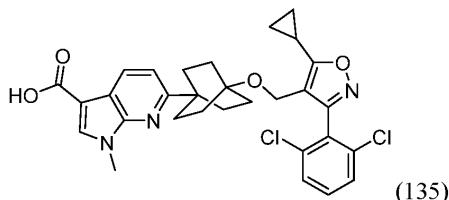
MS (ESI) 563 ($M+H$).

[1194]

실시예 135

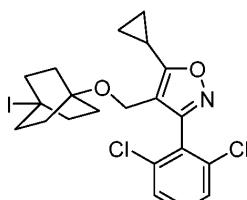
[1195]

6-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카르복실산



[1196]

단계 A. 중간체 135A. 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)-4-(((4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)이속사졸의 제조



[1198]

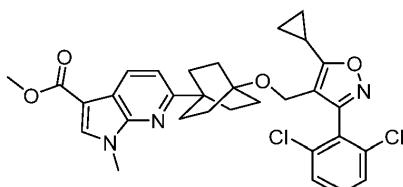
바이알에 중간체 16B (0.11 g, 0.25 mmol), 클로로벤젠 (3 mL), 테트라아세트산납 (0.15 g, 0.33 mmol), 이아

서 아이오딘 (0.14 g, 0.56 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 80°C에서 교반하고, 청색 LED (캐실)로 2시간 동안 조사하였다. 반응물을 냉각시키고, 여과하고, 필터 케이크를 DCM으로 세척하였다. 유기 층을 티오황산나트륨, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (100 mg, 0.20 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1200] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.54–7.13 (m, 3H), 2.55–2.34 (m, 6H), 2.13–1.90 (m, 1H), 1.66–1.44 (m, 6H), 1.28–1.17 (m, 2H), 1.11–0.98 (m, 2H).

[1201] MS (ESI) 518 (M+H).

[1202] 단계 B. 중간체 135B. 메틸 6-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-메틸-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-3-카르복실레이트의 제조



[1203]

[1204] 에탄올 (0.4 mL) 중 메틸 1-메틸-1H-페롤로[2,3-b]파리딘-3-카르복실레이트 (37 mg, 0.19 mmol)를 함유하는 밀봉된 반응 용기에 0°C에서 TFA (15 μL , 0.19 mmol)를 첨가하였다. 빙조를 제거하고, 중간체 135A (40 mg, 0.077 mmol) 및 트리스(트리메틸실릴)실란 (52 μL , 0.17 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 균질해질 때까지 90°C에서 교반하고, 이후 AIBN (15 mg, 0.093 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 1 M K_2HPO_4 (수성) 상에 붓고, EtOAc로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.0 mg, 6.9 μmol , 9% 수율)을 수득하였다.

[1205] MS (ESI) 580 (M+H).

[1206] 단계 C. 실시예 135

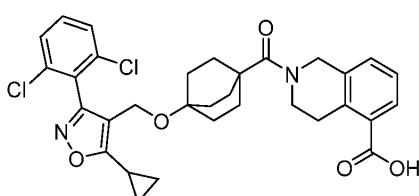
[1207] 표제 화합물을 실시예 1 (단계 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 135B로부터 출발하여 제조하였다: (1.7 mg, 0.0030 mmol, 42% 수율).

[1208] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34–8.12 (m, 1H), 7.76–7.62 (m, 1H), 7.39–7.16 (m, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (br s, 1H), 2.01–1.79 (m, 6H), 1.59–1.37 (m, 6H), 1.21–1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.9$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 9.

[1209] MS (ESI) 566 (M+H).

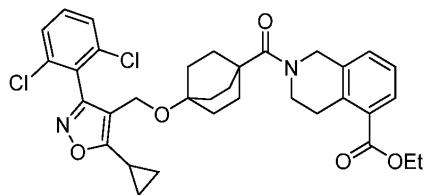
[1210] 실시예 139

[1211] 2-((5-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-카르복실산



[1212]

[1213] 단계 A. 중간체 139A. 에틸 2-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[1214]

[1215] DMF (0.23 mL) 중 중간체 16B (0.020 g, 0.050 mmol)의 용액에 HATU (0.020 g, 0.060 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 에틸 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-5-카르복실레이트 (0.010 g, 0.060 mmol) 및 휘니그 염기 (0.02 mL, 0.12 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (22 mg, 0.040 mmol, 77% 수율)을 수득하였다.

[1216]

MS (ESI) 624 (M+H).

[1217]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.84 (br d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.32–7.25 (m, 2H), 4.74 (br s, 2H), 4.37 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.14 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.97 (br s, 6H), 1.90–1.82 (m, 1H), 1.41 (br t, $J=6.9$ Hz, 4H), 1.34–1.21 (m, 5H), 1.12 (br d, $J=6.1$ Hz, 3H).

[1218]

단계 D. 실시예 139

[1219]

THF (0.39 mL), MeOH (0.20 mL) 및 물 (0.20 mL) 중 중간체 139A (0.020 g, 0.040 mmol)의 용액에 수산화리튬 1수화물 (0.012 g, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 시간 용매를 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 40–80% B, 이어서 100% B에서 3-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.017 g, 0.029 mmol, 88% 수율)을 수득하였다.

[1220]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68–7.63 (m, 1H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.54–7.49 (m, 1H), 7.35 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.01 (br s, 2H), 2.28–2.19 (m, 1H), 1.81–1.72 (m, 6H), 1.39–1.30 (m, 6H), 1.14–1.06 (m, 2H), 1.02 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H), 0.95 (d, $J=6.1$ Hz, 1H). FXR EC₅₀ (nM) = 1400.

[1221]

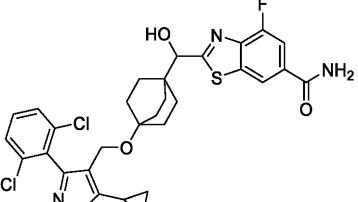
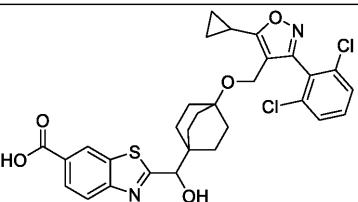
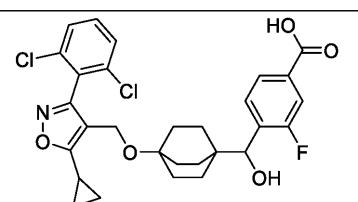
MS (ESI) 596 (M+H).

[1222]

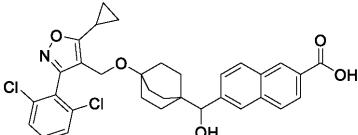
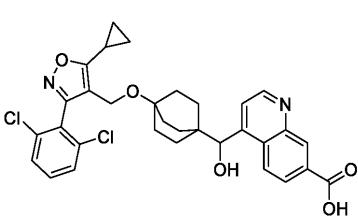
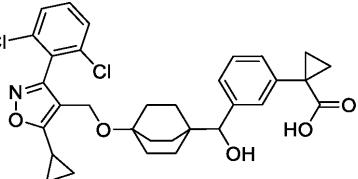
하기 표 3의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[1223]

표 3

Ex. No.	구조 & 명칭	¹ H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
123	 <p>2-((4-((5-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복스아미드</p>	FXR EC ₅₀ (nM) = 280. MS (ESI) 616 (M+H).	Ex. 122
124	 <p>2-((4-((5-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 6H), 1.30 (br t, J=7.8 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 490. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 121
125	 <p>4-((4-((5-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)(히드록시)메틸)-3-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.75 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.49 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.48 (br s, 3H), 1.39-1.18 (m, 9H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1600. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 121

[1224]

126		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.45 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.59-1.45 (m, 3H), 1.35 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 1.28-1.18 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 600. MS (ESI) 592 (M+H)	Ex. 121
128		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.93 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.56 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.54-7.50 (m, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 1.65-1.40 (m, 6H), 1.24 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.10 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.04 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 700. MS (ESI) 593 (M+H).	Ex. 121
129		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.62-7.58 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.43 (br s, 5H), 1.29 (br d, J=6.1 Hz, 3H), 1.23 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3000. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 121

[1225]

132	<p>2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)이소니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.67 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3500. MS (ESI) 537 (M+H).	Ex. 130
133	<p>2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.79 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 180. MS (ESI) 537 (M+H)	Ex. 130
136	<p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,5-나프티리딘-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.32 (tt, J=8.4, 5.1 Hz, 1H), 2.02-1.96 (m, 6H), 1.54-1.46 (m, 6H), 1.14 (dt, J=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.10-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 36. MS (ESI) 564 (M+H).	Ex. 135

[1226]

137	<p>2-(4-((5-氯-2,6-二氯苯基)吗啉-3-基)-1-环丙基乙氧基)-6-((E)-2-羧基-4-吡啶基)己-4-烯酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (br s, 1H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.44-2.27 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H) FXR EC ₅₀ (nM) = 420. MS (ESI) 513 (M+H).	Ex. 135
138	<p>6-(4-((5-氯-2,6-二氯苯基)吗啉-3-基)-1-环丙基乙氧基)-2-((E)-2-羧基-4-吡啶基)己-4-烯酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.14 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 6H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H) FXR EC ₅₀ (nM) = 440. MS (ESI) 513 (M+H).	Ex. 135
140	<p>2-(4-((5-氯-2,6-二氯苯基)吗啉-3-基)-1-环丙基乙氧基)-6-((E)-2-羧基-4-吡啶基)己-4-烯酸-1,2,3,4-四乙酸盐</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (br d, J=3.4 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.27 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.75 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.02 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 0.95 (d, J=6.1 Hz, 1H) FXR EC ₅₀ (nM) = 1700. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 139

141	<p>4-((4-((5-((4-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (br s, 1H), 7.85 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.26 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.70 (br s, 6H), 1.35 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2800. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 139
142	<p>2-((4-((5-((4-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (br s, 1H), 7.78-7.73 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.25 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.14 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=5.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 139
143	<p>3-((4-((5-((4-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산)</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.01-7.95 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.19 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.33-1.24 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1300. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 139

[1228]

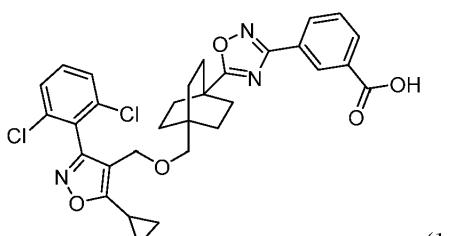
144	<p>2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-N-메틸비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.30 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 6.93 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.79 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 3H), 2.22 (br s, 1H), 1.79 (br s, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.11-1.05 (m, 2H), 1.01 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 584 (M+H).	Ex. 139
145	<p>2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-N-비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)페리딘-4-일)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 1H), 4.15 (br d, J=13.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.08 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 6H), 1.59 (br d, J=11.7 Hz, 2H), 1.37-1.24 (m, 6H), 1.08 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.01 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 0.96-0.83 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3800. MS (ESI) 562 (M+H).	Ex. 139
146	<p>2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-N-비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-8-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.66 (br s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.76 (br s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 6H), 1.41-1.30 (m, 6H), 1.13-1.05 (m, 2H), 1.05-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3100. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 139

[1229]

[1230] 실시예 151

[1231]

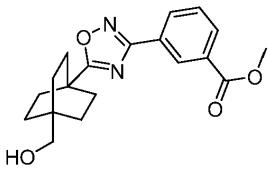
3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



(151)

[1232]

단계 A. 중간체 151A. 메틸 4-(5-(4-히드록시메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



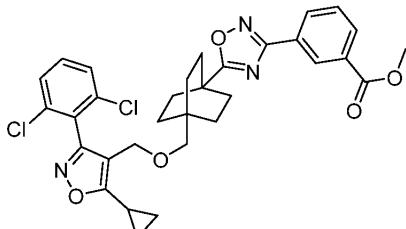
[1234]

[1235] 25 mL 배 형상의 플라스크에 DMF (1 mL) 중 4-(히드록시메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (160 mg, 0.85 mmol) (Kiesman W. F. et al. WO 2001/034610) 및 BOP (38 mg, 0.85 mmol), 이어서 메틸 (Z)-3-(N'-히드록시카르밥이미도일)벤조에이트 (Tung, R.D. WO 2016/073545) (150 mg, 0.77 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 0°C에서 Et₃N (0.32 mL, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안, 및 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 칼럼; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0~30%; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (120 mg, 45% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1236] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.54 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.26 (dt, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dt, J=7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.7 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.46 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.99-3.85 (m, 3H), 3.11 (d, J=5.4 Hz, 2H), 1.99 (d, J=7.8 Hz, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H).

[1237] MS (ESI) 343 (M+H).

[1238] 단계 B. 중간체 151B. 메틸 3-(5-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일) 벤조에이트의 제조



[1239]

[1240] 20 mL 섬광 바이알에 중간체 151A (50 mg, 0.15 mmol), 2,6-디-tert-부틸파리딘 (0.12 mL, 0.51 mmol), 건조 DCM (1 mL), 이어서 은 트리플루오로메탄솔포네이트 (110 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. DCM (1 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (150 mg, 0.44 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, DCM:MeOH (1:1; 4 mL)로 희석하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 SiO₂의 플러그를 통해 먼저 헥산으로, 이어서 EtOAc로 용리시키면서 여과하여 조 생성물을 수집하였다. 여과물을 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC (워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 45~95% B, 100% B; 유량: 15 mL/분에서 이어서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (13 mg, 14% 수율)을 수득하였다.

[1241] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.59-8.46 (m, 1H), 8.24 (dd, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.80-7.69 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.42-1.21 (m, 6H), 1.19-1.01 (m, 4H).

[1242] MS (ESI) 608 (M+H).

[1243] 단계 C. 실시예 151

[1244] MeOH (1 mL) 중 중간체 151B (23 mg, 0.038 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 H₂O (0.5 mL) 중 NaOH (7.6 mg, 0.19 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 5% 시트르산 (수성) (20 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄

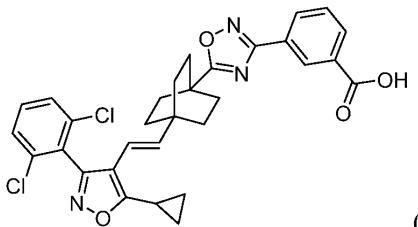
상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0096 g, 42% 수율)을 수득하였다.

[1245] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58-8.48 (m, 1H), 8.19 (dt, J=7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.12 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.76-7.62 (m, 3H), 7.62-7.50 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34 -2.26 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 150.

[1246] MS (ESI) 594 (M+H).

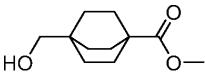
[1247] 실시예 159

[1248] (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비사이클[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



[1249]

[1250] 단계 A. 중간체 159A. 메틸 4-(히드록시메틸)비사이클[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조

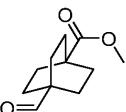


[1251]

[1252] THF (17 mL) 중 4-(메톡시카르보닐)비사이클[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (1.5 g, 7.1 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 보란 디메틸 술피드 착물 (2.0 mL, 21 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 MeOH (냉각과 함께 15분에 걸쳐 적가)로 켄칭하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카겔 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 25분 구배; 0%에서 50%; 유량 = 60 mL/분; TLC를 KMnO₄로 가시화함)를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.3 g, 6.6 mmol, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1253] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.56 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 1.78-1.64 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H).

[1254] 단계 B. 중간체 159B. 메틸 4-포르밀비사이클[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조

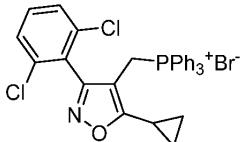


[1255]

[1256] DCM (5 mL) 중 중간체 159A (0.10 g, 0.50 mmol)의 용액에 DMP (0.28 g, 0.66 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 반응물을 0°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃ (수성)의 용액 (30 mL)으로 조심스럽게 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH₂Cl₂ (2x15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카겔 카트리지, A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 20%에서 100%; 유량 = 12 mL/분; TLC를 KMnO₄로 가시화함)를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.070 g, 0.34 mmol, 67% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[1257] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.4 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.86-1.82 (m, 7H), 1.69-1.66 (m, 5H).

[1258] 단계 C. 중간체 159C. 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드의 제조



[1259]

[1260] 톨루엔 (20 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (1.5 g, 4.3 mmol)의 용액에 트리페닐포스핀 (2.3 g, 8.6 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 120°C에서 교반하였다. 24시간 후, 반응물을 냉각시키고, 혼합물을 여과하고, 고체 생성물을 톤루엔으로 세척하여 표제 화합물 (2.2 g, 3.5 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

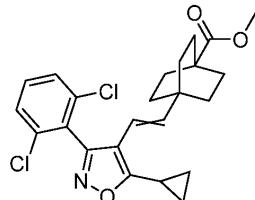
[1261] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88–7.80 (m, 3H), 7.65–7.41 (m, 15H), 4.93 (d, J = 14H, 2H), 1.76–1.66 (m, 1H), 0.73–0.56 (m, 4H).

[1262]

MS (ESI) 528 (M+H).

[1263]

단계 D. 중간체 159D. 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[1264]

[1265] -78°C에서 THF 중 중간체 159C (0.26 g, 0.43 mmol) (톨루엔과의 새로운 공비혼합물)의 혼탁액 (5 mL)에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.57 mL, 0.57 mmol) (THF 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 반응 혼합물의 색상은 염기의 첨가시 황색으로 변화하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 및 실온에서 30분 동안 교반하였으며, 이때 색상이 암갈색으로 변화하였다. 상기 혼합물에 THF (2 mL) 중간체 159B (0.070 g, 0.36 mmol)를 적가하였으며, 이때 색상이 다시 황색으로 변화하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 6시간 후, 반응물을 냉각시키고, 포화 NH₄Cl (수성) (40 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0%에서 40%; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.045 g, 0.072 mmol, 20% 수율)을 무색 잔류물로서 수득하였다.

[1266]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.42–7.34 (m, 3H), 5.82 (d, J = 16.2Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.2Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.78–1.66 (m, 7H), 1.42–1.31 (m, 6H), 1.22–1.12 (m, 4H).

[1267]

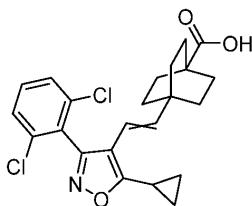
MS (ESI) 447 (M+H).

[1268]

생성물을 트랜스/시스 이성질체의 3:1 혼합물로서 수득하였으며, 이는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있었다. 비율은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ^1H NMR에 의해 측정하였다.

[1269]

단계 E. 중간체 159E. 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[1270]

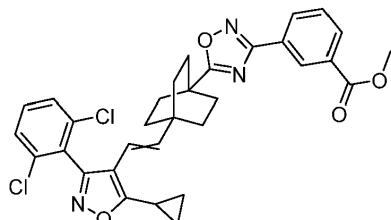
[1271] 중간체 159D (40 mg, 0.090 mmol)를 MeOH (1 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 물 (0.2 mL) 중에 용해시킨 수산화나트륨 (9.0 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 75°C에서 교반하였다. 6시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하고, 1.5 M HCl로 pH ~3으로 산성화시켰다. 수성상을 EtOAc (2x10 mL)로 추출하고, 유기상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (35 mg, 0.063 mmol, 70% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1272]

MS (ESI) 432 (M+H).

[1273]

단계 F. 중간체 159F. 메틸 3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1274]

[1275] DMF (1 mL) 중 중간체 159E (20 mg, 0.046 mmol)의 교반 용액에 메틸 (Z)-3-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트 (Tung, R.D. WO 2016/073545) (9.0 mg, 0.046 mmol), BOP (23 mg, 0.051 mmol) 및 트리에틸아민 (0.019 mL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (8.0 mg, 29% 수율)을 수득하였다:

[1276]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 4600.

[1277]

MS (ESI) 590 (M+H).

[1278]

생성물을 약 1:1 비율의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 비율은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ¹H NMR에 의해 측정하였다.

[1279]

단계 G. 실시예 159

[1280]

표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 159F를 대체하여 제조하였다. 시스/트랜스 이성질체를 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)로 분리하여 표제 화합물 (4.8 mg, 15% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1281]

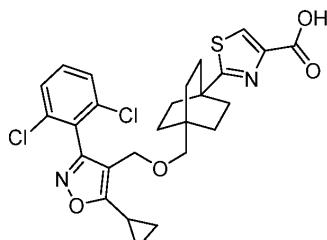
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.64 (m, 3H), 7.64-7.54 (m, 1H), 6.05 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 6H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 14.

[1282] MS (ESI) 576 (M+H).

[1283] 이와 같이 수득한 생성물은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ^1H NMR에 의해 측정된 바에 따라 우세하게 트랜스 이성질체였다. 시스 이성질체는 하기 실시예 163과 같이 나타낸다.

[1284] 실시예 162

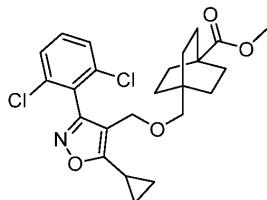
[1285] 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)티아졸-4-카르복실산



(162)

[1286]

[1287] 단계 A. 중간체 162A. 메틸 4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[1288]

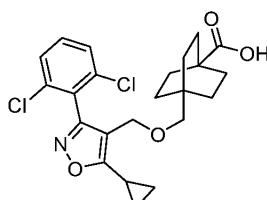
[1289] 20 mL 섬광 바이알에 0°C에서 메틸 4-(히드록시메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 (200 mg, 1.0 mmol) (Al Hussainy, R. et al. Nucl. Med. Biol. 2012, 39, 1068-1076), 2,6-디-tert-부틸파리딘 (0.91 mL, 4.0 mmol), 건조 DCM (2 mL), 이어서 은 트리플루오로메탄술포네이트 (780 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. DCM (2 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (1.1 g, 3.0 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, DCM:MeOH (1:1; 10 mL)로 회석하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 25% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.18 g, 35% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1290]

MS (ESI) 464 (M+H).

[1291]

[1291] 단계 B. 중간체 162B. 4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[1292]

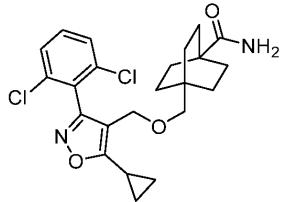
[1293] MeOH (4 mL) 중 생성물 중간체 162A (180 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 H₂O (1 mL) 중 수산화나트륨 (39 mg, 0.97 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 4시간 동안 교반하고, 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 회석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.12 g, 67% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1294]

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.94 (s, 1H), 7.71-7.46 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.37-2.23

(m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.24-1.00 (m, 10H).

[1295] 단계 C. 중간체 162C. 4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미드의 제조



[1296]

[1297] 25 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 162B (45 mg, 0.10 mmol), BOP (49 mg, 0.11 mmol) 및 DMF (2 mL)를 첨가하였다. 이 혼합물에 Et₃N (0.070 mL, 0.50 mmol) 및 염화암모늄 (53 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시켰다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (10 mg, 22% 수율)을 수득하였다.

[1298]

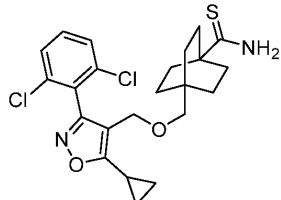
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.60-7.47 (m, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.60-1.37 (m, 6H), 1.21-0.94 (m, 10H). FXR EC₅₀ (nM) = 180.

[1299]

MS (ESI) 449 (M+H).

[1300]

단계 D. 중간체 162D. 4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티오아미드의 제조



[1301]

[1302] THF (2 mL) 중 중간체 162C (55 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 라웨슨(Lawesson) 시약 (50 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.045 g, 18% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1303]

MS (ESI) 465 (M+H).

[1304]

단계 E. 실시예 162

[1305]

1,4-디옥산 중 중간체 162D (40 mg, 0.086 mmol)의 교반 용액에 3-브로모-2-옥소프로판산 (14 mg, 0.086 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 교반하였다. 4시간 후, 반응물을 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-50% B, 100% B; 유량: 15 mL/분에서 이어서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.013 g, 27% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1306]

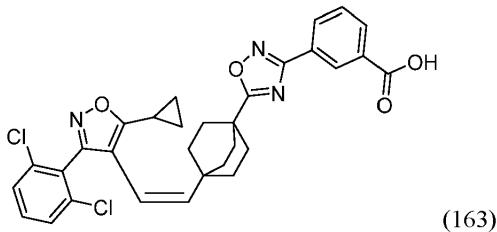
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.95 (s,

2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 6H), 1.37-1.20 (m, 6H), 1.17-1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 1300.

[1307] MS (ESI) 533 (M+H).

[1308] 실시예 163

[1309] (Z)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



[1310]

[1311] 표제 화합물을 실시예 159의 제조에 대한 단계 G에서 트랜스/시스 이성질체를 분리함으로써 수득하였다: (3.6 mg, 12% 수율, 회백색 고체).

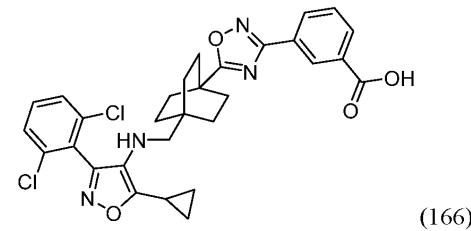
[1312] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.34 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.11(br s, 1H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.59-7.51 (m, 1H), 5.82 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, J=12.2Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.19-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 211.

[1313] MS (ESI) 576 (M+H).

[1314] 이와 같이 수득한 생성물은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ¹H NMR에 의해 측정된 바에 따라 우세하게 시스 이성질체였다. 트랜스 이성질체는 상기 실시예 159와 같이 나타낸다.

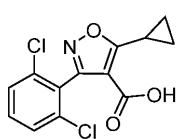
[1315] 실시예 166

[1316] 3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산.



[1317]

[1318] 단계 A. 중간체 166A. 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-카르복실산의 제조



[1319]

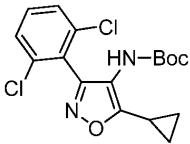
[1320] 25 mL 배 형상의 플라스크에 메틸 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-카르복실레이트 (2.0 g, 6.1 mmol) (Genin, M.J., et al. WO 2009/012125) 및 EtOH (10 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 1 M NaOH (수성) (12 mL, 12 mmol)를 첨가하였다. 80°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.8 g, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1321] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.78-7.30 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 1H), 1.43-1.08 (m, 4H).

[1322]

MS (ESI) =298 (M+H).

[1323] 단계 B. 중간체 166B. tert-부틸 (5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐) 이속사졸-4-일)카르바메이트의 제조



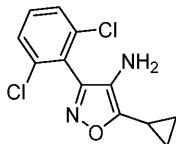
[1324]

[1325] 25 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 166A (1.8 g, 5.9 mmol), Et₃N (0.82 mL, 5.9 mmol) 및 t-부탄올 (20 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물에 DPPA (1.3 mL, 5.9 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 85°C에서 교반하였다. 12시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 30% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.3 g, 50% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1326] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.62 (br. s., 1H), 7.73–7.39 (m, 3H), 2.23–1.99 (m, 1H), 1.40–1.19 (m, 9H), 1.14–0.79 (m, 4H).

[1327] MS (ESI) 369 (M+H).

[1328] 단계 C. 중간체 166C. 5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-아민의 제조



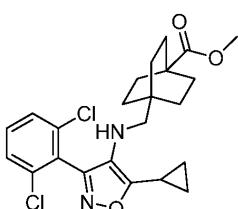
[1329]

[1330] 25 mL 배 형상의 플라스크에 DCM (5 mL) 중 중간체 166B (500 mg, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 0°C에서 TFA (1.0 mL, 14 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ (수성) (250 mL)으로 희석하고, EtOAc (250 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (230 mg, 50% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1331] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.68–7.49 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 2.18 (s, 1H), 1.09–0.86 (m, 4H).

[1332] MS (ESI) = 269 (M+H).

[1333] 단계 D. 중간체 166D. 메틸 4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐) 이속사졸-4-일)아미노)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조

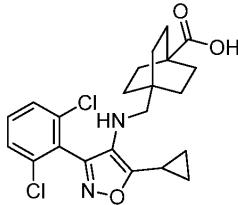


[1334]

[1335] 25 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 166C (200 mg, 0.74 mmol), 중간체 159B (150 mg, 0.74 mmol) 및 MeOH (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시킨 다음, 빙초산 (4.3 μl, 0.074 mmol)을 첨가하였다. 80°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 소듐 시아노보로히드라이드 (47 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 포화 NaHCO₃ (수성) (25 mL)으로 희석하고, EtOAc (25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (300 mg, 75% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1336] MS (ESI) = 449 (M+H).

[1337] 단계 E. 중간체 166E. 4(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[1338]

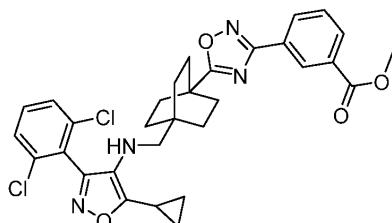
[1339] 25 mL 배 형상의 플라스크에 중간체 166D (150 mg, 0.33 mmol), MeOH (2 mL) 및 물 (1 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물에 수산화나트륨 (33 mg, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 70°C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1 M HCl (수성) (50 mL)로 산성화시키고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (90 mg, 43% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1340] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.92 (s, 1H), 7.71-7.47 (m, 3H), 4.10 (q, J=5.1 Hz, 1H), 3.51 (t, J=7.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.25-1.12 (m, 6H), 1.10-0.90 (m, 4H).

[1341]

MS (ESI) =435 (M+H).

[1342] 단계 F. 중간체 166F. 메틸 3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일 벤조에이트의 제조



[1343]

[1344] DMF (1 mL) 중에 용해시킨 중간체 166E (20 mg, 0.046 mmol) 및 메틸 (E)-3-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트 (8.9 mg, 0.046 mmol)의 용액에 BOP (22 mg, 0.051 mmol) 및 트리에틸아민 (0.019 mL, 0.14 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 100°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, EtOAc (40 mL) 및 물 (10 mL)로 희석하였다. 총을 분리하고, 수성 총을 EtOAc (2x20mL)로 추출하고, 합한 유기 총을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 위터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토나트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (14 mg, 50% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[1345] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (t, J=7.9 Hz, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.43-1.27 (m, 6H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 2H).

[1346]

MS (ESI) 593 (M+H).

[1347]

단계 G. 실시예 166

[1348] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 166F를 대체하여 제조하였다: (0.012 g, 40% 수율, 회백색 고체).

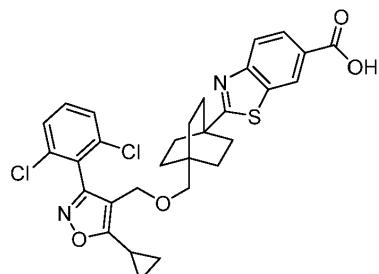
[1349] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m,

3H), 7.60–7.50 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.3 (s, 2H), 2.32–2.23 (m, 1H), 1.99–1.78 (m, 6H), 1.45–1.26 (m, 6H), 1.12–1.03 (m, 2H), 1.02–0.92 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 580.

[1350] MS (ESI) 579 (M+H).

[1351] 실시예 168

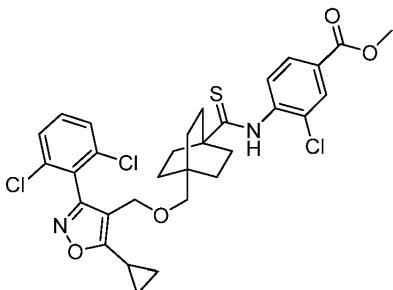
[1352] 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산



(168)

[1353]

[1354] 단계 A. 중간체 168A. 메틸 3-클로로-4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티오아미도)벤조에이트의 제조



[1355]

[1356] 전조 툴루엔 (1 mL) 중 중간체 170A (75 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 실온에서 라웨슨 시약 (25 mg, 0.061 mmol)을 첨가하였다. 120°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 액스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 15–55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0034 g, 5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1357] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33–2.24 (m, 1H), 1.92–1.72 (m, 6H), 1.34–1.18 (m, 6H), 1.18–0.97 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 4385.

[1358] MS (ESI) 619 (M+H).

[1359] 단계 B. 실시예 168

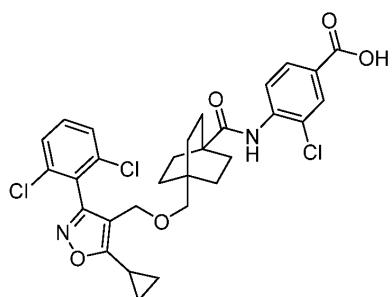
[1360] NMP (1 mL) 중 수소화나트륨 (2.8 mg, 0.071 mmol) (미네랄 오일 중 60% 분산액)의 교반 용액에 중간체 168A (30 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 130°C에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 냉각시키고, 잔류물을 디에틸 에테르 (50 mL) 중에 용해시켰다. 유기 상을 H₂O, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 액스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15–45% B, 100% B; 유량: 15 mL/분에서 이어서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0030 g, 10% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1361] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.10–7.91 (m, 2H), 7.75–7.62 (m, 2H), 7.61 –7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33–2.25 (m, 1H), 1.94–1.74 (m, 6H), 1.39–1.26 (m, 6H), 1.18–1.06 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 1200.

[1362] MS (ESI) 583 (M+H).

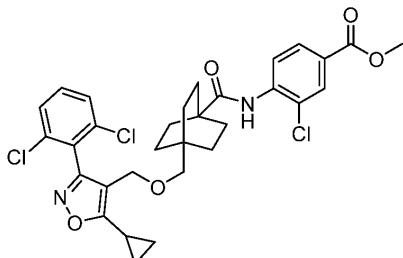
[1363] 실시예 170

[1364] 3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조산



[1365]

[1366] 단계 A. 중간체 170A. 메틸 3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트의 제조



[1367]

[1368] 건조 DCM (1 mL) 중 중간체 162B (25 mg, 0.056 mmol)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (4.9 μ l, 0.056 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM (1 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, DIEA (9.7 μ l, 0.056 mmol)를 첨가하고, 이어서 DCM (1 mL) 중에 용해시킨 메틸 4-아미노-3-클로로벤조에이트 (10 mg, 0.056 mmol)를 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 15–55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0020 g, 6% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1369] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69–7.61 (m, 2H), 7.60–7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32–2.27 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 6H), 1.26–1.16 (m, 6H), 1.16–1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 2400.

[1370] MS (ESI) 619 (M+H).

[1371] 단계 B. 실시예 170

[1372] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 170A를 대체하여 제조하였다: (0.014 g, 55% 수율, 회백색 고체).

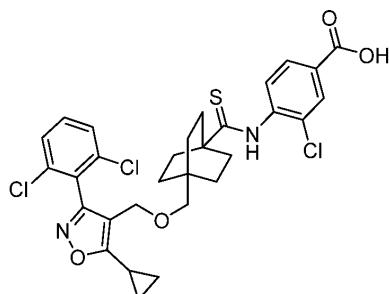
[1373] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.95 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.78

(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69–7.61 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 1H), 4.28–4.21 (m, 2H), 2.93(s, 2H), 2.34–2.28 (m, 1H), 1.79–1.63 (m, 6H), 1.26–1.17 (m, 6H), 1.16–1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 636.

[1374] MS (ESI) 603 (M+H).

[1375] 실시예 171

[1376] 3-클로로-4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티오아미도)벤조산



(171)

[1377]

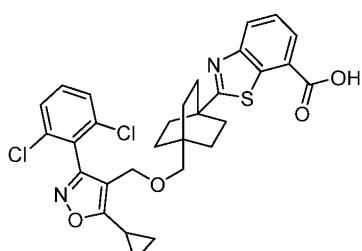
표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 168A를 대체하여 제조하였다: (0.0020 g, 10% 수율, 회백색 고체).

[1379] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.60–7.53 (m, 1H), 7.33 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32–2.30 (m, 1H), 1.89–1.79 (m, 6H), 1.25–1.22 (m, 6H), 1.16–1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 4700.

[1380] MS (ESI) 620 (M+H).

[1381] 실시예 172

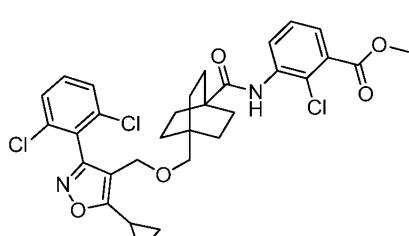
[1382] 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산



(172)

[1383]

단계 A. 중간체 172A. 메틸 2-클로로-3-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도) 벤조에이트의 제조

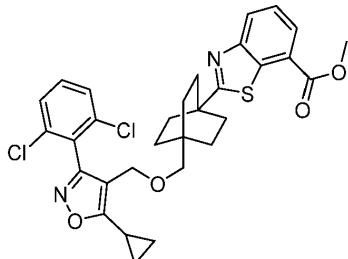


[1385]

[1386] 표제 화합물을 중간체 170A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 메틸 3-아미노-2-클로로벤조에이트를 대체하여 제조하였다: (85 mg, 0.056 mmol, 25%).

[1387] MS (ESI) 619 (M+H).

[1388] 단계 B. 중간체 172B. 메틸 2-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실레이트의 제조



[1389]

[1390] 톨루엔 (1 mL) 중 중간체 172A (60 mg, 0.097 mmol)의 용액에 라웨슨 시약 (59 mg, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 120°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2x15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.067 mmol, 69%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1391]

MS (ESI) 597 (M+H).

[1392]

단계 C. 실시예 172.

[1393] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 172B를 대체하여 제조하였다: (0.013 g, 34% 수율, 회백색 고체).

[1394]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.70–7.63 (m, 2H), 7.62–7.51 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.34–2.30 (m, 1H), 1.95–1.82 (m, 6H), 1.38–1.28 (m, 6H), 1.18–1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 89.

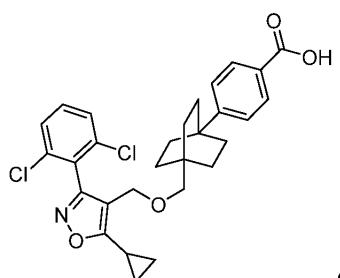
[1395]

MS (ESI) 583 (M+H).

[1396]

실시예 174

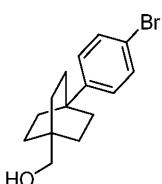
[1397] 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2] 옥탄-1-일)벤조산



(174)

[1398]

[1399] 단계 A. 중간체 174A. (4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 메탄올의 제조



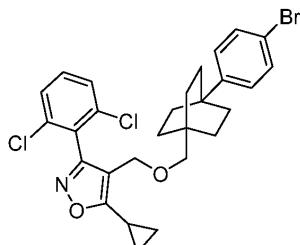
[1400]

[1401] 25 mL 등근 바닥 플라스크에 DCM (5 mL) 중에 용해시킨 메틸 4-(4-브로모페닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트 (0.65 g, 2.0 mmol) (Velaparthi U. et al. US 2015/0133428)를 첨가하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, DIBAL-H (4.0 mL, 4.0 mmol) (DCM 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 1.5 M HCl (수성) (20 mL)로 켄칭하고, 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건

조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 15% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.59 g, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1402] ^1H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ = 7.55–7.38 (m, 2H), 7.33–7.17 (m, 2H), 4.35 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J=5.3 Hz, 2H), 1.84–1.63 (m, 5H), 1.56–1.24 (m, 6H).

[1403] 단계 B. 중간체 174B. 4-(((4-(4-브로모페닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸의 제조



[1404]

[1405] 20 mL 등근 바닥 플라스크에 건조 DCM (1 mL) 중 중간체 174A (200 mg, 0.68 mmol) 및 2,6-디-tert-부틸파리딘 (0.61 mL, 2.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 은 트리플루오로메탄술포네이트 (520 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고, 이어서 DCM (2 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (710 mg, 2.0 mmol)을 적가하였다. 반응물을 N₂로 풀려싱하고, 천천히 실온에 도달하도록 하였다. 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 DCM:MeOH (1:1; 4 mL)로 희석하고, 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 25% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.13 g, 0.23 mmol, 34% 수율)을 무색 잔류물로서 수득하였다.

[1406] ^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 7.31 (s, 5H), 7.09 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.32–4.23 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.76–1.66 (m, 7H), 1.43–1.31 (m, 6H), 1.30–1.22 (m, 2H), 1.18–1.05 (m, 2H).

[1407] MS (ESI) 561 (M+H).

[1408] 단계 C. 실시예 174

[1409] 단계 1: 압력 방출 마개가 구비된 2 드램 바이알에 중간체 174B (20 mg, 0.036 mmol), 시안화구리 (I) (9.6 mg, 0.11 mmol), 및 건조 DMF (1 mL)를 첨가하였다. 150°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 빙수에 부었다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.015 g, 30% 수율)을 수득하였다.

[1410] MS (ESI) 507 (M+H).

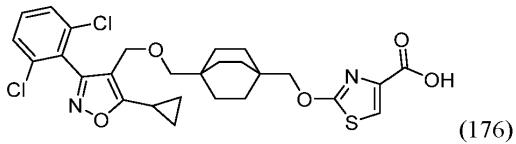
[1411] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 EtOH:H₂O (2 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 5.9 M KOH (수성) (0.066 mL, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 100°C에서 8시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성) (50 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 25–85% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0029 mg, 14% 수율)을 수득하였다.

[1412] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.95–7.73 (m, J=8.1 Hz, 2H), 7.69–7.49 (m, 3H), 7.47–7.28 (m, J=8.3 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.32–2.20 (m, 1H), 1.78–1.50 (m, 6H), 1.37 –1.19 (m, 6H), 1.17–1.00 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 210.

[1413] MS (ESI) 526 (M+H).

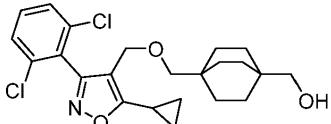
[1414] 실시예 176

[1415] 2-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)티아졸-4-카르복실산



[1416]

[1417] 단계 A. 중간체 176A. (4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[1418]

[1419] THF (4 mL) 중 중간체 162A (200 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 -78°C에서 DIBAL-H (1.1 mL, 1.1 mmol) (헵탄 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 1.5 M HCl (수성) (50 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (2x25 mL)로 추출하고, 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (160 mg, 0.37 mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1420] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63-7.57 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.97 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.32-2.33 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 16H).

[1421] MS (ESI) 436 (M+H).

[1422] 단계 B. 실시예 176

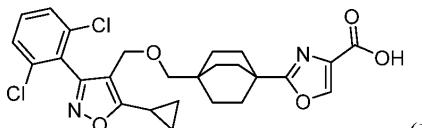
[1423] DMF (0.5 mL) 중 중간체 176A (30 mg, 0.069 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 수소화나트륨 (4.1 mg, 0.10 mmol) (미네랄 오일 중 60% 분산액)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, DMF (0.35 mL) 중에 용해시킨 메틸 2-브로모티아졸-4-카르복실레이트 (23 mg, 0.10 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, 1.5 M HCl (수성) (pH ~3)로 산성화시키고, EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 힙한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 10-35% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.4 mg, 2.4 μmol, 4% 수율)을 수득하였다.

[1424] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.45-1.26 (m, 6H), 1.22-1.02 (m, 10H). FXR EC₅₀ (nM) = 740.

[1425] MS (ESI) 563 (M+H).

[1426] 실시예 177

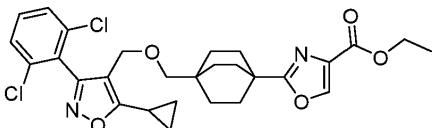
[1427] 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥사졸-4-카르복실산



(177)

[1428]

단계 A. 중간체 177A. 에틸 2-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조



[1430]

THF (2 mL) 중 중간체 162C (35 mg, 0.078 mmol)의 교반 용액에 NaHCO₃ (33 mg, 0.39 mmol), 이어서 에틸 브로모페루베이트 (0.024 mL, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 80°C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하였다. 여과물에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.13 mL, 0.94 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NaHCO₃ (수성) (20 mL)으로 희석하고, EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.073 mmol, 94% 수율)을 암색 오일로서 수득하였다.

[1431]

MS (ESI) 545 (M+H).

[1432]

단계 B. 실시예 177

[1433]

표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 177A를 대체하여 제조하였다: (2.7 mg, 5.1 μmol, 7% 수율).

[1434]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (s, 1H), 7.70–7.61 (m, 2H), 7.60–7.51 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.29 (d, J=8.2 Hz, 1H), 1.80–1.63 (m, 6H), 1.29–1.18 (m, 7H), 1.16 –1.04 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 1800.

[1435]

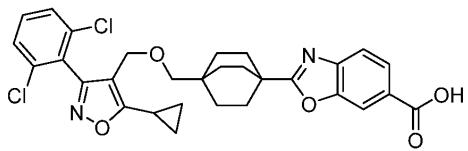
MS (ESI) 517 (M+H).

[1436]

실시예 178

[1437]

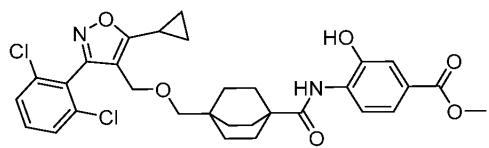
2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]옥사졸-6-카르복실산



(178)

[1438]

단계 A. 중간체 178A. 메틸 4-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)-3-히드록시벤조에이트의 제조.



[1439]

DMF 중 중간체 162B (60 mg, 0.13 mmol)의 용액에 메틸 4-아미노-3-히드록시벤조에이트 (25 mg, 0.15 mmol), TEA (55 μL, 0.40 mmol), 이어서 BOP (65 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 4시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (50 mg, 0.083 mmol, 63% 수율)을 연황색 오일로서 수득하였다.

[1440]

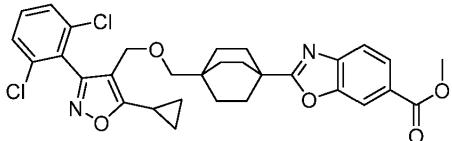
[1441]

[1442]

[1443] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.36 (s, 1H), 7.66–7.50 (m, 4H), 7.25–7.23 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.33–2.32 (m, 1H), 1.82–1.78 (m, 6H), 1.24–1.09 (m, 10H).

[1444] MS (ESI) 599 (M+H).

[1445] 단계 B. 중간체 178B. 메틸 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]옥사졸-6-카르복실레이트의 제조.



[1446]

[1447] 톨루엔 (2 mL) 중 중간체 178A (50 mg, 0.083 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 1수화물 (16 mg, 0.083 mmol)을 첨가하였다. 125°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc (20 mL)로 희석하였다. 유기 상을 포화 NaHCO₃ (수성) (2x10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 (40 mg, 0.069 mmol, 82% 수율)을 오렌지색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1448] MS (ESI) 581 (M+H).

[1449] 단계 C. 실시예 178

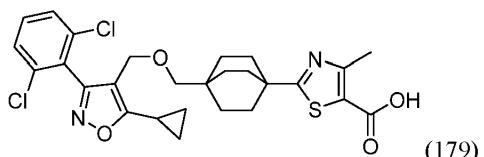
[1450] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 178B를 대체하여 제조하였다: (2.8 mg, 4.8 μmol , 8% 수율).

[1451] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.74(d, J=8.3 Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.61–7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.32–2.25 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 6H), 1.34–1.20 (m, 6H), 1.17–1.07 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 910.

[1452] MS (ESI) 568 (M+H).

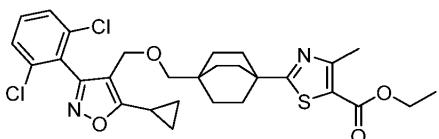
[1453] 실시예 179

[1454] 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실산



[1455]

[1456] 단계 A. 중간체 179A. 에틸 2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-메틸티아졸-5-카르복실레이트의 제조.



[1457]

[1458] 에탄올 (1.5 mL) 중 중간체 162A (40 mg, 0.086 mmol)의 교반 용액에 에틸 2-클로로아세테이트 (16 mg, 0.095 mmol)를 첨가하였다. 100°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 10분 구배; 0% B → 60%; 유량 = 4 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합

물 (15 mg, 0.026 mmol, 30% 수율)을 황색 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1459] MS (ESI) 575 (M+H).

[1460] 단계 B. 실시예 179

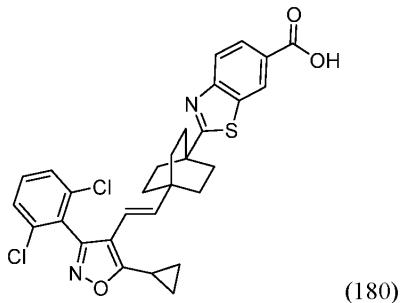
[1461] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 178B를 대체하여 제조하였다: (0.8 mg, 1.5 μ mol, 7% 수율).

[1462] 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.72–7.60 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32–2.25 (m, 1H), 1.80–1.63 (m, 6H), 1.33–1.19 (m, 6H), 1.18–1.00 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 560.

[1463] MS (ESI) 548 (M+H).

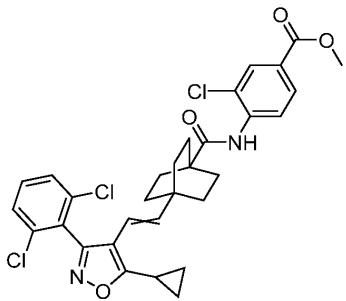
[1464] 실시예 180

[1465] (E)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산



[1466]

[1467] 단계 A. 중간체 180A. 메틸 3-클로로-4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트의 제조



[1468]

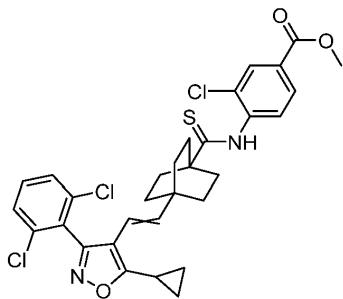
[1469] DCM (2 mL) 중 메틸 4-아미노-3-클로로벤조에이트 (25 mg, 0.14 mmol) 및 중간체 159E (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 피리딘 (0.059 mL, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 옥시염화인 (39 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 물 (2x10 mL)로 세척하였다. 유기 상을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.045 g, 0.057 mmol, 55% 수율)을 무색 잔류물로서 수득하였다.

[1470] 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 3H), 6.01 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.81–1.77 (m, 7H), 1.49–1.35 (m, 6H), 1.26–1.08 (m, 4H).

[1471] MS (ESI) 601 (M+H).

[1472] 단계 B. 중간체 180B. 메틸 3-클로로-4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클

로[2.2.2]옥탄-1-카르보티아미도) 벤조에이트의 제조



[1473]

표제 화합물을 중간체 168A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 180A를 대체하여 제조하였다: (30 mg, 0.049 mmol, 97% 수율).

[1475]

MS (ESI) 617.0 (M+H).

[1476]

단계 C. 실시예 180

[1477]

표제 화합물을 실시예 168 (단계 B)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 180B를 대체하여 제조하였다. 시스/트랜스 이성질체를 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-75% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)로 분리하여 표제 화합물 (6.7 mg, 0.011 mmol, 19% 수율)을 수득하였다.

[1478]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 13.07 (s, 1H), 8.66 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.59-1.42 (m, 7H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 43.

[1479]

MS (ESI) 567.2 (M+H).

[1480]

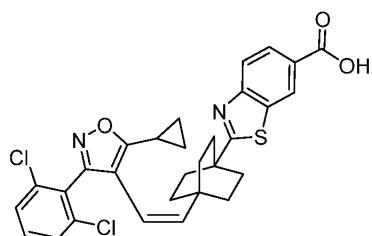
이와 같이 수득한 생성물은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ^1H NMR에 의해 측정된 바에 따라 우세하게 트랜스 이성질체였다. 시스 이성질체는 하기 실시예 181과 같이 나타낸다.

[1481]

실시예 181

[1482]

(Z)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-6-카르복실산



(181)

[1483]

표제 화합물을 실시예 180의 제조에 대한 단계 C에서 트랜스/시스 이성질체를 분리함으로써 수득하였다: (2.1 mg, 3.6 μ mol, 6% 수율).

[1485]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 5.81 (d, J=12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 6H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.22-1.01 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 780.

[1486]

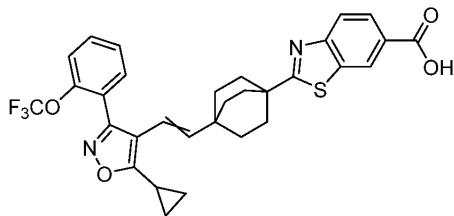
MS (ESI) 567.2 (M+H).

[1487]

이와 같이 수득한 생성물은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ^1H NMR에 의해 측정된 바에 따라 우세하게 시스 이성질체였다. 트랜스 이성질체는 상기 실시예 180과 같이 나타낸다.

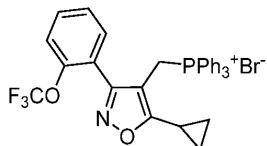
[1488] 실시예 182

[1489] (E)-2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 벤조[d]티아졸-6-카르복실산



[1490]

[1491] 단계 A. 중간체 182A. 5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메틸)트리페닐포스포늄 브로마이드의 제조



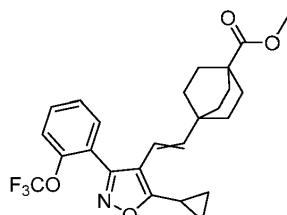
[1492]

[1493] 표제 화합물을 중간체 159C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸을 대체하여 제조하였다: (1.2 g, 1.7 mmol, 87% 수율, 백색 고체).

[1494] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84–7.80 (m, 3H), 7.62–7.40 (m, 13H), 7.39–7.28 (m, 3H), 4.93 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.76–1.66 (m, 1H), 0.73–0.56 (m, 4H).

[1495] MS (ESI) 544. (M+H).

[1496] 단계 B. 중간체 182B. 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



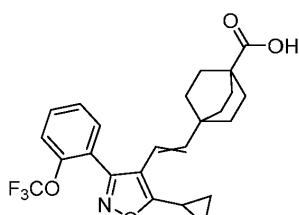
[1497]

[1498] 표제 화합물을 중간체 159D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 182A를 대체하여 제조하였다: (0.22g, 0.42 mmol, 55% 수율). 생성물을 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[1499] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58–7.52 (m, 4H), 5.92–5.86 (m, 1H), 5.54–5.51 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.76–1.11 (m, 17H).

[1500] MS (ESI) 462 (M+H).

[1501] 단계 C. 중간체 182C. 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조

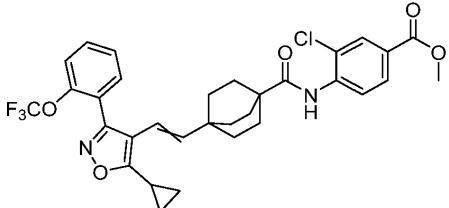


[1502]

[1503] 표제 화합물을 중간체 159E의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 182B를 대체하여 제조하였다: (0.17 g, 0.38 mmol, 88% 수율).

[1504] MS (ESI) 448.5 (M+H).

[1505] 단계 D. 중간체 182D. 메틸 3-클로로-4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트의 제조



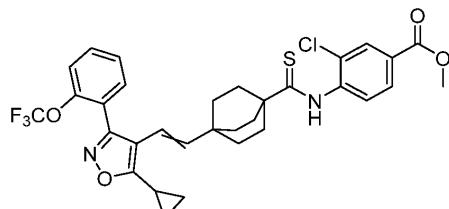
[1506]

[1507] 표제 화합물을 중간체 170A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 182C를 대체하여 제조하였다: (25 mg, 0.018 mmol, 9% 수율, 백색 고체).

[1508] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92–8.86 (m, 1H), 7.97–7.92 (m, 1H), 7.89–7.74 (m, 2H), 7.56–7.52 (m, 3H), 5.92–5.86 (m, 1H), 5.58–5.54 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.85–1.11 (m, 17H).

[1509] MS (ESI) 617 (M+H).

[1510] 단계 E. 중간체 182E. 메틸 3-클로로-4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티아미도) 벤조에이트의 제조



[1511]

[1512] 표제 화합물을 중간체 168A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 182D를 대체하여 제조하였다: (0.020 g, 0.032 mmol, 78% 수율).

[1513] MS (ESI) 631 (M+H).

[1514] 단계 F. 실시예 182

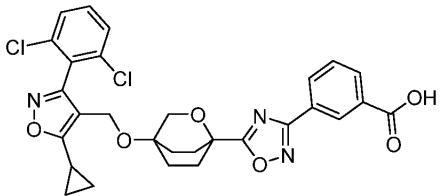
[1515] 표제 화합물을 실시예 168 (단계 B)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 182E를 대체하여 제조하였다: (2.0 mg, 3.3 μmol , 11% 수율).

[1516] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.99–7.96 (m, 2H), 7.71–7.68 (m, 1H), 7.57–7.55 (m, 3H), 5.97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.32–2.02 (m, 1H), 2.00–1.96 (m, 6H), 1.57–1.53 (m, 6H), 1.17–1.13 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 100.

[1517] MS (ESI) 581 (M+H).

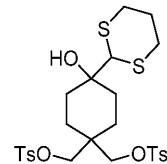
[1518] 실시예 193

[1519] 3-(5-(4-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



[1520]

[1521] 단계 A. 중간체 193A. (4-(1,3-디티안-2-일)-4-히드록시시클로헥산-1,1-디일)비스(메틸렌)비스(4-메틸벤젠술포네이트)의 제조



[1522]

[1523] THF (90 mL) 중 1,3-디티안 (4.6 g, 39 mmol)의 교반 용액에 n-부틸리튬 (17 mL, 42 mmol) (헥산 중 2.5 M 용액)을 -78°C에서 적가하였다. 반응물을 0°C로 천천히 가온되도록하고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, THF (60 mL) 중에 용해된 (4-옥소시클로헥산-1,1-디일)비스(메틸렌)비스(4-메틸벤젠술포네이트) (15 g, 32 mmol) (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 포화 NH₄Cl (수성) (400 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2x200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = CH₃Cl, B = MeOH; 25분 구배; 0% B → 7% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (14 g, 20 mmol, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1524]

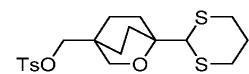
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.73 (dd, J = 2.80, 8.20 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 7.20 Hz, 4H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.78-2.84 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 1H), 1.19-1.39 (m, 8H).

[1525]

MS (ESI) 587 (M+H).

[1526]

[1526] 단계 B. 중간체 193B. (1-(1,3-디티안-2-일)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트의 제조



[1527]

[1528] THF (100 mL) 중 중간체 193A (3.2 g, 5.5 mmol)의 교반 용액에 분말 NaOH (0.65 g, 16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.6 g, 4.5 mmol, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1529]

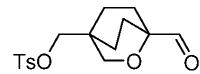
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.81-2.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.85-1.87 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 3H), 1.42-1.51 (m, 4H).

[1530]

MS (ESI) 587 (M+H).

[1531]

[1531] 단계 C. 중간체 193C. (1-포르밀-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일) 메틸 4-메틸벤젠술포네이트의 제조

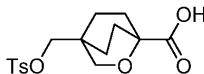


[1532]

[1533] DCM (100 mL) 및 물 (12 mL) 중 중간체 193B (2.4 g, 5.8 mmol)의 교반 용액에 NCS (2.7 g, 20 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (150 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1534] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.85–1.75 (m, 4H), 1.49–1.42 (m, 4H).

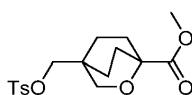
[1535] 단계 D. 중간체 193D. 4–((토실옥시)메틸)–2–옥사비시클로[2.2.2]옥탄–1–카르복실산의 제조



[1536] [1537] t–부탄올 (72 mL) 중 중간체 193C (2.4 g, 7.4 mmol)의 용액에 2–메틸–2–부텐 (2.4 mL, 22 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물에 물 (24 mL) 중에 용해시킨 아염소산나트륨 (3.4 g, 37 mmol) 및 인산이수소나트륨 1 수화물 (8.9 g, 74 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, 1.5 M HCl (수성) 용액으로 산성화시켰다. 수성 상을 EtOAc (2×50 mL)로 추출하고, 유기 상을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[1538] MS (ESI) 341 ($\text{M}+\text{H}$).

[1539] 단계 E. 중간체 193E. 메틸 4–((토실옥시)메틸)–2–옥사비시클로[2.2.2]옥탄–1–카르복실레이트의 제조

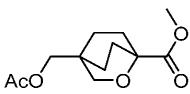


[1540] [1541] DMF (40 mL) 중 중간체 193D (2.8 g, 8.2 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (2.3 g, 17 mmol)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (1.0 mL, 17 mmol)을 첨가하였다. 30분 후, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc ; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.4 g, 3.9 mmol, 48% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1542] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, $J = 8.40$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 8.00$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.82–1.89 (m, 4H), 1.52–1.54 (m, 4H).

[1543] MS (ESI) 355 ($\text{M}+\text{H}$).

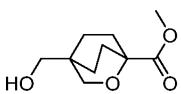
[1544] 단계 F. 중간체 193F. 메틸 4–(아세톡시메틸)–2–옥사비시클로[2.2.2]옥탄–1–카르복실레이트의 제조



[1545] [1546] DMF (20 mL) 중 중간체 193E (1.4 g, 4.0 mmol)의 교반 용액에 세슘 아세테이트 (1.9 g, 9.9 mmol)를 첨가하였다. 120°C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2×80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.85 g, 3.5 mmol, 89% 수율)을 수득하였다.

[1547] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85–1.96 (m, 4H), 1.50–1.70 (m, 4H).

[1548] 단계 G. 중간체 193G. 메틸 4–(히드록시메틸)–2–옥사비시클로[2.2.2]옥탄–1–카르복실레이트의 제조

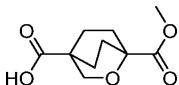


[1549]

[1550] 중간체 193F (0.85 g, 3.5 mmol)에 HCl (8.0 mL, 24 mmol) (MeOH 중 3 M)을 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 툴루엔 (2x20 mL)과 함께 중류시켜 표제 화합물 (0.68 g, 3.4 mmol, 97% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1551] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.63 (s, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 1.80-1.94 (m, 4H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.42-1.49 (m, 2H).

[1552] 단계 H. 중간체 193H. 1-(메톡시카르보닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실산의 제조

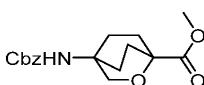


[1553]

[1554] DMF (10 mL) 중 중간체 193G (680 mg, 3.4 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 피리디늄 디크로메이트 (450 mg, 12 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 40°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (5x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (580 mg, 2.7 mmol, 80% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1555] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 8H).

