



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0040936
(43) 공개일자 2019년04월19일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/55</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01)
 <i>A61P 1/16</i> (2006.01) <i>A61P 3/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/55</i> (2013.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7037471
 (22) 출원일자(국제) 2017년05월25일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년12월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/034564
 (87) 국제공개번호 WO 2017/205684
 국제공개일자 2017년11월30일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/341,482 2016년05월25일 미국(US)
 62/341,487 2016년05월25일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 아카나 테라퓨틱스, 엘티디.
 영국 에스엘7 1와이엘 버킹엄셔 말로우 더 파크웨이
 말로우 인터내셔널 퍼스트 플로어</p> <p>(72) 발명자
 모한, 라주
 미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 카미니토 리
 카르도 3125
 프라트, 벤자민 앤토니
 미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 구아달라자
 라 드라이브 1057</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 서정애</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **파르네소이드 X 수용체 (FXR) 조정제와의 조합 요법**

(57) 요약

본 명세서에는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되는데, 해당 방법은 치료적 유효량의 FXR 조절제, 및 CCR2/CCR5 길항제, ASK1 저해제, DPP-IV 저해제, 카스파제 프로테아제 저해제, SGLT2 저해제, 아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 저해제, 다이아실글리세롤 아실전이효소-1 저해제, 나트륨-담즙산 공동수송체-저해제, TLR-4 길항제, PPAR 알파/델타 작용제, 또는 GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 적어도 1종의 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)

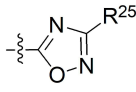
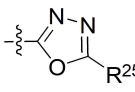
A61P 3/00 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며;

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^8 은 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^8 과 R^9 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며;

R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며;

R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로

치환된 C₂-C₆알킬일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R²¹과 R²²는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

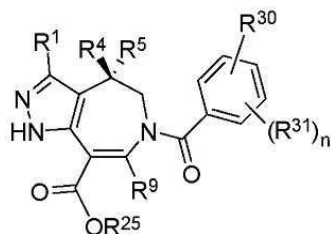
R²⁴는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물;

R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²⁷과 R²⁸은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



화학식 (III)

식 중,

R¹은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₃-C₈사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₂-C₉헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; -N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁰, -C(S)OR¹⁰, -C(O)SR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 및 -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며;

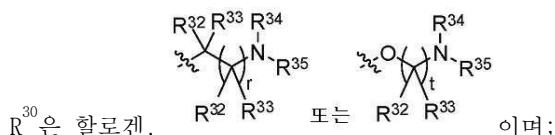
R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며;

R^{25} 는 C_1 - C_6 알킬이고;



각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로겐 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

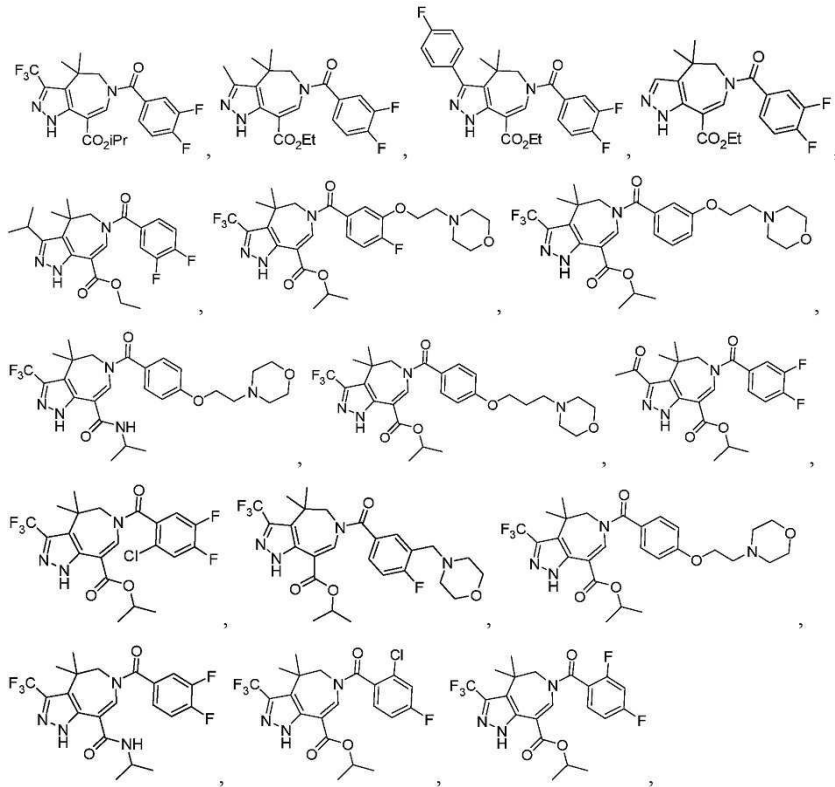
n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

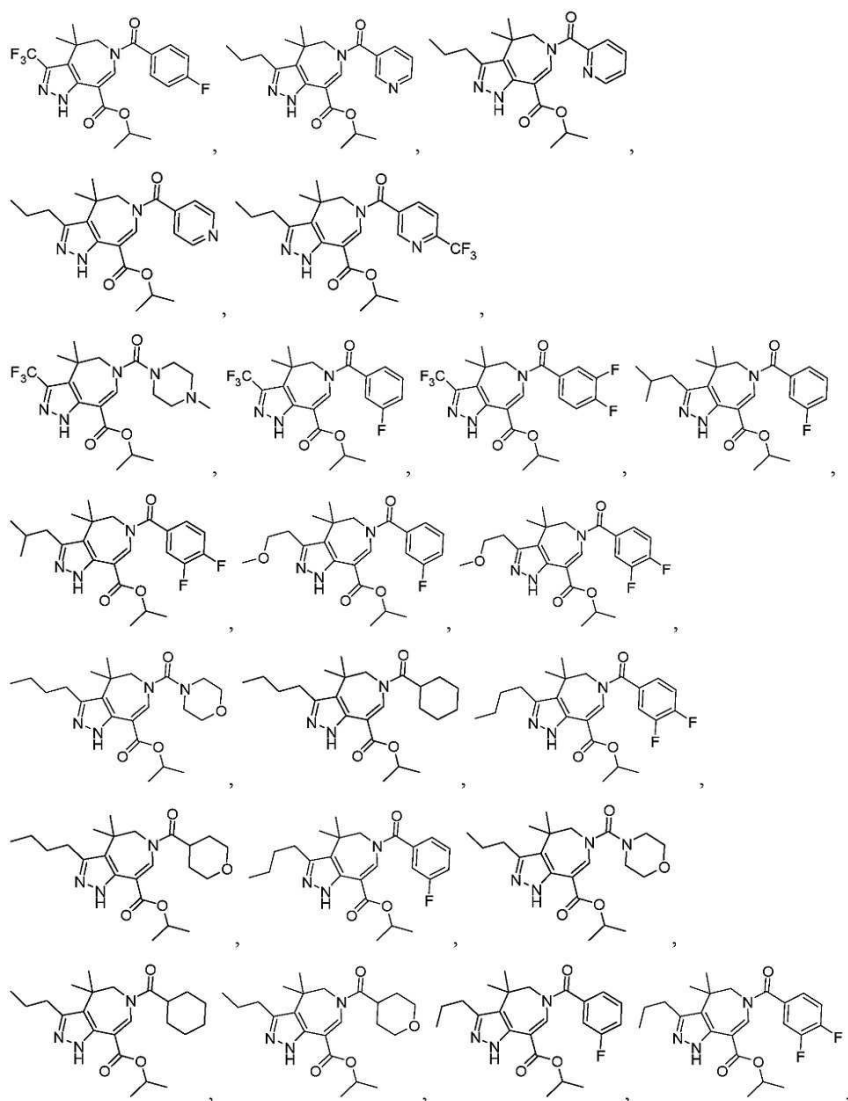
r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

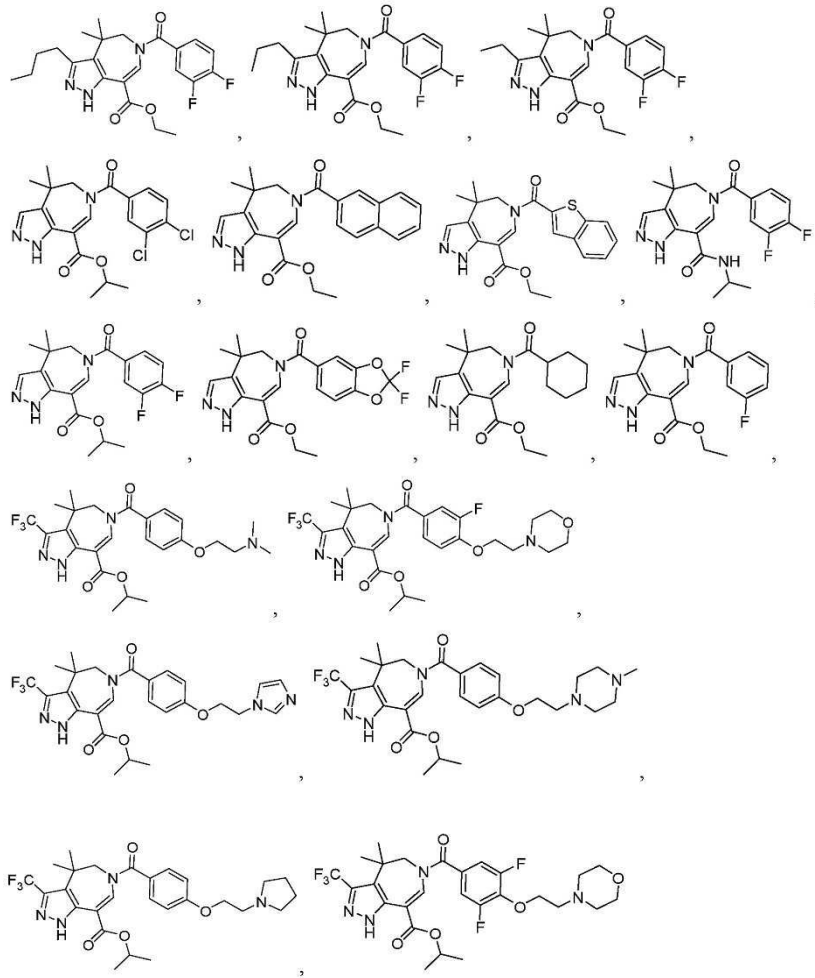
t 는 2, 3 또는 4이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:

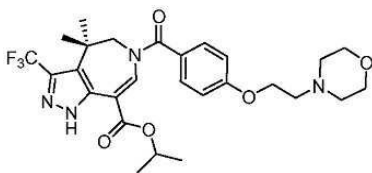






청구항 4

제1항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 구조에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 세니크리비록(cenicriviroc)(CVC), 아플라비록(aplaviroc), 비크리비록(vicriviroc), 마라비록(maraviroc) 및 코칠리오퀴논 A(cochilioquinone A) 로 이루어진 군으로부터 선택된 CCR2/CCR5 길항제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 GS-4997(셀론세르티브(selonsertib))(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(N-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복사아마이드) 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-N-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로 이루어진 군으로부터 선택된 ASK1 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는, 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 트렐라글립틴, 두토글립틴 및 오마리글립틴으로부터 선택된 DPP-IV 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 엠리카산(emricasan), Q-VD-Oph, DEVD-CHO, zVAD-FMK, 프랄나카산(Pralnacasan) 및 M867로 이루어진 군으로부터 선택된 카스파제 프로테아제 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 카나글리플로진(canagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 토포글리플로진(tofogliflozin), 세르글리플로진 에타보네이트(sergliflozin etabonate), 레모글리플로진 에타보네이트 및 에르투글리플로진(ertugliflozin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 SGLT2 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 렉시세나타이드(lixisenatide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 타스포글루타이드(taspoglutide) 및 세마글루타이드(semaglutide)로 이루어진 군으로부터 선택된 GLP-1 작용제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제와 동시에 투여되는, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제의 투여 전에 투여되는, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제의 투여 후에 투여되는, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 16

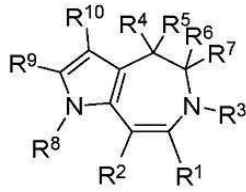
치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의,

(a) FXR 조절제인 제1 제제; 및

(b) CCR2/CCR5 길항제, ASK1 저해제, DPP-IV 저해제, 카스파제 프로테아제 저해제, SGLT2 저해제, 아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 저해제, 다이아실글리세롤 아실전이효소-1 저해제, 나트륨-담즙산 공동수송체-저해제, TLR-4 길항제, PPAR 알파/델타 작용제, 또는 이들의 조합물인 적어도 1종의 제2 제제를 상기 대상체에게 공동-투여하는 단계를 포함하되;

상기 FXR 조절제는 하기 화학식 (VII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용

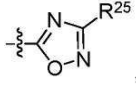
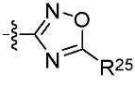
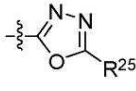
매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



화학식 (VII)

식 중,

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 은 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 은 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며;

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^9 와 R^{10} 은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 질소-함유 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하

며;

R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하며;

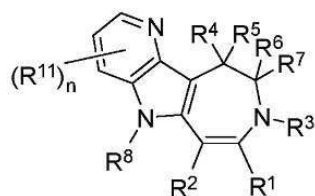
R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며; 그리고

R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



화학식 (VIId)

식 중,

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

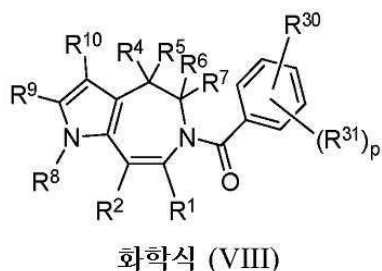
각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

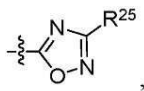
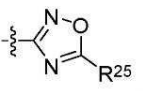
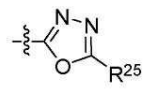
청구항 18

제16항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



식 중,

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하며;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

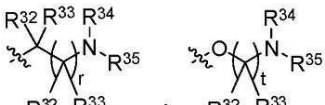
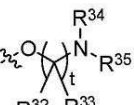
R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^9 와 R^{10} 은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 질소-함유 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하

고;

R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^{30} 은 할로젠,  또는  이며;

각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R^{34} 및 R^{35} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

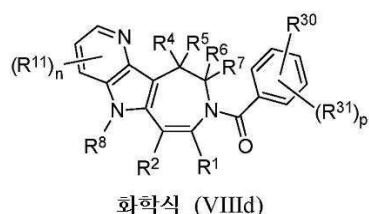
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 그리고

t는 2, 3 또는 4이다.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



식 중,

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으

로부터 선택되고;

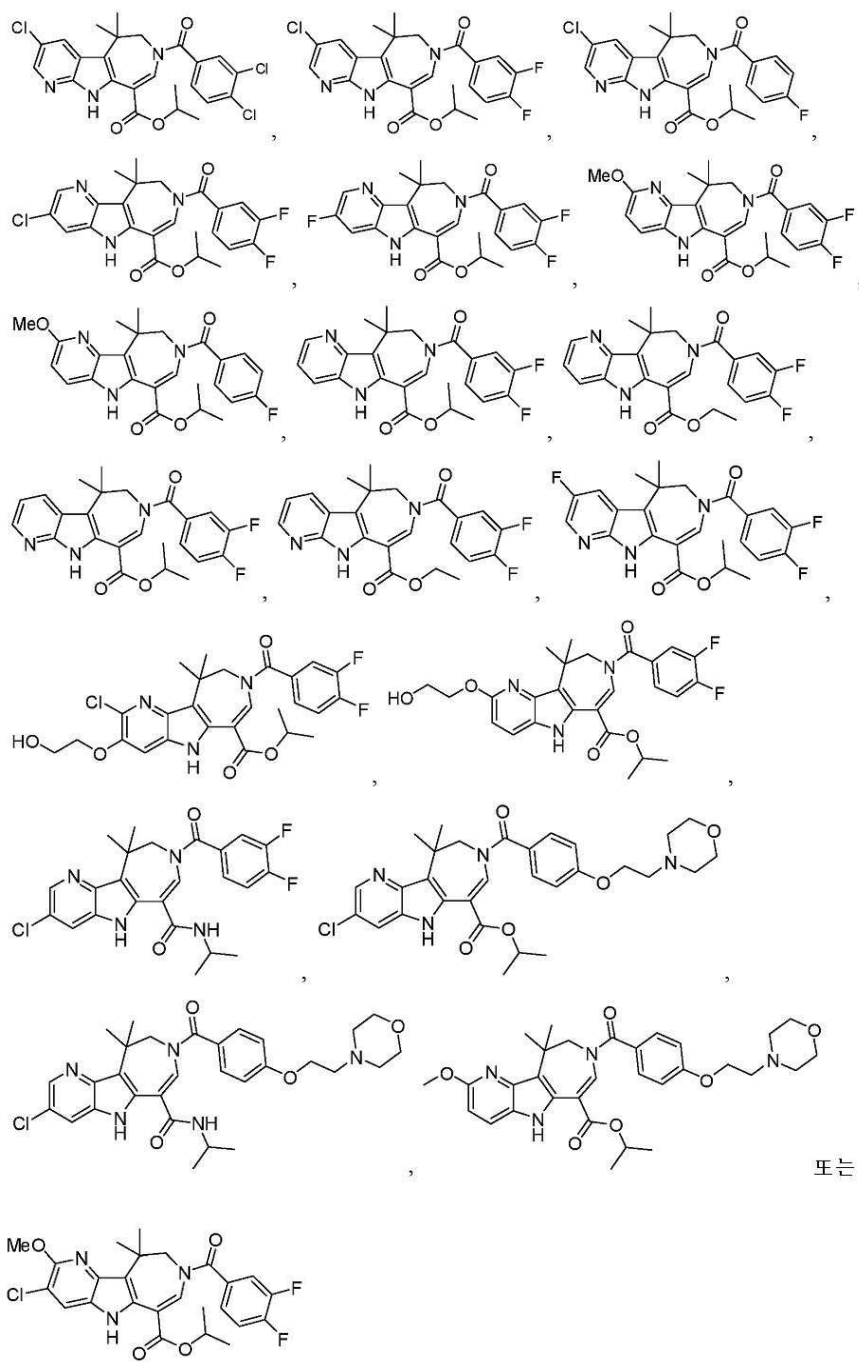
각각의 R¹²는 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R¹³과 R¹⁴는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

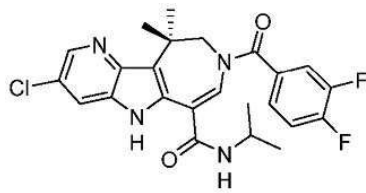
청구항 20

제16항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



청구항 21

제16항에 있어서, 상기 FXR 조절제는 하기 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체 이성질체 또는 용매화물인, 대사 장애를 치료하는 방법:



청구항 22

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 세니크리비록(CVC), 아플라비록, 비크리비록, 마라비록 및 코칠리오퀴논 A로 이루어진 군으로부터 선택된 CCR2/CCR5 길항제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 23

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 GS-4997(셀론세르티브(selonsertib))(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(N-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복스아마이드) 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-N-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 24

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테렐리글립틴, 트렐라글립틴, 두토글립틴 및 오마리글립틴으로부터 선택된 DPP-IV 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 25

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 세르글리플로진 에타보네이트, 레모글리플로진 에타보네이트 및 에르투글리플로진으로부터 선택된 SGLT2 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 26

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 앰리카산, Q-VD-Oph, DEVD-CHO, zVAD-FMK, 프탈나카산 및 M867로 이루어진 군으로부터 선택된 카스파제 프로테아제 저해제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 27

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 타스포글루타이드 및 세마글루타이드로 이루어진 군으로부터 선택된 GLP-1 작용제인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 28

제16항에 있어서, 상기 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 29

제16항에 있어서, 상기 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)인, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 30

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제와 동시에 투여되는, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 31

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제의 투여 전에 투여되는, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 32

제16항에 있어서, 상기 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제의 투여 후에 투여되는, 대사 장애를 치료하는 방법.

청구항 33

치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애, 담즙정체성 장애, 섬유증, 콜레스테롤 결석 질환, 문맥압 항진증, 위장 장애, 또는 신장 장애를 치료하는 방법으로서, 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만인, 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 담즙정체성 장애는 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염 또는 담도 폐쇄증인, 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 섬유증은 비알코올성 지방간염(NASH), 만성 바이러스성 간염 또는 자가면역 간염과 연관되는, 방법.

청구항 37

제33항에 있어서, 상기 위장 장애는 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군 또는 담즙산 설사인, 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 상기 신장 장애는 당뇨병성 신장병, 신장 섬유증, 또는 국소 분절성 사구체경화증인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

대사 장애의 치료를 위한 신규한 치료 요법에 대한 요구가 있다.

배경 기술

비만, 당뇨병, 고혈압 및 심혈관 질환을 포함하는 대사 질환은 다인자 유전학(절약 유전자형) 및 생활양식습관들 다에 의해 몰아지는 질환이고, 선진국에서 이제 급속한 확산에 이르고 있다. 점점 더 고칼로리인 식이와 함께 사무적인 생활양식이 증가하는 이 질환의 발병률에 주요 기여인자인 것으로 생각된다. 중요하게는, 고지혈증은 많은 유형의 대사 질환과 연관되고, 미국 심장 협회(American Heart Association)로부터의 통계는 미국의 성인 집단의 대략 절반이 개체가 심혈관 질환의 발병에 대한 위험에 있게 하는 혈장 콜레스테롤 수치를 갖는다는

것을 나타낸다(American Heart Association, Heart disease and stroke statistics - 2005 update; 2005:1-59). 더구나, 성인에서의 높은 혈중 콜레스테롤의 검출, 평가 및 치료에 대한 국립 콜레스테롤 교육 프로그램 전문가 패널의 제3 보고서(Adult Treatment Panel III; ATPIII, National Cholesterol Education Program 2001)는 심혈관 질환의 발병에 대한 독립 위험 인자로서 증가한 트라이글리세라이드 수치를 확인하였다. 증가된 콜레스테롤 수준을 갖는 미국에서의 성인 집단의 대략 1/3은 또한 증가된 트라이글리세라이드를 갖는다. 혈장 트라이글리세라이드의 상승은 비만, 대사 증후군 및 당뇨병을 가진 환자에서 초기 및 우세한 이상지질혈증 증상으로 이제 인식되고, 인슐린 저항성 및 2형 당뇨병의 발병에서 원인의 역할을 하는 것으로 제시되었다(Hegarty et al., Acta Physiol Scand 2003; 178(4):373-83; Shulman, J Clin Invest 2000;106(2):171-6).

[0003] 고지혈증의 현재의 치료 표준은 하이드록시메틸-글루타릴-CoA 환원효소 저해제의 스타틴 종류를 사용하여 저밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL)을 낮추는 것에 초점을 둔다(National Cholesterol Education Program 2001). 그러나, 심지어 스타틴 치료 후에도, 상당한 수의 환자는 혈장 트라이글리세라이드 및 초저밀도 지질단백질(very low density lipoprotein: VLDL) 및 중간밀도 지질단백질(intermediate density lipoprotein: IDL)을 포함하는 트라이글리세라이드 농후 지질단백질의 증가한 수치를 여전히 나타낸다(Friday, Exp Biol Med (Maywood) 2003, 228(7):769-78; Quilliam et al., J Manag Care Pharm 2004, 10(3):244-50). 공존하는 높은 혈장 트라이글리세라이드 수준을 갖는 이 환자 집단을 치료하기 위해, ATPIII는 약물 치료의 제2 표적으로서 트라이글리세라이드-풍부 콜레스테롤 분획(VLDL + IDL)의 저하를 확인하였다(National Cholesterol Education Program 2001). 불행하게도, 허가받은 트라이글리세라이드 저하 약물의 종류인 피브레이트에 의한 이러한 환자의 치료는 증가한 LDL 콜레스테롤의 가능성 및 치명적인 횡문근융해증의 위험의 동반을 포함하는 잠재적인 부작용을 가져서, 병용 치료는 조심스럽게 진행되어야 한다(National Cholesterol Education Program 2001). 유사하게, 두 번째로 승인된 트라이글리세라이드 저하제인 니코틴산은 인슐린 저항성 및 제II형 당뇨병을 가진 환자에서 금기된다(Capuzzi et al., Curr Atheroscler Rep 2000, 2(1):64-71). 종합하면, 이 관찰은 심혈관 질환, 당뇨병 및 대사 증후군을 가진 환자에서 트라이글리세라이드 및 비-HDL 콜레스테롤의 저하를 위한 효과적인 치료제에 대한 수요를 강조한다.

[0004] 지질 항상성의 유지는 콜레스테롤 및 트라이글리세라이드 합성, 수송, 흡수 및 배설의 경로 조절을 요한다. 흥미롭게도, 인간 및 동물 모델에서의 연구는 콜레스테롤 대사의 대사 최종 생성물인 담즙산과 지질 항상성 사이의 관계를 밝혀냈다. 콜레스테롤 결석에 대한 담즙산의 효과를 조사한 1970년대 후반의 임상 연구는 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid: CDCA)에 의한 치료가 혈장 트라이글리세라이드 수준을 감소시킨다는 것을 입증하고 있다(Bateson et al., Br J Clin Pharmacol 1978, 5(3):249-54; Iser 및 Sali, Drugs 1981, 21(2):90-119). 이와 대조적으로, 장 담즙산을 고갈시키는, 담즙산 봉쇄제에 의한 처리는 트라이글리세라이드를 증가시킨다(Angelin et al., J Lipid Res 1978;19(8):1017-24). 중요하게는, 트라이글리세라이드의 담즙산 의존적 감소는, 적어도 부분적으로, VLDL의 생성의 감소를 통해 매개된다(Hirokane et al., J Biol Chem 2004, 279(44):45685-92; Post et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004, 24(4):768-74; Sirvent et al., FEBS Lett 2004, 566(1-3):173-7; Kang and Davis, Biochim Biophys Acta 2000, 1529(1-3):223-30).

[0005] 관상동맥 심장질환(CHD), 뇌졸중 및 말초 혈관 질환을 포함하는 죽상동맥경화증 및 이의 임상 결과는 산업화된 세계의 건강 관리 시스템에 대한 실로 엄청난 부담을 나타낸다. 미국 단독에서도, 대략 1천3백만명의 환자가 CHD로 진단 받았으며 매년 오십만명이 넘는 사망자가 CHD로 인한 것이다. 또한, 비만과 당뇨병의 전염병이 계속 증가함에 따라서 향후 이십오년에 걸쳐서 이 사상자는 증가할 것으로 예상된다.

[0006] 포유동물에서 순환 지질단백 프로파일의 변화는 죽상동맥 동맥경화증 및 CHD의 위험과 상관이 있다는 것이 오랫동안 인식되어 왔다. 관상 동맥 질환을 줄이는데 있어서 HMG-CoA 환원효소 저해제, 특히 스타틴의 임상적 성공은 순환 저밀도 지질단백 콜레스테롤(LDL-C)의 감소에 기반하며, 이 수준은 죽상동맥경화증의 위험 증가와 직접적으로 상관이 있다. 보다 최근에는, 역학 연구에서 고밀도 지질단백 콜레스테롤(HDL-C) 수준과 죽상동맥경화증 간의 역관계가 입증되어, 낮은 혈청 HDL-C 수준이 CHD 위험 증가와 연관된다는 결론을 이끌어내었다.

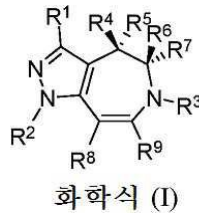
발명의 내용

[0007] 본 출원은 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되는데, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) CCR2/CCR5 길항제, ASK1 저해제, DPP-IV 저해제, 카스파제 프로테아제 저해제, SGLT2 저해제, 아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 저해제, 다이아실글리세롤 아실전이효소-1 저해제, 나트륨-담즙산 공동수송체-저해제, TLR-4 길항제, PPAR 알파/델타 작용제, 또는 GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 적어도 1종의 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0008] 본 출원은 또한 FXR 조절제에 관한 것이다. 본 명세서에서는 FXR 조절제, 및 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한, 이러한 FXR 조절제를 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 일 양상에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이다.

[0009] 본 발명의 일 양상에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GLP-1 작용제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0010] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0011]

[0012] 식 중,

[0013] R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴), $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0014] R^2 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

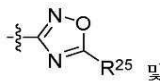
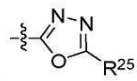
[0015] R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴), $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로

이루어진 군으로부터 선택되고;

[0016] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0017] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0018] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0019] R^8 은 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 원발성 담즙성 간경변증  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0020] R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^8 과 R^9 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0021] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0023] R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0024] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0026] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0027] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0028] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0029] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (II)

[0030]

[0031] 식 중,

[0032] R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(C_3-C_8$ 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(C_2-C_9$ 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] R^2 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택

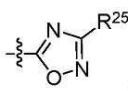
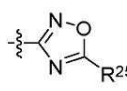
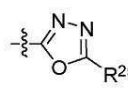
적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0034] R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0035] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0036] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0037] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0038] R^8 은 $-\text{CN}$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0039] R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^8 과 R^9 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0040] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0041] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부

착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0042] R¹⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0043] R¹⁹, R²⁰ 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0044] R²¹ 및 R²²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R²¹과 R²²는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0045] R²⁴는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

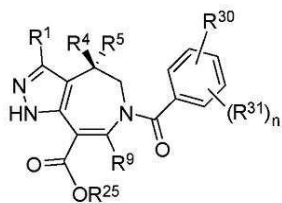
[0046] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물

[0047] R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²⁷과 R²⁸은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0048] 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 수소이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 메틸이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 -C(O)R²⁰이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 -S(O)₂R²⁰이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 -C(O)R²⁰ 또는 -S(O)₂R²⁰이고; 그리고 R²⁰은 선택적으로 치환된 아릴이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 -C(O)N(R²¹)R²²이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³은 -C(O)N(R²¹)R²²이고; R²¹은 수소이며 그리고 R²²는 선택적으로 치환된 아릴이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서,

R⁸은 -C(O)OR²⁵이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 -C(O)OR²⁵이고, R²⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 -C(O)OR²⁵이고, R²⁵는 메틸이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 -C(O)OR²⁵이고, R²⁵는 에틸이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 수소이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 메틸이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R²는 수소이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 수소이다. 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일이다.

[0049] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0050]

[0051] 식 중,

[0052] R¹은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₃-C₈사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₂-C₉헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; -N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁰, -C(S)OR¹⁰, -C(O)SR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 및 -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C1-C6알킬이고;

[0054] R⁹는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헥테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헥테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헥테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

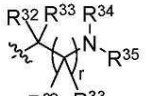
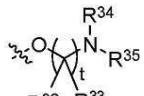
[0055] R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₇-C₆헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로

로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0058] R^{25} 는 C_1-C_6 알킬이고;

[0059] R^{30} 은 할로젠,  또는  이고;

[0060] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0061] R^{32} 및 R^{33} 의 각각은 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

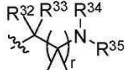
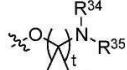
[0062] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0063] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0064] r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

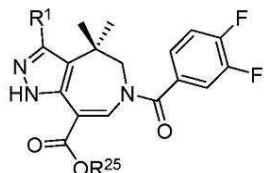
[0065] t 는 2, 3 또는 4이다.

[0066] 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 F이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어

서, R^{30} 은  이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은  이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, t 는 2이고; 그리고 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 수소이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성한다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 1이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{31} 은 할로젠이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{31} 은 F이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 메틸이다. 화학식 (III)의 화합물의

몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 수소이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 메틸이다.

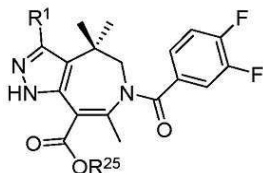
[0067] 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (IIIa)

[0068]

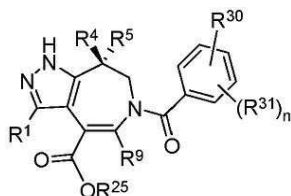
[0069] 화학식 (III)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IIIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (IIIb)

[0070]

[0071] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (IV)

[0072]

[0073] 식 중,

[0074]

R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(C_3-C_8$ 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(C_2-C_9$ 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0075]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

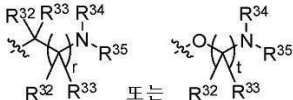
[0076] R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0077] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0078] R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0079] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 및 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0080] R^{25} 는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0081] R^{30} 은 할로젠,  이고;

[0082] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0083] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

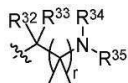
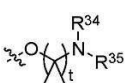
[0084] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0085] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

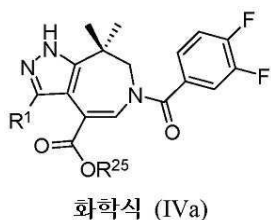
[0086] r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0087] t 는 2, 3 또는 4이다.

[0088] 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 F이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에

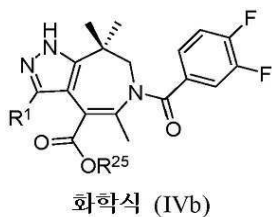
있어서, R^{30} 은 이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, t 는 2이고; 그리고 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 수소이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성한다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 1이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{31} 은 할로겐이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{31} 은 F이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 메틸이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 수소이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 메틸이다.

[0089] 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IVa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0090]

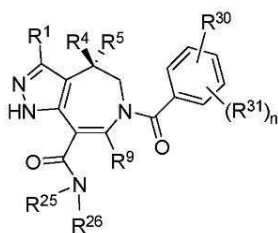
[0091] 화학식 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IVb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0092]

[0093] 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 수소이다. 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일이다. 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{25} 는 메틸이다. 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{25} 는 에틸이다. 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{25} 는 아이소프로필이다.

[0094] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (V)

[0095]

[0096] 식 중,

[0097] R¹은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₃-C₈사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₂-C₉헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; -N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁰, -C(S)OR¹⁰, -C(O)SR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 및 -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0098] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고;

[0099] R⁹는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

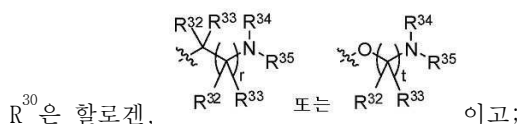
[0100] R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킬일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0101] R¹⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0102] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R¹¹ 및 R¹²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0103] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0104]



[0105]

각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0106]

각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0107]

R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0108]

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0109]

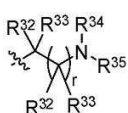
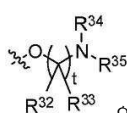
r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0110]

t는 2, 3 또는 4이다.

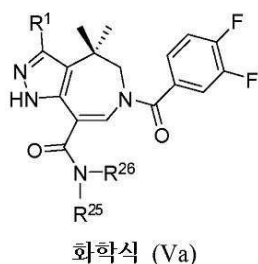
[0111]

화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 F이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서,

R^{30} 은  이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은  이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, t는 2이고; 그리고 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 수소이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성한다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, n은 1이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{31} 은 할로젠이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{31} 은 F이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 메틸이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 수소이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^9 는 메틸이다.

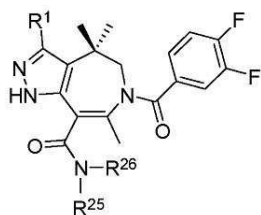
[0112]

화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (Va)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0113]

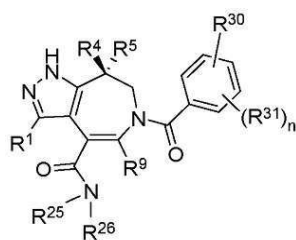
[0114] 화학식 (V)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (Vb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (Vb)

[0115]

[0116] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VI)

[0117]

[0118] 식 중,

[0119] R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(C_3-C_8$ 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(C_2-C_9$ 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0120] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0121] R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

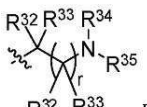
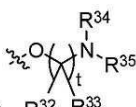
[0122] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0123] R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된

환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0124] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R¹¹과 R¹²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0125] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0126] R³⁰은 할로겐,  또는  이고;

[0127] 각각의 R³¹은 독립적으로 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0128] 각각의 R³² 및 R³³은 독립적으로 수소, 할로겐 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

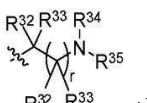
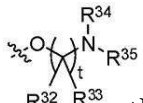
[0129] R³⁴ 및 R³⁵는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R³⁴와 R³⁵는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0130] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0131] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

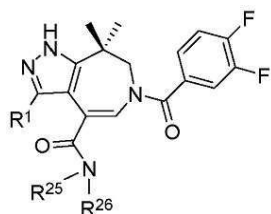
[0132] t는 2, 3 또는 4이다.

[0133] 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은 F이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에

있어서, R³⁰은  이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은  이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, t는 2이고; 그리고 각각의 R³² 및 R³³은 수소이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁴와 R³⁵는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁴와 R³⁵는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성한다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, n은 1이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³¹은 할로겐이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³¹은 F이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁴ 및 R⁵는 각각 메틸이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 수소 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 수소이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에

있어서, R⁹는 메틸이다.

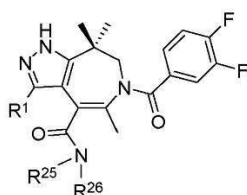
[0134] 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIa)

[0135]

[0136] 화학식 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:

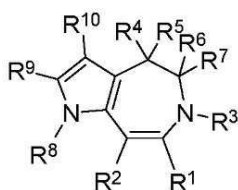


화학식 (VIb)

[0137]

[0138] 화학식 (V) 또는 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 수소이다. 화학식 (V) 또는 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일이다. 화학식 (V) 또는 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆알킬이다. 화학식 (V) 또는 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R²⁵ 및 R²⁶은 수소이다. 화학식 (V) 또는 (VI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R²⁵ 및 R²⁶은 독립적으로 C₁-C₆알킬이다.

[0139] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:

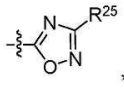
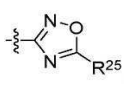
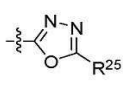


화학식 (VII)

[0140]

[0141] 식 중,

[0142] R¹은 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0143] R²는 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶, ,  및  로 이루어진 군으로부터

선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0144] R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0145] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0146] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0147] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0148] R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0149] R^9 와 R^{10} 은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 질소-함유 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0150] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0151] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

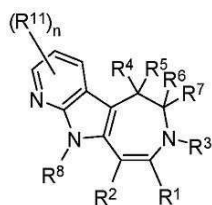
[0152] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치

환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0153] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0154] R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²⁷과 R²⁸은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0155] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIa)

[0156]

식 중,

[0157]

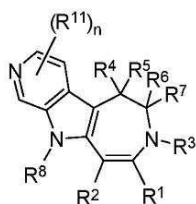
[0158] 각각의 R¹¹은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₃-C₈사이클알킬, C₂-C₉헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR¹² 및 -C(O)N(R¹³)R¹⁴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0159] 각각의 R¹²는 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0160] R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R¹³과 R¹⁴는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0161] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0162] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIb)

[0163]

식 중,

[0164]

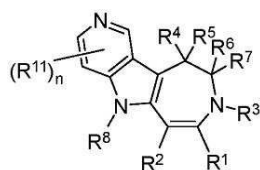
[0165] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0166] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0167] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0168] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0169] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIc)

[0170]

[0171] 식 중,

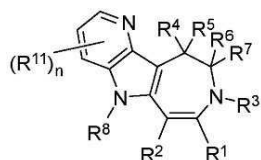
[0172] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0173] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0174] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0175] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0176] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIId)

[0177]

[0178] 식 중,

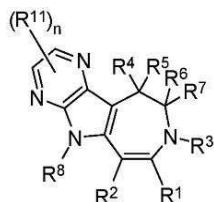
[0179] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0180] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0181] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0182] n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0183] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIe)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIe)

[0184]

[0185] 식 중,

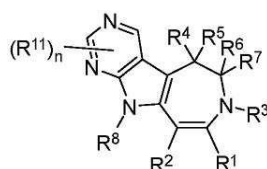
[0186] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_8 사이클알킬, C_2-C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0187] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0188] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0189] n 은 0, 1 또는 2이다.

[0190] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIf)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIf)

[0191]

[0192] 식 중,

[0193] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_8 사이클알킬, C_2-C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

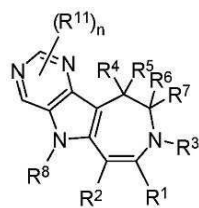
[0194] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0195] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0196] n 은 0, 1 또는 2이다.

[0197] 화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIg)의 화합물, 또는 이의 약제

학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIg)

[0198]

[0199]

식 중,

[0200]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0201]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0202]

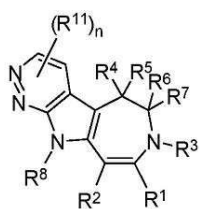
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0203]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0204]

화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIh)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIh)

[0205]

[0206]

식 중,

[0207]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0208]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0209]

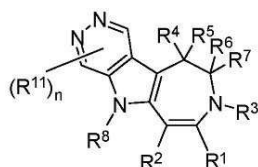
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0210]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0211]

화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIi)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIi)

[0212]

식 중,

[0213]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0214]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0215]

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

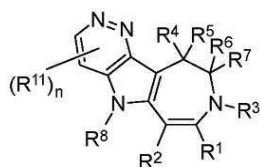
[0216]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0217]

화학식 (VII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIj)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:

[0218]



화학식 (VIIj)

[0219]

식 중,

[0220]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0221]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0222]

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0223]

n 은 0, 1 또는 2이다.

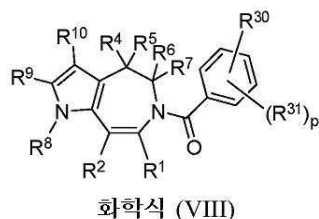
[0224]

화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 0이다. 화학식 (VII) 또는 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 및 R^7 은 수소이다. 화학식 (VII) 또는 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이다. 화학식 (VII) 또는 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고; R^{21} 은 수소이며 그리고 R^{22} 는 선택적으로 치환된 아릴이다. 화학식 (VII) 또는 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)R^{20}$ 이다. 화학식 (VII) 또는 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-S(O)_2R^{20}$ 이다. 화학식 (VII) 또는 (VIIa) 내

[0225]

지 (VIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)R^{20}$ 이거나 R^3 은 $-S(O)_2R^{20}$ 이고 R^{20} 은 선택적으로 치환된 아틸이다.

[0226] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:

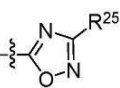
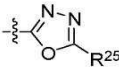


[0227]

[0228] 식 중,

[0229] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아틸)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아틸 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아틸)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0230]

R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아틸 고리를 형성하고;

[0231]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0232]

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0233]

R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0234]

R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아틸)$, 선택적으로 치환된 헤테로아틸, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아틸)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

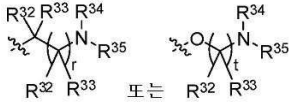
[0235]

R^9 와 R^{10} 은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 질소-함유 6-원 헤테로아틸 고리를 형성하고;

[0236]

R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아틸, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아틸)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아틸, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아틸)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0237] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0238] R^{30} 은 할로젠,  이고;

[0239] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0240] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

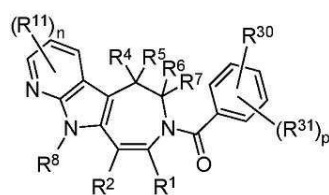
[0241] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0242] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0243] r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0244] t 는 2, 3 또는 4이다.

[0245] 화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIa)

[0246]

[0247] 식 중,

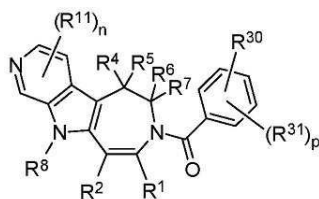
[0248] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클로알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0249] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0250] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0251] n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0252] 화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIb)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIb)

[0253]

[0254] 식 중,

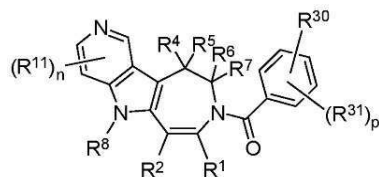
[0255] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0256] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0257] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0258] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0259] 화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIc)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIc)

[0260]

[0261] 식 중,

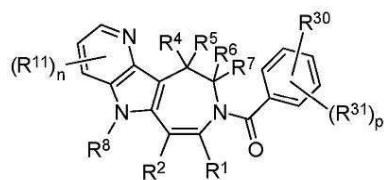
[0262] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0263] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0264] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0265] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0266] 화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIId)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIId)

[0267]

[0268]

식 중,

[0269]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0270]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0271]

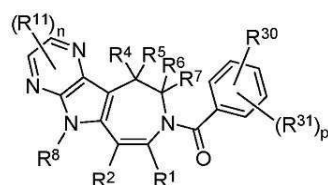
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0272]

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0273]

화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIe)의 화합물, 또는 이의 약 제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIe)

[0274]

[0275]

식 중,

[0276]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0277]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0278]

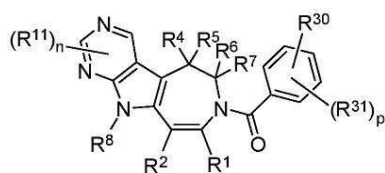
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0279]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0280]

화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIf)의 화합물, 또는 이의 약 제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIf)

[0281]

[0282]

식 중,

[0283]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0284]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0285]

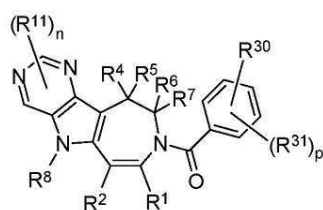
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0286]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0287]

화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIg)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIg)

[0288]

[0289]

식 중,

[0290]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0291]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0292]

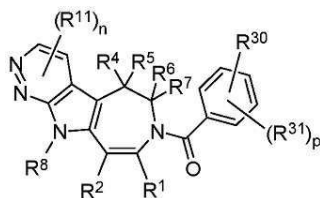
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0293]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0294]

화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIh)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIh)

[0295]

[0296]

식 중,

[0297]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아틸, 헤테로아틸, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0298]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0299]

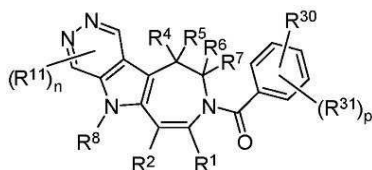
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0300]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0301]

화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIi)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIi)

[0302]

[0303]

식 중,

[0304]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아틸, 헤테로아틸, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0305]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0306]

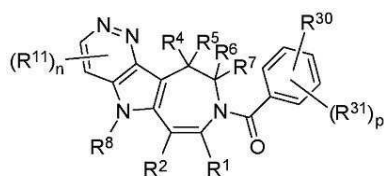
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0307]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0308]

화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIj)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIj)

[0309]

식 중,

[0310]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0312]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0313]

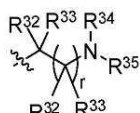
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0314]

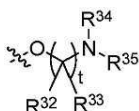
n 은 0, 1 또는 2이다.

[0315]

화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 0이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 F이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화



합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 R^{32} R^{33} 이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물



의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{30} 은 R^{32} R^{33} 이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇

몇 실시형태에 있어서, t 는 2이고; 그리고 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 수소이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, C_2 - C_9 헤테로사이

클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^{34}

와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성한다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, p 는 1이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇

실시형태에 있어서, R^{31} 은 할로젠이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에

있어서, R^{31} 은 F이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 및 R^7

은 각각 수소이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는

각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇

실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 메틸이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태

에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서,

R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의

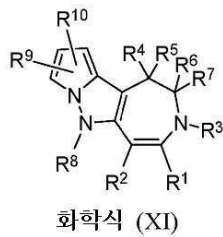
화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 메틸이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내

지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 에틸이다. 화학식 (VIII) 또

는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 아이소프로필이

다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 수소이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 메일이다. 화학식 (VIII) 또는 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^8 은 수소이다.

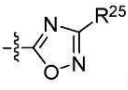
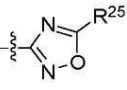
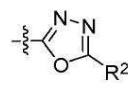
[0316] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (XI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0317]

[0318] 식 중,

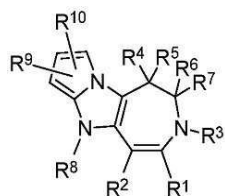
[0319] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0320] R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0321] R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0322] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

- [0323] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨 및 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0324] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0325] R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0326] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0327] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0328] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0329] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0330] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고
- [0331] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [0332] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (XII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (XII)

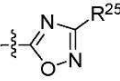
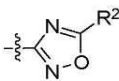
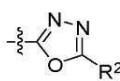
[0333]

식 중,

[0334]

[0335] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0336]

R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0337]

R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴), $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0338]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0339]

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0340]

R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0341]

R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0342]

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로

치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0343] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0344] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0345] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

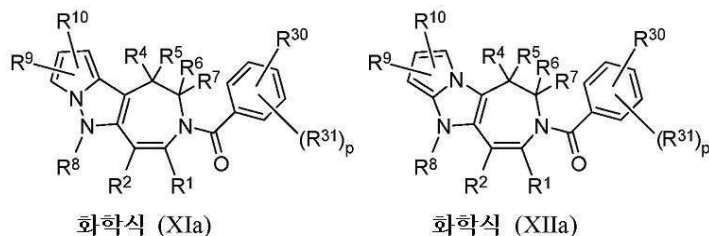
[0346] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0347] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0348] 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 수소이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 메틸이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 및 R^7 는 수소이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 은 이고 그리고 R^7 는 수소이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 메틸이다.

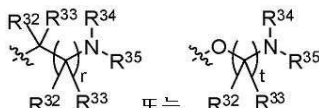
화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 에틸이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 는 아이소프로필이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 수소이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-CH_3$ 이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 은 수소이며, 그리고 R^{22} 는 치환된 아릴이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)R^{20}$ 이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-C(O)R^{20}$ 이고 그리고 R^{20} 은 선택적으로 치환된 아릴이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-S(O)_2R^{20}$ 이다. 화학식 (XI) 또는 (XII)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 $-S(O)_2R^{20}$ 이고 그리고 R^{20} 은 선택적으로 치환된 아릴이다.

[0349] 화학식 (VIII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물, 또는 화학식 (XII)의 화합물이고, FXR 조절제는 하기 화학식 (XIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0350] ;

[0351] 식 중,



[0352] R^{30} 은 할로젠, 이고;

[0353] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0354] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0355] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택

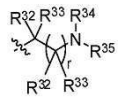
적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R³⁴와 R³⁵는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0356] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

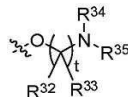
[0357] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0358] t는 2, 3 또는 4이다.

[0359] 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은 수소이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은 F이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은



이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은



는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³⁰은 R³² R³³이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, t는 2이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, p는 0이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, p는 1이다. 화학식 (XIa) 또는 (XIIa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물의 몇몇 실시형태에 있어서, R³¹은 F이다.

[0360] 본 발명의 일 양상에 있어서는, FXR 조절제, 및 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한, 이러한 FXR 조절제를 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다. 일 양상에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이다. 몇몇 실시형태에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사아마이드 (화합물 1), (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0361] 본 발명의 일 양상에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 시타글립틴(sitagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 리나글립틴(linagliptin), 알로글립틴(alogliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 제미글립틴(gemigliptin), 아나글립틴(anagliptin), 테넬리글립틴(teneligliptin), 트렐라글립틴(trelagliptin), 두토글립틴(dutogliptin) 및 오마리글립틴(omarigliptin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 DPP-IV 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0362] 본 발명의 일 양상에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리플로진(canagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 토포글리플로진(tofogliflozin), 세르글리플로진 에타보네이트(sergliflozin etabonate), 레모글리플로진 에타보네이트(remogliflozin etabonate) 및 에르투글리플로진(ertugliflozin)으로 이루어진 군으로부터 선택된 SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0363] 본 발명의 일 양상에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사아마이드(화합물 1), (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에

톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0364] 본 발명의 일 양상에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트라이아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복사아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0365] 본 발명의 일 양상에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 릭시세나타이드(lixisenatide), 알비글루타이드(albiglutide), 둘라글루타이드(dulaglutide), 타스포글루타이드(taspoglutide) 및 세마글루타이드(semaglutide)로부터 선택된 GLP-1 작용제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0366] 본 발명의 일 양상에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 적어도 1종의 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 또는 신장 증후군이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다.

[0367] 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사아마이드(화합물 1), (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만이다.

[0368] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0369] 본 명세서에 언급된 모든 공보, 특허, 및 특허 출원은, 마치 각각의 개별적인 공보, 특허 또는 특허 출원이 참고로 인용된 것으로 구체적으로 그리고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로, 본 명세서에 참고로 인용된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0370] 본 출원은 FXR 조절제, 및 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한, 이러한 FXR 조절제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 양상에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이다. 몇몇 실시형태에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사아마이드(화합물 1), (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3)를 포함한다.

3), 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0371] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[0372] FXR 생물학

[0373] 파네소이드 X 수용체(FXR; NR1H4로도 지칭됨; 핵 수용체 명명 위원회(1999))는 리간드 조절된 전사 인자의 스테로이드 및 갑상선 호르몬 핵 수용체 슈퍼패밀리의 구성원이다. FXR은 간, 신장, 장 및 부신에서 고도로 발현되고 맥관구조에서 낮은 수준으로 발현된다(Forman et al., Cell 1995, 81(5):687-93). 콜레스테롤 이화작용의 최종 생성물인 담즙산은 FXR의 리간드 결합 포켓에 직접적으로 결합하고, 전사를 활성화하는 수용체의 능력을 증가시키도록 작용제로서 작용한다(Makishima et al., Science 1999, 284(5418):1362-5 1999; Mi et al., Mol Cell 2003, 11(4):1093-100; Parks et al., Science 1999, 284(5418):1365-8; Wang et al., Mol Cell 1999, 3(5):543-53). 담즙산 결합에 반응하여, FXR은 담즙산, 그러나 또한 트라이글리세라이드 및 콜레스테롤의 합성, 수송 및 이화작용을 조절하는 유전자의 네트워크를 조절한다(Chawla et al., Cell 2000, 103(1):1-4; Repa 및 Mangelsdorf, Annu Rev Cell Dev Biol 2000, 16:459-81). 따라서, FXR은 콜레스테롤의 대사 및 분해에서의 정량적 변화에 반응하여 유전자 발현을 조절함으로써 지질 대사의 조절자로서 작용한다. 이 결론을 지지하여, 인간 및 동물에서의 연구는 담즙산 수준의 변형이 혈장 트라이글리세라이드 및 콜레스테롤 수준에 심오한 효과를 가질 수 있다는 것을 입증하였다(Angelin et al., J Lipid Res 1978, 19(8):1017-24; Bateson et al., Br J Clin Pharmacol 1978, 5(3):249-54; Iser 및 Sali, Drugs 1981, 21(2):90-119; Kuroki et al., Lipids 1999, 34(8):817-23).

[0374] FXR은 DNA 서열 동종성에 기초하여 핵 호르몬 수용체 슈퍼패밀리의 오편(orphan member) 구성원으로서 원래 클로닝되고 분류되었다. 초기 연구는 FXR에 대한 리간드로서 파르네솔을 확인하였지만(Forman et al., Cell 1995, 81(5):687-93), 후속하는 분석은 담즙산이 FXR의 리간드 결합 도메인에 직접적으로 결합하고 수용체의 전사 활성의 활성제로서 작용한다는 것을 나타낸다. FXR에 대한 담즙산의 결합 친화도는 거의 이 화합물이 동물에 도달하는 농도(μM)이어서, 담즙산이 생체내 내인성 리간드로서 작용한다는 아이디어에 대한 지지를 제공한다(Makishima et al., Science 1999, 284(5418):1362-5 1999; Mi et al., Mol Cell 2003, 11(4):1093-100; Parks et al., Science 1999, 284(5418):1365-8; Wang et al., Mol Cell 1999, 3(5):543-53). 담즙산 결합 시 FXR의 활성화는 담즙산으로의 콜레스테롤의 전환에서 속도 제한 효소인 콜레스테롤 7 α -하이드록실라제(CYP7A1)의 전사적 하향조절을 발생시킨다. 담즙산에 의한 CYP7A1의 저해는 전사 억제제인 작은 이중이합체 파트너(SHP; NROB2라 또한 칭해짐, 핵 수용체 명명 위원회(1999))의 FXR 의존적 유도를 통해 발생한다. FXR에 대한 결합 부위는 SHP 프로모터에서 확인되며, 이는 이 유전자가 FXR의 직접적인 표적이라는 것을 나타낸다(Lu et al., Mol Cell 2000, 6(3):507-15; Goodwin et al., Mol Cell 2000, 6(3):517-26). 따라서, CYP7A1의 담즙산 의존적 억제는 간접적이고, FXR에 의해 개시된 전사 캐스케이드로부터 생긴다. 유사한 SHP 의존적 기전은 담즙산 합성에 관여하는 또 다른 유전자의 담즙산 억제, CYP8B1(스테롤 12 α 하이드록실라제; Yang et al., Biochim Biophys Acta 2002, 1583(1):63-73), 및 간에 의한 담즙산 흡수를 담당하는 2개의 주요 운반체 중 하나인 나트륨/타우로콜레이트 동시운반체 펩타이드(NTCP)에 대해 기재되어 있다(Denson et al., Gastroenterology 2001;121(1):140-7). 이와 대조적으로, 담즙산염 배출 펌프(bile salt export pump; BSEP) 및 다체 내성 단백질 2(MDR2)를 암호화하는 유전자는 다시 한번 이의 각각의 프로모터 영역에서의 결합 부위를 통해 FXR에 의해 직접적으로 유도된다(Ananthanarayanan et al., J Biol Chem 2001, 276(31):28857-65; Huang et al., J Biol Chem 2003, 278(51):51085-90; Liu et al., J Clin Invest 2003, 112(11):1678-87). 이들 2개의 운반체는 간 세포로부터 담도계로의 담즙산(BSEP) 및 인지질(MDR2)의 수송에 필요하다. FXR 의존적 유전자 발현의 이 패턴은, 자체의 청소율을 동시에 촉진시키면서, 높은 수준의 담즙산이 새로운 담즙산 합성 및 담즙산 흡수를 저해하는 전통적인 피드백 루프를 한정한다.

[0375] FXR에 의한 담즙산 합성 및 수송의 조절은 콜레스테롤 대사에 중요한 영향을 갖는다. CYP7A1 및 CYP8B1의 억제는 2의 중요한 점에서 담즙산 합성 경로에 영향을 미친다. 첫째로, 속도 제한 효소인 CYP7A1의 저해는 담즙산 풀의 합성을 감소시키고 이의 크기를 감소시킬 수 있다. 둘째로, CYP8B1의 저해는 더 친수성인 담즙산, 예컨대 CDCA(마우스에서의 무리콜산/MCA)의 생성을 촉진시킴으로써 담즙산 조성을 변경한다(Russell, Annu Rev Biochem 2003, 72:137-74). 중요하게는, 마우스에서의 연구는 더 친수성인 담즙산이 장 콜레스테롤 흡수를 촉진시키는 데 있어서 덜 효과적이라는 것을 나타낸다(Wang et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003,

285(3):G494-502).

[0376] 담즙산 합성의 조절이 지질 대사에 대한 FXR 의존적 효과에 기여할 수 있지만, 유전자 발현 분석은 FXR이 트라이글리세라이드 합성 및 VLDL 생성에 직접적으로 또한 영향을 미친다는 것을 나타낸다. FXR 작용제는 섬유아세포 성장 인자 19(Holt et al., Genes Dev 2003, 17(13):1581-91), 아실화 자극 단백질(보체 C3의 단백질분해 생성물; Li et al., J Biol Chem 2005, 280(9):7427-34), 아포지질단백질 CII(Kast et al., Mol Endocrinol 2001, 15(10):1720-8) 및 아포지질단백질 AV(Prieur et al., J Biol Chem 2003, 278(28):25468-80)(이들 모두 트라이글리세라이드 농후 지질단백질이 보유하는 지방의 청소 및 산화를 촉진하는 것으로 공지됨)를 암호화하는 유전자를 유도한다. 추가적으로, FXR은 아포지질단백질 CIII(Claudel et al., Gastroenterology 2003, 125(2):544-55), 지질단백질 리파제의 저해제 및 스테롤 반응 요소 결합 단백질 1c(SREBP1c; Watanabe et al., J Clin Invest 2004, 113(10):1408-18)를 암호화하는 유전자의 발현을 저해한다. 전사 인자의 기본적인 나선-루프-나선 패밀리의 구성원인 SREBP1c는 지방산 합성에 필요한 효소의 마스터 전사 조절제로서 작용한다(Osborne, J Biol Chem 2000, 275(42):32379-82). 종합하면, FXR에 의해 조절된 유전적 네트워크는 지방 및 탄수화물 식이성 흡수 촉진 지질 항상성의 변화에 반응하도록 취해진 신호 전달 시스템을 한정한다. 간에서의 콜레스테롤의 높은 수치는 증가한 담즙산 생성 및 후속하는 FXR의 활성화를 발생시킬 것이다. 이 활성화 신호에 반응하여, FXR은 장에서의 콜레스테롤의 흡수를 감소시켜 배설을 돕고, 트라이글리세라이드의 청소 및 산화를 증가시키고, 지방산의 합성을 감소시켜 VLDL 생성을 감소시킨다.

[0377] 간으로부터 담즙산 및 인지질의 수송을 촉진하는 FXR 리간드의 능력에 의해 지지되는 것처럼, 담즙산 합성, 청소 및 항상성을 조절하는 FXR의 능력은 방해된 담즙산 및 콜레스테롤 흐름의 질환, 예컨대 원발성 담즙성 간경변 및 NASH에서 이러한 화합물의 유용성을 제안한다. 이와 관련하여, FXR 작용제는 담즙 울혈, 결석 및 간 섬유증의 동물 모델에서 효과적인 것으로 나타났다(Liu et al., J Clin Invest 2003, 112(11):1678-87; Fiorocci et al., Gastroenterology 2004, 127(5):1497-512; Fiorocci et al., J Pharmacol Exp Ther 2005, 313(2):604-12; Fiorocci et al., J Pharmacol Exp Ther 2005, 314(2):584-95).

[0378] DPP-IV 생물학

[0379] 다이펩티딜 펩티다제-IV(DPP-IV)는 세린 프로테아제이며, 이것은 포도당(글루코스)-의존적 인슐린 진화성 폴리펩타이드(GIP) 및 글루카곤-유사 펩타이드(GLP-1)의 끝에서 두 번째 위치에서부터 N-말단 다이펩타이드를 선택적으로 절단하고, 따라서 이들을 비활성으로 만든다(Diabetes Obes Metab., 10, 376-387, 2008; Diabetes Care, 30, 1979-1987, 2007). GLP-1은 식품 섭취에 반응하여 장내 L-세포에 의해 분비된 인크레틴 호르몬이다. 활성 GLP-1은 인슐린 분비를 자극시키고, 글루카곤 방출을 저해시키며, 위 배출을 늦추어, 함께 제2형 당뇨병 환자에서 효율적인 포도당 항상성에 기여한다. DPP-IV 활성도의 저해는 내인성 GLP-1의 작용 지속기간을 능동적으로 연장시킴으로써, GLP-1의 모든 유리한 속성을 발휘한다(Lancet, 368, 1696-1705, 2006; Horm Metab Res., 36 (11-12), 867-76, 2004). DPP-IV 저해제는, 저감된 저혈당 위험, 체중 증가 및 췌장 베타-세포의 재생 및 분화에 대한 잠재성을 비롯하여, 지속적인 당뇨병 요법에 비해서 많은 잠재적인 이점을 제공한다(Handbook Exp Pharmacol., 203, 53-74, 2011; Curr Med Res Opin., 23(4), 919-31, 2007). GLP-1 매개 포도당 항상성의 이들 다수의 이점 때문에, 경구적으로 생체 이용 가능한 DPP-IV 저해제는 제2형 당뇨병의 치료를 위한 유망한 치료제로서 개발되었다(Am. J. Ther., 15(5), 484-91, 2008). 제2형 당뇨병의 치료를 위한 DPP-IV 저해제의 치료적 잠재성이 논의되었고 광범위하게 검토되었다(Exp. Opin. Invest. Drugs, 12, 87-100, 2003; Exp. Opin. Ther. Patents, 13, 499-510, 2003; Exp. Opin. Investig. Drugs, 13, 1091-1102, 2004; Curr. Opin. Drug Discovery Development, 11, 512-532, 2008 및 Trends in Molecular Medicine, 14, 161-168, 2008).

[0380] SGLT2 생물학

[0381] 나트륨-의존적 포도당 공수송체(SGLT)는 Na⁺의 동시 수송과 함께 농도 구배에 대한 포도당의 수송을 농도 구배 아래로의 Na⁺의 동시 수송과 결합시킨다. 2가지 중요한 SGLT 아이소폼은 클로닝되었고 SGLT1 및 SGLT2로서 동정되었다. SGLT1은 내장, 신장 및 심장에 위치되며, 여기서 이의 발현은 심장 포도당 수송을 조절한다. SGLT1은 고-친화도, 저-용량 수송체이므로, 신장 포도당 재흡수의 작은 분획만을 차지한다. 이와 대조적으로, SGLT2는 초기 근위곡 요세관에서 상피 세포의 정단(apical) 영역에 배타적으로 위치한 저-친화도, 고-용량 수송체이다. 건강한 개체에서, 신장 사구체에서 여과된 혈장 포도당의 99% 초과량이 재흡수되고, 전체 여과된 포도당의 1% 미만이 소변으로 배출된다. 신장 포도당 재흡수의 90%가 SGLT2에 의해 촉진되고; 나머지 10%는 후기 근위직세관에서 SGLT1에 의해 매개될 공산이 있는 것으로 추정된다. SGLT2에서의 유전적 돌연변이는 탄수화물 대사에 명백한 악영향을 미치지 않으면서 돌연변이에 따라서 신장 포도당 배설량을 140g/일까지 증가시킨다. SGLT2는 인간

돌연변이 연구에 기초한 신장 포도당 재흡수의 대부분을 담당하는 것으로 보이기 때문에 치료적 관심의 표적이 되었다(Lee, J. *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 2178-2194; Van den Heuvel, L. P. *et al.* Hum. Genet. 2020, 111, 544-547).

[0382] **ASK1 생물학**

[0383] 미토겐-활성화 단백질 키나제(MAPK) 신호전달 캐스케이드는 세포의 성장, 분화, 염증 및 세포자멸사를 비롯한 적절한 세포 응력 반응에 다양한 세포의 및 세포내 대기행렬(queue)에 결합한다(Kumar, S., *et al.* (2003) Nat. Rev. Drug Dis. 2:717-726; Pimienta, G., *et al.* (2007) Cell Cycle, 6: 2826-2632). MAPK는 MAP3K, MAP2K 및 MAPK의 3개의 그룹으로 존재하며, 이들은 순차로 활성화된다. MAPK3은 환경 신호에 직접 반응하고 MAP2K를 인산화시키며, 이어서 특정 MAPK를 인산화시킨다. 그 후, MAPK는 유전자 발현을 조절하는 전사 인자를 비롯하여 세포 기질을 인산화시킴으로써 적절한 세포 반응을 중재하였다. 세포자멸사 신호-조절 키나제 1(ASK 1)은 c-Jun N-말단 단백질 키나제("JNK") 및 p38 MAP 키나제를 활성화시키는 미토겐-활성화 단백질 키나제 키나제 키나제("MAP3K") 계열의 일원이다(Ichijo, H., *et al.* (1997) Science, 275, 90-94). ASK1은 산화 스트레스, 반응성 산소종 (ROS), LPS, TNF-알파, FasL, ER 스트레스, 및 증가된 세포내 칼슘 농도를 비롯한 다양한 자극에 의해 활성화된다(Hattori, K., *et al.* (2009) Cell Comm. Signal. 7:1-10; Takeda, K., *et al.* (2007) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 48: 1-8.27; Nagai, H., *et al.* (2007) J. Biochem. Mol. Biol. 40:1-6). ASK1은 이들 신호에 반응하여 Thr838에서 자가인산화를 통해 활성화되고, 이어서 MKK3/6 및 MKK4/7과 같은 MAP2K를 인산화시키고, 그 후 p38 및 JNK MAPK를 각각 인산화 및 활성화시킨다. ASK2는 ASK1과 45% 서열 상동성을 공유하는 관련된 MAP3K이다(Wang, X. S., *et al.* (1998) Biochem. Biophys. Res. Commun. 253, 33-37). ASK2 조직 분포가 제한되어 있지만, 일부 세포 유형에서는 ASK1 및 ASK2는 단백질 복합체에서 상호 작용하고 함께 기능하는 것으로 보고되었다(Takeda, K., *et al.* (2007) J. Biol. Chem. 282: 7522-7531; Iriyama, T., *et al.* (2009) Embo J. 28: 843-853) 비 스트레스 조건에서, ASK1은 그의 억제제 티오레독신(Trx)에 결합을 통해서(Saitoh, M., *et al.* (1998) Embo J. 17:2596-2606), 그리고 AKT와의 연관을 통해서(Zhang, L., *et al.* (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 96:8511-8515) 비활성 상태로 유지된다. ASK1 단백질의 인산화는 세포 유형에 따라서 세포자멸사 또는 기타 세포 반응을 초래할 수 있다. ASK1 활성화 및 신호전달은 신경퇴행성, 심혈관, 염증성, 자가 면역 및 대사 장애를 비롯한 광범위한 질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었다. 또한, ASK1은 심장, 뇌 및 신장의 허혈 및 재관류 후에 장기 손상의 매개에 연루되었다(Watanabe *et al.* (2005) BBRC 333, 562-567; Zhang *et al.*, (2003) Life Sci 74-37-43; Terada *et al.* (2007) BBRC 364: 1043-49). 새로운 증거는 ASK2가 단독으로 또는 ASK1과 복합체로 인간의 질환에서도 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다. 따라서, ASK1 및 ASK2 신호 전달 복합체의 저해제로서 기능하는 치료제는 이러한 병태를 앓고있는 환자의 삶을 구제하거나 개선할 잠재력을 갖는다.