[1556] 단계 I. 중간체 193I. 메틸 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



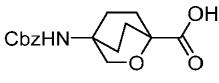
[1557]

[1558] 툴루엔 (12 mL) 중 중간체 193H (580 mg, 2.7 mmol)의 교반 용액에 DIEA (0.95 mL, 5.4 mmol)를 첨가하고, 이어서 DPPA (0.70 mL, 3.3 mmol)를 10°C에서 적가하였다. 환류 하에 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 60°C로 냉각시키고, 벤질 알콜 (0.56 mL, 5.4 mmol)을 첨가하였다. 환류 하에 교반을 지속하였다. 18시간 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc (30 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 (20 mL), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70%; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시켰다. 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (400 mg, 1.3 mmol, 46% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1559] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31-7.38 (m, 5H), 7.23 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 1.84-2.00 (m, 8H).

[1560] MS (ESI) 320 (M+H).

[1561] 단계 J. 중간체 193J. 4-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



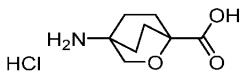
[1562]

[1563] MeOH (8 mL) 중 중간체 193I (400 mg, 1.3 mmol)의 교반 용액에 물 (1 mL) 중 NaOH (130 mg, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 75°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (10 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1.5 M HCl (수성) 용액을 사용하여 산성화 (pH ~2)시키고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (340 mg, 1.1 mmol, 89% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1564] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29-7.38 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.81-1.99 (m, 8H).

[1565] MS (ESI) 306 (M+H).

[1566] 단계 K. 중간체 193K. 4-아미노-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 히드로클로라이드의 제조



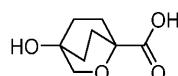
[1567]

[1568] MeOH (5 mL) 중 중간체 193J (340 mg, 1.1 mmol)의 교반 용액에 1.25 M HCl (수성) (1.4 mL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 N₂로 페징하고 플러싱하고, 이어서 탄소 상 팔라듐 (120 mg, 0.11 mmol) (10wt% 로딩, 매트릭스 활성탄 지지체)을 첨가하고, 다시 페징하고 플러싱하였다. 반응물을 수소 (1 atm, 풍선) 하에 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 톨루엔 (2x10 mL)과 함께 중류시켜 표제 화합물 (230 mg, 1.1 mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1569] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.85-2.03 (m, 8H).

[1570] MS (ESI) 172 (M+H).

[1571] 단계 L. 중간체 193L. 4-히드록시-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



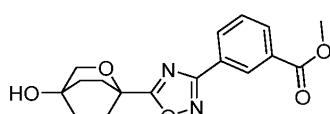
[1572]

[1573] AcOH (2 mL, 10% v/v) 중 중간체 193K (250 mg, 1.5 mmol)의 교반 용액에 물 (1 mL) 중에 용해시킨 아질산나트륨 (300 mg, 4.4 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 65°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 5°C로 냉각시키고, MeOH (0.8 mL) 중에 용해된 KOH (740 mg, 13 mmol)의 용액을 적가하였다. 65°C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (10 mL)로 회석하고, 진한 HCl (pH ~2)로 산성화시키고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (100 mg, 0.58 mmol, 39% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1574] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.52 (s, 2H), 1.91-1.97 (m, 4H), 1.60-1.71 (m, 4H).

[1575] MS (ESI) 171.0 (M-H).

[1576] 단계 M. 중간체 193M. 메틸 3-(5-(4-히드록시-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조

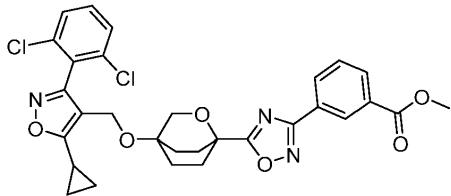


[1577]

[1578] DMF (1 mL) 중 중간체 193L (50 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.12 mL, 0.87 mmol), 메틸 3-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트 (110 mg, 0.58 mmol), 이어서 BOP (140 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 가열하고, 100°C에서 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 물 (10 mL)로 회석하고, EtOAc (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (120 mg, 0.16 mmol, 53% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1579] MS (ESI) 331 (M+H).

[1580] 단계 N. 중간체 193N. 메틸 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1581]

[1582] DCM (1 mL) 중 중간체 193M (50 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 은 트리플루오로메탄술포네이트 (120 mg, 0.45 mmol), 이어서 2,6-디-tert-부틸피리딘 (120 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 DCM (0.5 mL) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (160 mg, 0.45 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 DCM (15 mL)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기 상을 물 (10 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (50 mg, 0.041 mmol, 27% 수율)을 수득하였다.

[1583]

MS (ESI) 596 ($\text{M}+\text{H}$).

[1584]

단계 0. 실시예 193

[1585]

표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 193N를 대체하여 제조하였다: (8.0 mg, 0.014 mmol, 16% 수율).

[1586]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 3H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 26.

[1587]

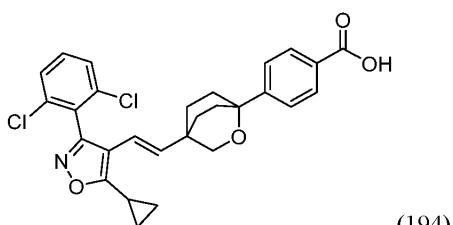
MS (ESI) 582 ($\text{M}+\text{H}$).

[1588]

실시예 194

[1589]

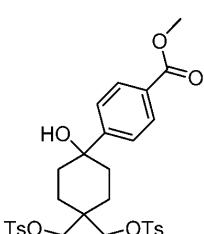
(E)-4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산



(194)

[1590]

단계 A. 중간체 194A. 메틸 4-(1-히드록시-4,4-비스((토실옥시)메틸)시클로헥실)벤조에이트의 제조



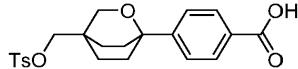
[1592]

[1593] THF (10 mL) 중 메틸 4-아이오도벤조에이트 (1.8 g, 6.7 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 이소프로필 염화마그네슘 (5.4 mL, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5°C로 가온하고, 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, THF (5 mL) 중 (4-옥소시클로헥산-1,1-디일)비스(메틸렌)비스(4-메틸 벤젠술포네이트) (2.5 g, 5.4 mmol) (ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 609-614)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 5°C로 가온하고, 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 포화 NH_4Cl (수성) (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 합

한 유기 상을 물 (10 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 25% B → 50% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.7 g, 2.8 mmol, 52% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[1594] MS (ESI) 620 ($\text{M}+\text{H}+17$).

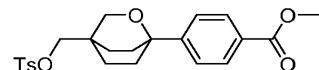
[1595] 단계 B. 중간체 194B. 4-(4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산의 제조



[1596] THF (75 mL) 중 중간체 194A (2.7 g, 4.5 mmol)의 교반 용액에 분말 NaOH (0.18 g, 4.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, 1.5 M HCl (수성) (pH ~2)로 산성화시키고, EtOAc (2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.8 g, 4.3 mmol, 96% 수율)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 또는 특징화 없이 사용하였다.

[1597] MS (ESI) 434 ($\text{M}+\text{H}+17$).

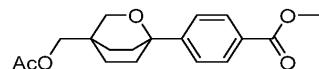
[1599] 단계 C. 중간체 194C. 메틸 4-(4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조



[1600] DMF (20 mL) 중 중간체 194B (1.8 g, 4.3 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (1.2 g, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (0.54 mL, 8.6 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 25% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.0 g, 2.0 mmol, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1601] MS (ESI) 448 ($\text{M}+\text{H}+17$).

[1603] 단계 D. 중간체 194D. 메틸 4-(4-(아세톡시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조

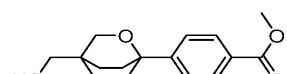


[1604] DMF (10 mL) 중 중간체 194C (0.90 g, 2.1 mmol)의 교반 용액에 세슘 아세테이트 (1.0 g, 5.2 mmol)를 첨가하였다. 120°C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (660 mg, 1.6 mmol, 78% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1605] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (dd, J = 1.60, 6.80 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 1.60, 6.80 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 6H).

[1606] MS (ESI) 319 ($\text{M}+\text{H}$).

[1608] 단계 E. 중간체 194E. 메틸 4-(4-(히드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조



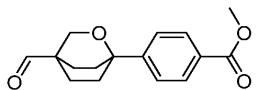
[1609] MeOH (7 mL) 중 중간체 194D (660 mg, 2.1 mmol)의 교반 용액에 소듐 메톡시드 (45 mg, MeOH 중 0.21 mmol) (25% w/v)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 물 (10 mL), 염수

로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (550 mg, 1.8 mmol, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1611] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (dd, J = 2.00, 5.20 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 4.80, 5.20 Hz, 2H), 4.55–4.52 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.11–2.05 (m, 2H), 1.82–1.54 (m, 6H).

[1612] MS (ESI) 277 (M+H).

[1613] 단계 F. 중간체 194F. 메틸 4-(4-포르밀-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조



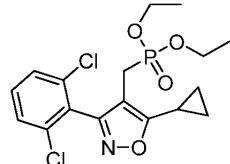
[1614]

[1615] DCM (4 mL) 중 중간체 194E (200 mg, 0.72 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DMP (460 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM (15 mL)으로 희석하고, 10% NaHCO_3 용액 (수성) (2x25 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (170 mg, 0.47 mmol, 65% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1616] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.18–2.15 (m, 2H), 1.92–1.90 (m, 6H).

[1617] MS (ESI) 275 (M+H).

[1618] 단계 G. 중간체 194G. 디에틸 ((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메틸)포스포네이트의 제조



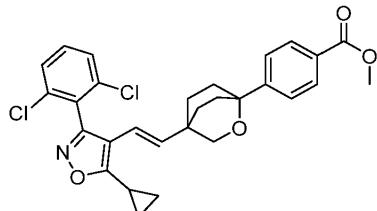
[1619]

[1620] 트리에틸포스파이트 (8 mL, 46 mmol) 중 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (2.0 g, 5.8 mmol)의 용액을 160°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물에 헥산 (50 mL)을 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 헥산 (5 mL)으로 세척하고, 고체 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.9 g, 4.7 mmol, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1621] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65–7.63 (m, 1H), 7.59–7.55 (m, 2H), 3.88–3.78 (m, 4H), 2.89 (d, J = 20.40 Hz, 2H), 2.36–2.32 (m, 1H), 1.15–1.11 (m, 10H).

[1622] MS (ESI) 404 (M+H).

[1623] 단계 H. 중간체 194H. 메틸 (E)-4-(4-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조



[1624]

[1625] THF (1 mL) 중 중간체 194G (88 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 -78°C에서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (0.23 mL, 0.23 mmol) (THF 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 천천히 가온하고, 교반하였다. 30분 후, 반응물을 -78°C로 재냉각시켰다. 이 혼합물에 THF (0.5 mL) 중에 용해시킨 중간체 194F (40 mg, 0.15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 천천히 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (수성) (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (27 mg, 0.048 mmol, 33% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1626]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70–7.62 (m, 3H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.09–2.04 (m, 3H), 1.81–1.79 (m, 2H), 1.63–1.61 (m, 4H), 1.18–1.10 (m, 4H).

[1627]

MS (ESI) 524 (M+H).

[1628]

단계 I. 실시예 194

[1629]

표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 194H를 대체하여 제조하였다: (11 mg, 0.022 mmol, 45% 수율).

[1630]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.80 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69–7.67 (m, 2H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.16–1.99 (m, 2H), 1.88–1.73 (m, 2H), 1.69–1.52 (m, 4H), 1.22–1.00 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 34.

[1631]

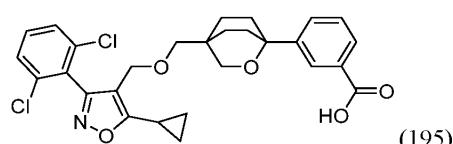
MS (ESI) 510 (M+H).

[1632]

실시예 195

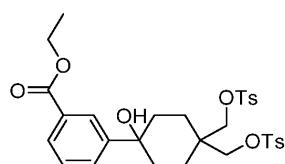
[1633]

3-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산



[1634]

단계 A. 중간체 195A. (에틸 3-(1-히드록시-4,4-비스((토실옥시)메틸) 시클로헥실)벤조에이트의 제조.



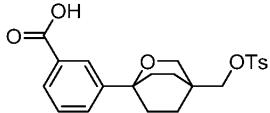
[1636]

표제 화합물을 중간체 194A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 에틸 3-아이오도벤조에이트를 대체하여 제조하였다: (1.4 g, 2.1 mmol, 48% 수율, 백색 고체).

[1638] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.00 (s, 1H), 7.76–7.83 (m, 5H), 7.44–7.51 (m, 6H), 4.95 (s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.58–1.61 (m, 2H), 1.26–1.36 (m, 9H).

[1639] MS (ESI) 634 (M+18).

[1640] 단계 B. 중간체 195B. 3-(4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산의 제조.



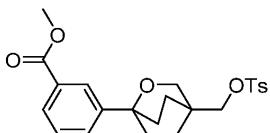
[1641]

[1642] 표제 화합물을 중간체 194B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 195A를 대체하여 제조하였다: (0.7 g, 1.7 mmol, 87% 수율, 갈색 오일).

[1643] ^1H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 12.89 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77–7.95 (m, 3H), 7.57–7.59 (m, 1H), 7.49–7.51 (m, 2H), 7.39–7.43 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.99–2.11 (m, 2H), 1.79–1.91 (m, 2H), 1.50–1.70 (m, 4H).

[1644] MS (ESI) 434 (M+18).

[1645] 단계 C. 중간체 195C. 메틸 3-(4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조



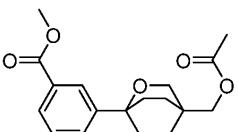
[1646]

[1647] 표제 화합물을 중간체 194C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 195B를 대체하여 제조하였다: (820 mg, 1.9 mmol, 92% 수율, 연황색 오일).

[1648] ^1H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 7.97–7.98 (m, 1H), 7.81–7.83 (m, 3H), 7.61–7.63 (m, 1H), 7.44–7.52 (m, 3H), 3.80–3.84 (m, 5H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.08–2.09 (m, 2H), 1.79–1.80 (m, 2H), 1.59–1.62 (m, 4H).

[1649] MS (ESI) 448 (M+18).

[1650] 단계 D. 중간체 195D. 메틸 3-(4-(아세톡시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조.



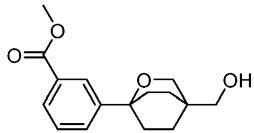
[1651]

[1652] 표제 화합물을 중간체 194D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 195C를 대체하여 제조하였다: (450 mg, 1.4 mmol, 87% 수율).

[1653] ^1H NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.00–8.01 (m, 1H), 7.80–7.83 (m, 1H), 7.63–7.66 (m, 1H), 7.44–7.48 (m, 1H), 3.82–3.94 (m, 7H), 2.09–2.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83–1.86 (m, 2H), 1.64–1.71 (m, 4H).

[1654] MS (ESI) 336 (M+18).

[1655] 단계 E. 중간체 195E. 메틸 3-(4-(히드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조.



[1656]

[1657] 표제 화합물을 중간체 194E (단계 D & E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 195D를 대체하여 제조하였다: (160 mg, 0.58 mmol, 61% 수율, 황색 왁스).

[1658] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00–8.01 (m, 1H), 7.80–7.82 (m, 1H), 7.63–7.65 (m, 1H), 7.43–7.47 (m, 1H), 4.53 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 3.81–3.86 (m, 5H), 3.16 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 2.05–2.09 (m, 2H), 1.78–1.82 (m, 2H), 1.50–1.70 (m, 4H).

[1659] MS (ESI) 294 (M+18).

[1660] 단계 F. 실시예 195

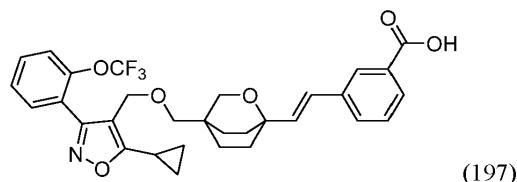
[1661] DMF (0.5 mL) 중 중간체 195E (45 mg, 0.16 mmol)의 교반 용액에 0 내지 5°C에서 수소화나트륨 (9.8 mg, 0.24 mmol) (미네랄 오일 중 60% 분산액)을 첨가하였다. 이 온도에서 10분 동안 교반한 후, 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸 (68 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 농축시키고, 물 (5 mL)로 희석하고, 1.5 M HCl (수성) (0.5 mL)로 산성화시키고, EtOAc (2x5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 10–45% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물: (2.0 mg, 3.8 μmol, 2% 수율)을 수득하였다.

[1662] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72–7.63 (m, 2H), 7.62–7.47 (m, 2H), 7.45–7.30 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.35–2.31 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 2H), 1.80–1.66 (m, 2H), 1.55–1.31 (m, 4H), 1.22–1.01 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 47.

[1663] MS (ESI) 530 (M+2).

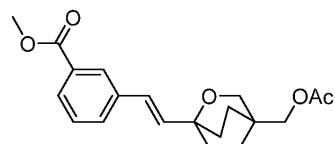
[1664] 실시예 197

[1665] (E)-3-(2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조에이트



[1666]

[1667] 단계 A. 중간체 197A. (E)-에틸 3-(2-(4-(아세톡시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조에이트의 제조



[1668]

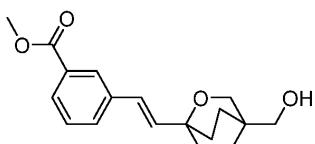
[1669] DMF (2 mL) 중 (1-비닐-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 4-메틸벤젠슬포네이트 (60 mg, 0.19 mmol) (ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 609–614)의 교반 용액에 에틸 3-브로모벤조에이트 (47 mg, 0.21 mmol), 아세트산칼륨 (46 mg, 0.47 mmol) 및 테트라부틸암모늄 브로마이드 (60 mg, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을

10분 동안 질소로 페징하고, 이후 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (22 mg, 0.019 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 혼합물을 110°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 40% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 (50 mg, 0.13 mmol, 71% 수율, 무색 반고체)을 수득하였다.

[1670] ^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 7.39–7.34 (m, 1H), 6.57 (d, J = 16.20 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 16.20 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.07–1.61 (m, 6H), 1.40–1.26 (m, 4H).

[1671] MS (ESI) 359 (M+H).

[1672] 단계 B. 중간체 197B. (E)-메틸 3-(2-(4-(하드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조에이트의 제조



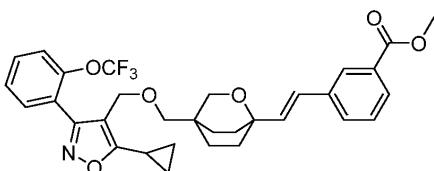
[1673]

[1674] 표제 화합물을 중간체 194E (단계 D & E)에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 197A를 대체하여 제조하였다: 무색 반고체로서 (30 mg, 0.063 mmol, 57% 수율).

[1675] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.81–7.79 (m, 1H), 7.70–7.68 (m, 1H), 7.48–7.44 (m, 1H), 6.55 (d, J = 16.00 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 16.00 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.82–1.78 (m, 4H), 1.64–1.46 (m, 4H).

[1676] MS (ESI) 303 (M+H).

[1677] 단계 C. 중간체 197C. (E)-메틸 3-(2-(4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조에이트의 제조



[1678]

[1679] 표제 화합물을 중간체 193N의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 197B로부터 출발하여 적절한 경우에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-트리플루오로메톡시페닐)이속사졸을 대체하여 무색 반고체로서 (40 mg, 0.050 mmol, 30% 수율) 제조하였다.

[1680] MS (ESI) 584 (M+H).

[1681] 단계 D. 실시예 197

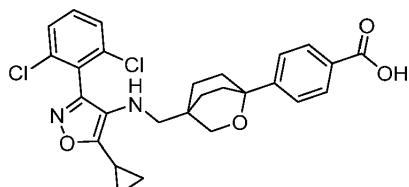
[1682] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 197C를 대체하여 제조하였다: (7.2 mg, 0.013 mmol, 21% 수율).

[1683] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.68–7.66 (m, 1H), 7.63–7.61 (m, 2H), 7.57–7.55 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 16.40 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.32–2.30 (m, 1H), 1.73–1.70 (m, 4H), 1.44–1.34 (m, 4H), 1.14–1.09 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 90.

[1684] MS (ESI) 570 (M+H).

[1685] 실시예 203

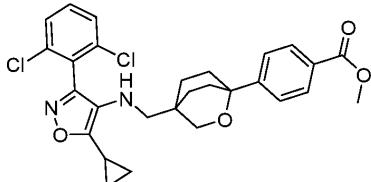
[1686] 4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산



(203)

[1687]

[1688] 단계 A. 중간체 203A. 메틸 4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트의 제조



[1689]

[1690] MeOH (3 mL) 중 중간체 166C (0.098 g, 0.37 mmol) 및 중간체 194F (0.1 g, 0.37 mmol)의 교반 용액에 AcOH (0.042 mL, 0.73 mmol), 이어서 4 Å 분자체 (10 mg)를 첨가하였다. 60°C에서 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 소듐 시아노보로히드라이드 (0.046 g, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2x25 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토나트릴; 구배: 20분에 걸쳐 25-90% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 (110 mg, 0.21 mol, 59% 수율)을 수득하였다.

[1691] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 2800.

[1692] MS (ESI) 527 (M+H).

[1693] 단계 B. 실시예 203

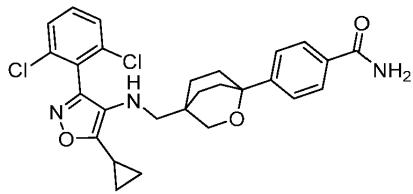
[1694] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 203A를 대체하여 제조하였다: (100 mg, 0.2 mmol, 95% 수율).

[1695] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.78 (br. s., 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.03 (m, 2H), 1.03-0.90 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 420.

[1696] MS (ESI) 513 (M+H).

[1697] 실시예 208

[1698] 4-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤즈아미드



(208)

[1699]

[1700] DMF (2 mL) 중 실시예 203 (30 mg, 0.058 mmol)의 교반 용액에 NH₄Cl (9.4 mg, 0.18 mmol) 및 TEA (0.024 mL, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 BOP (28 mg, 0.064 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 액스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.7 mg, 5.3 μmol, 9% 수율)을 수득하였다.

[1701]

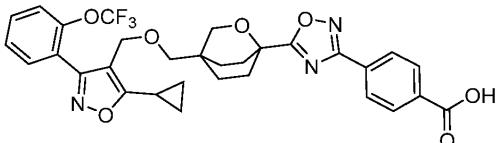
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (br. s., 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.25 (br. s., 1H), 3.76 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.71 (d, J=5.6 Hz, 2H), 1.55-1.33 (m, 4H), 1.14-1.05 (m, 2H), 1.04-0.89 (m, 2H). 2H는 용매 피크 하에 매립됨. FXR EC₅₀ (nM) = 710.

[1702]

MS (ESI) 512 (M+H).

[1703] 실시예 209

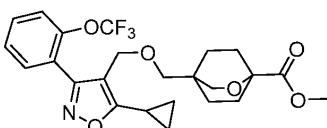
[1704] 4-(5-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



(209)

[1705]

[1706] 단계 A. 중간체 209A. 메틸 4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[1707]

[1708] 표제 화합물을 중간체 193N의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 193G 및 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸을 대체하여 제조하였다 (70 mg, 0.13 mmol, 26% 수율).

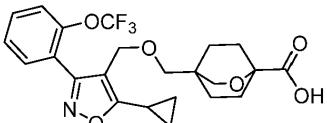
[1709]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.70-7.52 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.27 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 4H), 1.42-1.26 (m, 4H), 1.20-1.02 (m, 4H).

[1710]

MS (ESI) 482 (M+H).

[1711] 단계 B. 중간체 209B. 4-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



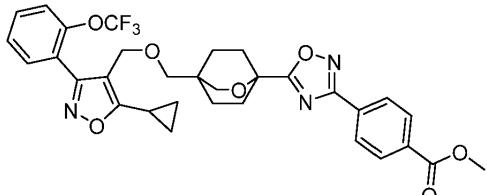
[1712]

[1713] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 209A를 대체하여 제조하였다: (60 mg, 0.11 mmol, 73% 수율).

[1714] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (s, 1H), 7.67–7.54 (m, 4H), 4.28 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.30–2.29 (m, 1H), 1.79–1.75 (m, 4H), 1.39–1.24 (m, 4H), 1.14–1.06 (m, 4H).

[1715] MS (ESI) 468 (M+H).

[1716] 단계 C. 중간체 209C. 메틸 4-(5-(((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1717]

[1718] 표제 화합물을 실시예 193 (단계 M)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 209B로부터 출발하여 적절한 경우에 메틸 4-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트를 대체하여 제조하였다.

[1719] MS (ESI) 626 (M+H).

[1720] 단계 D. 실시예 209

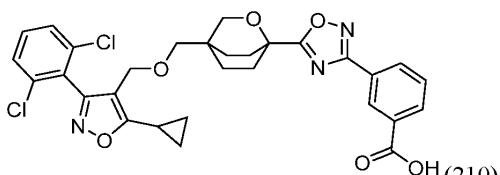
[1721] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 209C를 대체하여 제조하였다: (3.6 mg, 5.6 μmol , 14% 수율).

[1722] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 4H), 7.74–7.66 (m, 1H), 7.65–7.60 (m, 1H), 7.60 –7.49 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.35–2.27 (m, 1H), 2.18–2.20 (m, 2H), 2.12–1.98 (m, 2H), 1.65–1.38 (m, 4H), 1.20–1.02 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 470.

[1723] MS (ESI) 612 (M+H).

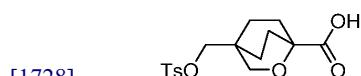
[1724] 실시예 210

[1725] 3-(5-(4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



[1726]

[1727] 단계 A. 중간체 210A. 4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2] 옥탄-1-카르복실산의 제조



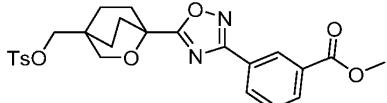
[1728]

[1729] 사염화탄소 (10 mL) 및 MeCN (10 mL) 중 (1-비닐-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 4-메틸 벤젠술포네이트 (0.46 g, 1.4 mmol) (Singh, S.B. et al. ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 609–614)의 교반 용액에 물 (15 mL) 중 파아이오딘산나트륨 (1.2 g, 5.7 mmol), 이어서 염화루테늄 (III) 수화물 (0.016 g, 0.071 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (30 mL)으로 세척하였다. 여과물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물 (0.42 g, 1.2 mmol, 80% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1730] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.44 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.00-1.78 (m, 4H), 1.51-1.47 (m, 4H).

[1731] MS (ESI) 358 (M+H+17).

[1732] 단계 B. 중간체 210B. 메틸 3-(5-(4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



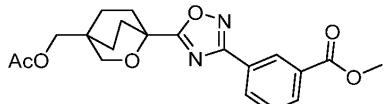
[1733]

[1734] 표제 화합물을 중간체 1A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 210A를 대체하여 제조하였다: (50 mg, 0.085 mmol, 7% 수율, 갈색 반고체).

[1735] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (s, 1H), 8.30-8.15 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 4H), 1.70-1.62 (m, 4H).

[1736] MS (ESI) 499 (M+H).

[1737] 단계 C. 중간체 210C. 메틸 3-(5-(4-(아세톡시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



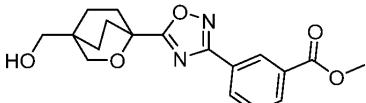
[1738]

[1739] 표제 화합물을 중간체 194D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 210B를 대체하여 제조하였다: (25 mg, 0.060 mmol, 60% 수율, 갈색 반고체).

[1740] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.28-8.16 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.18 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.77-1.71 (m, 4H).

[1741] MS (ESI) 387 (M+H).

[1742] 단계 D. 중간체 210D. 메틸 3-(5-(4-(헵드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1743]

[1744] 표제 화합물을 중간체 194E의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 210C를 사용하여 제조하였다 (20 mg, 0.048 mmol, 93% 수율).

[1745] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.26-8.16 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.33-2.11 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 4H).

[1746] MS (ESI) 345 (M+H).

[1747] 단계 E. 실시예 210

[1748] 표제 화합물을 실시예 193 (단계 N 및 O)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 210D를 대체하여 제조하였다: (6.1 mg, 10.0 μmol , 41% 수율).

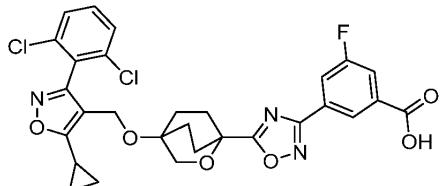
[1749] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53-8.52 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 4H), 4.27 (s, 2H),

3.60 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 960.

[1750] MS (ESI) 596 (M+H).

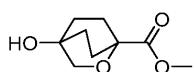
[1751] 실시예 219

[1752] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-플루오로벤조산



(219)

[1753] 단계 A. 중간체 219A. 메틸 4-히드록시-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조

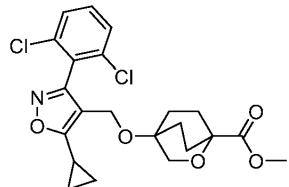


[1754] DMF (2 mL) 중 중간체 193L (60 mg, 0.348 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (72.2 mg, 0.523 mmol), 이어서 아이오도 메탄 (0.033 mL, 0.523 mmol)을 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 표제 화합물을 (65 mg, 0.25 mmol, 72% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다.

[1755] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.82 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H).

[1756] MS (ESI) 187 (M+H).

[1757] 단계 B. 중간체 219B. 메틸 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



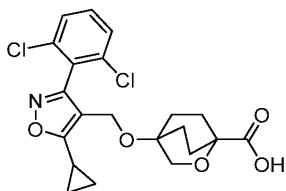
[1758]

[1759] 표제 화합물을 중간체 193N의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 219A를 대체하여 제조하였다: (55 mg, 0.12 mmol, 26% 수율).

[1760] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.65-7.57 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 4H).

[1761] MS (ESI) 452 (M+H).

[1762] 단계 C. 중간체 219C. 4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[1765]

[1766] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 219B를 대체하여 제조하였다: (45 mg, 0.10 mmol, 92% 수율).

[1767]

MS (ESI) 438 (M+H).

[1768]

단계 D. 실시예 219

[1769]

[1769] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 219C 및 메틸 (Z)-3-플루오로-5-(N'-히드록시카르bam이미도일)벤조에이트의 반응에 의해 제조하였다: (1.0 mg, 1.7 μmol, 7% 수율).

[1770]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.83 (br. s., 2H), 7.71-7.53 (m, 2H), 7.29 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.54 (br. s., 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 300.

[1771]

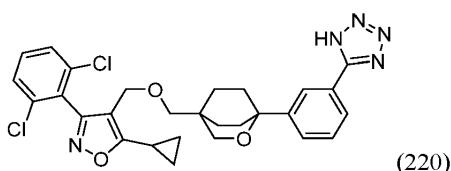
MS (ESI) 600 (M+H).

[1772]

실시예 220

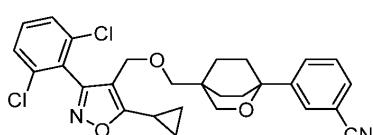
[1773]

4-(((1-(3-(1H-테트라졸-5-일)페닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메톡시)메틸)-5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸



[1774]

[1775] 단계 A. 중간체 220A. 3-((4-(((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 벤조니트릴의 제조



[1776]

[1777] 표제 화합물을 중간체 20A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 실시예 195를 대체하여 제조하였다: (25 mg, 0.049 mmol, 65% 수율).

[1778]

MS (ESI) 509 (M+H).

[1779]

단계 B. 실시예 220

[1780]

[1780] 표제 화합물을 실시예 8 (단계 B)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 220A를 대체하여 제조하였다: (2.8 mg, 5.0 μmol, 10% 수율).

[1781]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.86 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.53-7.39 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.85-1.67 (m, 2H), 1.54-1.35 (m, 4H), 1.21-1.04 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 870.

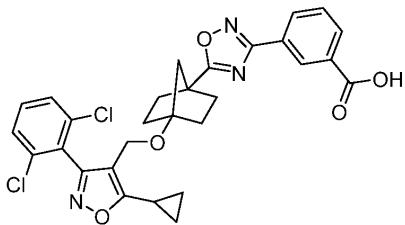
[1782]

MS (ESI) 552 (M+H).

[1783]

실시예 221

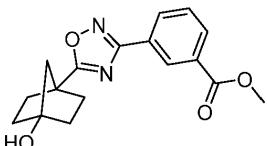
[1784] 3-(5-((1r,4r)-4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산



(221)

[1785]

[1786] 단계 A. 중간체 221A. 메틸 3-(5-((1r,4r)-4-하드록시비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1787]

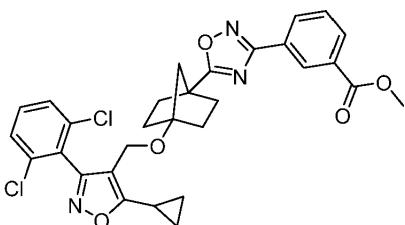
[1788] 표제 화합물을 중간체 151A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 4-하드록시비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산 (Brydon, B. et al. WO2012/145569)을 대체하여 제조하였다: (0.030 g, 34% 수율, 백색 고체).

[1789] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.53 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.27-2.21 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 8H).

[1790]

MS (ESI) 314 ($\text{M}+\text{H}$).

[1791] 단계 B. 중간체 221B. 메틸 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1792]

[1793] 표제 화합물을 중간체 151B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 221A를 대체하여 제조하였다: (0.020 g, 36% 수율, 연황색 고체).

[1794]

MS (ESI) 580 ($\text{M}+\text{H}$).

[1795]

단계 C. 실시예 221

[1796] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 221B를 대체하여 제조하였다: (7.7 mg, 25% 수율).

[1797]

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.21 (d, J =7.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J =7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J =7.6 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 2.35-2.32 (s, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 300.

[1798]

MS (ESI) 566 ($\text{M}+\text{H}$).

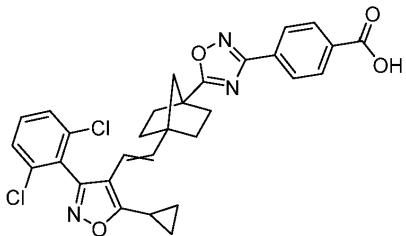
[1799]

실시예 226

[1800]

4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사-

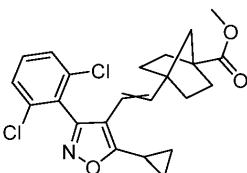
디아졸-3-일)벤조산



(226)

[1801]

[1802] 단계 A. 중간체 226A. 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실레이트의 제조



[1803]

[1804] 표제 화합물을 중간체 159D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 메틸 4-포르밀비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실레이트 (Velaparthi U. et al. US 2015/0133428)를 대체하여 제조하였다: (0.18 g, 0.42 mmol, 54% 수율).

[1805]

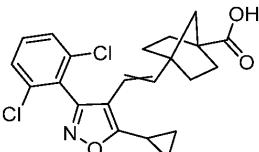
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67–7.61 (m, 3H), 6.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.45–2.35 (m, 1H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.61–1.09 (m, 12H).

[1806]

MS (ESI) 432 (M+H).

[1807]

[1807] 단계 B. 중간체 226B. (1r,4r)-4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복실산의 제조



[1808]

[1809] 표제 화합물을 중간체 159E의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 226A를 대체하여 제조하였다: (0.090 g, 0.22 mmol, 58% 수율).

[1810]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.1 (br s, 1H), 7.78–7.51 (m, 3H), 6.12 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.42–2.36 (m, 1H), 1.91–1.78 (m, 2H), 1.61–1.09 (m, 12H).

[1811]

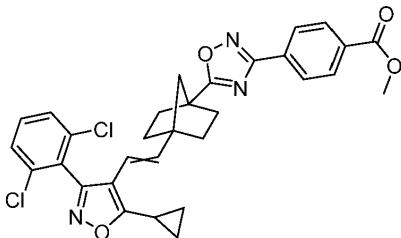
MS (ESI) 418 (M+H).

[1812]

[1812] 생성물을 7:3 비율의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 비율은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ¹H NMR에 의해 측정하였다.

[1813]

[1813] 단계 C. 중간체 226C. 메틸 4-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[1814]

[1815] 표제 화합물을 중간체 159F의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 226B를 대체하여 제조하였다: (3.0 mg, 5.2 μmol , 22% 수율).

[1816]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (s, 4H), 7.70–7.53 (m, 3H), 6.20 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.20–2.00 (m, 2H), 1.97–1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71–1.54 (m, 2H), 1.49 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.21–1.03 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 2500.

[1817]

MS (ESI) 576 ($M+H$).

[1818]

생성물을 5:1 비율의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 비율은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ^1H NMR에 의해 측정하였다.

[1819]

단계 D. 실시예 226

[1820]

표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 226C를 대체하여 제조하였다: (1.8 mg, 3.1 μmol , 5% 수율).

[1821]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15–7.96 (m, 4H), 7.75–7.49 (m, 3H), 6.21 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 2.45–2.35 (m, 1H), 2.21–2.00 (m, 2H), 1.96–1.80 (m, 2H), 1.79–1.55 (m, 4H), 1.50 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 1.22–1.01 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 420.

[1822]

MS (ESI) 562 ($M+H$).

[1823]

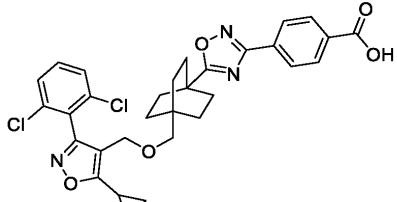
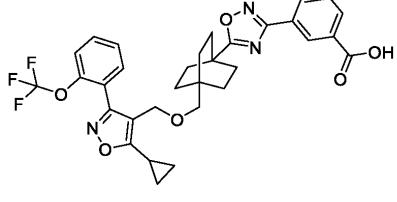
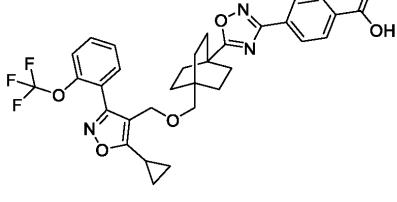
생성물을 4:1 비율의 트랜스/시스 이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 비율은 특징적 양성자의 적분을 기초로 하여 ^1H NMR에 의해 측정하였다.

[1824]

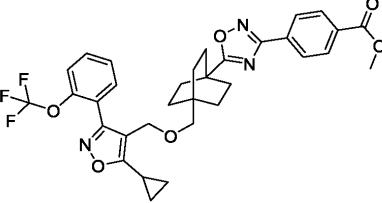
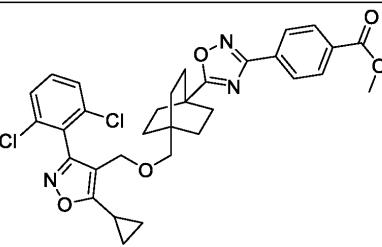
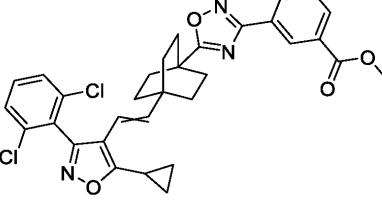
하기 표 4의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[1825]

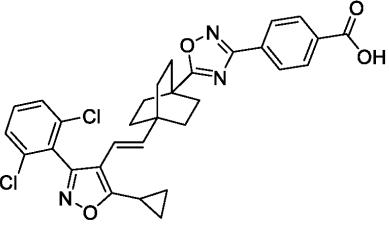
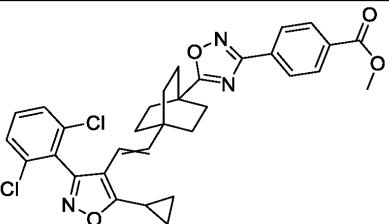
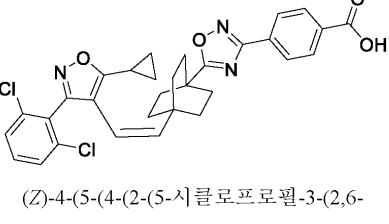
표 4

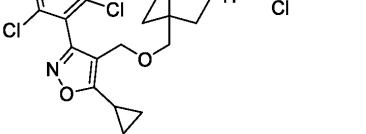
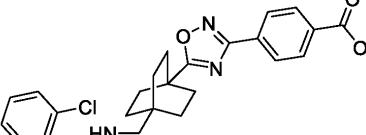
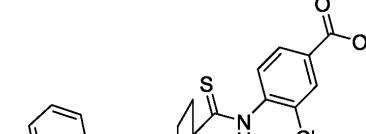
Ex. No.	구조 & 명칭	¹ H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
152	 <p>4-(5-((4-((5-Cl-2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09 (s, 4H), 7.70-7.63 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.24 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 140. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 151
153	 <p>3-(5-((4-((5-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.18 (dd, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dt, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-0.99 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 320. MS (ESI) 610 (M+H).	Ex. 151
154	 <p>4-(5-((4-((5-((2,2,2-트리플루오로에톡시)메틸)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (br s, 4H), 7.76-7.48 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.99-1.71 (m, 6H), 1.45-1.23 (m, 6H), 1.19-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 960. MS (ESI) 610 (M+H)	Ex. 151

[1826]

155		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 4H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.97-1.81 (m, 6H), 1.45-1.28 (m, 6H), 1.19-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2500. MS (ESI) 624 (M+H).	Ex. 151
156		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.01 (m, 4H), 7.74-7.61 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 6H), 1.39-1.22 (m, 6H), 1.18-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1700. MS (ESI) 608 (M+H).	Ex. 151
158		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.1 Hz, 1H), 8.15 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.06 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.04-1.81 (m, 6H), 1.51-1.36 (m, 6H), 1.20-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4600. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 159

[1827]

160		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.3 (br s, 1H), 8.09 (s, 4H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 1H), 6.05 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.55-1.38 (m, 6H), 1.14-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 51. MS (ESI) 576 (M+H). 우세하게 트랜스 이성질체 (Ex. 164 참조)	Ex. 159
161		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11 (s, 4H), 7.76-7.49 (m, 3H), 6.05 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.24 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 6H), 1.62-1.36 (m, 6H), 1.24-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 950. MS (ESI) 590 (M+H).	Ex. 159
164		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (s, 4H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.61-7.47 (m, 1H), 5.82 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.62 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.65-1.44 (m, 6H), 1.22-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1600. MS (ESI) 576 (M+H). 우세하게 시스 이성질체 (Ex. 160 참조)	Ex. 159

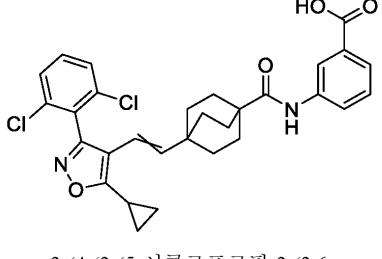
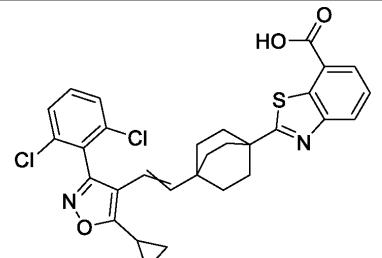
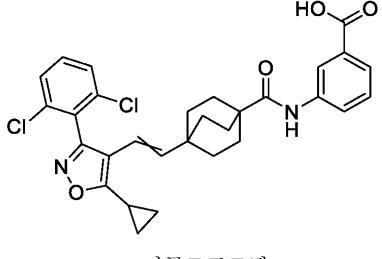
165	 <p>M 에틸 3-클로로-4-((4-((5-시클로프로필)-2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트.</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.32-2.27 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 6H), 1.26-1.16 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ex. 170
167	 <p>4-((4-((4-chlorophenyl)amino)methyl)-2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19-7.97 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 2H), 1.03-0.91 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 530. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 166
169	 <p>메틸 3-클로로-4-((4-((4-클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보티오아미도)벤조에이트</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =1.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> =8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.92-1.72 (m, 6H), 1.34-1.18 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4400. MS (ESI) 619 (M+H).	Ex. 168

[1829]

173	 2-	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.54 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.25-1.17 (m, 6H), 1.16-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1400. MS (ESI) 603 (M+H).	Ex. 170
183	 2-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.71-7.53 (m, 5H), 5.97 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.55 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.32-2.31 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 6H), 1.57-1.53 (m, 6H), 1.17-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 13. MS (ESI) 581 (M+H). 트랜스/시스 3:1 비]	Ex. 182
184	 2-	¹ H NMR (400 MHz, 메탄올-d ₄) δ 8.02-7.82 (m, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.46 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.05-1.82 (m, 6H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.13-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 20. MS (ESI) 565 (M+H).	Ex. 182

[1830]

185	<p>2-클로로-3-(4-(2-(5-((2R,3S)-3-chloro-2-methylcyclopentyl)propanoyl)-2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.57 (s, 1H), 7.75-7.51 (m, 3H), 7.36 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.00 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.44-1.23 (m, 6H), 1.21-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1400. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 170
186	<p>2-(4-(2-(5-((2R,3S)-3-trifluoromethylcyclopentyl)propanoyl)-2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 5H), 5.93 (d, J=12.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J=12.4 Hz, 1H), 2.12-2.10 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 6H), 1.41-1.37 (m, 6H), 1.16-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 67. MS (ESI) 581 (M+H). 트랜스/시스 1:6 비]	Ex. 182
187	<p>메틸 3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스아미도)벤조에이트</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.74-7.52 (m, 3H), 7.41 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.01 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.23 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.5-2.4 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 6H), 1.41-1.31 (m, 6H), 1.17-1.07(m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3000. MS (ESI) 565 (M+H). 트랜스/시스 6:1 비]	Ex. 170

188	 <p>3-(4-(2-(5-[(2R,3S)-2-methylcyclopropyl]propanoyl)-3-(2,6-dichlorophenoxy)butyl)phenyl)acetic acid</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68-7.56 (m, 4H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H), 5.77 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 6H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 120. MS (ESI) 551 (M+H). 트랜스/시스 6:1 비]	Ex. 170
189	 <p>2-(4-(2-(5-[(2R,3S)-2-methylcyclopropyl]propanoyl)-3-(2,6-dichlorophenoxy)cyclohexyl)phenyl)acetic acid</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.81 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.63 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.02-1.77 (m, 6H), 1.66-1.40 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 63. MS (ESI) 565 (M+H). 트랜스/시스 1:2 비]	Ex. 182
190	 <p>3-(4-(2-(5-[(2R,3S)-2-methylcyclopropyl]propanoyl)-3-(2,6-dichlorophenoxy)butyl)phenyl)acetic acid</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.77 (d, J=12.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.09-2.05 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 6H), 1.49-1.43 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3500. MS (ESI) 553 (M+H). 트랜스/시스 1:9 비]	Ex. 170

[1832]

191	<p>2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-4-플루오로벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.63-7.52 (m, 1H), 5.98 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.15-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 58. MS (ESI) 613 (M+H). 트랜스/시스 4:1 비	Ex. 176
192	<p>2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-4-벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.76-7.53 (m, 4H), 5.98 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 1.49-1.46 (m, 6H), 1.35-1.32 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 72. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 176
196	<p>4-(5-((4-(2-(5-((2R,3S)-2,3-dihydro-1H-oxolan-2-yl)propanoyl)phenyl)butyl)oxy)-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	^1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.10 (s, 4H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.55 (td, J=10.0, 3.8 Hz, 2H), 1.22-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 83. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 193

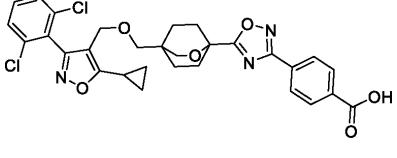
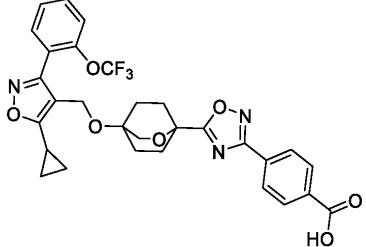
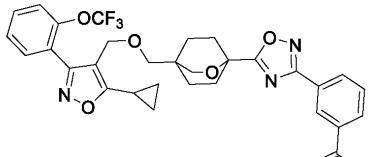
[1833]

198	<p>5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.44 (dd, <i>J</i> =7.1, 2.2 Hz, 1H), 8.22-8.84 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.22 (m, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 98. MS (ESI) 600 (M+H).	Ex. 193
199	<p>3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 3H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 220. MS (ESI) 598 (M+H).	Ex. 193
200	<p>(E)-3-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(2-(4-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)시클로페인-2-일)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> =7.20 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.41 (t, <i>J</i> =7.20 Hz, 3H), 6.50 (d, <i>J</i> =16.00 Hz, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =16.00 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.31-2.28 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.16-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 220. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 197

[1834]

[1835]

205	<p>4-(4-((5-λ)클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.79 (br. s., 1H), 7.94-7.76 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 450. MS (ESI) 544 (M+H). Ex. 195
206	<p>3-(5-(4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.39-2.25 (m, 3H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.64-1.45 (m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 1.13 -1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 490. MS (ESI) 583 (M+H). Ex. 193
207	<p>5-(4-((5-λ)클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.18 (br. s., 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.26-7.11 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 2H), 1.71 (br. s., 2H), 1.57-1.34 (m, 4H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 570. MS (ESI) 562 (M+H). Ex. 195

211		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.09-7.93 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.61-7.52 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.28-2.3 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H), 1.20-1.03 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 980. MS (ESI) 596 (M+H).	Ex. 209
212		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 4H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.64-7.48 (m, 3H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.39-2.27 (m, 3H), 2.22 (td, J = 12.5, 4.2 Hz, 2H), 2.03-1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 2H), 1.23-0.98 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1000. MS (ESI) 598 (M+H).	Ex. 193
213		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.31-2.29 (m, 1H), 2.19-2.17 (m, 2H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 4H), 1.18-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1200. MS (ESI) 612 (M+H).	Ex. 209

[1837]

214	<p>2-(4-((5-((5-(trifluoromethoxy)phenyl)cyclopropyl)methyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl)-5-(2-hydroxyacetyl)-1,3-thiazole</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.33 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.87-1.82 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 4H), 1.27-1.15 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1400. MS (ESI) 551 (M+H).	Ex. 162
215	<p>3-(4-((5-((5-(4-chlorophenoxy)cyclopropyl)methyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl)-2-methyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]decane-N-sulfonamide</p>	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.62-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.02 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.74 (d, J=10.0 Hz, 2H), 1.53-1.29 (m, 4H), 1.22-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1600. MS (ESI) 605 (M+H).	Ex. 3
216	<p>2-(4-((5-((5-(4-chlorophenoxy)cyclopropyl)methyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl)-2-methyl-2-oxo-1-oxaspiro[4.5]decane</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.90 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.34-2.32 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 4H), 1.24-1.16 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2000. MS (ESI) 535 (M+H).	Ex. 162

217		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51-2.53 (m, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 2H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.12-1.03 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2800. MS (ESI) 527 (M+H). 매틸 4-((4-((5-클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)아미노)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조에이트	Ex. 203
218		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.28 (br. s., 1H), 8.86 (s, 2H), 8.10 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.40-2.24 (m, 3H), 2.24-2.12 (m, 2H), 1.82 (br. s., 2H), 1.57 (br. s., 2H), 1.23 - 1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 583 (M+H).	Ex. 193
222		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.11-8.05 (m, 4H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.77-1.73 (s, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.52-1.48 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 710. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 221

[1839]

223	 3-	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (dd, J=13.7, 7.8 Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 3H), 4.36 (s, 2H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 4H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.61 (d, J=9.3 Hz, 2H), 1.18-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4700. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 221
224	 3-	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.56-7.47 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.81 (d, J=7.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2000. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 151
225	 3-	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.55 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.84 (d, J=8.1 Hz, 2H), 1.54 (s, 4H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.20-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 310. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 151

[1840]

227	<p>4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 4H), 6.22 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 2.15-1.5 (m, 11H) 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 5100. MS (ESI) 562 (M+H). Ex. 226
228	<p>메틸 4-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (s, 4H), 7.70-7.53 (m, 3H), 6.20 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.61 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.49 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 1.21-1.03 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2500. MS (ESI) 576 (M+H). Ex. 226
229	<p>메틸 3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복스아미도)벤조에이트</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 1H), 8.01-7.82 (m, 1H), 7.76-7.50 (m, 4H), 7.42 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.20-0.96 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3600. MS (ESI) 551 (M+H). 트랜스/시스 4:1 비 Ex. 170

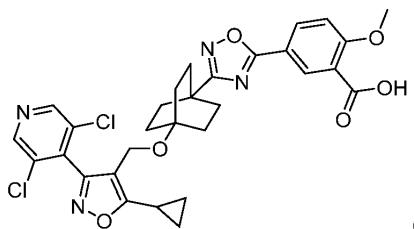
[1841]

230	<p>3-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.1]헵탄-1-카르복스아미도)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> =7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75-7.51 (m, 4H), 7.39 (t, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 6.15 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.59 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.00-1.77 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.61-1.43 (m, 4H), 1.43-1.28 (m, 2H), 1.23-1.00 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 890. MS (ESI) 537 (M+H). 트랜스/시스 5:1 비]	Ex. 170
-----	--	--	---------

[1842]

실시예 234

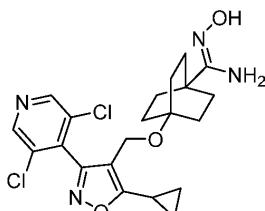
[1844] 5-(3-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-2-메톡시벤조산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-



(234)

[1845]

[1846] 단계 A. 중간체 234A. (Z)-4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-N'-히드록시비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복스이미드아미드의 제조



[1847]

[1848] 표제 화합물을 중간체 70A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 69B를 사용하여 제조하였다: (23 mg, 0.051 mmol, 71% 수율, 투명한 오일).

[1849] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.63–8.58 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.22–4.18 (m, 2H), 2.13–2.06 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 6H), 1.52–1.42 (m, 6H), 1.26–1.22 (m, 2H), 1.16–1.09 (m, 2H).

[1850]

MS (ESI) 451 ($\text{M}+\text{H}$).

[1851]

단계 B. 실시예 234

[1852] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 234A 및 4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)벤조산의 반응에 의해 제조하였다:

[1853] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.26 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 1H), 1.97–1.82 (m, 6H), 1.50–1.40 (m, 6H), 1.17–1.12 (m, 2H), 1.10–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 190.

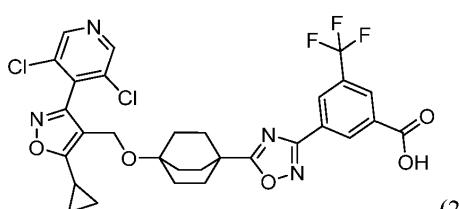
[1854]

MS (ESI) 611 ($\text{M}+\text{H}$).

[1855]

실시예 235

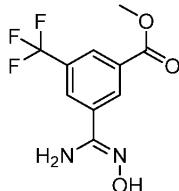
[1856] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-



(235)

[1857]

[1858] 단계 A. 중간체 235A. 메틸 (Z)-3-(N'-히드록시카르bam이미도일)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조



[1859]

[1860] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 3-시아노-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (60 mg, 0.23 mmol, 97% 수율, 백색 고체).

[1861] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

[1862] MS (ESI) 263 (M+H).

[1863] 단계 B. 실시예 235

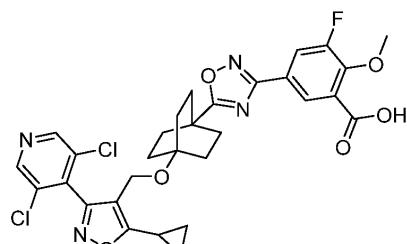
[1864] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 235A의 반응에 의해 제조하였다:

[1865] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, J = 3.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 25.

[1866] MS (ESI) 649 (M+H).

[1867] 실시예 238

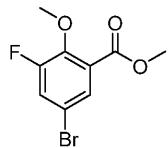
[1868] 5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-플루오로-2-메톡시벤조산



(238)

[1869]

[1870] 단계 A. 중간체 238A. 메틸 5-브로모-3-플루오로-2-메톡시벤조에이트의 제조



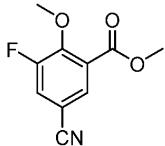
[1871]

[1872] DMF (12 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-2-히드록시벤조산 (0.50 g, 2.1 mmol) 및 K₂CO₃ (1.5 g, 11 mmol)의 0°C 용액에 아이오도메탄 (0.40 mL, 6.4 mmol)을 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 가온하고, 추가 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 12분 구배; 0% B → 25% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.48 g, 1.8 mmol, 86% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[1873] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 3.93 (s, 3H).

[1874] MS (ESI) 263 ($M+H$).

[1875] 단계 B. 중간체 238B. 메틸 5-시아노-3-플루오로-2-메톡시벤조에이트의 제조

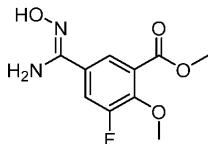


[1876] [1877] DMF (1 mL) 중 중간체 238A (50 mg, 0.19 mmol) 및 시안화구리 (I) (21 mg, 0.23 mmol)의 혼합물을 밀봉된 반응 바이알 중에서 120°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 10분 구배; 0% B → 15% B; 유량 = 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (10 mg, 0.049 mmol, 26% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[1878] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88–7.83 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 3.95 (s, 3H).

[1879] MS (ESI) 210 ($M+H$).

[1880] 단계 C. 중간체 238C. 메틸 (Z)-3-플루오로-5-(N'-히드록시카르bam이미도일)-2-메톡시벤조에이트의 제조



[1881] [1882] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 238B를 사용하여 제조하였다: 회백색 고체로서 (11.9 mg, 0.049 mmol, 100% 수율).

[1883] MS (ESI) 243 ($M+H$).

[1884] 단계 D. 실시예 238

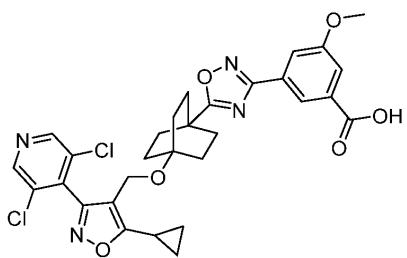
[1885] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 238C의 반응에 의해 제조하였다:

[1886] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.67–13.29 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.94 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.02–1.96 (m, 6H), 1.52–1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, J = 8.5, 2.9 Hz, 2H), 1.11–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 21.

[1887] MS (ESI) 629 ($M+H$).

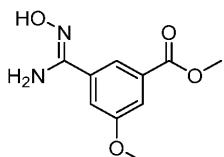
[1888] 실시예 239

[1889] 3-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-메톡시벤조산



[1890]

단계 A. 중간체 239A. 메틸 (Z)-3-(N'-하드록시카르bam이미도일)-5-메톡시벤조에이트의 제조



[1892]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 3-시아노-5-메톡시벤조에이트 (Wensbo, D. et al. WO 2004/014902)를 사용하여 제조하였다: (0.23 g, 1.0 mmol, 79% 수율, 백색 고체).

[1894]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 7.91 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.5, 1.4 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[1895]

MS (ESI) 225 (M+H).

[1896]

단계 B. 실시예 239

[1897]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 239A의 반응에 의해 제조하였다:

[1898]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (br d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.38-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.09 (br d, J = 2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 79.

[1899]

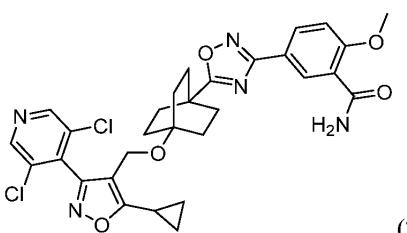
MS (ESI) 611 (M+H).

[1900]

실시예 240

[1901]

5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤즈아미드



[1902]

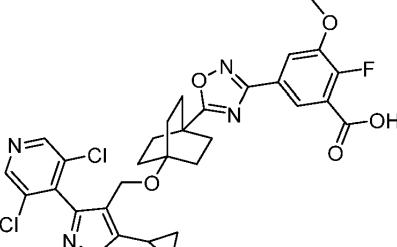
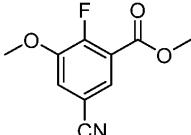
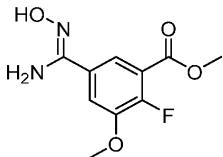
표제 화합물을 중간체 20A (단계 1 및 2)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 실시예 69를 사용하여 제조하였다: (5.2 mg, 8.5 μmol, 21% 수율, 백색 고체).

[1904]

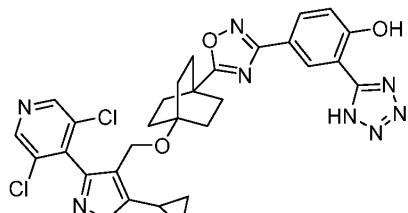
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.20 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.14-2.03 (m, 7H), 1.63-1.54 (m, 6H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.18-1.08 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 170.

[1905]

MS (ESI) 610 (M+H).

- [1906] 실시예 241
- [1907] 5-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-3-메톡시벤조산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-
- 
- [1908] (241)
- [1909] 단계 A. 중간체 241A. 메틸 5-시아노-2-플루오로-3-메톡시벤조에이트의 제조
- 
- [1910]
- [1911] 표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-브로모-2-플루오로-3-메톡시벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (25 mg, 0.12 mmol, 32% 수율, 백색 고체).
- [1912] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H).
- [1913] MS (ESI) 210 ($\text{M}+\text{H}$).
- [1914] 단계 B. 중간체 241B. 메틸 (Z)-2-플루오로-5-(N'-히드록시카르bam이미도일)-3-메톡시벤조에이트의 제조
- 
- [1915]
- [1916] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 241A를 사용하여 제조하였다: (29 mg, 0.12 mmol, 98% 수율, 회백색 고체).
- [1917] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 5.9, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 5.97 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).
- [1918] MS (ESI) 243 ($\text{M}+\text{H}$).
- [1919] 단계 C. 실시예 241
- [1920] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 241B의 반응에 의해 제조하였다:
- [1921] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.92 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.74 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 6H), 1.48-1.39 (m, 6H), 1.14-1.08 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 130.
- [1922] MS (ESI) 629 ($\text{M}+\text{H}$).
- [1923] 실시예 242
- [1924] 4-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-3-메톡시벤조산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-

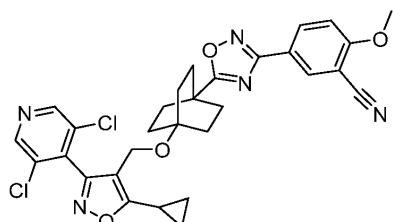
1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-(1H-테트라졸-5-일)페놀



(242)

[1925]

[1926] 단계 A. 중간체 242A. 5-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조니트릴의 제조



[1927]

[1928] 표제 화합물을 중간체 20A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 실시예 69를 사용하여 제조하였다: (9.1 mg, 0.015 mmol, 38% 수율, 백색 고체).

[1929]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 (s, 2H), 8.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.09 (dt, J = 8.6, 3.7 Hz, 7H), 1.63–1.53 (m, 6H), 1.34–1.23 (m, 2H), 1.19–1.08 (m, 2H).