[0384] **GLP-1 생물학**

[0385] 글루카곤 및 GLP-1은 구조적으로 관련된 펩타이드 호르몬 계열(세크레틴 계열)의 구성원이다. 글루카곤과 GLP-1은, 공통적인 전구체인 프레프로글루카곤으로부터 유래되는 이들 2가지 호르몬이 조직-특이적 처리 시에 주로장에서 GLP-1의 생산을 그리고 췌장에서 글루카곤의 생산을 유도하기 때문에 고도로 상동성인 펩타이드 세트를 구성한다(Jiang, G., *et al.*, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2003, 284, E671-678). 이들 두 펩타이드의 수용체는 상동성(58% 동일성)을 가지며 G-단백질 결합 수용체(GPCR)의 B부류 계열에 속한다. 부류-B GPCRS는 또한 인간에서 15개의 펩타이드-결합 수용체로 구성된 세크레틴 수용체 계열로서 불린다. GPCR 수용체는 개재루프 및 C-말단 꼬리를 갖는 7개의 막-스패닝 상관이중나선의 막결 도메인(J-도메인)에 연결된 100 내지 160개의 잔기의 세포외 N-말단 도메인을 포함한다(Brubaker, P. L., *et al.*, Receptors Channels, 2002, 8, 179). 부류 B GPCR은 중간 크기, 전형적으로 30 내지 40개의 아미노산의 내인성 펩타이드 리간드에 의해 활성화된다(Hoare, S. R. J., Drug Discovery Today, 2005, 10, 423; Gether, U., Endocrine Reviews, 2000, 21, 90).

[0386] 글루카곤은 PC2에 의해 췌장 알파-세포에서 프로글루카곤(proglucagon)으로 가공된 29-아미노산 펩타이드 호르몬이다. 글루카곤은 485개의 아미노산으로 구성된 7개의 막관통 GPCR을 통해 작용한다. 순환 글루코즈가 낮은 경우 글루카곤은 혈류로 방출된다. 글루카곤의 주요 생리학적 역할은 간내 포도당 생산을 자극하여 혈당증의 증가를 초래하는 것이다(Tan, K., *et al.*, Diabetologia, 1985, 28, 435). 글루카곤은 글루코즈 항상성을 생체내에서 유지함에 있어서 인슐린에 대한 주요 반대 조절 기전을 제공한다. 글루카곤과 그 수용체는 당뇨병 치료의 잠재적 표적을 나타낸다. 글루카곤 수용체(글루카곤 길항제)에서 분비된 글루카곤의 작용을 차단함으로써 또는 글루카곤 생산 자체를 저해함으로써 글루카곤 작용을 길항작용시키는 것은 당뇨병 및 대사 장애의 개입을 위한 새로운 수단을 나타낸다(Unson, C. G., *et al.*, Peptides, 1989, 10, 1171; Parker, J. C., Diabetes, 2000,

49, 2079; Johnson, D. G., Science, 1982, 215, 1115).

- [0387] GLP-1(7-36) 아마이드는 음식 섭취에 반응하여 장내 L-세포에서 분비되는 프레프로글루카곤 유전자의 산물이다. GLP-1의 생리적 작용은 상당한 관심을 얻었다. GLP-1은 췌장 베타-세포로부터 인슐린 분비를 자극하여 포도당의 의존적인 방식으로 여러 가지 작용을 발휘한다(인슐린 친화 작용). GLP-1은 알파-세포로부터의 이의 분비(생산)를 저해함으로써 순환하는 혈장 글루카곤 농도를 낮춘다(Drucker D. J., Endocrinology, 2001, 142, 521-527). GLP-1은 또한 베타-세포 성장의 자극, 식욕 억제, 위 배출 지연 및 인슐린 감수성 자극과 같은 특성을 나타낸다(Nauck, M. A., Horm. Metab. Res., 2004, 36, 852).
- [0388] **CCR2/CCR5 길항제 생물학**
- [0389] 케모카인 시스템은 G 단백질-결합된 수용체(GPCR)의 부류 A 또는 로돕신-유사 계열에 속하는 20종 초과와 상이한 케모카인 수용체를 포함한다. 거의 50개의 케모카인 리간드는 항상성 및 염증 동안 면역 세포의 이동과 분화를 매개하여 면역계에서 중요한 역할을 한다. 이 계통의 조절 장애는 염증 및 자가면역 질환을 비롯한 다양한 상이한 병리를 초래할 수 있다. (Bot et al. *Scientific Reports* 7, Article number: 52 (2017) doi:10.1038/s41598-017-00104-z).
- [0390] 섬유증은 만성 장기 손상에 대한 지속적인 염증 반응의 결과이며, 콜라겐 유형 1 및 3을 포함하는 세포외 매트릭스 단백질의 침착을 특징으로 한다. 간 섬유증은 간경화 및 간세포 암종에 기여하는 심각한 전 세계적 부담인 만성 간 질환과 연관된다. 마찬가지로, 신장 섬유증은 만성 신장 질환의 공통적인 징후이다. 간세포 손상에 대한 염증 반응은 간 섬유 형성에 핵심적인 역할을 하고 골수-유래 단핵 세포 및 대식세포를 상처 부위에 동원하는 것을 포함하며, 이는 상주 대식세포의 활성화에 의해 촉발된다. 이어서, 단핵구/대식세포의 침윤은 염증성 사이토카인 및 케모카인을 생성함으로써 이러한 면역 반응을 증폭시키고, 이는 염증 세포의 동원을 더욱 촉진시키고 간 정상 세포(HSC)의 활성화를 상향 조절한다. 활성화된 대식세포에 의해 생성된 섬유화성 사이토카인(예컨대, 형질 전환 성장 인자-베타[TGF-베타])은, 원섬유성 콜라겐 유형 1 및 3, 및 수축성 단백질 알파-平滑근 액틴(알파-SMA)을 비롯하여 반흔-형성 매트릭스 단백질의 주요 공급원인 근섬유모세포로 HSC를 전이 분화시킨다(Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, et al. (2016) Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. PLoS ONE 11(6): e0158156. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158156>).
- [0391] 간 손상 부위에 간의 염증 세포를 동원하는 것은 케모카인과 그 수용체 간의 상호작용에 의해 크게 매개된다. 단핵구, KC 및 HSC는 그들의 표면 상에 C-C 케모카인 수용체 유형 2(CCR2) 및 5(CCR5)를 발현할 수 있다(Lefebvre et al. 2016 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158156>). CCR2/CCR5 길항제 치료제인 간주되는 약물의 예는 세니크리비록(CVC), 아플라비록, 비크리비록(예컨대, 5-({4-[(3S)-4-{2-메톡시-1-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸}-3-메틸피페라진-1-일]-4-메틸피페리딘-1-일}카보닐)-4,6-다이메틸피리미딘), 마라비록(예컨대, 4,4'-다이플루오로사이클로헥실아마이드) 및 코칠리오쿠는 A를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0392] **카스파제 프로테아제 저해제 생물학**
- [0393] 카스파제는 세포자멸사로 알려진 생리학적 사망 과정의 주된 효과기 분자이지만, 일부는 세포사보다 오히려 사이토카인의 활성화에 관여한다. 이들은 대략 20 계열의 시스템인 프로테아제 중 하나이다. 카스파제는 일단 활성화된 세포를 죽이고 2가지 방법으로 제어될 수 있는 비활성 전구체(치모젠(zymogen))으로서 대부분의 포유동물 세포에 존재한다. 카스파제의 처리 및 활성화는 FADD, APAF-1, Bcl-2 계열 구성원, FLIP 및 IAP와 같은 분자에 의해 조절될 수 있다. 활성 카스파제는 프로테아제와 직접 상호작용하는 다양한 저해제에 의해 제어될 수 있다(Ekert, P.G.; Silke, J.; Vaux, D.L. *Cell Death Differ.* 1999;6(11):1081-6). 카스파제 프로테아제 저해제인 것으로 간주되는 약물의 예는 엠리카산, Q-VD-Oph, DEVD-CHO, zVAD-FMK, 프탈나카산(버텍스사(Vertex)) 및 M867(머크사(Merck))를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0394] **아세틸-CoA 카복실라제(ACC) 저해제 생물학**
- [0395] 아세틸-CoA 카복실라제는 바이오틴 카복실라제(BC) 및 카복실전이효소(CT)와 같이 그의 2가지 촉매 활성을 통해서 말로닐-CoA의 부가역적 카복실화를 촉매하는 바이오틴-의존적 효소이다. ACC는 대부분의 진핵 생물의 소포체에서 대규모의 다중-도메인 효소이다. ACC의 가장 중요한 기능은 지방산의 생합성을 위한 말로닐-CoA 기질을 제공하는 것이다. 인간 계통은 2가지 상이한 ACC인 ACACA 및 ACACB에 대한 유전자를 함유한다(Widmer, J. *Biochem J.* 1996, 15: 316 -Part 3, 915-922). 약물의 예는, (R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-다이옥소-1,4-다이하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-

3(2H)-일)-2-메틸프로피온산("NDI-010976" 또는 "GS-0976")(길리어드사(Gilead)), 5-(테트라데실옥시)-2-퓨로산("TOFA"), 메디카(Medica) 16, 및 (3R)-1'-(9-안트라센일카보닐)[1,4'-바이피페리딘]-3-일]-4-몰폴린일-메탄온("CP-640186")(케이맨 케미컬사(Cayman Chemical))을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0396] **다이하실글리세롤 아실전이효소-1 저해제 생물학**

[0397] 다이하실글리세롤 아실전이효소-1은 트라이글리세라이드의 형성에 관여하는 효소이며 장, 간 및 지방과 같은 인간의 지방 대사에서 고도로 발현된다. 식이용 트라이글리세라이드는 위장관에서 직접 흡수될 수 없으며 췌장 리파제에 의해 장내에서 유리 지방산과 모노글리세롤로 분해된다. 다이하실글리세롤 아실전이효소-1의 저해는 체중의 감소를 초래하는 포유동물의 지방 저장을 감소시키는 것으로 제시되었다. 약물의 예는 프라디가스타트(pradigastat)("LCQ908"), VK5211, A 922500, 아미덱신 A(amidepsine A) 및 아미덱신 D를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0398] **정단 나트륨-담즙산 공수송체-저해제(ASBT) 생물학**

[0399] 정단 나트륨-의존적 담즙산 수송체(ASBT 또는 ABAT, SLC10A2)는 용질 캐리어 단백질의 SLC10A 계열의 두 번째 구성원이고, 위장관의 내강에서부터 간문맥을 통해 간으로의 담즙산 수송체로서 중요한 생리적 기능을 지닌다. 치료제의 부류는 다이하이드로피리딘 칼슘 통로 차단제 및 HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴류)를 포함한다. 약물의 예는 볼릭시바트(volixibat)("LUM-002/SHP626"), LJN 452(노바티스사(Novartis)), GSK2330672(GSK), AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 또는 SC-635를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0400] **TLR-4 길항제 생물학**

[0401] TLR-4는 인간에서 TLR4 유전자에 의해 암호화되는 단백질이다. TLR4는 톨-유사 수용체 계열의 구성원인 막관통 단백질이며, 이는 패턴 인식 수용체(PRR) 계열에 속한다. 그의 활성화는 세포내 신호전달 경로 NF- κ B 및 선천적인 면역계를 활성화시키는 역할을 하는 염증성 사이토카인 생산을 포함한다. 이것은 많은 그람-음성 박테리아(예컨대, 네이세리아 종(*Neisseria* spp.))에 존재하는 성분에 존재하는 보체인 지질 다당류(LPS)를 인식하는 것으로 가장 잘 알려져 있고 그람-양성 박테리아를 선택한다. 그의 리간드는 또한 여러 가지 바이러스 단백질, 다당류 및 다양한 내인성 단백질, 예컨대, 저밀도 지질단백질, 베타-디펜신스(beta-defensins) 및 열 충격 단백질을 포함한다. TLR-4 길항제로 간주되는 약물의 예는 JKB-121, 아미트립틸린(amitriptyline), 이미프라민(imipramine), 날록손(naloxone), LPS-RS, 사이클로벤즈프린, 미안세린(mianserin), 날트렉손(naltrexone), 프로펜토피린(propentofylline), 케토티펜, 이부딜라스트(ibudilast), (+)-날트렉손, 타펜트라돌(tapentadol), 및 에리토란(eritoran)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0402] **PPAR 알파/델타 작용제 생물학**

[0403] PPAR 알파/델타 작용제로 고려되는 약물의 예는 GFT505, 양친매성 카복실산(예컨대, 클로피브레이트(clofibrate), 겐피프로질(gemfibrozil), 시프로피브레이트(ciprofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate) 및 페노피브레이트(fenofibrate)), GW501516, 알레글리타자르(aleglitazar), 무라글리타자르(muraglitazar), 테사글리타자르(tesaglitazar) 및 사로글리타자르(saroglitazar)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0404] **스타틴류**

[0405] HMG-CoA 환원효소 저해제로서도 알려진 스타틴은 지질-저하 제제의 부류이다. 스타틴은 높은 위험에 있는 자에서의 사망률 및 관상동맥 질환(CVD)을 저감시키는 것으로 판명되었다. 스타틴은 질환의 초기에(2차적 예방) 그리고 CVD는 없지만 상승된 위험에 있는 자에서 CVD를 치료하는데(1차적 예방) 효과적이다. 약물의 예는 아토르바스타틴(atorvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 로수바스타틴(rosuvastatin) 및 심바스타틴(simvastatin)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0406] **FXR 작용제 및 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 및 비알코올성 지방간염(NASH)**

[0407] NAFLD는 지질 및 포도당의 혈청 수준 증가 및 제II형 당뇨병, 죽상동맥경화증, 고혈압, 및 유방암 및 결장암의 발생 증가를 특징으로 하는 대사 증후군의 잘-인식된 성분이다. 많은 NAFLD 환자는 예후가 좋지만 일부 환자에서는 NASH, 간 섬유증, 간경변 및 종양이 발생한다. 마우스에서 Nr1h4 유전자의 파괴는 FXR 결핍이 고-콜레스테롤 식이를 급식한 후 지방간 형성을 일으킨다는 것을 나타내었다(Sinal CJ et al. Cell. 2000; 102:731-744). 또한, FXR 결핍은 식이-유도 비만 마우스 모델에서 마우스를 NASH 형성에 보다 민감하게 만든다(Kong B et al. J Pharmacol Exp Ther. 2009; 328:116-122). FXR 결핍이 NAFLD에서 NASH로의 전이를 증대시키는 정확한 기전은

명확하지 않지만, 간에서 지질 축적 및 담즙산에 의한 만성 손상을 초래하는 지질 및 담즙산 항상성의 FXR 의존성 파괴를 포함할 가능성이 있다. FXR 결핍은 또한 콜라겐 발현 증가를 초래하고, 증가된 콜라겐 발현은 간 섬유증 발달의 초기 사건이다. 이와 일치하여, FXR의 활성화는 간 섬유증 발생을 억제하는 것으로 나타났다. 진행된 간 섬유증은 간경화, 문맥압 항진증 및 간 기능 부전을 유발한다. 간 섬유증을 멈추거나 역전시킬 수 있는 효과적인 약학적 제제가 없으므로 치료의 선택지는 간 이식이다.

[0408] 동물 모델에서 NASH에 대한 개발 및 보호에 FXR 활성화 효과가 조사되었다. 메티오닌 및 콜린-결핍(MCD) 식이를 마우스에게 공급하는 것은, 간지방증, 소엽의 염증, 및 간세포주위 섬유증을 비롯하여, 인간 NASH와 유사한 알려진 아미노전이효소(ALT) 및 아스파테이트 아미노전이효소(AST)의 혈청 상승 및 간 조직학적 이상을 초래하는 NASH의 잘-확립된 영양 모델이다. C57BL/6 마우스에게는 MCD 식이를 공급하고, 4주 동안 WAY-362450(합성 FXR 작용제)로 혹은 이것 없이 치료하였다. MCD 식이에 의해 유도된 혈청 ALT 및 AST의 상승은 WAY-362450 치료로 현저하게 저감되었다. 또한, WAY-362450의 간보호 효과는 MCD 식이를 공급한 FXR-/- 마우스에서 무효로 되었다. 이들 결과는 FXR 작용제가 NASH 치료에 대해서 유용할 수 있음을 나타낸다(Zhang S et al. J. Hepatol 2009; 51:380-8).

[0409] 대사 증후군의 토끼 모델에서, 고지방식은 내장 지방, 공복시 혈당증 및 내당성(glucose intolerance)의 증가를 초래하였다. 고지방 식이와 함께 OCA(INT-747, FXR 작용제)에 의한 치료는 내장 지방의 공복 혈당 수준이 정상화되었고 내당성이 개선되었다. 인슐린 저항성 및 간지방증의 발병에 대한 OCA의 효과는, 랩틴 수용체의 기능 소실 돌연변이를 갖는 NAFLD에 대한 모델인 Zucker(Zucker) fa/fa 비만 래트에서 연구되었다(Cipriani S, Mencarelli A, Palladino G, et al. J Lipid Res 2010; 51:771-84). 이들 래트는 과식증 및 고렙틴혈증을 나타내고, 비만, 인슐린 저항성, 당뇨병 및 간지방증을 발병시킨다. 이 연구에서, 마른 쥐와 비교해서, 정상 식이에 대한 fa/fa 래트는 인슐린 저항성 및 간지방증을 발병시켰다. OCA의 투여는 인슐린 저항성 및 간지방증을 역전시켰고, 체중 증가량 및 간 및 근육 지방 침착에 대해서 방어하였다. 게다가, FXR 활성화는 지방산 합성, 지방 질생합성 및 포도당신생합성에 관여된 유전자의 간 발현의 저감을 초래하였다. 근육에서, FXR 활성화는 유리 지방산 합성을 저감시켰다.

[0410] 최근, NASH 치료(FLINT) 시험에서의 파네소이드 X 핵 수용체 리간드 OCA의 결과가 보고되었다(Neuschwander-Tetri BA et al. Farnesoid X nuclear receptor lig 및 obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2014). 이 다기관, 이중-맹검, 위약 대조 임상 시험에서, 생검-입증된 NASH를 가진 총 283명의 환자는 72주 동안 매일 OCA 25mg 경구 또는 위액을 공급 받도록 무작위화하였다. 1차 성과 척도는 기준선으로부터 치료의 말기까지 섬유증의 악화 없이 적어도 2점만큼 NAFLD 활성도 점수의 향상이었다. 1차 성과의 분석 시에, OCA 아암에서의 110명의 환자 및 위약 아암에서의 109명의 환자가 분석에 포함되었다. 72주의 치료 시에, OCA 및 위약 아암의 조직학적 개선이 입증된 환자의 퍼센트는 각각 45% 및 21%였다. 고밀도 지단단백질(HDL)의 감소 및 총 콜레스테롤 및 저밀도 지단단백질(LDL)의 증가가 위약에 비해서 OCA 아암의 환자에서 관찰되었다. 이들 결과는 NASH의 진행을 예방함에 있어서 OCA가 유익할 수 있음을 시사한다.

[0411] **FXR 및 염증성 장 질환(IBD)**

[0412] 궤양성 결장염(UC) 및 크론병(CD)을 주로 포함하는 IBD는 위장관 염증을 특징으로 하는 만성 장애군을 나타낸다. IBD의 많은 상제가 탐구되었지만, IBD의 정확한 병인 기전은 완전히 해명되지 않았다. 현재, IBD는 일반적으로 장내 미생물군, 상피 기능 장애 및 비정상 점막 면역 반응의 불균형으로 인한 것으로 여겨진다.

[0413] 최근, FXR은 장내 면역 조절 및 장벽 기능에 관여하는 것으로 알려져 있었다. FXR은 염증을 완화시키고, 염증 반응의 범위를 조절하고, 내장 장벽의 무결성 및 기능을 유지시키고, 장관내 박테리아 전좌를 방지함으로써, 많은 방식으로 장 상피 장벽의 무결성을 보존한다.

[0414] 첫 번째로, FXR은 점막 면역 반응에 중요한 역할을 함으로써, 면역 조절에 대한 강력한 영향을 발휘한다. Vavassori 등(J Immunol. 2009; 183:6251-6261)은 Fxr-/- 마우스가 결장에서 상당히 상승된 전염증성 사이토카인 mRNA 발현을 표시하는 것을 나타내었다. 2가지 상보적 쥐 모델(트라이나이트로벤젠설폰산(TNBS)의 직장내 투여 및 텍스트란 황산나트륨(DSS)의 경구 투여)에서, 강력한 합성 FXR 리간드 6-ECDCA의 동시 투여는 야생형에서 각종 전염증성 사이토카인, 케모카인 및 이들의 수용체의 발현을 억제하였지만, Fxr-/- 마우스에서는 그러하지 않았다. 또한, Raybould 등(J Physiol. 2012; 590:441-446)은, INT-747에 의한 FXR 활성화가 DSS- 및 TNBS-유도 장 염증을 방지하여, 결장염 증후군의 개선, 상피 투과율의 저해 및 배상 세포 손실의 저감을 초래하는 것을 제시하였다. 또한, FXR 활성화는 마우스 결장 점막에서 생체내 그리고 상이한 면역 세포 모집단에서 생체의

전염증성 사이토카인 생성을 저해하였다. 이들 결과는 선천성 면역 세포에 대한 반-규제 영향으로 인해 IBD에서 FXR의 관련성에 대한 강력한 지지를 제공한다. FXR 리간드는, 부분적으로 활성화자 단백질-1(AP-1)과, 전사의 신호 전달자 및 활성화자 3(STAT3)를 비롯하여, 다른 전사 인사와의 상호작용을 통해서, 다른 신호전달 경로를 길항 작용함으로써 항염증 활성을 발휘한다.

[0415] 두 번째로, FXR은 장내 항균 성장을 조절함으로써 장벽 기능에 연루되어 왔다. 장내 미생물군은 병원균 방어, 면역성 및 영양 수확에서 중요한 역할을 한다. 최근의 증거는 IBD의 발달과 변형된 장내 미생물군 사이에 조절 관계가 있음을 시사한다. BA와 장내 미생물군이 서로 밀접하게 관련되어 있음이 입증되었다. 장내 미생물군은 BA의 탈 결합, 탈수산화 및 재결합을 통해 BA의 생체변형에 관여한다. BA는 박테리아 세포막을 손상시켜, 박테리아의 성장을 저해함으로써 항균 작용을 지닌다.

[0416] 복수 간경변 래트 또는 폐색성 황달 래트에 대한 담즙 또는 집합된 BA의 투여는 장내 박테리아의 과증식을 제거하고 박테리아의 전좌 및 내독소혈증을 감소시킨다. Inagaki 등(Proc Natl Acad Sci USA. 2006; 103:3920-3925)은 장 FXR이 박테리아의 과증식을 제한하므로 박테리아-유도 손상으로부터 장을 보호함에 있어서 중요한 역할을 하는 것을 입증함으로써, BA의 이러한 보호 효과에 대한 설명을 제공한다. 이들은 FXR이 결여된 마우스가 박테리아의 과증식을 경험하고, 장 투과성을 증가시키며, 장벽의 염증뿐만 아니라 장간막 림프절에 많은 양의 박테리아를 함유하고 있음을 나타낸다. 그러나, GW4064에 의한 장내 FXR의 활성화는 항균 특성을 갖는 것으로 보고된, 안지오텐신, 탄산 탈수효소 12 및 유도성 산화질소 합성효소를 암호화하는 유전자를 포함하는 몇몇 새로운 장내 FXR 표적 유전자의 동정을 초래한다. 사이토카인 IL-18은 또한 FXR 자극에 의해 유도된다. IL-18은 세포내 및 세포외 박테리아 및 마이코박테리아를 비롯한 일련의 병원균에 대한 저항성을 자극하고 조기 급성 단계의 점막 면역 반응 동안 방어적인 역할을 하는 것으로 보인다. 이들 결과는 FXR이 장내 박테리아 성장을 제어하는데 중요하다는 아이디어와 일치하며 이는 유능한 장벽을 유지하는데 중요한 영향을 미치므로, 장내 염증 예방에 기여한다.

[0417] 이의 담즙산은 기능성 GI 장애의 발병 이전에 점차로 연루되고 있다. 신규한 기전은 최근 과민성 대장 증후군, 만성 설사 및 만성 특발성 변비에서 설명되었다. 파네소이드 X 수용체(FXR)를 통한 담즙산 신호 전달의 확인은 새로운 직접 작용 치료제의 개발을 유도하였다. 이러한 진전에도 불구하고, 널리 사용되는 진단 시험이 부족하기 때문에 원발성 담즙산 설사(BAD)가 부분적으로 인정되지 않고 있다. 기능성 위장 장애(FGID)는 일반적이며 1차 및 2차 치료 모두에서 협의의 상당 부분을 차지한다. 가장 흔한 FGID는 과민성 대장 증후군(IRS)과 기능성 소화 불량으로 인구의 국적에 관계없이 각각 약 20%의 유병률을 갖는다. 롬(Rome) III 기준을 이용하는 최근의 연구는 소화기 외래 환자의 42%가 기능적으로 낮은 GI 진단에 대한 기준을 충족시켰다. 이들 환자 중, 24.5%는 IRS-설사(IRS-D), 6.1%는 기능성 설사(FD), 22.1%는 IRS-변비 및 22.1%는 만성 특발성 변비에 대한 기준을 충족시켰다. 지난 10년 동안, 이러한 병태의 병인에 대한 이해가 진전되었으며, 담즙산(BA)과 이들 FGID 간의 명백한 관계가 명확하게 되었다.

[0418] 오베티콜산에 의한 FGF-19 자극(Zhang JH et al. Am. J. Physiol. 2013; 304:G940-G948)은 과도한 간세포 BA 합성을 초래하는 인자 중 하나로 여겨지는 결핍을 역전시키는 기회를 제공한다. 이 치료는 BAD 환자에 대한 예비 연구에서 대변 빈도와 일관성 개선과 연관이 있었다(Johnston IM et al. Gastroenterology. 2013;144(Suppl. 144):S60). BA가 결장 상피 세포에서 결장의 분비 기능을 만성적으로 하향조절한다는 관찰을 고려할 때, 정상적인 결장 흡수 기능을 촉진시키는 역할을 할 수 있는 효과는, FXR 작용제인 GW4064가 T84 세포의 수용체의 핵 전좌를 유도하고, Ca²⁺와 cAMP-의존성 작용제 둘 다에 대한 Cl- 분비 반응을 감소시키고, 생체내에서 마우스에서의 오브알부민-유도 설사 및 콜레라 독소-유도 장액 축적 분비를 저감시킨다는 사실은 흥미진진하다. 이들 관찰은, FXR 작용제가 FGF-19 생산의 회복과 결장 상피에 대한 항분비 작용의 발휘를 통해서 BAD의 치료에서 효과적일 수 있음을 시사한다(Mroz MS et al. Gut. 2014May; 63(5):808-17).

[0419] **FXR 작용제 및 담즙정체 간질환(원발성 담즙성 간경변증(PBC), 원발 경화성 담관염(PSC) 및 담도 폐쇄증)**

[0420] PBC는, 조직학적으로 간내 담관의 파괴를 특징으로 하고 혈청학적으로 항미토콘드리아 항체(AMA)의 존재를 특징으로 하는 만성, 진행성, 담즙정체 간질환이다. AMA는 PBC 없이 개체에서 드물게 발견되는 고도로 질환-특이적 자가항체이다. 전염병 연구에 따르면 PBC의 유병률은 백만건당 19 내지 365개의 사례, 그리고 발병률은 한해 백만명당 4 내지 58개 사례의 범위인 것으로 보고되었다. PBC는 간 섬유증, 간경변, 및 궁극적으로 간 기능부전을 유발할 수 있다. PBC는 미국과 유럽의 간 이식에 중요한 지표이다. 현재, 미국 식약청(US FDA)이 승인한 유일한 치료법은 우루소데옥시콜산(UDCA) 뿐이다. 몇 가지 무작위 통제 임상 시험은 PBC 환자에서 UDCA의 장기 투여가 간경변에 대한 조직학적 진전을 지연시키고 간 이식 없이 생존을 연장시키는 것을 제시하였다. 그러나, PBC

환자의 최대 40%는 UDCA에 대한 불완전 반응을 지닌다(158). 그러므로, 진행성 질환에 대한 위험이 높은 PBC 환자에 대해서 다른 효과적인 치료법이 절실히 필요하다.

[0421] PSC는 담즙정체증 및 간내 및 간외 담관의 파괴 진행을 특징으로 하는 간의 진행성 질환으로, 궁극적으로는 섬유증, 간경변, 및 간 기능부전을 초래한다. PSC의 진단은 담즙정체증 및 간 담관 내 및/또는 담관의 구조화의 담즙정체증 및 담관조영술 증거의 세팅으로 이루어진다. 작은 판 PSC는 정상외 담관조영술이지만 PSC의 담즙정체 및 조직학적 증거를 특징으로 하는 PSC의 변형이다. PSC는 섬유증, 간경변, 그리고 궁극적으로는 간 기능부전으로 진행될 수 있다. PSC는 가장 흔한 원발성 담즙성 악성종양인 담관암종(CCA), 및 HCC 후의 두 번째로 가장 흔한 원발성 암에 대한 중요한 위험 인자이다. CCA는 종종 말기에 진단되는 매우 진행성 질환이다. 진단 후 5년 생존하는 CCA 환자의 비율은 단지 10%이다.

[0422] 담도 폐쇄증은 단관 폐색으로 인해 황달을 가진 유아기에 존재하는 진행성 담도 폐쇄증이다. 담즙 흐름을 재개하기 위해 수술용 간 주머니절개술(HPE)을 사용함에도 불구하고, 담도 폐쇄증은 가변적인 기간에 걸쳐서 환자의 80%가 말기 간 질환으로 진행된다. 병에 걸린 유아의 대략 절반이 심각한 영양실조, 복수, 문맥압 항진증 및 응고병증을 비롯하여 간경변과 담즙정체증의 합병증으로 인해 생후 처음 2년 내에 간 이식을 필요로 할 것이다. 담도 폐쇄증을 가진 소아의 나머지는, 발달하는 만성 진행성 간경변에도 불구하고, 그들의 본래의 간으로 수년간 살 수 있다.

[0423] 담즙정체증의 Wistar 래트 모델에서, OCA는 LCA의 투여에 의해 유발된 급성 과사에 대하여 간세포를 보호하고 담즙 흐름을 촉진시켰다(Pellicciari R et al. J Med Chem 2002; 45:3569-72). 담관 결찰된(BDL) 래트의 또 다른 설치류 모델에서, OCA의 투여는 간 섬유증 및 α -콜라겐 1, 형질전환 성장인자- β 1(TGF- β 1), 및 조직 금속 단백질분해효소 저해제-1을 저감시켰다(Fiorucci S et al. Gastroenterology 2004; 127:1497-512). 총괄하여, 이들 결과는 FXR 활성화가 담즙정체 간질환을 가진 환자에서 유리할 수 있었던 것을 나타낸다.

[0424] PBC 환자에서 OCA의 1-년 III상 임상 시험으로부터의 초기 결과는 2014년에서 국제 간 학회(International Liver Congress)에서 보고되었다. UDCA에 부적절한 반응을 이미 가졌던 PBC 환자 총 217명을 위약, OCA 10mg 1일 1회, 또는 1일 10mg로 적정된 OCA 5mg 1일 1회를 받도록 무작위 배정하였다. 1차 종말점은 정상외 상한치의 1.67배 미만의 혈청 ALP 활성도, 정상 한계치 내의 총 빌리루빈 및 혈청 ALP 내 적어도 15% 감소를 달성하는 복합 종말점이었다. 1차 종말점을 충족시키는 환자의 모집단은: 단지 10%의 위약군에 대해서, 10mg OCA군에서 47% 및 5 내지 10mg OCA군에서 46%였다. 또한, 두 OCA 용량군은 다른 간 기능 파라미터인, GG, ALT 및 총 빌리루빈의 2차 종말점의 향상을 충족시켰다. 종합하면, 이들 결과는 OCA가 PBC 환자에 대해서 효과적인 요법일 수 있었던 것을 나타낸다. 현재, PSC에서 OCA의 II상 임상 시험이 진행 중이다.

[0425] FXR 및 죽상동맥경화증

[0426] FXR은 지질 항상성을 조절하고 마우스의 FXR 결핍은 전신 및 간 지질 수준을 증가시킨다. 그러나, FXR 결핍은 수컷 ApoE 녹아웃 마우스의 죽상동맥경화 플라크 형성을 증가시키지만 암컷 아포 E 마우스는 죽상 경화성 플라크 형성으로부터 보호한다(Guo GL et al. Biochim Biophys Acta. 2006; 1761:1401-1409; Zhang Y et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006; 26:2316-2321; 및 Hanniman EA et al. J Lipid Res. 2005; 46:2595-2604). 암컷 마우스의 대동맥 영역에서 죽상동맥경화 플라크의 감소는 CD36 발현 감소 및 발포 세포 형성으로 인한 것일 수 있다. CD36은 장쇄 지방산 수송체이며 주로 산화된 LDL을 대식세포에 흡수하는 역할을 한다. 지질-보유 대식세포는 죽상동맥경화증 플라크 발달을 위한 홀마크인 발포 세포로 된다. 죽상동맥경화증 발달에서 FXR의 역할에서의 이러한 성별 차이는 재차 FXR이 에스트로젠-관련 경로(들)와 상호 작용하여 생물학적 반응을 조절할 수 있다는 것을 나타낸다.

[0427] FXR 및 고중성지질혈증

[0428] BA(담즙산)과 TG(트라이글리세라이드) 대사 간의 관계는 1970년에 확인되었다. 첫 번째 증거는 결석 치료를 위한 CDCA와 같은 BA의 투여가 순환 TG 수준의 감소를 초래한다는 관찰로부터 입증되고; 역으로, BA-격리 수치로 치료된 환자는 혈청 TG 및 VLDL 수준의 증가를 갖는 것으로 판명되었다. 게다가, 단일 유전자 가족성 고중성지질혈증을 가진 환자는 회장의 BA 흡수의 결여를 나타내는 한편, CYP7A1 결핍으로 인한 BA 합성 감소를 가진 개체는 혈청 TG 농도의 상승을 나타내었다. 이들 임상 관찰은 BA와 TG 대사 간의 직접적인 관계를 시사한다. TG 대사에서 FXR의 중요성은 FXR-결핍 마우스에서 더욱 확인되었고, 이는 뚜렷한 간지방증 및 고중성지질혈증을 나타냈다. 또한, FXR 이형 접합 마우스는 단시간 고지방식이(HFD) 급식 후 간지방증 및 고지혈증이 입증되었다. 내인성 및 합성 FXR 작용제의 TG 저하효과는 다른 설치류 모델에서도 평가되었다. 예를 들어, CA는 고중성지질

혈증의 마우스 모델인 KK-A(y) 마우스에서 간 TG 축적과 VLDL 분비를 방지하였다(Watanabe M et al. J Clin Invest 2004; 113: 1408-18). 또한, 합성 FXR 작용제 GW4064는 ob/ob 및 db/db 모델과 같은 비만 마우스에서 간 지방증을 예방할 수 있었다(Zhang Y et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 1006-11).

[0429] **FXR 및 당뇨병, 당뇨병성 신장병 및 사구체경화증**

[0430] FXR 및 당뇨병, 당뇨병성 신장병 및 사구체경화증 당뇨병은 선진국에서 말기 신장 질환의 주된 원인이다. 안지오텐신 전환 효소 저해 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제의 투여를 비롯하여, 우수한 포도당 및 혈압 조절에도 불구하고, 당뇨병성 신장병이 여전히 발달하여 진행된다. 당뇨병성 신장병은 당뇨병의 가장 흔한 신장 합병증 및 당뇨병과 말기 신장 질환의 주요 원인이다. 당뇨병성 신장병의 병인은, 폴리올 경로, 진행된 당화 최종산물, 산화적 스트레스, 염증 유발성 사이토카인 및 전섬유형성(profibrotic) 성장인자를 비롯하여 신장 손상을 일으키는 다중 경로의 활성화를 수반한다. 또한, 변형된 지질 대사에 대한 중요한 역할은 최근 당뇨병성 신장 질환에서 인식되었다. 이 상태에서, 증가된 지방산과 콜레스테롤 합성을 매개하는 전사 인자인 스테롤 조절 요소 결합 단백질 1 및 2(SREBP-1 및 SREBP-2)의 증가된 신장 발현이 있어, 신장에서 트라이글리세라이드 및 콜레스테롤 축적을 초래하고, 염증, 산화적 스트레스, 섬유증 및 단백뇨와 연관이 있다. SREBP-1에 대한 중요한 역할은, SREBP-1 유전자변형 마우스가 혈청 포도당 또는 지질의 변화가 없는 경우 사구체경화증과 단백뇨를 일으키고 SREBP-1c 녹아웃 마우스가 고지방 식이의 신장 효과로부터 보호된다는 것을 결정함으로써 확립되었다(Sun L et al. J Biol Chem 2002; 277:18919-18927 및 Jiang T et al. J Biol Chem 2005; 280:32317-32325). 따라서, SREBP의 조절은 당뇨병성 신장 합병증을 예방하는 합리적인 접근법을 대표할 수 있다. 이전의 연구는 FXR 작용제가 신장에서 SREBP-1c 발현을 감소시키는 것을 나타낸다(Jiang T et al. Diabetes 2007; 56:2485-2493 및 Wang XX et al. Am J Physiol Renal Physiol 2009;297:F1587-F1596).

[0431] 제2형 당뇨병을 가진 db/db 마우스(Jiang T et al. Diabetes. 2007; 56:2485-2493), 식이-유도 비만 및 인슐린 저항성을 가진 DBA/2J 마우스(Wang XX et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2009; 297:F1587-1596) 및 스트렙토조토신-유도 제1형 당뇨병을 가진 DBA/2J 마우스(Wang XX, et al. Diabetes 2010; 59:2916-2927)의 FXR 작용제에 의한 치료는 신장 보호 보호를 나타내었다. 당뇨병성 신장병의 이들 실험 모델은 FXR 활성화 작용제에 의한 치료 후에 단백뇨, 사구체경화증, 요세관간질성 섬유증, 및 대식세포 침윤의 개선을 보였다. 이러한 신장 보호 효과는 지질 대사, 산화적 스트레스, 및 전염증성 사이토카인 및 섬유형성성 성장인자의 생성에 대한 효과에 의해 매개된다. FXR 작용제는 신장에서 SREBP-1 및 탄수화물 반응 요소 결합 단백질(ChREBP)의 발현을 저해하여, 지방산 합성 및 트라이글리세라이드 축적의 감소를 초래한다. FXR 작용제는 또한 SREBP-2를 저해하여 신장에서 콜레스테롤 합성 및 축적의 감소를 초래한다. 이들 연구는 FXR 작용제가 제1형 진성 당뇨병, 식이 유도 비만 및 인슐린 저항성, 및 제2형 진성 당뇨병의 마우스 모델에서 신장 질환의 진행을 예방할 수 있다는 것을 시사한다.

[0432] **FXR 및 콜레스테롤 결석 질환(CGD)**

[0433] 결석 질환은, 성인에서의 유병률이 10% 내지 15%의 범위이므로, 서양에서 가장 빈번하고 비용이 드는 소화기 질환 중 하나이다. 미국 및 이탈리아를 비롯한 서양에서의 결석의 약 75%는 콜레스테롤 결석이다. 콜레스테롤 결석은, 비만, 제2형 당뇨병, 이상지질혈증, 및 고인슐린혈증과 같은 잘 알려진 위험 인자이며, 이들은 흔히 유행성 대사 증후군의 구성요소이며, 그 보급률은 성인 모집단에서 35% 초과이고 서양에서 계속 상승하고 있다. 복잡한 유전적 기초는 환경 요인에 반응하여 콜레스테롤 결석을 전개시키는 개인의 성향을 결정하는 데 중요한 역할을 한다. 몇몇 "결석 유전자"는 또한, 핵 담즙산 수용체, 예컨대, 파네소이드 X 수용체(FXR)를 지배하는 몇몇 유전자를 비롯하여 잠재적인 역할을 할 수도 있다.

[0434] Moschetta 등(Nat Med 2004; 10:1352-1358)은 담즙에서 콜레스테롤의 적절한 가용화를 유지하는 것을 도움으로써 FXR이 CGD의 예방에 중요한 역할을 할 수 있다고 가설을 세웠다. 이를 위하여, 합성 리간드를 이용한 FXR의 자극은 CGD의 예방 및 치료에 유용할 수 있었다. 이 연구의 첫 번째 부분에서, Moschetta 등은 CGD 개발에서 FXR의 역할을 입증하고 있다. 연령-일치 야생형 및 FXR^{-/-} 마우스에게는 1주일 동안 결석형성성 식이를 공급하고, 그 후 담낭 담즙 및 공지된 FXR 및 LXR 표적 유전자의 발현을 분석하였다. 담낭 및 담즙의 검사는 CGD의 모든 표현형인 FXR 누드 마우스에서의 염증, 담즙염 소수성, 담즙 탁도 및 콜레스테롤 일수화물 결정의 존재의 증가를 나타내었다. 또한, 담즙염 및 인지질 수준은 Abcb11 및 Abcb4의 FXR-매개 발현의 결여로 인해 FXR 널(null) 마우스에서 상당히 낮은 것으로 확인되었다. 역으로, 콜레스테롤 수준은 상당히 변경되지 않았는데, 그 이유는 LXR을 통한 콜레스테롤 수송체인 Abcg5 및 Abcg8의 조절이 FXR과는 독립적으로 일어나기 때문이었다. 따라서, 콜레스테롤 포화 지수는 FXR 널 마우스에서 증가되어, 콜레스테롤 일수화물 결정의 조기 발달을 촉진시켰다. 이

연구의 두 번째 부분에서, Moschetta 등은 합성 작용제에 의한 FXR의 자극이 CGD의 개시를 방지할 수 있다는 것을 입증함으로써 그들의 지견을 확장시켰다. 여기서, CGD-민감성 C57L 및 FXR^{-/-} 마우스에게는 1주 동안 합성 FXR 리간드 GW4064 또는 비히클 대조군이 보충된 결석형성성 식이를 제공하였다. 예상된 바와 같이, 담낭 및 담즙의 조사는 GW4064-치료된 FXR 널 마우스뿐만 아니라 비히클-처리된 C57L 및 FXR 널 마우스에서 CGD의 개시를 나타내었다. 흥미롭게도, 5마리의 비히클-처리된 C57L 마우스 중 2마리는 FXR 널 마우스와 비교해서 더 진행된 질환 휴유증을 입증하였으며, 이는 FXR에 의해 매개된 것에 부가해서 기전이 CGD에 대한 이들 마우스의 증가된 감수성에 기여한 것을 시사하였다. 그러나, GW4064 치료는 Abcb11 및 Abcb4의 FXR-매개의 상향조절을 통해 C57L 마우스에서의 CGD 개시를 방지하여, 담즙으로의 담즙염 및 인지질의 수송을 증가시키고, 콜레스테롤 포화 지수를 저감시키며, 그리고 콜레스테롤 일수화물 결정 형성으로부터의 보호를 제공하였다.

[0435] 그러나, 마우스에서의 콜레스테롤 및 담즙산 항상성의 유지는 인간과는 다소 상이하다. 마우스의 담즙산 풀(pool)은 사람보다 더 친수성이므로 FXR을 활성화시킴에 있어서 덜 효과적이다. 마우스에서의 콜레스테롤로부터의 CYP7A1-매개 담즙산 합성의 조절은 LXR을 통한 피드-포워드(feed-forward) 활성화에 의해 지배되는 한편, 인간 LXR은 이 능력에서 기능적이지 않다. 대신에, 인간에서의 담즙산 합성의 조절은 FXR 및 기타 수단을 통한 CYP7A1의 피드백 억제에 의해 지배된다. 따라서, 콜레스테롤로부터의 인간 담즙산 합성은 주로 담즙산 항상성을 유지시키는 수단인 한편, 마우스에서 이것은 콜레스테롤의 제거 수단이다.

[0436] 정의

[0437] 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 반대로 특정되지 않는 한, 하기 용어가 이하에 나타난 의미를 갖는다.

[0438] "아미노"는 -NH₂ 라디칼을 지칭한다.

[0439] "사이아노" 또는 "나이트릴"은 -CN 라디칼을 지칭한다.

[0440] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 라디칼을 지칭한다.

[0441] "나이트로"는 -NO₂ 라디칼을 지칭한다.

[0442] "옥소"는 =O 치환기를 지칭한다.

[0443] "옥심"은 =N-OH 치환기를 지칭한다.

[0444] "티옥소"는 =S 치환기를 지칭한다.

[0445] "알킬"은, 완전히 포화되고 1 내지 30개의 탄소 원자를 갖고, 그리고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 선형 또는 분지형의 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 알킬은 선형 또는 분지형이다. 1 내지 30개 중 임의의 개수의 탄소 원자를 포함하는 알킬이 포함된다. 최대 30개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₃₀ 알킬로서 지칭되며, 마찬가지로, 예를 들어, 최대 12개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₁₂ 알킬이다. 최대 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C₁-C₆ 알킬이다. 다른 개수의 탄소 원자를 포함하는 알킬(및 본 명세서에 정의된 다른 모이어티)이 마찬가지로 표현된다. 알킬기는, C₁-C₃₀ 알킬, C₁-C₂₀ 알킬, C₁-C₁₅ 알킬, C₁-C₁₀ 알킬, C₁-C₈ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₂ 알킬, C₂-C₈ 알킬, C₃-C₈ 알킬, C₄-C₈ 알킬 및 C₅-C₁₂ 알킬을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 대표적인 알킬기는 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸(아이소프로필), n-부틸, i-부틸, s-부틸, n-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(t-부틸), 2-에틸프로필 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 대표적인 선형 알킬기는, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬기는 이하의 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트라이메틸실란일, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(여기서 t는 1 또는 2임), -S(O)_tR^f(여기서 t는 1 또는 2임) 및 -S(O)_tN(R^a)₂(여기서 t는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 그리고 각각의 R^f는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이

클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0446] "알켄일"은 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하며, 그리고 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬 라디칼기를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 알켄일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 알켄일은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알켄일은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알켄일은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어, 에텐일(즉, 비닐), 프로프-1-엔일(즉, 알릴), 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이엔일 등이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알켄일기는 이하의 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, 옥시모, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 그리고 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0447] "알킨일"은 탄소 원자와 수소 원자만으로 이루어지고, 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하며, 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬 라디칼기를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 알킨일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 알킨일은 2 내지 6개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킨일은 2 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킨일은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되며, 예를 들어, 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일, 헥신일 등이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킨일기는 이하의 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 그리고 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0448] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은, 라디칼기에 분자의 나머지를 연결하고 불포화기를 함유하지 않으며 그리고 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 2가의 탄화수소 사슬을 지칭하고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등이다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해서 분자의 나머지에 그리고 단일 결합을 통해서 라디칼기에 부착된다. 분자의 나머지에의 그리고 라디칼기에의 알킬렌 사슬의 부착점은 알킬렌 사슬 내의 하나의 탄소를 통하거나 또는 해당 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통하는 것이다. 소정의 실시형태에 있어서, 알킬렌은 1 내지 8개의 탄소 원자(예컨대, C_1-C_8 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 1 내지 5개의 탄소 원자(예컨대, C_1-C_5 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자(예컨대, C_1-C_4 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자(예컨대, C_1-C_3 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 1 내지 2개의 탄소 원자(예컨대, C_1-C_2 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자(예컨대, C_1 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 5 내지 8개의 탄소 원자(예컨대, C_5-C_8 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 2 내지 5개의 탄소 원자(예컨대, C_2-C_5 알킬렌)을 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, 알킬렌은 3 내지 5개의 탄소 원자(예컨대, C_3-C_5 알킬렌)을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 이하의 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시

모, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 그리고 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0449] "아미노알킬"은 화학식 $-R^c-N(R^a)_2$ 또는 $-R^c-N(R^a)-R^c$ 의 라디칼을 지칭하되, 여기서 각각의 R^c 는 독립적으로 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌 등이며; 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

[0450] "알콕시"는 화학식 $-OR^a$ 의 라디칼을 지칭하되, 여기서 R^a 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 알콕시기는 알킬에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0451] "아릴"은 수소, 6 내지 30개의 탄소 원자와 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 아릴 라디칼은, 융합된(사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리와 융합된 경우, 아릴은 방향족 고리 원자를 통해서 결합됨) 또는 브리지된 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있다. 아릴 라디칼은 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리스렌, 플루오르안테, 플루오렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프틸렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아덴, 피렌 및 트라이페닐렌의 탄화수소 고리계로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 아릴기는 이하의 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 사이아노, 나이트로, 아릴, 아르알킬, 아르알켄일, 아르알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, 헤테로아릴, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴(1개 이상의 할로기로 선택적으로 치환됨), 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(1개 이상의 알킬기로 선택적으로 치환됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이거나, 또는 동일한 질소 원자에 부착된 2개의 R^a 는 조합되어 헤테로사이클로알킬을 형성하며, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이며, 그리고 상기 치환기의 각각은 달리 표시되지 않는 한 비치환된다.

[0452] "아릴옥시"는 화학식 $-O$ -아릴의 산소 원자를 통해서 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 아릴은 위에서 정의된 바와 같다.

[0453] "아르알킬"은 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌 등이다. 아르알킬 라디칼의 알킬렌 사슬 부분은 알킬렌 사슬에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 아르알킬 라디칼의 아릴 부분은 아릴 사슬에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0454] "아르알켄일"은 화학식 $-R^d$ -아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^d 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 아르알켄일 라디칼의 아릴 부분은 아릴 사슬에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 아르알켄일 라디칼의 알켄일렌 사슬 부분은 알켄일렌기에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

- [0455] "아르알킬일"은 화학식 $-R^c$ -아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬일렌 사슬이다. 아르알킬일 라디칼의 아릴 부분은 아릴 사슬에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 아르알킬일 라디칼의 알킬일렌 사슬 부분은 알킬일렌 사슬에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다.
- [0456] "사이클로알킬" 또는 "탄소환"은 안정적인 비방향족, 단환식 또는 다환식 탄소환식 고리를 지칭하되, 이는 융합된(아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 경우, 사이클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해서 결합됨) 또는 브리지된 고리계를 포함할 수 있으며, 포화되거나 또는 불포화된다. 대표적인 사이클로알킬은 3 내지 15개의 탄소 원자(C_3 - C_{15} 사이클로알킬), 3 내지 10개의 탄소 원자(C_3 - C_{10} 사이클로알킬), 3 내지 8개의 탄소 원자(C_3 - C_8 사이클로알킬), 3 내지 6개의 탄소 원자(C_3 - C_6 사이클로알킬), 3 내지 5개의 탄소 원자(C_3 - C_5 사이클로알킬), 또는 3 내지 4개의 탄소 원자(C_3 - C_4 사이클로알킬)를 갖는 사이클로알킬을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 단환식 사이클로알킬은, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식 사이클로알킬은, 예를 들어, 아다만틸, 노보닐, 데칼린일, 바이사이클로[3.3.0]옥탄, 바이사이클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 바이사이클로[2.1.1]헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄, 바이사이클로[3.2.2]노난 및 바이사이클로[3.3.2]데칸, 및 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵탄일을 포함한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 사이클로알킬은 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 사이아노, 나이트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아르알켄일, 선택적으로 치환된 아르알킨일, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)R^a$, $-R^b-OC(O)OR^a$, $-R^b-OC(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임)로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이며, 그리고 상기 치환기의 각각은 달리 표시되지 않는 한 비치환된다.
- [0457] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R^c$ -사이클로알킬의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 알킬렌 사슬 및 사이클로알킬 라디칼은 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.
- [0458] "융합된"은 기존의 고리 구조에 융합된 본 명세서에 기재된 임의의 고리 구조를 지칭한다. 융합된 고리가 헤테로사이클로알킬 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우, 융합된 헤테로사이클로알킬 고리 또는 융합된 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 기존의 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.
- [0459] "헤테로알킬"은, 불포화기를 함유하지 않고, 탄소 원자와 수소 원자 그리고 O, N 및 S로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로원자로 이루어진 1 내지 15개의 탄소 원자(예컨대, C_1 - C_{15} 알킬)를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소 사슬 알킬 라디칼을 지칭하며, 여기서 질소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 원자는 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들)는 헤테로알킬기의 나머지와 이에 부착된 단편을 포함하는 헤테로알킬기의 임의의 위치에 배치될 수 있다. 헤테로알킬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 헤테로알킬기는 이하의 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된다: 할로, 사이아노, 나이트로, 옥소, 티옥소, 이미노, 옥시모, 트라이메틸실란일, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tR^f$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임), 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클

로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^f 는 독립적으로 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이다.

- [0460] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 할로젠은 클로로 또는 플루오로를 지칭한다.
- [0461] "할로알킬"은, 1개 이상의 할로 라디칼로 치환된, 위에서 정의된 바와 같은, 알킬 라디칼, 예컨대, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1,2-다이플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모에틸 등을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 할로알킬기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0462] "할로알콕시"는 마찬가지로 화학식 $-ORa$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 Ra 는 정의된 바와 같은 할로알킬 라디칼이다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 할로알콕시기는 이하에 기재된 바와 같이 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0463] "헤테로사이클로알킬" 또는 "복소환"은 2 내지 23개의 탄소 원자와 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 8개의 헤테로원자를 포함하는 안정적인 3- 내지 24-원 비-방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬 라디칼은 융합된(아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 경우, 헤테로사이클로알킬은 비-방향족 고리 원자를 통해서 결합됨) 또는 브리지된 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고; 헤테로사이클로알킬 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있으며; 그리고 헤테로사이클로알킬 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 대표적인 헤테로사이클로알킬은 2 내지 15개의 탄소 원자(C_2-C_{15} 헤테로사이클로알킬), 2 내지 10개의 탄소 원자(C_2-C_{10} 헤테로사이클로알킬), 2 내지 8개의 탄소 원자(C_2-C_8 헤테로사이클로알킬), 2 내지 6개의 탄소 원자(C_2-C_6 헤테로사이클로알킬), 2 내지 5개의 탄소 원자(C_2-C_5 헤테로사이클로알킬), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자(C_2-C_4 헤테로사이클로알킬)를 갖는 헤테로사이클로알킬을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 이러한 헤테로사이클로알킬 라디칼의 예는, 아지리딘일, 아제티딘일, 다이옥솔란일, 티엔일[1,3]다이티안일, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸릴, 이미다졸리딘일, 아이소티아졸리딘일, 아이소옥사졸리딘일, 몰폴릴, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라진일, 2-옥소피페리딘일, 2-옥소피롤리딘일, 옥사졸리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 4-피페리돈일, 피롤리딘일, 피라졸리딘일, 퀴놀리딘일, 티아졸리딘일, 테트라하이드로퓨릴, 트라이티안일, 테트라하이드로피란일, 티오몰폴릴, 티아몰폴릴, 1-옥소-티오몰폴릴, 1,1-다이옥소-티오몰폴릴, 1,3-다이하이드로아이소벤조퓨란-1-일, 3-옥소-1,3-다이하이드로아이소벤조퓨란-1-일, 메틸-2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일, 2-옥소-1,3-다이옥솔-4-일, 1,1-di 옥시도테트라하이드로-2H-티오피란일, 테트라하이드로-2H-티오피란일, 및 테트라하이드로-2H-피란일을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 용어 헤테로사이클로알킬은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 2 내지 8개의 탄소를 갖는다. 헤테로사이클로알킬에서의 탄소 원자의 수를 언급할 때, 헤테로사이클로알킬에서의 탄소 원자의 수는 헤테로사이클로알킬을 구성하는 원자(헤테로원자 포함)(즉, 헤테로사이클로알킬 고리의 골격 원자)의 전체 수와 동일하지 않은 것으로 이해된다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 헤테로사이클로알킬기는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 옥소, 티옥소, 사이아노, 나이트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아르알켄일, 선택적으로 치환된 아르알킨일, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접

결합 또는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이며, 그리고 상기 치환기의 각각은 달리 표시되지 않는 한 비치환된다.

[0464]

"헤테로사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R^c$ -헤테로사이클로알킬의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로사이클로알킬이 질소-함유 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로사이클로알킬은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로사이클로알킬알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클로알킬알킬 라디칼의 헤테로사이클로알킬 부분은 헤테로사이클로알킬기에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0465]

"헤테로사이클로알킬알콕시"는 화학식 $-O-R^c$ -헤테로사이클로알킬의 산소 원자를 통해서 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^c 는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로사이클로알킬이 질소-함유 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로사이클로알킬은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로사이클로알킬알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로사이클로알킬알콕시 라디칼의 헤테로사이클로알킬 부분은 헤테로사이클로알킬기에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0466]

"헤테로아릴"은 수소 원자들, 1 내지 13개의 탄소 원자, 질소, 산소, 인 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리계 라디칼을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 5-원 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로아릴은 6-원 헤테로아릴이다. 본 발명의 목적을 위하여, 헤테로아릴 라디칼은 융합된(사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리에 융합된 경우, 헤테로아릴이 방향족 고리 원자를 통해서 결합됨) 또는 브리지된 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고; 헤테로아릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소 원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 그 예는 아제핀일, 아크리딘일, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조퓨란일, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아아졸릴, 벤조[b][1,4]다이옥세핀일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조나프토피란일, 벤즈옥사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥신일, 벤조피란일, 벤조피라노닐, 벤조퓨란일, 벤조피라논일, 벤조티엔일(벤조티오펜일), 벤조트라이아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리미딘일, 카바졸릴, 신놀린일, 다이벤조퓨란일, 다이벤조티오펜일, 퓨란일, 피라논일, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 인돌린일, 아이소인돌린일, 아이소퀴놀릴, 인돌리진일, 아이소옥사졸릴, 나프티리딘일, 옥사다이아졸릴, 2-옥소아제핀일, 옥사졸릴, 옥시란일, 1-옥시도피리미딘일, 1-옥시도피리미딘일, 1-옥시도피라진일, 1-옥시도피리다진일, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 퓨린일, 피롤릴, 피라졸릴, 피리미딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 퀴놀린일, 퀴누클리딘일, 아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 티아졸릴, 티아디아아졸릴, 트리아아졸릴, 테트라졸릴, 트리아아진일, 및 티오펜일(즉, 티엔일)을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 달리 구체적으로 기술되지 않는 한, 헤테로아릴기는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로, 플루오로알킬, 할로알켄일, 할로알킨일, 옥소, 티옥소, 사이아노, 나이트로, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 아르알킬, 선택적으로 치환된 아르알켄일, 선택적으로 치환된 아르알킨일, 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로사이클로알킬알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임), $-R^b-S(O)_tR^a$ (여기서 t 는 1 또는 2임) 및 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t 는 1 또는 2임)로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 선택적으로 치환되며, 여기서 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 플루오로알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 각각의 R^b 는 독립적으로 직접 결합 또는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이고, R^c 는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌 또는 알켄일렌 사슬이며, 그리고 상기 치환기의 각각은 달리 표시되지 않는 한 비치환된다.

[0467]

"N-헤테로아릴"은, 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점이 헤테로아릴 라디칼 내의 질소 원자를 통하는 것이며 적어도 1개의 질소를 함유하는 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다. N-헤테

로아릴 라디칼은헤테로아릴 라디칼에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0468] "C-헤테로아릴"은, 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착점이 헤테로아릴 라디칼 내의 탄소 원자를 통하는 것이며 위에서 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭한다. C-헤테로아릴 라디칼은 헤테로아릴 라디칼에 대해서 위에서 기재된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

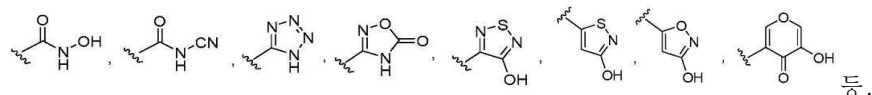
[0469] "헤테로아릴옥시"는 화학식 -O-헤테로아릴의 산소 원자를 통해서 결합된 라디칼을 지칭하되, 여기서 헤테로아릴은 위에서 정의된 바와 같다.

[0470] "헤테로아릴알킬"은 화학식 -R^C-헤테로아릴의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^C는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴알킬 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

[0471] "헤테로아릴알콕시"는 화학식 -O-R^C-헤테로아릴의 산소 원자를 통해서 결합된 라디칼을 지칭하며, 여기서 R^C는 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이다. 헤테로아릴이 질소-함유 헤테로아릴인 경우, 헤테로아릴은 질소 원자에서 알킬 라디칼에 선택적으로 부착된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 알킬렌 사슬은 알킬렌 사슬에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 헤테로아릴알콕시 라디칼의 헤테로아릴 부분은 헤테로아릴기에 대해서 위에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

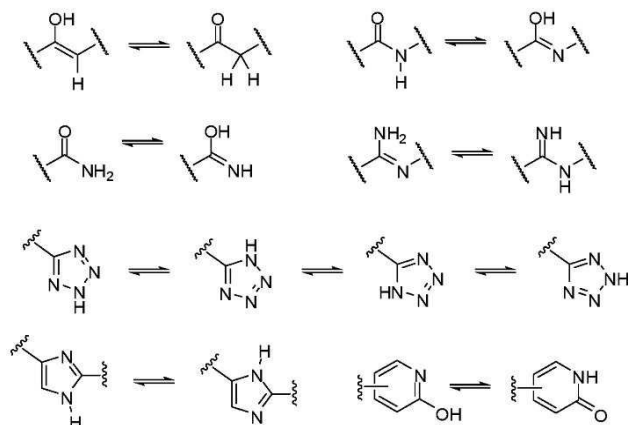
[0472] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "카복실산 등배전자"는 카복실산 모이어티와 유사한 물리적 및/또는 화학적 특성을 나타내는 작용기 또는 모이어티를 지칭한다. 카복실산 등배전자의 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한

되는 것은 아니다:



등.

[0473] "호변이성질체"는 분자의 하나의 원자로부터 동일 분자의 다른 원자의 양성자 전이가 가능한 분자를 지칭한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 호변이성질체로서 존재한다. 호변이성질화가 가능한 상황에서, 호변이성질체의 화학적 평형이 존재할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비는 물리적 상태, 온도, 용매 및 pH를 포함하는 여러 인자에 좌우된다. 호변이성질체성 평형의 몇몇 예는 하기를 포함한다:



[0474]

[0475] "선택적" 또는 "선택적으로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어날 수 있거나 일어나지 않을 수 있고, 그리고 그 기재는 그 사건 또는 상황이 일어나는 경우와 그것이 일어나지 않는 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "선택적으로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 그 기재가 하나의 치환을 갖지 않는 아릴 라디칼과 치환된 아릴 라디칼 둘 다를 포함하는 것을 의미한다. "선택적으로 치환된" 그리고 "치환된 또는 비치환된" 그리고 "비치환된 또는 치환된"은 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다.

[0476] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 산성 및 염기성 부가염 둘 다를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염은 임의의 그리고 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포함하도록 의도된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염 및 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염이다.

- [0477] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은, 유리 염기의 생물학적 효율 및 특성을 보유하고, 생물학적이거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아니며, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 인산 등과 같은 무기산과 형성되는 염을 지칭한다. 또한 지방족 모노- 및 다이카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알켄산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 산 등과 같은 유기산과 형성되는 염이 포함되고, 예를 들어, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 말텔산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 따라서 예시적인 염은 황산염, 피로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 질산염, 인산염, 모노하이드로겐포스페이트, 다이하이드로겐포스페이트, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브로민화물, 요오드화물, 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 프로피온산염, 카프릴산염, 아이소부티르산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 만델산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이나이트로벤조산염, 프탈산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 페닐아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염 등을 포함한다. 또한 아미노산의 염, 예컨대, 알긴산염, 글루콘산염 및 갈락투론산염이 상정된다(예를 들어, 문헌[Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 염을 생성하기 위하여 충분한 양의 목적하는 산과 유리 염기 형태를 접촉시킴으로써 제조된다.
- [0478] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은, 유리 염기의 생물학적 효율 및 특성을 보유하고, 생물학적이거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기의 유리 산에의 부가로부터 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대, 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 형성된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연의 치환된 아민, 환식 아민 염기성 이온 교환수지를 포함하는 치환된 아민, 예를 들어, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 에틸렌다이아닐린, N-메틸글루타민, 글루코사민, 메틸글루코사민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 문헌[Berge et al., (상기 참조)] 참조.
- [0479] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는, 문맥이 달리 명확히 기술하지 않는 한 복수의 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "제제"란 언급은 복수종의 이러한 제제를 포함하고, "세포"란 언급은 하나 이상의 세포(또는 복수개의 세포) 및 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다.
- [0480] 범위가 분자량과 같은 물리적 특성 또는 화학식과 같은 화학적 특성에 대해서 본 명세서에서 사용될 경우, 범위 및 그 안의 특정 실시형태의 모든 조합 및 하위조합이 포함되도록 의도된다.
- [0481] 용어 "약"은, 숫자 또는 수치 범위를 지칭할 경우, 언급된 숫자 또는 수치 범위가 실험적 변산도 내의(또는 통계학적 실험 오차 내의) 대략치이며, 따라서 숫자 또는 수치 범위는 그 기술된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 15% 사이에서 변한다.
- [0482] 용어 "포함하는"(comprising)(그리고 "포함한다" 또는 "가진" 또는 "포함하는"(including)와 같은 관련된 용어)은, 다른 소정의 실시형태에서, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 물질의 임의의 조성, 조성물, 방법 등의 실시형태에서, 기재된 특징"으로 이루어진" 또는 "으로 본질적으로 이루어진" 것을 배제하는 것을 의도하지 않는다.
- [0483] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유류 및 비-포유류를 망라한다. 포유류의 예는 임의의 포유류 부류의 임의의 구성원: 인간, 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 동물, 예컨대, 토끼, 개 및 고양이; 실험실 동물, 예컨대, 설치류, 예컨대, 래트, 마우스 및 기니아 피그 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 비-포유류의 예는 조류, 어류 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 제공되는 방법 및 조성물의 일 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.
- [0484] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화시키는" 또는 "개선시키는"은 본 명세서에서 호환 가능하게 사용된다. 이들 용어는 치료적 유익 및/또는 예방적 유익을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 유익한 또는 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법을 지칭한다. "치료적 유익"은 치료 중인 기저 질환의

근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 유익은, 향상이 환자에서 관찰되도록 기저 장애와 연관된 생리적 증후군 중 하나 이상의 근절 또는 개선으로 달성되지만, 그럼에도 불구하고 환자는 여전히 기저 장애를 앓고 있다. 예방적 유익에 대해서, 조성물은, 이 질환의 진단이 이루어졌더라도, 특정 질환을 발병할 위험이 있는 환자 또는 질환의 생리적 증후군의 하나 이상을 보고하고 있는 환자에게 투여된다.

[0485] "약제학적으로 허용 가능한 염"은 산성 및 염기성 부가염 둘 다를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염은 임의의 그리고 모든 약제학적으로 적합한 염 형태를 포함하도록 의도된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염 및 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염이다.