[1930]

MS (ESI) 592 (M+H).

[1931] 단계 B. 실시예 242

[1932]

NMP (0.15 mL) 중 중간체 242A (9.1 mg, 0.015 mmol), 아지드화나트륨 (6.0 mg, 0.092 mmol) 및 NH₄Cl (4.9 mg, 0.092 mmol)의 용액을 밀봉된 반응 바이알 중에서 120°C에서 교반하였다. 18시간 후, 추가의 아지드화나트륨 (5.99 mg, 0.092 mmol) 및 NH₄Cl (4.9 mg, 0.092 mmol)을 첨가하고, 교반을 120°C에서 계속하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 폐노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm; 용매 B = 90%/10% MeOH:0.1%TFA 함유 H₂O, 용매 A = 10%/90% MeOH:0.1%TFA 함유 H₂O; 구배 10분에 걸쳐 15% → 100% 용매 B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.4 mg, 5.4 μmol, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[1933]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.39–2.24 (m, 1H), 2.06–1.96 (m, 6H), 1.53–1.43 (m, 6H), 1.17–1.13 (m, 2H), 1.11–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1400.

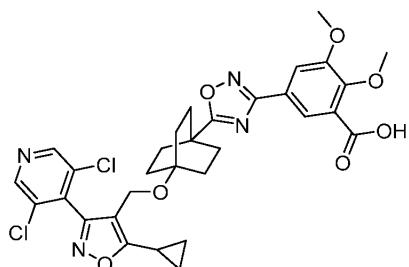
[1934]

MS (ESI) 621 (M+H).

[1935] 실시예 243

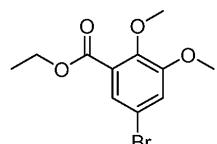
[1936]

5-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,3-디메톡시벤조산



[1937]

단계 A. 중간체 243A. 에틸 5-브로모-2,3-디메톡시벤조에이트의 제조



[1939]

표제 화합물을 중간체 64A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 5-브로모-2,3-디메톡시벤조산을 사용하여 제조하였다: (0.53 g, 1.9 mmol, 96% 수율, 황색 오일).

[1940]

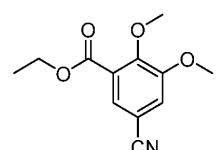
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 2.8 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1941]

MS (ESI) 291 (M+H).

[1942]

단계 B. 중간체 243B. 에틸 5-시아노-2,3-디메톡시벤조에이트의 제조



[1943]

표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 243A를 사용하여 제조하였다: (57 mg, 0.24 mmol, 71% 수율, 회백색 고체).

[1944]

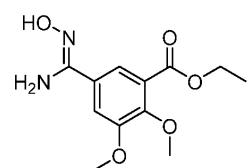
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.66 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25–7.22 (m, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1945]

MS (ESI) 236 (M+H).

[1946]

단계 C. 중간체 243C. 에틸 (Z)-5-(N'-하드록시카르bam이미도일)-2,3-디메톡시벤조에이트의 제조



[1947]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 243B를 사용하여 제조하였다: (64 mg, 0.24 mmol, 99% 수율, 회백색 고체).

[1948]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 10.7, 1.9 Hz, 2H), 5.88 (s, 2H), 4.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1949]

MS (ESI) 269 (M+H).

[1950]

단계 D. 실시예 243

[1951]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 243C의 반응에 의

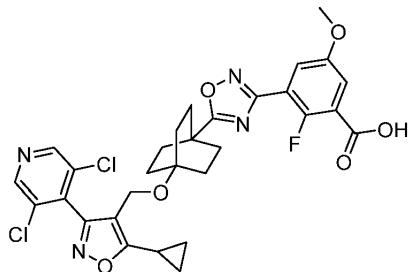
해 제조하였다:

[1955] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.76 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.33–2.22 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 6H), 1.54–1.42 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.10–1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 120.

[1956] MS (ESI) 641 (M+H).

[1957] 실시예 244

[1958] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-5-메톡시벤조산



[1959]

[1960] 단계 A. 중간체 244A. 메틸 3-시아노-2-플루오로-5-메톡시벤조에이트의 제조



[1961]

[1962] 표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 3-브로모-2-플루오로-5-메톡시벤조에이트 (Lu, L. et al. WO 2016/134320)를 사용하여 제조하였다: (74 mg, 0.35 mmol, 70% 수율, 백색 고체).

[1963]

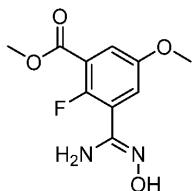
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86–7.80 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 5.8, 3.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

[1964]

MS (ESI) 210 (M+H).

[1965]

단계 B. 중간체 244B. 메틸 (Z)-2-플루오로-3-(N'-[3-드록시카르bam이미도일]-5-메톡시벤조에이트의 제조



[1966]

[1967] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 244A를 사용하여 제조하였다: (67 mg, 0.28 mmol, 81% 수율, 백색 고체).

[1968]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.0, 3.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

[1969]

MS (ESI) 243 (M+H).

[1970]

단계 C. 실시예 244

[1971]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 244B의 반응에 의

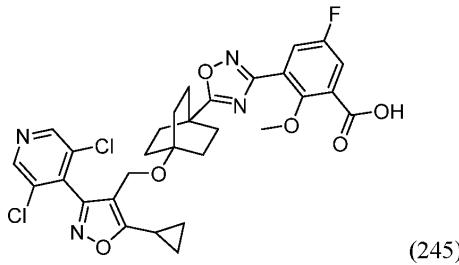
해 제조하였다:

[1972] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.30 (t, J = 3.8 Hz, 1H), 7.25 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.15 (dt, J = 8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 230.

[1973] MS (ESI) 629 (M+H).

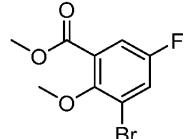
[1974] 실시예 245

[1975] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-플루오로-2-메톡시벤조산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)



[1976]

[1977] 단계 A. 중간체 245A. 메틸 3-브로모-5-플루오로-2-메톡시벤조에이트의 제조



[1978]

[1979] 표제 화합물을 중간체 238A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 3-브로모-5-플루오로-2-히드록시벤조산 (Xu, R., et al. J. Med.Chem. 2010, 53, 7035)을 사용하여 제조하였다: (0.16 g, 0.60 mmol, 56% 수율, 황색 오일).

[1980]

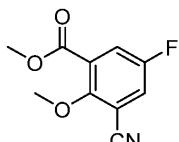
^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.64 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[1981]

MS (ESI) 263 (M+H).

[1982]

단계 B. 중간체 245B. 메틸 3-시아노-5-플루오로-2-메톡시벤조에이트의 제조



[1983]

[1984] 표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 245A를 사용하여 제조하였다: (84 mg, 0.12 mmol, 68% 수율, 백색 고체).

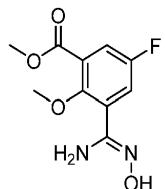
[1985]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (dd, J = 7.8, 3.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[1986]

MS (ESI) 210 (M+H).

[1987] 단계 C. 중간체 245C. 메틸 (Z)-5-플루오로-3-(N'-히드록시카르bam이미도일)-2-메톡시벤조에이트의 제조



[1988]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 245B를 사용하여 제조하였다: (88 mg, 0.36 mmol, 92% 수율, 담황색 오일).

[1990] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71–9.61 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

[1991]

MS (ESI) 243 (M+H).

[1992]

단계 D. 실시예 245

[1993] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 245C의 반응에 의해 제조하였다:

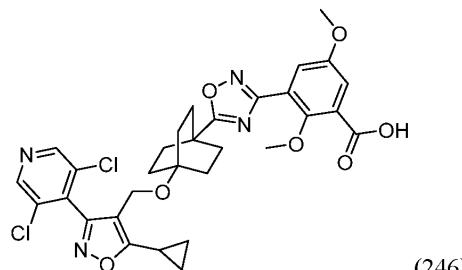
[1994] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.75 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.64 (br s, 3H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.03–1.90 (m, 6H), 1.53–1.37 (m, 6H), 1.20–1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 46.

[1995] MS (ESI) 629 (M+H).

[1996]

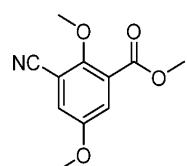
실시예 246

[1997] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2,5-디메톡시벤조산



[1998]

단계 A. 중간체 246A. 메틸 3-시아노-2,5-디메톡시벤조에이트의 제조



[2000]

표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 3-브로모-2,5-디메톡시벤조에이트 (Miller, C.P. et al. US 2006/0004087)를 사용하여 제조하였다: (38 mg, 0.17 mmol, 77% 수율, 백색 고체).

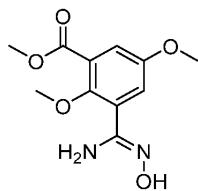
[2002]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

[2003]

MS (ESI) 222 (M+H).

[2004] 단계 B. 중간체 246B. 메틸 (Z)-3-(N'-하드록시카르bam이미도일)-2,5-디메톡시벤조에이트의 제조



[2005]

[2006] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 246A를 사용하여 제조하였다: (40 mg, 0.16 mmol, 94% 수율, 백색 고체).

[2007] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H).

[2008] MS (ESI) 255 (M+H).

[2009] 단계 C. 실시예 246

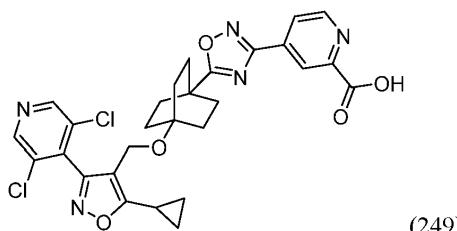
[2010] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 246B의 반응에 의해 제조하였다:

[2011] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.42 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.32 (br d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.16 (dt, J = 8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.10 (br d, J = 2.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 90.

[2012] MS (ESI) 641 (M+H).

[2013] 실시예 249

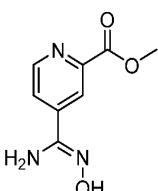
[2014] 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린산



(249)

[2015]

[2016] 단계 A. 중간체 249A. 메틸 (Z)-4-(N'-하드록시카르bam이미도일) 페콜리네이트의 제조



[2017]

[2018] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 4-시아노페콜리네이트를 사용하여 황색 고체로서 (7.1 mg, 0.036 mmol, 100% 수율) 제조하였다.

[2019] MS (ESI) 196 (M+H).

[2020] 단계 B. 실시예 249

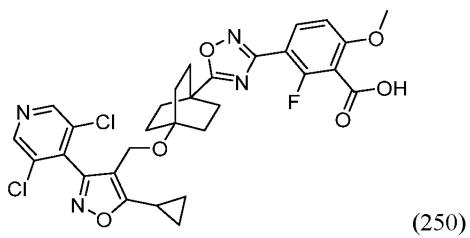
[2021] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 249A의 반응에 의해 제조하였다:

[2022] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (br s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.04–1.98 (m, 6H), 1.53–1.43 (m, 6H), 1.17 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, J = 2.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 240.

[2023] MS (ESI) 582 (M+H).

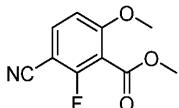
[2024] 실시예 250

[2025] 3-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-플루오로-6-메톡시벤조산



[2026]

[2027] 단계 A. 중간체 250A. 메틸 3-시아노-2-플루오로-6-메톡시벤조에이트의 제조



[2028]

표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 3-브로모-2-플루오로-6-메톡시벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (56 mg, 0.27 mmol, 57% 수율, 백색 고체).

[2030]

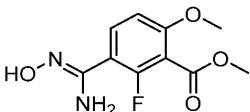
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (dd, J = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[2031]

MS (ESI) 210 (M+H).

[2032]

단계 B. 중간체 250B. 메틸 (Z)-2-플루오로-3-(N'-[3-드록시카르bam이미도일]-6-메톡시벤조에이트의 제조



[2033]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 250A를 사용하여 제조하였다: (63 mg, 0.26 mmol, 100% 수율, 황색 고체).

[2035]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 7.56 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.84 (d, J = 0.8 Hz, 6H).

[2036]

MS (ESI) 243 (M+H).

[2037]

단계 C. 실시예 250

[2038]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 250B의 반응에 의해 제조하였다:

[2039]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (br s, 2H), 7.89 (br t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.37–2.21 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 6H), 1.53–1.39 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, J=2.1 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 730.

[2040]

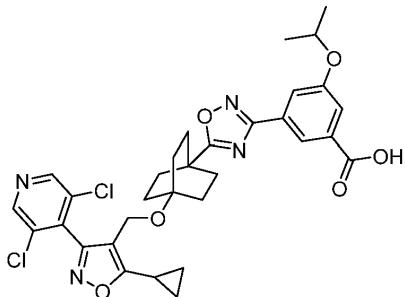
MS (ESI) 629 (M+H).

[2041]

실시예 251

[2042]

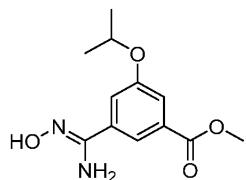
3-(5-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-이소프로포록시벤조산



(251)

[2043]

단계 A. 중간체 251A. 메틸 (Z)-3-(N'-하드록시카르밤이미도일)-5-이소프로포록시벤조에이트의 제조



[2045]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 3-시아노-5-이소프로포록시벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (68 mg, 0.27 mmol, 100% 수율, 투명한 오일).

[2047]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (s, 1H), 7.88 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 5.91 (s, 2H), 4.70 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[2048]

MS (ESI) 253 (M+H).

[2049]

단계 B. 실시예 251

[2050]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 251A의 반응에 의해 제조하였다:

[2051]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30-2.17 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.05 (br d, J = 2.6 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 16.

[2052]

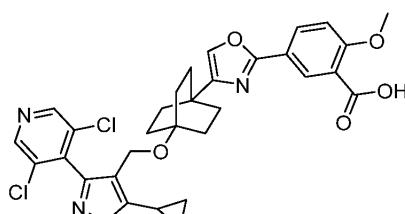
MS (ESI) 639 (M+H).

[2053]

실시예 252

[2054]

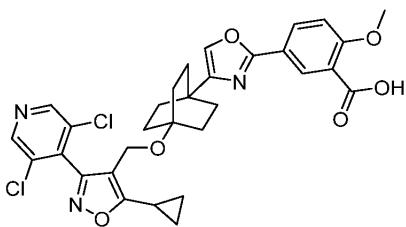
5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥사졸-2-일)-2-메톡시벤조산



(252)

[2055]

단계 A. 중간체 252A. 4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르보닐 클로라이드의 제조



(252)

[2057]

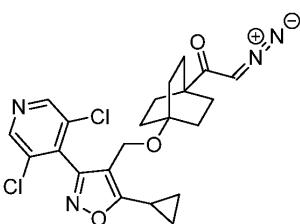
[2058] DCM (0.50 mL) 중 중간체 69B (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.030 mL, 0.34 mmol), 이어서 DMF (1.7 μ L)를 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 농축시켜 표제 화합물 (100 mg, 0.23 mmol, 100% 수율)을 조황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[2059]

MS (ESI) 451 ($M-\text{Cl}+\text{OMe}+\text{H}$).

[2060]

단계 B. 중간체 252B. 1-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-2-디아조에탄-1-온의 제조



[2061]

[2062] THF (1 mL) 및 MeCN (1 mL) 중 산화칼슘 (28 mg, 0.50 mmol)의 0°C 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄 (0.23 mL, 0.46 mmol) (헥산 중 2.0 M)을 첨가하였다. 0°C에서 20분 동안 교반한 후, THF (0.10 mL) 및 MeCN (0.10 mL) 중 중간체 252A (100 mg, 0.23 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 11분 구배; 0% B \rightarrow 100% B; 유량 = 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (79 mg, 0.17 mmol, 75% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2063]

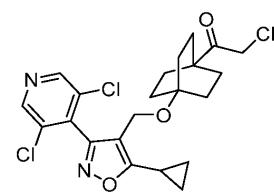
^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H).

[2064]

MS (ESI) 461 ($M+\text{H}$).

[2065]

단계 C. 중간체 252C. 2-클로로-1-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-에탄-1-온의 제조



[2066]

[2067] DCM (2 mL) 중 중간체 252B (79 mg, 0.17 mmol)의 0°C 용액에 HCl (0.13 mL, 0.51 mmol) (1,4-디옥산 중 4 M)을 적가하였다. 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 용매를 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 11분 구배; 0% B \rightarrow 75% B; 유량 = 18 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (66 mg, 0.14 mmol, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

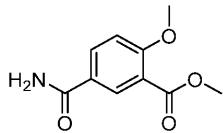
[2068]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 6H), 1.52-1.45 (m, 6H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.17-1.08 (m, 2H).

[2069]

MS (ESI) 471 ($M+\text{H}$).

[2070] 단계 D. 중간체 252D. 메틸 5-카르바모일-2-메톡시벤조에이트의 제조



[2071]

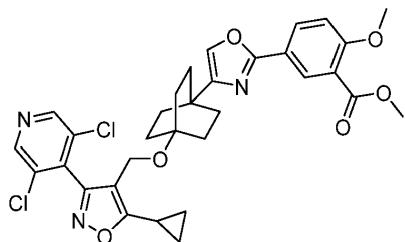
[2072] 표제 화합물을 중간체 20A (단계 1 및 단계 2)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 4-메톡시-3-(메톡시카르보닐)벤조산 (Casagrande, C. et al. EP 1270558)을 사용하여 제조하였다: (40 mg, 0.19 mmol, 62% 수율, 백색 고체).

[2073] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[2074]

MS (ESI) 210 (M+H).

[2075] 단계 E. 중간체 252E. 메틸 5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥사졸-2-일)-2-메톡시벤조에이트의 제조



[2076]

[2077] 1,4-디옥산 (0.20 mL) 중 중간체 252C (10 mg, 0.021 mmol)의 용액에 중간체 252D (6.7 mg, 0.032 mmol)를 첨가하였다. 밀봉된 반응 바이알 중에서 175°C에서 4시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm, 이동상 A: 10:90 메탄올: 10-0.1% TFA 함유 물; 이동상 B: 90:10 메탄올: 0.1% TFA 함유 물; 구배: 10분에 걸쳐 15-100% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (8.3 mg, 0.013 mmol, 62% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2078]

MS (ESI) 624 (M+H).

[2079]

단계 F. 실시예 252

[2080] 중간체 252E (8.4 mg, 0.013 mmol)를 THF (0.50 mL) 및 1 M NaOH (수성) (0.50 mL) 중에 용해시키고, 50°C에서 교반하였다. 6.5시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성)으로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.9 mg, 4.7 μmol, 35% 수율)을 수득하였다.

[2081]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.47-1.35 (m, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 86.

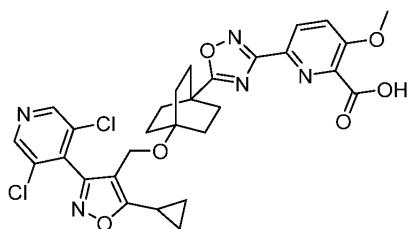
[2082]

MS (ESI) 610 (M+H).

[2083]

실시예 253

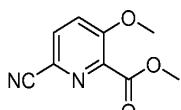
[2084] 6-(5-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-메톡시피콜린산



(253)

[2085]

단계 A. 중간체 253A. 메틸 6-시아노-3-메톡시피콜리네이트의 제조



[2087]

NMP (1 mL) 중 메틸 6-브로모-3-메톡시피콜리네이트 (50 mg, 0.20 mmol)의 펴징된 용액에 시안화아연 (48 mg, 0.41 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 10 μmol)를 첨가하였다. 65°C에서 22시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 11분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 30 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (33 mg, 0.17 mmol, 86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2089]

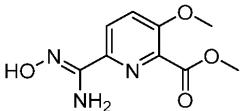
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[2090]

MS (ESI) 193 (M+H).

[2091]

단계 B. 중간체 253B. 메틸 (Z)-6-(N'-하드록시카르bam이미도일)-3-메톡시피콜리네이트의 제조



[2092]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 253A를 사용하여 제조하였다: (23 mg, 0.10 mmol, 61% 수율, 황색 고체).

[2094]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

[2095]

MS (ESI) 226 (M+H).

[2096]

단계 C. 실시예 253

[2097]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 253B의 반응에 의해 제조하였다:

[2098]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.90–3.77 (m, 3H), 2.32 (br dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 2.00 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, J = 2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 740.

[2099]

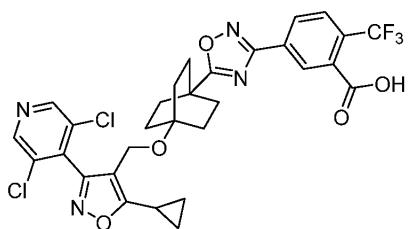
MS (ESI) 612 (M+H).

[2100]

실시예 254

[2101]

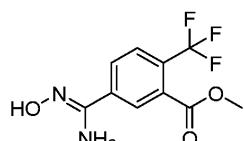
5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-(트리플루오로메틸)벤조산



(254)

[2102]

[2103] 단계 A. 중간체 254A. 메틸 (Z)-5-(N'-하드록시카르bam이미도일)-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조



[2104]

[2105] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-시아노-2-(트리플루오로메틸)벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (69 mg, 0.26 mmol, 100% 수율, 투명한 오일).

[2106]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[2107]

MS (ESI) 263 (M+H).

[2108]

단계 B. 실시예 254

[2109]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 254A의 반응에 의해 제조하였다:

[2110]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.17-1.13 (m, 2H), 1.07 (br d, J = 2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 2000.

[2111]

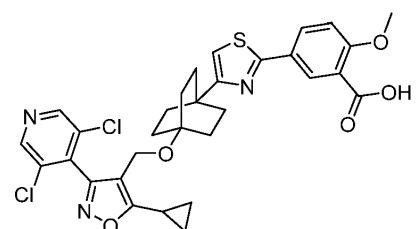
MS (ESI) 649 (M+H).

[2112]

실시예 255

[2113]

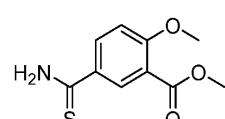
5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)티아졸-2-일)-2-메톡시벤조산



(255)

[2114]

[2115] 단계 A. 중간체 255A. 메틸 5-카르바모ти오일-2-메톡시벤조에이트의 제조



[2116]

[2117] 디에틸포스포로디티오에이트 (0.21 mL, 1.3 mmol)를 THF (3 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 5-시아노-2-메톡시벤조에이트 (0.20 g, 1.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 교반하였다. 17시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 EtOAc (25 mL)로 희석하고, 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.12 g, 0.55 mmol, 53% 수율)을 조 담황색

고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2118] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[2119] MS (ESI) 226 (M+H).

[2120] 단계 B. 실시예 255

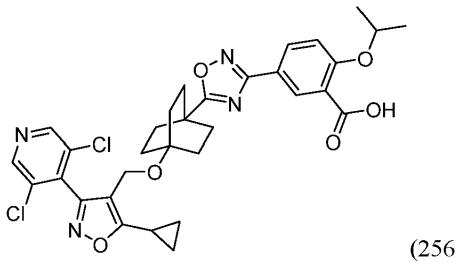
[2121] 표제 화합물을 실시예 252의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 255A를 대체하여 제조하였다:

[2122] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.99–7.80 (m, 1H), 7.16 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.85–1.77 (m, 6H), 1.44–1.33 (m, 6H), 1.16–1.11 (m, 2H), 1.04 (br d, J = 2.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 18.

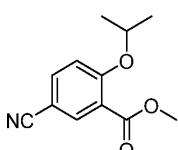
[2123] MS (ESI) 626 (M+H).

[2124] 실시예 256

[2125] 5-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-이소프로포록시벤조산



[2126] 단계 A. 중간체 256A. 메틸 5-시아노-2-이소프로포록시벤조에이트의 제조

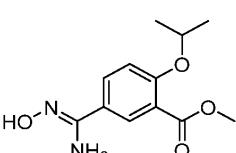


[2127] 표제 화합물을 중간체 238B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-브로모-2-이소프로포록시벤조에이트를 사용하여 제조하였다: (65 mg, 0.30 mmol, 54% 수율, 투명한 오일).

[2128] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.83 (dt, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

[2129] MS (ESI) 220 (M+H).

[2130] 단계 B. 중간체 256B. 메틸 (Z)-5-(N'-히드록시카르bam이미도일)-2-이소프로포록시벤조에이트의 제조



[2131] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 256A를 사용하여 제조하였다: (67 mg, 0.27 mmol, 94% 수율, 백색 고체).

[2132] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H),

7.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.68 (dt, $J = 12.0, 5.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[2136] MS (ESI) 253 ($M+H$).

[2137] 단계 C. 실시예 256

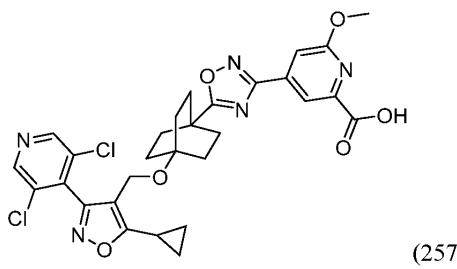
표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 256B의 반응에 의해 제조하였다:

[2139] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.73 (dt, $J = 11.9, 6.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.27 (br s, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 260.

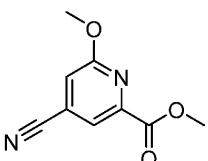
[2140] MS (ESI) 639 ($M+H$).

[2141] 실시예 257

[2142] 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-메톡시피콜린산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-



[2143] 단계 A. 중간체 257A. 메틸 4-시아노-6-메톡시피콜리네이트의 제조



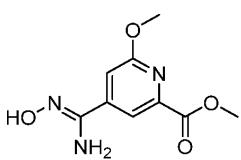
[2145]

[2146] 표제 화합물을 중간체 20A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 2-메톡시-6-(메톡시카르보닐)이소니코틴산 (Bilcer, G.M. et al. WO 2012/054510)을 사용하여 제조하였다: (90 mg, 0.47 mmol, 76% 수율, 백색 고체).

[2147] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

[2148] MS (ESI) 193 ($M+H$).

[2149] 단계 B. 중간체 257B. 메틸 (Z)-4-(N'-하이드록시카르bam이미도일)-6-메톡시피콜리네이트의 제조



[2150]

[2151] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 257A를 사용하여 제조하였다: (81 mg, 0.36 mmol, 79% 수율, 백색 고체).

[2152] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.09

(s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[2153] MS (ESI) 226 (M+H).

[2154] 단계 C. 실시예 257

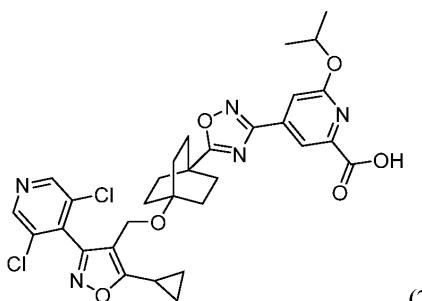
[2155] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 257B의 반응에 의해 제조하였다:

[2156] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.35–2.25 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 6H), 1.52–1.41 (m, 6H), 1.15 (br d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, J = 2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 79.

[2157] MS (ESI) 612 (M+H).

[2158] 실시예 258

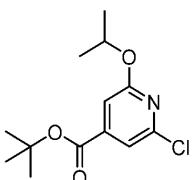
[2159] 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-이소프로포록시피콜린산



(258)

[2160]

[2161] 단계 A. 중간체 258A. tert-부틸 2-클로로-6-이소프로포록시이소니코티네이트의 제조



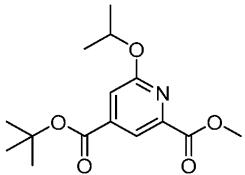
[2162]

[2163] NMP (5 mL) 중 2-클로로-6-이소프로포록시이소니코틴산 (1.1 g, 5.0 mmol) (Bolli, M. et al. WO 2008/029371) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.7 mL, 11 mmol)의 용액에 DMAP (0.61 g, 5.0 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 5% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.46 g, 1.7 mmol, 34% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2164] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.33 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.36–5.26 (m, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

[2165] MS (ESI) 272 (M+H).

[2166] 단계 B. 중간체 258B. 4-(tert-부틸) 2-메틸 6-이소프로포시피리딘-2,4-디카르복실레이트의 제조



[2167]

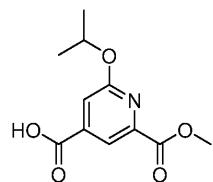
[2168] DMSO (3 mL) 및 MeOH (3 mL) 중 중간체 258A (0.33 g, 1.2 mmol) 및 TEA (0.56 mL, 4.0 mmol)의 용액에 아세트산팔라듐 (II) (0.030 g, 0.13 mmol), 이어서 dppf (0.075 g, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 일산화탄소 (1 atm, 풍선)의 분위기 하에 9시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물을 함유하는 DMSO를 물로 회석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 10분 구배; 0% B → 15% B; 유량 = 35 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.30 g, 1.0 mmol, 83% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2169] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.39–5.30 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.56 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

[2170]

MS (ESI) 296 (M+H).

[2171] 단계 C. 중간체 258C. 2-이소프로포시-6-(메톡시카르보닐)이소니코틴산의 제조



[2172]

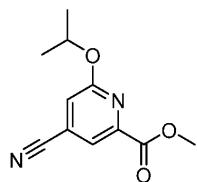
[2173] TFA (2.8 mL, 36 mmol)를 중간체 258B (0.30 g, 1.0 mmol)에 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. TFA를 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.23 g, 0.96 mmol, 96% 수율)을 조 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 정제 없이 사용하였다.

[2174] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.88 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.34 (dt, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[2175]

MS (ESI) 240 (M+H).

[2176] 단계 D. 중간체 258D. 메틸 4-시아노-6-이소프로포시피콜리네이트의 제조



[2177]

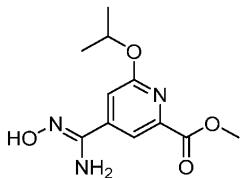
[2178] 표제 화합물을 중간체 20A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 258C를 사용하여 제조하였다: (0.18 g, 0.83 mmol, 88% 수율, 백색 고체).

[2179] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.33 (dt, J=12.4, 6.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

[2180]

MS (ESI) 221 (M+H).

[2181] 단계 E. 중간체 258E. 메틸 (Z)-4-(N'-하드록시카르bam이미도일)-6-이소프로포시페콜리네이트의 제조



[2182]

[2183] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 258D를 사용하여 제조하였다: (74 mg, 0.29 mmol, 35% 수율, 백색 고체).

[2184] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.29–7.19 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.40–5.19 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

[2185]

MS (ESI) 254 (M+H).

[2186]

단계 F. 실시예 258

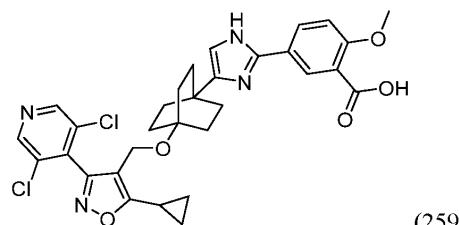
[2187] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 257B의 반응에 의해 제조하였다:

[2188] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.54–13.26 (br s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.06–8.01 (m, 1H), 7.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.40 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.03–1.95 (m, 6H), 1.56–1.43 (m, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dt, J = 8.3, 3.0 Hz, 2H), 1.11–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 8.

[2189] MS (ESI) 640 (M+H).

[2190] 실시예 259

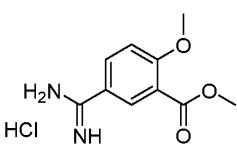
[2191] 5-(4-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1H-이미다졸-2-일)-2-메톡시벤조산



(259)

[2192]

[2193] 단계 A. 중간체 259A. 메틸 5-카르bam이미도일-2-메톡시벤조에이트, HCl의 제조



[2194]

[2195] 단계 1: MeOH (0.14 mL), 물 (0.029 mL) 및 디에틸 에테르 (0.16 mL) 중 메틸 5-시아노-2-메톡시벤조에이트 (250 mg, 1.3 mmol)의 0°C 용액에 티오닐 클로라이드 (0.095 mL, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 생성된 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 디에틸 에테르로 세척하고, 생성물을 진공 하에 50°C에서 1시간 동안 건조시켜 조 백색 고체를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 사용하였다.

[2196]

[2196] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 MeOH (1 mL) 중에 혼탁시킨 다음, 암모니아 (0.24 mL, 1.7 mmol) (MeOH 중 7 M)를 한 번에 첨가하였다. 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 용매를 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.26 g, 1.1 mmol, 80% 수율)을 조 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없

이 사용하였다.

[2197] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40–8.94 (m, 4H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[2198] MS (ESI) 209 (M+H).

[2199] 단계 B. 실시예 259

[2200] 단계 1: THF (0.10 mL) 및 물 (0.10 mL) 중 중간체 259A (5.2 mg, 0.021 mmol) 및 중탄산칼륨 (4.3 mg, 0.043 mmol)의 용액에 중간체 252C (10 mg, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 밀봉된 반응 바이알 중에서 65°C에서 20시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 조 잔류물을 후속 단계에 사용하였다.

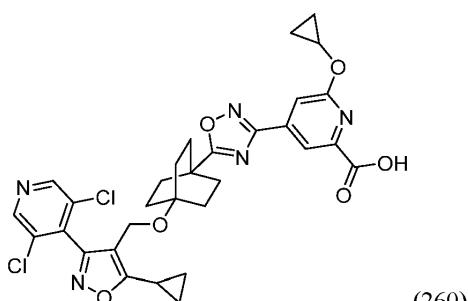
[2201] 단계 2: 상기 단계 1의 생성물을 THF (0.50 mL) 및 1 M NaOH (수성) (0.50 mL) 중에 용해시켰다. 65°C에서 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 5% 시트르산 (수성)으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 18% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 18–58% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.3 mg, 7.1 μmol, 33% 수율)을 수득하였다.

[2202] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.32–2.20 (m, 1H), 1.87–1.71 (m, 6H), 1.48–1.35 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.10–0.97 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 5500.

[2203] MS (ESI) 609 (M+H).

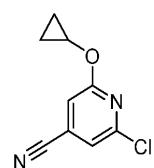
[2204] 실시예 260

[2205] 6-시클로프로포록시-4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린산



[2206]

[2207] 단계 A. 중간체 260A. 2-클로로-6-시클로프로포록시이소니코티노니트릴의 제조



[2208]

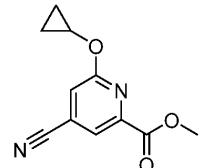
[2209] 수소화나트륨 (0.17 g, 4.3 mmol) (미네랄 오일 중 60% 분산액)을 1,4-디옥산 (4 mL) 중 시클로프로판올 (0.18 mL, 2.9 mmol)의 실온 용액에 천천히 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로이소니코티노니트릴 (0.50 g, 2.9 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 1 M HCl (수성) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 13분 구배; 0% B → 25% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표

제 화합물 (0.35 g, 1.8 mmol, 62% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2210] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.24 (tt, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 0.87–0.78 (m, 2H), 0.78–0.68 (m, 2H).

[2211] MS (ESI) 195 (M+H).

[2212] 단계 B. 중간체 260B. 메틸 4-시아노-6-시클로프로포록시페콜리네이트의 제조



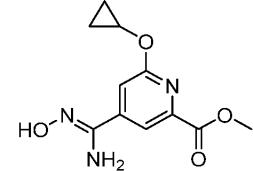
[2213]

표제 화합물을 중간체 258B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 260A를 사용하여 제조하였다: (0.21 g, 0.96 mmol, 53% 수율, 백색 고체).

[2215] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06–7.98 (m, 1H), 7.74 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.34 (tt, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 0.88–0.81 (m, 2H), 0.76–0.69 (m, 2H).

[2216] MS (ESI) 219 (M+H)

[2217] 단계 C. 중간체 260C. 메틸 (Z)-6-시클로프로포록시-4-(N'-히드록시카르bam이미도일)페콜리네이트의 제조



[2218]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 260B를 사용하여 제조하였다: (0.22 mg, 0.86 mmol, 91% 수율, 백색 고체).

[2220] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 4.35–4.26 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 0.85–0.76 (m, 2H), 0.72–0.65 (m, 2H).

[2221] MS (ESI) 252 (M+H).

[2222] 단계 D. 실시예 260

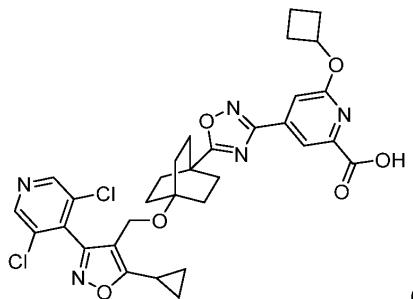
[2223] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 260C의 반응에 의해 제조하였다:

[2224] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.38–2.25 (m, 1H), 2.05–1.93 (m, 6H), 1.53–1.40 (m, 6H), 1.19–1.14 (m, 2H), 1.08 (br d, J = 2.7 Hz, 2H), 0.81 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.72 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 39.

[2225] MS (ESI) 638 (M+H).

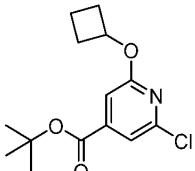
[2226] 실시예 261

[2227] 6-시클로부투시-4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)-메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페콜린산



[2228]

단계 A. 중간체 261A. tert-부틸 2-클로로-6-시클로부톡시이소니코티네이트의 제조



[2230]

표제 화합물을 중간체 258A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 2-클로로-6-시클로부ток시이소니코틴산 (Bolli, M.H., et al. Eur. J. Med. Chem. 2016, 115, 326)을 사용하여 제조하였다: (0.33 mg, 1.2 mmol, 82% 수율, 투명한 오일).

[2231]

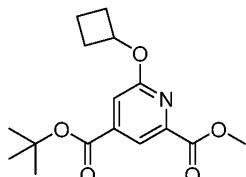
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.35 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 7.8, 6.9 Hz, 1H), 2.44–2.35 (m, 2H), 2.13–2.01 (m, 2H), 1.84–1.73 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

[2232]

MS (ESI) 284 (M+H).

[2233]

단계 B. 중간체 261B. 4-(tert-부틸) 2-메틸 6-시클로부톡시피리딘-2,4-디카르복실레이트의 제조



[2234]

표제 화합물을 중간체 258B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 261A를 사용하여 제조하였다: (0.28 mg, 0.91 mmol, 78% 수율, 백색 고체).

[2235]

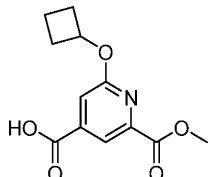
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47–2.37 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 9.8, 7.8, 2.5 Hz, 2H), 1.80 (br d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.73–1.62 (m, 1H), 1.56 (s, 9H).

[2236]

MS (ESI) 308 (M+H).

[2237]

단계 C. 중간체 261C. 2-시클로부톡시-6-(메톡시카르보닐) 이소니코틴산의 제조



[2238]

표제 화합물을 중간체 258C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 261B를 사용하여 제조하였다: (0.27 mg, 1.1 mmol, 119% 수율, TFA를 함유하는 조 회백색 고체).

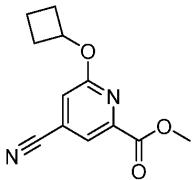
[2239]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 14.26–13.31 (m, 1H), 7.99 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.1 Hz, 1H),

5.19 (quin, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.46–2.39 (m, 2H), 2.19–2.02 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 1H).

[2243] MS (ESI) 252 ($M+H$).

[2244] 단계 D. 중간체 261D. 메틸 4-시아노-6-시클로부톡시피콜리네이트의 제조



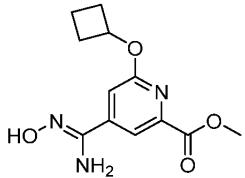
[2245]

표제 화합물을 중간체 20A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 261C를 사용하여 제조하였다: (0.11 g, 0.48 mmol, 51% 수율, 백색 고체).

[2247] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.17 (quin, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.47–2.39 (m, 2H), 2.14–2.03 (m, 2H), 1.80 (q, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.73–1.61 (m, 1H).

[2248] MS (ESI) 233 ($M+H$).

[2249] 단계 E. 중간체 261E. 메틸 (Z)-6-시클로부톡시-4-(N'-히드록시카르bam이미도일)피콜리네이트의 제조



[2250]

표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 261D를 사용하여 제조하였다: (0.12 g, 0.46 mmol, 96% 수율, 백색 고체).

[2252] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 5.17 (quin, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.46–2.36 (m, 2H), 2.15–1.99 (m, 2H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.72–1.60 (m, 1H).

[2253]

MS (ESI) 266 ($M+H$).

[2254] 단계 F. 실시예 261

[2255] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 261E의 반응에 의해 제조하였다:

[2256]

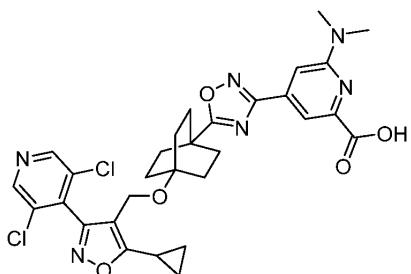
1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.26 (quin, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.44 (br d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33–2.23 (m, 1H), 2.14–2.05 (m, 2H), 2.04–1.95 (m, 6H), 1.80 (br d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.54–1.43 (m, 6H), 1.21–1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, $J = 2.5$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 36.

[2257]

MS (ESI) 652 ($M+H$).

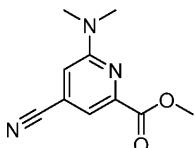
[2258] 실시예 262

[2259] 4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-(디메틸아미노)피콜린산 비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)-



[2260]

[2261] 단계 A. 중간체 262A. 메틸 4-시아노-6-(디메틸아미노)파콜리네이트의 제조



[2262]

[2263] 표제 화합물을 중간체 258B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 2-클로로-6-(디메틸아미노)이소니코티노이트릴 (Fruttardo, F. et al. WO 2014/135617)을 사용하여 제조하였다: (28 mg, 0.14 mmol, 66% 수율, 황색 고체).

[2264]

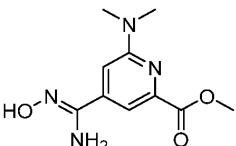
 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.48–7.40 (m, 1H), 7.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10 (s, 6H).

[2265]

MS (ESI) 206 (M+H).

[2266]

단계 B. 중간체 262B. 메틸 (Z)-6-(디메틸아미노)-4-(N'-히드록시카르bam이미도일)파콜리네이트의 제조



[2267]

[2268] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 262A를 사용하여 제조하였다: (30 mg, 0.12 mmol, 91% 수율, 황색 고체).

[2269]

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.09 (s, 6H).

[2270]

MS (ESI) 239 (M+H).

[2271]

단계 C. 실시예 262

[2272]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 262B의 반응에 의해 제조하였다:

[2273]

 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.12 (s, 6H), 2.37–2.24 (m, 1H), 2.03–1.96 (m, 6H), 1.50–1.40 (m, 6H), 1.15 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, J = 2.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 53.

[2274]

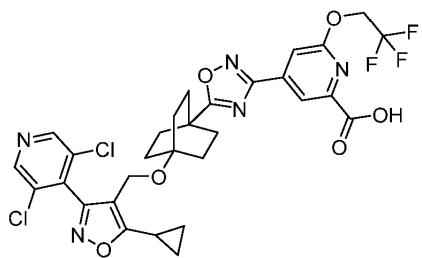
MS (ESI) 625 (M+H).

[2275]

실시예 263

[2276]

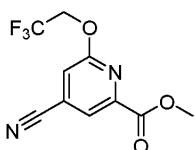
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)파콜린산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-



(263)

[2277]

[2278] 단계 A. 중간체 263A. 메틸 4-시아노-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)파콜리네이트의 제조



[2279]

[2280] 표제 화합물을 중간체 258B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 2-클로로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이소니코티노니트릴 (Arvela, R. et al. WO 2012/152983)을 사용하여 제조하였다: (0.19 g, 0.74 mmol, 64% 수율, 백색 고체).

[2281]

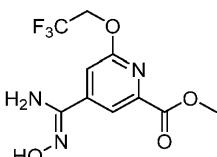
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H).

[2282]

MS (ESI) 261 (M+H).

[2283]

[2283] 단계 B. 중간체 263B. 메틸 (Z)-4-(N'-하드록시카르bam이미도일)-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)파콜리네이트의 제조



[2284]

[2285] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 263A를 사용하여 제조하였다: (69 mg, 0.24 mmol, 32% 수율, 백색 고체).

[2286]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.06 (q, J = 9.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).

[2287]

MS (ESI) 294 (M+H).

[2288]

단계 C. 실시예 263

[2289]

[2289] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 263B의 반응에 의해 제조하였다:

[2290]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.13 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.51-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 95.

[2291]

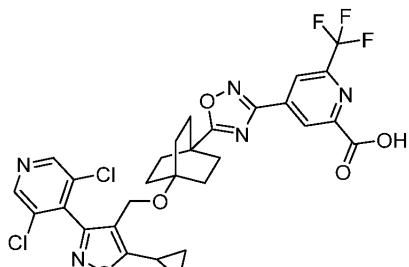
MS (ESI) 680 (M+H).

[2292]

실시예 264

[2293]

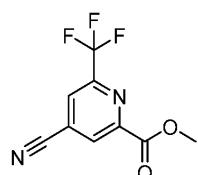
4-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-(트리플루오로메틸)파콜린산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-



(264)

[2294]

[2295] 단계 A. 중간체 264A. 메틸 4-시아노-6-(트리플루오로메틸) 피콜리네이트의 제조



[2296]

[2297] 표제 화합물을 중간체 258B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)이소니코티노니트릴 (Rodgers, J.D. et al. WO 2012/068450)을 사용하여 제조하였다: (10 mg, 0.045 mmol, 42% 수율, 백색 고체).

[2298]

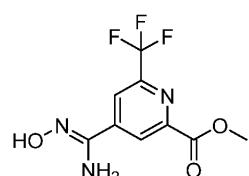
^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.08 (s, 3H).

[2299]

MS (ESI) 231 ($\text{M}+\text{H}$).

[2300]

단계 B. 중간체 264B. 메틸 (Z)-4-(N'-하드록시카르bam이미도일)-6-(트리플루오로메틸)피콜리네이트의 제조



[2301]

[2302] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 264A를 사용하여 제조하였다: (6.0 mg, 0.023 mmol, 51% 수율, 백색 고체).

[2303]

MS (ESI) 264 ($\text{M}+\text{H}$).

[2304]

단계 C. 실시예 264

[2305]

[2305] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 264B의 반응에 의해 제조하였다:

[2306]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.58 (br s, 1H), 8.27-8.13 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 6H), 1.49-1.41 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 180.

[2307]

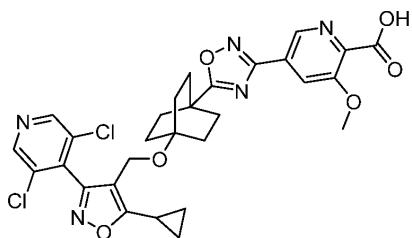
MS (ESI) 650 ($\text{M}+\text{H}$).

[2308]

실시예 265

[2309]

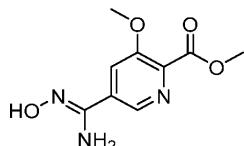
5-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-3-메톡시피콜린산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-



(265)

[2310]

[2311] 단계 A. 중간체 265A. 메틸 (Z)-5-(N'-히드록시카르bam이미도일)-3-메톡시피콜리네이트의 제조



[2312]

[2313] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-시아노-3-메톡시피콜리네이트를 사용하여 제조하였다: (15 mg, 0.065 mmol, 100% 수율, 백색 고체).

[2314]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 4.84 (br d, $J = 1.1$ Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 3H).

[2315]

MS (ESI) 226 ($\text{M}+\text{H}$).

[2316]

단계 B. 실시예 265

[2317]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 265A의 반응에 의해 제조하였다:

[2318]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.79 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1500.

[2319]

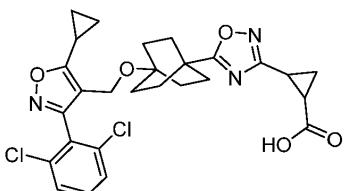
MS (ESI) 612 ($\text{M}+\text{H}$).

[2320]

실시예 266

[2321]

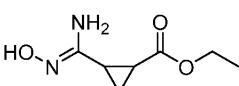
2-(5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산



(266)

[2322]

[2323] 단계 A. 중간체 266A. 에틸 (Z)-2-(N'-히드록시카르bam이미도일) 시클로프로판-1-카르복실레이트의 제조



[2324]

[2325] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 에틸 2-시아노시클로프로판-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다: (230 mg, 1.4 mmol, 95% 수율, 투명한 오일).

[2326]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (s, 1H), 5.43 (br s, 2H), 4.16-3.99 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.15-1.09 (m, 1H).

[2327] MS (ESI) m/z 173 (M+H).

[2328] 단계 B. 실시예 266

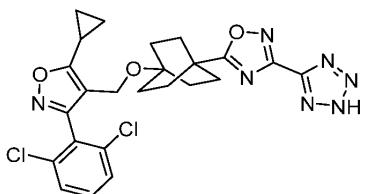
[2329] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 266A의 반응에 의해 제조하였다:

[2330] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64–7.60 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.40–2.34 (m, 1H), 2.33–2.24 (m, 1H), 1.91–1.85 (m, 7H), 1.49–1.39 (m, 7H), 1.33–1.26 (m, 1H), 1.16–1.09 (m, 2H), 1.09–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 720.

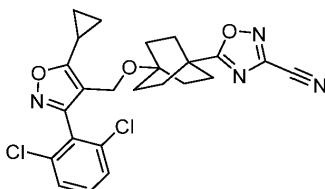
[2331] MS (ESI) 544 (M+H).

[2332] 실시예 267

[2333] 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-3-(2H-테트라졸-5-일)-1,2,4-옥사디아졸



[2334] 단계 A. 중간체 267A. 5-(4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-카르보니트릴의 제조



[2336]

[2337] 표제 화합물을 중간체 20A (단계 3)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 실시예 74를 대체하여 제조하였다: (9.6 mg, 0.020 mmol, 59% 수율, 백색 고체).

[2338] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.64–7.61 (m, 2H), 7.59–7.54 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.33–2.24 (m, 1H), 1.99–1.91 (m, 6H), 1.51–1.45 (m, 6H), 1.16–1.10 (m, 2H), 1.09–1.05 (m, 2H).

[2339] MS (ESI) 485 (M+H).

[2340] 단계 B. 실시예 267

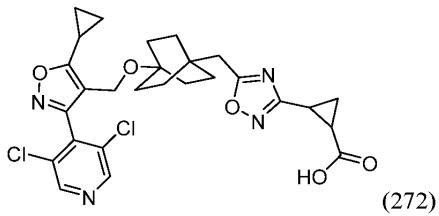
[2341] 표제 화합물을 실시예 66 (단계 B)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 267A를 대체하여 제조하였다: (4.3 mg, 8.1 μmol , 56% 수율, 백색 고체).

[2342] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71–7.62 (m, 2H), 7.61–7.55 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.32 (ddd, J=13.2, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.04–1.95 (m, 6H), 1.57–1.43 (m, 6H), 1.20–1.12 (m, 2H), 1.12–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 4400.

[2343] MS (ESI) 528 (M+H).

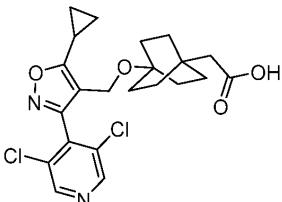
[2344] 실시예 272

[2345] 2-(5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)시클로프로판-1-카르복실산



[2346]

단계 A. 중간체 272A. 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)아세트산의 제조



[2348]

티오닐 클로라이드 ($5.0 \mu\text{L}$, 0.069 mmol) 중 중간체 69B (30 mg , 0.069 mmol)의 혼합물을 60°C 에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 (0.6 mL) 중에 용해시키고, 트리메틸실릴디아조메탄 (0.041 mL , 0.082 mmol) (헥산 중 0.5 M)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 은 트리플루오로아세테이트 (23 mg , 0.10 mmol), TEA (0.019 mL , 0.14 mmol) 및 H_2O (0.06 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시켜 표제 화합물 (31 mg , 0.069 mmol , 100% 수율)을 황색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2350]

MS (ESI) 451 ($\text{M}+\text{H}$).

[2351]

단계 B. 실시예 272

[2352]

표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 266A 및 중간체 272A의 반응에 의해 제조하였다:

[2353]

^1H NMR (500 MHz , 메탄올- d_4) δ 8.67 (s, 2H), $4.26\text{--}4.19$ (m, 2H), $2.65\text{--}2.55$ (m, 2H), $2.51\text{--}2.41$ (m, 1H), $2.25\text{--}2.15$ (m, 1H), $2.06\text{--}1.99$ (m, 1H), $1.56\text{--}1.47$ (m, 6H), $1.47\text{--}1.39$ (m, 6H), $1.38\text{--}1.31$ (m, 2H), $1.19\text{--}1.11$ (m, 4H). EC_{50} (nM) = 400.

[2354]

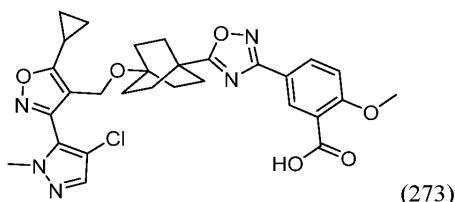
MS (ESI) 559 ($\text{M}+\text{H}$).

[2355]

실시예 273

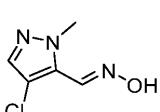
[2356]

5-(5-((4-((3-(4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산



[2357]

단계 A. 중간체 273A. (E)-4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-카르보알데히드 옥심의 제조



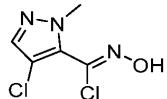
[2359]

3 M NaOH (수성) (1.3 mL , 3.8 mmol)을 물 (0.2 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드 (260 mg , 3.8 mmol)의 교반 혼탁액에 0°C 에서 적가하였다. 이 혼합물에 EtOH (4 mL) 중 4-클로로-1-메틸-1H-피라졸-5-카르보알데히드

(500 mg, 3.5 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응물을 환류 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, EtOH를 농축시키고, 나머지 수성 층을 물로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (550 mg, 3.5 mmol, 100% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2361] MS (ESI) 160 (M+H).

[2362] 단계 B. 중간체 273B. (Z)-4-클로로-N-히드록시-1-메틸-1H-페라졸-5-카르보이미도일 클로라이드의 제조

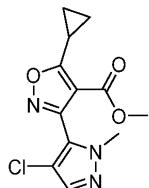


[2363]

중간체 273A (530 mg, 3.3 mmol)를 DMF (2.5 mL) 중에 용해시키고, 40°C로 가열하였다. DMF (2 mL) 중에 용해시킨 NCS (532 mg, 4.0 mmol)를 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 48시간 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수에 봇고, EtOAc로 추출하였다. 유기부를 염수로 세척하고, 합한 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 40% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (430 mg, 2.2 mmol, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2365] MS (ESI) 192 (M+H).

[2366] 단계 C. 중간체 273C. 메틸 3-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-카르복실레이트의 제조

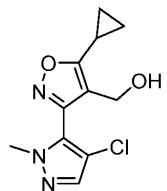


[2367]

메틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트 (0.27 mL, 2.2 mmol)에 TEA (0.62 mL, 4.4 mmol)를 첨가하고, 생성된 투명한 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5°C로 냉각시켰다. 이 용액에 EtOH (1 mL) 중에 용해시킨 중간체 273B (430 mg, 2.2 mmol)를 10분에 걸쳐 첨가하였다 (첨가 동안 투명한 용액이 황색/백색 혼탁액이 되었음). 생성된 혼탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 H₂O로 희석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 40% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (320 mg, 1.1 mmol, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2369] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.52 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79–3.76 (m, 3H), 2.91 (s, 1H), 1.43–1.38 (m, 2H), 1.34–1.27 (m, 2H). (ESI) 282 (M+H).

[2370] 단계 D. 중간체 273D. (3-(4-클로로-1-메틸-1H-페라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메탄올의 제조



[2371]

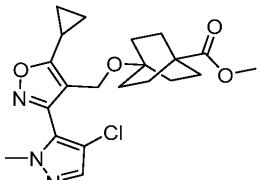
중간체 273C (220 mg, 0.78 mmol)를 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, -10°C로 냉각시켰다. DIBAL-H (2.0 mL, 2.0 mmol) (DCM 중 1 M 용액)을 내부 반응 온도를 -5°C로 유지하면서 적가하였다 (약 15분 기간의 첨가). 추가 15분 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc (0.5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 mL) 및 포화 로谢 (Rochelle)

염 용액 (수성) (2 mL)으로 희석하였다. 용액을 EtOAc (2x)로 추출하고, 유기 층을 합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = DCM, B = MeOH; 10분 구배; 0% B → 10% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (190 mg, 0.73 mmol, 93% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2373] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.28–2.15 (m, 1H), 1.28–1.21 (m, 2H), 1.18–1.12 (m, 2H).

[2374] MS (ESI) 254 ($\text{M}+\text{H}$).

[2375] 단계 E. 중간체 273E. 메틸 4-((3-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



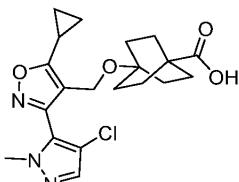
[2376]

[2377] DCE (0.70 mL) 중 중간체 273D (180 mg, 0.71 mmol), 및 중간체 4A (210 mg, 0.71 mmol)의 용액에 은 트리플루오로메탄술포네이트 (220 mg, 0.85 mmol) 및 2,6-디-tert-부틸파리딘 (0.23 mL, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (180 mg, 0.43 mmol, 60% 수율)을 투명한 오일로서 수득하였다.

[2378] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.44–7.40 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.06 (tt, $J=8.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.83–1.77 (m, 6H), 1.55–1.48 (m, 6H), 1.16–1.11 (m, 2H), 1.07–0.94 (m, 2H).

[2379] MS (ESI) 420 ($\text{M}+\text{H}$).

[2380] 단계 E. 중간체 273F. 4-((3-(4-클로로-1-메틸-1H-파라졸-5-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[2381]

[2382] MeOH (3 mL) 및 THF (1 mL) 중 중간체 273E (180 mg, 0.43 mmol) 및 1 M NaOH (수성) (4.3 mL, 4.3 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 농축시키고, 나머지 수성 상을 1 M HCl (수성) (5 mL)으로 산성화시켰다. 침전물을 진공 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (170 mg, 0.42 mmol, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2383] MS (ESI) 406 ($\text{M}+\text{H}$).

[2384] 단계 F. 실시예 273

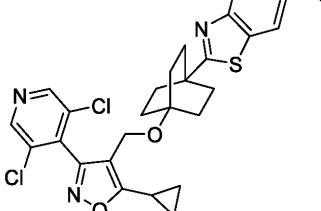
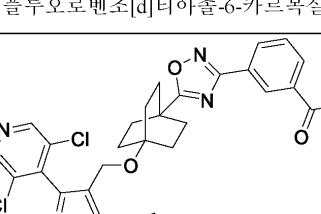
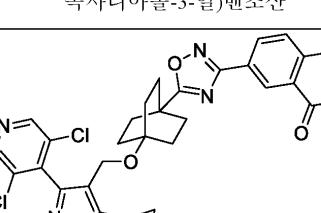
[2385] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 69B 및 중간체 273F의 반응에 의해 제조하였다:

[2386] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96–7.90 (m, 1H), 7.86–7.80 (m, 1H), 7.79–7.74 (m, 1H), 7.16–7.01 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.38–2.29 (m, 2H), 2.12–2.00 (m, 6H), 1.68–1.55 (m, 6H), 1.20–1.13 (m, 2H), 1.13–1.07 (m, 2H). EC_{50} (nM) = 3300.

[2387] MS (ESI) 580 (M+H).