[0486] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은, 유리 염기의 생물학적 효율 및 특성을 보유하고, 생물학적이거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아니며, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 요오드화수소산, 플루오르화수소산, 인산 등과 같은 무기산과 형성되는 염을 지칭한다. 또한 지방족 모노- 및 다이카복실산, 페닐-치환된 알칸산, 하이드록시 알칸산, 알켄산, 방향족 산, 지방족 및 방향족 산 등과 같은 유기산과 형성되는 염이 포함되고, 예를 들어, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 말텔산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 따라서 예시적인 염은 황산염, 피로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 질산염, 인산염, 모노하이드로겐포스페이트, 다이하이드로겐포스페이트, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브로민화물, 요오드화물, 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 프로피온산염, 카프릴산염, 아이소부티르산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 만텔산염, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 다이나이트로벤조산염, 프탈산염, 벤젠설폰산염, 톨루엔설폰산염, 페닐아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 말레산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염 등을 포함한다. 또한 아미노산의 염, 예컨대, 알긴산염, 글루콘산염 및 갈락톤산염이 상정된다(예를 들어, 문헌[Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)] 참조). 염기성 화합물의 산 부가염은 염을 생성하기 위하여 충분한 양의 목적하는 산과 유리 염기 형태를 접촉시킴으로써 제조된다.

[0487] "약제학적으로 허용 가능한 산 부가염"은, 유리 염기의 생물학적 효율 및 특성을 보유하고, 생물학적이거나 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기의 유리 산에의 부가로부터 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 금속 또는 아민, 예컨대, 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 형성된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유래된 염은, 1차, 2차 및 3차 아민, 천연형의 치환된 아민, 환식 아민 염기성 이온 교환수지를 포함하는 치환된 아민, 예를 들어, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, N,N-다이벤질에틸렌다이아민, 클로로프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 에틸렌다이아민, 에틸렌다이아민, N-메틸글루타민, 글루코사민, 메틸글루코사민, 테오브로민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 문헌[Berge et al., (상기 참조)] 참조.

[0488] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적 조성물"은, 1종 초과 활성 성분의 혼합 또는 배합에 기인하고 활성 성분의 고정된 그리고 비-고정된 조합 둘 다를 포함하는 생성물을 의미한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분이 단일 실체 또는 용량의 형태로 동시에 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정된 조합"은 활성 성분이 특정의 개입 시간 제한 없이 동시에, 공동으로 또는 순차로 개별의 실체로서 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에 유효한 수준의 2종의 화합물을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예컨대, 3종 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.

[0489] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "공동-투여" 등은, 단일의 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하도록 의미하며, 제제가 동일 또는 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일 또는 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하도록 의도된다.

[0490] 용어 "활성제"는, 임의의 분자 종이 국소로 투여될 때, 종 자체가 수용체에 결합하거나 종의 대사물질이 수용체에 결합하는지와 무관하게, 표시된 수용체의 활성화를 발생시키는 이 종을 나타내도록 본 명세서에서 사용된다. 따라서, 활성제는 수용체의 리간드일 수 있거나, 수용체의 리간드로 대사되는 활성제, 즉 조직에서 형성되고 실제 리간드인 대사물질일 수 있다.

[0491] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "길항제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고 후속하여 핵 호르몬 수용체의 작용제 유도된 전사 활성을 감소시키는 소분자 물질을 지칭한다.

[0492] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "작용제"는 공지된 작용제의 부재 하에 핵 호르몬 수용체에 결합하고 후속하여 핵 호르몬 수용체 전사 활성을 증가시키는 소분자 물질을 지칭한다.

[0493] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "역작용제"는 핵 호르몬 수용체에 결합하고 후속하여 공지된 작용제의 부재 하에 존재하는 핵 호르몬 수용체 전사 활성도의 기본 수준을 감소시키는 소분자 물질을 지칭한다.

[0494] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "조절한다"는, 오직 예로서, 표적의 활성도의 저해, 또는 표적의 활성도의 제한 또는 저감을 포함하는 표적 단백질의 활성도를 변경하도록 직접적으로 또는 간접적으로 표적 단백질과 상호작용하는 것을 의미한다.

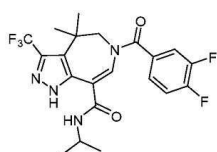
[0495] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절제"는 표적의 활성도를 변경하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 조절제는 조절제의 부재 하의 활성도의 크기에 비해서 표적의 소정의 활성도의 크기의 증가 또는 감소를 초래할 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 조절제는 표적의 하나 이상의 활성도의 크기를 감소시키는 저해제이다. 소정의 실시형태에 있어서, 저해제는 표적의 하나 이상의 활성도를 방지한다.

[0496] 화합물

[0497] FXR 조절제

[0498] 본 명세서에서는 FXR 조절제, 및 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 사용하기 위한, 이러한 FXR 조절제를 포함하는 약제학적 조성물이 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이다. 몇몇 실시형태에서는 FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사마이드(화합물 1), (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

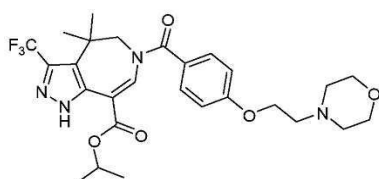
[0499] 몇몇 실시형태에서는, FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사마이드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 화합물 1은 하기 구조를 갖는다:



[0500]

[0501] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 1의 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염이다. 추가의 실시형태에 있어서, 화합물 1의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모노-염산염이다.

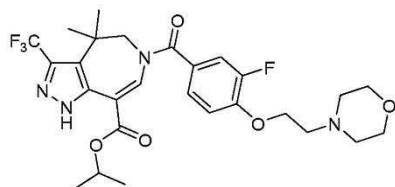
[0502] 몇몇 실시형태에서는, FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 화합물 2는 하기 구조를 갖는다:



[0503]

[0504] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 2의 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염이다. 추가의 실시형태에 있어서, 화합물 2의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모노-염산염이다.

[0505] 몇몇 실시형태에서는, FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트리플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 화합물 3은 하기 구조를 갖는다:



[0506]

[0507] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 3의 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염이다. 추가의 실시형태에 있어서, 화합물 3의 약제학적으로 허용 가능한 염은 모노-염산염이다.

[0508] 약제학적으로 허용 가능한 염

[0509] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0510] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 지니고 따라서 임의의 수의 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기 산과 반응하여, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 인시추로 또는 적합한 산 또는 염기와 유리 형태의 정제된 화합물을 개별적으로 반응시키고 이와 같이 해서 형성된 염을 단리시킴으로써 제조된다.

[0511] 용매화물

[0512] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 용매화물을 약제학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0513] 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 몇몇 실시형태에서는, 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화의 과정 동안 형성된다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올일 때 알코올레이트가 형성된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 용매화물은 본 명세서에 기재된 공정 동안에 형성되거나 편리하게 제조된다. 단지 예로서, 본 명세서에 기재된 화합물의 수화물은 다이옥산, 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 유기 용매를 사용해서, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조된다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 명세서에서 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 비용매화된 형태와 동가인 것으로 간주된다.

[0514] 표지된 화합물

[0515] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 약제학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 본 명세서에서 인용된 것과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된, 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입되는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 명세서에 기재된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범위 내이다. 소정의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C

과 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은, 약물 및/또는 기질 조직 분배 검정에서 유용하다. 삼중수소화된, 즉, ^3H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출 가능성에 대해서 특히 바람직하다. 또한, 무거운 동위원소, 예컨대, 중수소, 즉, ^2H 에 의한 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 저장된 용량 요건에 기인하는 소정의 치료적 이점을 생성한다. 증가된 수중의 중수소의 혼입은 자연에서 발생하는 수준의 중수소를 갖는 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3에 비해서 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 약동학, 약리학 및/또는 독성학 파라미터에 영향을 미칠 수 있는 검출 가능한 속도론적 동위원소 효과(kinetic isotope effect: KIE)를 생성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 동위원소 표지된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 임의의 적합한 방법에 의해 제조된다.

[0516] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 1 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다. 본 명세서에 기재된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 1 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 1 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다.

[0517] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 2 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다. 본 명세서에 기재된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 2 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 2 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다.

[0518] 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 3 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다. 본 명세서에 기재된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 3 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 몇몇 실시형태에 있어서, 화합물 3 중의 적어도 1개의 수소는 중수소로 대체된다.

[0519] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 수단에 의해 표지된다.

[0520] 치료 방법

[0521] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0522]

[0523] 화학식 (I)

[0524] 식 중,

[0525] R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(헤테로아릴), $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0526] R^2 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택

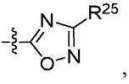
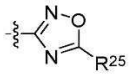
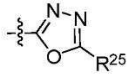
적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0527] R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0528] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3-C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0529] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0530] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

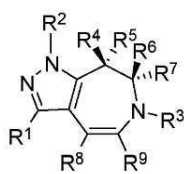
[0531] R^8 은 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0532] R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^8 과 R^9 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0533] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0534] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 과 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

- [0535] R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0536] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0537] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [0538] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고
- [0539] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0540] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [0541] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (II)

- [0542]
- [0543] 식 중,

[0544] R¹은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₃-C₈사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₂-C₉헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; -N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁰, -C(S)OR¹⁰, -C(O)SR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 및 -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0545] R²는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₆알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0546] R³은 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -S(O)₂R²⁰, -C(O)N(R²¹)R²², -C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -C(O)N(R²³)N(R²¹)R²², -C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -N(R²³)C(O)R²⁰, -N(R²³)C(O)N(R²¹)R²², -N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²², -N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -N(R²³)C(O)OR²⁰, -P(O)OR²⁰ 및 -P(O)(OR¹⁹)OR²⁰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

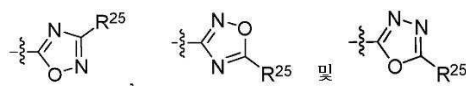
[0547] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R⁴와 R⁵는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0548] R⁶은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일 및 -C(O)N(R²⁷)R²⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0549] R⁷은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄 일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆알키일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0550] R⁸은 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0551] R⁹는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R⁸과 R⁹는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로



치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0552] R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0553] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R¹¹과 R¹²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0554] R¹⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0555] R¹⁹, R²⁰ 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0556] R²¹ 및 R²²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R²¹과 R²²는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0557] R²⁴는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0558] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0559] R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²⁷과 R²⁸은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를

형성한다.

[0560] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0561] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

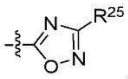
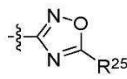
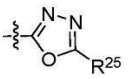
[0562] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0563] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0564] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이며, R^{21} 이 수소이고, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (I) 또는 (I)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적

으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0565]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, R⁸이 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -CN인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0566]

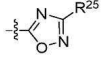
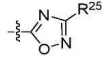
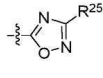
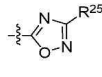
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 에틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 아이소프로필인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0567]

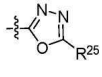
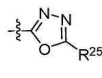
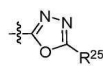
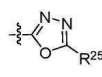
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)N(R²⁵)R²⁶인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인

화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

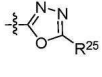
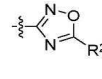
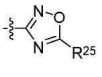
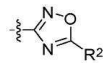
[0568]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0569]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0570]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0571]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가

의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

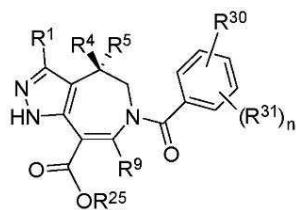
[0572] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 과 R^9 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 과 R^9 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 과 R^9 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0573] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 에틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0574] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(C_3-C_8\text{사이클로알킬})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(C_2-C_9\text{헤테로사이클로알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 및 $-OR^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물이다.

[0575] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (III)의

화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (III)

[0576]

[0577]

식 중,

[0578]

R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로아릴), $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0579]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고;

[0580]

R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0581]

R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0582]

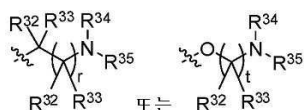
R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0583]

R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)-(C_2 - C_9 헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 과 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0584]

R^{25} 는 C_1 - C_6 알킬이고;



[0585] R^{30} 은 할로젠, R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0586] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0587] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0588] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0589] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0590] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0591] t는 2, 3 또는 4이다.

[0592] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 0인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 1인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 3인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 4인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0593] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (III)의 화합물이다.

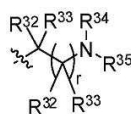
[0594] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0595] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (III)의 화합물이다.

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다.

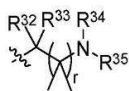
[0596]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (III)의 화합물이다.



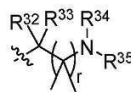
[0597]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 인 화학식 (III)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 0인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 1인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 2인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 3인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 4인 화학식 (III)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (III)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다.

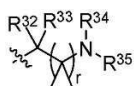


[0598]

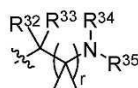
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는



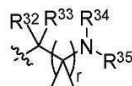
헤테로아릴이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서,



FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다

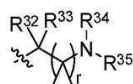


른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (II I)의 화합물이다.

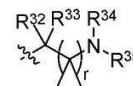


[0599]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

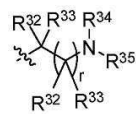


다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으

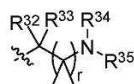


로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이

고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이

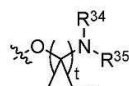


R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (III)의 화합물이다.



[0600]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, 그리고 n 이 0인 화학식 (III)의 화합물이다.



[0601]

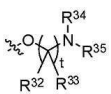
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 인 화학식 (III)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t 가 2인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t 가 3인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t 가 4인 화학식 (III)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (III)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물이다.

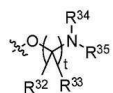
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고

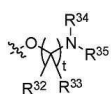
리를 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이

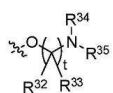
부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (III)의 화합물이다.

[0602]

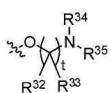
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

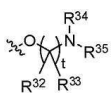
헤테로아릴이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서,

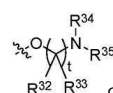
FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른

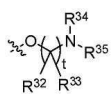
실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0603]

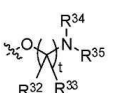
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이다.

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로

치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이

 이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0604]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, 그리고 n이 0인 화학식 (III)의 화합물이다.

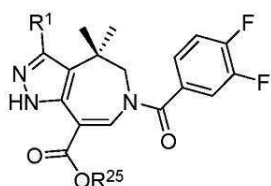
[0605]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 에틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 할로젠인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일인 화학식 (III)의 화합물이다.

다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬일인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬일인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 메틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 에틸인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 아이소프로필인 화학식 (III)의 화합물이다.

[0606] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬일인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 비치환된 C_1-C_6 알킬일인 화학식 (III)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 메틸인 화학식 (III)의 화합물이다.

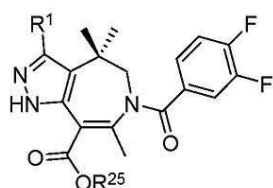
[0607] 본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IIIa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0608]

[0609] 화학식 (IIIa).

[0610] 본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IIIb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다



[0611]

[0612] 화학식 (IIIb).

[0613] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 수소인 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 할로젠인 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬일인 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일인 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일인 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (IIIa) 또는 (IIIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬일인 화학식

식 중,

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고;

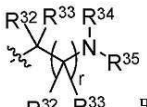
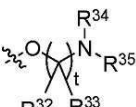
R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아틸), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- 89 -

릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0623] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 과 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0624] R^{25} 는 C_1 - C_6 알킬이고;

[0625] R^{30} 은 할로겐,  또는  이고;

[0626] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0627] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로겐 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0628] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0629] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0630] r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0631] t 는 2, 3 또는 4이다.

[0632] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 0인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 4인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0633] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로겐인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0634] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴

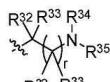
인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0635]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0636]

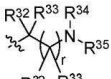
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

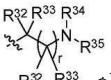


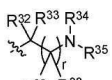
[0637]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 인 화학식 (IV)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 0인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 1인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 2인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 4인 화학식 (IV)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (IV)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 및 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다.

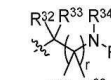
[0638]

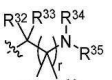
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

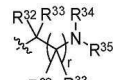
헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다

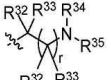
른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0639]

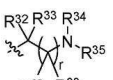
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는

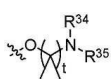
R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서,

FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0640]

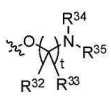
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, 그리고 n이 0인 화학식 (IV)의 화합물이다.

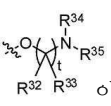
[0641]

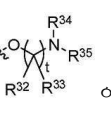
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  인 화학식 (IV)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 2인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 3인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 4인 화학식 (IV)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (IV)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제

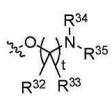
는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0642]

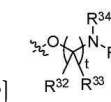
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

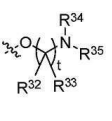
헤테로아릴인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다

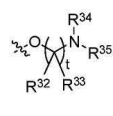
른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식

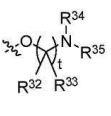
(IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0643]

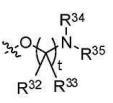
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는

R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서,

FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0644]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, 그리고 n이 0인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0645]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 에틸인 화학식 (IV)의 화합물이다.

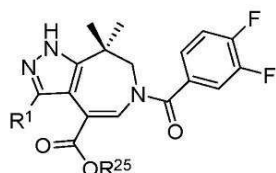
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 할로젠인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 메틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 에틸인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 아이소프로필인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0646]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IV)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 메틸인 화학식 (IV)의 화합물이다.

[0647]

본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IVa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



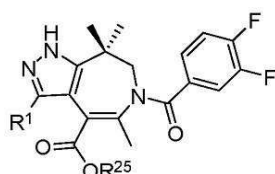
[0648]

[0649]

화학식 (IVa).

[0650]

본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (IVb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0651]

[0652]

화학식 (IVb).

[0653]

몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 수소인 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 할로젠인 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IVa) 또는 (IVb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서,

식 중,

R¹은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₃-C₈사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₂-C₉헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; -N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁰, -C(S)OR¹⁰, -C(O)SR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 및 -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고;

R⁹는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

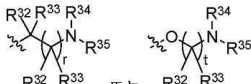
R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된

-(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0662] R¹⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0663] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R¹¹과 R¹²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0664] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0665] R³⁰은 할로젠,  이고;

[0666] 각각의 R³¹은 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0667] 각각의 R³² 및 R³³은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0668] R³⁴ 및 R³⁵는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R³⁴와 R³⁵는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0669] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0670] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0671] t는 2, 3 또는 4이다.

[0672] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 0인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 1인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 3인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 4인 화학식 (V)의 화합물이다.

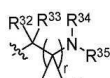
[0673] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n이 2이고, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2이고 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2이고 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n이 2이고

그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0674] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.

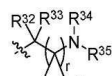
[0675] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0676] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.

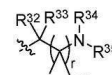


[0677] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 인 화학식 (V)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 0인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 1인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 2인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 3인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r 이 4인 화학식 (V)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (V)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR

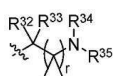
조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다.



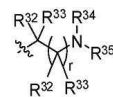
[0678] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는



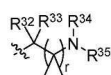
헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른



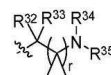
실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의



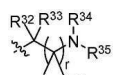
화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.



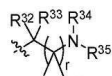
[0679] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학



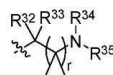
식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는



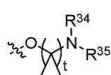
R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어



서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, n 이 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다.



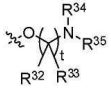
[0680] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, 그리고 n 이 0인 화학식 (IV)의 화합물이다.

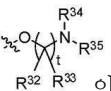


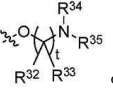
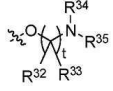
[0681] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 인 화학식 (V)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t 가 2인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t 가 3인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t 가 4인 화학식 (V)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (V)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태

에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C_1 - C_6 알킬, C_3 - C_8 사이클로알킬 및 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (V)의 화합물이다.

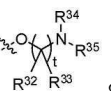
[0682]

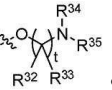
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

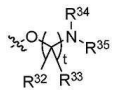
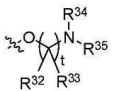
헤테로아릴인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른

실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.

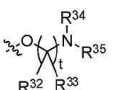
[0683]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는

R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (V)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (V)의 화합물이다.

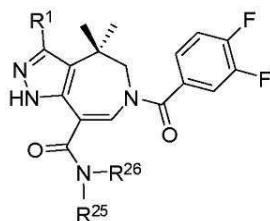
[0684]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, 그리고 n이 0인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0685] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 에틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 할로겐인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 에틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 아이소프로필인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 각각 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (V)의 화합물이다.

[0686] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (V)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 메틸인 화학식 (V)의 화합물이다.

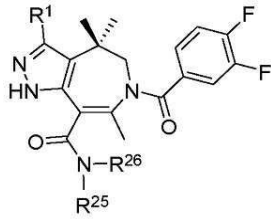
[0687] 본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (Va)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0688] 화학식 (Va).

[0690] 본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (Vb)의 구조를 갖는 화합물, 또

는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0691]

[0692]

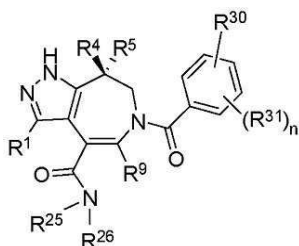
화학식 (Vb).

[0693]

몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 수소인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 할로젠인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 할로젠인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 에틸인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 에틸인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (Va) 또는 (Vb)의 화합물이다.

[0694]

몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0695]

[0696]

화학식 (VI)

[0697]

식 중,

[0698] R¹은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₃-C₈사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(C₂-C₉헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -OR¹⁰, -SR¹⁰, -N(R¹¹)R¹², -N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵; -N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)R¹⁴, -C(O)OR¹⁰, -C(S)OR¹⁰, -C(O)SR¹⁰, -C(O)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹¹)R¹², -C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵, -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹², -C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹² 및 -C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0699] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고;

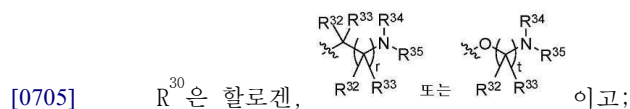
[0700] R⁹는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0701] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1$ - C_2 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1$ - C_9 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0702] R¹⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0703] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R¹¹과 R¹²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0704] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

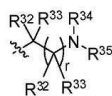


[0706] 각각의 R³¹은 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0707] 각각의 R³² 및 R³³은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

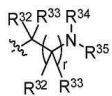
- [0708] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;
- [0709] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0710] r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [0711] t 는 2, 3 또는 4이다.
- [0712] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 0인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 4인 화학식 (VI)의 화합물이다.
- [0713] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.
- [0714] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n 이 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.
- [0715] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VI)의 화합물이다.
- [0716] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, n 이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, n 이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적

으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, n이 1이고 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, n이 1이고 그리고 R³¹이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.



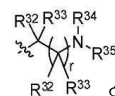
[0717]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 0인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 1인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 4인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R³² 및 R³³이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다.

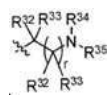


[0718]

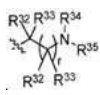
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는



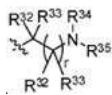
헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, n이 2이고 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다



른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, n이 2이고 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (V



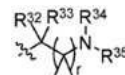
I)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, n이 2이고 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.



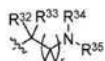
[0719]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 이고, n이 1이고, 그리고 R³¹이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

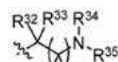
택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학



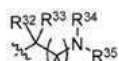
식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, n이 1이고 그리고 R³¹이 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는



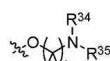
R³⁰이 이고, n이 1이고 그리고 R³¹이 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR



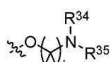
조절제는 R³⁰이 이고, n이 1이고 그리고 R³¹이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.



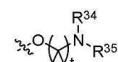
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, 그리고 n이 0인 화학식 (VI)의 화합물이다.



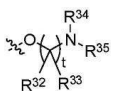
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 2인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 3인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 4인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R³² 및 R³³이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (VI)의 화합물이다.

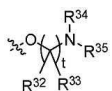


다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 이고, n이 2이고, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

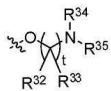


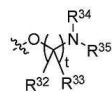
헤테로아릴인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, n이 2이고 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다

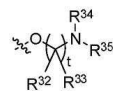
른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로겐인 화학식

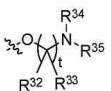
(VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0723]

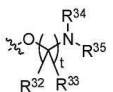
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, n이 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는

R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서,

FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, n이 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0724]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, 그리고 n이 0인 화학식 (VI)의 화합물이다.

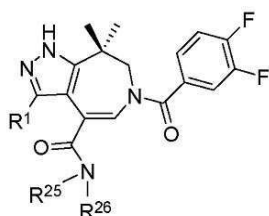
[0725]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 에틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 할로겐인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 -OR¹⁰이고, 그리고 R¹⁰이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 -OR¹⁰이고, 그리고 R¹⁰이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 -OR¹⁰이고, 그리고 R¹⁰이 메틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²⁵ 및 R²⁶이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²⁵가 수소이고, 그리고 R²⁶이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²⁵가 수소이고, 그리고 R²⁶이 메틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²⁵가 수소이고, 그리고 R²⁶이 에틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²⁵가 수소이고, 그리고

R^{26} 이 아이소프로필인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 각각 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VI)의 화합물이다.

[0726] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^9 가 메틸인 화학식 (VI)의 화합물이다.

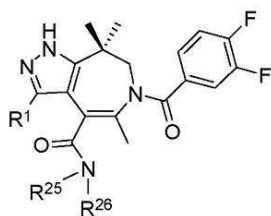
[0727] 본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIa)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0728]

[0729] 화학식 (VIa).

[0730] 본 명세서에서 제공되는 또 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (VIb)의 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



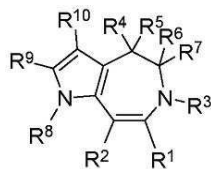
[0731]

[0732] 화학식 (VIb).

[0733] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 수소인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 할로젠인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^1 이 $-OR^{10}$ 이고 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수

소이고, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 가 수소이고, 그리고 R^{26} 이 아이소프로필인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 각각 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VIa) 또는 (VIb)의 화합물이다.

[0734] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0735]

[0736]

[0737]

식 중,

[0738]

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0739]

R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} N \\ O \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix} R^{25}$, $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} N \\ O \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix} R^{25}$ 및 $\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} N \\ O \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \diagdown \\ \diagup \end{smallmatrix} R^{25}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0740]

R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0741]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5

는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₇사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0742] R⁶은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일 및 -C(O)N(R²⁷)R²⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0743] R⁷은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0744] R⁸은 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0745] R⁹와 R¹⁰은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 질소-함유 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0746] R¹⁹, R²⁰ 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0747] R²¹ 및 R²²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²¹과 R²²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0748] R²⁴는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0749] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[0750] R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²⁷과 R²⁸은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[0751] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 및 선택적으로 치환된 C₁-

C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 수소인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0752] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 각각 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 각각 수소인 화학식 (VII)의 화합물이다.

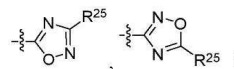
[0753] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -C(O)R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -C(O)R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0754] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -S(O)₂R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -S(O)₂R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -S(O)₂R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -S(O)₂R²⁰이며 그리고 R²⁰이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0755] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 독립적으로 선택적으로 치환

된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이며, R²¹이 수소이고, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0756]

화학식 (I)의 화합물의 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, R²가 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶, 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -CN인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0757]

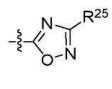
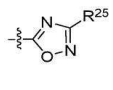
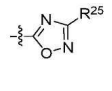
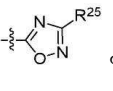
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 할로젠인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 에틸인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0758]

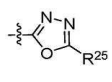
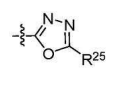
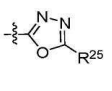
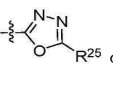
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 수소인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, R²⁵가 수소이며, 그리고 R²⁶이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R²가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶이고, 그리고 R²⁵ 및 R²⁶이 각각 독립적으로 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식

(VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VII)의 화합물이다.

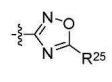
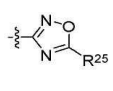
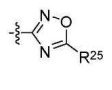
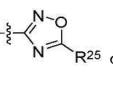
[0759]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0760]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0761]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0762]

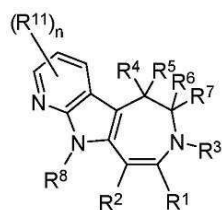
상기 실시형태의 추가의 실시형태에서, R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일인 화학식

(VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킬일인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0763] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0764] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (VII)의 화합물이다.

[0765] 본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIa)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0766] 화학식 (VIIa)

[0768] 식 중,

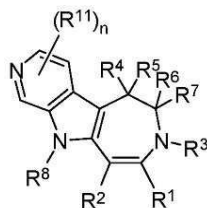
[0769] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0770] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0771] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0772] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0773] 본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIb)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0774]

[0775] 화학식 (VIIb)

[0776] 식 중,

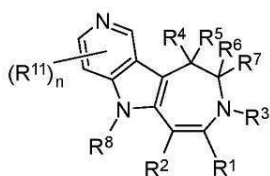
[0777] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0778] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0779] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0780] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0781] 본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIc)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0782]

[0783] 화학식 (VIIc)

[0784] 식 중,

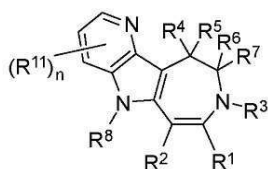
[0785] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0786] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0787] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0788] n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0789] 본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 화학식 (VII)의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIId)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0790]

[0791]

화학식 (VIId)

[0792]

식 중,

[0793]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0794]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0795]

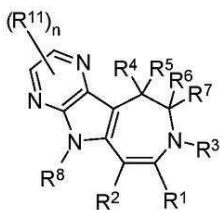
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0796]

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0797]

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIe)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0798]

[0799]

화학식 (VIIe)

[0800]

식 중,

[0801]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0802]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0803]

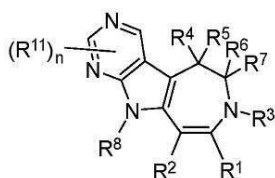
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0804]

n 은 0, 1 또는 2이다.

[0805]

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIf)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIf)

식 중,

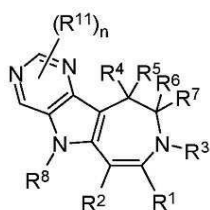
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIg)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIg)

식 중,

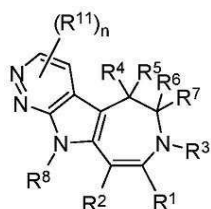
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIh)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIh)

식 중,

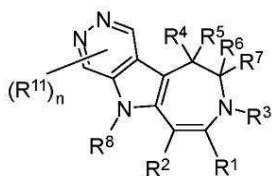
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIi)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIi)

식 중,

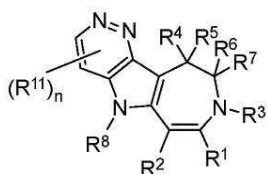
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIj)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIj)

식 중,

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 0인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 1이고, 그리고 R^{11} 이 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시 및 C_1 - C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 1이고, 그리고 R^{11} 이 할로젠, -CN, C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고, 그리고 R^{11} 이 할로젠인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

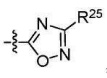
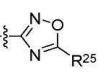
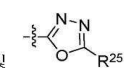
상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화

학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0848]

상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0849]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^2 가 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-CN$ 인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0850]

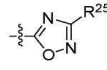
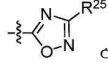
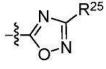
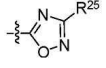
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 할로젠인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 아이소프로필인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0851]

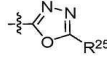
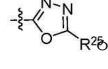
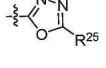
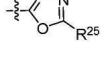
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의

화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

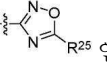
[0852]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0853]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0854]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서,

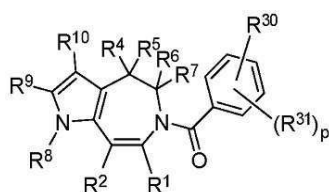
FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시

형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0855] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

[0856] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIj)의 화합물이다.

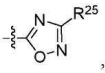
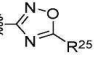
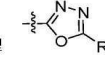
[0857] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (VIII)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0858]
[0859] 화학식 (VIII)

[0860] 식 중,

[0861] R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0862] R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0863] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0864] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

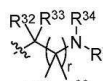
[0865] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0866] R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0867] R^9 와 R^{10} 은, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 질소-함유 6-원 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0868] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0869] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0870] R^{30} 은 할로젠,  또는  이고;

[0871] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테

로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0872] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로겐 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0873] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 와 R^{35} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[0874] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0875] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0876] t는 2, 3 또는 4이다.

[0877] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 0인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 3인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 4인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

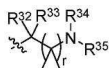
[0878] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로겐인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0879] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로겐인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0880] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로겐인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

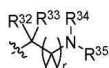
[0881] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂,

선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 R³¹이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.



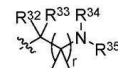
[0882]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 0인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 1인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 2인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 3인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 4인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R³² 및 R³³이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다.

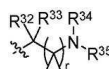


[0883]

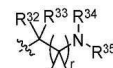
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는



헤테로아릴인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

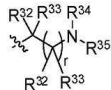


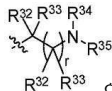
다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화

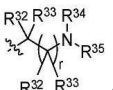


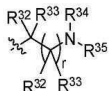
학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0884]

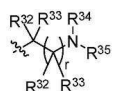
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제

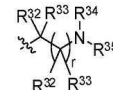
는 R^{30} 이  이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태

에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

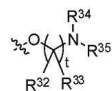
[0885]

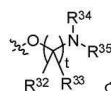
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고 p가 0인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

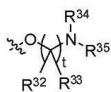
[0886]

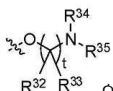
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 2인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 3인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 4인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (VI)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 치환된 C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0887]

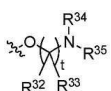
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

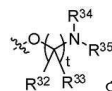
헤테로아릴인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

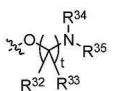
다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로겐인 화

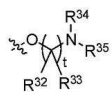
학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0888]

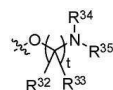
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 이고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로겐, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로겐, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제

는 R^{30} 이 이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로겐인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태

에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0889]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고 p가 0인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0890]

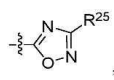
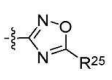
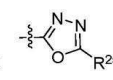
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0891]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆

알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0892]

화학식 (VIII)의 화합물의 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-CN$ 인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0893]

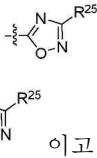
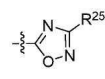
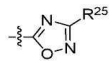
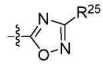
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 할로젠인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0894]

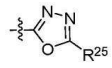
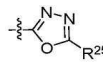
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에

있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

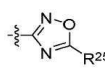
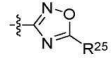
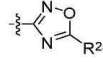
[0895]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0896]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0897]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0898]

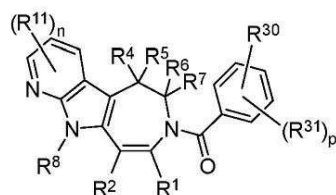
상기 실시형태의 추가의 실시형태에서, FXR 조절제는, R^1 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VII I)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식

(VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0899] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0900] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VIII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (VIII)의 화합물이다.

[0901] 본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIa)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0902] 화학식 (VIIIa)

[0904] 식 중,

[0905] 각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, C_3-C_8 사이클알킬, C_2-C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

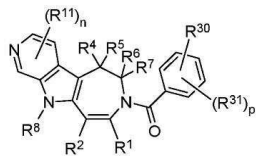
[0906] 각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0907] R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소

원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIb)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIb);

식 중,

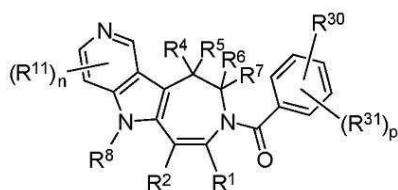
각각의 R¹¹은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₃-C₈사이클알킬, C₂-C₉헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹³)R¹⁴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R¹²는 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R¹³과 R¹⁴는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIc)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIc)

식 중,

각각의 R¹¹은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C₁-C₆알킬, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆알콕시, C₁-C₆할로알콕시, C₃-C₈사이클알킬, C₂-C₉헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)OR¹², -C(O)N(R¹³)R¹⁴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

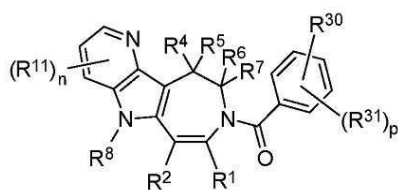
각각의 R¹²는 독립적으로 수소 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬이거나; 또는 R¹³과 R¹⁴는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n은 0, 1, 2 또는 3이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는

하기 화학식 (VIIIId)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIId)

식 중,

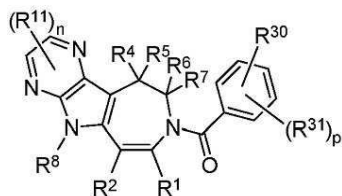
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIe)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIe)

식 중,

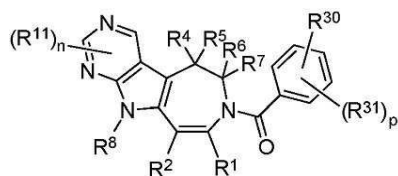
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIf)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIIf)

식 중,

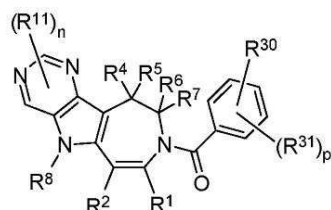
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIg)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIg)

식 중,

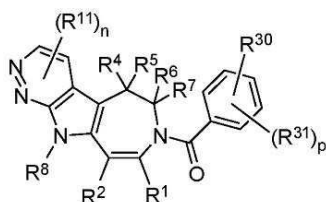
각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1 또는 2이다.

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIh)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0958]

[0959]

화학식 (VIIIh)

[0960]

식 중,

[0961]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0962]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0963]

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0964]

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0965]

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIi)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[0966]

[0967]

화학식 (VIIIi)

[0968]

식 중,

[0969]

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0970]

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0971]

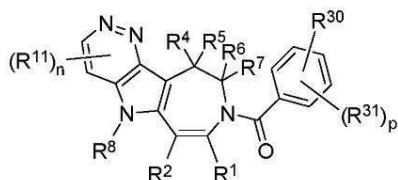
R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

[0972]

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0973]

본 명세서에서 제공되는 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, 화학식 (VIII)의 화합물의 FXR 조절제는 하기 화학식 (VIIIj)의 구조를 갖거나, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (VIIIj)

식 중,

각각의 R^{11} 은 독립적으로 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 할로알콕시, C_3 - C_8 사이클알킬, C_2 - C_9 헤테로사이클알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)OR^{12}$, $-C(O)N(R^{13})R^{14}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

각각의 R^{12} 는 독립적으로 수소 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나; 또는 R^{13} 과 R^{14} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고; 그리고

n 은 0, 1, 2 또는 3이다.

몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 0인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 2인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 1이고, 그리고 R^{11} 이 할로젠, -CN, 아미노, 알킬아미노, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 알콕시 및 C_1 - C_6 할로알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, n 이 1이고, 그리고 R^{11} 이 할로젠, -CN, C_1 - C_6 알킬 및 C_1 - C_6 알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 n 이 1이고, 그리고 R^{11} 이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 0인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 1인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 2인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 3인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 4인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p 가 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p 가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, p 가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아

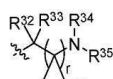
민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0985]

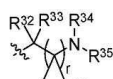
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고, 그리고 R³¹이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R³¹이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0986]

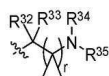
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 1이고, 그리고 R³¹이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 R³¹이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.



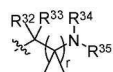
[0987]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 0인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 1인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 2인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 3인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 r이 4인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R³² 및 R³³이 수소인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴ 및 R³⁵가 각각 독립적으로 수소, C₁-C₆알킬, C₃-C₈사이클로알킬 및 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁴와 R³⁵가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서,

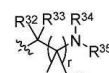
FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 피롤릴을 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.



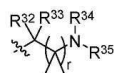
[0988] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이



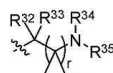
이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR



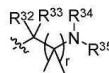
조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.



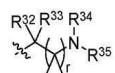
[0989] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학



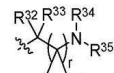
식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른



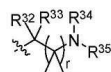
실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식



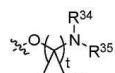
(VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.



[0990] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 이고 p가 0인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

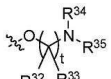


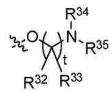
[0991] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 R^{32} R^{33} 인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 2인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가 3인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 t가

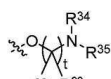


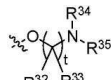
4인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 각각의 R^{32} 및 R^{33} 이 수소인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 및 R^{35} 가 각각 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬 및 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 피롤리딘일, 피페리딘일, 몰폴린일, 피페라진일 또는 메틸피페라진일을 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 몰폴린일을 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{34} 와 R^{35} 가, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴을 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0992]

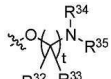
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이

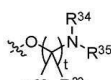
 이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학

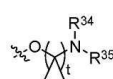
식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR

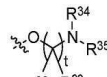
조절제는 R^{30} 이  이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

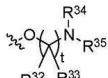
[0993]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠, 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른

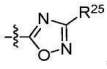
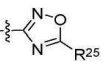
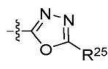
실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식

(VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0994] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고 p가 0인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0995] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0996] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0997] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^2 가 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-CN$ 인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

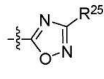
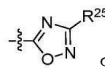
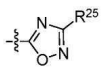
[0998] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고

R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 할로겐인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 아이소프로필인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[0999]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[1000]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기

실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[1001]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[1002]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[1003]

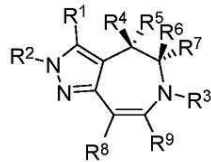
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[1004]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (VIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물이다.

[1005] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (IX)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[1006]

[1007]

화학식 (IX)

[1008]

식 중,

[1009]

R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(C_3-C_8$ 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(C_2-C_9$ 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1010]

R^2 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1011]

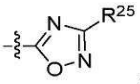
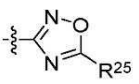
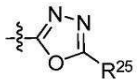
R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1012]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1013] R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1014] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1015] R^8 은 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1016] R^9 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^8 과 R^9 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1017] R^{10} , R^{13} 및 R^{14} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1018] R^{11} 및 R^{12} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{11} 과 R^{12} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1019] R^{15} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1020] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

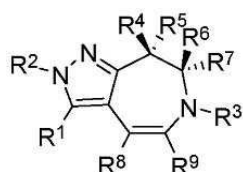
[1021] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1022] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[1023] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1024] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[1025] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 화학식 (X)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (X)

[1026]

[1027] 식 중,

[1028] R^1 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(C_3-C_8\text{사이클로알킬})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(C_2-C_9\text{헤테로사이클로알킬})$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$; $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)R^{14}$, $-C(O)OR^{10}$, $-C(S)OR^{10}$, $-C(O)SR^{10}$, $-C(O)N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{11})R^{12}$, $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$, $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$, $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 및 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1029] R^2 는 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

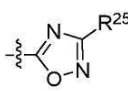
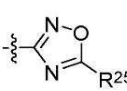
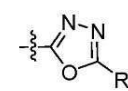
[1030] R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적

으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴), -C(O)R²⁰, -C(O)OR²⁰, -S(O)₂R²⁰, -C(O)N(R²¹)R²², -C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -C(O)N(R²³)N(R²¹)R²², -C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -N(R²³)C(O)R²⁰, -N(R²³)C(O)N(R²¹)R²², -N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²², -N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴, -N(R²³)C(O)OR²⁰, -P(O)OR²⁰ 및 -P(O)(OR¹⁹)OR²⁰으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1031] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R⁴와 R⁵는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1032] R⁶은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일 및 -C(O)N(R²⁷)R²⁸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1033] R⁷은 수소, 할로겐, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1034] R⁸은 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1035] R⁹는 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R⁸과 R⁹는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1036] R¹⁰, R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1037] R¹¹ 및 R¹²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R¹¹과 R¹²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1038] R¹⁵는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

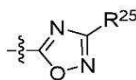
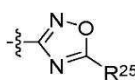
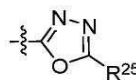
- [1039] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1040] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [1041] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고
- [1042] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1043] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [1044] 일 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.
- [1045] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인

화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1046] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1047] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1048] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이며, R^{21} 이 수소이고, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이며, R^{21} 이 수소이고, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이며, R^{21} 이 수소이고, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이며, R^{21} 이 수소이고, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1049] 화학식 (VIII)의 화합물의 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, R^8 은 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-CN$ 인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

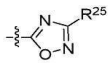
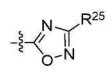
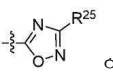
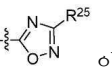
[1050] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합

물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 수소인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1051]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1052]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1053] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

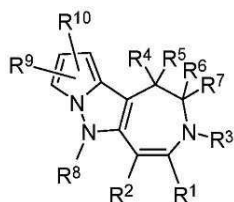
[1054] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 이고, 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1055] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 에틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 수소인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1056] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (C_3 - C_8 사이클로알킬), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (아릴), 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- (헤테로아릴) 및 $-OR^{10}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 할로젠인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기

실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킬일인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 수소인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 $-OR^{10}$ 이고, 그리고 R^{10} 이 메틸인 화학식 (IX) 또는 (X)의 화합물이다.

[1057] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (XI)의 화합물이다:



화학식 (XI)

식 중,

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [1065] R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1066] R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1067] R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-\text{CN}$, 아미노, 알킬아미노, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1068] R^{19} , R^{20} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1069] R^{21} 및 R^{22} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R^{21} 과 R^{22} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;
- [1070] R^{24} 는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [1071] R^{25} 및 R^{26} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고
- [1072] R^{27} 및 R^{28} 은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{27} 과 R^{28} 은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [1073] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇

실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XI)의 화합물이다. 화학식 (XI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (XI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

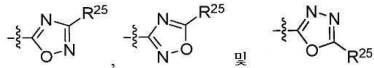
[1074] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1075] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1076] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1077] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소

이며, 그리고 R^2 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1078] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^2 가 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-CN$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1079] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 할로젠인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1080] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1081] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1082] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1083] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XI)의 화합물이다.

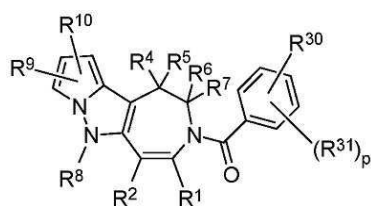
[1084] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에서, R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킨일인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1085] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식

(XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XI)의 화합물이다.

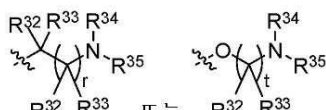
[1086] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XI)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (XI)의 화합물이다.

[1087] 화학식 (XI)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (XIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



[1088] 화학식 (XIa)

[1089] 식 중,



[1090] R^{30} 은 할로젠, 또는 이고;

[1091] 각각의 R^{31} 은 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1092] 각각의 R^{32} 및 R^{33} 은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1093] R^{34} 및 R^{35} 는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^{34} 과 R^{35} 는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

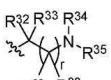
[1094] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

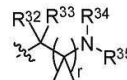
- [1095] r 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;
- [1096] t 는 2, 3 또는 4이다.
- [1097] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 화학식 (XIa)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 와 R^5 는 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (XIa)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 와 R^5 는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.
- [1098] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로겐 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1099] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1100] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

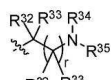
- [1101] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1102] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 0인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 3인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 4인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1103] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1104] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, p가 2이고, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1105] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 p가 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.
- [1106] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 F이고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 F이고, p가 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치

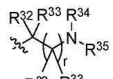
환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이 F이고, p가 1이고 그리고 R³¹이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1107]

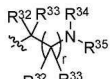
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이  이고, p가 2이고, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

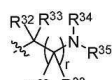
헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이  이고, p가 2이고 그리고 각각의 R³¹이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서,

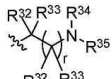
FXR 조절제는 R³⁰이  이고, p가 2이고 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇

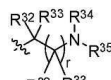
실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이  이고, p가 2이고 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1108]

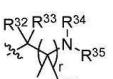
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이  이고, p가 1이고, 그리고 R³¹이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이  이고, p가 1이고 그리고 각각의 R³¹이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이

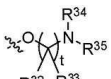
 이고, p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조

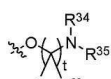
절제는 R³⁰이  이고, p가 1이고 그리고 R³¹이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1109]

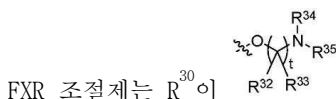
몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이  이고, 그리고 p가 0인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1110]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이  이고, p가 2이고, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

헤테로아릴인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R³⁰이  이고, p가 2

이고 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서,



FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇

실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 2이고 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1111]

다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 고, p가 1이고, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬아민, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식

(XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 1이고 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이

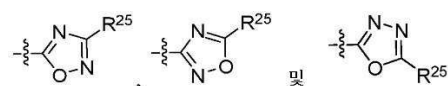
이고, p가 1이고 그리고 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, p가 1이고 그리고 R^{31} 이 F인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1112]

몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 이고, 그리고 p가 0인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1113]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^2 가 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶,



로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -CN인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1114]

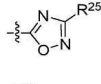
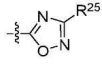
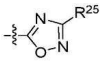
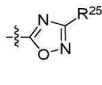
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C_1 - C_2 알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C_1 - C_2 알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R^{25} 가 할로젠인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의

추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

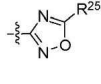
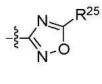
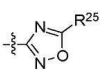
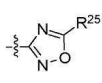
[1115]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌)- $(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

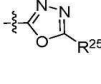
[1116]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1117]

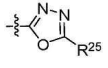
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1118]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기

실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6

알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제

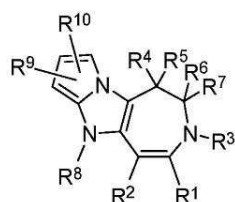
는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1119] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에서, R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬일인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1120] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1121] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (XIa)의 화합물이다.

[1122] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (XII)의 화합물이다:



화학식 (XII)

[1123]

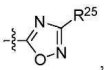
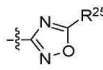
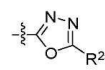
[1124]

식 중,

[1125]

R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1126]

R^2 는 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^1 과 R^2 는 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하고;

[1127]

R^3 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-S(O)_2R^{20}$, $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)R^{20}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$, $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$, $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$, $-P(O)OR^{20}$ 및 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$ 으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1128]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R^4 와 R^5 는, 이들이 부착되는 탄소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1129]

R^6 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일 및 $-C(O)N(R^{27})R^{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1130]

R^7 은 수소, 할로젠, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일 및 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1131]

R^8 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(아릴)$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-(헤테로아릴)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1132]

R^9 및 R^{10} 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, $-CN$, 아미노, 알킬아미노, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로

치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1133] R¹⁹, R²⁰ 및 R²³은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

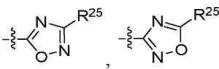
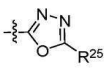
[1134] R²¹ 및 R²²는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 선택적으로 R²¹과 R²²는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1135] R²⁴는 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알켄일, 선택적으로 치환된 C₂-C₆알킨일, 선택적으로 치환된 C₃-C₈ 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1136] R²⁵ 및 R²⁶은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되고; 그리고

[1137] R²⁷ 및 R²⁸은 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R²⁷과 R²⁸은, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[1138] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 수소인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XII)의 화합물이다. 화학식 (XII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁴와 R⁵는 선택적으로 치환된 C₃-C₆사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (XII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R⁴와 R⁵는 선택적으로 치환된 C₂-C₇헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

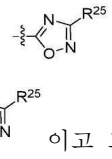
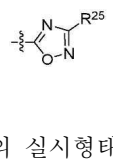
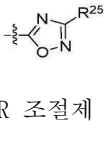
- [1139] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (XII)의 화합물이다.
- [1140] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다.
- [1141] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다.
- [1142] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XII)의 화합물이다.
- [1143] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^2 가 $-CN$, $-C(O)OR^{25}$, $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, , 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-CN$ 인 화학식 (XII)의 화합물이다.
- [1144] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기

실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고, 그리고 R^{25} 가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 할로젠인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)OR^{25}$ 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1145]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1146]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제

는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1147]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1148]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가  이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1149]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에서, R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬일, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 헤테로아릴 $)$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 수소인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알킬일인 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1150]

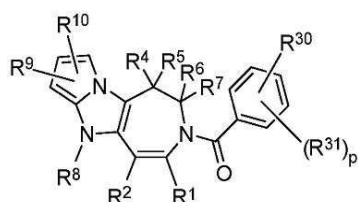
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XII)의 화합물이다.

[1151]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2$ 알킬렌) $-($ 아릴 $)$, 선택적으로

치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 수소, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 메틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 에틸인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XII)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁸이 수소인 화학식 (XII)의 화합물이다.

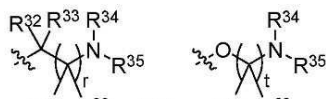
[1152] 화학식 (XII)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 하기 화학식 (XIIa)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:



화학식 (XIIa)

[1153]

[1154] 식 중,



[1155] R³⁰은 할로젠, 이고;

[1156] 각각의 R³¹은 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[1157] 각각의 R³² 및 R³³은 독립적으로 수소, 할로젠 및 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1158] R³⁴ 및 R³⁵는 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 R³⁴와 R³⁵는, 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬 고리를 형성하고;

[1159] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1160] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[1161] t는 2, 3 또는 4이다.

[1162] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁴ 및 R⁵가 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식

(XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 수소인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 각각 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^4 및 R^5 가 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 화학식 (XIIa)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 와 R^5 는 선택적으로 치환된 C_3 - C_6 사이클로알킬 고리를 형성한다. 화학식 (XIIa)의 화합물의 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 와 R^5 는 선택적으로 치환된 C_2 - C_7 헤테로사이클로알킬 고리를 형성한다.

[1163] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소, 할로젠 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 각각 수소인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1164] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-C(O)R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1165] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 메틸이고, R^3 이 $-S(O)_2R^{20}$ 이며 그리고 R^{20} 이 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1166] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이고, R^3 이 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 이고, R^{21} 이 수소이며, 그리고 R^{22} 가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^6 및 R^7 이 수소이고, R^4 및 R^5 가 독립적으로 선택적으로 치환

된 C₁-C₆알킬이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이고, R²¹이 수소이며, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이고, R²¹이 수소이며, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R⁶ 및 R⁷이 수소이고, R⁴ 및 R⁵가 메틸이고, R³이 -C(O)N(R²¹)R²²이고, R²¹이 수소이며, 그리고 R²²가 선택적으로 치환된 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1167] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 0인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 3인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 4인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

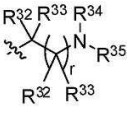
[1168] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2이고, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2이고 그리고 각각의 R³¹이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2이고 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 2이고 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

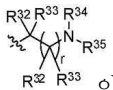
[1169] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R³¹이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 2이며 그리고 각각의 R³¹이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 2이며 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 2이며 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

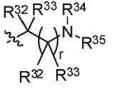
[1170] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고, 그리고 R³¹이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고 그리고 R³¹이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고 그리고 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, p가 1이고 그리고 R³¹이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

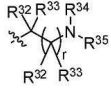
[1171] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 R³¹이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R³¹이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R³¹이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R³⁰이 F이고, p가 1이며, 그리고 각각의 R³¹이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1172]

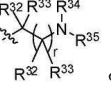
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

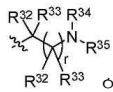
헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어

서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

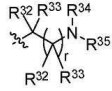
몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1173]

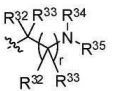
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 1이며, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 1이며, 그리고 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이

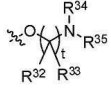
 이고, p가 1이며 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에

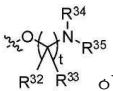
있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 1이며 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

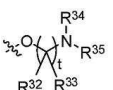
[1174]

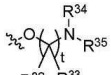
몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이  이고, 그리고 p가 0인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

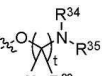
[1175]

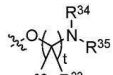
다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며, 그리고 각각의 R^{31} 이 독립적으로 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는

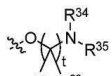
헤테로아릴인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며 그리고 각각의 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어

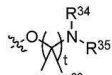
서, FXR 조절제는, R^{30} 이  이고, p가 2이며 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

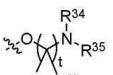
몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 이고, p가 2이며 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

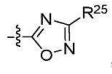
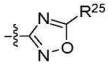
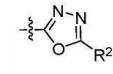
[1176] 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 이고, p가 1이며, 그리고 R^{31} 이 할로젠, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알콕시, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬아민, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 화학

식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 이고, p가 1이며, 그리고 R^{31} 이 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이

이고, p가 1이며 그리고 각각의 R^{31} 이 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 몇몇 실시형태에

있어서, FXR 조절제는, R^{30} 이 이고, p가 1이며 그리고 각각의 R^{31} 이 F인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1177] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^{30} 이 고, 그리고 p가 0인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

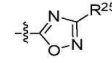
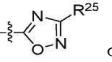
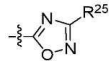
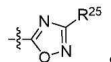
[1178] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 R^2 가 -CN, -C(O)OR²⁵, -C(O)N(R²⁵)R²⁶, ,  및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -CN인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1179] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬, 선택적으로 치환된 C₃-C₈사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(아릴), 선택적으로 치환된 C₂-C₉헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 -(C₁-C₂알킬렌)-(헤테로아릴)로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고, 그리고 R²⁵가 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 할로젠인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 선택적으로 치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 비치환된 C₁-C₆알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)OR²⁵이고 그리고 R²⁵가 에틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

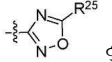
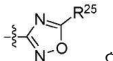
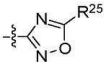
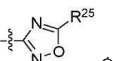
[1180] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 -C(O)N(R²⁵)R²⁶인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2-C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 수소인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 각각 독립적으로 비치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, R^{25} 가 수소이며, 그리고 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 이고, 그리고 R^{25} 및 R^{26} 이 에틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

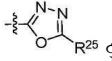
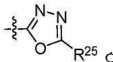
[1181]

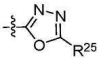
상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1182]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1183]

상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 선택적으로 치환된 C_1-C_6

알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^2 가 이고 그리고 R^{25} 가 에틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1184] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에서, R^1 은 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일, 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 가 수소인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알켄일인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 이 선택적으로 치환된 C_2 - C_6 알킨일인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1185] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 고리를 형성하는 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^1 과 R^2 가, 이들이 부착되는 탄소 원자들과 함께, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 고리를 형성하는 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1186] 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 사이클로알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{아릴})$, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, 선택적으로 치환된 C_2 - C_9 헤테로사이클로알킬 및 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_2\text{알킬렌})-(\text{헤테로아릴})$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소, 및 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 메틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 에틸인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬인 화학식 (XIIa)의 화합물이다. 상기 실시형태의 추가의 실시형태에 있어서, FXR 조절제는, R^8 이 수소인 화학식 (XIIa)의 화합물이다.

[1187] 다양한 변수에 대해 위에서 기재된 기들의 임의의 조합이 본 명세서에 상정된다. 본 명세서에 걸쳐, 기 및 이의 치환기가 안정적인 모이어티 및 화합물을 제공하기 위해 당업자에 의해 선택된다.

[1188] 본 명세서에 기재된 방법의 몇몇 실시형태에서, FXR 조절제는 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복사마이드(화합물

1) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[1189]

몇몇 실시형태에서는, FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 즉상동맥경화증, 즉상동맥경화성 질환, 즉상동맥경화성 질환 사건, 즉상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고지혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고콜레스테롤혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고중성지방혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 이상지질혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 지방이상증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 즉상동맥경화증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 즉상동맥경화성 질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 즉상동맥경화성 질환 사건이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라

졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상경화성 심혈관질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 X 증후군이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 진성 당뇨병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 제II형 당뇨병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 인슐린 불감증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고혈당증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 담즙정체증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비만이다.

[1190] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 원발성 담즙성 간경변증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 원발성 경화성 담관염이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 담도 폐쇄증이다.

[1191] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH), 만성 바이러스성 간염 또는 자가면역 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테

트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 만성 바이러스성 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1192] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 콜레스테롤 결석 질환을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1193] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 문맥암 항진을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1194] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 염증성 장질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 과민성 대장 증후군이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 담즙산 설사이다.

[1195] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 당뇨병성 신장병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 신장 섬유증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-6-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복시아마이드(화합물 1), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 국소 분절성 사구체경화증이다.

[1196] 본 명세서에 기재된 방법의 몇몇 실시형태에서, FXR 조절제는 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물

2) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[1197]

몇몇 실시형태에서는, FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고지혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고중성지방혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 이상지질혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 지방이상증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상동맥경화증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상동맥경화성 질환 사건이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀

-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상경화성 심혈관질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 X 증후군이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 진성 당뇨병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 제II형 당뇨병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 인슐린 불감증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고혈당증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 담즙정체증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비만이다.

[1198] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 원발성 담즙성 간경변증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 원발성 경화성 담관염이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 담도 폐쇄증이다.

[1199] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH), 만성 바이러스성 간염 또는 자가면역 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료할 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 담도 폐쇄증이다.

1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 만성 바이러스성 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1200] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 콜레스테롤 결석 질환을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1201] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 문맥암 항진을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1202] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 염증성 장질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 과민성 대장 증후군이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 담즙산 설사이다.

[1203] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 당뇨병성 신장병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 4,4-다이메틸-6-(4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 2), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 국소 분절성 사구체경화증이다.

[1204] 본 명세서에 기재된 방법의 몇몇 실시형태에서, FXR 조절제는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에

톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[1205]

몇몇 실시형태에서는, FXR 조절로부터의 이익을 얻을 질환, 장애 또는 병태의 치료에서 포유동물에게 본 명세서에 기재된 FXR 조절제의 투여이며, 여기서 FXR 조절제는 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증 또는 비만이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비알코올성 지방간염(NASH)이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고지혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고콜레스테롤혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고중성지방혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 이상지질혈증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 지방이상증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상동맥경화증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상동맥경화성 질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료로 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽

상동맥경화성 질환 사건이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 죽상경화성 심혈관질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 X 증후군이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 진성 당뇨병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 제II형 당뇨병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 인슐린 불감증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 고혈당증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 담즙정체증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 대사 장애는 비만이다.

[1206] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 원발성 담즙성 간경변증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 원발성 경화성 담관염이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 담즙정체성 장애는 담도 폐쇄증이다.

[1207] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH), 만성 바이러스성 간염 또는 자가면역 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실

레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 비알코올성 지방간염(NASH)을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 만성 바이러스성 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 간염을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1208] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 콜레스테롤 결석 질환을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[1209] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 문맥압 항진을 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

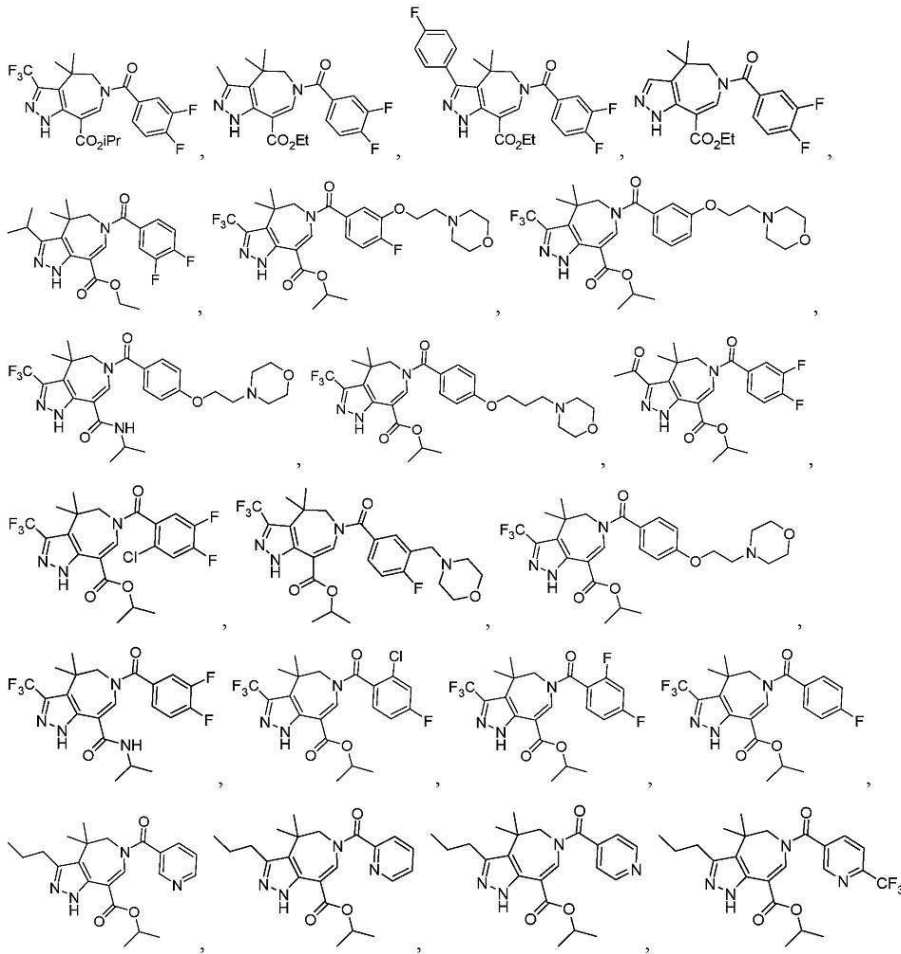
[1210] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 염증성 장질환이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 과민성 대장 증후군이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 위장 장애는 담즙산 설사이다.

[1211] 또한 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 당뇨병성 신장병이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 신장 섬유증이다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 대상체에서 신장 장애를 치료하는 방법

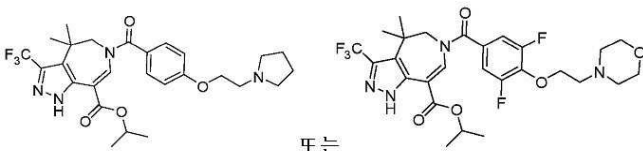
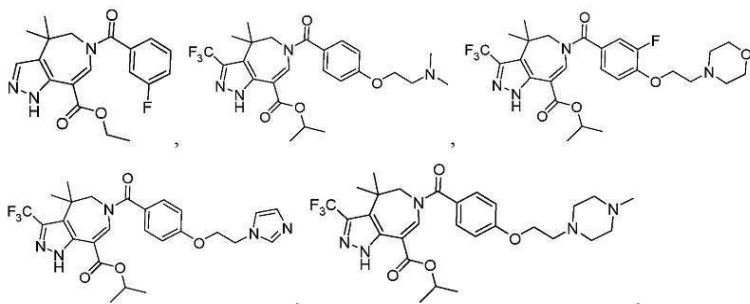
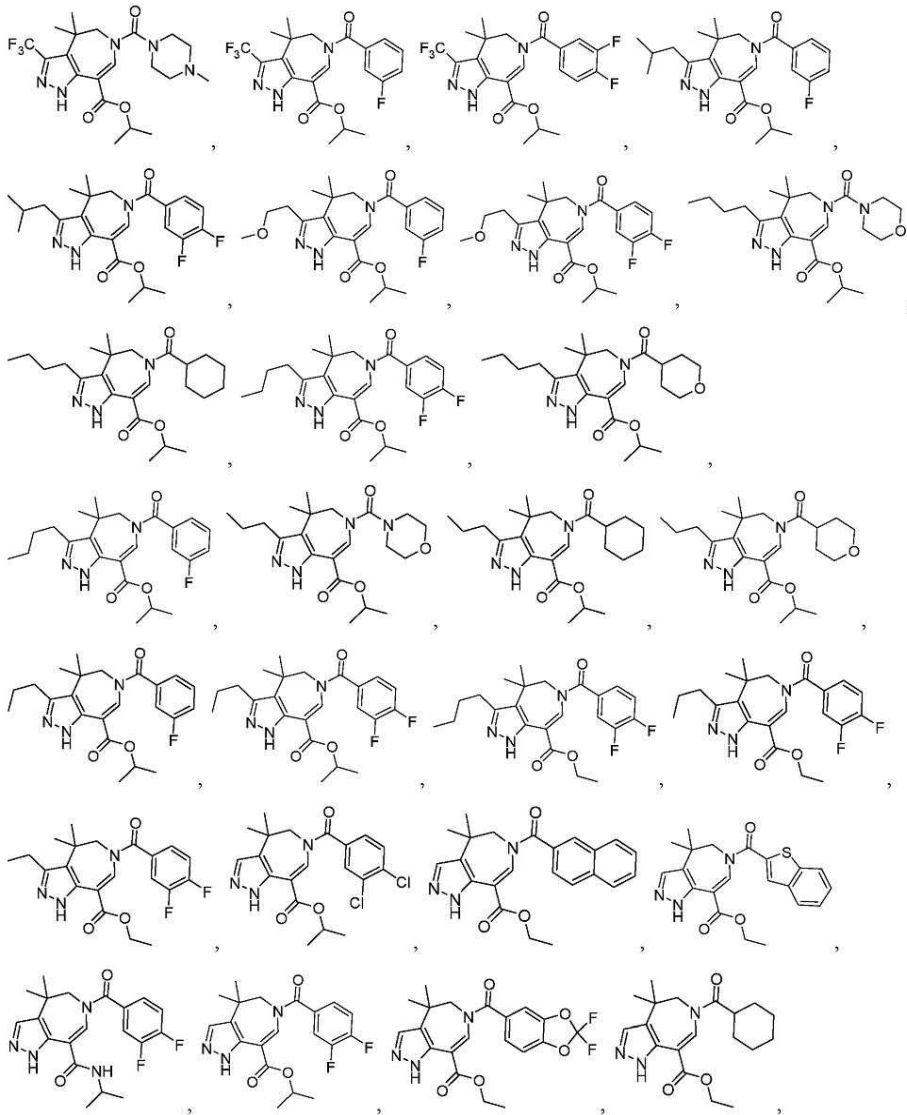
이며, 해당 방법은 유효 용량의 (E)-아이소프로필 6-(3-플루오로-4-(2-몰폴리노에톡시)벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(화합물 3), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 신장 장애는 국소 분절성 사구체경화증이다.