[2388] 하기 표 5의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[2389]

Ex. No.	구조 & 명칭	¹ H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
231	 <p>2-((4-((5-((5-((4-chlorophenyl)oxy)methyl)-4-morpholinyl)cyclopropyl)methyl)-4-chlorophenyl)-5-fluorobenzyl)(5S,6R)-6-hydroxy-2,2-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.15-1.09 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 53. MS (ESI) 588 (M+H).	Ex. 16
232	 <p>3-((4-((5-((5-((4-chlorophenyl)oxy)methyl)-4-morpholinyl)cyclopropyl)methyl)-4-chlorophenyl)-5-fluorobenzyl)(5S,6R)-6-hydroxy-2,2-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (br s, 2H), 8.49 (br d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.20-8.04 (m, 2H), 7.70 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 6H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 100. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 64
233	 <p>5-((4-((5-((5-((4-chlorophenyl)oxy)methyl)-4-morpholinyl)cyclopropyl)methyl)-4-chlorophenyl)-5-fluorobenzyl)(5S,6R)-6-hydroxy-2,2-dimethylbicyclo[2.2.1]heptane-5-carboxylate</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (dd, <i>J</i> = 6.9, 2.0 Hz, 1H), 8.13 (br dd, <i>J</i> = 5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.63-1.43 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 92. MS (ESI) 599 (M+H).	Ex. 64

[2390]

236	<p>5-(5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)isoxazol-3-yl)methyl)-4-methylcyclohexyl)-2-(4-nitrophenyl)-N-(methylsulfonyl)benzamide</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.75 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.18-7.96 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 6H), 1.54-1.42 (m, 6H), 1.22-1.13 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 26. MS (ESI) 688 (M+H).	Ex. 3
237	<p>3-(5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)isoxazol-3-yl)methyl)-4-methylcyclohexyl)-2-(4-hydroxyphenyl)benzoic acid</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.34-12.97 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.16 (dt, <i>J</i> = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 27. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 64
247	<p>6-(5-((5-((4-chlorophenyl)methyl)isoxazol-3-yl)methyl)-4-methylcyclohexyl)-2-(4-hydroxypyridin-2(1H)-yl)acetic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.23-8.09 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 580. MS (ESI) 582 (M+H).	Ex. 64

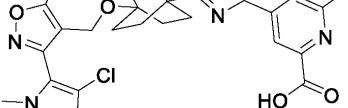
[2391]

248	<p>3-(5-((4-((5-氯-2,6-二氯苯基)丙基)环戊基)甲基)-4-(3,5-二氯-4-羟基-2-环丙基-1-氧代-1H-吡咯-2-基)-2-氟-5-羧基-2H-呋喃-1-基)-1,2,4-三氟苯。</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (br s, 2H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.15 (br t, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1100. MS (ESI) 617 (M+H).	Ex. 64
268	<p>1-((4-((5-氯-2,6-二氯苯基)丙基)环戊基)甲基)-4-(3,5-二氟-4-羟基-2-环丙基-1-氧代-1H-吡咯-2-基)-1H-吡唑-4-羧酸 카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.36-7.00 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.35 (br d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 6H), 1.31-1.26 (m, 6H), 1.13-1.08 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). EC ₅₀ (nM) = 460. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 76
269	<p>1-((4-((5-氯-2,6-二氯苯基)丙基)环戊基)甲基)-4-(3,5-二氟-4-羟基-2-环丙基-1-氧代-1H-吡咯-2-基)-5-(2,2,2,2-四氟乙基)-1H-吡唑-4-羧酸 카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, ¹ Cl로로포름-d) δ 7.90 (s, 1H), 7.67-7.40 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.44 (br d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC ₅₀ (nM) = 700. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 76

[2392]

270	<p>2-(5-((4-((5-((1R,2S)-2-methylcyclopentyl)oxy)cyclohexyl)methyl)oxo)cyclopentylidene)imidazo[1,2-a]pyridine-3-chloro-4-ylmethanol</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 6H), 1.49-1.45 (m, 1H), 1.41 (br s, 6H), 1.37-1.31 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 545 (M+H).	Ex. 64
271	<p>1-(5-((4-((5-((1R,2S)-2-methylcyclopentyl)oxy)cyclohexyl)methyl)oxo)cyclopentylidene)imidazo[1,2-a]pyridine-3-chloro-4-ylmethanol</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 6H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 6H), 1.29 (br d, J=3.1 Hz, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). EC ₅₀ (nM) = 1100. MS (ESI) 545 (M+H).	Ex. 64
274	<p>4-(5-((4-((3-(4-((1R,2S)-2-methylcyclopentyl)oxy)cyclohexyl)methyl)oxo)cyclopentylidene)imidazo[1,2-a]pyridine-3-chloro-5-(2-methylpropoxy)phenyl)methyl)imidazo[1,2-a]pyridine-3-chloro-4-ylmethanol</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.42-5.37 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 6H), 1.62-1.55 (m, 6H), 1.28 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89-0.89 (m, 1H). EC ₅₀ (nM) = 890. MS (ESI) 609 (M+H).	Ex. 64

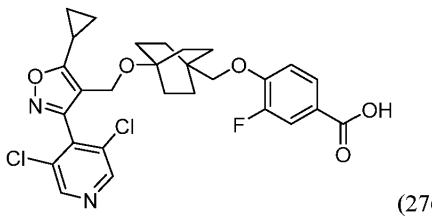
[2393]

275	 <p style="margin-top: 20px;">4- (5-((4-((3-(4-chlorophenyl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-yl)-4-aminobutyl)oxy)cyclopropyl)methyl)-2-hydroxy-6-methoxy-4H-pyran-4-one 5-아미노부토록로필이속사졸-4-일)-메톡시]비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-6-메톡시피콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.30 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 2.13-2.01 (m, 6H), 1.70-1.59 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). EC ₅₀ (nM) = 2500. MS (ESI) 581 (M+H). Ex. 64
-----	---	---

[2394]

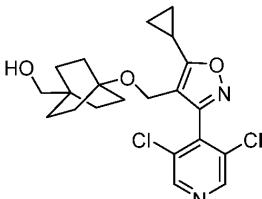
실시예 276

4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-플루오로벤조산



[2397]

단계 A. 중간체 276A. (4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[2399]

표제 화합물을 중간체 16A 및 중간체 104A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 (5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메탄올을 대체하여 제조하였다:

[2401]

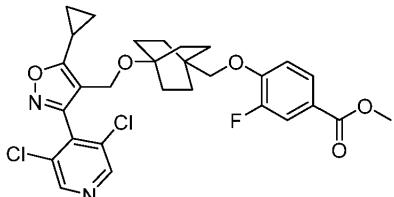
^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H).

[2402]

MS (ESI) 423.0 ($M+H$).

[2403]

단계 B. 중간체 276B. 메틸 4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-플루오로벤조에이트의 제조



[2404]

중간체 276A (34 mg, 0.080 mmol), 메틸 3-플루오로-4-히드록시벤조에이트 (11 mg, 0.067 mmol), Ph_3P (17 mg, 0.064 mmol) 및 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (0.013 mL, 0.064 mmol)를 THF (0.5 mL) 중에 용해시키고 밀봉된 바이알 중에서 100°C에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (24 mg, 0.042 mmol, 62% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[2406]

MS (ESI) 575.0 ($M+H$).

단계 C. 실시예 276

[2408]

표제 화합물을 실시예 104 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 276B를 사용하여 제조하였다:

[2409]

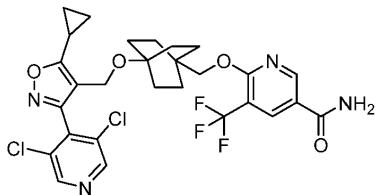
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.96-7.48 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.50 (br d, $J=7.9$ Hz, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 170.

[2410]

MS (ESI) 561 ($M+H$).

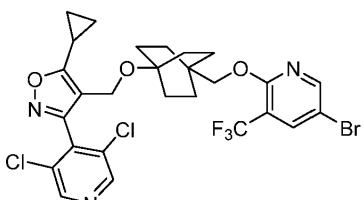
실시예 278

[2412] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴아미드 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시



(278)

[2413] 단계 A. 중간체 278A. 4-(((4-((5-브로모-3-(트리플루오로메틸)페리딘-2-일)옥시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)-5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸의 제조

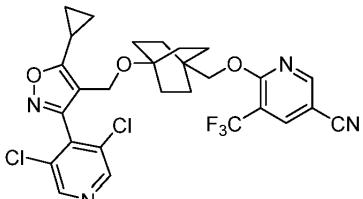


[2416] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 5-브로모-3-(트리플루오로메틸)페리딘-2-올의 반응에 의해 제조하였다:

[2417] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 8.30 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 2H), 1.18-1.07 (m, 2H).

[2418] MS (ESI) 645.9 ($M+H$).

[2419] 단계 B. 중간체 278B. 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)니코티노니트릴의 제조



[2420] 중간체 278A (42 mg, 0.065 mmol), Xantphos (7.5 mg, 0.013 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 mg, 0.013 mmol) 및 시안화아연 (7.6 mg, 0.065 mmol)을 함유하는 압력 반응 바이알을 질소 (3x)로 펴징하였다. 무수 DMF (0.5 mL)를 첨가하고, 바이알을 마개로 막고, 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 물로 회석하고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 30% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조 시켜 표제 화합물 (20 mg, 0.034 mmol, 52% 수율)을 회백색 밸포체로서 수득하였다.

[2422] MS (ESI) 593.1 ($M+H$).

[2423] 단계 C. 실시예 278

[2424] 중간체 278B (20 mg, 0.034 mmol)를 EtOH (1 mL) 중에 용해시키고, 5 M NaOH (수성) (0.1 mL, 0.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 1 M HCl (수성)로 산성화시켰다. 수성 층을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 25분에 걸쳐 53-76%

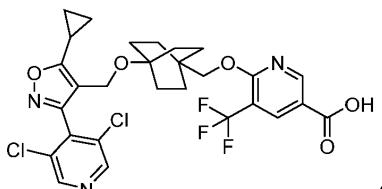
B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (8.0 mg, 39% 수율)을 수득하였다:

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91–8.85 (m, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.58–1.44 (m, 6H), 1.40–1.29 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 620.

MS (ESI) 611 (M+H).

실시예 279

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)페록시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)페록시)-5-(트리플루오로메틸)니코틴산



(279)

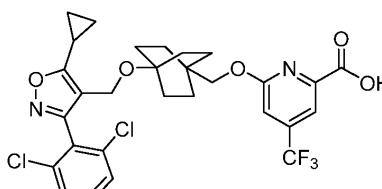
표제 화합물을 실시예 278 (단계 C)의 정제 동안 달리하였다: (7.6 mg, 36% 수율).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.34–2.26 (m, 1H), 1.55–1.46 (m, 6H), 1.38–1.3 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 190.

MS (ESI) 612 (M+H).

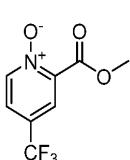
실시예 280

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)페콜린산



(280)

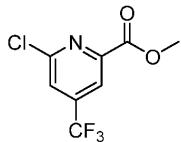
도록 4. 조기내 2004-2 (레트리버리얼) 4 (드라프트 스크래치) 2004-1 월간동아



DCM (6 mL) 중 에틸 4-(트리플루오로메틸)피콜리네이트 (300 mg, 1.4 mmol), 우레아 과산화수소 (260 mg, 2.7 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (0.39 mL, 2.7 mmol)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (300 mg, 1.3 mmol, 93% 수율)을 백색 밤포체로서 수득하였다.

MS (ESI) 235.9 ($M+H^+$).

[2440] 단계 B. 중간체 280B. 메틸 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)파콜리네이트의 제조



[2441]

[2442] 옥시염화인 (3 mL, 32 mmol) 중 중간체 280A (300 mg, 1.3 mmol)의 혼탁액을 환류 하에 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 진한 수산화암모늄으로 염기성화시키고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 30% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (180 mg, 0.70 mmol, 55% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[2443] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.52 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[2444] MS (ESI) 254 ($\text{M}+\text{H}$).

[2445] 단계 C. 실시예 280

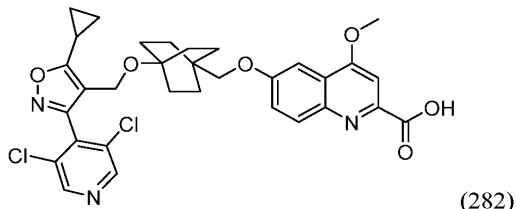
[2446] 표제 화합물을 실시예 104의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 280B의 반응에 의해 제조하였다:

[2447] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.31–2.21 (m, 1H), 1.60–1.45 (m, 6H), 1.43–1.30 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 3H), 1.09–1.01 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 23.

[2448] MS (ESI) 612 ($\text{M}+\text{H}$).

[2449] 실시예 282

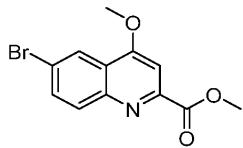
[2450] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산



(282)

[2451]

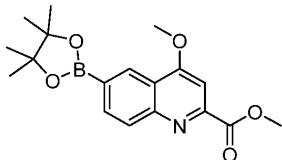
[2452] 단계 A. 중간체 282A. 메틸 6-브로모-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2453]

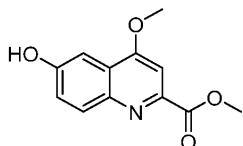
[2454] 아세토니트릴 (5 mL) 중 메틸 6-브로모-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실레이트 (0.6 g, 2.1 mmol)의 교반 용액에 아이오도메탄 (0.20 mL, 3.2 mmol) 및 K_2CO_3 (0.44 g, 3.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (530 mg, 1.8 mmol, 84% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2455] 단계 B. 중간체 282B. 메틸 4-메톡시-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2456] [2457] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 중간체 282A (530 mg, 1.8 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (590 mg, 2.3 mmol) 및 아세트산칼륨 (530 mg, 5.4 mmol)의 교반 혼합물을 질소로 2분 동안 풀려싱하였다. 이 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 부가물 (290 mg, 0.36 mmol)을 첨가하고, 반응물을 90°C에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (270 mg, 0.77 mmol, 43% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[2458] 단계 C. 중간체 282C. 메틸 6-히드록시-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2459] [2460] 1 M NaOH (수성) (1.5 mL, 1.5 mmol), 이어서 30% H₂O₂ (수성) (0.24 mL, 2.4 mmol)을 THF (4 mL) 중 중간체 282B (270 mg, 0.77 mmol)의 교반 0°C 용액에 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc로 희석하고, 10% Na₂SO₃ (수성)로 켄칭하고, 물 및 염수로 세척하였다. 흡한 수성 층을 EtOAc로 역추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (150 mg, 0.65 mmol, 84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2461] 단계 D. 실시예 282

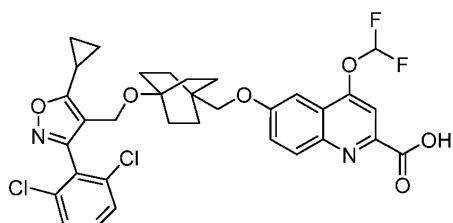
[2462] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 282C의 반응에 의해 제조하였다:

[2463] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 6H), 1.40–1.28 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.09–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 60.

[2464] MS (ESI) 624 (M+H).

[2465] 실시예 284

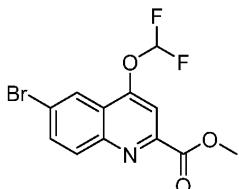
[2466] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



(284)

[2467]

단계 A. 중간체 284A. 메틸 6-브로모-4-(디플루오로메톡시) 퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2469]

[2470] 0°C에서 DMF (5 mL) 중 Cs_2CO_3 (980 mg, 3.0 mmol)의 교반 용액에 메틸 6-브로모-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실레이트 (280 mg, 1.0 mmol) 및 소듐 클로로디플루오로아세테이트 (460 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 물 (25 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼탁액을 1시간 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 필터 케이크를 물 (2x5 mL)로 세척하였다. 고체 생성물을 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (280 mg, 0.81 mmol, 81% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2471]

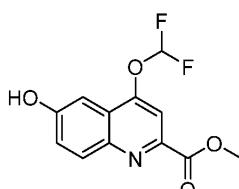
^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=9.02$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=2.20$, 9.24 Hz, 1H), 7.85 (t, $J=1.10$ Hz, 1H), 6.61–7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H).

[2472]

MS (ESI) 333.9 ($\text{M}+\text{H}$).

[2473]

단계 B. 중간체 284B. 메틸 6-히드록시-4-(디플루오로메톡시) 퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2474]

[2475] 표제 화합물을 중간체 282C (단계 B & C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 284A를 사용하여 제조하였다:

[2476]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=2.20$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=1.10$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=2.20$, 9.20 Hz, 1H), 6.61–7.17 (m, 1H), 4.09 (s, 3H).

[2477]

MS (ESI) 269.9 ($\text{M}+\text{H}$).

[2478]

단계 C. 실시예 284

[2479]

표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 284B의 반응에 의해 제조하였다:

[2480]

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (t, $J=70$ Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35–2.23 (m, 1H), 1.64–1.49 (m, 6H), 1.43–1.30 (m, 6H), 1.22–1.11 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC_{50} (nM) = 8.

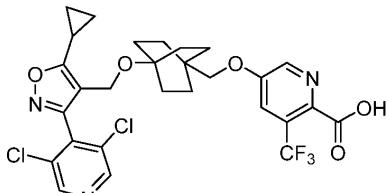
[2481]

MS (ESI) 660 ($\text{M}+\text{H}$).

[2482]

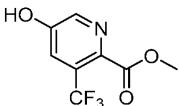
실시예 285

[2483] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-(트리플루오로메틸)페콜린산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시



(285)

[2484] 단계 A. 중간체 285A. 메틸 5-히드록시-3-(트리플루오로메틸) 피콜리네이트의 제조



[2486]

[2487] 표제 화합물을 중간체 282C (단계 B & C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 5-브로모-3-(트리플루오로메틸)피콜리네이트를 사용하여 제조하였다:

[2488] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.41 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

[2489] MS (ESI) 221.9 ($M+H$).

[2490] 단계 B. 실시예 285

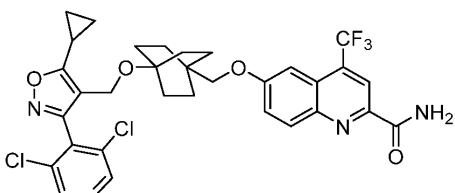
[2491] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 285A의 반응에 의해 제조하였다:

[2492] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84–8.77 (m, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.65 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34–2.24 (m, 1H), 1.59–1.47 (m, 6H), 1.41–1.28 (m, 6H), 1.20–1.11 (m, 2H), 1.11–1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 130.

[2493] MS (ESI) 612 ($M+H$).

[2494] 실시예 291

[2495] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시



(291)

[2496] [2497] DCM (1 mL) 중 실시예 105 (40 mg, 0.060 mmol)의 용액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6 트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥시드 (0.071 mL, 0.24 mmol) 및 휘니그 염기 (0.042 mL, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 염화암모늄 (13 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 DCM으로 회석하고, H₂O로 세척하였다. 유기 층을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 25분에 걸쳐 50–75% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물: (29 mg, 0.043 mmol, 72% 수율)을 수득하였다.

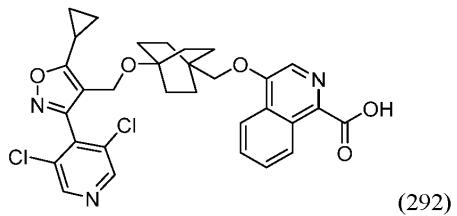
[2498] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.34 (s, 2H), 8.18 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.65

(dd, $J=9.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.36–2.26 (m, 1H), 1.64–1.52 (m, 6H), 1.43–1.30 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.10–1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 230.

[2499] MS (ESI) 661 (M+H).

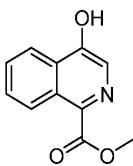
[2500] 실시예 292

[2501] 4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)이소퀴놀린-1-카르복실산



[2502]

[2503] 단계 A. 중간체 292A. 메틸 4-히드록시이소퀴놀린-1-카르복실레이트의 제조



[2504]

[2505] 표제 화합물을 중간체 282C (단계 B & C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 메틸 브로모이소퀴놀린-1-카르복실레이트를 사용하여 제조하였다:

[2506] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.51–11.23 (m, 1H), 8.78–8.61 (m, 1H), 8.32–8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84–7.62 (m, 2H), 3.92 (s, 3H).

[2507] MS (ESI) 204.0 (M+H).

[2508] 단계 B. 실시예 292

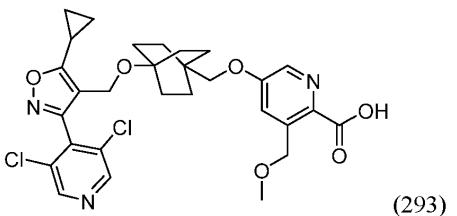
[2509] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 292A의 반응에 의해 제조하였다:

[2510] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80–8.73 (m, 2H), 8.20 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.05–8.05 (m, 1H), 7.86–7.79 (m, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.77 (br s, 2H), 2.31–2.20 (m, 1H), 1.64–1.52 (m, 6H), 1.43–1.30 (m, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.10–1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 9.

[2511] MS (ESI) 594 (M+H).

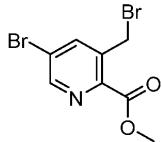
[2512] 실시예 293

[2513] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-(메톡시메틸)피콜린산



[2514]

[2515] 단계 A. 중간체 293A. 메틸 5-브로모-3-(브로모메틸)피콜리네이트의 제조



[2516]

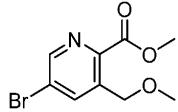
[2517] 사염화탄소 (10 mL) 중 메틸 5-브로모-3-메틸피콜리네이트 (450 mg, 2.0 mmol), NBS (350 mg, 2.0 mmol) 및 AIBN (32 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 90°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 고체를 사염화탄소로 세척하였다. 힙한 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (400 mg, 1.3 mmol, 66% 수율)을 회백색 밤포체로서 수득하였다.

[2518]

MS (ESI) 307.8 (M+H).

[2519]

단계 B. 중간체 293B. 메틸 5-브로모-3-(메톡시메틸) 피콜리네이트의 제조



[2520]

[2521] MeOH (3 mL) 중 중간체 293A (380 mg, 1.2 mmol)의 교반 용액에 소듐 메톡시드 (2.7 mL, 1.4 mmol) (MeOH 중 0.5 M)를 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시켰다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 80% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (140 mg, 0.52 mmol, 42% 수율)을 백색 밤포체로서 수득하였다.

[2522]

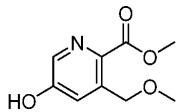
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.67 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.30–8.28 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

[2523]

MS (ESI) 259.9 (M+H).

[2524]

단계 C. 중간체 293C. 메틸 5-히드록시-3-(메톡시메틸) 피콜리네이트의 제조



[2525]

[2526] 표제 화합물을 중간체 282C (단계 B & C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 293B를 사용하여 제조하였다:

[2527]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.50 (s, 1H), 8.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.81–7.78 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.52 (s, 3H).

[2528]

MS (ESI) 197.9 (M+H).

[2529] 단계 D. 실시예 293

[2530] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 293C의 반응에 의해 제조하였다:

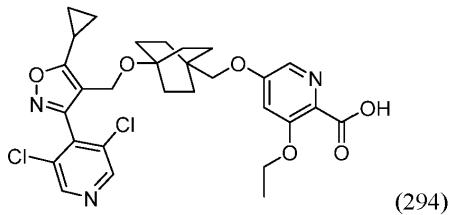
[2531]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 2H), 8.20–8.12 (m, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.83–3.61 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.31–2.20 (m, 1H), 1.56–1.45 (m, 6H), 1.36–1.27 (m, 6H), 1.16–1.09 (m, 2H), 1.08–0.99 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 16.

[2532] MS (ESI) 588 (M+H).

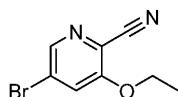
[2533] 실시예 294

[2534] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-에톡시피콜린산



[2535]

[2536] 단계 A. 중간체 294A. 5-브로모-3-에톡시피콜리노니트릴의 제조



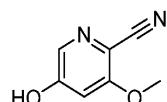
[2537]

[2538] EtOH 중 5-브로모-3-니트로피콜리노니트릴 (1.0 g, 4.4 mmol)의 혼탁액 (12 mL)에 소듐 에톡시드 (1.6 mL, 4.4 mmol) (EtOH 중 21% w/v)를 첨가하였다. 반응물을 2분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (670 mg, 3.0 mmol, 67% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2539] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.33 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.53 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2540] MS (ESI) 227.0 (M+H).

[2541] 단계 B. 중간체 294B. 5-하이드록시-3-에톡시피콜리노니트릴의 제조



[2542]

[2543] 표제 화합물을 중간체 282C (단계 B & C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 294A를 사용하여 제조하였다:

[2544] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.44–11.00 (m, 1H), 7.84 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2545] MS (ESI) 165.0 (M+H).

[2546] 단계 C. 실시예 294

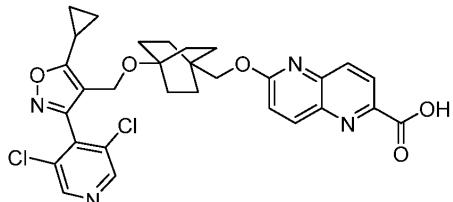
[2547] 표제 화합물을 중간체 276B 및 실시예 278 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 294B의 반응에 의해 제조하였다:

[2548] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.81 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 3.68 (br s, 1H), 2.34–2.25 (m, 1H), 1.56–1.45 (m, 6H), 1.42–1.26 (m, 9H), 1.23–1.11 (m, 2H), 1.10–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 32.

[2549] MS (ESI) 588 (M+H).

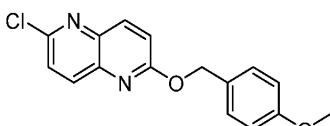
[2550] 실시예 298

[2551] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-1,5-나프티리딘-2-카르복실산) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시



(298)

[2552] 단계 A. 중간체 298A. 2-클로로-6-((4-메톡시벤질)옥시)-1,5-나프티리딘의 제조



[2554]

[2555] NMP (8 mL) 중 (4-메톡시페닐)메탄올 (140 mg, 1.0 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (40 mg, 1.0 mmol) (미네랄 오일 중 60% 분산액)을 조금씩 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 2,6-디클로로-1,5-나프티리딘 (200 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 NH₄Cl (수성)로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (230 mg, 0.75 mmol, 75% 수율)을 백색 밸포체로서 수득하였다.

[2556]

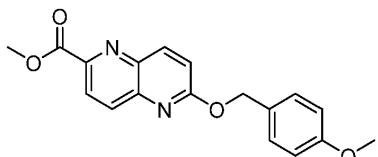
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16–8.06 (m, 2H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[2557]

MS (ESI) 301.0 (M+H).

[2558]

단계 B. 중간체 298B. 메틸 6-((4-메톡시벤질)옥시)-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트의 제조



[2559]

[2560] MeOH 중 중간체 298A (230 mg, 0.75 mmol)의 혼탁액 (12 mL)에 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 부가물 (55 mg, 0.075 mmol), 이어서 Et₃N (0.21 mL, 1.50 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 일산화탄소 분위기 (40–50 psi) 하에 85°C에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (180 mg, 0.55 mmol, 74% 수율)을 백색 밸포체로서 수득하였다.

[2561]

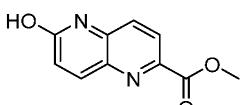
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.42–8.34 (m, 2H), 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

[2562]

MS (ESI) 325.0 (M+H).

[2563]

단계 C. 중간체 298C. 메틸 6-히드록시-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트의 제조



[2564]

[2565] EtOAc (2 mL) 및 EtOH (7 mL) 중 중간체 298B (120 mg, 0.37 mmol)의 교반 용액을 질소로 페징하고 플러싱하였다. 이 혼합물에 탄소 상 팔라듐 (90 mg, 0.085 mmol) (10% wt. 로딩, 매트릭스 활성탄 지지체)을 첨가하고, 혼합물을 다시 질소로 페징하고 플러싱하였다. 반응물을 수소 (1 atm, 풍선) 하에 교반하였다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (53 mg, 0.26 mmol, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2566] ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[2567] MS (ESI) 204.9 (M+H).

[2568] 단계 D. 실시예 298

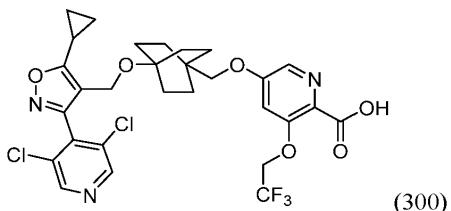
[2569] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 298C의 반응에 의해 제조하였다:

[2570] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.34 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.29 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.34–2.21 (m, 1H), 1.62–1.48 (m, 6H), 1.43–1.30 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.10–1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 63.

[2571] MS (ESI) 595 (M+H).

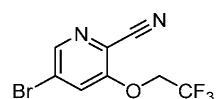
[2572] 실시예 300

[2573] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피콜린산



[2574]

단계 A. 중간체 300A. 5-브로모-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피콜리노니트릴의 제조



[2576]

[2577] 5-브로모-3-니트로피콜리노니트릴 (0.34 g, 1.5 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄-1-올 (1.5 g, 15 mmol)의 교반 용액에 5 M NaOH (수성) (1.5 mL, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 10분 후, 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 1 M HCl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (170 mg, 0.59 mmol, 39% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

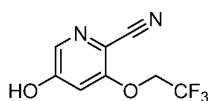
[2578]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.33 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.48 (q, J=7.9 Hz, 2H).

[2579]

MS (ESI) 280.9 (M+H).

[2580] 단계 B. 중간체 300B. 5-하이드록시-3-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 피콜리노니트릴의 제조



[2581] 표제 화합물을 중간체 335B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 300A를 사용하여 제조하였다: (115 mg, 0.527 mmol, 90% 수율)

[2583] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 4.50 (q, $J=7.9$ Hz, 2H).

[2584] MS (ESI) 218.9 ($M+H$).

[2585] 단계 C. 실시예 300

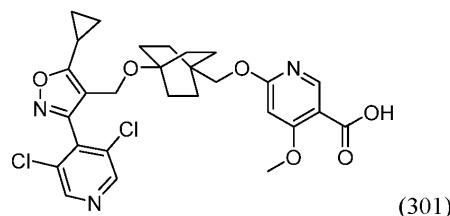
[2586] 표제 화합물을 중간체 276B 및 실시예 278 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 300B의 반응에 의해 제조하였다:

[2587] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.80 (q, $J=8.5$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 57.

[2588] MS (ESI) 642 ($M+H$).

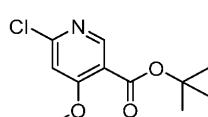
[2589] 실시예 301

[2590] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시니코틴산



(301)

[2591] 단계 A. 중간체 301A. tert-부틸-6-클로로-4-메톡시니코티네이트의 제조



[2592] 표제 화합물을 중간체 321A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 6-클로로-4-메톡시니코틴산을 사용하여 제조하였다: (160 mg, 36% 수율).

[2593] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

[2594] MS (ESI) 243.9 ($M+H$).

[2595] 단계 B. 실시예 301

[2596] 단계 1: 무수 THF (1 mL) 중 중간체 276A (80 mg, 0.19 mmol)의 용액에 KOtBu (32 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 중간체 301A (55 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응물을 포화 NH₄Cl (수성)로 켄칭하고, 물로 희석하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 t-부틸 에스테르 중간체 (30 mg, 0.048 mmol, 25% 수율)를 투명한 액체로서 수

득하였다.

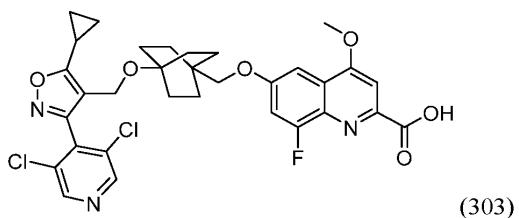
[2599] 단계 2: 단계 1의 생성물 (30 mg, 0.048 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL) 및 1 M HCl (수성) (0.48 mL, 0.48 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 100°C에서 교반하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 26-66% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 45 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물: (2.7 mg, 10% 수율)을 수득하였다.

[2600] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.08-1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 42.

[2601] MS (ESI) 574 (M+H).

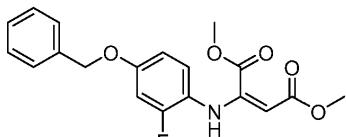
[2602] 실시예 303

[2603] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실산



[2604]

[2605] 단계 A. 중간체 303A. 디메틸 2-((4-(벤질옥시)-2-플루오로페닐)아미노)말레이이트의 제조



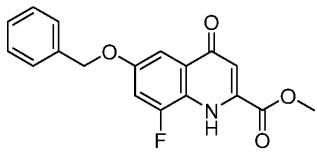
[2606]

[2607] MeOH (20 mL) 중 4-(벤질옥시)-2-플루오로아닐린 (1.5 g, 6.9 mmol)의 용액에 디메틸 부트-2-인디오에이트 (1.3 g, 9.0 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (120 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 30분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 80 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.5 g, 4.0 mmol, 58% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다.

[2608] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.44 (s, 1H), 7.45-7.31 (m, 5H), 6.90 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=12.2, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J=8.8, 1.7 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (s, 3H).

[2609] MS (ESI) 360.0 (M+H).

[2610] 단계 B. 중간체 303B. 메틸 6-(벤질옥시)-8-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2611]

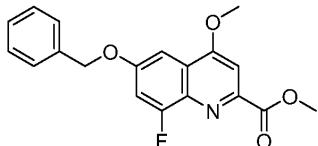
[2612] 중간체 303A (1.4 g, 4.0 mmol) 및 디페닐 에테르 (9 mL)의 반응 혼합물을 환류 하에 교반하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 헥산 (120 mL)으로 희석하였으며, 이때 점착성 고체가 형성되었다. 모액을 가만히 따라냈다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (120 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 30

분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 80 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.85 g, 2.6 mmol, 65% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[2613] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.20–9.04 (m, 1H), 7.62 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.42 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.39–7.34 (m, 1H), 7.18 (dd, $J=11.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).

[2614] MS (ESI) 328.1 ($M+\text{H}$).

[2615] 단계 C. 중간체 303C. 메틸 6-(벤질옥시)-8-플루오로-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



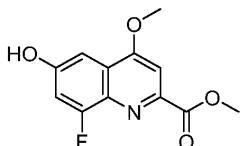
[2616]

아세토나트릴 (3 mL) 중 중간체 303B (90 mg, 0.28 mmol)의 교반 용액에 아이오도메탄 (0.051 mL, 0.83 mmol) 및 $K_2\text{CO}_3$ (110 mg, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc 로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO_3 (수성)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc ; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (86 mg, 0.25 mmol, 92% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2618] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.64–7.61 (m, 1H), 7.51–7.47 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 1H), 5.23–5.18 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.06 (s, 3H).

[2619] MS (ESI) 342.0 ($M+\text{H}$).

[2620] 단계 D. 중간체 303D. 메틸 8-플루오로-6-하이드록시-4-메톡시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2621]

표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 303C를 사용하여 제조하였다:

[2623] ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.57–7.51 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.09 (br d, $J=11.8$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

[2624] MS (ESI) 252.0 ($M+\text{H}$).

[2625] 단계 E. 실시예 303

[2626] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 303D의 반응에 의해 제조하였다:

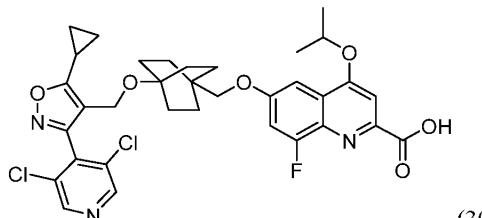
[2627] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.31 (br d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.36–2.22 (m, 1H), 1.61–1.52 (m, 6H), 1.42–1.32 (m, 6H), 1.19–1.12 (m, 2H), 1.10–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 24.

[2628] MS (ESI) 642 ($M+\text{H}$).

[2629] 실시예 304

[2630] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡

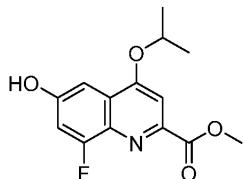
시)-8-플루오로-4-이소프로포록시퀴놀린-2-카르복실산



(304)

[2631]

[2632] 단계 A. 중간체 304A. 메틸 8-플루오로-6-하드록시-4-이소프로포록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2633]

[2634] 표제 화합물을 중간체 303D (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 303B 및 2-아이오도프로판을 사용하여 제조하였다:

[2635]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58–10.15 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30–6.93 (m, 2H), 5.58–4.83 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (d, J=6.1 Hz, 6H).

[2636]

MS (ESI) 280.0 (M+H).

[2637]

단계 B. 실시예 304

[2638]

표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 304A의 반응에 의해 제조하였다:

[2639]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.42–7.30 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 5.00 (dt, J=11.8, 5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35–2.22 (m, 1H), 1.58–1.49 (m, 6H), 1.41 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.37–1.28 (m, 6H), 1.19–1.12 (m, 2H), 1.09–1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 11.

[2640]

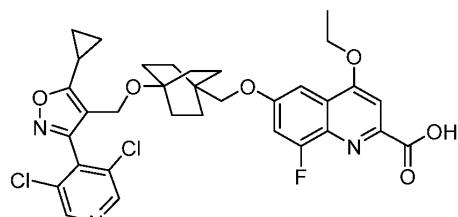
MS (ESI) 670 (M+H).

[2641]

실시예 306

[2642]

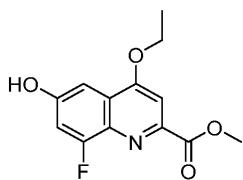
6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-에톡시)-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산



(306)

[2643]

[2644] 단계 A. 중간체 306A. 메틸 8-플루오로-6-하드록시-4-에톡시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2645]

[2646] 표제 화합물을 중간체 303D (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 303B 및 아이오도에탄을 사용하여 제조하였다:

[2647] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.75 (brs, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33–7.11 (m, 2H), 4.36 (q, J=6.8 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.48 (t, J=6.9 Hz, 3H).

[2648] MS (ESI) 266.0 (M+H).

[2649] 단계 B. 실시예 306

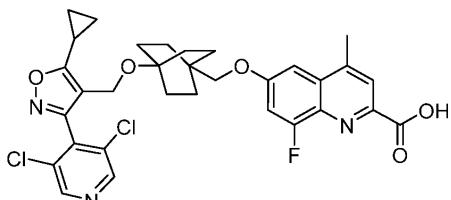
[2650] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 306A의 반응에 의해 제조하였다:

[2651] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.52 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 4.38 (q, J=6.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 2.33–2.22 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 6H), 1.48 (br t, J=6.5 Hz, 3H), 1.43–1.33 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 11.

[2652] MS (ESI) 656 (M+H).

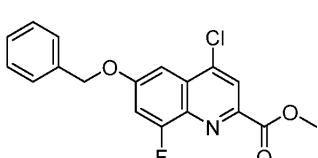
[2653] 실시예 307

[2654] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로-4-메틸퀴놀린-2-카르복실산



(307)

[2655] 단계 A. 중간체 307A. 메틸 6-(벤질옥시)-4-클로로-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조

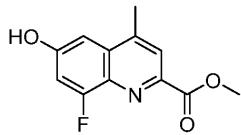


[2657]

[2658] DCM (8 mL) 중 중간체 303B (320 mg, 0.96 mmol)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.33 mL, 3.9 mmol) 및 DMF (1 방울)를 첨가하였다. 반응물을 55°C에서 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지, A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (290 mg, 0.84 mmol, 87% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2659] MS (ESI) 346.0 (M+H)

[2660] 단계 B. 중간체 307B. 메틸 8-플루오로-6-히드록시-4-메틸퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2661]

[2662] 표제 화합물을 중간체 324C (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 307A 및 메틸 보론산을 사용하여 제조하였다:

[2663] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (brs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.24 (dd, J=12.1, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[2664] MS (ESI) 236.0 (M+H).

[2665] 단계 C. 실시예 307

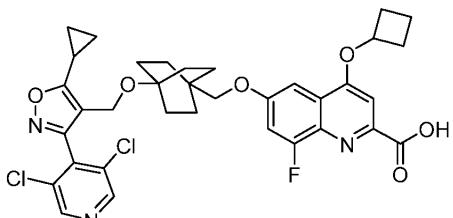
[2666] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 307B의 반응에 의해 제조하였다:

[2667] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.93 (br s, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 20.

[2668] MS (ESI) 626 (M+H).

[2669] 실시예 308

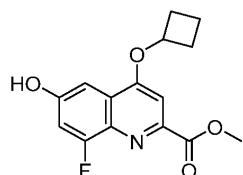
[2670] 4-시클로부톡시-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산



(308)

[2671]

[2672] 단계 A. 중간체 308A. 메틸 4-시클로부ток시-8-플루오로-6-히드록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2673]

[2674] 표제 화합물을 중간체 303D (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 303B 및 브로모시클로부탄을 사용하여 제조하였다:

[2675] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 5.12-5.03 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.96-1.67 (m, 2H).

[2676] MS (ESI) 292.1 (M+H).

[2677] 단계 B. 실시예 308

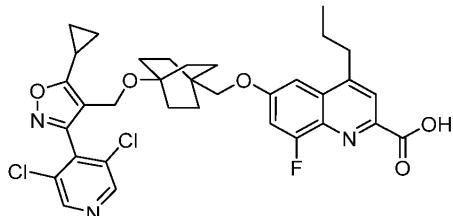
[2678] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 308A의 반응에 의해 제조하였다:

[2679] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.05 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.88 (q, J=9.9 Hz, 1H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 12.

[2680] MS (ESI) 682 (M+H).

[2681] 실시예 309

[2682] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-플루오로-4-프로필퀴놀린-2-카르복실산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)



(309)

[2683]

[2684] 단계 A. 중간체 309A. 메틸 8-플루오로-6-헵타드록시-4-프로필퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2685]

[2686] 표제 화합물을 중간체 324C (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 307A 및 프로필 보론산을 사용하여 제조하였다:

[2687] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15–7.95 (m, 1H), 7.22–7.09 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.07–2.95 (m, 2H), 1.86–1.75 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

[2688]

MS (ESI) 264.0 ($M+H$).

[2689]

단계 B. 실시예 309

[2690] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 309A의 반응에 의해 제조하였다:

[2691] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.31 (br d, $J=10.9$ Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.03 (br t, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.31–2.18 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 6H), 1.44–1.33 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.10–1.01 (m, 2H), 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). FXR EC₅₀ (nM) = 13.

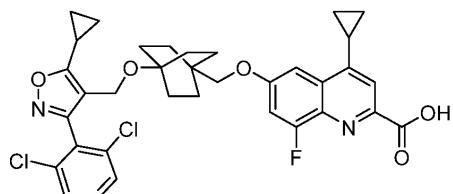
[2692]

MS (ESI) 654 ($M+H$).

[2693]

실시예 311

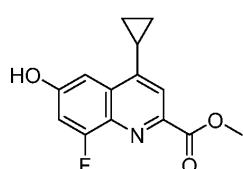
[2694] 4-시클로프로필-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로퀴놀린-2-카르복실산



(311)

[2695]

[2696] 단계 A. 중간체 311A. 메틸 4-시클로프로필-8-플루오로-6-헵타드록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2697]

[2698] 표제 화합물을 중간체 324C (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 307A 및 시클로프로필보론산을 사용하여 제조하였다:

[2699] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.25 (ddd, J=12.0, 6.3, 2.4 Hz, 2H), 7.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J=4.8 Hz, 6H), 3.07–2.91 (m, 2H), 1.71 (d, J=7.7 Hz, 2H), 1.16 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.4 Hz, 2H), 0.86 (dd, J=5.3, 1.8 Hz, 2H).

[2700] MS (ESI) 262.1 (M+H).

[2701] 단계 B. 실시예 311

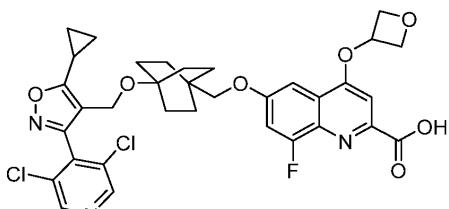
[2702] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 311A의 반응에 의해 제조하였다:

[2703] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.37–2.22 (m, 1H), 1.63–1.50 (m, 6H), 1.44–1.31 (m, 6H), 1.22–1.11 (m, 4H), 1.10–1.03 (m, 2H), 0.89–0.81 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 9.

[2704] MS (ESI) 653 (M+H).

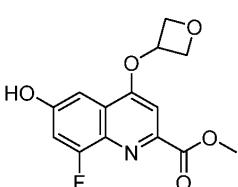
[2705] 실시예 312

[2706] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로-4-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-2-카르복실산



(312)

[2707] 단계 A. 중간체 312A. 메틸 8-플루오로-6-헵드록시-4-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2709]

[2710] 표제 화합물을 중간체 303D (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 303B 및 3-아이오도옥세탄을 사용하여 제조하였다:

[2711] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25–10.33 (m, 1H), 7.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J=12.1, 2.5 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.68 (t, J=5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, J=6.7 Hz, 2H), 4.68 (dd, J=7.7, 4.7 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

[2712] MS (ESI) 294.1 (M+H).

[2713] 단계 B. 실시예 312

[2714] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 312A의 반응에 의해 제조하였다:

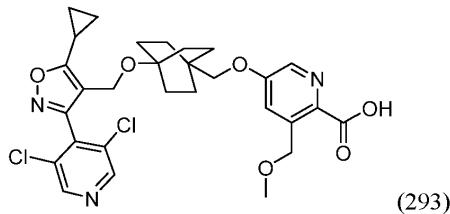
[2715] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.37 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.68–5.60 (m, 1H), 5.04 (br t, J=6.6 Hz, 2H), 4.82–4.68 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.59–2.50 (m, 1H), 2.37–2.22 (m, 1H), 1.63–1.50 (m, 6H), 1.44–1.31 (m, 6H), 1.22–1.11 (m, 4H), 1.10–1.03 (m,

2H). FXR EC₅₀ (nM) = 47.

[2716] MS (ESI) 685 (M+H).

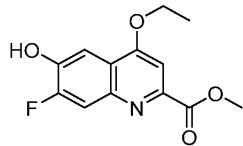
[2717] 실시예 313

[2718] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-에톡시-7-플루오로퀴놀린-2-카르복실산



[2719]

[2720] 단계 A. 중간체 313A. 메틸 4-에톡시-7-플루오로-6-히드록시-퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2721]

[2722] 표제 화합물을 중간체 303D (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 4-아미노-2-플루오로페놀 및 아이오도에탄을 사용하여 제조하였다:

[2723] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.98–7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.54 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.35 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.64–1.55 (m, 3H), 1.48 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2724] MS (ESI) 280.1 (M+H).

[2725] 단계 B. 실시예 313

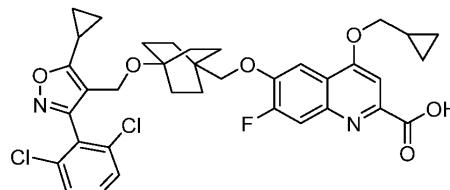
[2726] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 313A의 반응에 의해 제조하였다:

[2727] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 7.52–7.37 (m, 2H), 4.34 (q, J=6.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.34–2.24 (m, 1H), 1.60–1.51 (m, 6H), 1.46 (br t, J=6.9 Hz, 3H), 1.39–1.31 (m, 6H), 1.20–1.11 (m, 2H), 1.09–1.02 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 48.

[2728] MS (ESI) 657 (M+H).

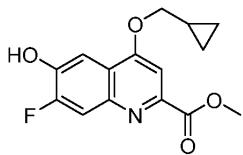
[2729] 실시예 314

[2730] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(시클로프로필메톡시)-7-플루오로퀴놀린-2-카르복실산



[2731]

[2732] 단계 A. 중간체 314A. 메틸 4-(시클로프로필메톡시)-7-플루오로-6-히드록시-퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2733]

[2734] 표제 화합물을 중간체 303D (단계 C 및 D)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서의 4-아미노-2-플루오로페놀 및 (브로모메틸)시클로프로판을 사용하여 제조하였다:

[2735] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.98–7.87 (m, 1H), 7.80 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.12 (d, J=6.9 Hz, 2H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.44–1.35 (m, 1H), 0.78–0.68 (m, 2H), 0.52–0.42 (m, 2H).

[2736] MS (ESI) 306.1 (M+H).

[2737] 단계 B. 실시예 314

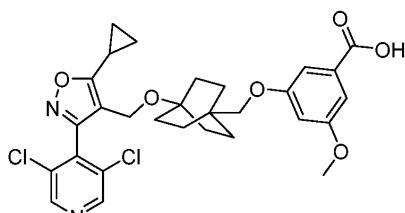
[2738] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 314A의 반응에 의해 제조하였다:

[2739] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.85 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.53–7.47 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.19 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.34–2.25 (m, 1H), 1.62–1.52 (m, 6H), 1.41–1.32 (m, 7H), 1.19–1.12 (m, 2H), 1.10–1.04 (m, 2H), 0.67–0.60 (m, 2H), 0.46–0.40 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 67.

[2740] MS (ESI) 683 (M+H).

[2741] 실시예 321

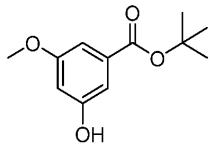
[2742] 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-메톡시벤조산



(321)

[2743]

[2744] 단계 A. 중간체 321A. tert-부틸 3-히드록시-5-메톡시벤조에이트의 제조



[2745]

[2746] THF (3 mL) 및 t-부탄올 (0.30 mL, 3.1 mmol) 중 3-히드록시-5-메톡시벤조산 (80 mg, 0.48 mmol)의 용액에 tert-부틸 (E)-N,N'-디이소프로필카르bam이미데이트 (190 mg, 0.95 mmol)를 적가하였다. 반응물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 80% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.18 mmol, 38% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[2747] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.20 (dd, J=2.3, 1.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.4, 1.3 Hz, 1H), 6.62 (t,

$J=2.3$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.58 (s, 9H).

[2748] MS (ESI) 225.0 ($M+H$).

[2749] 단계 B. 실시예 321

[2750] 단계 1: 중간체 276A (18 mg, 0.043 mmol), 중간체 321A (11 mg, 0.047 mmol), Ph₃P (17 mg, 0.064 mmol) 및 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (0.013 mL, 0.064 mmol)를 THF (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 밀봉된 바이알 중에서 100°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, DCM으로 희석하고, 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하여 투명한 액체로서의 t-부틸 에스테르 (15 mg, 0.024 mmol, 56% 수율)를 수득하였다.

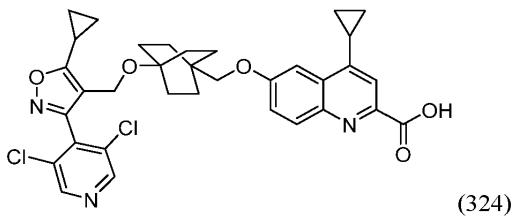
[2751] 단계 2: 상기 단계 1로부터의 t-부틸 에스테르 (15 mg, 0.024 mmol)를 1,4-디옥산 (1 mL) 및 1 M HCl (수성) (0.24 mL, 0.24 mmol) 중에 용해시켰다. 반응물을 100°C에서 교반하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 30 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토나트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토나트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 26-66% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 45 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.5 mg, 20% 수율)을 수득하였다.

[2752] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.00 (br d, $J=17.1$ Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (br d, $J=11.3$ Hz, 3H), 2.41-2.20 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 6H), 1.40-1.28 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 7.

[2753] MS (ESI) 573.2 ($M+H$).

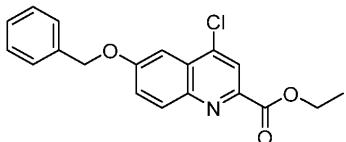
[2754] 실시예 324

[2755] 4-시클로프로필-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



[2756]

[2757] 단계 A. 중간체 324A. 에틸 6-(벤질옥시)-4-클로로퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2758]

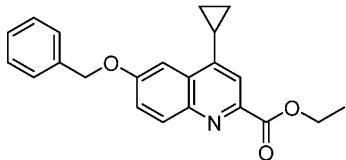
[2759] DCM (5 mL) 중 에틸 6-(벤질옥시)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.31 mmol)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.62 mL, 1.2 mmol) 및 DMF (1 방울)를 첨가하였다. 반응물을 55°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (93 mg, 0.27 mmol, 88% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2760] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.41-7.35

(m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (q, J=7.2 Hz, 2H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2761] MS (ESI) 342.0 (M+H).

[2762] 단계 B. 중간체 324B. 에틸 6-(벤질옥시)-4-시클로프로필퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조

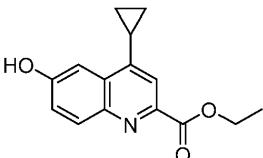


[2763] [2764] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 중간체 324A (45 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 시클로프로필보론산 (28 mg, 0.33 mmol) 및 K₂CO₃ (64 mg, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 5분 동안 탈기하고, Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 부가물 (9.6 mg, 0.013 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (20 mg, 0.058 mmol, 44% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[2765] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.45 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.56 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.50 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.96-0.86 (m, 2H).

[2766] MS (ESI) 348.0 (M+H).

[2767] 단계 C. 중간체 324C. 에틸 4-시클로프로필-6-히드록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2768]

[2769] EtOAc (3 mL) 중 중간체 324B (63 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액을 N₂로 탈기하였다. 이 혼합물에 탄소 상 팔라듐 (29 mg, 0.0027 mmol) (10wt% 로딩, 매트릭스 활성탄 지지체)을 첨가하였다. 반응물을 H₂ (1 atm, 풍선) 하에 4시간 동안 교반하였다. 시클로프로필 및 n-프로필 생성물의 혼합물이 관찰되었다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (25 mg, 0.097 mmol, 54% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2770] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.88-8.42 (m, 1H), 8.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.46-2.21 (m, 1H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.20-1.09 (m, 2H), 0.97-0.82 (m, 2H).

[2771] MS (ESI) 258.2 (M+H).

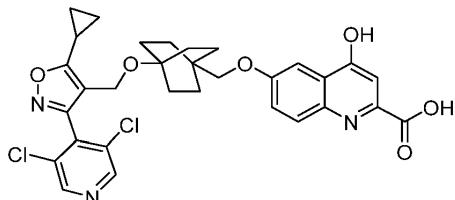
[2772] 단계 D. 실시예 324

[2773] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 324C의 반응에 의해 제조하였다:

[2774] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.05 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.62 (br d, J=10.3 Hz, 2H), 7.47 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.36-2.20 (m, 1H), 1.59 (br d, J=7.7 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.29-1.12 (m, 5H), 1.08 (br s, 2H), 0.85 (br d, J=3.6 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 22.

[2775] MS (ESI) 634.2 (M+H).

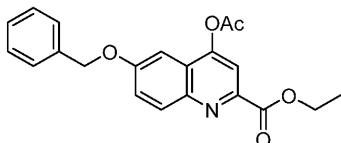
[2776] 실시예 327

[2777] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산
비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-히드록시퀴놀린-2-카르복실산

(327)

[2778]

단계 A. 중간체 327A. 에틸 4-아세토xy-6-(벤질옥시)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2780]

아세토니트릴 (3 mL) 중 에틸 6-(벤질옥시)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 휘니그 염기 (0.086 mL, 0.50 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.021 mL, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 회색하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (90 mg, 0.27 mmol, 100% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2782]

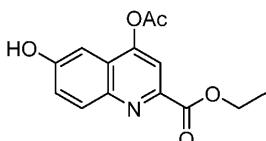
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.24 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59–7.34 (m, 6H), 7.22 (d, J=2.9 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.54 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.47 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[2783]

MS (ESI) 366.1 (M+H).

[2784]

단계 B. 중간체 327B. 에틸 4-아세토xy-6-히드록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2785]

표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 327A를 사용하여 제조하였다: (54 mg, 0.196 mmol, 90% 수율).

[2787]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.69 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.46 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2788]

MS (ESI) 276.1 (M+H).

[2789]

단계 C. 실시예 327

[2790]

표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 327B의 반응에 의해 제조하였다:

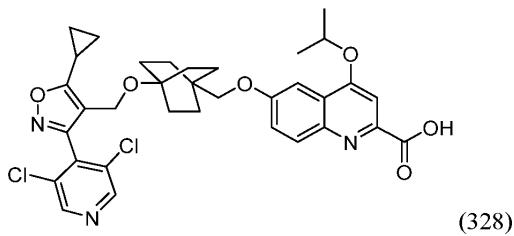
[2791]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.96 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.49–7.33 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.24 (br s, 2H), 2.34–2.26 (m, 1H), 1.77–1.58 (m, 6H), 1.53–1.39 (m, 6H), 1.21–1.13 (m, 2H), 1.10 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 170.

[2792] MS (ESI) 610.3 ($M+H$).

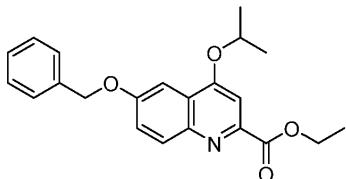
[2793] 실시예 328

[2794] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-이소프로포록시퀴놀린-2-카르복실산



[2795]

[2796] 단계 A. 중간체 328A. 에틸 6-(벤질옥시)-4-이소프로포록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



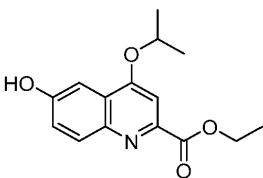
[2797]

[2798] 아세토니트릴 (3 mL) 중 에틸 6-(벤질옥시)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 2-아이오도프로판 (126 mg, 0.74 mmol) 및 K_2CO_3 (103 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 60 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 회색하였다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ (수성)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (56 mg, 0.15 mmol, 62% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2799] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.94 (spt, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.54 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 9H).

[2800] MS (ESI) 366.2 ($M+H$).

[2801] 단계 B. 중간체 328B. 에틸 6-히드록시-4-이소프로포록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2802]

[2803] 표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 328A를 사용하여 제조하였다:

[2804] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.68-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (dd, $J=9.2$, 2.9 Hz, 1H), 4.91 (spt, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.46 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2805] MS (ESI) 276.2 ($M+H$).

[2806] 단계 C. 실시예 328

[2807] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 328B의 반

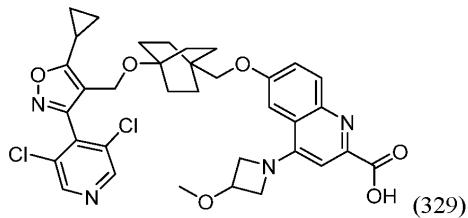
응에 의해 제조하였다:

[2808] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, J=9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.14–4.98 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.37–2.22 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 6H), 1.45 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.44–1.36 (m, 6H), 1.22–1.13 (m, 2H), 1.13–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 15.

[2809] MS (ESI) 652.3 (M+H).

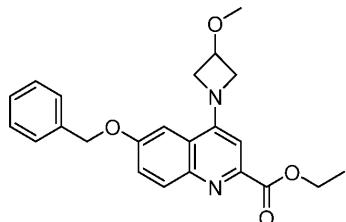
[2810] 실시예 329

[2811] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)퀴놀린-2-카르복실산



[2812]

[2813] 단계 A. 중간체 329A. 에틸 6-(벤질옥시)-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2814]

[2815] DMF (1 mL) 중 중간체 324A (40 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 3-메톡시아제티딘 (100 mg, 1.2 mmol) 및 휘니그 염기 (0.31 mL, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 100°C에서 30시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (27 mg, 0.069 mmol, 59% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

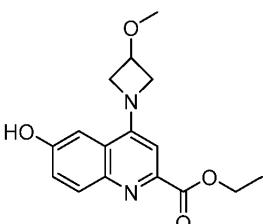
[2816] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.13 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.46–7.40 (m, 3H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.21 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.48–4.42 (m, 2H), 4.41–4.31 (m, 1H), 4.14 (dd, J=8.8, 3.9 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[2817]

MS (ESI) 393.1 (M+H).

[2818]

단계 B. 중간체 329B. 에틸 6-히드록시-4-(3-메톡시아제티딘-1-일)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2819]

[2820] 표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 329A를 사용하여 제조하였다 (16 mg, 0.053 mmol, 77% 수율):

[2821] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.87 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J=9.2, 2.6$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.44 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 2H), 4.38 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[2822] MS (ESI) 303.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[2823] 단계 C. 실시예 329

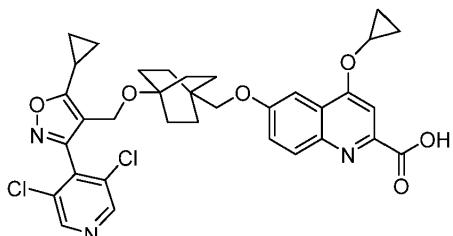
[2824] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 329B의 반응에 의해 제조하였다:

[2825] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 8.16 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.59 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83-3.50 (m, 7H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.54 (br d, $J=8.1$ Hz, 6H), 1.35 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 1400.

[2826] MS (ESI) 679.3 ($\text{M}+\text{H}$).

[2827] 실시예 331

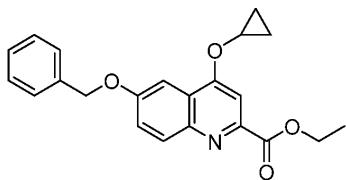
[2828] 4-시클로프로포시-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



(331)

[2829]

[2830] 단계 A. 중간체 331A. 에틸 6-(벤질옥시)-4-시클로프로포시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



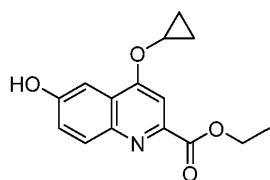
[2831]

[2832] 톨루엔 (1 mL) 중 Pd₂dba₃ (6.7 mg, 7.3 μmol), Cs₂CO₃ (48 mg, 0.15 mmol) 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (14 mg, 0.022 mmol)의 혼합물을 N₂로 5분 동안 탈기하였다. 중간체 324A (25 mg, 0.073 mmol) 및 시클로프로판올 (8.5 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (페노메넥스 루나 악시아 5m C18 30 x 100 mm 칼럼; 220 nm에서 검출; 유량 = 40 mL/분; 12분에 걸쳐 0% B → 100% B + 100% B에서 3분 유지, 여기서 A = 90:10:0.1 H₂O:MeOH:TFA 및 B = 90:10:0.1 MeOH:H₂O:TFA까지의 연속식 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (12 mg, 0.033 mmol, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2833] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.41 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.65 (br dd, $J=8.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.45 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.59 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.22 (tt, $J=5.9, 2.9$ Hz, 1H), 1.51 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.18-1.00 (m, 4H).

[2834] MS (ESI) 364.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[2835] 단계 B. 중간체 331B. 에틸 4-시클로프로포시-6-하드록시퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2836]

[2837] 표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 331A를 사용하여 제조하였다:

[2838] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=9.1$, 2.8 Hz, 1H), 4.52 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.06 (tt, $J=5.9$, 3.0 Hz, 1H), 1.43 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.05–0.85 (m, 4H).

[2839] MS (ESI) 274.1 ($M+H$).

[2840] 단계 C. 실시예 331

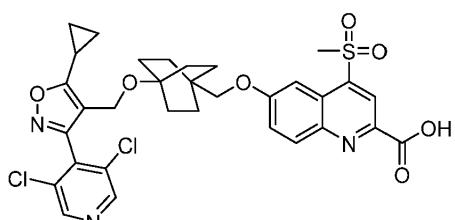
[2841] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 331B의 반응에 의해 제조하였다:

[2842] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.05 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.45 (br d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.25 (br s, 1H), 1.54 (br d, $J=7.7$ Hz, 6H), 1.36 (br d, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.15 (br d, $J=5.7$ Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H), 0.96 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 0.86 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 23.

[2843] MS (ESI) 650.2 ($M+H$).

[2844] 실시예 332

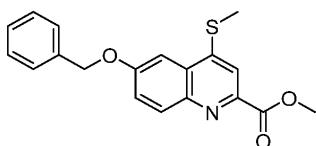
[2845] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(메틸술포닐)퀴놀린-2-카르복실산



(332)

[2846]

[2847] 단계 A. 중간체 332A. 메틸 6-(벤질옥시)-4-(메틸티오)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2848]

[2849] 단계 1: MeOH (1 mL) 중 중간체 324A (35 mg, 0.10 mmol)의 교반 용액에 소듐 티오메톡시드 (14 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 추가량의 소듐 티오메톡시드 (70 mg, 1.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 60°C에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 회색하였다. 유기 층을 1 M HCl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 산을 황색 고체로서 수득하였다.

[2850] MS (ESI) 326.1 ($M+H$).

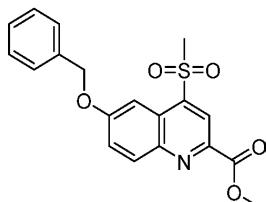
[2851] 단계 2: DMF (1 mL) 중에 용해된 상기 단계 1의 생성물에 K₂CO₃ (38 mg, 0.28 mmol) 및 메틸 아이오다이드

(0.14 mL, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수와 EtOAc 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (44 mg, 0.13 mmol, 100% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[2852] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.19 (d, J=9.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.55–7.48 (m, 3H), 7.47–7.42 (m, 3H), 7.41–7.35 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

[2853] MS (ESI) 340.1 (M+H).