[1212]

몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) CC2/CCR5 길항제, ASK1 저해제, DPP-IV 저해제, 카스파제 프로테아제 저해제, SGLT2 저해제, 아세틸-CoA 카복실라제 저해제, 나트륨-담즙산 공수송체-저해제, TLR-4 길항제, PPAR 알파/델타 작용제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이다:

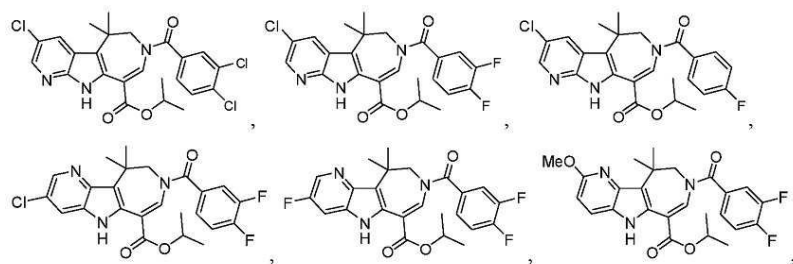


[1213]

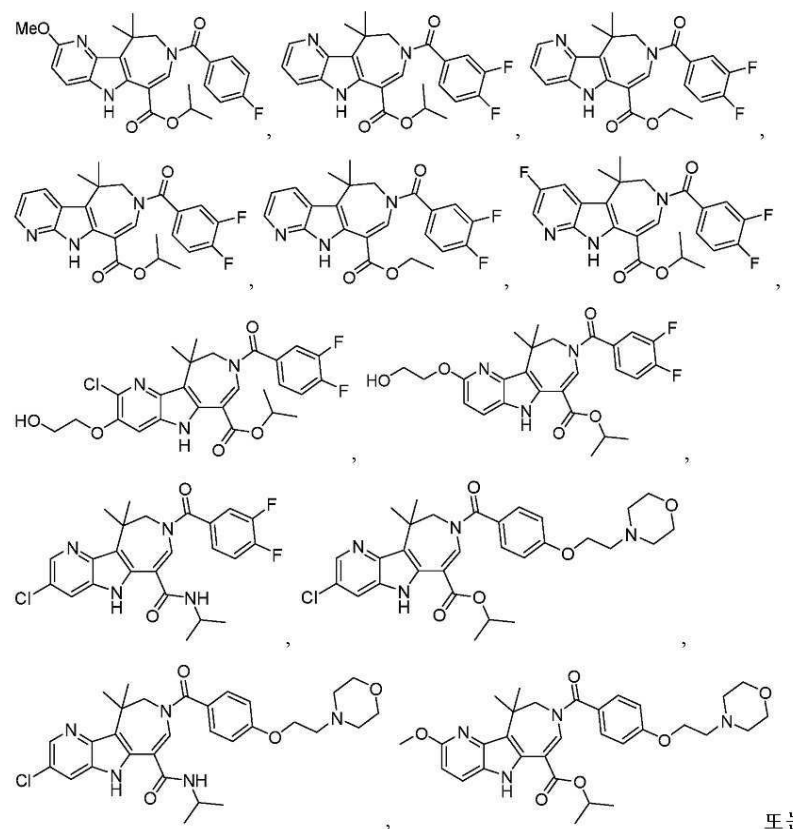


[1217] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) CC2/CCR5 길항제, ASK1 저해제, DPP-IV 저해제, 카스파제 프로테아제 저해제, SGLT2 저해제, 아세틸-CoA 카복실라제 저해제, 나트륨-담즙산 공수송체-저해제, TLR-4 길항제, PPAR 알파/델타 작용제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함하고; FXR 조절제는 하기 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체 또는 용매화물이

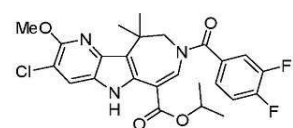
다:



[1218]



[1219]



[1220]

[1221]

CCR2/CCR5 길항제:

[1222]

FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 CCR2/CCR5 길항제의 실시형태는 세니크리비록 (CVC), 아플라비록, 비크리비록(예컨대, 5-({4-[(3S)-4-{2-메톡시-1-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸}-3-메틸피페라진-1-일]-4-메틸피페리딘-1-일}카보닐)-4,6-다이메틸피리미딘), 마라비록(예컨대, 4,4'-다이플루오로사이클로헥실아마이드) 및 코칠리오키논 A를 포함한다.

[1223]

카스파제 프로테아제 저해제:

[1224]

FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 카스파제 프로테아제 저해제의 실시형태는 엘리카산, Q-VD-Oph, DEVD-CHO, zVAD-FMK, 프랄나카산 및 M867을 포함한다.

[1225]

아세틸-CoA 카복실라제 저해제:

[1226]

FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 아세틸-CoA 카복실라제 저해제의 실시형태는 (R)-2-(1-(2-(2-메톡시페닐)-2-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)에틸)-5-메틸-6-(옥사졸-2-일)-2,4-다이옥소-1,4-다이하이드로티에노[2,3-d]피리미딘-3(2H)-일)-2-메틸프로피온산, 5-(테트라데실옥시)-2-퓨로산, 메디카 16, 및 (3R)-1'-

(9-안트라센일카보닐)[1,4'-바이피페리딘]-3-yl]-4-몰폴린일-메탄온을 포함한다.

[1227] **다이아실글리세롤 아실전이효소-1 저해제:**

[1228] FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 다이아실글리세롤 아실전이효소-1 저해제의 실시형태는 프라디가스 타트, VK5211, A 922500, 아미텡신 A 및 아미텡신 D를 포함한다.

[1229] **나트륨-담즙 공수송체 저해제:**

[1230] FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 나트륨-담즙 공수송체 저해제의 실시형태는 볼릭시바트, LJN 452, GSK2330672, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 및 SC-635를 포함한다.

[1231] **TLR-4 길항제:**

[1232] FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 TLR-4 길항제의 실시형태는 JKB-121, 아미트립틸린, 이미프라민, 날록손, LPS-RS, 사이클로벤즈프린, 미안세린, 날트렉손, 프로펜토피린, 케토티펜, 이부딜라스트, (+)-날트렉손, 타벤트라돌 및 에리토란을 포함한다.

[1233] **PPAR 알파/델타 작용제:**

[1234] FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 PPAR 알파/델타 작용제의 실시형태는 GFT505, 클로피브레이트, 겐 피브로질, 시프로피브레이트, 베자피브레이트 및 페노피브레이트, GW501516, 알레글리트자르, 무라글리타자르, 테사글리타자르 및 사로글리타자르를 포함한다.

[1235] **DPP-IV 저해제:**

[1236] 본 명세서에서는 FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 DPP-IV 저해제가 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, DPP-IV 저해제는 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테벨리글립틴, 트렐라글립틴, 두토글립틴 및 오마리글립틴으로부터 선택된다.

[1237] **SGLT2 저해제:**

[1238] 본 명세서에서는 FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 SGLT2저해제가 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, SGLT2 저해제는 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 세르글리플로진 에타보네이트, 레모글리플로진 에타보네이트 및 에르투글리플로진으로부터 선택된다.

[1239] **ASK1 저해제:**

[1240] 본 명세서에서는 FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 ASK1 저해제가 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, ASK1 저해제는 GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(N-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드) 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-N-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된다.

[1241] 몇몇 실시형태에 있어서, ASK1 저해제는 하기 공보 중 어느 하나에 개시된 화합물로부터 선택된다: WO2008/016131; EP2058309, US2010/0029619, WO2016/49069, US2011/0009410, US2013/0197037, US2013/0197037, US2014/0179663 및 US2014/0018370; 이들의 각각은 그들의 전문이 참고로 인용된다.

[1242] **GLP-1 작용제:**

[1243] 본 명세서에서는 FXR 저해제인 제1 제제와 병용하여 사용되는 GLP-1 작용제가 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, GLP-1 작용제는 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 타스포글루타이드 및 세마글루타이드로부터 선택된다.

[1244] **본 명세서에 개시된 화합물의 추가의 형태**

[1245] 이성질체

[1246] 또한, 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 기하 이성질체로서 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 1개 이상의 이중 결합을 갖는다. 본 명세서에 제시된 화합물은 시스, 트랜

스, syn, 안티(anti), 반대쪽(entgegen)(*E*) 및 같은쪽(zusammen)(*Z*) 이성질체뿐만 아니라, 이들의 대응하는 혼합물을 모두 포함한다. 몇몇 상황에서, 화합물은 호변이체로서 존재한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 본 명세서에 기재된 화학식 내에 모든 가능한 호변이성질체를 포함한다.

[1247] 몇몇 상황에서, 본 명세서에 제시된 화합물은 하나 이상의 카이럴 중심을 보유하고, 각각의 중심은 R 형태 또는 S 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 3개의 카이럴 중심을 보유하고, 각각의 중심은 R 형태 또는 S 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 4개의 카이럴 중심을 보유하고, 각각의 중심은 R 형태 또는 S 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라, 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본 명세서에서 제공된 화합물 및 방법의 추가의 실시형태에 있어서, 단일의 제조 단계, 조합 또는 상호전환을 초래하는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물이 본 명세서에 기재된 응용에 유용하다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 한쌍의 부분입체이성질체 화합물을 형성하도록 광학적으로 활성인 분할제와 화합물의 라세미 혼합물을 반응시키고, 부분입체이성질체를 분리시키고, 광학적으로 순수한 거울상이성질체를 회수함으로써 그들의 개별적인 입체이성질체로서 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 분리 가능한 착물이 바람직하다(예컨대, 결정성 부분입체이성질체 염). 몇몇 실시형태에 있어서, 부분입체이성질체는 명백한 물성(예컨대, 융점, 비점, 용해도, 반응성 등)을 지니고 이들의 부동성을 이용해서 분리된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 부분입체이성질체는 카이럴 크로마토그래피에 의해, 또는 바람직하게는, 용해도차에 기초한 분리/분할 수법에 의해 분리된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이어서 광학적으로 순수한 거울상이성질체가 라세미화를 초래하지 않는 임의의 실제적인 수단에 의해 분할제와 함께 회수된다.

[1248] 표지된 화합물

[1249] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이의 동위원소-표지된 형태로 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 동위원소-표지된 화합물을 약제학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 따라서, 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물은 본 명세서에서 인용된 것과 동일하지만, 1개 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된, 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 혼입되는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소의 동위원소, 예컨대, 각각 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다. 상기 동위원소 및/또는 다른 원자의 다른 동위원소를 함유하는 본 명세서에 기재된 화합물, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 용매화물, 수화물 또는 유도체는 본 발명의 범위 내이다. 소정의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 과 같은 방사성 동위원소가 혼입된 것은, 약물 및/또는 기질 조직 분배 검정에서 유용하다. 삼중수소화된, 즉, ^3H 및 탄소-14, 즉, ^{14}C 동위원소는 이들의 제조 용이성 및 검출 가능성에 대해서 특히 바람직하다. 또한, 무거운 동위원소, 예컨대, 중수소, 즉, ^2H 에 의한 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 저감된 용량 요건에 기인하는 소정의 치료적 이점을 생성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 동위원소 표지된 화합물, 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 용매화물, 수화물 또는 이들의 유도체가 임의의 적합한 방법에 의해 제조된다.

[1250] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 발색단 또는 형광 모이어티, 생물발광 표지 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 기타 수단에 의해 표지된다.

[1251] 약제학적으로 허용 가능한 염

[1252] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 방법은 이러한 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[1253] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 산성 또는 염기성 기를 지니고 따라서 임의의 수의 무기 또는 유기 염기 및 무기 및 유기산과 반응하여, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이들 염은 본 발명의 화합물의 최종 단위 및 정제 동안 인시추로 또는 적합한 산 또는 염기와 유리 형태의 정제된 화합물을 개별적으로 반응시키고 이와 같이 해서 형성된 염을 단리시킴으로써 제조된다.

[1254] 용매화물

[1255] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 용매화물로서 존재한다. 본 발명은 이러한 용매화물을 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 용매화물을 약제학적 조성물로서 투여함으로써 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[1256] 용매화물은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하고, 몇몇 실시형태에서는, 약제학적으로 허용 가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등과의 결정화의 과정 동안 형성된다. 용매가 물일 때 수화물이 형성되고, 또는 용매가 알코올일 때 알코올레이트가 형성된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 용매화물은 본 명세서에 기재된 공정 동안에 형성되거나 편리하게 제조된다. 단지 예로서, 본 명세서에 기재된 화합물의 수화물은 다이옥산, 테트라하이드로퓨란 또는 메탄올을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 유기 용매를 사용해서, 수성/유기 용매 혼합물로부터 재결정화에 의해 편리하게 제조된다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로 존재한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 본 명세서에서 제공된 화합물 및 방법의 목적을 위하여 비용매화된 형태와 등가인 것으로 간주된다.

[1257] 병용 치료

[1258] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물들은, FXR 조절 및 DPP-IV 저해로부터의 이익을 얻을, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위하여 병용하여 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물들은, FXR 조절 및 SGLT2 저해로부터의 이익을 얻을, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위하여 병용하여 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물들은, FXR 조절 및 ASK1 저해로부터의 이익을 얻을, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위하여 병용하여 사용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 화합물들은, FXR 조절 및 GLP-1 조절로부터의 이익을 얻을, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위하여 병용하여 사용된다.

[1259] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) CCR2/CCR5 길항제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1260] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1261] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) DPP-IV 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1262] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카스파제 프로테아제 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1263] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1264] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 아세틸-CoA 카복실라제 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1265] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 다이아실글리세롤 아실전이효소-1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1266] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 세니크리비록(CVC), 아플라비록, 비크리비록(예컨대, 5-({4-[(3S)-4-{2-메톡시-1-[4-(트라이플루오로메틸)페닐]에틸}-3-메틸피페라진-1-일]-4-메틸피페리딘-1-일}카보닐)-4,6-다이메틸피리미딘), 마라비록(예컨대, 4,4'-다이플루오로사이클로헥실아마이드) 및 코칠리오퀴논 A로 이루어진 군

으로부터 선택된 CCR2/CCR5 길항제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1267] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GLP-1 작용제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1268] 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는, DPP-IV 저해제 및 SGLT2 저해제인 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는, DPP-IV 저해제 및 ASK1 저해제인 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는, DPP-IV 저해제 및 GLP-1 작용제인 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는, SGLT2 저해제 및 ASK1 저해제인 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는, SGLT2 저해제 및 GLP-1 작용제인 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서 제2 제제는, ASK1 저해제 및 GLP-1 작용제인 FXR 조절제인 제1 제제와 공동-투여된다.

[1269] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 DPP-IV 저해의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관 질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 DPP-IV 저해의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 FXR 조절제와 접촉시키는 것을 포함하는 FXR 활성도를 조절하고, 그리고 (b) DPP-IV 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 DPP-IV 저해제와 접촉시키는 것을 포함하는 DPP-IV 활성도를 저해하는 방법이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 화합물은 FXR 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 부분 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 길항제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 조절 및 (b) DPP-IV 저해로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관 질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다.

[1270] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 SGLT2 저해의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관 질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 SGLT2 저해의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 FXR 조절제와 접촉시키는 것을 포함하는 FXR 활성도를 조절하고, 그리고 (b) SGLT2 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 SGLT2 저해제와 접촉시키는 것을 포함하는 SGLT2 활성도를 저해하는 방법이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 화합물은 FXR 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 부분 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 길항제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 조절 및 (b) SGLT2 저해로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다.

[1271] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 ASK1 저해의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신

장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 ASK1 저해의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 FXR 조절제와 접촉시키는 것을 포함하는 FXR 활성도를 조절하고, 그리고 (b) ASK1 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 ASK1 저해제와 접촉시키는 것을 포함하는 ASK1 활성도를 저해하는 방법이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 화합물은 FXR 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 부분 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 길항제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 조절 및 (b) ASK1 저해로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다.

[1272] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 GLP-1 작용기전의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절과 GLP-1 작용기전의 병용으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하되, 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 FXR 조절제와 접촉시키는 것을 포함하는 FXR 활성도를 조절하고, 그리고 (b) GLP-1 또는 이의 부분을 본 명세서에 개시된 GLP-1 저해제와 접촉시키는 것을 포함하는 GLP-1 활성도를 저해하는 방법이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 화합물은 FXR 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 부분 작용제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 FXR 길항제이다. 몇몇 실시형태에 있어서, (a) FXR 조절 및 (b) GLP-1 작용기전으로부터의 이익을 얻을 포유동물에서의 질환, 장애 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH), 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 이상지질혈증, 지방이상증, 죽상동맥경화증, 죽상동맥경화성 질환, 죽상동맥경화성 질환 사건, 죽상경화성 심혈관질환, X 증후군, 진성 당뇨병, 제II형 당뇨병, 인슐린 불감증, 고혈당증, 담즙정체증, 비만, 당뇨병성 신장병 및 신장 증후군으로부터 선택된다.

[1273] DPP-IV 저해제와의 병용:

[1274] 본 명세서에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 트렐라글립틴, 두토글립틴 및 오마리글립틴으로부터 선택된 DPP-IV 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1275] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 시타글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴, 제미글립틴, 아나글립틴, 테넬리글립틴, 트렐라글립틴, 두토글립틴 또는 오마리글립틴으로부터 선택된 DPP-IV 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 시타글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 삭사글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 리나글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 알로글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 빌다글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는

(XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 삭사글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 리나글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 알로글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 빌다글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 제미글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 아나글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 테벨리글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 트렐라글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 두토글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 오마리글립틴인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1287] SGLT2 저해제와의 병용:

[1288] 본 명세서에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리폴로진, 엠파글리폴로진, 다파글리폴로진, 이프라글리폴로진, 토포글리폴로진, 세르글리폴로진 에타보네이트, 레모글리폴로진 에타보네이트 또는 에르투글리폴로진으로부터 선택된 SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1289] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 세르글리플로진 에타보네이트, 레모글리플로진 에타보네이트 또는 에르투글리플로진으로부터 선택된 SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 다파글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 이프라글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 토포글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 세르글리플로진 에타보네이트인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 레모글리플로진 에타보네이트인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 에르투글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1290] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료

르투글리플로진으로부터 선택된 SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엠파글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 다파글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 이프라글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 토포글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 세르글리플로진 에타보네이트인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 레모글리플로진 에타보네이트인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 에르투글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1300] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, 세르글리플로진 에타보네이트, 레모글리플로진 에타보네이트 또는 에르투글리플로진으로부터 선택된 SGLT2 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 카나글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엠파글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 다파글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 이프라글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 토포글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 세르글리플로진 에타보네이트인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 레모글리플로진 에타보네이트인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 에르투글리플로진인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1301] ASK1 저해제와의 병용:

[1302] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복사아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터

선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1303] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르팁)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르팁인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1304] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (II)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르팁)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (II)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르팁인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (II)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (II)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (II)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (II)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1305] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르팁)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르팁인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (III)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1306] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IV)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IV)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르티프인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IV)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IV)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IV)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IV)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1307] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (V)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (V)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르티프인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (V)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (V)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (V)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (V)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1308] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (VI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-

N-[6-(1*H*-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제 2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르티핀 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (VI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1309] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (VII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티핀)(5-(4-사이클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)-2-플루오로-*N*-(6-(4-아이소프로필-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2*H*-나프토[1,2,3-*de*]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-*N*-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1*H*-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제 2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르티핀 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1310] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (VIII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티핀)(5-(4-사이클로프로필-1*H*-이미다졸-1-일)-2-플루오로-*N*-(6-(4-아이소프로필-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2*H*-나프토[1,2,3-*de*]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-*N*-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-*a*]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1*H*-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-*a*]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제 2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VIII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르티핀 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VIII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VIII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VIII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (VIII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1311] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효

량의, (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르팁)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르팁인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1312] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르팁)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르팁인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1313] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르팁)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-[(3-메틸벤조일)아미노]페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(*N*-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-*N*-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르팁인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

으로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XI)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1314] 몇몇 실시형태에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) GS-4997(셀론세르티프)(5-(4-사이클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로-N-(6-(4-아이소프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸벤즈아마이드), NQDI-1(에틸 2,7-다이옥소-3,7-다이하이드로-2H-나프토[1,2,3-de]퀴놀린-1-카복실레이트), ML365(2-메톡시-N-[3-((3-메틸벤조일)아미노)페닐]벤즈아마이드), MSC 2032964A(N-[5-(사이클로프로필아미노)-7-(트라이플루오로메틸)[1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘-2-일]-3-피리딘카복시아마이드), 및 TC ASK 10(4-(1,1-다이메틸에틸)-N-[6-(1H-이미다졸-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]벤즈아마이드 이염산염)으로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 셀론세르티프인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) NQDI-1인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) ML365인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) MSC 2032964A인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의 (a) 화학식 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) TC ASK 10인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1315] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 이하의 공보: WO2008/016131; EP2058309, US2010/0029619, WO2016/49069, US2011/0009410, US2013/0197037, US2013/0197037, US2014/0179663 및 US2014/0018370 중 어느 하나에 개시된 화합물로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1316] 본 명세서에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) 또는 (XII)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 이하의 공보: WO2008/016131; EP2058309, US2010/0029619, WO2016/49069, US2011/0009410, US2013/0197037, US2013/0197037, US2014/0179663 및 US2014/0018370 중 어느 하나에 개시된 화합물로부터 선택된 ASK1 저해제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1317] GLP-1 작용제와의 병용:

[1318] 본 명세서에서는, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 개시되며, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 타스포글루타이드 및 세마글루타이드로부터 선택된 GLP-1 작용제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1319] 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 타스포글루타이드, 및 세마글루타이드로부터 선택된 GLP-1 작용제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엑세나타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 리라글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 릭시세나타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (I)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 알비글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇

치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 알비글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 둘라글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 타스포글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (IX)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 세마글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1328] 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엑세나타이드, 리라글루타이드, 릭시세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드, 타스포글루타이드, 및 세마글루타이드로부터 선택된 GLP-1 작용제인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 엑세나타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 리라글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 릭시세나타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 알비글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 둘라글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 타스포글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시형태에서는 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하는 방법이되, 해당 방법은 치료적 유효량의, (a) 화학식 (X)의 FXR 조절제인 제1 제제; 및 (b) 세마글루타이드인 제2 제제를 개체에게 공동-투여하는 단계를 포함한다.

[1329] **약제학적 조성물 및 투여 방법**

[1330] 본 명세서에 기재된 바와 같은 FXR 조절제의 투여는, 단독의 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합된, 치료적 유효량의 FXR 조절제를 포함하는 임의의 약리학적 형태일 수 있다.

[1331] 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 활성 화합물의 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물에 대한 적합한 부형제에 관한 추가적인 상세내용은 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)](본 명세서에 이러한 개시내용에 대해 참고로 인용됨)에서 찾을 수 있다.

[1332] 본 명세서에 사용된 바와 같은 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3과 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 약제학적 조성물은 유기체에 대한 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본 명세서에 제공된 치료 방법 또는 용도의 실행 시, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물은 치료될 질환, 장애 또는 병태를 가진 포유류에게 약제학적 조성물로 투여된다. 몇몇 실시형태에서, 포유류는 인간이다. 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대 건강, 사용된 화합물의 효력 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있다. 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 단독으로 또는 (병용 요법에서처럼) 혼합물의 성분으로서 1종 이상의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다.

- [1333] 본 명세서에 기재된 약제학적 제제는 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 다수의 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 더구나, 본 명세서에 기재된 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 포함하는, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 수성 경구 분산제, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁제, 에어로졸, 조절 방출 제형, 패스트 멜트 제형(fast melt formulation), 발포성 제형, 동결건조 제형, 정제, 분말, 환제, 드라제, 캡슐, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 박동성 방출 제형, 멀티미립자 제형, 및 혼합 즉시 방출 및 조절 방출 제형을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 적합한 투약 형태로 제형화될 수 있다.
- [1334] 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은, 통상의 방식으로, 예컨대, 오직 예로서, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 드라제 제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 압축 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [1335] 용량 투여는 사용된 투약 제형 및 투여 경로의 약동학적 매개변수에 따라 반복될 수 있다.
- [1336] 투여의 용이성 및 투약량의 균일성을 위해 용량 단위 형태로 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 용량 단위 형태는 치료되는 포유류 대상체에 대한 통합 투약량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하고; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 연관되어 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 분량을 함유한다. 용량 단위 형태에 대한 사양은 (a) 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 독특한 특징 및 달성하고자 하는 특정한 치료 효과 및 (b) 개체에서의 민감성의 치료를 위해 이러한 활성 화합물의 배합의 분야에서의 고유한 제한에 의해 기술되고 이에 따라 직접적으로 달라진다. 당업자가, 예를 들어, 점유될 신체 공간의 용적 또는 환자의 근사 체중 또는 신체 표면적에 따라 특정한 용량을 용이하게 계산할 수 있다. 용량은 선택된 특정한 투여 경로에 따라 또한 결정될 것이다. 치료에 적절한 투약량의 결정에 필요한 계산의 추가의 개선은 당업자에 의해 관례적으로 수행된다. 표적 세포의 검정 제제에서 본 명세서에 개시된 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 활성의 건지에서 당해 분야의 당업자가 과도한 실험 없이 이러한 계산을 할 수 있다. 정확한 투약량은 표준 용량-반응 연구와 연결되어 결정된다. 실제로 투여된 조성물의 양은 치료될 병태 또는 병태들, 투여될 조성물의 선택, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도, 및 선택된 투여 경로를 포함하는 관련 상황의 건지에서 의사에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다.
- [1337] 본 명세서에서는, 소정의 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하기 위한 조성물이 개시되는데, 해당 조성물은 FXR 조절제인 제1 제제; 및 CC2/CCR5 길항제, ASK1 저해제, DPP-IV 저해제, 카스파제 프로테아제 저해제, SGLT2 저해제, 아세틸-CoA 카복실라제 저해제, 나트륨-담즙산 공동수송체-저해제, TLR-4 길항제, PPAR 알파/델타 작용제, GLP-1 작용제, 또는 이들의 조합물인 적어도 1종의 제2 제제를 포함한다. 본 명세서에서는, 소정의 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하기 위한 조성물이 개시되는데, 해당 조성물은 FXR 조절제인 제1 제제 및 DPP-IV 저해제인 제2 제제를 포함한다. 본 명세서에서는, 소정의 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하기 위한 조성물이 개시되는데, 해당 조성물은 FXR 조절제인 제1 제제 및 SGLT2 저해제인 제2 제제를 포함한다. 본 명세서에서는, 소정의 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하기 위한 조성물이 개시되는데, 해당 조성물은 FXR 조절제인 제1 제제 및 ASK1 저해제인 제2 제제를 포함한다. 본 명세서에서는, 소정의 실시형태에 있어서, 치료를 필요로 하는 개체에서 대사 장애를 치료하기 위한 조성물이 개시되는데, 해당 GLP-1 저해제인 제2 제제를 포함한다.
- [1338] FXR 조절제인 제1 제제 및 DPP-IV 저해제, SGLT2 저해제, ASK1 저해제, GLP-1 작용제 또는 이들의 조합물인 적어도 1종의 제2 제제의 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 활성 화합물의 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 요약은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twentyssecond Ed (Pharmaceutical Press, 2012); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 발견된다.
- [1339] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제인 제1 제제 및 DPP-IV 저해제인 제2 제제는 질환의 속성, 환자의 상태 및 사용된 화합물의 실제 선택에 따라서 공동으로(동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜로) 투여된다.

[1340] 투약 방법 및 치료 섭생

- [1341] 소정의 실시형태에 있어서, 치료 프로토콜 동안 각 치료제의 투여 순서 및 투여의 반복 횟수의 결정은 치료 중인 질환의 평가 및 환자의 상태에 기초한다.
- [1342] 본 명세서에 기재된 화합물은 FXR의 조절, 또는, 적어도 부분적으로, FXR의 조절로부터 이익을 얻을, 질환 또는 병태의 치료를 위한 약제의 제조에서 사용될 수 있다. 또한, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 기재된 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 상기 대상체에 대한 치료적 유효량의 적어도 1종의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 수화물을 함유하는 약제학적 조성물의 투여를 포함한다.
- [1343] 본 명세서에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여될 수 있다. 치료 분야에서, 이 조성물은 질환 또는 병태의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [1344] 예방 분야에서, 본 명세서에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정한 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 그렇지 않으면 이의 위험에 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"인 것으로 정의된다. 이 용도에서, 정확한 양은 또한 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 환자에서 사용될 때, 이 용도에 대한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 과정, 이전의 치료, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 것이다. 소정의 실시형태에 있어서, FXR 조절제인 제1 제제와 제2 제제는 동일 조성물의 일부이다(고정된 조합). 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제는 상이한 조성물로서 투여된다(비-고정된 조합). 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제는 제2 제제 전에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, DPP-IV 저해제는 FXR 조절제 전에 투여된다. 본 발명의 화합물 및 조성물이 치료에 유용한 장애의 다수가 만성 장애이므로, 일 실시형태에 있어서, 병용 요법은, 예컨대, 특정 약물과 연관된 독성을 최소화시키기 위하여 FXR 조절제와 제2 제제 투여 사이에 교번 투여를 포함한다. 각 약물 또는 치료제의 투여의 지속기간은 1일, 1주, 1개월, 3개월, 6개월 또는 1년일 수 있다.
- [1345] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제의 초기 투여는, 예를 들어, 정맥내 주사, 볼투스 주사(bolus injection), 5분 내지 약 5시간에 걸친 주입, 환제, 캡슐, 경피 패취, 협측 전달 등 또는 이들의 조합과 같은 실제적인 임의의 경로를 통하는 것이다.
- [1346] FXR 조절제와 제2 제제는 장애의 개시가 검출되거나 의심된 후에 실행 가능하자마자, 그리고 질환의 치료에 필요한 시간 길이 동안, 예컨대, 약 1개월 내지 약 3개월 또는 개체의 일생 전체에 걸쳐서 연속해서 투여되어야 한다. 치료 길이는 각 대상체마다 다를 수 있고, 그 길이는 공지된 기준을 이용해서 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제는 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 또는 약 1개월 내지 약 3년 동안 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제는 개체의 일생 전체에 걸쳐서 투여된다.
- [1347] 치료적 유효량은 장애의 중증도 및 과정, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 그리고 치료 중인 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다. 예방적 유효량은 환자의 건강 상태, 체중, 질환의 중증도 및 과정, 이전의 요법, 약물에 대한 반응, 및 치료 중인 의사의 판단에 따라 좌우될 것이다.
- [1348] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제는 정기적으로 예컨대, 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 2일마다 또는 3일마다 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제는 간헐적으로, 예컨대, 1일 2회 후에 1일 1회 이어서 1일 3회; 또는 매주 중 처음 2일; 또는 1주 중 첫날, 둘째날 및 셋째날에 환자에게 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 간헐적 투약은 규칙적인 투약과 같은 정도로 유효하다. 추가의 또는 대안적인 실시형태에 있어서, FXR 조절제와 제2 제제는 환자가 특정 증상, 예컨대, 통증의 개시 또는 발열 또는 염증의 개시 또는 피부 장애의 개시를 나타낼 경우에만 투여된다. 각 화합물의 투약 스케줄은 다른 화합물에 좌우될 수 있거나 또는 다른 화합물과는 독립적일 수 있다.
- [1349] 환자의 상태가 개선되지 않는 경우에, 의사의 재량에 따라서, 화합물의 투여는, 환자의 장애의 증상을 완화시키거나 또는 다르게는 통제 또는 제어하기 위하여, 만성적으로, 즉, 환자의 일상의 지속기간 전체를 비롯하여 연장된 시간 기간 동안 투여될 수 있다.
- [1350] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 판단에 따라 화합물의 투여는 계속해서 제공될 수 있고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 소정의 시간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소하거나 일시적으로 중단될 수 있다. 휴

약기의 길이는 2일 내지 1년, 예컨대 오직 예로서, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일, 또는 365일로 변할 수 있다. 휴약기 동안 용량 저감은, 단지 예로서, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 또는 100%를 포함하는 10% 내지 100%일 수 있다.

[1351] 일단 환자의 병태의 개선이 발생하면, 유지 요법이 필요한 경우 부여된다. 후속하여, FXR 조절제 및 제2 제제의 투여의 투약량 또는 빈도, 또는 둘 다는, 증상의 함수로서, 개체의 개선된 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 개체는 임의의 증상 재발 시 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 한다.

[1352] FXR 조절제 및 제2 제제의 양은 특정한 화합물, 장애 및 이의 중증도, 치료를 요하는 대상체 또는 숙주의 동일성(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 변할 것이고, 예컨대, 투여 중인 특정한 제제, 투여 경로, 치료 중인 대상체 또는 숙주를 포함하는 사례를 둘러싼 특정한 상황에 따라 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일당 0.02 내지 5000mg의 범위일 것이다.