[2854] 단계 B. 중간체 332B. 메틸 6-(벤질옥시)-4-(메틸су포닐)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



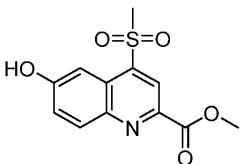
[2855]

[2856] DCM (5 mL) 중 중간체 332A (42 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 mCPBA (140 mg, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (35 mg, 0.094 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2857] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.4, 2.8 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.38–7.31 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).

[2858] MS (ESI) 372.1 (M+H).

[2859] 단계 C. 중간체 332C. 메틸 6-히드록시-4-(메틸су포닐)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2860]

[2861] 표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 332A를 사용하여 제조하였다: (12 mg, 0.043 mmol, 45% 수율).

[2862] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.60–7.49 (m, 1H), 7.28 (d, J=0.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

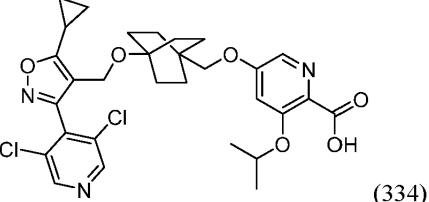
[2863] MS (ESI) 282.0 (M+H).

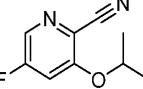
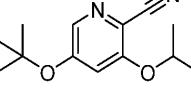
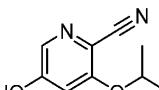
[2864] 단계 D. 실시예 332

[2865] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 332C의 반응에 의해 제조하였다:

[2866] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.60 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.39–2.22 (m, 1H), 1.58 (br d, J=8.2 Hz, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.21–1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 830.

[2867] MS (ESI) 672.1 (M+H).

- [2868] 실시예 334
- [2869] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-이소프로포시피콜린산) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시
- [2870]


(334)
- [2871] 단계 A. 중간체 334A. 5-플루오로-3-이소프로포시피콜리노니트릴의 제조
- [2872]

- [2873] 2-프로판올 (2 mL) 중 소듐 이소프로포시드 (82 mg, 1.0 mmol)의 교반 용액에 2-프로판올 (2 mL) 중 3,5-디플루오로페리노니트릴 (140 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 추가량의 소듐 이소프로포시드 (30 mg)를 첨가하였으며, 20분 후 반응이 완결되었다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 100%; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (60 mg, 0.33 mmol, 33% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.
- [2874] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.15 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (dt, J=12.1, 6.1 Hz, 1H), 1.47 (d, J=6.1 Hz, 6H).
- [2875] MS (ESI) 180.3 (M+H).
- [2876] 단계 B. 중간체 334B. 5-(tert-부톡시)-3-이소프로포시피콜리노니트릴의 제조
- [2877]

- [2878] 0°C에서 THF (1 mL) 중 중간체 334A (62 mg, 0.34 mmol)의 교반 용액에 소듐 tert-부톡시드 (0.38 mL, 0.38 mmol) (THF 중 1 M)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100%; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (70 mg, 0.30 mmol, 87% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.
- [2879] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.98 (d, J=2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.65–4.52 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.42 (d, J=6.2 Hz, 6H).
- [2880] MS (ESI) 235.2 (M+H).
- [2881] 단계 C. 중간체 334C. 5-히드록시-3-이소프로포시피콜리노니트릴의 제조
- [2882]

- [2883] DCM (6 mL) 중 중간체 334B (70 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.23 mL, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 물을 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고,

$MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.22 mmol, 75% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[2884] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (d, J=1.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.68 (spt, J=6.1 Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.1 Hz, 6H).

[2885] MS (ESI) 179.2 (M+H).

[2886] 단계 D. 실시예 334

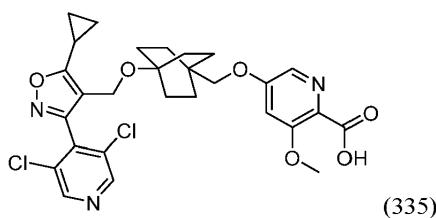
[2887] 표제 화합물을 중간체 276B 및 실시예 278 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 334C의 반응에 의해 제조하였다:

[2888] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.83 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.81-4.61 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.69 (br s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.53 (br d, J=8.1 Hz, 6H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.27 (br d, J=6.0 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, J=2.9 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 21.

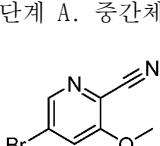
[2889] MS (ESI) 602.2 (M+H).

[2890] 실시예 335

[2891] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-3-메톡시피콜린산 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-메톡시피콜린산



[2892] 단계 A. 중간체 335A. 5-브로모-3-메톡시피콜리노니트릴의 제조

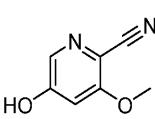


[2893] [2894] 0°C에서 MeOH (5 mL) 중 5-브로모-3-니트로피콜리노니트릴 (530 mg, 2.3 mmol)의 교반 용액에 소듐 메톡시드 (0.58 mL, 2.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (300 mg, 1.4 mmol, 61% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[2895] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[2896] MS (ESI) 215.0 (M+H).

[2897] 단계 B. 중간체 335B. 5-히드록시-3-메톡시피콜리노니트릴의 제조



[2898] [2899] DMSO (0.5 mL) 중 중간체 335A (54 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 아세토히드록삼산 (57 mg, 0.76 mmol) 및

K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 $80^{\circ}C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H_2O 로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (40 mg, 0.27 mmol, 100% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2901] 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.85 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

[2902] MS (ESI) 151.2 ($M+H$).

[2903] 단계 C. 실시예 335

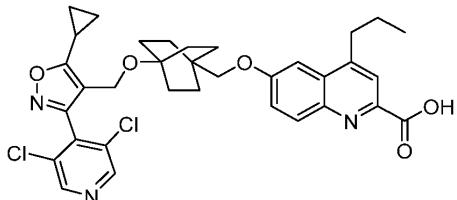
[2904] 표제 화합물을 중간체 276B 및 실시예 278 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 335B의 반응에 의해 제조하였다:

[2905] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.78 (br s, 3H), 3.42 (br s, 2H), 2.28 (br s, 1H), 1.51 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.15 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 170.

[2906] MS (ESI) 574.2 ($M+H$).

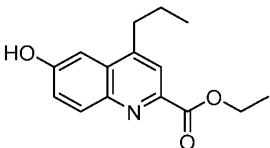
[2907] 실시예 338

[2908] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-프로필퀴놀린-2-카르복실산



[2909]

[2910] 단계 A. 중간체 338A. 에틸 6-히드록시-4-프로필퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[2911]

[2912] 에탄올 (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 중간체 324B (85 mg, 0.25 mmol)의 교반 용액에 탄소 상 팔라듐 (26 mg, 0.024 mmol) (10wt%. 로딩, 매트릭스 활성탄 지지체) 및 포름산암모늄 (150 mg, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 $55^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 10% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (55 mg, 0.21 mmol, 87% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2913] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=9.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 1.74 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H).

[2914] MS (ESI) 260.1 ($M+H$).

[2915] 단계 B. 실시예 338

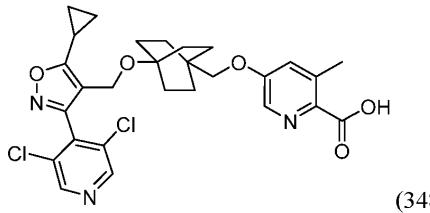
[2916] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 338A의 반응에 의해 제조하였다:

[2917] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.04 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.07 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 2.32 (br s, 1H), 1.86–1.69 (m, 2H), 1.58 (br d, J=6.1 Hz, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.17 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H), 0.98 (br t, J=7.2 Hz, 3H). FXR EC₅₀ (nM) = 17.

[2918] MS (ESI) 636.3 (M+H).

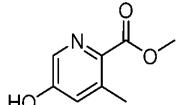
[2919] 실시예 348

[2920] 5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-메틸피콜린산



[2921]

[2922] 단계 A. 중간체 348A. 메틸 5-히드록시-3-메틸피콜리네이트의 제조



[2923]

[2924] DMSO (600 μ l) 중 메틸 5-브로모-3-메틸피콜리네이트 (70 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액에 아세토히드록삼산 (69 mg, 0.91 mmol) 및 K₂CO₃ (210 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (17 mg, 0.10 mmol, 33% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2925] ^1H NMR (500 MHz, 아세톤) δ 9.46 (br s, 1H), 8.10 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

[2926] MS (ESI) 168.2 (M+H).

[2927] 단계 B. 실시예 348

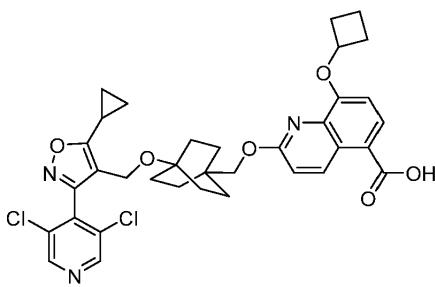
[2928] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 348A의 반응에 의해 제조하였다:

[2929] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.09 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33–2.22 (m, 1H), 1.49 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.33 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.20–1.12 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 59.

[2930] MS (ESI) 558.1 (M+H).

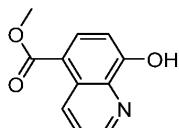
[2931] 실시예 349

[2932] 8-시클로부톡시-2-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-5-카르복실산



[2933]

단계 A. 중간체 349A. 메틸 8-히드록시퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[2935]

단계 1: 6 M HCl (수성) (10 mL) 중 3-아미노-4-히드록시벤조산 (2.0 g, 13 mmol)의 교반 혼탁액에 아크릴알데히드 (1.1 g, 20 mmol)를 적가하였다. 반응물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 진한 NH₄OH를 pH ~9까지 첨가하고, 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하였다. 여과물을 빙초산을 사용하여 pH 4-5로 산성화시키고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 1:1 아세톤/물 (30 mL) 중에 혼탁시키고, 생성물을 진공 여과에 의해 수집하여 목적 산 (1.5 g)을 담갈색 고체로서 수득하였다.

[2937]

단계 2: 조 산을 MeOH (15 mL) 및 1 mL 진한 H₂SO₄ 중에 용해시켰다. 혼합물을 80°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 1 M NaOH (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (290 mg, 1.4 mmol, 11% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2938]

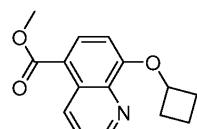
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.53 (dd, J=8.7, 1.5 Hz, 1H), 8.84 (dd, J=4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H).

[2939]

MS (ESI) 204.2 (M+H).

[2940]

단계 B. 중간체 349B. 시클로부틸 8-시클로부톡시퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[2941]

중간체 349A (84 mg, 0.41 mmol), 브로모시클로부탄 (84 mg, 0.62 mmol) 및 Cs₂CO₃ (400 mg, 1.2 mmol)을 건조 DMF (1 mL) 중에 용해시키고, 밀봉된 바이알 중에서 95°C에서 교반하였다. 16시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 1 M HCl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (103 mg, 0.40 mmol, 97% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

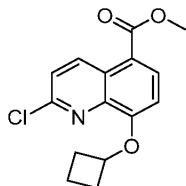
[2943]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.45 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.97 (dd, J=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.93 (quin, J=7.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.53-2.41 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 1H).

[2944]

MS (ESI) 258.2 (M+H).

[2945] 단계 C. 중간체 349. 메틸 2-클로로-8-시클로부톡시퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[2946]

[2947] 단계 1: DCM (3 mL) 중 중간체 349B (103 mg, 0.40 mmol)의 교반 혼탁액에 mCPBA (150 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM으로 희석하였다. 유기 층을 메타중아황산나트륨 용액 (수성), 포화 NaHCO_3 (수성)으로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 N-옥시드 (130 mg, 0.48 mmol, 119% 수율)를 황색 고체 (약간의 mCPBA 함유)로서 수득하였다.

[2948]

MS (ESI) 274.2 ($\text{M}+\text{H}$).

[2949]

단계 2: DCM (5 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 (130 mg, 0.48 mmol)의 용액에 0°C에서 옥시염화인 (0.053 mL, 0.57 mmol) 및 DMF (0.018 mL, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 반응물을 실온이 되도록 하고, 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc 로 희석하였다. 유기 층을 1 M NaOH (수성)로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc ; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (50 mg, 0.17 mmol, 36% 수율)을 투명한 액체로서 수득하였다.

[2950]

^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.45 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.93 (quin, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.70–2.56 (m, 2H), 2.54–2.41 (m, 2H), 2.04–1.89 (m, 1H), 1.86–1.71 (m, 1H).

[2951]

MS (ESI) 292.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[2952]

단계 D. 실시예 349

[2953]

표제 화합물을 실시예 104의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 349C의 반응에 의해 제조하였다:

[2954]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.60 (br d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.74 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 4.90–4.81 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.49–2.41 (m, 2H), 2.34–2.26 (m, 1H), 2.20–2.08 (m, 2H), 1.90–1.77 (m, 1H), 1.67 (br d, $J=10.4$ Hz, 1H), 1.61–1.53 (m, 6H), 1.45–1.33 (m, 6H), 1.20–1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, $J=2.8$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 130.

[2955]

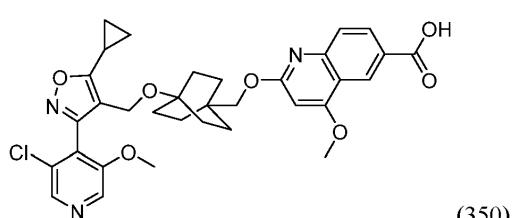
MS (ESI) 664.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[2956]

실시예 350

[2957]

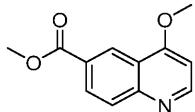
2-((4-((3-(3-클로로-5-메톡시파리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시퀴놀린-6-카르복실산



(350)

[2958]

[2959] 단계 A. 중간체 350A. 메틸 4-메톡시퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[2960]

[2961] MeOH (3 mL) 중 메틸 4-브로모퀴놀린-6-카르복실레이트 (130 mg, 0.47 mmol)의 교반 혼탁액에 소듐 메톡시드 (0.22 mL, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, MeOH (3 mL)로 용해시켰다. 이 용액에 진한 H₂SO₄ (0.5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 1 M NaOH (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (74 mg, 0.34 mmol, 73% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2962]

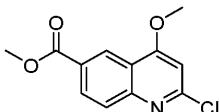
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.97 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.84 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.29 (dd, J=8.8, 1.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H).

[2963]

MS (ESI) 218.2 (M+H).

[2964]

단계 B. 중간체 350B. 메틸 2-클로로-4-메톡시퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[2965]

[2966] 표제 화합물을 중간체 349C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 350A를 대체하여 제조하였다: (47 mg, 0.19 mmol, 24% 수율, 백색 고체).

[2967]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

[2968]

MS (ESI) 252.1 (M+H).

[2969]

단계 C. 실시예 350

[2970]

표제 화합물을 실시예 104의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 350B의 반응에 의해 제조하였다:

[2971]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.26 (ddd, J=13.2, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.67-1.49 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.07 (br d, J=3.3 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 890.

[2972]

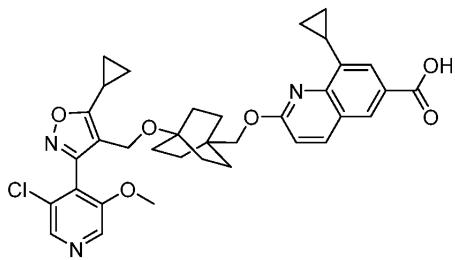
MS (ESI) 620.4 (M+H).

[2973]

실시예 351

[2974]

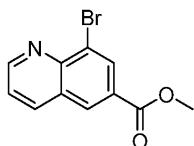
2-((4-((3-(3-클로로-5-메톡시피리딘-4-일)-5-시클로프로필이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-8-시클로프로필퀴놀린-6-카르복실산



(351)

[2975]

단계 A. 중간체 351A. 메틸 8-브로모퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[2977]

TFA (1 mL) 및 0.3 mL 진한 H₂SO₄ 중 퀴놀린-6-카르복실산 (350 mg, 2.0 mmol)의 교반 혼탁액에 NBS (530 mg, 3.0 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 회색하였다. 유기 층을 1 M NaOH (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 MeOH (5 mL) 및 0.5 mL 진한 H₂SO₄ 중에 용해시켰다. 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 회색하였다. 유기 층을 1 M NaOH (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (170 mg, 0.64 mmol, 32% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[2979]

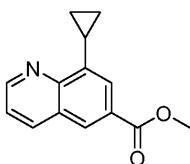
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.98 (dd, J=4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.1, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

[2980]

MS (ESI) 268.0 (M+H).

[2981]

단계 B. 중간체 351B. 메틸 8-시클로프로필퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[2982]

표제 화합물을 중간체 324B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 351A를 대체하여 제조하였다: (45 mg, 0.35 mmol, 80% 수율, 투명한 액체).

[2984]

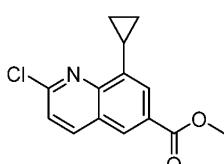
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (dd, J=4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (tt, J=8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.29-1.18 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 2H).

[2985]

MS (ESI) 228.2 (M+H).

[2986]

단계 C. 중간체 351C. 메틸 2-클로로-8-시클로프로필퀴놀린-6-카르복실레이트의 제조



[2987]

표제 화합물을 중간체 349C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 351B를 대체하여 제조하

였다: (13 mg, 0.050 mmol, 30% 수율, 투명한 액체).

[2989] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.35 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.19 (tt, $J=8.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.30–1.17 (m, 2H), 1.00–0.88 (m, 2H).

[2990] MS (ESI) 262.1 ($M+H$).

[2991] 단계 D. 실시예 351

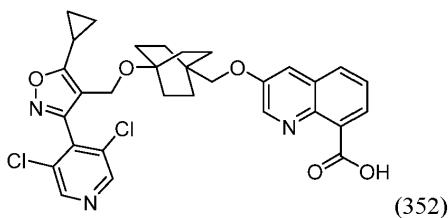
[2992] 표제 화합물을 실시예 104의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 351C의 반응에 의해 제조하였다:

[2993] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.03 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.56 (br d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.38 (br s, 6H), 1.20–1.00 (m, 6H), 0.82 (br d, $J=3.4$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 23.

[2994] MS (ESI) 630.3 ($M+H$).

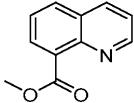
[2995] 실시예 352

[2996] 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-8-카르복실산



[2997]

[2998] 단계 A. 중간체 352A. 메틸 퀴놀린-8-카르복실레이트의 제조



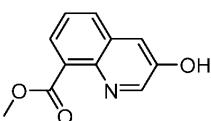
[2999]

[3000] MeOH (4 mL) 중 퀴놀린-8-카르복실산 (140 mg, 0.78 mmol)의 교반 용액에 진한 H₂SO₄ (0.1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 회석하였다. 유기 층을 1 M HCl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100%; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (110 mg, 0.60 mmol, 77% 수율)을 담황색 액체로서 수득하였다.

[3001] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.07 (dd, $J=4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=7.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 1H), 7.47 (dd, $J=8.3, 4.1$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

[3002] MS (ESI) 188.2 ($M+H$).

[3003] 단계 B. 중간체 352B. 메틸 3-하드록시퀴놀린-8-카르복실레이트의 제조



[3004]

[3005] 빙초산 (1 mL) 중 중간체 352A (110 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 30% H₂O₂ (0.12 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성)으로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (30 mg, 0.15 mmol, 24% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3006] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.73 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.79–7.73 (m, 1H), 7.55 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

[3007] MS (ESI) 204.2 (M+H).

[3008] 단계 C. 실시예 352

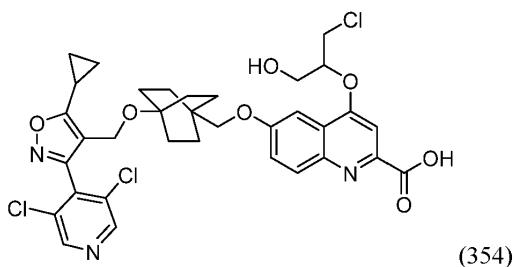
[3009] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 352B의 반응에 의해 제조하였다:

[3010] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 3H), 8.28 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 8.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.76 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.36–2.26 (m, 1H), 1.69–1.53 (m, 6H), 1.46–1.32 (m, 6H), 1.22–1.13 (m, 2H), 1.12–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 55.

[3011] MS (ESI) 594.3 (M+H).

[3012] 실시예 354

[3013] 4-((1-클로로-3-히드록시프로판-2-일)옥시)-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



[3014]

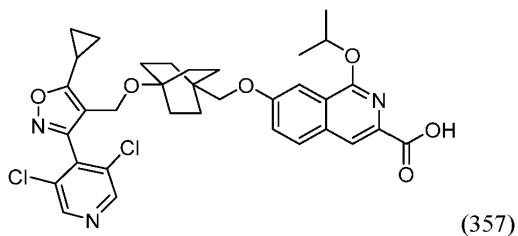
[3015] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 실시예 361 (20 mg, 0.029 mmol)의 교반 용액에 1 M HCl (수성) (0.10 mL, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 10-mM 아세트산암모늄 함유 물; 구배: 27% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 27–67% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C)에 의해 정제하였다. UV 신호에 의해 분획 수집을 개시하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물: (12 mg, 57% 수율)을 수득하였다.

[3016] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.02 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49–7.39 (m, 2H), 4.42–4.34 (m, 1H), 4.33–4.27 (m, 1H), 4.27–4.23 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90–3.81 (m, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 3.72 (br s, 2H), 2.35–2.25 (m, 1H), 1.56 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.36 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.22–1.13 (m, 2H), 1.11–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 200.

[3017] MS (ESI) 702.1 (M+H).

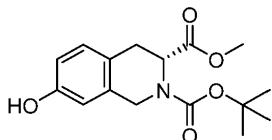
[3018] 실시예 357

[3019] 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-1-이소프로록시이소퀴놀린-3-카르복실산



[3020]

[3021] 단계 A. 중간체 357A. 2-(tert-부틸) 3-메틸 (R)-7-헵타드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트의 제조



[3022]

[3023] DCM (10 mL) 중 (R)-2-(tert-부톡시카르보닐)-7-헵타드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 (1.0 g, 3.4 mmol)의 교반 용액에 휘니그 염기 (1.2 mL, 6.8 mmol) 및 아이오도메탄 (3.4 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 65°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 포화 NH₄Cl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (1.5 g, 4.9 mmol, 143% 수율)을 암갈색 액체로서 수득하였다.

[3024]

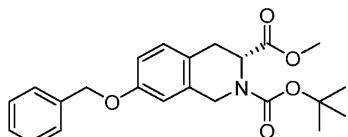
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.98–6.86 (m, 1H), 6.69–6.49 (m, 2H), 5.04 (br dd, J=5.9, 2.9 Hz, 1H), 4.63–4.50 (m, 1H), 4.37 (br t, J=16.4 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18 (qd, J=7.4, 3.3 Hz, 1H), 3.01 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

[3025]

MS (ESI) 308.2 (M+H).

[3026]

[3026] 단계 B. 중간체 357B. 2-(tert-부틸) 3-메틸 (R)-7-(벤질옥시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,3(1H)-디카르복실레이트의 제조



[3027]

[3028] DMF (15 mL) 중 중간체 357A (1.5 g, 4.9 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃ (1.0 g, 7.3 mmol) 및 벤질 브로마이드 (0.76 mL, 6.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, H₂O로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.88 g, 2.2 mmol, 45% 수율)을 담황색 액체로서 수득하였다.

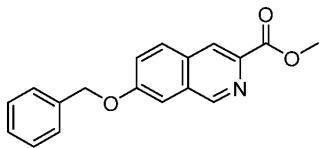
[3029]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49–7.38 (m, 4H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.88–6.73 (m, 2H), 5.21–5.11 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.76–4.63 (m, 1H), 4.57–4.43 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29–3.18 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 1.58 (s, 9H).

[3030]

MS (ESI) 398.2 (M+H).

[3031] 단계 C. 중간체 357C. 메틸 7-(벤질옥시)이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3032]

[3033] 0.4 M HCl (수성) (5.5 mL, 22 mmol) 중 중간체 357B (880 mg, 2.2 mmol)의 교반 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, 톨루엔 (5 mL) 중에 용해시켰다. 이 혼합물에 DDQ (1.0 g, 4.4 mmol)를 첨가하고, 반응물을 환류 하에 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, H₂O로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 25분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (230 mg, 0.78 mmol, 35% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[3034]

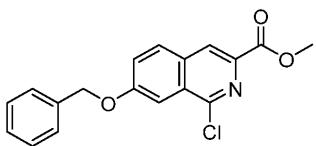
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.23 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.47-7.37 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).

[3035]

MS (ESI) 294.1 (M+H).

[3036]

단계 D. 중간체 357D. 메틸 7-(벤질옥시)-1-클로로이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3037]

[3038] 표제 화합물을 중간체 349C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 357C를 대체하여 제조하였다: (74 mg, 0.23 mmol, 58% 수율, 백색 고체).

[3039]

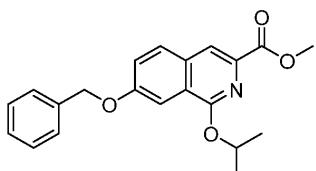
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.93 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.49-7.36 (m, 3H), 5.29 (s, 2H), 4.05 (s, 3H).

[3040]

MS (ESI) 328.1 (M+H).

[3041]

단계 E. 중간체 357E. 메틸 7-(벤질옥시)-1-이소프로록시이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3042]

[3043] 단계 1: 2-프로판올 (1.9 mL) 중 중간체 357D (62 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 소듐 이소프로록시드 (62 mg, 0.76 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 90°C에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 1 M HCl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 산 (110 mg)을 수득하였다.

[3044]

MS (ESI) 338.2 (M+H).

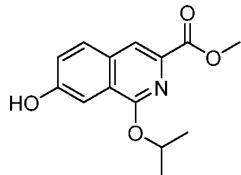
[3045]

[3045] 단계 2: 아세톤 (5 mL) 중에 용해된 상기 단계 1의 생성물의 용액에 K₂CO₃ (53 mg, 0.38 mmol) 및 아이오도메탄 (40 mg, 0.285 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 교반하였다. 5시간 후, 반응물을 냉각시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (20 mg, 0.057 mmol, 30% 수율)을 담황색 액체로서 수득하였다.

[3046] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.10 (s, 1H), 7.80 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.49–7.42 (m, 3H), 7.42–7.35 (m, 1H), 5.75 (spt, $J=6.2$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.50 (d, $J=6.3$ Hz, 6H).

[3047] MS (ESI) 352.2 ($M+H$).

[3048] 단계 F. 중간체 357F. 메틸 7-히드록시-1-이소프로파시이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3049]

[3050] 표제 화합물을 중간체 324C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 357E를 대체하여 제조하였다: (12 mg, 0.046 mmol, 81% 수율, 백색 고체).

[3051] ^1H NMR (500 MHz, 아세톤-d₆) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.67 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 5.72 (spt, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.57 (d, $J=6.3$ Hz, 6H).

[3052] MS (ESI) 262.2 ($M+H$).

[3053] 단계 G. 실시예 357

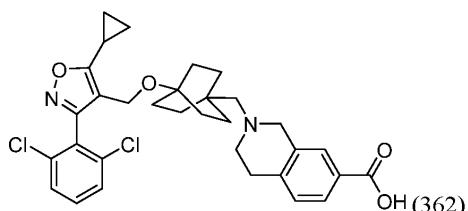
[3054] 표제 화합물을 실시예 276 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 276A 및 중간체 352B의 반응에 의해 제조하였다:

[3055] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.43 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.63 (quin, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.35–2.26 (m, 1H), 1.63–1.51 (m, 6H), 1.40 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.38–1.32 (m, 6H), 1.20–1.12 (m, 2H), 1.11–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 13.

[3056] MS (ESI) 652.3 ($M+H$).

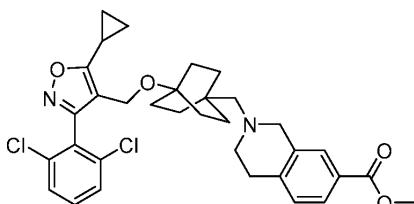
[3057] 실시예 362

[3058] 2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-카르복실산



[3059]

[3060] 단계 A. 중간체 362A. 메틸 2-((4-((5-시클로프로필-3-(2,6-디클로로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-카르복실레이트의 제조



[3061]

[3062] DCE (1 mL) 중 중간체 121A (15 mg, 0.036 mmol)의 용액에 메틸 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-카르복실레

이트, HCl (24 mg, 0.11 mmol), 빙초산 (2 방울) 및 3 Å 분자체 (100 mg), 이어서 소듐 트리아세톡시보로히드 라이드 (45 mg, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 포화 NH₄Cl (수성)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 (15 mg, 0.025 mmol, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3063] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.77 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.94-2.83 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.34 (t, J=7.6 Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.54-1.36 (m, 12H), 1.25-1.16 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 2H).

[3064] MS (ESI) 595.3 (M+H).

[3065] 단계 B. 실시예 362

[3066] 표제 화합물을 실시예 104 (단계 C) 의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 362A를 사용하여 제조하였다:

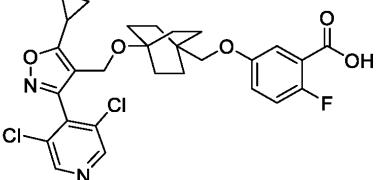
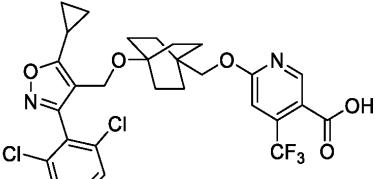
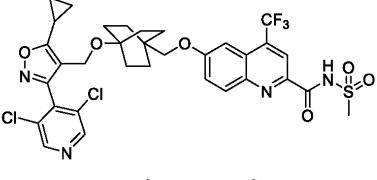
[3067] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.18 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.79 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.38 (br d, J=8.5 Hz, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 170.

[3068] MS (ESI) 581.3 (M+H).

[3069] 하기 (표 6의) 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[3070]

표 6

Ex. No.	구조 & 명칭	^1H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
277	 <p>5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-2-플루오로벤조산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> =5.5, 3.2 Hz, 1H), 7.16-7.08 (m, 1H), 7.08-7.00 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 47. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276
283	 <p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)나코틴산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 15. MS (ESI) 612 (M+H).	Ex. 104
286	 <p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-N-(메틸술포닐)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복스아미드</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.20 (br d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 19. MS (ESI) 739 (M+H).	Ex. 3

[3071]

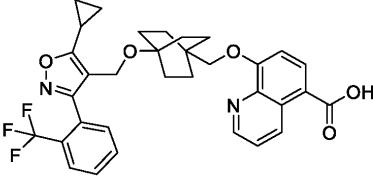
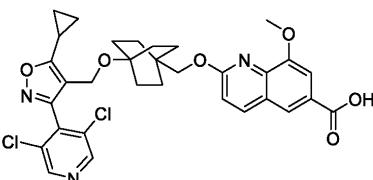
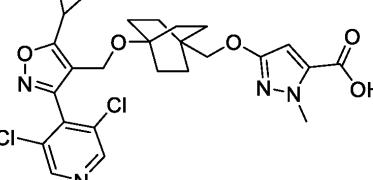
287	<p>7-((4-((5-氯-2-氯吡啶-4-基)甲基)丙基)丙基)-3-(3,5-二氯-4-羟基-2-丙基-2H-1,2-二恶唑-5-基)-2-丙基-2H-1,2-二恶唑-5-羧酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.44 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 96. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 276
288	<p>6-((4-((5-((2,2,2-三氟乙酰基)丙基)丙基)丙基)丙基)-3-(3,5-二氟-4-羟基-2-丙基-2H-1,2-二恶唑-5-基)-2-丙基-2H-1,2-二恶唑-5-羧酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.39-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.92-3.64 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 250. MS (ESI) 661 (M+H).	Ex. 276
289	<p>6-((4-((5-((2,2,2-三氟乙酰基)丙基)丙基)丙基)丙基)-3-(3,5-二甲氧基-4-羟基-2-丙基-2H-1,2-二恶唑-5-基)-2-丙基-2H-1,2-二恶唑-5-羧酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.02-7.95 (m, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.54 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (br d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.30-2.19 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 150. MS (ESI) 623 (M+H)	Ex. 276

290		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.90-7.84 (m, 1H), 7.76 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.50 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.05-0.97 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 260. MS (ESI) 560 (M+H).	Ex. 276
295		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 9H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 230. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 278 & 279
296		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.87 (br d, J=8.6 Hz, 2H), 7.78 (br d, J=7.4 Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.50 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (br s, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.42-1.26 (m, 6H), 1.23-1.11 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 62. MS (ESI) 593 (M+H).	Ex. 276

[3073]

297	<p>5-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-3-에톡시피콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.75 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.54 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.07(s, 1H), 4.17-4.05 (m, 5H), 3.69 (br s, 2H), 2.29-2.19 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 6H), 1.425-1.36 (m, 6H), 1.30 (br t, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 543. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 278 & 279
299	<p>5-((4-((5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메틸)페닐)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-3-에톡시피콜린아미드</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.53 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.09 (br s, 4H), 3.67 (br s, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 6H), 1.31 (br t, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 1.14-0.90 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2300. MS (ESI) 586 (M+H).	Ex. 278 & 279
302	<p>8-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)퀴놀린-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45-9.34 (m, 1H), 8.93 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> =8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.17 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 54. MS (ESI) 594 (M+H).	Ex. 276

[3074]

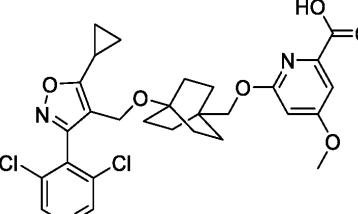
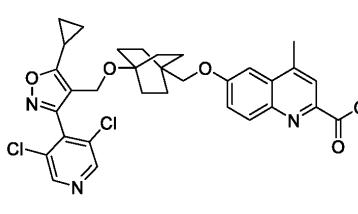
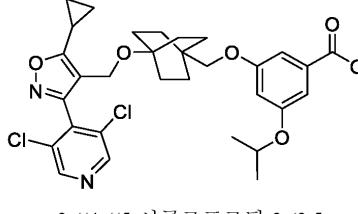
305	 <p>8-((4-((5-((2R,3S)-dicyclohexyl-2-methoxyethyl)oxo)cyclopentyl)methyl)phenyl)imidazo[2,1-b]thiophene-2-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.89 (br d, <i>J</i> =3.5 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> =8.8, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (br d, <i>J</i> =7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 6H), 1.53-1.41 (m, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.07-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 104. MS (ESI) 593 (M+H).	Ex. 276
310	 <p>2-((4-((5-((2R,3S)-dicyclohexyl-2-methoxyethyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-3-chloropyridin-4-yl)imidazo[2,1-b]thiophene-2-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.31 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.41-1.29 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 62. MS (ESI) 625 (M+H).	Ex. 276
315	 <p>3-((4-((5-((2R,3S)-dicyclohexyl-2-methoxyethyl)oxo)cyclopentyl)methyl)-3-chloropyridin-4-yl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.38-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 340. MS (ESI) 547 (M+H).	Ex. 276

316	 3-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.30 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 6H), 1.37-1.28 (m, 6H), 1.23 (t, <i>J</i> =7.0 Hz, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 64. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276
317	 2-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.38-1.26 (m, 6H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 210. MS (ESI) 618 (M+H)	Ex. 104
318	 2-	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 6H), 1.36-1.25 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 180. MS (ESI) 564 (M+H).	Ex. 104

[3076]

319	<p>5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)페놀린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.97 (br d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.27 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 270. MS (ESI) 543.9 (M+H).	Ex. 276
320	<p>4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-3-(트리플루오로메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.13 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (br d, <i>J</i> =8.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.8 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 410. MS (ESI) 611.0 (M+H).	Ex. 276
322	<p>3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-메틸벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (br s, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 3.17 (br s, 3H), 2.40-2.18 (m, 1H), 1.49 (br s, 6H), 1.33 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 7. MS (ESI) 557.2 (M+H).	Ex. 321

[3077]

323	 <p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메톡시피콜린산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.15 (s, 1H), 6.54-6.43 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.56 (m, 3H), 2.39-2.20 (m, 1H), 1.49 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.32 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 74. MS (ESI) 574.2 (M+H).	Ex. 104
325	 <p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-메틸퀴놀린-2-카르복실산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.03 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.43 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.66 (br s, 3H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.57 (br d, J=7.7 Hz, 6H), 1.38 (br d, J=6.6 Hz, 6H), 1.15 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 52. MS (ESI) 608.4 (M+H).	Ex. 276
326	 <p>3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-օ 소프로포시벤조산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.60 (dt, J=12.0, 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 17. MS (ESI) 601.2 (M+H).	Ex. 276

[3078]

330	<p>6-((4-((5-((4-chloropyridin-3-yl)methyl)phenyl)oxy)cyclopropyl)methoxy)-2-(dimethylamino)-3-hydroxy-4-methyl-5-oxo-1,2-dihydroimidazo[1,2-b]pyridine-3-chloride</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.48 (br d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 7.37 (br s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.21 (br s, 6H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.57 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.16 (br dd, <i>J</i> =7.5, 2.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 637.1 (M+H).	Ex. 276
333	<p>5-((4-((5-((4-chloropyridin-3-yl)methyl)phenyl)oxy)cyclopropyl)methoxy)-2-amino-4-methyl-3-oxo-1,2-dihydroimidazo[1,2-b]pyridine-3-chloride</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.33-2.18 (m, 1H), 1.51 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 540. MS (ESI) 558.0 (M+H).	Ex. 278 & 279
336	<p>5-((4-((5-((4-chloropyridin-3-yl)methyl)phenyl)oxy)cyclopropyl)methoxy)-2-hydroxy-3-hydroxy-4-methyl-1,2-dihydroimidazo[1,2-b]pyridine-3-chloride</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.82 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.77-3.62 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.52 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.8 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 617.9 (M+H).	Ex. 278 & 279

[3079]

337	<p>5-((4-((5-<i>Cl</i>-2-<i>M</i>-2-<i>P</i>-1,3-<i>D</i>₂-2-<i>O</i>)<i>M</i>-3-<i>I</i>)<i>I</i>-<i>S</i>-3-<i>I</i>)<i>I</i>-<i>M</i>-[2.2.2]-<i>O</i>-3-<i>I</i>-<i>M</i>-<i>P</i>-<i>M</i>-<i>C</i></p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (br d, <i>J</i> =6.5 Hz, 2H), 3.41 (br s, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.24 (br d, <i>J</i> =7.2 Hz, 6H), 1.08 (br s, 6H), 0.99-0.85 (m, 3H), 0.79 (br s, 2H), 0.28 (br d, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 0.07 (br d, <i>J</i> =4.0 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 27. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Ex. 278 & 279
339	<p>3-<i>S</i>-<i>M</i>-<i>P</i>-5-((4-((5-<i>Cl</i>-2-<i>M</i>-2-<i>P</i>-1,3-<i>D</i>₂-2-<i>O</i>)<i>M</i>-3-<i>I</i>)<i>I</i>-<i>S</i>-3-<i>I</i>)<i>I</i>-<i>M</i>-[2.2.2]-<i>O</i>-3-<i>I</i>-<i>M</i>-<i>P</i>-<i>M</i>-<i>C</i></p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 6.81 (br s, 1H), 4.79 (quin, <i>J</i> =6.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.41 (br d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.52 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.35 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 28. MS (ESI) 614.1 (M+H).	Ex. 278 & 279
340	<p>3-<i>S</i>-<i>M</i>-<i>P</i>-5-((4-((5-<i>Cl</i>-2-<i>M</i>-2-<i>P</i>-1,3-<i>D</i>₂-2-<i>O</i>)<i>M</i>-3-<i>I</i>)<i>I</i>-<i>S</i>-3-<i>I</i>)<i>I</i>-<i>M</i>-[2.2.2]-<i>O</i>-3-<i>I</i>-<i>M</i>-<i>P</i>-<i>M</i>-<i>C</i></p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.85 (br s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (dt, <i>J</i> =5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 6H), 1.46-1.32 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.86-0.74 (m, 2H), 0.68 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 46. MS (ESI) 600.2 (M+H).	Ex. 278 & 279

[3080]

341	<p>2-((4-((4-((5-<i>isopropyl</i>)<i>propyl</i>)<i>phenyl</i>)<i>oxy</i>)<i>butyl</i>)<i>acetic acid</i></p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 6.75 (s, 4H), 4.54 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.48 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.42 (br d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.34 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 587.2 (M+H).	Ex. 276
342	<p>2-((4-((4-((5-<i>isopropyl</i>)<i>propyl</i>)<i>phenyl</i>)<i>oxy</i>)<i>butyl</i>)<i>phenoxy</i></p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.32 (br d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.52 (br s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 33. MS (ESI) 624.2 (M+H).	Ex. 104
343	<p>2-((4-((4-((5-<i>isopropyl</i>)<i>propyl</i>)<i>phenyl</i>)<i>oxy</i>)<i>butyl</i>)<i>phenoxy</i></p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (br d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.02 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.71 (br t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.11 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.56 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 75. MS (ESI) 594.0 (M+H).	Ex. 104

[3081]

[3082]

347	<p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-에틸퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.15-8.00 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.34 (br s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.10 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 2.38-2.23 (m, 1H), 1.57 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.43-1.27 (m, 9H), 1.16 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 24. MS (ESI) 622.3 (M+H).	Ex. 276
353	<p>4-(시클로부틸메톡시)-6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.34 (br s, 1H), 4.30 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.14 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 1.92 (br s, 4H), 1.54 (br s, 6H), 1.33 (br s, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 11. MS (ESI) 678.4 (M+H).	Ex. 276
355	<p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-이소부톡시퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.07 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20 (dt, J=13.2, 6.7 Hz, 1H), 1.54 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.34 (br d, J=7.3 Hz, 6H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H), 1.06 (br d, J=6.7 Hz, 6H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 666.1 (M+H).	Ex. 276

[3083]

356	<p>4-(3-클로로-2-(하드록시메틸)프로포필)-6-((4-((5-시클로로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 메톡시)퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.02 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.39 (br d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.00-3.84 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.69-3.62 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.55 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.22-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 110. MS (ESI) 716.2 (M+H).	Ex. 354
358	<p>4-((4-((5-시클로로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.50 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.39-1.28 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 52. MS (ESI) 573.1 (M+H).	Ex. 276
360	<p>6-((4-((5-시클로로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(옥세탄-3-일메톡시)퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (br s, 2H), 8.04 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (br d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.38 (br d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.20 (dt, <i>J</i> =11.6, 5.9 Hz, 1H), 1.58 (br d, <i>J</i> =3.4 Hz, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 140. MS (ESI) 680.1 (M+H).	Ex. 276

[3084]

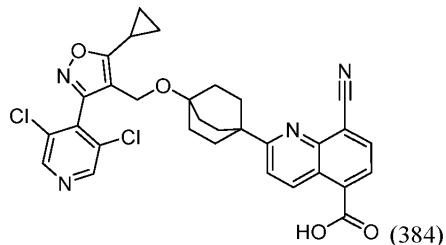
361	<p>6-((4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)phenoxy)phenoxy)phenoxy)hexanoic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.00 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.63 (quin, <i>J</i> =5.1 Hz, 1H), 5.06 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 4.73 (dd, <i>J</i> =7.3, 4.6 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.56 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 6H), 1.45-1.30 (m, 6H), 1.23-1.12 (m, 2H), 1.12-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 71. MS (ESI) 666.3 (M+H).	Ex. 276
-----	---	--	---------

[3085]

실시예 384

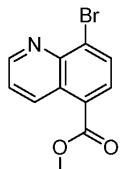
[3087]

8-시아노-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(옥세탄-3-일옥시)퀴놀린-2-카르복실산



[3088]

단계 A. 중간체 384A. 메틸 8-브로모퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3090]

75% H₂SO₄ (수성) (40 mL) 중 3-아미노-4-브로모벤조산 (3.6 g, 17 mmol), 글리세롤 (2.4 mL, 33 mmol), 및 3-나트로벤젠술폰산 나트륨 염 (11 g, 50 mmol)의 용액을 100°C에서 2시간 동안 교반하고, 140°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MeOH (40 mL)를 첨가하였다. 반응물을 60°C에서 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수에 봇고, 12 M NH₄OH (수성)를 사용하여 염기성화시켰다. EtOAc를 첨가하고, 용액을 여과하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (120 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 30분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 80 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.8 g, 14 mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3092]

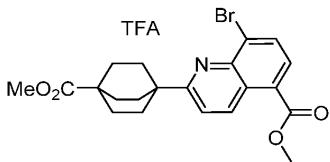
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.48-9.35 (m, 1H), 9.10 (dd, *J*=3.9, 1.7 Hz, 1H), 8.17-8.05 (m, 2H), 7.60 (dd, *J*=8.8, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

[3093]

MS (ESI) 265.8, 267.8 (M+H).

[3094]

단계	B.	중간체	384B.
		메틸 8-브로모-2-(4-(메톡시카르보닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트, TFA의 제조	



[3095]

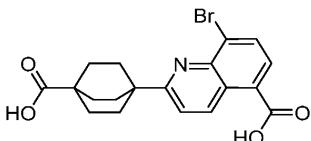
[3096] 75°C에서 10% H₂SO₄ (수성) (27 mL) 중 중간체 384A (1.8 g, 6.6 mmol), 질산은 (0.84 g, 4.9 mmol), 및 4-(메톡시)카르보닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산 (2.1 g, 9.9 mmol)의 용액에 물 (30 mL) 중 과황산암모늄 (2.3 g, 9.9 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음에 끊고, 12 M NH₄OH (수성)를 사용하여 염기성화시켰다. 용액을 EtOAc (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 악시아 5u C18 21.2 x 100 mm; 이동상 B: 90:10 MeOH:0.1%TFA 함유 H₂O; 이동상 A = 10:90 MeOH:0.1% TFA 함유 H₂O; 구배: 10분에 걸쳐 40 → 100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분)로 정제하여 표제 화합물 (1.7 g, 3.9 mmol, 59% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3097]

MS (ESI) 432.0, 434.0 (M+H).

[3098]

단계 C. 중간체 384C. 8-브로모-2-(4-카르복시비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산의 제조



[3099]

[3100] THF (14 mL) 및 MeOH (14 mL) 중 중간체 384B (0.78 g, 1.4 mmol)의 용액에 1 M NaOH (수성) (8.5 mL, 8.5 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 농축시키고, 1 M HCl (수성)로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.34 g, 0.83 mmol, 59% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3101]

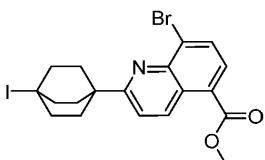
¹H NMR (500 MHz, THF) δ 7.59 (d, J=9.1 Hz, 1H), 6.30–6.25 (m, 1H), 6.24–6.20 (m, 1H), 5.82 (d, J=9.1 Hz, 1H), 0.30–0.21 (m, 6H), 0.16–0.06 (m, 6H).

[3102]

MS (ESI) 403.9, 405.9 (M+H).

[3103]

단계 D. 중간체 384D. 메틸 8-브로모-2-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3104]

[3105] 클로로벤젠 (42 mL) 중 중간체 384C (0.34 g, 0.83 mmol), 아이오도벤젠 디아세테이트 (0.35 g, 1.1 mmol), 및 아이오딘 (0.53 g, 2.1 mmol)의 용액을 85°C에서 교반하고, 청색 LED로 조사하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 조 물질을 DMF (9 mL) 중에 용해시키고, 이어서 K₂CO₃ (0.35 g, 2.5 mmol) 및 아이오도메탄 (0.10 mL, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 유기 층을 물 (5x), 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 80 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.24 g, 0.48 mmol, 58% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

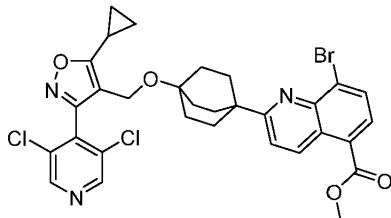
[3106]

MS (ESI) 499.9, 501.9 (M+H).

[3107]

단계	E.	중간체	384E.	메틸 8-브로모-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-
----	----	-----	-------	---

일) 퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3108]

DCE (0.47 mL) 중 (5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메탄올 (0.10 g, 0.36 mmol) 및 중간체 384D (0.12 g, 0.24 mmol)의 용액에 은 트리플루오로메탄술포네이트 (0.12 g, 0.47 mmol), 이어서 2,6-디-tert-부틸페리딘 (0.21 mL, 0.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 압력 바이알에서 100°C로 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 조 생성물을 역상 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g C-18 역상 실리카 젤 카트리지; A = 0.1% TFA 함유 물, B = 0.1%TFA 함유 MeOH; 15분 구배; 20% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.061 g, 0.092 mmol, 39% 수율)을 무색 유리로서 수득하였다.

[3109]

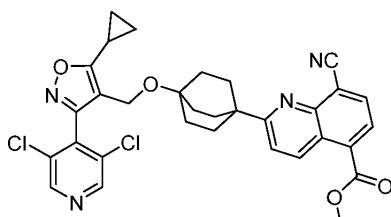
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.23 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (br s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.53 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.21-2.01 (m, 7H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.19-1.09 (m, 2H).

[3110]

MS (ESI) 656.0, 658.0 (M+H).

[3111]

단계 F. 중간체 384F. 메틸 8-시아노-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3112]

메틸 중간체 384E (0.015 g, 0.023 mmol), Xantphos (2.6 mg, 4.6 μmol), Pd₂(dba)₃ (4.2 mg, 4.6 μmol), 및 시안화아연 (5.4 mg, 0.046 mmol)을 함유하는 압력 바이알을 질소 (3x)로 페징하고, 무수 DMF (0.23 mL)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개로 막고, 혼합물을 90°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 (3x)로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[3113]

단계 G. 실시예 384

[3114]

표제 화합물을 실시예 130 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 384F를 대체하여 제조하였다:

[3115]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.35 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.17 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 6H), 1.55-1.42 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 820.

[3116]

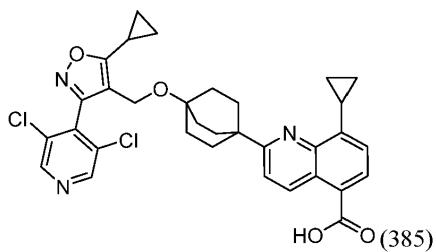
MS (ESI) 589.1 (M+H).

[3117]

실시예 385

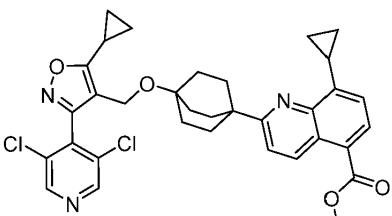
[3118]

8-시클로프로필-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)퀴놀린-5-카르복실산



[3121]

[3122] 단계 A. 중간체 385A. 메틸 8-시클로프로필-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3123]

[3124] 압력 바이알에 시클로프로필보론산 (2.9 mg, 0.034 mmol), 중간체 384E (0.015 g, 0.023 mmol), K₃PO₄ (0.015 g, 0.068 mmol), 및 Pd(Ph₃P)₄ (1.3 mg, 1.1 μmol)를 첨가하였다. 바이알을 질소 (3x)로 퍼징하고, 이어서 톨루엔 (0.28 mL) 및 탈기수 (0.028 mL)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개로 막고, 혼합물을 90°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 추가로 정제 없이 사용하였다.

[3125] 단계 B. 실시예 385

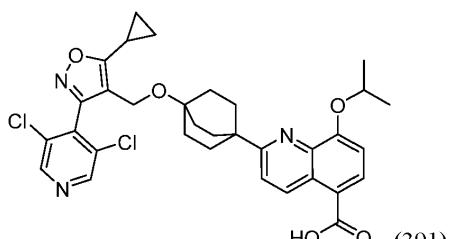
[3126] 표제 화합물을 실시예 130 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 385A를 대체하여 제조하였다:

[3127] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54–9.04 (m, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.25–7.86 (m, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.48 (br s, 1H), 2.33 (br s, 1H), 1.99 (br s, 6H), 1.48 (br s, 6H), 1.17 (br d, J=4.6 Hz, 4H), 1.10 (br d, J=2.7 Hz, 2H), 0.91 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 13.

[3128] MS (ESI) 604.3 (M+H).

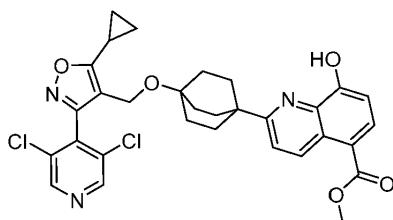
[3129] 실시예 391

[3130] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-이소프로포록시퀴놀린-5-카르복실산



[3131]

[3132] 단계 A. 중간체 391A. 메틸 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-하드록시퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3133]

[3134] 단계 1: 암력 바이알에 중간체 384E (0.056 g, 0.085 mmol), 비스(페나콜레이토)디보론 (0.043 g, 0.17 mmol), 아세트산칼륨 (0.033 g, 0.34 mmol), 및 Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ 부가물 (3.5 mg, 4.3 μmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소 (3x)로 페징하였다. DMF (0.6 mL)를 첨가하고, 바이알을 마개로 막고, 반응물을 95°C에서 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 보로네이트 에스테르 생성물을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[3135] 단계 2

[3136] EtOAc (2 mL) 중 상기 단계 1의 생성물 (0.060 g, 0.085 mmol)의 용액에 30% 과산화수소 (수성) (0.087 mL, 0.85 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 아황산나트륨 용액 (수성)으로 켄칭하였다. 생성물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.032 g, 0.053 mmol, 63% 수율)을 무색 유리로서 수득하였다.

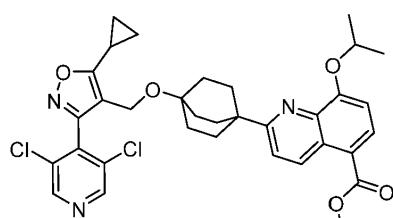
[3137]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.37 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.17–2.11 (m, 1H), 2.11–2.05 (m, 6H), 1.69–1.56 (m, 6H), 1.29–1.25 (m, 2H), 1.18–1.10 (m, 2H).

[3138] MS (ESI) 594.1 (M+H).

[3139]

단계 B. 중간체 391B. 메틸 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-이소프로포록시퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3140]

[3141] 아세토니트릴 (0.27 mL) 중 중간체 391A (0.016 g, 0.027 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (0.011 g, 0.081 mmol) 및 2-아이오도프로판 (8.1 μL, 0.081 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축하고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[3142] MS (ESI) 636.2 (M+H).

[3143] 단계 C. 실시예 391

[3144]

표제 화합물을 실시예 130 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 391B를 대체하여 제조하였다:

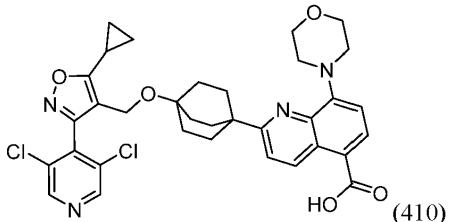
[3145]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.16 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.21 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.93 (dt, J=11.9, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.36–2.28 (m, 1H), 2.03–1.89 (m, 6H), 1.54–1.42 (m, 6H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.21–1.14 (m, 2H), 1.12–1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 14.

[3146] MS (ESI) 622.2 ($M+H$).

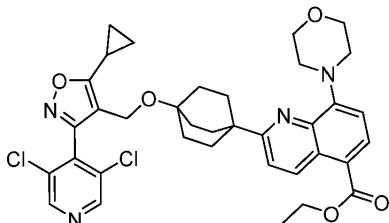
[3147] 실시예 410

[3148] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-모르 폴리노퀴놀린-5-카르복실산



[3149]

[3150] 단계 A. 중간체 410A. 에틸 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-모르폴리노퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3151]

[3152] 암력 바이알에 중간체 384E (0.020 g, 0.030 mmol), 탄산세슘 (0.019 g, 0.060 mmol), 및 2 세대 RuPhos 전축 매 (1.2 mg, 1.5 μ mol)를 첨가하였다. 바이알을 질소 (3x)로 퍼징하고, 1,4-디옥산 (0.30 mL) 및 모르폴린 (0.013 mL, 0.15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$) 시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조물질을 추가 정제 없이 사용하였다.

[3153] MS (ESI) 677.4 ($M+H$).

[3154] 단계 B. 실시예 410

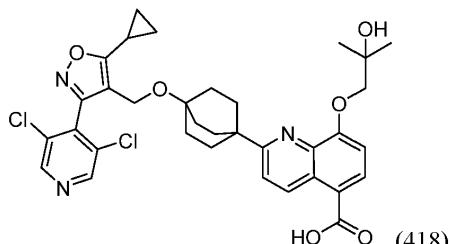
[3155] 표제 화합물을 실시예 130 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 410A를 대체하여 제조하였다:

[3156] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.30 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.11 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.62 (br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.07 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.86 (br s, 4H), 3.63-3.40 (m, 2H), 2.56 (s, 2H), 2.37-2.24 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 36.

[3157] MS (ESI) 649.1 ($M+H$).

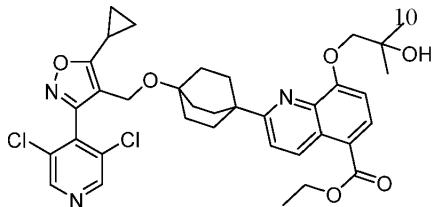
[3158] 실시예 418

[3159] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(2-하드록시-2-메틸프로포록시)퀴놀린-5-카르복실산



[3160]

[3161] 단계 A. 중간체 418A. 에틸 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(2-히드록시-2-메틸프로포록시)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3162]

[3163] 아세토니트릴 (0.5 mL) 및 물 (0.033 mL) 중 에틸 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(2-히드록시-2-메틸프로포록시)퀴놀린-5-카르복실레이트 (21 mg, 0.035 mmol) 및 K_2CO_3 (19 mg, 0.14 mmol)의 용액에 2,2-디메틸옥시란 (9.2 μ L, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C (마이크로웨이브)에서 35분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 압력 바이알로 옮기고, DMF (0.35 mL)를 첨가하고, 이어서 추가의 2,2-디메틸옥시란 (9.2 μ L, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C (통상적 인 가열)에서 18시간 동안 교반하였다. 추가의 2,2-디메틸옥시란 (62 μ L, 0.70 mmol)을 첨가하고, 반응물을 80°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[3164] MS (ESI) 680.4 ($M+H$).

[3165] 단계 B. 실시예 418

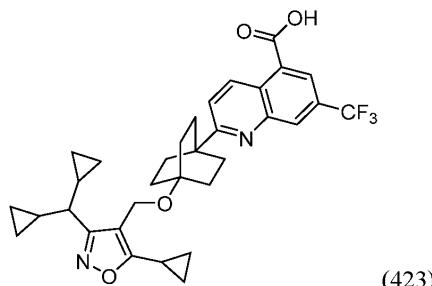
[3166] 표제 화합물을 실시예 130 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 418A를 대체하여 제조하였다:

[3167] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.24 (br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.80 (br s, 2H), 8.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.08–1.95 (m, 6H), 1.59–1.42 (m, 6H), 1.33 (s, 6H), 1.21–1.14 (m, 2H), 1.13–1.04 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 120.

[3168] MS (ESI) 652.3 ($M+H$).

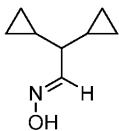
[3169] 실시예 423

[3170] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(디시클로프로필메틸)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-7-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-카르복실산



[3171]

[3172] 단계 A. 중간체 423A. (E)-2,2-디시클로프로필아세트알데히드 옥심의 제조



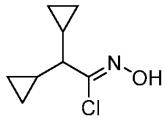
[3173]

[3174] 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.7 g, 24 mmol)를 페리딘 (8 mL) 중 2,2-디시클로프로필아세트알데히드 (2.0 g, 16 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시

켜 표제 화합물 (1.7 g, 12 mmol, 76% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3175] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 (dd, $J=1.7, 0.8$ Hz, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.01–0.93 (m, 2H), 0.32–0.11 (m, 4H), 0.09–0.13 (m, 4H)

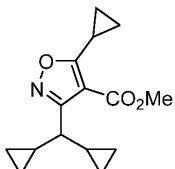
[3176] 단계 B. 중간체 423B. (Z)-2,2-디시클로프로필-N-히드록시아세트이미도일 클로라이드의 제조



[3177] [3178] DMF (16 mL) 중 중간체 423A (1.7 g, 12 mmol)의 용액에 NCS (2.0 g, 15 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 교반하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.5 g, 8.9 mmol, 73% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3179] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.46 (s, 1H), 0.93–0.80 (m, 2H), 0.76–0.60 (m, 1H), 0.43 (dddd, $J=9.1, 8.0, 5.8, 4.5$ Hz, 2H), 0.33–0.22 (m, 2H), 0.12 (dt, $J=5.6, 4.7$ Hz, 2H), 0.05–0.06 (m, 2H).

[3180] 단계 C. 중간체 423C. 메틸 5-시클로프로필-3-(디시클로프로필메틸) 이속사졸-4-카르복실레이트의 제조

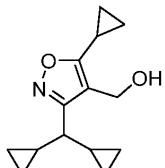


[3181] [3182] 메틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트 (0.75 g, 5.3 mmol)를 함유하는 25 mL 플라스크에 Et_3N (1.4 mL, 10 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 EtOH (3 mL) 중 중간체 423B의 용액을 5분의 시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.68 g, 2.6 mmol, 52% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3183] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.69 (s, 3H), 2.66–2.57 (m, 1H), 1.54 (dd, $J=2.6, 2.0$ Hz, 1H), 1.15–1.11 (m, 2H), 1.01–0.97 (m, 4H), 0.44–0.34 (m, 2H), 0.21 (br dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 2H), 0.12 (dd, $J=9.5, 4.6$ Hz, 2H), -0.01 (dd, $J=9.6, 4.3$ Hz, 2H).

[3184] MS (ESI) 262.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[3185] 단계 D. 중간체 423D. (5-시클로프로필-3-(디시클로프로필메틸) 이속사졸-4-일)메탄올의 제조



[3186] [3187] DCM (50 mL) 중 중간체 423C (1.2 g, 4.6 mmol)의 용액에 -78°C에서 DIBAL-H (13 mL, 13 mmol) (DCM 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 로렐 염 (수성)의 용액 (약 100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 4시간 후, 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카

겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 20 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.82 g, 3.5 mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3188] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 4.62 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.11–2.06 (m, 1H), 1.65 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 1.43 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 1.31–1.22 (m, 2H), 1.18 (dd, $J=4.8$, 2.1 Hz, 2H), 1.08 (dd, $J=8.3$, 2.5 Hz, 2H), 0.68–0.61 (m, 2H), 0.48–0.42 (m, 2H), 0.34 (dd, $J=9.5$, 4.8 Hz, 2H), 0.20 (dd, $J=9.5$, 4.8 Hz, 2H).

[3189] MS (ESI) 234.0 ($M+H$).

[3190] 단계 E. 실시예 423

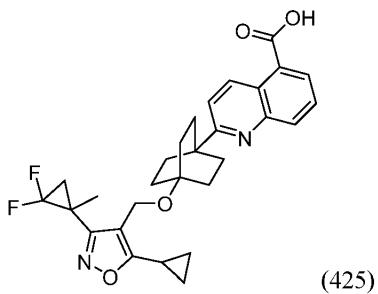
[3191] 표제 화합물을 실시예 384의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 423D 및 메틸 7-(트리플루오로메틸)퀴놀린-5-카르복실레이트를 대체하여 제조하였다:

[3192] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.18 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.13–2.08 (m, 1H), 2.04 (br d, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.76 (br s, 6H), 1.48–1.39 (m, 1H), 1.13 (br dd, $J=8.2$, 4.4 Hz, 2H), 1.02–0.96 (m, 2H), 0.90 (br d, $J=2.6$ Hz, 2H), 0.53–0.41 (m, 2H), 0.28–0.20 (m, 4H), 0.02 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 67.

[3193] MS (ESI) 581.4 ($M+H$)

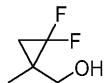
[3194] 실시예 425

[3195] 2-(4-((5-시클로프로필-3-(2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로필)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산



[3196]

[3197] 단계 A. 중간체 425A. (2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로필) 메탄올의 제조



[3198]

[3199] THF (8 mL) 중 LAH (0.17 g, 4.5 mmol)의 혼탁액에 THF (8 mL) 중 2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로판-1-카르복실산 (0.61 g, 4.5 mmol)의 용액을 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 4시간 후, 반응물을 물 (0.17 mL), 이어서 15% NaOH (수성) (0.17 mL)로 조심스럽게 켄칭하였다. 15분 동안 교반한 후, 고체 MgSO₄를 첨가하였다. 추가 15분 동안 교반한 후, 반응물을 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.53 g, 4.3 mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3200] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.72–3.68 (m, 1H), 3.62–3.57 (m, 1H), 1.91–1.82 (m, 1H), 1.31 (dd, $J=2.9$, 1.5 Hz, 3H), 1.24 (ddd, $J=13.8$, 7.6, 4.1 Hz, 1H), 1.07 (ddd, $J=12.1$, 7.8, 4.1 Hz, 1H).

[3201] 단계 B. 중간체 425B. 2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로판-1-카르보알데히드의 제조

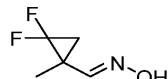


[3202]

[3203] PCC (0.64 g, 3.0 mmol)를 DCM (10 mL) 중 중간체 425A (0.33 g, 2.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 2시간 동안

교반한 후, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 필터 케이크를 DCM (10 mL)으로 세척하고, 생성된 여과물을 후속 단계에 추가의 후처리 또는 특징화 없이 사용하였다.

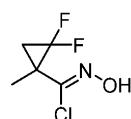
[3204] 단계 C. 중간체 425C. (E)-2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로판-1-카르브알데하يد 옥심의 제조



[3205] [3206] 피리딘 (2.6 mL, 32 mmol)을 DCM (20 mL) 중 중간체 425B (0.32 g, 2.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물에 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.28 g, 4.1 mmol)를 첨가하였다. 3.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 물로 회석하고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.29 g, 2.1 mmol, 79% 수율)을 녹색빛 반고체로서 수득하였다.

[3207] MS (ESI) 136.0 (M+H).

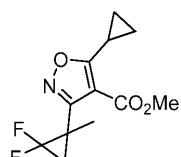
[3208] 단계 C. 중간체 425C. (Z)-2,2-디플루오로-N-히드록시-1-메틸시클로프로판-1-카르브이미도일 클로라이드의 제조



[3209] [3210] DMF (3 mL) 중 중간체 425B (0.29 g, 2.2 mmol)의 용액에 NCS (0.32 g, 2.4 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 40°C에서 교반하였다. 2.5시간 후, 혼합물을 물에 붓고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (150 mg, 0.885 mmol, 41% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3211] MS (ESI) 169.9 (M+H).

[3212] 단계 D. 중간체 425D. 메틸 5-시클로프로필-3-(2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로필)이속사졸-4-카르복실레이트의 제조

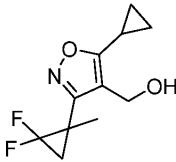


[3213] [3214] 메틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트 (140 mg, 0.97 mmol)를 함유하는 바이알에 Et₃N (250 μL, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 20분 후, EtOH (0.5 mL) 중 중간체 425C (150 mg, 0.89 mmol)의 용액을 첨가하였으며, 이때 투명한 용액이 혼탁액이 되었다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 EtOAc로 회석하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (150 mg, 0.58 mmol, 66% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3215] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.97–3.85 (m, 3H), 2.91–2.73 (m, 1H), 1.96 (ddd, J=13.0, 8.2, 4.3 Hz, 1H), 1.53 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.50–1.42 (m, 1H), 1.25–1.17 (m, 4H).

[3216] MS (ESI) 258.1 (M+H).

[3217] 단계 E. 중간체 425E. (5-시클로프로필-3-(2,2-디플루오로-1-메틸시클로프로필)이속사졸-4-일)메탄올의 제조



[3218]

[3219] DCM (6 mL) 중 중간체 425D (150 mg, 0.58 mmol)의 용액에 -78°C에서 DIBAL-H (1.6 mL, 1.6 mmol) (DCM 중 1 M 용액)를 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 로셀 염 (수성)의 용액 (약 5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 2시간 후, 유기 층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (4 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 4 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (90 mg, 0.39 mmol, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3220] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 4.60 (d, J=3.7 Hz, 2H), 2.15–1.99 (m, 3H), 1.56 (dd, J=3.0, 1.9 Hz, 3H), 1.47 (ddd, J=12.0, 8.0, 5.3 Hz, 1H), 1.14 (td, J=3.1, 1.3 Hz, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H).

[3221] MS (ESI) 230.1 (M+H).

[3222] 단계 F. 실시예 425

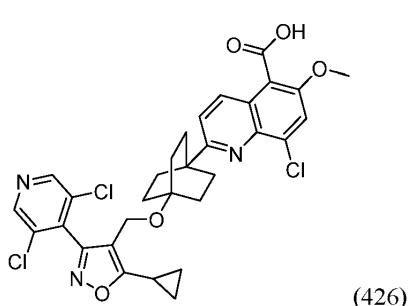
[3223] 표제 화합물을 실시예 384의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 425E 및 메틸 퀴놀린-5-카르복실레이트를 대체하여 제조하였다: (3.7 mg, 0.0070 mmol, 13% 수율).

[3224] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 8.11 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 7.80–7.58 (m, 2H), 4.45–4.24 (m, 2H), 2.23–2.05 (m, 7H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.88 (br d, J=8.9 Hz, 6H), 1.79–1.69 (m, 1H), 1.52 (br s, 3H), 1.09 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 0.99 (br d, J=7.0 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 3400.

[3225] MS (ESI) 509.3 (M+H).

[3226] 실시예 426

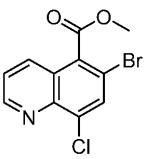
[3227] 8-클로로-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-메톡시퀴놀린-5-카르복실산



(426)

[3228]

[3229] 단계 A. 중간체 426A. 메틸 6-브로모-8-클로로퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3230]

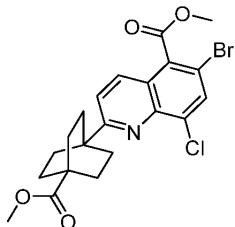
[3231] DMF (18 mL) 중 6-브로모-8-클로로퀴놀린-5-카르복실산 (2.6 g, 9.0 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (3.7 g, 27 mmol) 및 아이오도메탄 (6.7 mL, 14 mmol) (t-부틸 메틸 에테르 중 2 M 용액)을 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물로 회석하고, 수성 상을 EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고,

여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 걸 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (2.3 g, 7.5 mmol, 84% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3232] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.08 (dd, $J=4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.56 (dd, $J=8.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H).

[3233] MS (ESI) 301.9 ($\text{M}+\text{H}$).

[3234] 단계 B. 중간체 426B. 메틸 6-브로모-8-클로로-2-(4-(메톡시카르보닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



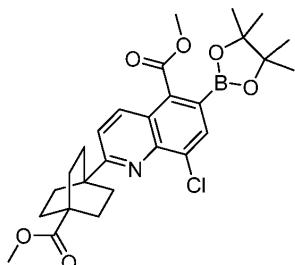
[3235]

[3236] 표제 화합물을 중간체 384B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 426A를 대체하여 제조하였다: (0.79 g, 1.7 mmol, 39% 수율).

[3237] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.06-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 6H), 2.01-1.93 (m, 6H).

[3238] MS (ESI) 468.1 ($\text{M}+\text{H}$).

[3239] 단계 C. 중간체 426C. 메틸 8-클로로-2-(4-(메톡시카르보닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조

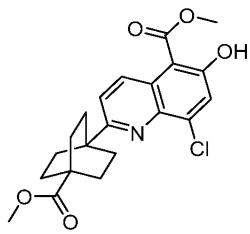


[3240]

[3241] 동근 바닥 플라스크에 중간체 426B (0.79 g, 1.7 mmol), 비스(페나콜레이토)디보론 (0.65 g, 2.5 mmol), 아세트산칼륨 (0.50 g, 5.1 mmol), 및 $\text{Pd}(\text{dpff})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 부가물 (0.062 g, 0.085 mmol)을 첨가하였다. 용기를 질소로 페징하고, 풀러싱하였다. 이 혼합물에 1,4-디옥산 (11 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 교반하였다. 16시간 후, 혼합물을 냉각시키고, EtOAc로 회석하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (약 1.2 g, 조 물질)을 갈색 발포체로서 수득하였다.

[3242] MS (ESI) 514.3 ($\text{M}+\text{H}$).

[3243] 단계 D. 중간체 426D. 메틸 8-클로로-6-히드록시-2-(4-(메톡시카르보닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3244]

[3245] EtOAc (34 mL) 중에 용해시킨 중간체 426C (0.87 g, 1.7 mmol)의 용액에 30% 과산화수소 (수성) (1.7 mL, 1.7 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 중아황산나트륨 (수성)으로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.68 g, 1.7 mmol, 100% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[3246]

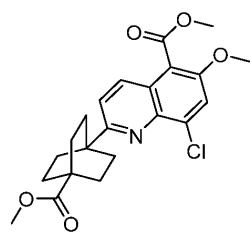
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.03-8.91 (m, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.08-2.03 (m, 6H), 2.00-1.95 (m, 6H).

[3247]

MS (ESI) 404.1 (M+H).

[3248]

단계 E. 중간체 426E. 메틸 8-클로로-6-메톡시-2-(4-(메톡시칼보닐)비シリル로[2.2.2]오كت-1-일)퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3249]

[3250] DMF (4 mL) 중 중간체 426D (250 mg, 0.62 mmol) 및 K₂CO₃ (260 mg, 1.9 mmol)의 용액에 아이오도메탄 (460 μL, 0.93 mmol) (t-부틸 메틸 에테르 중 2 M 용액)을 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = DCM, B = MeOH; 15분 구배; 100% A; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (200 mg, 0.48 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3251]

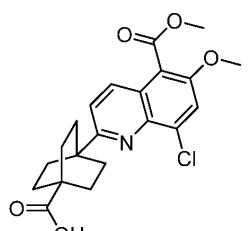
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 4.01 (d, J=1.3 Hz, 3H), 3.98-3.95 (m, 3H), 3.69 (d, J=1.3 Hz, 3H), 2.10-2.02 (m, 6H), 2.00-1.91 (m, 6H).

[3252]

MS (ESI) 418.2 (M+H).

[3253]

단계 F. 중간체 426F. 4-(8-클로로-6-메톡시-5-(메톡시칼보닐)퀴놀린-2-일)비シリル로[2.2.2]오كت-1-카르복실산의 제조



[3254]

[3255] THF (4 mL) 및 MeOH (1 mL) 중에 용해시킨 중간체 426E (200 mg, 0.48 mmol)의 용액에 2 M NaOH (수성) (2.4

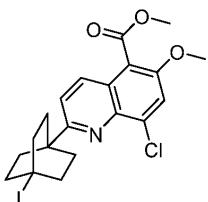
mL, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 18시간 동안 교반한 후, 휘발성 용매를 농축시켰다. 생성된 수성 상을 1 M HCl (수성) (pH ~3)을 사용하여 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (190 mg, 0.47 mmol, 98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3256] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.10–2.05 (m, 6H), 2.04–1.97 (m, 7H).

[3257] MS (ESI) 418.2 (M+H).

[3258] MS (ESI) 404.2 (M+H).

[3259] 단계 G. 중간체 426G. 메틸 8-클로로-2-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-메톡시퀴놀린-5-카르복실레이트의 제조



[3260]

[3261] 클로로벤젠 (23 mL) 중 중간체 426F (190 mg, 0.47 mmol)의 용액에 아이오도벤젠 디아세테이트 (170 mg, 0.52 mmol) 및 아이오딘 (360 mg, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 85°C에서 교반하고, 청색 LED 하에 조사하였다. 3시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (130 mg, 0.26 mmol, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3262] ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.66–2.60 (m, 6H), 2.21–2.15 (m, 6H).

[3263] MS (ESI) 485.7 (M+H).

[3264] 단계 H. 실시예 426

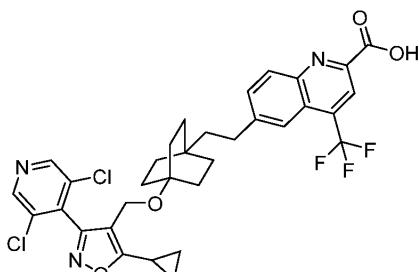
[3265] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 426G 및 (5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (3.7 mg, 0.0070 mmol, 13% 수율).

[3266] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34–2.26 (m, 1H), 1.97 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.49 (br d, J=6.9 Hz, 6H), 1.20–1.13 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 12.

[3267] MS (ESI) 628.3 (M+H).

[3268] 실시예 430

[3269] 6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산



[3270]

(430)

[3271]

단계 A. 중간체 430A. 메틸 4-에티닐비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[3272]

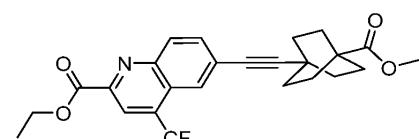
오븐 건조된 플라스크에 중간체 159B (120 mg, 0.61 mmol) 및 K_2CO_3 (170 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 무수 MeOH (2.4 mL)를 첨가하고, 반응물을 N_2 하에 교반하였다. 30분 후, 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트 (140 mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에테르로 희석하고, 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (75 mg, 0.39 mmol, 64% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3274]

 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 3.64 (s, 3H), 2.09 (s, 1H), 1.80 (s, 12H).

[3275]

단계 B. 중간체 430B. 메틸 4-에티닐비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[3276]

표제 화합물을 중간체 130B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 430A를 대체하여 제조하였다: (100 mg, 0.22 mmol, 91% 수율, 백색 고체).

[3278]

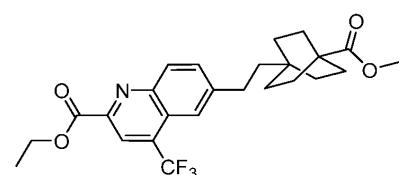
 1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, $J=8.9$, 1.7 Hz, 1H), 4.58 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 1.98–1.84 (m, 12H), 1.50 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

[3279]

MS (ESI) 460.6 ($M+H$).

[3280]

단계 C. 중간체 430C. 에틸 6-(2-(4-(메톡시카르보닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[3281]

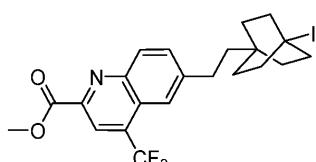
MeOH (7 mL) 중 중간체 430B (100 mg, 0.22 mmol)의 용액을 N_2 로 페징하고 플러싱하였다. 이 혼합물에 탄소 상 팔라듐 (23 mg, 0.022 mmol) (10wt%. 로딩, 매트릭스 활성탄 지지체)을 첨가하고, 용기를 다시 N_2 로 페징하고 플러싱하였다. 반응물을 수소 (1 atm, 풍선) 하에 교반하였다. 18시간 후, 혼합물을 1,4-디옥산 (2 mL)으로 희석하고, DDQ (150 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 반응물을 EtOAc로 희석하였다. 유기 층을 2 N NaOH (수성), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 =

12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (30 mg, 0.065 mmol, 30% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다.

[3283] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.48–8.46 (m, 1H), 8.37–8.29 (m, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.74 (dd, J=8.8, 1.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.83–2.75 (m, 2H), 1.94–1.89 (m, 2H), 1.88–1.82 (m, 6H), 1.58–1.52 (m, 9H).

[3284] MS (ESI) 464.4 ($\text{M}+\text{H}$).

[3285] 단계 D. 중간체 430D. 메틸 6-(2-(4-아이오도비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에틸)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[3286]

[3287] 표제 화합물을 중간체 426G (단계 F 및 G)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 430C를 대체하여 제조하였다: (19 mg, 0.037 mmol, 53% 수율) (불순물 포함).

[3288] MS (ESI) 518.2 ($\text{M}+\text{H}$).

[3289] 단계 F. 실시예 430

[3290] 표제 화합물을 실시예 4 (단계 E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 430D 및 (5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메탄올의 반응에 의해 제조하였다: (2.4 mg, 0.0040 mmol, 29% 수율).

[3291] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87–8.68 (m, 2H), 8.40–8.07 (m, 2H), 7.85–7.63 (m, 2H), 4.33–4.09 (m, 2H), 2.77–2.64 (m, 2H), 2.34–2.21 (m, 1H), 1.47–1.39 (m, 6H), 1.37 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 1.31 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.18–1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 24.

[3292] MS (ESI) 660.3 ($\text{M}+\text{H}$).

[3293] 하기 (표 7의) 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[3294]

平 7

[3295]

366		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 3.53-3.27 (m, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.98-1.78 (m, 6H), 1.56-1.35 (m, 6H), 1.15 (dt, J=8.2, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 27. MS (ESI) 605.1 (M+H).	Ex. 130
367		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.42 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 6H), 1.49-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 91. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ex. 130
368		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (br d, J=4.2 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.15 (br s, 1H), 8.11 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.08-1.92 (m, 6H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 36. MS (ESI) 564.1 (M+H).	Ex. 384

369	<p>2-(4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-플루오로퀴놀린-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.41 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i> =11.6 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 41. MS (ESI) 582.2 (M+H).	Ex. 384
370	<p>2-(4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.59 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 56. MS (ESI) 632.2 (M+H).	Ex. 384
371	<p>2-(4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-메톡시퀴놀린-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 6H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.23-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 594.1 (M+H).	Ex. 384

372	<p>4-((4-((5-λ) 클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속시졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.97 (br d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.51 (br d, <i>J</i> =4.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.16 (br s, 6H), 1.63 (br s, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.11 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 570. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Ex. 384
373	<p>6-((4-((5-λ) 클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속시졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.22-7.90 (m, 1H), 7.87-7.54 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 460. MS (ESI) 606.2 (M+H).	Ex. 130
374	<p>6-((4-((5-λ) 클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속시졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-4-(트리플루오로메틸)나코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.80 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.91-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 130. MS (ESI) 606.1 (M+H).	Ex. 130

[3298]

375		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.69 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.86 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.46-1.36 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 57. MS (ESI) 618.1 (M+H).	Ex. 130
376		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 27. MS (ESI) 654 (M+H).	Ex. 130
377		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.45 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.44-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 390. MS (ESI) 568.3 (M+H).	Ex. 130

[3299]

378	<p>3-((4-((5-시)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 에티닐)-5-(트리플루오로메톡시)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.80 (br s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 130. MS (ESI) 621.1 (M+H).	Ex. 130
379	<p>6-((4-((5-시)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 에티닐)-5-플루오로니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.78 (br s, 1H), 8.01 (br d, J=5.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.50-1.38 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 240. MS (ESI) 556.2 (M+H).	Ex. 130
380	<p>3-((4-((5-시)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 에티닐)-5-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 24. MS (ESI) 567 (M+H).	Ex. 130

[3300]

381	<p>3-((4-((5-λ 클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메톡시벤조산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.54 (br d, J =7.6 Hz, 1H), 7.41 (br d, J =7.0 Hz, 1H), 7.11 (t, J =7.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 220. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ex. 130
382	<p>6-((4-((5-λ 클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)퀴놀린-2-카르복실산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.46 (br d, J =7.0 Hz, 1H), 8.06 (br s, 3H), 7.69 (br d, J =8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 62. MS (ESI) 588.2 (M+H).	Ex. 130
383	<p>3-((4-((5-λ 클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메톡시벤조산</p>	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.36-1.23 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 820. MS (ESI) 567.1 (M+H).	Ex. 130

[3301]

386		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 31. MS (ESI) 581.4 (M+H).	Ex. 130
387		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.47 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.35 (br s, 3H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 57. MS (ESI) 552 (M+H).	Ex. 130
388		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (br s, 2H), 7.40-7.06 (m, 2H), 4.13 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.64-1.19 (m, 12H), 1.13 (br s, 2H), 1.03 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 55. MS (ESI) 552.2 (M+H).	Ex. 130

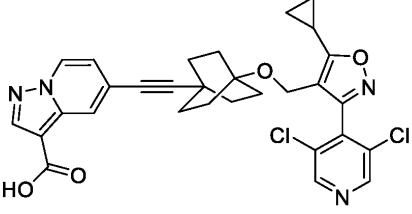
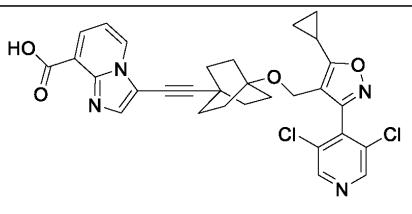
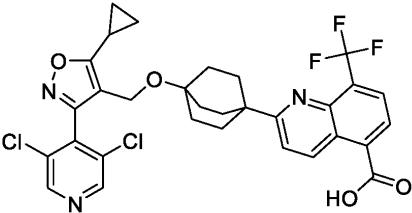
[3302]

389	<p>2-(4-((5-(4-chlorophenoxy)cyclopropyl)methoxy)-3-(3,5-dichloropyridin-4-yl)phenyl)quinaldine-8-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.09 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.56-1.43 (m, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 6. MS (ESI) 578.1 (M+H). Ex. 385
390	<p>6-((4-((5-(4-chlorophenoxy)cyclopropyl)methoxy)-3-(3,5-dichloropyridin-4-yl)phenyl)acetylene)-4-((4-((5-(4-chlorophenoxy)cyclopropyl)methoxy)-3-(3,5-dichloropyridin-4-yl)phenyl)but-3-enyl)phenol</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.68 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.85 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H), 1.43 (br d, <i>J</i> =5.8 Hz, 6H), 1.40 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 20. MS (ESI) 646.3 (M+H). Ex. 130
392	<p>2-(4-((5-(4-chlorophenoxy)cyclopropyl)methoxy)-3-(3,5-dichloropyridin-4-yl)phenyl)quinaldine-8-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.29 (br d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.11 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.59 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.16 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.30 (td, <i>J</i> =8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.39-1.29 (m, 1H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H), 0.67-0.56 (m, 2H), 0.52-0.39 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 24. MS (ESI) 634.1 (M+H). Ex. 391

[3303]

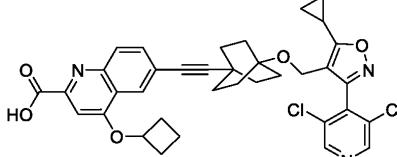
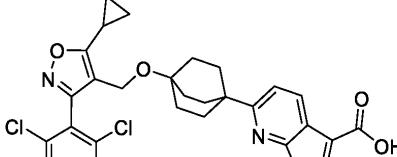
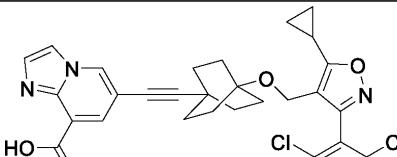
393		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.29 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 270. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 130
394		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.58-8.26 (m, 2H), 7.63-7.38 (m, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 180. MS (ESI) 577.3 (M+H).	Ex. 130
395		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.76 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 6.96 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.95-1.75 (m, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 120. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Ex. 130

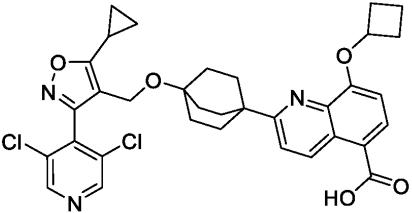
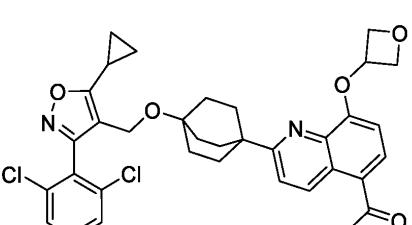
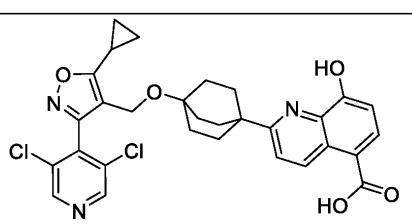
[3304]

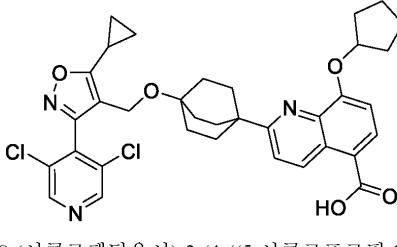
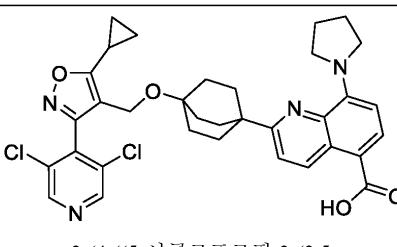
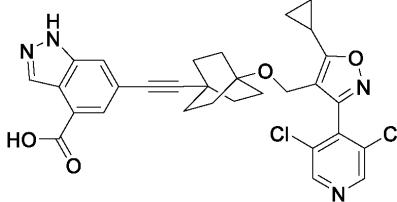
396		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 2H), 8.55 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.30 (br s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.46-1.35 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1100. MS (ESI) 591.3 (M+H).	Ex. 130
397		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.57 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.24 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 48. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 130
398		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.13 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.12 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.05 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.72 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 30. MS (ESI) 632.1 (M+H).	Ex. 384

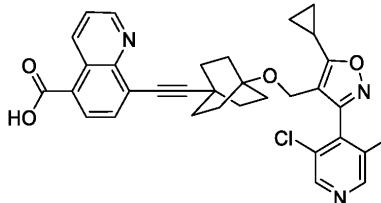
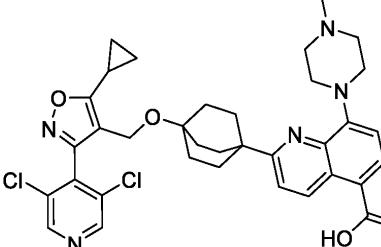
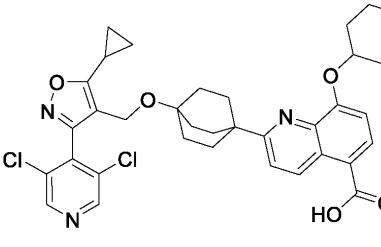
[3305]

399		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (d, J=2.0 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (br s, 1H), 1.86 (br d, J=7.5 Hz, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 83. MS (ESI) 590.1 (M+H).	Ex. 130
400		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (br s, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.19 (br s, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.81 (br s, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.25 (br d, J=5.6 Hz, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 29. MS (ESI) 595.3 (M+H).	Ex. 130
401		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 2.28 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 1.91-1.72 (m, 6H), 1.46-1.33 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, J=7.3 Hz, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 74. MS (ESI) 577.2 (M+H).	Ex. 130

402		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.01 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.68 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.17-5.03 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.61-2.56 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 1.95-1.83 (m, 7H), 1.82-1.69 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 52. MS (ESI) 658.1 (M+H). 4-시클로부록시-6-((4-((5-alkylcyclopentyl)ethoxy)cyclopropyl)ethoxy)-2-chloro-5-nitro-1H-pyridine-3-carboxylic acid 예톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 에티닐)퀴놀린-2-카르복실산	Ex. 130
403		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.58-4.41 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 6H), 1.54-1.38 (m, 9H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4. MS (ESI) 582.3 (M+H). 6-((4-((5-alkylcyclopentyl)ethoxy)cyclopropyl)ethoxy)-2-chloro-5-nitro-1H-pyridine-3-carboxylic acid 예톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1-에틸-1H-피라졸로[3,4-b]페리딘-3-카르복실산	Ex. 384
404		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 6H), 1.48-1.37 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 140. MS (ESI) 577 (M+H). 6-((4-((5-alkylcyclopentyl)ethoxy)cyclopropyl)ethoxy)-2-chloro-5-nitro-1H-pyridine-3-carboxylic acid 예톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 에티닐)이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산	Ex. 130

405		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.15 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 7.03 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.62-2.54 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 28. MS (ESI) 634.3 (M+H). 8-시클로부ток시-2-(4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)phenyl)cyclopentyl)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-4H-chromene-5-carboxylic acid	Ex. 391
406		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.71 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 6.85 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.05 (br t, <i>J</i> =6.6 Hz, 2H), 4.73-4.60 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 5H), 1.66-1.56 (m, 1H), 1.54-1.42 (m, 5H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 54. MS (ESI) 636.2 (M+H). 2-(4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)phenyl)cyclopentyl)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-4H-chromene-5-carboxylic acid	Ex. 391
407		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.34 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.17 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.67 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 6H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 19. MS (ESI) 580.3 (M+H). 2-(4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)phenyl)cyclopentyl)-2-(4-(cyclopropylmethyl)-1,3-dioxolan-2-yl)-4-oxo-4H-chromene-5-carboxylic acid	Ex. 391

408		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.25 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.17 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.65 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 8H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 10. MS (ESI) 648.3 (M+H). 8-(시클로펜틸옥시)-2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산	Ex. 391
409		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.37 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.83 (br s, 2H), 2.52-2.50 (m, 4H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.01-1.86 (m, 8H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 81. MS (ESI) 633.1 (M+H). 2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-8-(파롤리딘-1-일)퀴놀린-5-카르복실산	Ex. 410
411		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.37 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 89. MS (ESI) 577 (M+H). 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인다졸-4-카르복실산	Ex. 130

412		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.28 (dd, J=8.7, 1.1 Hz, 1H), 8.99 (br d, J=2.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 4.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.00-1.83 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 10. MS (ESI) 588.3 (M+H). Ex. 130
413		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.54 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.85 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 7.42 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.95 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.64-2.53 (m, 6H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (br s, 6H), 1.83 (br s, 2H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.22-1.15 (m, 2H), 1.14-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 662.1 (M+H). Ex. 410
414		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.27 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.13 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00-3.85 (m, 2H), 2.33 (br s, 1H), 2.10-1.87 (m, 10H), 1.75 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.49 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 29. MS (ESI) 664.3 (M+H). Ex. 391

415	<p>6-((4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인돌-4-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.44 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.53 (br s, 1H), 6.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 63. MS (ESI) 576.4 (M+H).	Ex. 130
416	<p>4-((4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1H-인돌-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.61 (br s, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.46 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 40. MS (ESI) 576.2 (M+H).	Ex. 130
417	<p>6-((4-((5-λ)클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-2-메틸니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J=2.3 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.84 (br d, J=6.6 Hz, 6H), 1.41 (br s, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 300. MS (ESI) 552.2 (M+H).	Ex. 130

419		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.16-7.96 (m, 1H), 7.74 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 6H), 1.50-1.34 (m, 6H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.11-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2000. MS (ESI) 539.2 (M+H). Ex. 130	
420		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.22 (br d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (br d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.24 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.57-1.47 (m, 6H), 1.17 (br dd, <i>J</i> =8.2, 2.4 Hz, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3. MS (ESI) 632.1(M+H) Ex. 384	
421		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.42 (br dd, <i>J</i> =15.6, 8.9 Hz, 2H), 8.28 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.89 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.34 (br t, <i>J</i> =4.7 Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 6H), 1.21-1.14 (m, 2H), 1.11 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 53. MS (ESI) 565.2 (M+H) Ex. 384	

422	<p>2-((4-((5-((2R,3S)-2,3-difluorocyclobutyl)oxy)cyclopropyl)methyl)-3-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(4-methylcyclopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (br d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (br d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.32 (br t, <i>J</i> =5.0 Hz, 1H), 2.07-1.97 (m, 6H), 1.57-1.50 (m, 6H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 360. MS (ESI) 632.1 (M+H)	Ex. 384
424	<p>8-((2R,3S)-2,3-dimethylcyclobutyl)-2-((4-((5-((2R,3S)-2,3-dimethylcyclobutyl)oxy)cyclopropyl)methyl)-3-(4-methylcyclopropyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26-8.95 (m, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.27 (br s, 1H), 2.12-1.98 (m, 7H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.43 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 1.15-1.07 (m, 4H), 0.98 (br dd, <i>J</i> =8.1, 2.6 Hz, 2H), 0.88 (br s, 4H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.28-0.13 (m, 4H), 0.01 (br d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 500. MS (ESI) 553.2 (M+H)	Ex. 384

[3313]

427	<p>8-클로로-2-(4-((5-((4-메틸-1-메토キ시부틸)오キ)-1-옥사-5-아자비ци클로[2.2.1]헵-2-일)메틸)-3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-이소프로록시퀴놀린-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.06 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.28 (d, J=6.0 Hz, 6H), 1.20-1.15 (m, 2H), 1.10 (br d, J=2.8 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 5. MS (ESI) 656.1 (M+H)	Ex. 426
428	<p>2-(4-((5-((4-메틸-1-메토キ시부틸)오キ)-1-옥사-5-아자비ци클로[2.2.1]헵-2-일)메틸)-3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-메톡시퀴놀린-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.00 (br dd, J=11.9, 9.5 Hz, 2H), 7.65 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.55 (br d, J=9.2 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.71-3.68 (m, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.96-1.90 (m, 6H), 1.48-1.42 (m, 6H), 1.18-1.15 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 120. MS (ESI) 594.1 (M+H)	Ex. 426

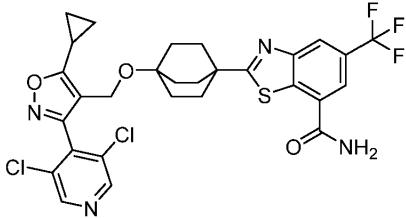
[3314]

429	<p>8-클로로-6-시클로부록시-2-(4-((5-((4-메틸-1-메토キ시부틸)오キ)-1-옥사-5-아자비ци클로[2.2.1]헵-2-일)메틸)-3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)퀴놀린-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (br s, 2H), 8.08 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.61 (br d, J=5.6 Hz, 2H), 4.91 (br s, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.42 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.98 (br s, 6H), 1.80 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 1.64 (br d, J=10.0 Hz, 1H), 1.50 (br s, 6H), 1.17 (br d, J=4.3 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4. MS (ESI) 668.3 (M+H)	Ex. 426
-----	---	--	------------

[3315]

실시예 435

2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-7-카르복스아미드



(435)

[3318]

[3319] 실시예 434 (20 mg, 0.031 mmol) 및 DMF (1 mL)의 교반 용액에 0°C에서 BOP (17 mg, 0.038 mmol), 염화암모늄 (17 mg, 0.31 mmol) 및 Et₃N (0.022 mL, 0.16 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 12시간 후, 용매를 농축시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 10-mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 10-40% B, 100% B; 유량: 15 mL/분에서 이어서 5-분 유지)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.2 mg, 6.6 μmol, 21% 수율)을 수득하였다.

[3320]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.59 (br. s., 1H), 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.92 (br. s., 1H), 4.27 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.11-1.98 (m, 6H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.21-1.08 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 460.

[3321]

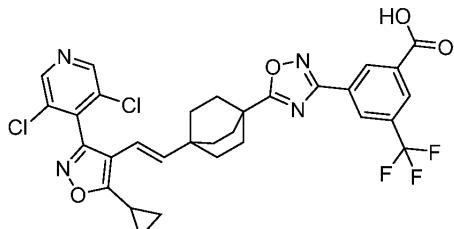
MS (ESI) 637 (M+H).

[3322]

실시예 436

[3323]

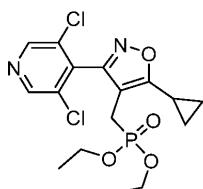
(E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산



(436)

[3324]

[3325] 단계 A. 중간체 436A. 디에틸 ((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메틸)포스포네이트의 제조



[3326]

[3327] 표제 화합물을 중간체 194G의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸을 대체하여 제조하였다: (800 mg, 2.0 mmol, 52% 수율, 백색 고체).

[3328]

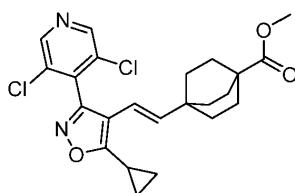
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 2.97 (d, J = 20.00 Hz, 2H), 2.49 (m, 1H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 8H).

[3329]

MS (ESI) 405 (M+H).

[3330]

단계 B. 중간체 436B. (E)-메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



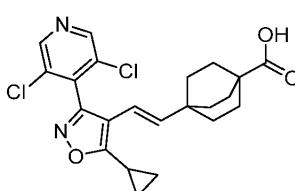
[3331]

[3332] 표제 화합물을 중간체 194H의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 436A 및 중간체 159B의 반응에 의해 제조하였다: (0.085 g, 0.19 mmol, 73% 수율, 백색 고체).

[3333] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 2H), 5.99 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.36–2.33 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.36–1.32 (m, 6H), 1.26–1.14 (m, 4H).

[3334] MS (ESI) 447 (M+H).

[3335] 단계 C. 중간체 436C. (E)-4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[3336]

[3337] 표제 화합물을 중간체 159E의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 436B를 대체하여 제조하였다: (0.06 g, 0.138 mmol, 88% 수율, 백색 고체).

[3338] MS (ESI) 433 (M+H).

[3339] 단계 D. 실시예 436

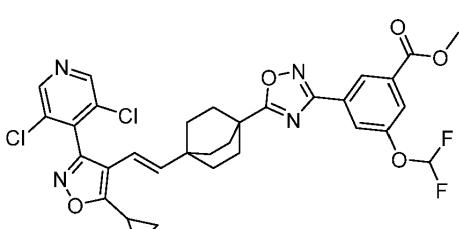
[3340] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 436C 및 중간체 264B의 반응에 의해 제조하였다: (10 mg, 0.016 μmol , 53% 수율).

[3341] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.07–1.93 (m, 6H), 1.59–1.42 (m, 6H), 1.23–1.16 (m, 2H), 1.15–1.06 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 18.

[3342] MS (ESI) 645 (M+H).

[3343] 실시예 443

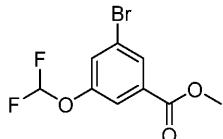
[3344] (E)-메틸 3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(디플루오로메톡시)벤조에이트



(443)

[3345]

[3346] 단계 A. 중간체 443A. 메틸 3-브로모-5-(디플루오로메톡시) 벤조에이트의 제조

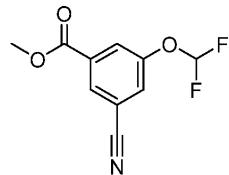


[3347]

[3348] DMF (18 mL) 중 메틸 3-브로모-5-히드록시벤조에이트 (900 mg, 3.9 mmol) (Park, K. et al. WO 2014/112798)의 교반 용액에 탄산칼륨 (540 mg, 3.9 mmol), 이어서 메틸 클로로디플루오로아세테이트 (560 mg, 3.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 교반하였다. 18시간 후, 반응물을 냉각시키고, 농축시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (350 mg, 1.2 mmol, 30% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다.

[3349] MS (ESI) 281 (M+H).

[3350] 단계 B. 중간체 443B. 메틸 3-시아노-5-(디플루오로메톡시) 벤조에이트의 제조



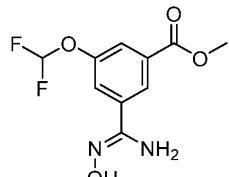
[3351]

[3352] DMF (5 mL) 중 중간체 443A (350 mg, 1.3 mmol)의 용액에 시안화구리 (I) (170 mg, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 150°C에서 교반하였다. 12시간 후, 반응을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 20분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (140 mg, 0.62 mmol, 50% 수율)을 수득하였다.

[3353] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.99–7.97 (m, 1H), 7.64–7.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H).

[3354]

단계 C. 중간체 443C. 메틸 (Z)-3-(디플루오로메톡시)-5-(N'-히드록시카르bam이미도일) 벤조에이트의 제조



[3355]

[3356] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 출발 물질로서 중간체 443B를 사용하여 제조하였다: (60 mg, 0.21 mmol, 41% 수율, 백색 고체).

[3357] MS (ESI) 261 (M+H).

[3358] 단계 D. 실시예 443

[3359] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 436C 및 중간체 443C의 반응에 의해 제조하였다: (20 mg, 0.031 mmol, 41% 수율).

[3360]

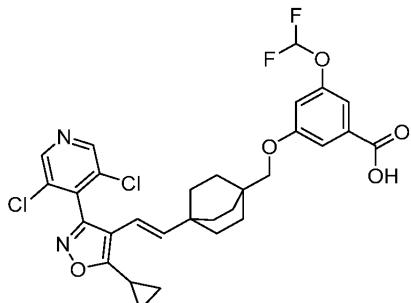
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.37 (t, J=1.3 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.47–2.37 (m, 1H), 2.08–1.87 (m,

6H), 1.61–1.41 (m, 6H), 1.23–1.15 (m, 2H), 1.15–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 49.

[3361] MS (ESI) 643 (M+H).

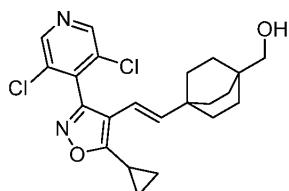
[3362] 실시예 444

[3363] (E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(디플루오로메톡시)벤조산



(444)

[3364] 단계 A. 중간체 444A. (E)-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[3365]

[3366] DCM (8 mL) 중 중간체 436B (65 mg, 0.15 mmol)의 용액을 Ar 하에 -78°C로 냉각시켰다. 이 혼합물에 DIBAL-H (0.36 mL, 0.36 mmol) (헵탄 중 1 M 용액)를 적가하였다. 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl (수성) (20 mL)로 켄칭하고, 수성 층을 DCM (2x20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (42 mg, 0.098 mmol, 68% 수율)을 수득하였다.

[3367]

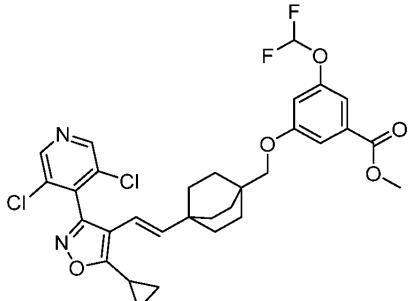
¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.6 (s, 2H), 5.83 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.36–2.33 (m, 1H), 1.68–1.64 (m, 6H), 1.36–1.32 (m, 6H), 1.26–1.14 (m, 4H).

[3368]

MS (ESI) 419 (M+H).

[3369]

[3370] 단계 B. 중간체 444B. (E)-메틸 3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(디플루오로메톡시)벤조에이트의 제조



[3371]

[3372] 톨루엔 (1 mL) 중 중간체 444A의 교반 용액에 메틸 3-(디플루오로메톡시)-5-히드록시벤조에이트 (13 mg, 0.057

mmol) 및 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (23 mg, 0.095 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C로 가열하고, 교반하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 빙수에 붓고, 수성 층을 EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (27 mg, 0.031 mmol, 64% 수율)을 수득하였다.

[3373] MS (ESI) 619 (M+H).

[3374] 단계 C. 실시예 444

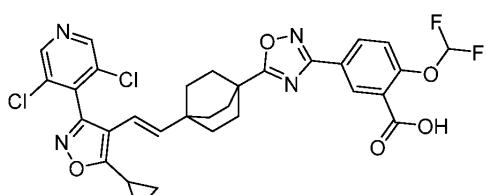
[3375] 표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 444B를 대체하여 제조하였다: (14 mg, 0.023 mmol, 72% 수율).

[3376] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.39–7.24 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.01 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.41–2.34 (m, 1H), 1.59–1.45 (m, 6H), 1.42–1.32 (m, 6H), 1.22–1.04 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 16.

[3377] MS (ESI) 605 (M+H).

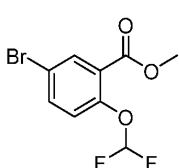
[3378] 실시예 446

[3379] (E)-5-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-(디플루오로메톡시)벤조산



(446)

[3380] 단계 A. 중간체 446A. 메틸 5-브로모-2-(디플루오로메톡시)벤조에이트의 제조

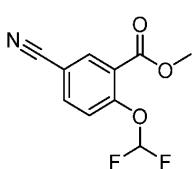


[3382]

[3383] 표제 화합물을 중간체 443A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 메틸 5-브로모-2-히드록시벤조에이트를 대체하여 제조하였다: (1.0 g, 3.6 mmol, 55% 수율).

[3384] ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.02 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 1H), 7.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.74–6.36 (m, 1H), 3.93 (s, 3H).

[3385] 단계 B. 중간체 446B. 메틸 5-시아노-2-(디플루오로메톡시)벤조에이트의 제조



[3386]

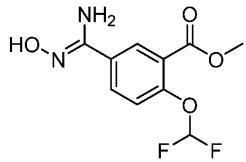
[3387] 표제 화합물을 중간체 443B의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 446A를 대체하여 제조하였다: (350 mg, 1.5 mmol, 67% 수율).

[3388] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz,

1H), 7.4 (t, J = 73 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[3389] MS (ESI) 228 (M+H).

[3390] 단계 C. 중간체 446C. 메틸 (Z)-2-(디플루오로메톡시)-5-(N'-하드록시카르bam이미도일)벤조에이트의 제조



[3391]

[3392] 표제 화합물을 중간체 4C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 446B를 대체하여 제조하였다: (120 mg, 0.44 mmol, 40% 수율).

[3393] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.16–8.15 (m, 1H), 7.94–7.90 (m, 1H), 7.40–7.02 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[3394] MS (ESI) 261 (M+H).

[3395] 단계 D. 실시예 446

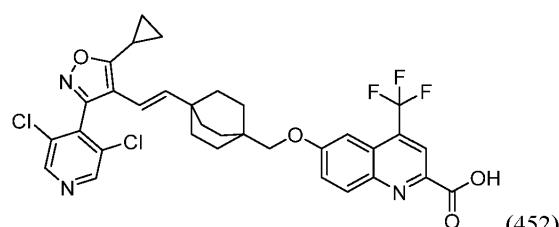
[3396] 표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 436C 및 중간체 446C의 반응에 의해 제조하였다: (15 mg, 0.023 mmol, 30% 수율).

[3397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.52 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.39 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 1H), 7.31 (t, J = 73.6 Hz, 1H), 6.07 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.46–2.37 (m, 1H), 2.07–1.86 (m, 6H), 1.62–1.42 (m, 6H), 1.22–1.05 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 350.

[3398] MS (ESI) 643 (M+H).

[3399] 실시예 452

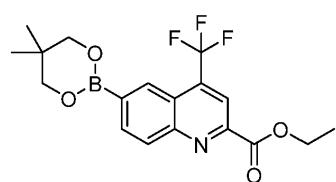
[3400] (E)-6-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산



(452)

[3401]

[3402] 단계 A. 중간체 452A. 에틸 6-(5,5-디메틸-1,3,2-디옥사보리난-2-일)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



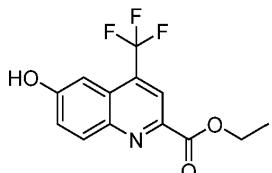
[3403]

[3404] 1,4-디옥산 (14 mL) 중 에틸 6-클로로-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실레이트 (350 mg, 1.2 mmol)의 교반 용액에 아세트산칼륨 (510 mg, 5.2 mmol) 및 5,5,5',5'-테트라메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보리난) (520 mg, 2.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 Ar로 5분 동안 펴징하였다. 이 혼합물에 Pd(dppf)Cl₂ (42 mg, 0.058 mmol)를 첨가하고, 반응물을 110°C에서 교반하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 물로 회석하고, 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 20분 구

배; 0% B → 70% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (230 mg, 0.57 mmol, 50% 수율, 황색 점성 오일)을 수득하였다.

[3405] MS (ESI) 382 (M+H).

[3406] 단계 B. 중간체 452B. 에틸 6-히드록시-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실레이트의 제조



[3407]

H₂O (2 mL) 및 THF (2 mL) 중 중간체 452A (230 mg, 0.60 mmol)의 교반 용액에 과붕산나트륨 4수화물 (370 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 45°C에서 교반하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 물 (20 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 60% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (130 mg, 0.43 mmol, 72% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다.

[3409] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.22 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (br s, 1H), 4.44 (q, J=7.0 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[3410] MS (ESI) 286 (M+H).

[3411] 단계 C. 실시예 452

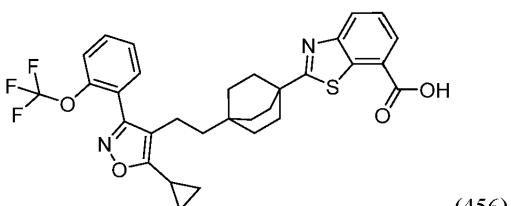
표제 화합물을 실시예 444 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 452B를 대체하여 제조하였다: (4.0 mg, 6.0 μmol, 16% 수율).

[3413] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J=9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.27 (br. s., 1H), 6.02 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19 (dt, J=8.3, 3.1 Hz, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 14.

[3414] MS (ESI) 658 (M+H).

[3415] 실시예 456

[3416] 2-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)에틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조[d]티아졸-7-카르복실산



(456)

[3417]

단계 A. 중간체 456A. 메틸 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)이속사졸-4-일)에틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[3419]

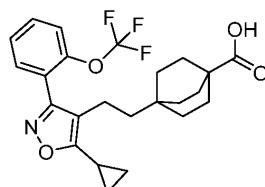
[3420] 에탄올 (2 mL) 중 중간체 182B (140 mg, 0.30 mmol)의 교반 용액을 질소로 탈기하였다. 이 혼합물에 탄소 상 팔라듐 (52 mg, 0.049 mmol) (10wt%, 로딩, 매트릭스 활성탄 지지체)을 첨가하였다. 반응물을 H₂ (1 atm, 풍선) 하에 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 메탄올 (10 mL)로 희석하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (140 mg, 0.29 mmol, 96% 수율)을 수득하였다.

[3421]

MS (ESI) 464 (M+H).

[3422]

단계 B. 중간체 456B. 4-(2-(5-시클로프로필-3-(2-(트리플루오로메톡시) 폐닐)이속사졸-4-일)에틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[3423]

[3424] 표제 화합물을 중간체 159E의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 456A를 대체하여 제조하였다: (110 mg, 0.25 mmol, 76% 수율).

[3425]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (br. s, 1H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.54–7.58 (m, 3H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.10–2.20 (m, 1H), 1.70–1.81 (m, 6H), 1.17–1.25 (m, 6H), 1.06–1.10 (m, 4H), 0.97–1.04 (m, 2H).

[3426]

MS (ESI) 450 (M+H).

[3427]

단계 C. 실시예 456

[3428]

표제 화합물을 실시예 182 (단계 D, E 및 F)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 456B를 대체하여 제조하였다: (8.5 mg, 0.015 mmol, 9% 수율).

[3429]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.61 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.75–7.64 (m, 1H), 7.63–7.48 (m, 4H), 2.35–2.27 (m, 2H), 2.21–2.12 (m, 1H), 2.01–1.82 (m, 6H), 1.48–1.31 (m, 6H), 1.19–1.06 (m, 4H), 1.04–0.94 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 22.

[3430]

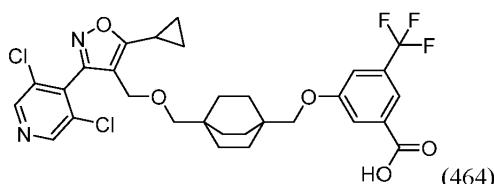
MS (ESI) 583 (M+H).

[3431]

실시예 464

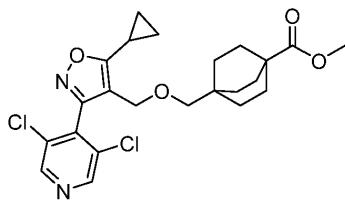
[3432]

3-((4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산



[3433]

[3434] 단계 A. 중간체 464A. 메틸 4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[3435]

[3436] 표제 화합물을 중간체 162A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸을 대체하여 백색 고체로서 (400 mg, 0.84 mmol, 56% 수율) 제조하였다:

[3437]

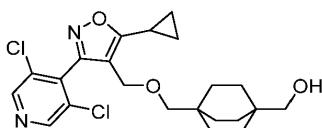
^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.70-1.64 (m, 4H), 1.59-1.52 (m, 4H), 1.37-1.31 (m, 4H), 1.12-1.05 (m, 4H).

[3438]

MS (ESI) 465 (M+H).

[3439]

단계 B. 중간체 464B. (4-(((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[3440]

[3441] 표제 화합물을 중간체 444A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 464A를 대체하여 제조하였다: (100 mg, 0.21 mmol, 52% 수율).

[3442]

^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.24-4.21 (m, 1H), 2.96 (d, J=5.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 2H), 1.54-1.51 (m, 1H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.17-1.2 (m, 10H), 1.06-1.01 (m, 4H).

[3443]

MS (ESI) 437 (M+H).

[3444]

단계 C. 실시예 464

[3445]

[3445] 표제 화합물을 실시예 444 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 464B 및 메틸 3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 반응에 의해 제조하였다: (3.9 mg, 6.2 μmol , 13% 수율).

[3446]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.48-1.27 (m, 6H), 1.26-0.98 (m, 10H). FXR EC₅₀ (nM) = 300.

[3447]

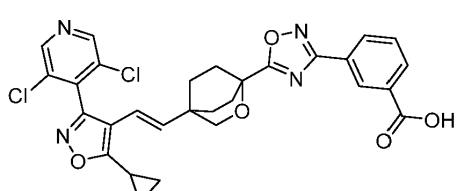
MS (ESI) 625 (M+H).

[3448]

실시예 467

[3449]

(E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산

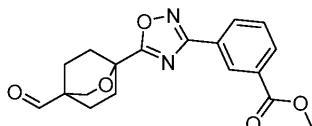


(467)

[3450]

[3451]

단계 A. 중간체 467A. 메틸 3-(5-(4-포르밀-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[3452]

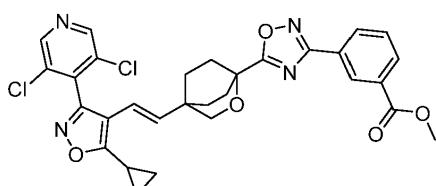
[3453] DCM (3 mL) 중 중간체 210D (110 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 DMP (200 mg, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM (15 mL)으로 희석하고, 10% NaHCO₃ (수성) (2x20 mL), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 50% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (90 mg, 0.26 mmol, 82% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다.

[3454]

MS (ESI) 343 (M+H).

[3455]

단계 B. 중간체 467B. 메틸 (E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조에이트의 제조



[3456]

[3457] 표제 화합물을 중간체 194H의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 436A 및 중간체 467A의 반응에 의해 제조하였다: (25 mg, 0.042 mmol, 48% 수율, 갈색 고체).

[3458]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.53 (t, J=1.5 Hz, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H).

[3459]

MS (ESI) 593 (M+H).

[3460]

단계 C. 실시예 467

[3461]

표제 화합물을 실시예 151 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 467B를 대체하여 제조하였다: (5.0 mg, 8.6 μmol, 20% 수율).

[3462]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32-2.24 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 4H), 1.29-1.10 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 260.

[3463]

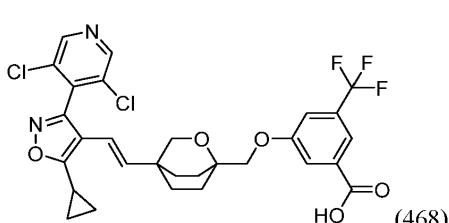
MS (ESI) 579 (M+H).

[3464]

실시예 468

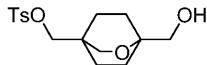
[3465]

(E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산



[3466]

[3467] 단계 A. 중간체 468A. (1-(히드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 4-메틸벤zen솔포네이트의 제조



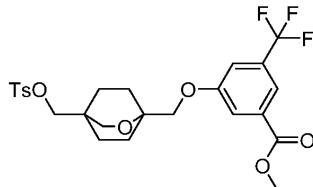
[3468]

[3469] THF (15 mL) 중 중간체 193D (6.0 g, 18 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 보란 디메틸 슬퍼드 착물 (5.0 mL, 53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 교반하였다. 2시간 후, 반응물을 0°C로 냉각시키고, MeOH로 켄칭하고, 실온에서 교반하였다. 2시간 후, 용매를 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 12 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.7 g, 11 mmol, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3470] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.13 (d, J = 6.00 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.40–1.63 (m, 8H).

[3471] MS (ESI) 344 (M+NH₃).

[3472] 단계 B. 중간체 468B. 메틸 3-((4-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조

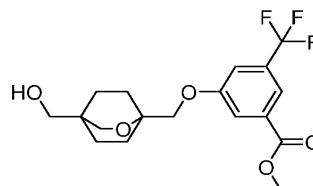


[3473]

[3474] THF (6 mL) 중 중간체 468A (200 mg, 0.61 mmol)의 교반 용액에 메틸 3-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트 (160 mg, 0.74 mmol), 트리페닐포스핀 (400 mg, 1.5 mmol), 이어서 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (0.30 mL, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 환류 하에 1.5시간 교반한 후, 반응물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 유기 상을 물 (20 mL), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (40 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (400 mg, 0.55 mmol, 90% 수율)을 분홍색 반고체로서 수득하였다.

[3475] MS (ESI) 546 (M+NH₃).

[3476] 단계 C. 중간체 468C. 메틸 3-((4-(히드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조



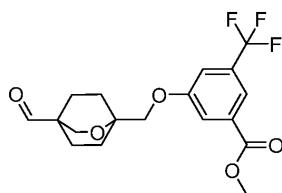
[3477]

[3478] 표제 화합물을 중간체 194E (단계 D & E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 468B를 대체하여 제조하였다: (70 mg, 0.19 mmol, 97% 수율, 백색 고체).

[3479] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.12 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 1.86–1.89 (m, 2H), 1.58–1.69 (m, 6H).

[3480] MS (ESI) 392 (M+NH₃).

[3481] 단계 D. 중간체 468D. 메틸 3-((4-포르밀-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조에이트의 제조



[3482]

[3483] 표제 화합물을 중간체 194F의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 468C를 대체하여 제조하였다: (60 mg, 0.16 mmol, 80% 수율, 갈색 고체).

[3484]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 1.80–1.99 (m, 8H).

[3485]

단계 E. 실시예 468

[3486]

[3486] 표제 화합물을 실시예 194 (단계 H 및 I)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 468D 및 중간체 436A의 반응에 의해 제조하였다:

[3487]

¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.75 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.10 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.34–2.26 (m, 1H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.70 (d, J=9.0 Hz, 4H), 1.25–1.21 (m, 2H), 1.20–1.14 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 70.

[3488]

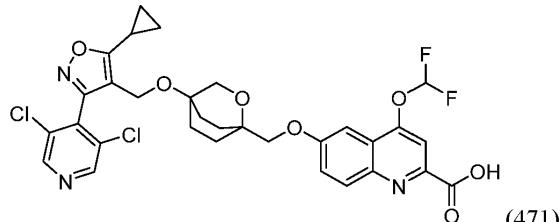
MS (ESI) 609 (M+H).

[3489]

실시예 471

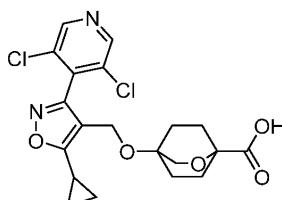
[3490]

6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



[3491]

[3492] 단계 A. 중간체 471A. 4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[3493]

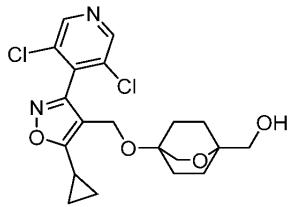
[3494] 표제 화합물을 중간체 219C의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 4-(브로모메틸)-5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸을 대체하여 무색 고체로서 (100 mg, 0.18 mmol, 56% 수율) 제조하였다:

[3495]

MS (ESI) 439 (M+H)

[3496]

[3496] 단계 B. 중간체 471B. (4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[3497]

[3498] 표제 화합물을 중간체 468A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 471A를 대체하여 제조하였다: (50 mg, 0.099 mmol, 44% 수율, 무색 오일).

[3499]

MS (ESI) 425 ($M+H$).

[3500]

단계 C. 실시예 471

[3501]

[3501] 표제 화합물을 실시예 444 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 471B 및 중간체 284B의 반응에 의해 제조하였다: (1.6 mg, 2.4 μ mol, 4% 수율).

[3502]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.77–7.97 (m, 2H), 7.57 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.34–2.35 (m, 1H), 1.91–1.94 (m, 2H), 1.69–1.77 (m, 4H), 1.42–1.46 (m, 2H), 1.09–1.18 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 200.

[3503]

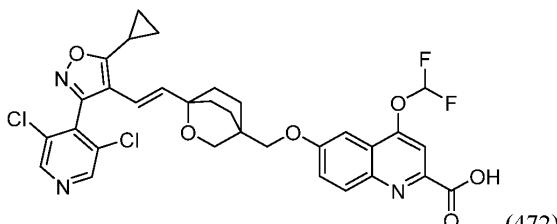
MS (ESI) 662 ($M+H$).

[3504]

실시예 472

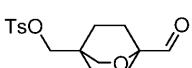
[3505]

(E)-6-((1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산



[3506]

단계 A. 중간체 472A. (1-포르밀-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 4-메틸벤젠술포네이트의 제조



[3508]

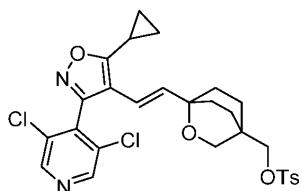
[3509] DCM (10 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.67 mL, 7.7 mmol)의 교반 용액에 -78°C 에서 DCM (5 mL) 중 DMSO (0.54 mL, 7.7 mmol)를 첨가하였다. 이 온도에서 15분 동안 교반한 후, DCM (10 mL) 중 중간체 468A (1.0 g, 3.1 mmol)를 첨가하고, 반응물을 -78°C 에서 교반하였다. 이 온도에서 3시간 후, TEA (3.0 mL, 22 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 2시간 후, 혼합물을 DCM (35 mL)으로 회석하고, 10% NaHCO₃ 용액 (수성) (2x35 mL), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B \rightarrow 70% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (800 mg, 2.5 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3510]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.67–1.79 (m, 4H), 1.51–1.57 (m, 4H).

[3511]

단계 B. 중간체 472B. (E)-((1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 4-메틸벤zen술포네이트의 제조



[3512]

표제 화합물을 중간체 194H의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 436A 및 중간체 472A의 반응에 의해 갈색 반고체로서 (600 mg, 1.0 mmol, 48% 수율) 제조하였다:

[3514]

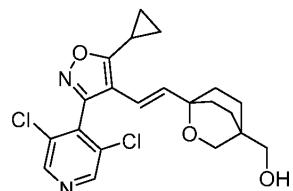
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (s, 2H), 7.85–7.70 (m, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.55–7.38 (m, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.18 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.39–2.26 (m, 1H), 1.65–1.35 (m, 8H), 1.24–1.15 (m, 2H), 1.14–1.01 (m, 2H).

[3515]

MS (ESI) 575 ($\text{M}+\text{H}$).

[3516]

단계 C. 중간체 472C. (E)-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메탄올의 제조



[3517]

표제 화합물을 중간체 194E (단계 D & E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 472D를 대체하여 제조하였다: (330 mg, 0.78 mmol, 72% 수율, 백색 고체).

[3519]

MS (ESI) 421 ($\text{M}+\text{H}$).

[3520]

단계 D. 실시예 472

[3521]

표제 화합물을 실시예 444 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 472C 및 중간체 284B의 반응에 의해 제조하였다:

[3522]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (s, 2H), 8.00 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.85–7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, $J=9.5$, 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.41–2.37 (m, 1H), 1.76 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 1.67 (br s, 6H), 1.33–1.17 (m, 2H), 1.14–1.10 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 290.

[3523]

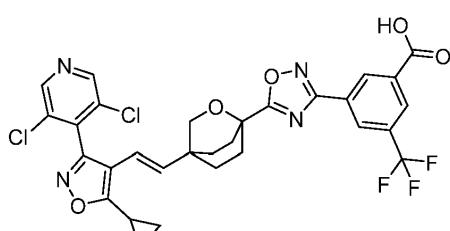
MS (ESI) 658 ($\text{M}+\text{H}$).

[3524]

실시예 478

[3525]

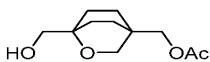
(E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산



(478)

[3526]

[3527] 단계 A. 중간체 478A. (1-(히드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 아세테이트의 제조

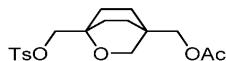


[3528]

표제 화합물을 중간체 194D의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 468A를 대체하여 제조하였다: (1.3 g, 6.1 mmol, 99% 수율, 갈색 반고체).

[3530] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 4.48 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.15 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.66-1.46 (m, 8H).

[3531] 단계 B. 중간체 478B. (1-((토실옥시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)메틸 아세테이트의 제조



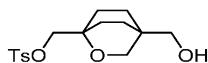
[3532]

페리딘 (15 mL) 중 중간체 478A (1.3 g, 6.1 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 p-톨루엔су포닐 클로라이드 (1.4 g, 7.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 교반하였다. 18시간 후, 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 1.5 N HCl (수성) (3x50 mL), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 70% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.5 g, 3.5 mmol, 58% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3534] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.68-1.43 (m, 8H).

[3535] MS (ESI) 369 (M+H).

[3536] 단계 C. 중간체 478C. (4-(히드록시메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸 4-메틸벤젠су포네이트의 제조



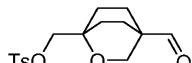
[3537]

표제 화합물을 중간체 194E의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 478B를 대체하여 제조하였다: (1.2 g, 3.6 mmol, 67% 수율, 백색 고체).

[3539] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.75 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.34 (m, 6H).

[3540] MS (ESI) 327(M+H).

[3541] 단계 D. 중간체 478D. (4-포르밀-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸 4-메틸벤zenсу포네이트의 제조



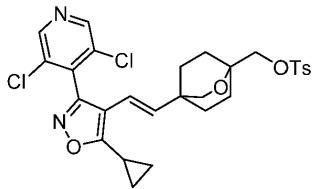
[3542]

표제 화합물을 중간체 472A의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 478C를 대체하여 제조하였다: (60 mg, 0.19 mmol, 86% 수율, 백색 고체).

[3544] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.49 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 5H), 1.59-1.51 (m, 3H).

[3545] MS (ESI) 325 (M+H).

[3546] 단계 E. 중간체 478E. (E)-4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메틸 4-메틸벤zenсу포네이트의 제조



[3547]

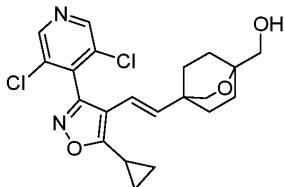
표제 화합물을 중간체 194H의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 478D 및 중간체 436A의 반응에 의해 제조하였다: (70 mg, 0.12 mmol, 56% 수율).

[3549]

MS (ESI) 575 (M+H).

[3550]

단계 F. 중간체 478F. (E)-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



[3551]

표제 화합물을 중간체 194E (단계 D & E)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 적절한 경우에 중간체 478E를 대체하여 제조하였다: (340 mg, 0.80 mmol, 67% 수율).

[3553]

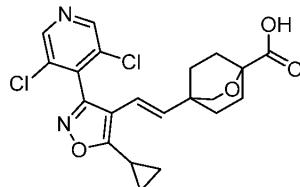
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.87 (s, 2H), 6.05 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.46 (t, J=6.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.12 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.19-1.14 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).

[3554]

MS (ESI) 421 (M+H).

[3555]

단계 G. 중간체 478G. (E)-4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실산의 제조



[3556]

DMF (3 mL) 중 중간체 478F (150 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 0°C에서 PDC (400 mg, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 40°C로 가온하고, 교반하였다. 3시간 후, 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (5x30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = PE, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 24 mL/분)에 의해 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (60 mg, 0.087 mmol, 24% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[3558]

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.42 (bs, 1H), 8.88 (s, 2H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 6H), 1.22-1.08 (m, 4H).

[3559]

MS (ESI) 435 (M+H).

[3560]

단계 H. 실시예 478

[3561]

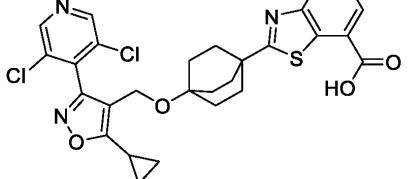
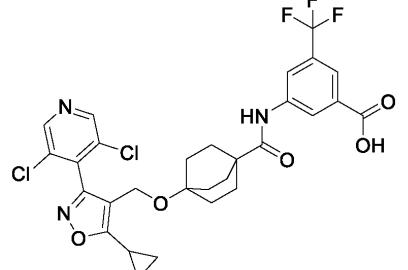
표제 화합물을 실시예 64 (단계 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 478G 및 중간체 235A의 반응에 의해 제조하였다: (5.2 mg, 7.9 μmol, 21% 수율).

[3562] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.19 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 2.18 (d, J=11.5 Hz, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 120.

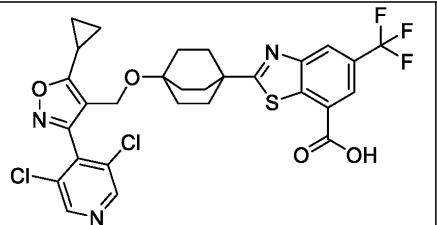
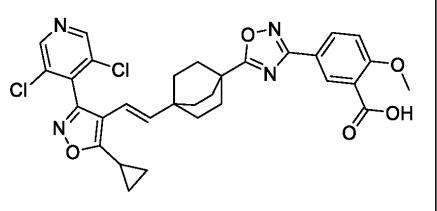
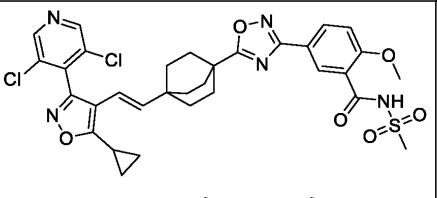
[3563] MS (ESI) 647 (M+H).

[3564] 하기 표 8의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[3565] 표 8

Ex. No.	구조 & 명칭	^1H NMR, FXR EC ₅₀ & MS (ESI)	방법
432	 2-(4-((5-(4-chlorophenyl)-3-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-4-oxo-4-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)methyl)phenyl)-5-hydroxy-1-methyl-1,3-thiadiazole-2-carboxylic acid	^1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 8.64 (s, 2H), 8.17 (dd, J =15.6, 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, J =7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.14 (d, J =8.0 Hz, 7H), 1.70-1.55 (m, 6H), 1.31-1.12 (m, 2H), 1.33-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 23. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 168
433	 3-(4-((5-(4-chlorophenyl)-3-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-4-oxo-4-azabicyclo[3.1.0]hex-2-yl)methyl)phenyl)-5-(trifluoromethyl)-1-hydroxy-1,3-thiadiazole-2-carboxylic acid	^1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.18-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1300. MS (ESI) 624 (M+H).	Ex. 170

[3566]

434	 <p>2-((5-(4-(4-chlorophenyl)-3-(3,5-dimethylcyclopropyl)phenyl)thiazol-4-yl)oxy)cyclopentane-1-carboxylic acid</p> <p>(4-일)이속사졸-4-일 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5- (트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-7- 카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 1H), 2.06 (d, J=7.1 Hz, 6H), 1.54 (br. s., 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 638 (M+H).	Ex. 168
437	 <p>(E)-5-(5-(4-(2-(5-(4-chlorophenyl)-3-(3,5-dimethylcyclopropyl)phenyl)thiazol-4-yl)oxy)cyclopent-1-enyl)benzoic acid</p> <p>비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.07 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.59-1.39 (m, 6H), 1.23-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 23. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex. 436
438	 <p>(E)-5-(5-(4-(2-(5-(4-chlorophenyl)-3-(3,5-dimethylcyclopropyl)phenyl)thiazol-4-yl)oxy)cyclopent-1-enyl)-1-methoxy-2-nitrobenzene-1-sulfonamide</p> <p>비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시-N-(메틸술포닐)벤즈아미드</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.21-7.99 (m, 2H), 7.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 6H), 1.63-1.39 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 33. MS (ESI) 684 (M+H).	Ex. 3

439	<p>(E)-5-(5-(4-(2-(5-氯-2-环丙基-4-氯-2-oxo-2H-1,2-dioxole-3-基)乙基)苯基)-4-硝基-1-氧代-2H-1,2-dioxole-3-基)-N-(2-(三氯甲基)丙基)-3-(3,5-二氯-4-环丙基-2-环丙基-4-氯-2-oxo-2H-1,2-dioxole-3-基)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(시클로프로필-2-페록시-4-벤즈아미드</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (br. s., 1H), 8.89 (s, 2H), 8.11 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.07 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.10 (br. s., 1H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.04-1.87 (m, 6H), 1.62-1.39 (m, 6H), 1.37-1.07 (m, 8H). FXR EC ₅₀ (nM) = 280. MS (ESI) 710 (M+H)	Ex. 3
440	<p>(E)-3-(5-(4-(2-(5-氯-2-环丙基-4-氯-2-oxo-2H-1,2-dioxole-3-基)乙基)苯基)-4-硝基-1-氧代-2H-1,2-dioxole-3-基)-N-(2-(三氟甲基)乙基)-3-(3,5-二氯-4-环丙基-2-环丙基-4-氯-2-oxo-2H-1,2-dioxole-3-基)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-N-(트리플루오로메틸)벤즈아미드。</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 6.07 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 6H), 1.35-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 400. MS (ESI) 722 (M+H).	Ex. 3
441	<p>(E)-3-(5-(4-(2-(5-氯-2-环丙基-4-氯-2-oxo-2H-1,2-dioxole-3-基)乙基)苯基)-4-硝基-1-氧代-2H-1,2-dioxole-3-基)-N-(2-(三氟甲基)乙基)-3-(3,5-二氯-4-环丙基-2-环丙基-4-氯-2-oxo-2H-1,2-dioxole-3-基)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드。</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.43-2.39 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 150. MS (ESI) 644 (M+H).	Ex. 435

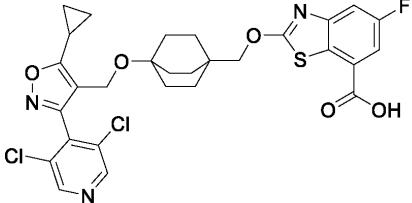
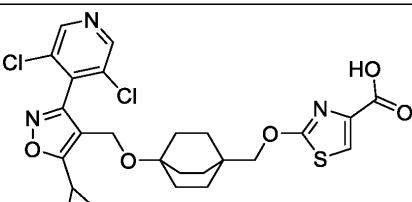
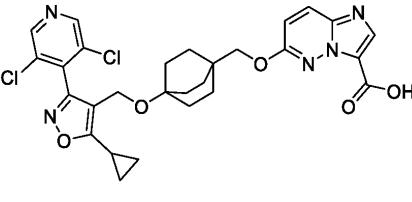
442	<p>(E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사다이졸-3-일)-5-플루오로벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.08 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.04 -1.94 (m, 6H), 1.51-1.44 (m, 6H), 1.21-1.18 (m, 2H), 1.13 -1.09 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 79. MS (ESI) 595 (M+H).	Ex. 436
445	<p>(E)-3-(5-(4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-1,2,4-옥사다이졸-3-일)-N-(메틸су포닐)-5-(트리플루오로메틸)벤즈아미드</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39 (<i>t</i> , <i>J</i> =73.2 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> =16.9 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.08-1.89 (m, 6H), 1.61-1.43 (m, 6H), 1.25 (br s, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> =2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 220. MS (ESI) 720 (M+H)	Ex. 3
447	<p>(E)-4-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-8-플루오로-2-메틸퀴놀린-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.38 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 8.50 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> =11.4, 1.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.70-1.52 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 6H), 1.22-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2400. MS (ESI) 622 (M+H).	Ex. 444

448		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.72 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 6H), 1.62-1.40 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 10. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex. 436
449		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.24 (br s, 1H), 8.94-8.84 (m, 2H), 7.97 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.36 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.55-1.41 (m, 6H), 1.28-1.15 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 16. MS (ESI) 684 (M+H).	Ex. 3
450		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.61 (br. s., 1H), 8.88 (s, 2H), 7.54 (dd, J=8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.01 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J=16.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 2.41-2.33 (m, 1H), 1.58-1.44 (m, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H).	Ex. 444

451	<p>(E)-6-((4-(2-(5-氯-2,4-二氯-5-氧杂环丙基)乙基)环己基)甲氧基)-2-(2,4-二氟-3-羟基-5-氯-6-氧杂-4H-吡啶-3-基)庚酸 디클로로페리딘-4-일이속사졸-4-일비닐 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일메톡시)-4-(디플루오로메톡시)퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.09 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.88-7.69 (m, 1H), 7.76 (t, <i>J</i> =72.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.66-1.51 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.27-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 35. MS (ESI) 656 (M+H). Ex. 444
454	<p>2-(4-(5-氯-2,4-二氯-5-氧杂环丙基)乙基)环己基)-2-(2,4-二氟-3-羟基-5-氯-6-氧杂-4H-吡啶-3-基)庚酸 디클로로페닐이속사졸-4-일메톡시)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.88 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 2H), 7.76-7.55 (m, 3H), 7.44 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.05 (d, <i>J</i> =15.7 Hz, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.64-1.37 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 1.09 (d, <i>J</i> =2.9 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 680. MS (ESI) 571 (M+H). Ex. 168
455	<p>5-(5-(4-(5-氯-2,4-二氯-5-氧杂环丙基)乙基)环己基)-2-(2,4-二氟-3-羟基-5-氯-6-氧杂-4H-吡啶-3-基)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-2-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.26 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 2H), 1.16 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 1.10 (d, <i>J</i> =3.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 290. MS (ESI) 613 (M+H). Ex. 193

457	<p>(E)-4-(4-(2-(5-氯-2,2,2-三氯丙基)吡咯-3-基)丙烯基)-2-(4-(4-羧基苯基)环己基)苯</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 6.14 (d, <i>J</i> =16.40 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> =16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 87. MS (ESI) 511 (M+H).	Ex. 194
458	<p>3-(5-(4-(5-氯-2,2,2-三氯丙基)吡咯-3-基)丙基)-1-(4-(4-羟基-5-氟苯基)环己基)-4-羟基-1,2,4-氧化三亚甲基-5-氟苯</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96-7.78 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.20-1.02 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 85. MS (ESI) 599 (M+H).	Ex. 64
459	<p>3-(5-(4-(5-氯-2,2,2-三氯丙基)吡咯-3-基)丙基)-1-(4-(4-羧基-3-甲氧基苯基)环己基)-4-羧基-1,2,4-氧化三亚甲基-5-羧基苯</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 6H), 1.51-1.42 (m, 6H), 1.15-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 630. MS (ESI) 611 (M+H).	Ex. 64

460		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 6H), 1.76-1.50 (m, 6H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 4500. MS (ESI) 530 (M+H).</p>	Ex. 1
461		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.41 (br. s., 1H), 8.84 (s, 2H), 8.54 (dd, J=6.8, 2.2 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J=8.6, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=10.1, 8.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 6H), 1.55-1.39 (m, 6H), 1.20-1.05 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 190. MS (ESI) 599 (M+H)</p>	Ex. 64
462		<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.21 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.35-2.28 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 6H), 1.42 -1.23 (m, 6H), 1.20-1.00 (m, 4H). FXR EC₅₀ (nM) = 220. MS (ESI) 565 (M+H).</p>	Ex. 104

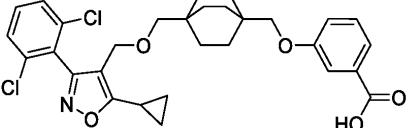
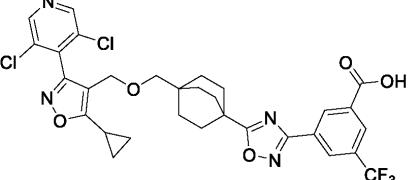
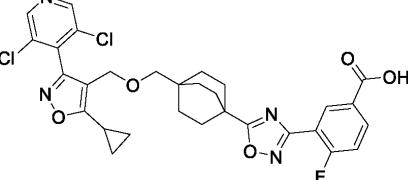
463		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> =9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> =9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.62-1.43 (m, 6H), 1.42-1.24 (m, 6H), 1.19-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 41. MS (ESI) 618 (M+H).	Ex. 176
465		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.44 (br. s., 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 1.57-1.42 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 6H), 1.19-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 180. MS (ESI) 550 (M+H).	Ex. 176
466		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.9 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.20-7.97 (m, 2H), 7.05 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.19-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 390. MS (ESI) 584 (M+H).	Ex. 104

469	<p>(E)-2-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-플루오로벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> =9.8 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.37 (br s, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 6H), 1.38 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 6H), 1.26-1.15 (m, 2H), 1.13-0.96 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 190. MS (ESI) 614 (M+H). Ex. 176
470	<p>(E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.10 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.22 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 5H), 3.51 (br s, 2H), 2.43-2.39 (m, 1H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.72-1.44 (m, 6H), 1.32-1.07 (m, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 110. MS (ESI) 571 (M+H). Ex. 444
473	<p>(E)-3-((1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(트리플루오로메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.43-2.36 (m, 1H), 1.79-1.49 (m, 8H), 1.25-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 320. MS (ESI) 609 (M+H). Ex. 444

474	<p>(E)-3-((1-(2-(5-氯-2-氯代-4-环丙基-2-氧代-3-环己烯-1-基)乙基)丙-2-烯基)丙-2-烯基)丙-2-烯基-2-羟基-4-甲基苯甲酸</p>	^1H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.03 (br s, 1H) 8.90 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.38 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.80-1.52 (m, 8H), 1.24-1.15 (m, 2H), 1.12 (d, <i>J</i> =4.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 490. MS (ESI) 571 (M+H)	Ex. 444
475	<p>(E)-2-(4-(4-(2-(5-氯-2-氯代-4-环丙基-2-氧代-3-环己烯-1-基)乙基)丙-2-烯基)丙-2-烯基)丙-2-烯基-2-羟基-4-甲基苯甲酸丙腈</p>	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.45-7.39 (m, 4H), 6.15 (d, <i>J</i> = 16.80 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 16.80 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 10H), 1.22-1.1 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 534 (M+H).	Ex. 194
476	<p>(E)-2-(4-(4-(2-(5-氟-2-(三氟甲基)苯基-2-氧代-3-环己烯-1-基)乙基)丙-2-烯基)丙-2-烯基)丙-2-烯基-2-羟基-4-甲基苯甲酸丙腈</p>	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.94-7.96 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.00 Hz, 1H), 7.37-7.44 (m, 4H), 6.03 (d, <i>J</i> = 16.40 Hz, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 16.40 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.34-2.38 (m, 1H), 2.01-2.05 (m, 2H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56-1.61 (m, 4H), 1.15-1.18 (m, 2H), 1.07-1.10 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 690. MS (ESI) 532 (M+H).	Ex. 194

477	<p><i>(E)</i>-2-(4-(4-(2-(5-(2-метилпропилен)фенил)азетидин-3-иль)бутил)цикlopентил)бензен-1,3-диол</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 4H), 6.04 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.20-1.14 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 552 (M+H).	Ex. 194
479	<p><i>(E)</i>-3-(5-(4-(2-(5-(2-метилпропилен)фенил)азетидин-3-иль)бутил)цикlopентил)-2-(4-(4-(2-(5-(2-метилпропилен)фенил)азетидин-3-иль)бутил)-4-(4-хлоропиридин-2-иль)-N-(4-флуорофеноxy)бензальдегид</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.71 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 73.20 Hz, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> =16.9 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> =6.1 Hz, 2H), 2.21-2.11 (m, 2H), 1.81-1.64 (m, 4H), 1.33-1.17 (m, 2H), 1.17-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 360. MS (ESI) 645 (M+H).	Ex. 478
480	<p><i>(E)</i>-2-(4-(4-(2-(5-(2-метилпропилен)фенил)азетидин-3-иль)бутил)цикlopентил)-2-(4-(4-(2-(5-(2-метилпропилен)фенил)азетидин-3-иль)бутил)-2-метилпропаноил)бензен-1,3-диол</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.85 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 2H), 6.03 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.12-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1000. MS (ESI) 551 (M+H).	Ex. 194

481	<p>(E)-2-(4-(4-(2-(5-氯-2-氯-4-环丙基-2-氧代-3-丙烯基-5-氯-6-氯-2H-吡啶-3-基)乙基)环己基)甲基)苯基-2-氨基-2-甲基丙酸</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.27 (q, <i>J</i> =8.7 Hz, 4H), 6.86 (d, <i>J</i> =7.1 Hz, 2H), 6.15 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.40 (s, 6H), 1.26-1.16 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 510. MS (ESI) 552 (M+H).	Ex. 194
482	<p>(E)-2-(4-(4-(2-(5-氯-2-氯-4-环丙基-2-氧代-3-丙烯基-5-氯-6-氯-2H-吡啶-3-基)乙基)环己基)甲基)苯基-2-羟基-2-甲基丙酸</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.33-7.22 (m, 4H), 6.15 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.02 (dd, <i>J</i> =13.1, 5.3 Hz, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.28-1.16 (m, 2H), 1.15-1.08 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 950. MS (ESI) 553 (M+H).	Ex. 194
483	<p>(E)-2-(4-(4-(2-(3-氯-5-メトキシ-2-氯-4-环丙基-2-氧代-3-丙烯基-5-氯-6-氯-2H-吡啶-3-基)乙基)环己基)甲基)苯基-2-羟基-2-甲基丙酸</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.27 (q, <i>J</i> =8.8 Hz, 4H), 6.07 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.40-2.33 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.63 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 4H), 1.43 (s, 6H), 1.17 (dt, <i>J</i> =8.4, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4500. MS (ESI) 549 (M+H).	Ex. 194

484		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68-7.60 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.41-7.26 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.30 (s, 1H), 1.50 - 1.29 (m, 6H), 1.21-0.98 (m, 10H). FXR EC ₅₀ (nM) = 200. MS (ESI) 556 (M+H).	Ex. 464
485		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.98-1.77 (m, 6H), 1.33-1.21 (m, 6H), 1.21-1.05 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 380. MS (ESI) 663 (M+H).	Ex. 151
486		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 8.54 (dd, J=7.1, 2.0 Hz, 1H), 8.21-8.02 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.35-2.31 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 6H), 1.32-1.21 (m, 6H), 1.20-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2700. MS (ESI) 613 (M+H).	Ex. 151

[3579]

[3580]

490	<p>3-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p> <p>(E)-3-(((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p> <p>(E)-3-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 2H), 1.73 (d, <i>J</i> =11.2 Hz, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.23-1.04 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 96. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 195
491	<p>(E)-3-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p> <p>(E)-3-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p> <p>(E)-3-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.86 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.16 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.09 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> =7.5 Hz, 4H), 1.30 - 1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 26. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 194
492	<p>(E)-5-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p> <p>(E)-5-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p> <p>(E)-5-((4-((5-Cl-2,4-dichloropyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)cyclopentylmethyl 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-hydroxybutanoate</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.28-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 250. MS (ESI) 609 (M+H).	Ex. 478

[3581]

493	<p>(E)-3-((4-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-메톡시벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 7.02 (d, <i>J</i> =2.2 Hz, 2H), 6.66 (dd, <i>J</i> =8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.30 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 4H), 1.88-1.70 (m, 6H), 1.28-1.07 (m, 6H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 569 (M+H). Ex. 444
494	<p>(E)-3-((5-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.43 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 4H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.29-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 130. MS (ESI) 647 (M+H). Ex. 478
495	<p>(E)-3-((5-(1-(2-(5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91 (s, 2H), 8.52 (t, <i>J</i> =1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.69 (t, <i>J</i> =7.7 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 5.42 (d, <i>J</i> =16.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.91-1.67 (m, 4H), 1.31-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1700. MS (ESI) 579 (M+H). Ex. 478

[3582]

[3583]

499	<p>(E)-3-((4-(2-(5-((2,2,2-트리플루오로에틸)옥시)에틸이드네인)사이클로헥실)옥시)페닐)프로판오인산 디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-5-(디플루오로메톡시)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.52-6.99 (m, 4H), 6.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.20-1.01 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 607 (M+H).	Ex. 444
500	<p>(E)-6-((4-(2-(5-((2,2,2-트리플루오로에틸)옥시)에틸이드네인)사이클로헥실)옥시)페닐)헥사노인산 디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-(트리플루오로메틸)퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.11 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 6H), 1.28-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 660 (M+H).	Ex. 444
501	<p>(E)-6-((4-(2-(5-((2,2,2-트리플루오로에틸)옥시)에틸이드네인)사이클로헥실)옥시)페닐)헥사노인산 디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비닐)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메톡시)-4-아소프로포시퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.52-7.5 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.10 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 5.18-5.2 (m, 1H), 2.45-2.40 (s, 1H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 6H), 1.42-1.40 (m, 6H), 1.16-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 54. MS (ESI) 650 (M+H).	Ex. 444

502	<p>(Z)-2-(4-(2-(5-氯-2,6-二氯苯基)环己烯基)-2-(2,6-二氯苯基)-4-羟基-2H-噻吩-3-酮 비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.58 (br s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.1 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> =12.2 Hz, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 6H), 1.60-1.51 (m, 6H), 1.23-1.10 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1500. MS (ESI) 565 (M+H). Ex. 182
503	<p>(E)-2-(4-(2-(5-氯-2,6-二氯苯基)环己烯基)-2-(2-(2-羟基-3-羧基噻吩-5-基)乙基)-4-羟基-2H-噻吩-3-酮 비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일 벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (dd, <i>J</i> =8.1, 1.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 6H), 1.63-1.44 (m, 6H), 1.23-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 31. MS (ESI) 566 (M+H). Ex. 182
504	<p>(E)-3-(5-(4-(2-(5-氯-2,6-二氯苯基)环己烯基)-2-(2-(2-(2-羟基-3-羧基噻吩-5-基)乙基)-4-羟基-2H-噻吩-3-酮)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 13.31 (br s, 1H), 8.89 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.70 (t, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 5.32 (d, <i>J</i> =16.6 Hz, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.60-1.42 (m, 6H), 1.23-1.07 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 33. MS (ESI) 577 (M+H). Ex. 478

[3585]

505	<p>(E)-2-(4-(2-(5-氯-2-(三氯丙基)呋喃-3-基)丙烯基)环己基)-3-(3,5-二氯-4-氯-2-(三氯丙基)呋喃-3-基)噻吩-2-羧酸 비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일) 벤조[d]티아졸-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.06 (br s, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.68 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.08-7.92 (m, 2H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.33 (d, J=16.4 Hz, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.07-1.86 (m, 6H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.24-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 88. MS (ESI) 566 (M+H). Ex. 478
506	<p>(E)-3-((4-(2-(5-氯-2-(三氟丙基)呋喃-3-基)丙烯基)环己基)甲氧基)-3-(3,5-二氯-4-氯-2-(三氟丙基)呋喃-3-基)噻吩-2-羧酸 비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.01 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.28 (d, J=16.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.21-1.09 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 6. MS (ESI) 607 (M+H). Ex. 444
507	<p>(E)-2-(4-(2-(5-氯-2-(三氟丙基)呋喃-3-基)丙烯基)环己基)-3-(3,5-二氯-4-氯-2-(三氟丙基)呋喃-3-基)噻吩-2-羧酸 비닐)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-5-(트리플루오로메틸)벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 6H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.23-1.08 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 20. MS (ESI) 634 (M+H). Ex. 182

[3586]

508		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 8.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.02 (d, J=16.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J=16.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.39-2.34 (m, 1H), 1.63-1.46 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.14-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 100. MS (ESI) 620 (M+H).	Ex. 444
509		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 6.04 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.35 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.36-1.21 (m, 6H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 40. MS (ESI) 530 (M+H).	Ex. 162
510		¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 6.05 (d, J=16.6 Hz, 1H), 5.31 (d, J=16.6 Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.54-1.41 (m, 6H), 1.22-1.14 (m, 2H), 1.13-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 410. MS (ESI) 516 (M+H).	Ex. 162

511	<p>3-((5-클로파리딘-3-일)이속사졸-4-일) 디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일 메톡시)메틸)-2-옥사비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)벤조산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.87 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.40 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.36 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (d, J=6.1 Hz, 4H), 1.21-0.97 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2900. MS (ESI) 529 (M+H).	Ex. 195
512	<p>2-((5-클로파리딘-3-일)이속사졸-4-일) 메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-플루오로벤조[d]티아졸-7-카르복실산</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.16 (dd, J=8.8, 4.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=11.1, 8.9 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.09-1.93 (m, 6H), 1.62-1.41 (m, 6H), 1.21-1.06 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 43. MS (ESI) 588 (M+H).	Ex. 16
513	<p>3-((5-((4-클로페닐)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)큐반-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.16 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.73 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 3H), 3.16 (br s, 1H), 2.37 (br d, J=15.0 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.22-1.01 (m, 5H). FXR EC ₅₀ (nM) = 960. MS (ESI) 588 (M+H).	Ex. 151

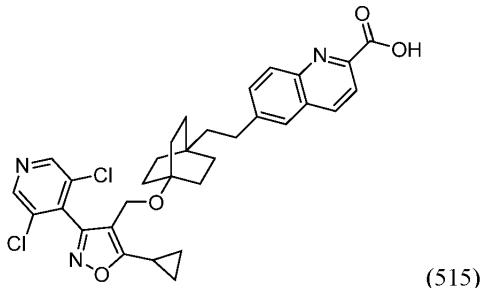
[3588]

514	<p>3-((5-((5-클로파리딘-3-일)이속사졸-4-일)메톡시)메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). 물 억제로 인한 2 개의 양성자 순설. FXR EC ₅₀ (nM) = 1700. MS (ESI) 552 (M+H)	Ex. 151
-----	---	--	---------

[3589]

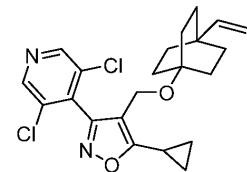
실시예 515

[3591] 6-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에틸)퀴놀린-2-카르복실산



[3592]

[3593] 단계 A. 중간체 515A. 5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)-4-(((4-비닐비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)이속사졸의 제조



[3594]

[3595] 0°C에서 톨루엔 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.4 g, 6.7 mmol)의 혼탁액 (56 mL)에 KHMDS의 용액 (THF 중 0.5 N) (13 mL, 6.7 mmol)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 톨루엔 (6 mL) 중 중간체 519D (1.2 g, 2.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (80 g 실리카 겔 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 30분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 60 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (0.84 g, 2.0 mmol, 72% 수율)로서 수득하였다.

[3596]

¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.77–8.29 (m, 2H), 5.66 (dd, J=17.4, 11.0 Hz, 1H), 4.85–4.75 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.12–2.06 (m, 1H), 1.55–1.50 (m, 6H), 1.45–1.41 (m, 6H), 1.24 (dd, J=5.0, 2.3 Hz, 2H), 1.11 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 2H).

[3597]

MS (ESI) 419 (M+H).

[3598]

단계 B. 실시예 515

[3599]

0°C에서 THF (530 μL) 중 중간체 515A (66 mg, 0.16 mmol)의 용액에 9-BBN의 용액 (THF 중 0.5 N) (76 μL, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 첨가한 후, 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 다음, 0°C로 냉각시켰다. 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물의 절반을 EtOH (1.0 mL) 중 메틸 6-브로모퀴놀린-2-카르복실레이트 (HCl 염) (24 mg, 0.079 mmol), 삼염기성 인산칼륨 (117 mg, 0.55 mmol), 염화리튬 (20 mg, 0.47 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (20 mg, 0.017 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 페징하고, 80°C로 밤새 가열하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 57–82% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.2 mg, 0.005 mmol, 6.5% 수율)을 수득하였다.

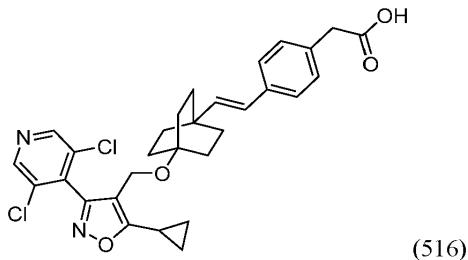
[3600]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86–8.70 (m, 2H), 8.36 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 8.03 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.74–2.61 (m, 2H), 2.35–2.19 (m, 1H), 1.53–1.41 (m, 8H), 1.39–1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=3.3 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 87.

[3601] MS (ESI) 592 (M+H).

[3602] 실시예 516

[3603] (E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)아세트산



[3604]

[3605] N₂를 펴징한 DMF (2.0 mL) 중 중간체 515A (43 mg, 0.10 mmol), 에틸 2-(4-브로모페닐)아세테이트 (62 mg, 0.26 mmol), 및 K₂CO₃ (85 mg, 0.62 mmol)의 용액에 PdCl₂(dpff) (6.6 mg, 9.2 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 암갈색 오일을 수득하였다. 암갈색 오일에 THF (1.0 mL), MeOH (0.5 mL) 및 2 N NaOH (0.5 mL, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 아세트산 (0.05 mL)으로 산성화시키고, 여과하였다. 조생물 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 57-82% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (4.1 mg, 0.007 mmol, 6.8% 수율)을 수득하였다.

[3606]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94–8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.20–7.08 (m, 2H), 6.17 (d, J=17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.28–4.14 (m, 2H), 3.64–3.42 (m, 2H), 2.32–2.18 (m, 1H), 1.65–1.46 (m, 6H), 1.43–1.33 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.09–1.00 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 173.

[3607]

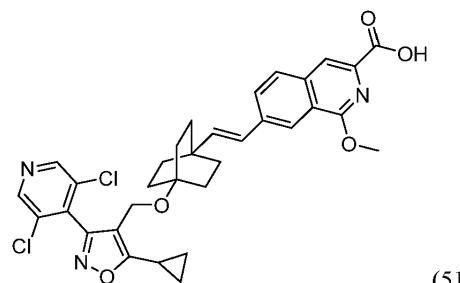
MS (ESI) 553 (M+H).

[3608]

실시예 517

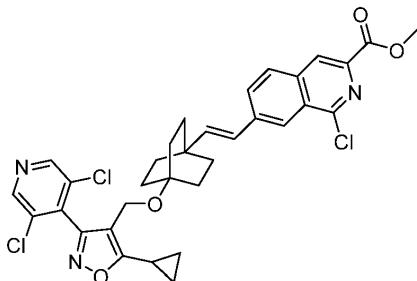
[3609]

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-메톡시이소퀴놀린-3-카르복실산



[3610]

[3611] 단계 A. 중간체 517A. 메틸 (E)-1-클로로-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐) 이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3612]

[3613] N_2 를 퍼징한 DMF (4.0 mL) 중 중간체 515A (170 mg, 0.40 mmol), 메틸 7-브로모-1-클로로이소퀴놀린-3-카르복실레이트 (130 mg, 0.42 mmol), 및 K_2CO_3 (220 mg, 1.6 mmol)의 용액에 $PdCl_2(dppf)$ (18 mg, 0.024 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지; A = Hex, B = EtOAc; 15분 구배; 0% B → 100% B; 유량 = 35 mL/분)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 0.188 mmol, 46.9% 수율)을 수득하였다.

[3614]

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.46 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96-7.75 (m, 2H), 6.42 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.11-2.09 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.15-1.10 (m, 2H).

[3615]

MS (ESI) 638 ($M+H$).

[3616]

단계 B. 실시예 517

[3617]

MeOH (0.30 mL) 및 THF (0.30 mL) 중 중간체 517A (17 mg, 0.027 mmol)의 용액에 MeOH (0.030 mL, 0.13 mmol) 중 25% 소듐 메톡시드의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (0.10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, DMF 중에 재용해시키고, 아세트산 (0.05 mL)으로 산성화시키고, 여과하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5- μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 57-82% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (5.1 mg, 0.008 mmol, 30% 수율)을 수득하였다.

[3618]

1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 6H), 1.42-1.34 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.08 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 42.

[3619]

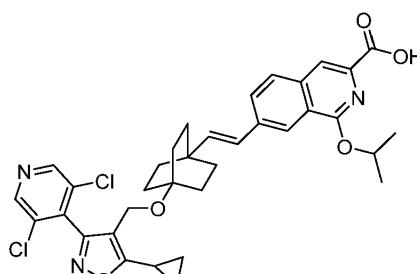
MS (ESI) 620 ($M+H$).

[3620]

실시예 518

[3621]

(E)-7-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-이소프로록시이소퀴놀린-3-카르복실산



(518)

[3622]

i-PrOH (291 μ L)를 함유하는 바이알에 60% NaH (7.3 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 중간체 517A

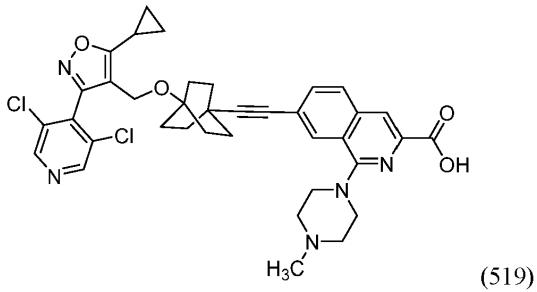
(13 mg, 0.020 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 추가의 60% NaH (7.3 mg, 0.18 mmol) 및 THF (0.2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 포화 수성 NH₄Cl로 켄칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 20분에 걸쳐 57-82% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 20 mL/분)를 사용하여 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (3.4 mg, 0.005 mmol, 24% 수율)을 수득하였다.

[3624] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.10 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.05-7.86 (m, 3H), 6.55-6.27 (m, 2H), 5.64 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.23 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.47-1.31 (m, 12H), 1.16 (dt, J=8.4, 2.9 Hz, 2H), 1.11-1.07 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 62.

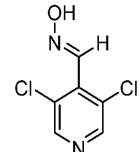
[3625] MS (ESI) 648 (M+H).

[3626] 실시 예 519

[3627] 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(4-메틸페페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산



[3628] 단계 A. 중간체 519A. 3,5-디클로로이소니코틴알데히드 옥심의 제조



[3629] [3630] 히드록실아민 히드로클로라이드 (0.592 g, 8.52 mmol)를 실온에서 피리딘 (2.8 mL), 3,5-디클로로이소니코틴알데히드 (1.00 g, 5.68 mmol)의 용액에 첨가하였으며, 이는 온화한 발열을 나타내었다. 10분 후, 과량의 피리딘을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 1 M 수성 K₂HPO₄로 염기성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 백색 고체가 형성되었으며, 이를 여과에 의해 수집하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 여과된 고체 및 농축 물질을 합하여 2.5:1 E:Z 비율로 표제 화합물 (1.07 g, 5.60 mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[3631] 주요 이성질체:

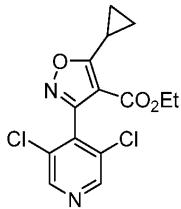
[3632] [3633] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.28 (s, 1H).

[3634] 부차 이성질체:

[3635] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.88 (s, 1H), 8.69 (s, 2H), 7.70 (s, 1H).

[3636] MS (ESI) 190.9 (M+H).

[3637] 단계 B. 중간체 519B. 에틸 5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-카르복실레이트의 제조



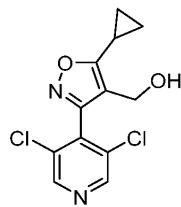
[3638]

[3639] 에틸 3-시클로프로필-3-옥소프로파노에이트 (161 g, 1030 mmol)를 함유하는 500 mL 3구 등근 바닥 플라스크에 TEA (470 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 5°C로 냉각시켰다. EtOH (470 mL) 중 중간체 519A (233 g, 1030 mmol)의 용액을 10분에 걸쳐 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 단리된 고체를 n-펜탄 중에 혼탁시키고, 10분 동안 교반하고, 여과하고, n-펜탄으로 세척하여 표제 화합물 (300 g, 917 mmol, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3640] ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.15 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.94 (tt, $J=8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.06 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[3641] MS (ESI) 327.1 ($M+H$).

[3642] 단계 C. 중간체 519C. (5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메탄올의 제조



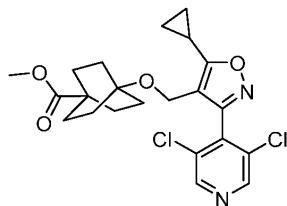
[3643]

[3644] 무수 CH_2Cl_2 (2000 mL) 중 519B (50.0 g, 153 mmol)의 용액에 -78°C 에서 CH_2Cl_2 중 DIBAL-H의 1 M 용액 (428 mL, 428 mmol)을 8분에 걸쳐 첨가하였다. 5분 후, 반응물을 로렐 염의 수용액 (1 L 물 중 450 g)으로 천천히 켄칭하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 격렬히 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH_2Cl_2 (2000 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1000 L)로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 CH_2Cl_2 (100 mL) 중에 용해시키고, 교반하는 동안, n-펜탄 (400 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 용액을 가만히 따라냈다. 고체를 n-펜탄 (200 mL)으로 세척하고, 이를 가만히 따라냈다. 물질을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (41.0 g, 138 mmol, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3645] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.64 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.19 (tt, $J=8.4, 5.1$ Hz, 1H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.22-1.14 (m, 2H).

[3646] MS (ESI) 285.2 ($M+H$).

[3647] 단계 D. 중간체 69A. 메틸 4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르복실레이트의 제조



[3648]

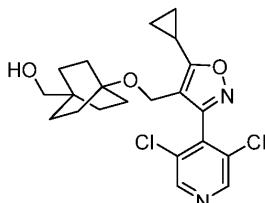
[3649] 압력 바이알에 중간체 519C (2.57 g, 9.00 mmol), 중간체 4A (3.97 g, 13.5 mmol), 및 트리플루오로메틸톨루엔 (18 mL)를 첨가하였다. 물질들이 잘 혼합되도록 반응 혼합물을 교반하였다. 은 트리플루오로메탄슬포네이트 (3.47 g, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 교반하는 동안 2,6-디-tert-부틸페리딘 (3.96 mL, 18.0 mmol)을 첨가하였

다. 반응 혼합물을 마개로 막고, 100°C로 밤새 가열하였다. 추가의 중간체 4A (2.0 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 100°C로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1 M 수성 HCl로 세척하였다. 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 1 M 수성 HCl (2x) 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 조 물질을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.87 g, 4.15 mmol, 46% 수율)을 무색 유리로서 수득하였다.

[3650] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.08 (tt, $J = 8.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 2H).

[3651] MS (ESI) 451.4 ($M+H$).

[3652] 단계 E. 중간체 276A. (4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)메탄올의 제조



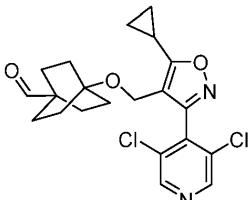
[3653]

[3654] -78°C에서 THF (24 mL) 중 중간체 69A (1.10 g, 2.44 mmol)의 교반 용액에 THF 중 LAH의 2 M 용액 (1.03 mL, 2.07 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 30분 동안 천천히 가온하였다. 물 (0.08 mL), 15% 수성 NaOH (0.08 mL), 및 물 (0.24 mL)을 순차적으로 적가하여 반응을 켄칭하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 격렬히 교반하였다. $MgSO_4$ 를 첨가하고, 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.01 g, 2.39 mmol, 98% 수율)을 백색 발포체로서 수득하였다.

[3655] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (d, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 2H).

[3656] MS (ESI) 423.0 ($M+H$).

[3657] 단계 F. 중간체 519D. 4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-카르브알데히드의 제조



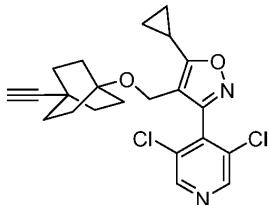
[3658]

[3659] -78°C에서 CH_2Cl_2 (1.1 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (0.019 mL, 0.21 mmol)의 용액에 CH_2Cl_2 (0.55 mL) 중 DMSO (0.035 mL, 0.49 mmol)의 용액을 적가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 이어서, CH_2Cl_2 (1 mL) 중 중간체 276A (0.069 g, 0.16 mmol)의 용액을 천천히 첨가하고, 플라스크를 CH_2Cl_2 (0.5)로 행구고, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하였다. TEA (0.11 mL, 0.82 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 물, 포화 수성 $NaHCO_3$, 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켜 표제 화합물 (0.070 g, 0.16 mmol, 100% 수율)을 발포체로서 수득하였으며, 이는 회백색 고체로 응고하였다.

[3660] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.40 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.07 (tt, $J=8.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.73-1.63 (m, 6H), 1.51-1.43 (m, 6H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H).

[3661] MS (ESI) 421.0 ($M+H$).

[3662] 단계 G. 중간체 519E. 5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)-4-(((4-에티닐비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)이속사졸의 제조



[3663]

[3664] 중간체 519D (1.80 g, 4.26 mmol) 및 K_2CO_3 (1.18 g, 8.52 mmol)의 혼합물에 무수 MeOH (17 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 디메틸 (1-디아조-2-옥소프로필)포스포네이트 (0.98 g, 5.1 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 Et_2O 로 회석하고, 1 M 수성 K_2HPO_4 로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.40 g, 3.36 mmol, 79% 수율)을 무색 유리로서 수득하였으며, 이는 백색 고체로 응고하였다.

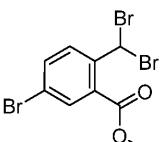
[3665] 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.60 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 6H), 1.48-1.38 (m, 6H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H).

[3666]

MS (ESI) 417.4 ($M+H$).

[3667]

단계 H. 중간체 519F. 메틸 5-브로모-2-(디브로모메틸) 벤조에이트의 제조



[3668]

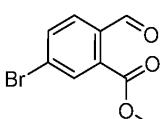
[3669] 메틸 5-브로모-2-메틸벤조에이트 (5.00 g, 21.8 mmol), NBS (3.88 g, 21.8 mmol), 및 AIBN (0.179 g, 1.09 mmol)의 용액을 환류 하에 6시간 동안 가열한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 추가의 AIBN (0.179 g, 1.091 mmol) 및 NBS (3.88 g, 21.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2일 동안 환류하였다. 추가의 AIBN (0.179 g, 1.09 mmol) 및 NBS (3.88 g, 21.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 환류하였다. 반응 혼합물을 여과하고, CH_2Cl_2 로 회석하였다. 유기 층을 1 M NaOH, 수성 $Na_2S_2O_3$, 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 실리카겔의 플러그를 통해 여과하여 표제 화합물 (7.59 g, 19.6 mmol, 90% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[3670]

1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.05 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[3671]

단계 I. 중간체 519G. 메틸 5-브로모-2-포르밀벤조에이트의 제조



[3672]

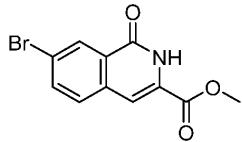
[3673] 광 보호된 플라스크에 들어 있는 i-PrOH (132 mL) 중 중간체 519F (7.31 g, 18.9 mmol)의 혼탁액에 물 (13 mL) 중 질산은 (6.58 g, 38.7 mmol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켜 i-PrOH를 제거하였다. 생성물을 $EtOAc$ (3x)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켰다. 표제 화합물 (3.28 g, 13.5 mmol, 71% 수율)을 단리시키고, 추가 정제 없이 사용하였다.

[3674]

1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 10.59 (s, 1H), 8.14 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 1H), 4.00 (s, 3H).

[3675]

단계 J. 중간체 519H. 메틸 7-브로모-1-옥소-1,2-디히드로이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3676]

[3677] 단계 1. 중간체 519G (1.65 g, 6.79 mmol), 벤조일글리신 (1.34 g, 7.47 mmol), 아세트산나트륨 (0.613 g, 7.47 mmol), 및 아세트산 무수물 (3.2 mL, 34 mmol)의 용액을 100°C로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 물을 침전물 생성물에 첨가하였으며, 이를 여과하고, 물로 세척하였다. 물질을 진공 하에 건조시켜 조 메틸 5-브로모-2-((5-옥소-2-페닐옥사졸-4(5H)-일리텐)메틸)벤조에이트를 암황색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[3678]

[3678] 단계 2. MeOH (41 mL) 중 이전 단계로부터의 이 물질 (2.62 g, 6.79 mmol)의 용액에 KOH (0.762 g, 13.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 물/EtOAc 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켰다. 조 물질에 0.1% TFA를 함유하는 1:1 CH₃CN/물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로, 이어서 0°C로 냉각시켰다. 침전된 생성물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.83 g, 6.50 mmol, 53% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[3679]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.42 (br s, 1H), 8.32 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

[3680]

MS (ESI) 282.0, 284.0 (M+H).

[3681]

단계 K. 중간체 519J. 메틸 7-브로모-1-클로로이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3682]

[3683] 무수 툴루엔 (7.7 mL) 중 중간체 519H (0.7140 g, 2.53 mmol)의 용액에 DIPEA (0.044 mL, 0.25 mmol) 및 $POCl_3$ (0.28 mL, 3.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 물질을 CH₂Cl₂ 중에 재용해시키고, 실리카 젤 플러그를 통해 여과하고, CH₂Cl₂로 세척하고, 농축시켜 표제 화합물 (0.750 g, 2.50 mmol, 99% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3684]

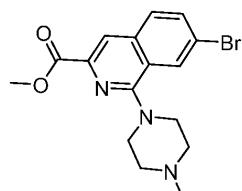
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62–8.58 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97–7.92 (m, 1H), 7.91–7.86 (m, 1H), 4.06 (s, 3H).

[3685]

MS (ESI) 300.1, 302.1 (M+H).

[3686]

단계 L. 중간체 519K. 메틸 7-브로모-1-(4-메틸피페라진-1-일) 이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3687]

[3688] DMF (8.9 mL) 중 중간체 519J (0.750 g, 2.50 mmol)의 용액에 1-메틸피페라진 (0.83 mL, 7.5 mmol), 이어서 DIPEA (1.3 mL, 7.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 20분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 회석하고, 물 (5x) 및 염수로 세척하고, 건조 ($MgSO_4$)시키고, 농축시켜 표제 화합물

(0.865 g, 2.38 mmol, 95% 수율)을 베이지색 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[3689] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.25 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.61–3.49 (m, 4H), 2.72 (br t, $J=4.7$ Hz, 4H), 2.43 (s, 3H).

[3690] MS (ESI) 364.2, 366.2 ($M+H$).

[3691] 단계 M. 실시예 519.

[3692] 단계 1. CuI (0.18 mg, 0.94 μmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.68 mg, 0.94 μmol), 중간체 519K (0.015 g, 0.061 mmol) 및 중간체 519E (0.020 g, 0.047 mmol)이 구비된 압력을 질소 및 진공 (3x)으로 펴징하였다. 무수 THF (0.37 mL) 및 TEA (0.10 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다.

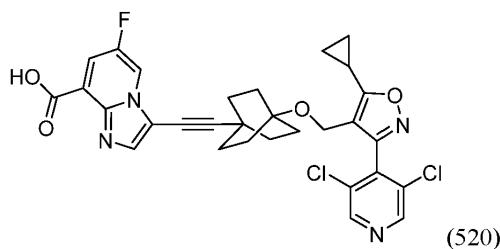
[3693] 단계 2. 조 물질을 THF (0.39 mL) 중에 용해시키고, 1 M 수성 NaOH (0.28 mL, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 1 M 수성 HCl로 산성화시키고, 생성물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO_4)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 RP-정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 0.020 mmol, 43% 수율)을 수득하였다.

[3694] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.62–3.43 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.30–2.23 (m, 1H), 1.88–1.79 (m, 6H), 1.42–1.31 (m, 6H), 1.18–1.11 (m, 2H), 1.10–1.03 (m, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 28. 마우스 생체내 (3 mg/kg, @ 6h): Cypa7a1 = -92%, Ffg15 = +1.4x.

[3695] MS (ESI) 686.3 ($M+H$).

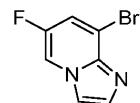
[3696] 실시예 520

[3697] 3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로피리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘-8-카르복실산



[3698]

[3699] 단계 A. 중간체 520A. 8-브로모-6-플루오로이미다조[1,2-a]피리딘, HCl의 제조



[3700]

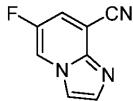
[3701] 3-브로모-5-플루오로피리딘-2-아민 (0.500 g, 2.62 mmol) 및 50% 수성 클로로아세트알데히드 (0.67 mL, 5.2 mmol)를 함유하는 압력 바이알을 80°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 조 고체를 CH_2Cl_2 중에 혼탁시키고, 황색 용액을 가만히 따라냈다 (3x). 표제 화합물 (0.674 g, 2.62 mmol, 100% 수율)을 연갈색 고체로서 단리시켰다.

[3702] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (dd, $J=3.7, 2.1$ Hz, 1H), 8.40–8.31 (m, 2H), 8.09 (s, 1H).

[3703] MS (ESI) 215.1 ($M+H$).

[3704]

단계 B. 중간체 520B. 6-플루오로이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르보니트릴의 제조



[3705]

[3706]

중간체 520A (0.300 g, 1.40 mmol), Xantphos (0.040 g, 0.070 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.032 g, 0.035 mmol), 및 시안화아연 (0.328 g, 2.79 mmol)을 함유하는 마이크로웨이브 바이알을 질소 (3x)로 퍼징한 다음, 무수 DMF (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 튜브의 바닥에 있는 고체로부터 용액을 가만히 따라내고, 소량의 DMF로 헹구었다 (2x). 합한 용액에 물 (20 mL)을 적가하였다. 갈색 침전물이 형성되었다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하였다. 수성 여과물을 EtOAc (3x)로 추출한 다음, 합한 유기 층을 물 (3x) 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 표제 화합물 (0.158 g, 0.983 mmol, 71% 수율)을 베이지색 고체로서 단리시켰으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[3707]

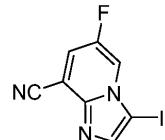
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.34 (dd, J=3.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=7.7, 2.2 Hz, 1H).

[3708]

MS (ESI) 162.2 (M+H).

[3709]

단계 C. 중간체 520C. 6-플루오로-3-아이오도이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르보니트릴의 제조



[3710]

0°C에서 CH₃CN (3.6 mL) 중 중간체 520B (0.144 g, 0.892 mmol)의 용액에 NIS를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 실온에서 밤새 교반하였다. NIS 0.2 당량을 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 물질을 CH₂Cl₂ 중에 혼탁시키고, 1 M NaOH (2x), 수성 Na₂S₂O₃ 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켜 표제 화합물 (0.236 g, 0.822 mmol, 92% 수율)을 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다.

[3712]

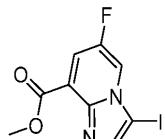
¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.36 (dd, J=3.6, 2.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (dd, J=7.4, 2.2 Hz, 1H).

[3713]

MS (ESI) 288.1 (M+H).

[3714]

단계 D. 중간체 520D. 메틸 6-플루오로-3-아이오도이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실레이트의 제조



[3715]

MeOH (3.5 mL) 중 중간체 520C (0.100 g, 0.348 mmol)의 용액에 진한 H₂SO₄ (0.50 mL, 9.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 농축시켰다. 용액을 EtOAc 및 1 M NaOH 사이에 분배하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.0635 g, 0.198 mmol, 57% 수율)을 황갈색 고체로서 수득하였다.

[3717]

¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.30 (dd, J=3.6, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.06 (s, 3H).

[3718]

MS (ESI) 321.0 (M+H).

[3719] 단계 E. 실시예 520

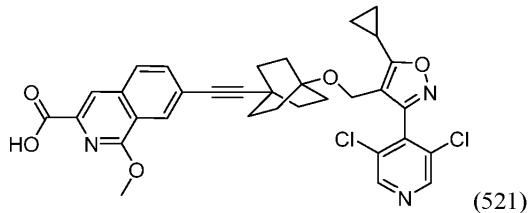
[3720] 표제 화합물을 실시예 130 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 520D 및 중간체 519E로부터 제조하였다: (9.7 mg, 0.016 mmol, 28% 수율).

[3721] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 7.99 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33–2.19 (m, 1H), 2.00–1.82 (m, 6H), 1.51–1.32 (m, 6H), 1.19–1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.3 Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 4.

[3722] MS (ESI) 595.0 (M+H).

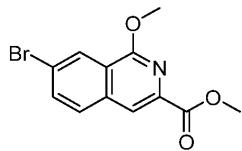
[3723] 실시예 521

[3724] 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-메톡시이소퀴놀린-3-카르복실산



[3725]

[3726] 단계 A. 중간체 521A. 메틸 7-브로모-1-메톡시이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3727]

[3728] 중간체 519J (0.100 g, 0.333 mmol)를 함유하는 압력 바이알에 MeOH 중 25% 소듐 메톡시드 (0.38 mL, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C로 2시간 동안 가열하였다.

[3729] 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (0.0758 g, 0.256 mmol, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3730] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.50–8.44 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.85–7.79 (m, 1H), 7.78–7.72 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

[3731] MS (ESI) 296.0, 298.0 (M+H).

[3732] 단계 B. 실시예 521.

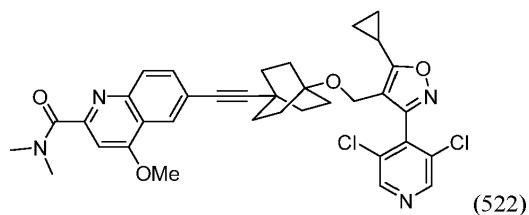
[3733] 표제 화합물을 실시예 130 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 521A 및 중간체 519E로부터 제조하였다: (11.8 mg, 0.019 mmol, 58% 수율).

[3734] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.79 (d, J=1.4 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 2.32–2.21 (m, 1H), 1.95–1.78 (m, 6H), 1.49–1.36 (m, 6H), 1.18–1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 40.

[3735] MS (ESI) 618.2 (M+H).

[3736] 실시예 522

[3737] 6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-4-메톡시-N,N-디메틸퀴놀린-2-카르복스아미드



[3738]

[3739] DMF (0.19 mL) 중 실시예 375 (0.012 g, 0.019 mmol) 및 HATU (8.1 mg, 0.021 mmol)의 용액에 MeOH 중 2 M 디메틸아민의 용액 (0.015 mL, 0.029 mmol), 이어서 TEA (8.1 μ L, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, DMF로 회석하고, RP-정제용 HPLC에 의해 정제하여 표제화합물 (10 mg, 0.016 mmol, 83% 수율)을 수득하였다.

[3740]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.63 (br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 6H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 52.

[3741]

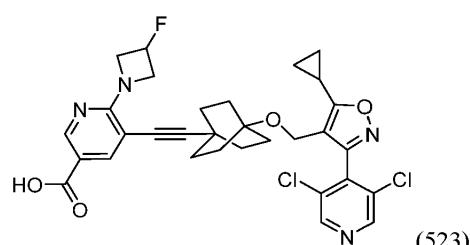
MS (ESI) 645.2 ($M+H$).

[3742]

실시예 523

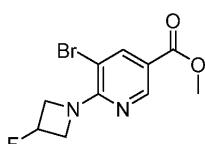
[3743]

5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-(3-플루오로아제티딘-1-일)니코틴산



[3744]

[3745] 단계 A. 중간체 523A. 메틸 5-브로모-6-(3-플루오로아제티딘-1-일) 니코티네이트의 제조



[3746]

[3747] DMF (1.6 mL) 중 메틸 5-브로모-6-클로로니코티네이트 (0.130 g, 0.519 mmol)의 용액에 3-플루오로아제티딘, HCl (0.174 g, 1.56 mmol), 이어서 휘니그 염기 (0.54 mL, 3.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 20분 동안 마이크로웨이브로 처리하였다. 반응 혼합물을 물로 회석하고, 암갈색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 EtOAc/CH₂Cl₂ 중에 용해시키고, 실리카 젤의 플러그를 통해 여과하여 표제화합물 (0.135 g, 0.468 mmol, 90% 수율)을 연갈색 고체로서 수득하였다.

[3748]

^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.70 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 5.46-5.25 (m, 1H), 4.69 (ddd, $J=11.1, 6.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.65 (ddd, $J=11.1, 5.9, 1.7$ Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).

[3749]

MS (ESI) 289.0, 291.0 ($M+H$).

[3750]

단계 B. 실시예 523.

[3751]

표제 화합물을 실시예 130 (단계 B 및 C)의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 523A 및 중간체 519E로부터 제조하였다: (18.8 mg, 0.031 mmol, 64% 수율).

[3752]

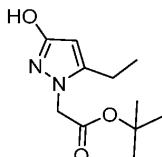
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.55-5.28 (m, 1H),

4.57 (br dd, $J=16.6, 5.3$ Hz, 2H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 6H), 1.44-1.29 (m, 6H), 1.14 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H). FXR EC₅₀ (nM) = 24.

[3753] MS (ESI) 611.3 (M+H).

[3754] 중간체

[3755] 실시예 524를 위한 중간체의 제조. tert-부틸 2-(5-에틸-3-히드록시-1H-피라졸-1-일)아세테이트



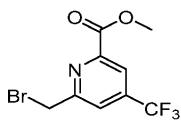
[3756]

[3757] 5-에틸-1H-피라졸-3-올 (200 mg, 1.784 mmol)을 아세톤/DMF (8 mL/2 mL, 4:1) 중 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (0.237 mL, 1.605 mmol) 및 K₂CO₃ (247 mg, 1.784 mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 2종의 이성질체가 반응 혼합물 중에 형성되었다. 반응물을 농축시킨 다음, EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과된하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24g 실리카겔 카트리지, 0-100% EtOAc/Hex로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 혼합물로서 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC (칼럼: 폐노메넥스 루나 악시아 5u 30 x 100 (10분 구배); 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 0.1% 트리플루오로아세트산 함유 물; 구배: 10분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 2-분 유지; 유량: 40 mL/분)에 의해 정제하였다. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (78 mg, 0.345 mmol, 19.33% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[3758] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 5.48 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.47 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.25 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).

[3759] MS (ESI) 227.2 (M+H)⁺.

[3760] 실시예 527을 위한 중간체의 제조. 메틸 6-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)파콜리네이트



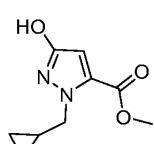
[3761]

[3762] CCl₄ (7 mL) 중 메틸 6-메틸-4-(트리플루오로메틸)파콜리네이트 (300 mg, 1.369 mmol), NBS (244 mg, 1.369 mmol), 및 AIBN (22.48 mg, 0.137 mmol)의 혼합물을 90°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과하고, CCl₄로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24g 실리카겔 카트리지, 0-70% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (16 mg, 0.054 mmol, 3.92% 수율)을 회백색 밤포체로서 수득하였다.

[3763] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ = 8.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.06 (s, 3H).

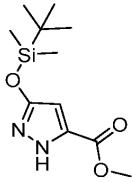
[3764] MS (ESI) 298.0 (M+H)⁺.

[3765] 실시예 528을 위한 중간체의 제조. 메틸 1-(시클로프로필메틸)-3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[3766]

[3767] 단계 A. 중간체 528A. 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조



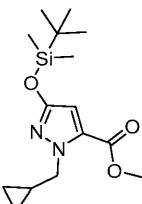
[3768]

[3769] TBDMS-Cl (986 mg, 6.54 mmol) 및 이미다졸 (475 mg, 6.98 mmol)을 아세토니트릴 (14 mL) 중 메틸 3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (620 mg, 4.36 mmol)의 교반 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 H₂O로 희석하고, EtOAc (2X)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24g 실리카 젤 카트리지, 0-30% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (980 mg, 3.82 mmol, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3770] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.29 (s, 6H).

[3771] MS (ESI) 257.1 (M+H)⁺.

[3772] 단계 B. 중간체 528B. 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조



[3773]

[3774] 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (200 mg, 0.780 mmol), 시클로프로필메탄올 (113 mg, 1.560 mmol), Ph₃P (368 mg, 1.404 mmol) 및 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트 (276 μl, 1.404 mmol)를 건조 THF (3901 μl) 중에 용해시키고, 밀봉된 바이알에서 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 직접 칼럼 크로마토그래피 (24g, 0-60% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (160 mg, 0.515 mmol, 66.1% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다.

[3775] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 6.14 (s, 1H), 4.27 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.36-1.25 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.53-0.45 (m, 2H), 0.42-0.36 (m, 2H), 0.26 (s, 6H).

[3776] MS (ESI) 311.2 (M+H)⁺.

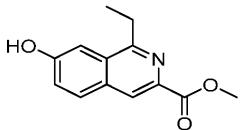
[3777] 단계 C. 중간체 528. 메틸 1-(시클로프로필메틸)-3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트

[3778] THF (2 mL) 중 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (160 mg, 0.515 mmol)의 용액에 TBAF (0.773 mL, 0.773 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24 g 실리카 젤 카트리지, 0-70% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (69 mg, 0.352 mmol, 68.2% 수율)을 백색 분말로서 수득하였다.

[3779] ¹H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 11.46 (br s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.53-3.61 (m, 5H), 1.49-1.16 (m, 1H), 0.78-0.23 (m, 4H).

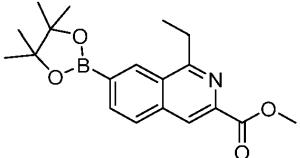
[3780] MS (ESI) 197.1 (M+H)⁺.

[3781] 실시예 529를 위한 중간체의 제조. 메틸 1-에틸-7-히드록시이소퀴놀린-3-카르복실레이트



[3782]

[3783] 단계 A. 중간체 529A. 메틸 1-에틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조



[3784]

[3785] 디옥산 (3.2 mL) 중 메틸 7-클로로-1-에틸이소퀴놀린-3-카르복실레이트 (160 mg, 0.641 mmol), 4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (212 mg, 0.833 mmol) 및 아세트산칼륨 (189 mg, 1.922 mmol)의 혼합물을 2분 동안 교반하면서 질소로 폭기하였다. 이어서, PdCl₂(dpdpf) (94 mg, 0.128 mmol)를 첨가하고, 반응물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (2 x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카겔 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 메틸 1-에틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-3-카르복실레이트 (219 mg, 0.645 mmol, 100% 수율)를 오일로서 수득하였다.

[3786] MS (ESI) 342.2 (M+H)⁺.

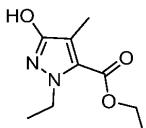
[3787] 단계 B. 중간체 529. 메틸 1-에틸-7-히드록시이소퀴놀린-3-카르복실레이트의 제조

[3788] NaOH (1.290 mL, 1.290 mmol), 이어서 H₂O₂ (0.198 mL, 1.934 mmol)를 THF (3 mL) 중 메틸 1-에틸-7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-3-카르복실레이트 (219 mg, 0.645 mmol)의 0°C 용액에 첨가하였다. 반응을 0°C에서 유지하고, 5분 후, 반응물을 EtOAc로 희석하고, 수성 Na₂SO₃으로 켄칭하고, 물 및 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 EtOAc로 역추출하고, 합한 유기부를 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24g 실리카겔 카트리지, 0-60% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 메틸 1-에틸-7-히드록시이소퀴놀린-3-카르복실레이트 (72 mg, 0.311 mmol, 48.3% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[3789] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.66-7.40 (m, 2H), 4.00 (br s, 3H), 3.21 (br s, 2H), 1.28 (br s, 3H).

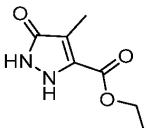
[3790] MS (ESI) 232.1 (M+H)⁺.

[3791] 실시예 530을 위한 중간체의 제조. 에틸 1-에틸-3-히드록시-4-메틸-1H-파라졸-5-카르복실레이트



[3792]

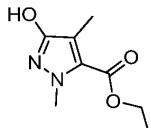
[3793] 단계 A. 중간체 530A. 에틸 4-메틸-5-옥소-2,5-디히드로-1H-파라졸-3-카르복실레이트의 제조



[3794]

- [3795] 표제 화합물을 문헌 [Organic Letters, 16(23), 6120-6123; 2014]에 기재된 방법에 따라 제조하였다.
- [3796] 단계 B. 중간체 530B. 에틸 1-에틸-3-히드록시-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조
- [3797] 표제 화합물을 중간체 528의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 530A 및 에탄올로부터 출발하여 제조하였다.
- [3798] ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 11.00 (s, 1H), 4.40-4.00 (m, 4H), 2.14 (br s, 3H), 1.64-0.90 (m, 6H).
- [3799] MS (ESI) 199.1(M+H)⁺.
- [3800] 실시예 531을 위한 중간체의 제조. 에틸 3-히드록시-1-이소프로필-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트
- [3801]
-
- [3802] 표제 화합물을 중간체 528의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 530A 및 이소프로판올로부터 출발하여 제조하였다.
- [3803] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (br s, 1H), 5.28-5.10 (m, 1H), 4.27 (q, J=6.3 Hz, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.45-1.1 (m, 9H).
- [3804] MS (ESI) 213.1(M+H)⁺.
- [3805] 실시예 532를 위한 중간체의 제조. 에틸 1-(시클로프로필메틸)-3-히드록시-4-메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트
- [3806]
-
- [3807] 표제 화합물을 중간체 528의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 530A 및 시클로프로필메탄으로부터 출발하여 제조하였다.
- [3808] ^1H (500MHz, 클로로포름-d) δ = 11.44 (brs, 1H), 4.37 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.23 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (br t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35-1.22 (m, 1H), 0.55-0.46 (m, 2H), 0.45-0.36 (m, 2H).
- [3809] MS (ESI) 225.0 (M+H)⁺.
- [3810] 실시예 533을 위한 중간체의 제조. 에틸 3-히드록시-4-메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트
- [3811]
-
- [3812] 표제 화합물을 중간체 528의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 530A 및 옥세탄-3-일메탄으로부터 출발하여 제조하였다.
- [3813] ^1H (500MHz, 클로로포름-d) δ 11.2 (br s, 1H), 4.74 (t, J=7.2 Hz, 2H), 4.66 (d, J=7.2 Hz, 2H), 4.55 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.36 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.46 (td, J=6.9, 14.2 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H).
- [3814] MS (ESI) 241.1 (M+H)⁺.

[3815] 실시예 534를 위한 중간체의 제조. 에틸 3-히드록시-1,4-디메틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트



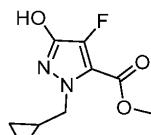
[3816]

[3817] 표제 화합물을 중간체 528의 합성에 대해 기재된 방법에 따라, 중간체 530A 및 메탄올로부터 출발하여 제조하였다.

[3818] ^1H (500MHz, 클로로포름-d) δ 11.3 (br s, 1H), 4.37 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.40 (br t, $J=7.0$ Hz, 3H).

[3819] MS (ESI) 185.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3820] 실시예 535를 위한 중간체의 제조. 에틸 1-(시클로프로필메틸)-4-플루오로-3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트



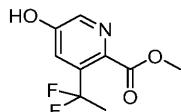
[3821]

[3822] 아세토나트릴 (3 mL) 중 에틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(시클로프로필메틸)-1H-피라졸-5-카르복실레이트 (중간체 528B) (200 mg, 0.616 mmol) 및 셀렉트플루오르(Selectfluor) (262 mg, 0.740 mmol)의 용액을 밀봉된 바이알 중에서 90°C에서 30분 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용액을 1 M 염산과 혼합하고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발에 의해 농축시켰다. 실리카 젤 상 크로마토그래피 (24g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (71 mg, 0.311 mmol, 50.5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3823] ^1H (500MHz, 클로로포름-d) δ 9.50 (br s, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.27 (br d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.46-1.35 (m, 3H), 1.34-1.19 (m, 1H), 0.57-0.48 (m, 2H), 0.47-0.36 (m, 2H).

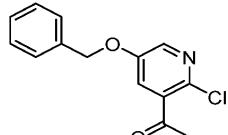
[3824] MS (ESI) 229.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3825] 실시예 536을 위한 중간체의 제조. 메틸 3-(1,1-디플루오로에틸)-5-히드록시피콜리네이트



[3826]

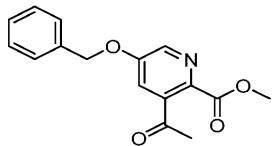
[3827] 단계 A. 중간체 536A. 1-(5-(벤질옥시)-2-클로로피리딘-3-일) 에탄-1-온의 제조



[3828]

[3829] 표제 화합물을 문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20(2), 679-683; 2010]에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[3830] 단계 B. 중간체 536B. 메틸 3-아세틸-5-(벤질옥시)피콜리네이트의 제조



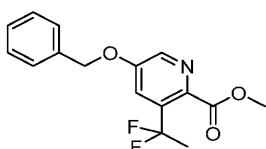
[3831]

[3832] MeOH (12 mL) 중 1-(5-(벤질옥시)-2-클로로파리딘-3-일)에탄-1-온 (261 mg, 0.997 mmol)의 용액에 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐 (II) (73.0 mg, 0.100 mmol), 이어서 Et₃N (0.278 mL, 1.995 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 일산화탄소 분위기 (40-50 psi) 하에 85°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (24g 실리카 젤 카트리지, 0-100% EtOAc/Hex로 용리)에 의해 정제하여 메틸 3-아세틸-5-(벤질옥시)피콜리네이트 (131 mg, 0.459 mmol, 46.0% 수율)를 백색 밤포체로서 수득하였다.

[3833] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53-8.40 (m, 1H), 7.51-7.36 (m, 5H), 7.19 (d, J=2.8 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[3834] MS (ESI) 286.1(M+H)⁺.

[3835] 단계 C. 중간체 536C. 메틸 5-(벤질옥시)-3-(1,1-디플루오로에틸) 피콜리네이트의 제조



[3836]

[3837] 톨루엔 (1mL, 2.71 mmol) 중 메틸 3-아세틸-5-(벤질옥시)피콜리네이트 (56 mg, 0.196 mmol) 및 50% 테옥소플루오르의 혼합물을 80°C에서 N₂ 하에 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 회석하였다. 유기 층을 포화 NaHCO₃ (수성), 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피 (0-60% EtOAc/Hex로 용리)에 의해 정제하여 메틸 5-(벤질옥시)-3-(1,1-디플루오로에틸)피콜리네이트 (42 mg, 0.137 mmol, 69.6% 수율)를 백색 밤포체로서 수득하였다.

[3838] MS (ESI) 308.1(M+H)⁺.

[3839] 단계 D. 중간체 536.

[3840] MeOH (3 mL) 중 메틸 5-(벤질옥시)-3-(1,1-디플루오로에틸)피콜리네이트 (37 mg, 0.120 mmol)의 교반 용액에 10%Pd-C (30 mg, 0.028 mmol), 이어서 2 방울의 아세트산을 첨가하였다. 반응물을 H₂ 풍선 하에 16시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물 (21 mg, 0.097 mmol, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다.

[3841] ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 9.30 (br s, 1H), 8.22 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.09 (t, J=18.4 Hz, 3H);

[3842] MS (ESI) 218.0 (M+H)⁺.

[3843] 실시예 539 및 541을 위한 중간체의 제조. 에틸 1-시클로프로필-5-히드록시-1H-피라졸-3-카르복실레이트 & 에틸 1-시클로프로필-3-히드록시-1H-피라졸-5-카르복실레이트



[3844]

[3845] THF (3.55 mL) 중 시클로프로필히드라진 디히드로클로라이드 (0.515 g, 3.55 mmol)의 혼탁액에 Et₃N (1.089 mL,

7.81 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 디에틸 부트-2-인디오에이트 (0.570 mL, 3.55 mmol)를 첨가하고, 반응물을 80°C에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 염을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 조 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (0-100% EtOAc/헥산으로 용리)에 의해 정제하여 에틸 1-시클로프로필-5-히드록시-1H-페라졸-3-카르복실레이트 (중간체 539) (150 mg, 0.765 mmol, 21.53% 수율) 및 에틸 1-시클로프로필-3-히드록시-1H-페라졸-5-카르복실레이트 (중간체 541) (85 mg, 0.433 mmol, 12.20% 수율)를 수득하였다.

[3846]

중간체 539:

[3847]

^1H NMR (500MHz, 클로로포름-d) δ 11.01 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.35 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 1.37 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.13-0.97 (m, 4H).

[3848]

MS (ESI) 197.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3849]

중간체 541:

[3850]

^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ = 11.44 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.52-3.40 (m, 1H), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.03-0.85 (m, 4H).

[3851]

MS (ESI) 197.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[3852]

하기 표 9의 실시예를 본원 다른 부분에 기재된 방법에 따라 적절한 출발 물질, 시약 및 조건을 사용하여 제조하였다.

[3853]

四 9

[3854]

527	<p>6-(((4-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)oxy)trisubstituted cyclohexyl)methoxy)pyridin-3-yl)chloropyridine-4-yl)acetic acid</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.82 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.35-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 86. MS (ESI) 626 (M+H). Ex. 104
528	<p>3-((4-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)oxy)trisubstituted cyclohexyl)methoxy)pyridin-3-yl)chloropyridine-4-yl)-1-(cyclopentylmethyl)-1H-pyrazole-5-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.33-4.09 (m, 4H), 3.55 (brs, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.52-1.39 (m, 6H), 1.35-1.25 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 3H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.44-0.33 (m, 2H), 0.31-0.22 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 16. MS (ESI) 587 (M+H). Ex. 276
529	<p>7-((4-((5-((4-(trifluoromethyl)phenyl)oxy)trisubstituted cyclohexyl)methoxy)pyridin-3-yl)chloropyridine-4-yl)-1-(2-hydroxyethyl)-1H-quinolin-3-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.83(s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.59-7.29 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.35-3.18 (m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 6H), 1.45-1.27 (m, 9H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 9.0. MS (ESI) 622 (M+H). Ex. 276

[3855]

530		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.77 (s, 2H), 4.24 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.67 (br s, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.51-1.39 (m, 6H), 1.35-1.26 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 5H), 1.08-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 219. MS (ESI) 575 (M+H).	Ex. 276
531		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.81 (s, 2H), 5.51-5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.36-1.29 (m, 6H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 138. MS (ESI) 589 (M+H).	Ex. 276
532		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.53-1.44 (m, 6H), 1.40-1.30(m, 6H), 1.20-1.11 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.30-0.20 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 148. MS (ESI) 601 (M+H).	Ex. 276

[3856]

533	<p>3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-4-메틸-1-(옥세탄-3-일메틸)-1H-페라졸-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.81 (s, 2H), 4.63-4.50 (m, 2H), 4.40-4.30 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.14-4.01 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.57-1.41 (m, 6H), 1.39-1.27 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1911. MS (ESI) 617 (M+H).	Ex. 276
534	<p>3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-1,4-디메틸-1H-페라졸-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.75 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.34-1.21 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.07-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 248. MS (ESI) 561 (M+H).	Ex. 276
535	<p>3-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)메톡시)-1-(시클로프로필메틸)-4-플루오로-1H-페라졸-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.80 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.12 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.36-2.21 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 6H), 1.36-1.26 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 3H), 1.14-1.05 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.28-0.20 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 50. MS (ESI) 605 (M+H).	Ex. 276

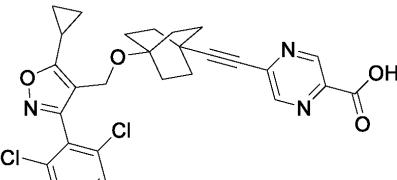
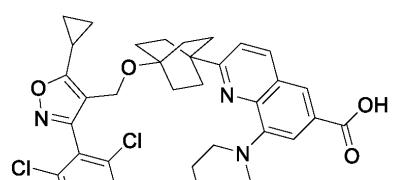
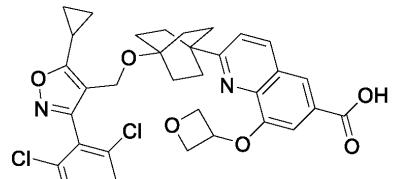
[3857]

536		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.78 (s, 2H), 8.20 (br s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.04 (br t, J=19.0 Hz, 3H), 1.59-1.48 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.22-1.10 (m, 2H), 1.18-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 55. MS (ESI) 608 (M+H). Ex. 276
537		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.74 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.38-1.29 (m, 6H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.12-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 79. MS (ESI) 561 (M+H). Ex. 276
538		¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.79 (s, 2H), 8.38 (d, J=6.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 90. MS (ESI) 583 (M+H). Ex. 276

[3858]

539	<p>1-시클로프로필-3-((4-((5-((cyclopropylmethyl)oxy)cyclopropyl)oxy)cyclopropyl)oxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)-4-hydroxypiperazine-1-carboxylic acid.</p> <p>1-시클로프로필-3-((4-((5-((cyclopropylmethyl)oxy)cyclopropyl)oxy)cyclopropyl)oxy)-3-(3-chloropyridin-2-yl)-4-hydroxypiperazine-1-carboxylic acid.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 8.77$ (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.53-1.40 (m, 6H), 1.37-1.29 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H), 1.00-0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 25. MS (ESI) 573 (M+H).	Ex. 276
540	<p>5-((4-((5-((cyclopropylmethyl)oxy)cyclopropyl)oxy)cyclopropyl)oxy)-1-((2-(cyclopropylmethyl)-4-fluorophenyl)methyl)-4-hydroxypiperazine-1-carboxylic acid.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 8.78$ (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.61- 1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 345. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 276
541	<p>1-((2-(cyclopropylmethyl)-4-hydroxyphenyl)methyl)-5-((4-((5-((cyclopropylmethyl)oxy)cyclopropyl)oxy)cyclopropyl)oxy)-4-hydroxypiperazine-1-carboxylic acid.</p>	¹ H NMR (500MHz, DMSO-d ₆) $\delta = 8.78$ (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.52-3.36 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 6H), 1.43-1.32 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 59. MS (ESI) 573 (M+H).	Ex. 276

[3859]

542		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.92 (br s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.54 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 4880. MS (ESI) 539.1 (M+H).	Ex. 130
543		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.30 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (br s, 2H), 3.66 (br s, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 6H), 1.52-1.38 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 469. MS (ESI) 649.3 (M+H).	Ex. 410
544		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.49 (quin, J=5.3 Hz, 1H), 5.00 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.68 (dd, J=6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 6H), 1.17-1.14 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 118. MS (ESI) 636.3 (M+H).	Ex. 391

545	<p>3-((4-((5-클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-(트리플루오로메틸)이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.67 (m, 3H), 7.99 (br d, J=19.7 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 6H), 1.50-1.35 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 5. MS (ESI) 645.3 (M+H)	Ex. 130
546	<p>3-((4-((5-클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-에틸이미다조[1,2-a]페리딘-8-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (s, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.77 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 2.24 (br s, 1H), 1.90 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.23 (br t, J=6.8 Hz, 3H), 1.14 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 1.04 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 7. MS (ESI) 605.1 (M+H).	Ex. 520
547	<p>7-클로로-1-((4-((5-클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 6H), 1.49-1.36 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 251. MS (ESI) 622.4 (M+H).	Ex. 130

[3861]

548	<p>7-((4-((5-아릴-1-메틸-1-아릴오キ-1-옥소-2-아자비ци클로[2.2.2]옥坦-2-엔일)에토xy)-3-클로피리딘-2-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-모르풀리노이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.62 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.94-1.77 (m, 6H), 1.48-1.35 (m, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 13. MS (ESI) 673.0 (M+H). Ex. 519
549	<p>6-((4-((5-아릴-1-메틸-1-아릴오キ-1-옥소-2-아자비ци클로[2.2.2]옥坦-2-엔일)에토xy)-3-클로피리딘-2-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-메톡시프로포록시)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.57 (br t, J=6.4 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.54 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.07 (quin, J=6.5 Hz, 2H), 1.92-1.81 (m, 6H), 1.49-1.35 (m, 6H), 1.15 (br dd, J=8.2, 2.5 Hz, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 126. MS (ESI) 676.3 (M+H). Ex. 519
550	<p>7-((4-((5-아릴-1-메틸-1-아릴오キ-1-옥소-2-아자비ци클로[2.2.2]옥坦-2-엔일)에토xy)-3-클로피리딘-2-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(페닐암모니)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.01 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.96-1.80 (m, 6H), 1.52-1.36 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 186. Ex. 519

[3862]

551	<p>7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)에티닐)-1-(시클로프로필아미노)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.85 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.83 (br d, $J=7.9$ Hz, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.08 (br d, $J=2.1$ Hz, 2H), 0.77 (br d, $J=5.5$ Hz, 2H), 0.61 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 406. MS (ESI) 643.1 (M+H).	Ex. 519
552	<p>7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)에티닐)-1-(3-호드록시아세티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.88 (br d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.59 (br d, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (br d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.64 (br s, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.90-1.73 (m, 6H), 1.43-1.28 (m, 6H), 1.14 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.05 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 100. MS (ESI) 659.3 (M+H).	Ex. 519
553	<p>7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)에티닐)-1-(3-플루오로아세티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 7.91 (br d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.57 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.65-5.36 (m, 1H), 4.71 (br d, $J=17.6$ Hz, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, $J=4.5$ Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 12. MS (ESI) 660.9 (M+H).	Ex. 519

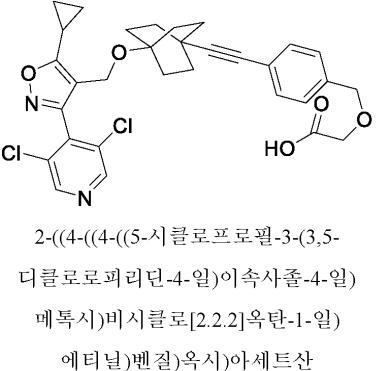
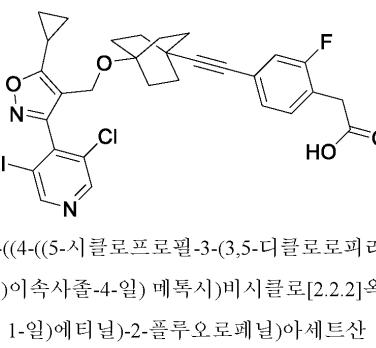
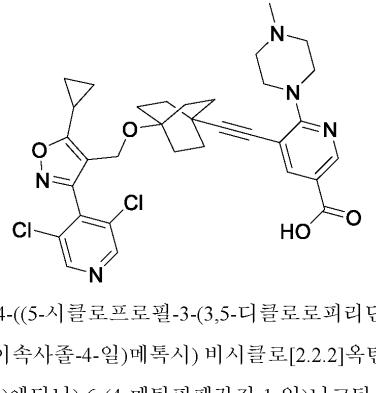
554		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.22 (br t, J=8.7 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=12.2 Hz, 1H), 6.63 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.39 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 6H), 1.44-1.30 (m, 6H), 1.14 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3164. MS (ESI) 585.3 (M+H).	Ex. 130
555		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.54 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.83 (br d, J=4.0 Hz, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 6H), 1.47-1.34 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 87. MS (ESI) 673.0 (M+H).	Ex. 519
556		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.26 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.16 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.62 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.08 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 30. MS (ESI) 652.1 (M+H).	Ex. 391

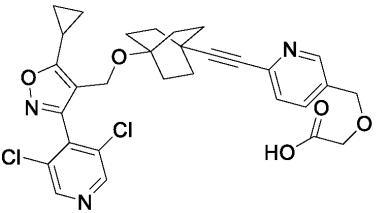
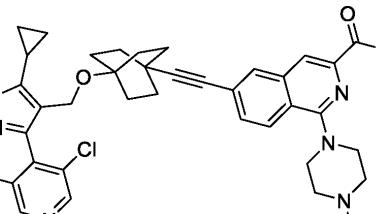
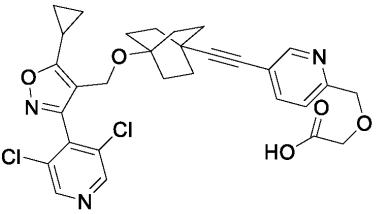
[3864]

557	 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-히드록시페롤리딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.88 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.08-3.95 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 6H), 1.49-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 188. MS (ESI) 673.2 (M+H).	Ex. 519
558	 7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(4-히드록시페페리딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.80-3.56 (m, 2H), 3.54-3.39 (m, 1H), 3.06 (br t, <i>J</i> =10.8 Hz, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 6H), 1.69-1.57 (m, 2H), 1.45-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 20. MS (ESI) 687.3 (M+H).	Ex. 519
559	 1-(아제티딘-1-일)-7-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-카르복실-4-하이드록시-1-아제티드-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 4.40 (br s, 4H), 4.20 (s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.89-1.74 (m, 6H), 1.47-1.32 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 20. MS (ESI) 643.3 (M+H).	Ex. 519

560	<p>2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)-8-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)퀴놀린-6-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.24 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=1.1 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.02-3.97 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.81 (td, J=8.1, 4.8 Hz, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 6H), 1.58-1.40 (m, 6H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (br d, J=2.9 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 286. MS (ESI) 650.1 (M+H).	Ex. 391
561	<p>2-((4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)에티닐)파리딘-2-일)옥시)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (d, J=1.4 Hz, 2H), 8.03 (br d, J=5.1 Hz, 1H), 6.85 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.27 (br dd, J=7.5, 4.1 Hz, 1H), 1.88-1.75 (m, 6H), 1.47-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 779. MS (ESI) 568.2 (M+H).	Ex. 130
562	<p>6-(아제티딘-1-일)-5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)에티닐)니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=1.8 Hz, 1H), 4.25 (br t, J=7.4 Hz, 4H), 4.19 (s, 2H), 2.32-2.21 (m, 3H), 1.86-1.74 (m, 6H), 1.45-1.33 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.09-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 21. MS (ESI) 593.4 (M+H).	Ex. 130

563	<p>5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-6-메톡시니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 8.59 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.32-2.21 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 6H), 1.19-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 16. MS (ESI) 568.2 (M+H).	Ex. 130
564	<p>3-((4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페닐)프로판산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.77 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 6H), 1.41-1.28 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 175.	Ex. 130
565	<p>2-((4-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-3-(트리플루오로메틸)페닐)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.56 (br s, 1H), 7.40 (br s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 6H), 1.42-1.25 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 115. MS (ESI) 619.3 (M+H).	Ex. 130

566		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.27 (s, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 6H), 1.45-1.29 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 194. MS (ESI) 581 (M+H).	Ex. 130
567		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 7.19 (br t, J=8.1 Hz, 1H), 7.00 (br d, J=8.5 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.25 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 1.75 (br d, J=8.2 Hz, 6H), 1.40-1.26 (m, 6H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 121. MS (ESI) 569.2 (M+H).	Ex. 130
568		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.83-3.60 (m, 2H), 3.51-3.24 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.92-2.69 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.80 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.43-1.30 (m, 6H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 524. MS (ESI) 636.1 (M+H).	Ex. 523

569	 <p>2-((6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페리딘-3-일)메톡시)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.44 (br s, 1H), 7.70 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.06 (br s, 2H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.80 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.42-1.30 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1365. MS (ESI) 582.1 (M+H).	Ex. 130
570	 <p>6-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.58 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 6H), 1.44-1.33 (m, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.06 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 201. MS (ESI) 686.1 (M+H).	Ex. 519
571	 <p>2-((5-((4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)페리딘-2-일)메톡시)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.40 (br s, 1H), 7.73 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 7.41 (br s, 1H), 4.58 (br s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.12 (br s, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.78 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.34 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.17-1.09 (m, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 272. MS (ESI) 582.2 (M+H).	Ex. 130

572	<p>7-((4-((5-<i>isopropyl</i>)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(3-(디메틸아미노)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.96 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 4.68-4.53 (m, 2H), 4.45 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.70 (br s, 6H), 2.29 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 1.84 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.18-1.12 (m, 3H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 61. MS (ESI) 686.2 (M+H). Ex. 519
573	<p>7-((4-((5-<i>isopropyl</i>)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(피페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.06 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.34 (m, 8H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.85 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.16-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1627. MS (ESI) 672.2 (M+H). Ex. 519
574	<p>7-((4-((5-<i>isopropyl</i>)클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시) 비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)에티닐)-1-(2-(피롤리딘-1-일)에톡시)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.64 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.84 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.20-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1373. MS (ESI) 701.5 (M+H). Ex. 521

[3870]

575	<p>7-((4-((5-氯-1-环丙基)氧基)-3-氯-1-环丙基)氧基)-2-(2-羟基-3-羧基-4H-1,2-二氢-4-氧杂-5H-吡喃-5-基)-4H-1,2-二氢-4-氧杂-5H-吡喃-5-羧酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J =8.8 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 4.59 (q, J =7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 6H), 1.43 (t, J =6.9 Hz, 3H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.10-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 638.1 (M+H). Ex. 357
576	<p>2-((4-((5-氯-1-环丙基)氧基)-3-氯-1-环丙基)氨基)-2-(2-羟基-3-羧基-4H-1,2-二氢-4-氧杂-5H-吡喃-5-基)-4H-1,2-二氢-4-氧杂-5H-吡喃-5-羧酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.65-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34-2.18 (m, 1H), 1.38 (br d, J =8.2 Hz, 6H), 1.30 (br d, J =7.9 Hz, 6H), 1.12 (br d, J =8.2 Hz, 2H), 1.06 (br d, J =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2737. MS (ESI) 545.4 (M+H). Ex. 362
577	<p>2-((4-((5-氯-1-环丙基)氧基)-3-氯-1-环丙基)氨基)-2-(2-羟基-3-羧基-4H-1,2-二氢-4-硫杂-5H-吡喃-5-基)-4H-1,2-二氢-4-硫杂-5H-吡喃-5-羧酸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.17 (br s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (br s, 3H), 2.26 (br s, 1H), 1.46-1.34 (m, 6H), 1.29 (br d, J =7.6 Hz, 6H), 1.12 (br d, J =8.2 Hz, 2H), 1.05 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 860. MS (ESI) 576.4 (M+H). Ex. 362

[3871]

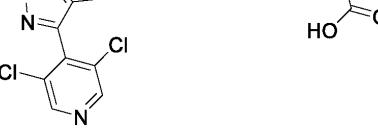
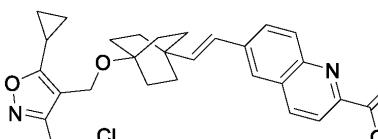
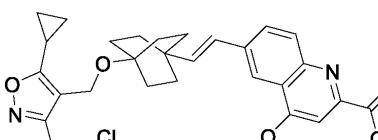
578	<p>7-((4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)trisubstitutedcyclopropyl)methyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.67 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 2H), 3.73-3.50 (m, 4H), 2.80 (br s, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H), 1.37 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.04 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 903. MS (ESI) 571.4 (M+H).	Ex. 362
579	<p>7-((4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)trisubstitutedcyclopropyl)methyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.45 (s, 1H), 7.73 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.31-2.15 (m, 1H), 1.37 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 6H), 1.28 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H), 1.17-1.08 (m, 2H), 1.03 (br d, <i>J</i> =3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 70. MS (ESI) 542.1 (M+H).	Ex. 362
580	<p>5-(((4-((5-((4-chlorophenyl)oxy)trisubstitutedcyclopropyl)methyl)amino)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (br d, <i>J</i> =1.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.73 (br d, <i>J</i> =5.2 Hz, 2H), 2.33-2.17 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.32 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H), 1.12 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 543. MS (ESI) 542.3 (M+H).	Ex. 362

[3872]

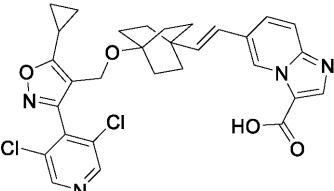
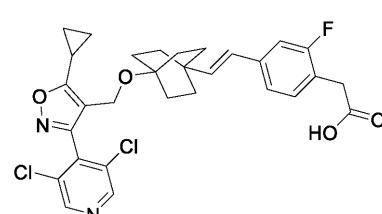
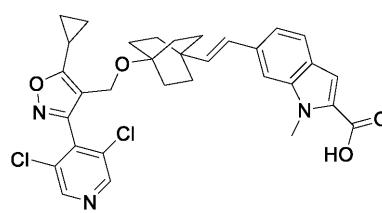
581	<p>3-(((4-((5-Cl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-5-yl)methyl)carboxylic acid)</p> <p>-5-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.37 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 6H), 1.29 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.05 (br d, <i>J</i> =2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 265. MS (ESI) 545.3 (M+H). <p>Ex. 362</p>	
582	<p>4-(5-((5-Cl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> =7.9 Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 1H), 7.74 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 6H), 1.57-1.46 (m, 6H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2024. MS (ESI) 611 (M+H). <p>Ex. 258</p>	
583	<p>6-((5-Cl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-4-(5-((5-Cl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-yl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.90 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 1H), 7.80 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.54 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.31-2.17 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 6H), 1.61-1.49 (m, 6H), 1.17-1.10 (m, 2H), 1.08-0.98 (m, 2H), 0.81 (br d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H), 0.72 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 955. MS (ESI) 637 (M+H). <p>Ex. 258</p>	

584	<p>3-(5-((4-((5-((4-chlorophenyl)pyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.89 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.85-7.64 (m, 4H), 7.53 (br d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.06-0.99 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 296. MS (ESI) 610 (M+H). Ex. 69
585	<p>5-(5-((4-((5-((4-chlorophenyl)pyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83-8.75 (m, 3H), 8.44 (br s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.06 (br d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 114. MS (ESI) 612 (M+H) Ex. 253
586	<p>6-(2-((4-((5-((4-chlorophenyl)pyridin-3-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)oxazol-5-yl)methyl)-4-((2-methylpropyl)carbamoyl)-1,2,4-oxadiazole-3-carboxylic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.97-8.53 (m, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 12H), 1.37-1.24 (m, 8H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.06 (br d, <i>J</i> =2.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 30. MS (ESI) 650 (M+H). Ex. 430

[3874]

587		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94-8.45 (m, 2H), 7.26 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 6.17 (d, <i>J</i> =17.0 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> =17.0 Hz, 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 3.64-3.42 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 1H), 1.65-1.46 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 173. MS (ESI) 553 (M+H). Ex. 516
588		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.91-8.70 (m, 2H), 8.50-8.33 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.97-7.84 (m, 2H), 6.56-6.27 (m, 2H), 4.34-4.11 (m, 2H), 2.38-2.19 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 6H), 1.48-1.36 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 88. MS (ESI) 590 (M+H). Ex. 516
589		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.00-8.68 (m, 2H), 8.17-7.84 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 6H), 1.44-1.32 (m, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 17. MS (ESI) 674 (M+H). Ex. 516

590		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.03-8.69 (m, 2H), 8.09-7.89 (m, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> =8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.33 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.23 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.45-1.37 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 944. MS (ESI) 621 (M+H).	Ex. 516
591		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.85-8.81 (m, 2H), 8.04-7.88 (m, 3H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.44 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 7H), 1.47-1.42 (m, 6H), 1.40 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 16. MS (ESI) 648 (M+H).	Ex. 516
592		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.31 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (br d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.32 (br t, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 1.64-1.56 (m, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 194. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 516

593		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.19-9.07 (m, 1H), 8.82 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.79-7.62 (m, 2H), 6.33 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.42-1.33 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1129. MS (ESI) 579 (M+H).	Ex. 516
594		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (br d, J=11.6 Hz, 1H), 7.11 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 6.18 (br s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.56 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 153. MS (ESI) 571 (M+H).	Ex. 516
595		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.18 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.32 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.33-2.25 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 49. MS (ESI) 592 (M+H).	Ex. 516

596	<p>(E)-2-(5-(2-(4-((5-氯-2-吡啶基)丙烯酰胺基)丙基)丙烯酰胺基)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)丙酸</p> <p>비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)미닐)파리딘-2-일 아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85-8.78 (m, 2H), 8.43-8.12 (m, 1H), 7.73-7.46 (m, 2H), 7.27-7.08 (m, 1H), 6.30-6.02 (m, 2H), 4.36-4.05 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.56 (br d, J=6.7 Hz, 6H), 1.44-1.31 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1350. MS (ESI) 554 (M+H).	Ex. 516
597	<p>(E)-4-(2-(4-((5-氯-2-吡啶基)丙烯酰胺基)丙基)丙烯酰胺基)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)丙酸</p> <p>비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)미닐)-1-페닐-1H-인돌-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.76 (s, 2H), 7.35 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.23 (br t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.51 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 6.24 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 6H), 1.37-1.27 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07-1.02 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 208. MS (ESI) 592 (M+H).	Ex. 516
598	<p>(E)-6-(2-(4-((5-氯-2-吡啶基)丙烯酰胺基)丙基)丙烯酰胺基)-3-(3,5-二氯-4-吡啶基)丙酸</p> <p>비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)미닐)-4-에톡시퀴놀린-2-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.15-7.81 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 6.46 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.40 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 6H), 1.50 (br t, J=6.9 Hz, 3H), 1.43-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 11. MS (ESI) 634 (M+H).	Ex. 516

[3878]

599	 (E)-1-클로로-7-(2-(4-((5-시)클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)이소퀴놀린-3-카르복실산	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (s, 2H), 8.53 (br d, J =1.9 Hz, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 8.05 (br d, J =8.7 Hz, 1H), 6.60-6.45 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 6H), 1.42 (br s, 6H), 1.20-1.13 (m, 3H), 1.07 (br d, J =2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 15. MS (ESI) 624 (M+H).	Ex. 516
600	 (E)-2-(3-(2-(4-((5-시)클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)아세트산	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 (s, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 7.06 (br d, J =5.8 Hz, 1H), 6.24-6.06 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.37-2.21 (m, 1H), 1.56 (br d, J =7.6 Hz, 6H), 1.38 (br d, J =7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, J =7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, J =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 2038. MS (ESI) 553 (M+H).	Ex. 516
601	 (E)-7-(2-(4-((5-Cl-2-pyridylmethyl)amino)methyl)-2-methylpropyl)-1-(2-methoxyethyl)-7-(3,5-dichlorophenoxy)-2-methyl-1,3-dihydro-2H-indole-2-carboxylic acid	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.99-7.84 (m, 2H), 6.45 (d, J =16.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J =16.0 Hz, 1H), 4.56 (br t, J =6.4 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.46-1.31 (m, 6H), 1.19-1.13 (m, 2H), 1.08 (br d, J =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 678 (M+H).	Ex. 518

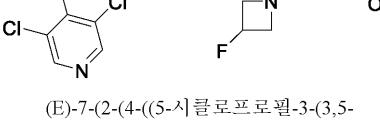
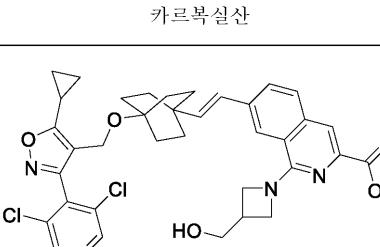
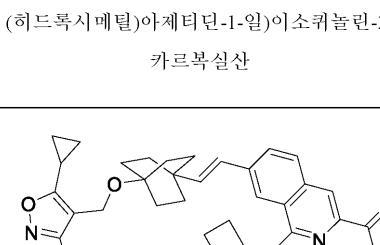
[3879]

602		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.50-7.32 (m, 1H), 7.13-6.87 (m, 2H), 6.36-5.95 (m, 2H), 4.29-4.08 (m, 2H), 3.55-3.39 (m, 2H), 2.35-2.19 (m, 1H), 1.62-1.49 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 81. MS (ESI) 571 (M+H).	Ex. 516
603		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.80 (s, 2H), 8.12-8.07 (m, 1H), 7.99-7.83 (m, 3H), 6.51 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.44-3.28 (m, 4H), 2.33-2.26 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 6H), 1.49-1.37 (m, 6H), 1.16 (dt, J=8.1, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 18. MS (ESI) 675 (M+H).	Ex. 516
604		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.78 (s, 2H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 6.41 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.35 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.56 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.26 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 1.57 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.42 (br t, J=6.9 Hz, 3H), 1.34 (br s, 6H), 1.15 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.05 (br d, J=2.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 44.1. MS (ESI) 634.1 (M+H).	Ex. 518

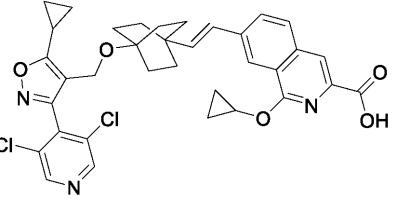
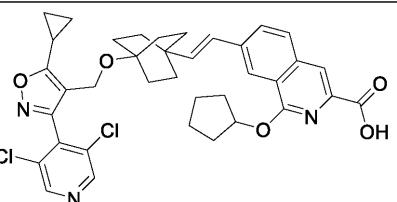
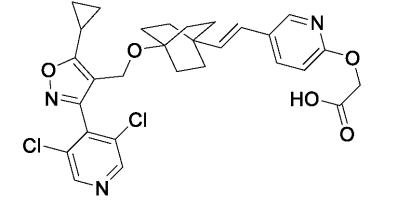
605	<p>(E)-3-(5-(2-(4-((5-氯-2-氟代环丙基)甲基)丙基)丙烯基)-3-(3,5-二氯代环丙基)吡啶-4-基)乙酸</p> <p>메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-2-메톡시페닐)프로판산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03-8.65 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 2H), 6.85 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J=16.0 Hz, 1H), 5.93 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.39 (br s, 2H), 2.29 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 1.57 (br d, J=7.7 Hz, 6H), 1.41 (br d, J=6.4 Hz, 6H), 1.16 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 432. MS (ESI) 597 (M+H).	Ex. 516
606	<p>(E)-3-(4-(2-(4-((5-氯-2-氟代环丙基)甲基)丙基)丙烯基)-3-(3,5-二氯代环丙基)吡啶-4-基)乙酸</p> <p>메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)프로판산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.77 (d, J=1.3 Hz, 2H), 7.32-6.83 (m, 4H), 6.15 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.04 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.78 (br t, J=7.4 Hz, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.63-1.47 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.19-1.11 (m, 2H), 1.07 (br d, J=2.9 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 160. MS (ESI) 567 (M+H).	Ex. 516
607	<p>(E)-3-(4-(2-(4-((5-氯-2-氟代环丙基)甲基)丙基)丙烯基)-3-(3,5-二氯代环丙基)吡啶-4-基)乙酸</p> <p>메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-2-플루오로페닐)프로판산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.39-6.70 (m, 3H), 6.16 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 2.77 (br t, J=7.3 Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.63-1.50 (m, 6H), 1.42-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 269. MS (ESI) 585 (M+H).	Ex. 516

608	<p>(E)-2-(4-((5-((S)-2-methylpropyl)amino)-2-oxo-3-((S)-2-methylpropyl)cyclohex-3-enyl)-3-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-4-((E)-2-(4-fluorophenoxy)but-1-enyl)phenyl)acetic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.36 (br t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.71-6.57 (m, 2H), 6.19-6.15 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.35 (br s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.54 (br d, $J=8.2$ Hz, 6H), 1.40-1.29 (m, 6H), 1.15 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.08 (br d, $J=2.7$ Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1033. MS (ESI) 587 (M+H).	Ex. 516
609	<p>(E)-7-(2-(4-((5-((S)-2-methylpropyl)amino)-2-oxo-3-((S)-2-methylpropyl)cyclohex-3-enyl)-3-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-4-((E)-2-(4-hydroxyphenoxy)but-1-enyl)phenyl)-1-(3-((S)-2-methylpropyl)aziridine-2-yl)heptanoic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (s, 2H), 7.97-7.68 (m, 4H), 6.48 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 4.23 (s, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.61 (br d, $J=8.2$ Hz, 6H), 1.39 (br d, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.16 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 1.08 (br d, $J=2.4$ Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 67. MS (ESI) 675 (M+H).	Ex. 516
610	<p>(E)-7-(2-(4-((5-((S)-2-methylpropyl)amino)-2-oxo-3-((S)-2-methylpropyl)cyclohex-3-enyl)-3-(3,5-dichloropyridin-2-yl)-4-((E)-2-(4-hydroxyphenoxy)but-1-enyl)phenyl)-1-(3-((S)-2-hydroxyaziridine-2-yl)propanoic acid</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (s, 2H), 7.96-7.65 (m, 4H), 6.48 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 3H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (br d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.69-1.55 (m, 6H), 1.49-1.38 (m, 6H), 1.16 (dt, $J=8.2$, 3.0 Hz, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 77. MS (ESI) 661 (M+H).	Ex. 516

[3882]

611	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-시클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일) 페록시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)페닐)-1-(3- 플루오로아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3- 카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 8.01-7.66 (m, 4H), 6.49 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 5.61-5.45 (m, 1H), 4.77-4.64 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 2.36-2.29 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.44-1.34 (m, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2H), 1.10 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 22. MS (ESI) 663 (M+H). Ex. 516
612	 <p>(E)-7-(2-(4-((5-시클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일) 페록시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)페닐)-1-(3- (하이드록시메틸)아제티딘-1-일)이소퀴놀린-3- 카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.88-7.63 (m, 4H), 6.46 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (dd, <i>J</i> =8.5, 5.7 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> =6.2 Hz, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.68-1.60 (m, 6H), 1.47-1.39 (m, 6H), 1.18-1.14 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 108. MS (ESI) 675 (M+H). Ex. 516
613	 <p>(E)-1-시클로부록시]-7-(2-(4-((5-시클로프로필)-3-(3,5-디클로로파리딘-4-일)이속사졸-4-일) 페록시)비시클로[2.2.2]옥坦-1-일)페닐)-1-(3-(4-화이드록시-1-메토-1-옥타하이드로-4H-1,3-디옥신)이소퀴놀린-3- 카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.79 (br s, 3H), 6.49-6.23 (m, 2H), 5.57-5.32 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.14 (br d, <i>J</i> =6.4 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.81 (br s, 4H), 1.63 (br s, 6H), 1.40 (br s, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 298. MS (ESI) 660 (M+H). Ex. 518

[3883]

614		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.01-7.86 (m, 3H), 6.54-6.29 (m, 2H), 4.70 (br s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.33-2.24 (m, 1H), 1.61 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 6H), 1.43-1.37 (m, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, <i>J</i> =3.4 Hz, 2H), 0.83 (br s, 4H). FXR EC ₅₀ (nM) = 51. MS (ESI) 646 (M+H).	Ex. 518
615		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.92-8.56 (m, 2H), 8.04-7.78 (m, 4H), 6.57-6.24 (m, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.37-4.06 (m, 2H), 2.32 (br t, <i>J</i> =4.4 Hz, 1H), 2.05 (br d, <i>J</i> =4.9 Hz, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.67-1.58 (m, 8H), 1.43-1.35 (m, 6H), 1.16 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 52. MS (ESI) 674 (M+H).	Ex. 518
616		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.81 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.24-5.92 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.58-1.50 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, <i>J</i> =2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 3037. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 516

617	<p>(E)-2-((4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페리딘-2-일)옥시)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.03-8.62 (m, 2H), 7.96 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.39 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.16 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.32-2.26 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 6H), 1.43-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1465. MS (ESI) 570 (M+H).	Ex. 516
618	<p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)-N-메틸아세트아미드</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.79 (s, 2H), 7.85-7.68 (m, 1H), 7.36-6.98 (m, 4H), 6.31-5.73 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.57 (d, J=4.6 Hz, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.47-1.36 (m, 6H), 1.18-1.12 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 393. MS (ESI) 566 (M+H).	Ex. 516
619	<p>(E)-4-(((4-(4-((2H-테트라졸-5-일)메틸)스티릴)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)옥시)메틸)-5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.52-7.11 (m, 4H), 6.26-5.84 (m, 2H), 4.22 (br d, J=9.2 Hz, 4H), 2.30 (br t, J=4.9 Hz, 1H), 1.61-1.51 (m, 6H), 1.42-1.31 (m, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.07 (br d, J=3.1 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 213. MS (ESI) 577 (M+H).	Ex. 516

[3885]

620	<p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-N,N-디메틸아세트아미드</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.26 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.11 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.14 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.09 (d, J=16.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.39-1.34 (m, 6H), 1.15 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 382. MS (ESI) 580 (M+H).	Ex. 516
621	<p>(E)-2-(4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)메톡시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-3-(트리플루오로메틸)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 7.60 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 6.42 (d, J=16.5 Hz, 1H), 6.18 (d, J=16.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.60-1.54 (m, 6H), 1.41-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.09 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 43. MS (ESI) 621 (M+H).	Ex. 516
622	<p>(E)-2-((4-(2-(4-((5-시클로프로필-3-(3,5-디클로로페리딘-4-일)이속사졸-4-일)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)벤질)옥시)아세트산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.31 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 7.23 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.17 (d, J=15.5 Hz, 1H), 6.13 (d, J=15.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.29 (br dd, J=8.4, 4.1 Hz, 1H), 1.55 (br d, J=7.9 Hz, 6H), 1.36 (br s, 6H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.07 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 176. MS (ESI) 583 (M+H).	Ex. 516

[3886]

623		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.81 (s, 2H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.03 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.13 (br d, J=3.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 2.77 (br t, J=7.5 Hz, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 1.55 (br d, J=8.2 Hz, 7H), 1.43-1.30 (m, 7H), 1.14 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.07 (br d, J=2.4 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 843. MS (ESI) 567 (M+H).	Ex. 516
624		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.23-7.08 (m, 2H), 6.89 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 6.51-6.23 (m, 1H), 6.14-5.86 (m, 2H), 4.39-4.04 (m, 4H), 2.76-2.62 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 3H), 1.54 (br d, J=7.6 Hz, 6H), 1.36 (br d, J=7.0 Hz, 6H), 1.15 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 438. MS (ESI) 647 (M+H).	Ex. 516
625		¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.82 (s, 2H), 7.84 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.45 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 6.59-5.74 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 6H), 1.43-1.33 (m, 6H), 1.15 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 1.08 (br d, J=2.7 Hz, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 350. MS (ESI) 539 (M+H).	Ex. 516

626	<p>(E)-4-(2-(4-((5-((2R,3S)-2,3-dihydro-1-methylcyclobutyl)oxy)cyclopropylidene)-3,5-dichloropyridin-2-yl)but-1-enyl)isobutyric acid</p> <p>예특시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페콜린산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.56 (br d, <i>J</i> =4.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (br d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> =16.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.31 (br s, 1H), 1.59 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.39 (br d, <i>J</i> =7.3 Hz, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 879. MS (ESI) 540 (M+H).	Ex. 516
627	<p>(E)-5-(2-(4-((5-((2R,3S)-2,3-dihydro-1-methylcyclobutyl)oxy)cyclopropylidene)-3,5-dichloropyridin-2-yl)but-1-enyl)isobutyric acid</p> <p>예특시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)니코틴산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89-8.66 (m, 4H), 8.21 (br s, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> =16.5 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> =16.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.58 (br s, 6H), 1.37 (br s, 6H), 1.14 (br d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 1153. MS (ESI) 540 (M+H).	Ex. 516
628	<p>(E)-2-(4-((2-(4-((5-((2R,3S)-2,3-dihydro-1-methylcyclobutyl)oxy)cyclopropylidene)-3,5-dichloropyridin-2-yl)but-1-enyl)phenyl)thiazole-4-carboxylic acid</p> <p>예특시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)페닐)티아졸-4-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 7.50 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 6.46-6.15 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 2.37-2.22 (m, 1H), 1.59 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 6H), 1.38 (br d, <i>J</i> =6.4 Hz, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.9 Hz, 2H), 1.09 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 72. MS (ESI) 622 (M+H).	Ex. 516

[3888]

629	<p>(E)-7-(2-(4-((5-((2R,3S)-2,3-dihydro-1-methylcyclobutyl)oxy)cyclopropylidene)-3,5-dichloropyridin-2-yl)but-1-enyl)-1-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-hydroxy-1-oxo-1,2-dihydro-3H-pyrazole</p> <p>예특시)비시클로[2.2.2]옥탄-1-일)비닐)-1-(4-메틸피페라진-1-일)이소퀴놀린-3-카르복실산</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.82 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 1H), 7.93 (br d, <i>J</i> =8.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H), 6.38 (d, <i>J</i> =16.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.51-3.36 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.67 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (br d, <i>J</i> =4.6 Hz, 1H), 1.61 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 6H), 1.39 (br s, 6H), 1.15 (br d, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 1.08 (br s, 2H). FXR EC ₅₀ (nM) = 35. 마우스 생체내 (3 mg/kg, @ 6h): Cypa7a1 = -97%, Ffg15 = +7.1x. MS (ESI) 688 (M+H).	Ex. 516
-----	---	--	---------

[3889]

생물학적 평가

[3890]

본 발명의 예시된 화합물을 일시적인 인간 FXR/Gα14-루시페라제 리포터 검정에서 시험하였고, 검정 결과를 본원

상기의 실시예 색션에 기재하였다.

[3892] Ga14-hFXR 융합 구축물 리포터 시스템을 1차 검정으로서 사용하여 화합물 활성을 특징화하였다. 반딧불이 루시 폐라제 리포터 cDNA의 상류에 5 카페의 Ga14 프로모터 반응 요소를 포함하는 구축물을 HEK293 세포에서 안정하게 발현시켰다. 이러한 리포터 세포주를 가습 5% CO₂ 분위기 하에 37°C에서 1% 페니실린-스트렙토마이신 (P/S) 용액, 500 μg/ml 제오신 및 10% 목탄/엑스트란-처리된 태아 소 혈청 (cs-FBS)이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM; 길코(Gibco))에서 유지시켰다. pcDNA3.1 벡터 내의 인간 시토메갈로바이러스 프로모터가 인간 FXR로부터의 리간드 결합 도메인에 융합된 Ga14 전사 인자로부터의 DNA 결합 도메인으로 구성된 융합 단백질을 코딩하는 cDNA의 발현을 지시하는 또 다른 플라스미드를 구축하였다.

[3893] 형질감염 전날, 배양물 중의 리포터 세포를 트립신에 의해 플레이트로부터 탈착시키고, 다음날 아침 대략 90% 전면생장률을 달성하기에 충분한 밀도로 T75 플라스크 내에 풀레이팅하였다. 25 μg의 pcDNA3.1-Ga14-FXR 플라스미드를 1.87 mL의 Opti-MEM (씨모-피셔(Thermo-Fisher)) 내로 및 40 μL의 리포펙타민 2000 (씨모-피셔)을 1.87 mL의 Opti-MEM 내로 개별적으로 희석한 다음, 희석된 DNA 용액을 희석된 리포펙타민 2000 용액 내로 첨가하고, 실온에서 15-20분 동안 인큐베이션함으로써 형질감염 시약을 제조하였다. 혼합물을 세포로 전달하기 직전에 DMEM, 10% cs-FBS 및 1% P/S로 구성된 용액 10 mL로 추가로 희석하였다. 유지 배양 배지를 세포로부터 흡인하고, 최종 형질감염 혼합물을 첨가한 후에, 세포를 가습 5% CO₂ 분위기 하에 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 이러한 프로토콜은 규모 확대될 수 있고, 일시적으로 형질감염된 세포는 검정-준비 포맷으로 동결보존될 수 있다.

[3894] 화합물 시험을 위해, 100 nL의 화합물 (DMSO 중 연속 희석물)을 코닝(Corning)/코스타(Costar) 투명 바닥 384-웰 백색 플레이트의 웰 내로 에코 음향 분배기 (랩사이트(Labcyte))에 의해 분배하였다. 형질감염된 세포를 수거하고, 계수하고, 25 μL 중 10-25,000개의 세포가 384-웰 화합물 검정 플레이트의 각각의 웰에 풀레이팅되도록 희석하였다. 화합물-처리된 세포를 가습 5% CO₂ 분위기 하에 37°C에서 밤새 인큐베이션하였다. 다음날 아침 25 μL의 스테디-글로 (프로메가(Promega))를 플레이트의 각각의 웰에 첨가하고, 혼합물을 진탕시키면서 15분 동안 인큐베이션하고, 엔비전 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) 플레이트 판독기 상에서 발광을 측정하였다. DMSO 단독으로 처리된 세포로부터의 배경 수를 모든 미가공 수로부터 차감하고, 보정된 값을 8 μM GW-4064로 달성된 대조군 반응의 백분율로 전환시켰다. 이를 데이터를 4-파라미터 로그 효능제-반응 방정식에 피팅하여 EC₅₀ 값을 계산하였다.

[3895] 생체내 시험 실시예: 급성 마우스 PK/PD

[3896] 체중 25-28g의 수컷 C57BL6/NTac 마우스를 타코닉 랩스(Taconic Labs) (뉴욕주 허드슨)로부터 구입하고, 테크라드 글로벌 18% 단백질 설치류 식이 (하틀란 래보리토리즈(Harlan Laboratories))를 유지하였다. 1주 순응 후, 마우스를 체중 기준으로 군으로 분류하였다. 마우스에게 단일 경구 용량의 비히를 또는 실험 화합물을 투여하였다. 투여 1시간 후 및 연구 종료시 (6시간)에 악하 정맥을 통해 수집된 혈액으로부터 유래된 혈장에서 전신 화합물 노출을 평가하였다. 연구 종료시, 동물을 안락사시키고 신속하게 해부하였다. 간의 내측엽을 분할하고, 이 중 한 절반은 균질화시켜 화합물 노출에 대해 분석하고, 다른 절반은 RNA레이터 (씨모-피셔 사이언티픽(Thermo-Fisher Scientific))에 저장하였다. 회장을 또한 해부하고 RNA레이터에 보존하였다. RNA레이터 중의 조직 샘플을 앰피 바이오메디칼스(MP Biomedicals)의 비드로 균질화시켰다. 매그맥스-96 총 RNA 단리 키트 (씨모-피셔 사이언티픽)를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 RNA를 추출하였다. 나노-드롭 8000 분광광도계 (씨모 피셔)로 RNA 농도를 결정하였다. 인비트로젠(Invitrogen)의 슈퍼스크립트(SuperScript)® VILO cDNA 합성 키트를 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 역전사를 수행하였다. 어플라이드 바이오시스템즈(Applied Biosystems)의 택맨 PCR 마스터 혼합물을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 실시간 PCR을 수행하였다. 모든 프라이머는 씨모-피셔 사이언티픽으로부터 구입하였다. 분석된 마우스 유전자는 간에서의 Nr0b2 (이는 소형 이종이량체 파트너, SHP를 코딩함), Abcb11 (이는 담즙 염 배출 펌프, BSEP를 코딩함), Cyp7a1 및 Cyp8b1을 포함하고, 회장에서의 Fgf15, Fabp6 (이는 회장 담즙산 결합 단백질, I-BABP를 코딩함), S1c51a (이는 유기 용질 수송체 알파 서브유닛, OSTA를 코딩함), 및 S1c51b (이는 유기 용질 수송체 베타 서브유닛, OSTB를 코딩함)를 포함하였다. FGF15 유전자 발현에서의 통계적으로 유의한 변화는 배수 증가로서 표현하고, CYP_{7A1} 발현은 비히를 대조군 대비 퍼센트 감소로서 표현하였다.

[3897]

표 A. 마우스 PD

실시 예 #	용량 (mg/kg)	<i>Cyp7a1</i> (비) 히클 대비 6 시간에서의 배수 변화)	<i>Fgf15</i> (비) 히클 대비 6 시간에서의 배수 변화)
27	30	0.10	2.8
101	3	0.06	21

[3898]

본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 제공되고 그에 제한되지 않는 것으로 의도되는 상기 예시적 실시양태의 기재에 따라 분명해질 것이다. 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포함한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 추가로, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.