[1353] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 유효량은 약 1mg 내지 약 1500mg, 약 1mg 내지 약 1400mg, 약 1mg 내지 약 1300mg, 약 1mg 내지 약 1200mg, 약 1mg 내지 약 1100mg, 약 1mg 내지 약 1000mg, 1mg 내지 약 900mg, 약 1mg 내지 약 800mg, 약 1mg 내지 약 700mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 유효량은 약 1mg 내지 약 600mg, 약 1mg 내지 약 500mg, 약 1mg 내지 약 400mg, 약 1mg 내지 약 300mg, 약 1mg 내지 약 200mg, 약 1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 90mg, 약 1mg 내지 약 80mg, 약 1mg 내지 약 70mg, 약 1mg 내지 약 60mg, 약 1mg 내지 약 50mg, 약 1mg 내지 약 40mg, 약 1mg 내지 약 30mg, 약 1mg 내지 약 20mg, 약 1mg 내지 약 10mg 또는 약 1mg 내지 약 5mg이다.

[1354] 몇몇 실시형태에 있어서, FXR 조절제의 유효량은 약 10mg 내지 약 1500mg, 약 20mg 내지 약 1500mg, 약 30mg 내지 약 1500mg, 약 40mg 내지 약 1500mg, 약 50mg 내지 약 1500mg, 약 60mg 내지 약 1500mg, 약 70mg 내지 약 1500mg, 약 80mg 내지 약 1500mg, 약 90mg 내지 약 1500mg, 약 100mg 내지 약 1500mg, 약 200mg 내지 약 1500mg, 약 300mg 내지 약 1500mg, 약 400mg 내지 약 1500mg, 약 500mg 내지 약 1500mg, 약 600mg 내지 약 1500mg, 약 700mg 내지 약 1500mg, 약 800mg 내지 약 1500mg, 약 900mg 내지 약 1500mg, 약 1000mg 내지 약 1500mg, 약 1100mg 내지 약 1500mg, 약 1200mg 내지 약 1500mg, 약 1300mg 내지 약 1500mg 또는 약 1400mg 내지 약 1500mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) 또는 (XII)의 FXR 조절제의 유효량은 약 10mg 내지 약 450mg, 약 10mg 내지 약 50mg, 약 50mg 내지 약 100mg, 약 100mg 내지 약 200mg, 약 200mg 내지 약 300mg 또는 약 300mg 내지 약 450mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) 또는 (XII)의 FXR 조절제의 유효량은 약 1mg 내지 약 100mg, 약 1mg 내지 약 5mg, 약 5mg 내지 약 10mg, 약 10mg 내지 약 25mg, 약 25mg 내지 약 50mg, 약 50mg 내지 약 75mg 또는 약 75mg 내지 약 100mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) 또는 (XII)의 FXR 조절제의 유효량은 약 10mg 내지 약 250mg, 약 10mg 내지 약 50mg, 약 50mg 내지 약 100mg, 약 100mg 내지 약 150mg, 약 150mg 내지 약 200mg 또는 약 200mg 내지 약 250mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI) 또는 (XII)의 FXR 조절제의 유효량은 약 500mg 내지 약 1500mg, 약 500mg 내지 약 600mg, 약 600mg 내지 약 700mg, 약 700mg 내지 약 800mg, 약 800mg 내지 약 900mg, 약 900mg 내지 약 1000mg, 약 1000mg 내지 약 1200mg 또는 약 1200mg 내지 약 1500mg이다.

[1355] 몇몇 실시형태에 있어서, DPP-IV 저해제의 유효량은 약 1mg 내지 약 1000mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 유효량의 DPP-IV 저해제는 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg, 약 3.5mg, 약 4mg, 약 4.5mg, 약 5mg, 약 5.5mg, 약 6mg, 약 6.5mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 8.5mg, 약 9mg, 약 9.5mg, 약 10mg, 약 10.5mg, 약 11mg, 약 11.5mg, 약 12mg, 약 12.5mg, 약 13mg, 약 13.5mg, 약 14mg, 약 14.5mg, 약 15mg, 약 15.5mg, 약 16mg, 약 16.5mg, 약 17mg, 약 17.5mg, 약 18mg, 약 18.5mg, 약 19mg, 약 19.5mg, 약 20mg, 약 20.5mg, 약 21mg, 약 21.5mg, 약 22mg, 약 22.5mg, 약 23mg, 약 23.5mg, 약 24mg, 약 24.5mg, 약 25mg, 약 25.5mg, 약 26mg, 약 26.5mg, 약 27mg, 약 27.5mg, 약 28mg, 약 28.5mg, 약 29mg, 약 29.5mg, 약 30mg, 약 30.5mg, 약 31mg, 약 31.5mg, 약 32mg, 약 32.5mg, 약 33mg, 약 33.5mg, 약 34mg, 약 34.5mg, 약 35mg, 약 35.5mg, 약 36mg, 약 36.5mg, 약 37mg, 약 37.5mg, 약 38mg, 약 38.5mg, 약 39mg, 약 39.5mg, 약 40mg, 약 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 약 51mg, 약 52mg, 약 53mg, 약 54mg, 약 55mg, 약 56mg, 약 57mg, 약 58mg, 약 59mg, 약 60mg, 약 61mg, 약 62mg, 약 63mg, 약 64mg, 약 65mg, 약 66mg, 약 67mg, 약 68mg, 약 69mg, 약 70mg, 약 71mg, 약 72mg, 약 73mg, 약 74mg, 약 75mg, 약 76mg, 약 77mg, 약 78mg, 약 79mg, 약 80mg, 약 81mg, 약 82mg, 약 83mg, 약 84mg, 약 85mg, 약 86mg, 약 87mg, 약

88mg, 약 89mg, 약 90mg, 약 91mg, 약 92mg, 약 93mg, 약 94mg, 약 95mg, 약 96mg, 약 97mg, 약 98mg, 약 99mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 550mg, 약 600mg, 약 650mg, 약 700mg, 약 750mg, 약 800mg, 약 850mg, 약 900mg 또는 약 950mg, 약 1000mg이다. 소정의 실시형태에 있어서, 이 프로그램에서 임의의 두 용량은 본 개시내용 내에 포함된 용량의 범위 내에 포함되는 용량의 범위를 형성하도록 조합될 수 있으며, 예컨대, 국소 조성물은 약 2mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 200mg 또는 약 100mg 내지 약 300mg을 포함한다.

[1356] 몇몇 실시형태에 있어서, SGLT2 저해제의 유효량은 약 1mg 내지 약 1000mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, SGLT2 저해제의 유효량은 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg, 약 3.5mg, 약 4mg, 약 4.5mg, 약 5mg, 약 5.5mg, 약 6mg, 약 6.5mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 8.5mg, 약 9mg, 약 9.5mg, 약 10mg, 약 10.5mg, 약 11mg, 약 11.5mg, 약 12mg, 약 12.5mg, 약 13mg, 약 13.5mg, 약 14mg, 약 14.5mg, 약 15mg, 약 15.5mg, 약 16mg, 약 16.5mg, 약 17mg, 약 17.5mg, 약 18mg, 약 18.5mg, 약 19mg, 약 19.5mg, 약 20mg, 약 20.5mg, 약 21mg, 약 21.5mg, 약 22mg, 약 22.5mg, 약 23mg, 약 23.5mg, 약 24mg, 약 24.5mg, 약 25mg, 약 25.5mg, 약 26mg, 약 26.5mg, 약 27mg, 약 27.5mg, 약 28mg, 약 28.5mg, 약 29mg, 약 29.5mg, 약 30mg, 약 30.5mg, 약 31mg, 약 31.5mg, 약 32mg, 약 32.5mg, 약 33mg, 약 33.5mg, 약 34mg, 약 34.5mg, 약 35mg, 약 35.5mg, 약 36mg, 약 36.5mg, 약 37mg, 약 37.5mg, 약 38mg, 약 38.5mg, 약 39mg, 약 39.5mg, 약 40mg, 약 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 약 51mg, 약 52mg, 약 53mg, 약 54mg, 약 55mg, 약 56mg, 약 57mg, 약 58mg, 약 59mg, 약 60mg, 약 61mg, 약 62mg, 약 63mg, 약 64mg, 약 65mg, 약 66mg, 약 67mg, 약 68mg, 약 69mg, 약 70mg, 약 71mg, 약 72mg, 약 73mg, 약 74mg, 약 75mg, 약 76mg, 약 77mg, 약 78mg, 약 79mg, 약 80mg, 약 81mg, 약 82mg, 약 83mg, 약 84mg, 약 85mg, 약 86mg, 약 87mg, 약 88mg, 약 89mg, 약 90mg, 약 91mg, 약 92mg, 약 93mg, 약 94mg, 약 95mg, 약 96mg, 약 97mg, 약 98mg, 약 99mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 550mg, 약 600mg, 약 650mg, 약 700mg, 약 750mg, 약 800mg, 약 850mg, 약 900mg 또는 약 950mg, 약 1000mg. 소정의 실시형태에 있어서, 이 프로그램에서 임의의 두 용량은 본 개시내용 내에 포함된 용량의 범위 내에 포함되는 용량의 범위를 형성하도록 조합될 수 있으며, 예컨대, 국소 조성물은 약 2mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 200mg 또는 약 100mg 내지 약 300mg을 포함한다.

[1357] 몇몇 실시형태에 있어서, ASK1 저해제의 유효량은 약 1mg 내지 약 1000mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, ASK1 저해제의 유효량은 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg, 약 3.5mg, 약 4mg, 약 4.5mg, 약 5mg, 약 5.5mg, 약 6mg, 약 6.5mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 8.5mg, 약 9mg, 약 9.5mg, 약 10mg, 약 10.5mg, 약 11mg, 약 11.5mg, 약 12mg, 약 12.5mg, 약 13mg, 약 13.5mg, 약 14mg, 약 14.5mg, 약 15mg, 약 15.5mg, 약 16mg, 약 16.5mg, 약 17mg, 약 17.5mg, 약 18mg, 약 18.5mg, 약 19mg, 약 19.5mg, 약 20mg, 약 20.5mg, 약 21mg, 약 21.5mg, 약 22mg, 약 22.5mg, 약 23mg, 약 23.5mg, 약 24mg, 약 24.5mg, 약 25mg, 약 25.5mg, 약 26mg, 약 26.5mg, 약 27mg, 약 27.5mg, 약 28mg, 약 28.5mg, 약 29mg, 약 29.5mg, 약 30mg, 약 30.5mg, 약 31mg, 약 31.5mg, 약 32mg, 약 32.5mg, 약 33mg, 약 33.5mg, 약 34mg, 약 34.5mg, 약 35mg, 약 35.5mg, 약 36mg, 약 36.5mg, 약 37mg, 약 37.5mg, 약 38mg, 약 38.5mg, 약 39mg, 약 39.5mg, 약 40mg, 약 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 약 51mg, 약 52mg, 약 53mg, 약 54mg, 약 55mg, 약 56mg, 약 57mg, 약 58mg, 약 59mg, 약 60mg, 약 61mg, 약 62mg, 약 63mg, 약 64mg, 약 65mg, 약 66mg, 약 67mg, 약 68mg, 약 69mg, 약 70mg, 약 71mg, 약 72mg, 약 73mg, 약 74mg, 약 75mg, 약 76mg, 약 77mg, 약 78mg, 약 79mg, 약 80mg, 약 81mg, 약 82mg, 약 83mg, 약 84mg, 약 85mg, 약 86mg, 약 87mg, 약 88mg, 약 89mg, 약 90mg, 약 91mg, 약 92mg, 약 93mg, 약 94mg, 약 95mg, 약 96mg, 약 97mg, 약 98mg, 약 99mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 550mg, 약 600mg, 약 650mg, 약 700mg, 약 750mg, 약 800mg, 약 850mg, 약 900mg 또는 약 950mg, 약 1000mg이다. 소정의 실시형태에 있어서, 이 프로그램에서 임의의 두 용량은 본 개시내용 내에 포함된 용량의 범위 내에 포함되는 용량의 범위를 형성하도록 조합될 수 있으며, 예컨대, 국소 조성물은 약 2mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 200mg 또는 약 100mg 내지 약 300mg을 포함한다.

[1358] 몇몇 실시형태에 있어서, GLP-1 작용제의 유효량은 약 1mg 내지 약 1000mg이다. 몇몇 실시형태에 있어서, GLP-1 작용제의 유효량은 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 3mg, 약 3.5mg, 약 4mg, 약 4.5mg, 약 5mg, 약 5.5mg, 약 6mg, 약 6.5mg, 약 7mg, 약 7.5mg, 약 8mg, 약 8.5mg, 약 9mg, 약 9.5mg, 약 10mg, 약 10.5mg, 약

11mg, 약 11.5mg, 약 12mg, 약 12.5mg, 약 13mg, 약 13.5mg, 약 14mg, 약 14.5mg, 약 15mg, 약 15.5mg, 약 16mg, 약 16.5mg, 약 17mg, 약 17.5mg, 약 18mg, 약 18.5mg, 약 19mg, 약 19.5mg, 약 20mg, 약 20.5mg, 약 21mg, 약 21.5mg, 약 22mg, 약 22.5mg, 약 23mg, 약 23.5mg, 약 24mg, 약 24.5mg, 약 25mg, 약 25.5mg, 약 26mg, 약 26.5mg, 약 27mg, 약 27.5mg, 약 28mg, 약 28.5mg, 약 29mg, 약 29.5mg, 약 30mg, 약 30.5mg, 약 31mg, 약 31.5mg, 약 32mg, 약 32.5mg, 약 33mg, 약 33.5mg, 약 34mg, 약 34.5mg, 약 35mg, 약 35.5mg, 약 36mg, 약 36.5mg, 약 37mg, 약 37.5mg, 약 38mg, 약 38.5mg, 약 39mg, 약 39.5mg, 약 40mg, 약 41mg, 약 42mg, 약 43mg, 약 44mg, 약 45mg, 약 46mg, 약 47mg, 약 48mg, 약 49mg, 약 50mg, 약 51mg, 약 52mg, 약 53mg, 약 54mg, 약 55mg, 약 56mg, 약 57mg, 약 58mg, 약 59mg, 약 60mg, 약 61mg, 약 62mg, 약 63mg, 약 64mg, 약 65mg, 약 66mg, 약 67mg, 약 68mg, 약 69mg, 약 70mg, 약 71mg, 약 72mg, 약 73mg, 약 74mg, 약 75mg, 약 76mg, 약 77mg, 약 78mg, 약 79mg, 약 80mg, 약 81mg, 약 82mg, 약 83mg, 약 84mg, 약 85mg, 약 86mg, 약 87mg, 약 88mg, 약 89mg, 약 90mg, 약 91mg, 약 92mg, 약 93mg, 약 94mg, 약 95mg, 약 96mg, 약 97mg, 약 98mg, 약 99mg, 약 100mg, 약 125mg, 약 150mg, 약 175mg, 약 200mg, 약 225mg, 약 250mg, 약 275mg, 약 300mg, 약 325mg, 약 350mg, 약 375mg, 약 400mg, 약 425mg, 약 450mg, 약 475mg, 약 500mg, 약 550mg, 약 600mg, 약 650mg, 약 700mg, 약 750mg, 약 800mg, 약 850mg, 약 900mg 또는 약 950mg, 약 1000mg이다. 소정의 실시형태에 있어서, 이 프로그램에서 임의의 두 용량은 본 개시내용 내에 포함된 용량의 범위 내에 포함되는 용량의 범위를 형성하도록 조합될 수 있으며, 예컨대, 국소 조성물은 약 2mg 내지 약 100mg, 약 10mg 내지 약 150mg, 약 50mg 내지 약 200mg 또는 약 100mg 내지 약 300mg을 포함한다.

[1359] 전문의라면 다양한 인자에 따라서 투약 요법을 결정할 것임이 이해된다. 이들 인자는 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태를 포함한다. 이러한 양에 상응할 것인 소정의 물질의 양은 특정한 화합물, 질환 또는 병태 및 이의 중증도, 치료를 요하는 대상체 또는 숙주의 정체성(예를 들어, 체중)과 같은 인자에 따라 변할 것이지만, 그럼에도 불구하고 예를 들어 투여되는 특정한 물질, 투여 경로, 치료되는 병태, 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 사례를 둘러싼 특정한 상황에 따라 분야에서 인정된 방식으로 결정될 수 있다. 그러나, 일반적으로, 성인 인간 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일당 약 0.01mg 내지 1일당 약 5000mg, 몇몇 실시형태에서, 1일당 약 1mg 내지 1일당 약 1500mg의 범위일 것이다. 원하는 용량은 단일 용량 내에 또는 동시에(또는 짧은 기간에 걸쳐) 또는 매일 적절한 간격으로, 예를 들어 2회, 3회, 4회 이상의 준용량으로서 투여되는 분할 용량으로서 편리하게 제시될 수 있다.

[1360] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 정확한 투약량의 단일 투여에 적합한 단위 제형에 있을 수 있다. 단위 제형에서, 제제는 하나 이상의 화합물의 적절한 분량을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투약량은 제제의 별개의 분량을 함유하는 패키지의 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 바이알 또는 앰플 내의 패키징된 정제 또는 캡슐 및 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단위 용량 비재밀폐형 용기에서 패키징될 수 있다. 대안적으로, 조성물 중에 보존제를 포함하는 것이 통상적인 경우에 다중 용량 재밀폐형 용기를 사용할 수 있다. 오직 예로서, 비경구 주사에 대한 제제는 앰플(이것으로 제한되지는 않음)을 포함하는 단위 제형, 또는 첨가된 보존제를 갖는 다회 용량 용기에 제시될 수 있다.

[1361] 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 FXR 조절제 및 제2 제제와 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 FXR 조절제와 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 DPP-IV 저해제와 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 SGLT2 저해제와 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 ASK1 저해제와 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 몇몇 실시형태에서, 약제학적 조성물은 GLP-1 작용제와 다른 화학 성분, 예컨대, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다.

[1362] 약제학적 조성물은, 통상의 방식으로, 예컨대, 오직 예로서, 통상의 혼합, 용해, 과립화, 드라제 제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 압축 공정에 의해 선택적으로 제조될 수 있다.

[1363] 소정의 실시형태에 있어서, 조성물은 또한 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산과 같은 산; 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄과 같은 염기; 및 시트르산염/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄과 같은 완충제를 비롯하여 1종 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함할 수 있다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 허용 가능한 범위에서 조성물의

pH를 유지시키는데 요구되는 양으로 포함된다.

- [1364] 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 또한 조성물의 삼투질 농도를 허용 가능한 범위로 만드는데 요구되는 양으로 1종 이상의 염을 포함할 수 있다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 시트르산염, 아스코르브산염, 붕산, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산 또는 중아황산염 음이온을 가진 것들을 포함하며; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.
- [1365] 본 명세서에 기재된 약제학적 제제는 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 협측, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여된다.
- [1366] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은, 수성 경구 분산제, 액제, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁제 등, 치료될 개체에 의한 경구 섭취를 위하여, 고형 경구 투약 형태, 에어로졸, 조절 방출 제형, 패스트 멜트 제형(fast melt formulation), 발포성 제형, 동결건조 제형, 정제, 분말, 환제, 드라제, 캡슐, 지연 방출 제형, 연장 방출 제형, 박동성 방출 제형, 멀티미립자 제형, 및 혼합 즉시 방출 및 조절 방출 제형을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 적합한 투약 형태로 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 캡슐로 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 (예를 들어, IV 투여를 위하여) 용액으로 제형화된다.
- [1367] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 정확한 투약량의 단일 투여에 적합한 단위 투약 형태로 제형화된다. 단위 투약 형태에서, 제형은 하나 또는 둘 다의 화합물의 적절한 분량을 함유하는 단위 용량으로 분할된다. 단위 투약량은 제형의 별개의 분량을 함유하는 패키지의 형태일 수 있다. 비제한적인 예는 바이알 또는 앰플 내의 패키징된 정제 또는 캡슐 및 분말이다. 수성 현탁액 조성물은 단일-용량 비-재밀폐형 용기에 패키징될 수 있다. 대안적으로, 조성물 중에 보존제를 포함하는 것이 전형적인 경우에 다회-용량 재밀폐형 용기가 사용될 수 있다. 오직 예로서, 비경구 주사용의 제형은 앰플을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아닌 단위 투약 형태로, 또는 첨가된 보존제와 함께 다회 용량 용기에 제공될 수 있다.
- [1368] 본 명세서에 기재된 약제학적 고형 투약 형태는 선택적으로 본 명세서에 기재된 화합물과, 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁화제, 착향료, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 보습제, 가소제, 안정화제, 침투 증강제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 방부제, 또는 이들의 1종 이상의 조합물과 같은 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함한다.
- [1369] 또 다른 양상에 있어서, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것과 같은 표준 코팅 절차를 이용해서, 필름 코팅이 조성물 들레에 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 (예를 들어, 캡슐에 의한 투여를 위하여) 입자로 제형화되며 입자의 일부 또는 전부는 코팅된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 (예를 들어, 캡슐에 의한 투여를 위하여) 입자로 제형화되며 입자의 일부 또는 전부는 마이크로 캡슐화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 (예를 들어, 캡슐에 의한 투여를 위하여) 입자로 제형화되며 입자의 일부 또는 전부는 마이크로캡슐화되지 않고 미코팅된다.
- [1370] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 조성물은 또한 미생물 활성도를 저해시키기 위하여 1종 이상의 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 방부제는 메르펜(merfen) 및 티오메르살(thiomersal)과 같은 수은-함유 물질; 안정화된 이산화염소; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대, 염화벤잘코늄, 브로민화세틸트라이메틸암모늄 및 염화세틸피리디늄을 포함한다.
- [1371] "소포제"는 가공 동안 발포를 줄여서 수성 분산물의 응고, 완성된 필름에서의 기포를 초래할 수 있거나, 또는 일반적으로 가공처리를 저해할 수 있다. 예시적인 소포제는 규소 에멀션 또는 솔비탄 세스퀴올레이트를 포함한다.
- [1372] "항산화제"는, 예를 들어, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르브산나트륨, 아스코르브산, 메타중아황산나트륨 및 토코페롤을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 항산화제는 필요한 경우 화학적 안정성을 증대시킨다.
- [1373] 본 명세서에 기재된 제형은 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및 기타 일반적인 안정화제로부터 유익할 수 있다. 이러한 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1mM 내지 약 10mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리솔베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v. 폴리솔베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 황산텍스트린, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리설페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 마그네슘 및 아연과 같은 2차 양이온; 또는 (n) 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제

한되는 것은 아니다.

[1374] "결합제"는 응집성을 부여하며, 예컨대, 알긴산 및 이의 염; 셀룰로스 유도체, 예컨대, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스(예컨대, Methocel[®]), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스(예컨대, Kluccel[®]), 에틸셀룰로스(예컨대, Ethocel[®]), 및 미세결정성 셀룰로스(예컨대, Avicel[®]); 미세결정성 텍스트로스; 아밀로스; 마그네슘 알루미늄 실리케이트; 폴리사카라이드 산; 벤토나이트; 젤라틴; 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체; 크로스포비돈; 포비돈; 전분; 전호화 전분; 트래거캔트, 텍스트린, 당, 예컨대, 수크로스(예컨대, Dipac[®]), 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 만니톨, 솔비톨, 자일리톨(예컨대, Xylitab[®]), 및 락토스; 천연 또는 합성 검, 예컨대, 아카시아, 트래거캔트, 가티 검, 이사보골 겔겔질의 점액, 폴리비닐피롤리돈(예컨대, Polyvidone[®] CL, Kollidon[®] CL, Polypyladone[®] XL-10), 낙엽송 아라보갈락탄, Veegum[®], 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 알긴산나트륨 등을 포함한다.

[1375] "담체" 또는 "담체 재료"는 제약에서 통상적으로 임의로 사용되는 부형제를 포함하며, 본 명세서에 개시된 화합물과의 상용성 및 목적하는 투약 형태의 방출 프로파일 특성에 기초하여 선택되어야 한다. 예시적인 담체 재료는, 예컨대, 결합제, 현탁화제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다. "약제학적 상용성 담체 재료"는, 아카시아, 젤라틴, 콜로이드성 이산화규소, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 말토덱스트린, 글리세린, 구산마그네슘, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스터, 카제인산나트륨, 대두 레시틴, 타우로콜산, 포스포티딜콜린, 염화나트륨, 제3인산칼슘, 제2인산칼슘, 셀룰로스 및 셀룰로스 접합체, 당 나트륨 스테아로일 락틸레이트, 카라기난, 모노글리세라이드, 다이글리세라이드, 전호화 전분 등을 포함할 수 있지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 예컨대, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)] 참조.

[1376] "분산제," 및/또는 "점도 조절제"는 액체 매질 또는 과립화 방법 또는 배합 방법을 통해서 약물의 확산 및 균일성을 제어하는 재료를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이들 제제는 또한 코팅 또는 부식 매트릭스의 효율성을 용이하게 한다. 예시적인 확산 촉진제/분산제는, 예컨대, 친수성 중합체, 전해질, Tween[®] 60 또는 80, PEG, 폴리비닐피롤리돈(PVP; Plasdone[®]로서 상업적으로 공지됨), 및 탄수화물계 분산제, 예를 들어, 하이드록시프로필 셀룰로스(예컨대, HPC, HPC-SL, 및 HPC-L), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(예컨대, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 및 HPMC K100M), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트(HPMCAS), 비결정성 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 트라이에탄올아민, 폴리비닐 알코올(PVA), 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 에틸렌 옥사이드 및 폴알데하이드와의 4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)-페놀 중합체, 폴록사머(예컨대, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체인, Pluronic F68[®], F88[®] 및 F108[®]); 및 폴록사민(예컨대, 에틸렌다이아민에의 프로필렌 옥사이드 및 에틸렌 옥사이드의 순차적인 부가로부터 유도된 사작용성 블록 공중합체인, Poloxamine 908[®]로도 공지됨, Tetronic 908[®](뉴저지주의 파시파니에 소재한 바스프사(BASF Corporation)), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S-630), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 트래거캔트검 및 아카시아검, 구아검, 잔탄검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로스 화합물, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리예톡실화 솔비탄 모노라우레이트, 폴리예톡실화 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈, 카보머, 폴리비닐 알코올(PVA), 알지네이트, 키토산 및 이들의 조합물을 포함한다. 셀룰로스 또는 트라이에틸 셀룰로스와 같은 가소제는 또한 분산제로서도 사용될 수 있다. 리포솜 분산 및 자체-유화 분산에 특히 유용한 분산제는 다이미리스토일 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 콜린, 달걀로부터의 천연 포스파티딜 글리세롤, 콜레스테롤 및 아이소프로필

미리스테이트이다.

- [1377] 용어 "회석제"는 전달 전에 관심대상 화합물을 회석시키는데 사용되는 화학적 화합물을 지칭한다. 회석제는 또한 더욱 안정적인 환경을 제공할 수 있으므로 화합물을 안정화시키는데 사용될 수 있다. 완충된 용액에 용해된 염(또한 pH 제어 또는 유지를 제공할 수 있음)은, 당업계에서 회석제로서 사용되며, 인산염 완충 식염용액을 포함하지만 이것으로 제한되는 것은 아니다. 소정의 실시형태에 있어서, 회석제는 캡슐 충전을 위하여 균질 블렌드용의 충분한 벌크를 작성하거나 압축을 용이하게 하는 조성물의 벌크를 증가시킨다. 이러한 화합물은, 예컨대, 락토스, 전분, 만니톨, 솔비톨, 텍스트로스, 미세결정성 셀룰로스, 예컨대, Avicel[®]; 이염기성 인산칼슘, 인산이칼슘 이수화물; 제3인산칼슘, 인산칼슘; 무수 락토스, 분무-건조된 락토스; 전호화 전분, 압착성 당, 예컨대, Di-Pac[®] (Amstar); 만니톨, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 수크로스계 회석제, 제과용 당; 일염기성 황산칼슘 이수화물, 황산칼슘 이수화물; 락트산칼슘 삼수화물, 텍스트레이트; 가수분해된 시리얼 고형물, 아밀로스; 분말화된 셀룰로스, 탄산칼슘; 글리신, 카올린; 만니톨, 염화나트륨; 이노시톨, 벤토나이트 등을 포함한다.
- [1378] 용어 "붕해"는 위장관액과 접촉 시 투약 형태의 확산 및 분산 둘 다를 포함한다. "붕해제 또는 붕괴제"는 물질의 과단 또는 분해를 용이하게 한다. 붕해제의 예는, 전분, 예컨대, 천연 전분, 예컨대, 옥수수 전분 또는 감자 전분, 전호화 전분, 예컨대, National 1551 또는 Amijel[®], 또는 나트륨 전분 글리콜레이트, 예컨대, Promogel[®] 또는 Explotab[®], 셀룰로스, 예컨대, 목재 제품, 메틸결정성 셀룰로스, 예컨대, Avicel[®], Avicel[®] PH101, Avicel[®] PH102, Avicel[®] PH105, Elcema[®] P100, Emcocel[®], Vivacel[®], Ming Tia[®], 및 Solka-Floc[®], 메틸셀룰로스, 크로스카멜로스, 또는 가교결합된 셀룰로스, 예컨대, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스(Ac-Di-Sol[®]), 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 또는 가교결합된 크로스카멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대, 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교결합된 중합체, 예컨대, 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알기네이트, 예컨대, 알긴산 또는 알긴산의 염, 예컨대, 알긴산나트륨, 점토, 예컨대, Veegum[®] HV(마그네슘 알루미늄 실리케이트), 검, 예컨대, 아가, 구아, 로커스트빈, 카라야, 펙틴 또는 트래거칸트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 벤토네이트, 천연 스펀지, 계면활성제, 수지, 예컨대, 양이온-교환 수지, 감귤 펄프, 라우릴황산나트륨, 배합 전분 중의 라우릴황산나트륨 등을 포함한다.
- [1379] "약물 흡수" 또는 "흡착"은 전형적으로 약물의 투여 부위로부터 장벽을 가로질러 혈관 또는 작용 부위의 약물의 이동, 예컨대, 위장관으로부터 간문맥 또는 림프계의 약물 이동 과정을 지칭한다.
- [1380] "장용성 코팅"은 소장 또는 결장에서 약물을 용해시키고 방출하지만 위장에서는 실질적으로 그대로 유지되는 물질이다. 일반적으로, 장용성 코팅은 위장의 낮은 pH 환경에서의 방출을 방지하지만 더 높은 pH, 전형적으로 6 내지 7의 pH에서 이온화되므로, 소장 또는 결장에서 충분히 용해되어 그 안의 활성제를 방출하는 중합체 재료를 포함한다.
- [1381] "부식 촉진제"는 위장관액 중에 특정 재료의 부식을 제어하는 재료를 포함한다. 부식 촉진제는 일반적으로 당업자에게 공지되어 있다. 예시적인 부식 촉진제는, 예컨대, 친수성 중합체, 전해질, 단백질, 펩타이드 및 아미노산을 포함한다. 1종 이상의 확산 촉진제와 1종 이상의 부식 촉진제의 조합이 또한 본 발명의 조성물에서 사용될 수 있다.
- [1382] "충진제"는 락토스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 미세결정성 셀룰로스, 셀룰로스 분말, 텍스트로스, 텍스트레이트, 텍스트란, 전분, 전호화 전분, 수크로스, 자일리톨, 락티톨, 만니톨, 솔비톨, 염화나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 화합물을 포함한다.
- [1383] 본 명세서에 기재된 제형에서 유용한 "착향료" 및/또는 "감미제"는, 예컨대, 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐(alitame), 아니스(anise), 사과, 아스파탐, 마나나, 바바리안 크림(Bavarian cream), 베리, 블랙 커런트(black currant), 버터스카치, 시트르산칼슘, 캄퍼, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜릿, 시나몬, 풍선껌, 감귤, 감귤 편지, 감귤 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 쿨 체리(cool cherry), 쿨 시트러스(cool citrus), 사이클라메이트(cyclamate), 사이클라메이트, 텍스트로스, 유칼립투스, 유젠올, 프럭토스, 후루츠 편지, 생강, 글리시레티네이트(glycyrrhetinate), 글리시리자(glycyrrhiza)(감초) 시럽, 포도, 그레이프프루트, 꿀, 아이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리시리지네이트(MagnaSweet[®]), 말톨, 만니톨, 메이플, 머쉬멜로, 멘톨, 민크 크림, 혼합 베리, 네오헤스페리딘(neohesperidine) DC, 네오탐(neotame), 오렌지, 배, 복숭아, 페페민트, 페퍼민

트 크림, Prosweet[®] 분말, 라즈베리, 루트 비어(root beer), 럼(rum), 사카린, 사프롤(safrole), 솔비톨, 스피어민트, 스피어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아(stevia), 수크랄로스, 수크로스, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파탐, 아세실판 칼슘, 만니톨, 탈린, 실리톨, 수크랄로스, 솔비톨, 스위스 크림(Swiss cream), 타가토스(tagatose), 탄저린(tangerine), 타우마틴(thaumatin), 투티 프루티(tutti frutti), 바닐라, 호두, 수박, 야생 체리(wild cherry), 윈터그린(wintergreen), 자일리톨, 또는 이들 착향 성분의 임의의 조합, 예컨대, 아니스-멘톨, 체리-아니스, 시나몬-오렌지, 체리-시나몬, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트 및 이들의 혼합물을 포함한다.

[1384] "윤활제" 및 "활택제"는 재료의 접촉 또는 마찰을 예방, 저감 또는 저해하는 화합물이다. 예시적인 윤활제는, 예컨대, 스테아르산, 수산화칼슘, 텔크, 스테아릴푸마르산 나트륨, 탄화수소, 예컨대, 광유, 또는 수소화 식물성 오일, 예컨대, 수소화 대두유(Sterotex[®]), 고급 지방산 및 이들의 알칼리-금속, 알칼리 토금속염, 예컨대, 알루미늄, 칼슘, 마그네슘, 아연, 스테아르산, 스테아르산나트륨, 글리세롤, 텔크, 왁스, Stearowet[®], 붕산, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG-4000) 또는 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, Carbowax[™], 올레산나트륨, 벤조산나트륨, 베헤산 글리세릴, 폴리에틸렌 글리콜, 마그네슘 또는 라우릴황산 마그네슘 또는 나트륨, 콜로이드 실리카, 예컨대, Syloid[™], Cab-O-Sil[®], 전분, 예컨대, 옥수수 전분, 실리콘 오일, 계면활성제 등을 포함한다.

[1385] "가소제"는 미세캡슐화 재료 또는 필름 코팅을 연화시켜 이들을 덜 취성으로 만드는 화합물이다. 적합한 가소제는, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 트라이에틸 셀룰로스 및 트리아세틴을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 가소제는 또한 분산제 또는 습윤제로서 기능할 수 있다.

[1386] "가용화제"는 트리아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올레이트, 에틸 카프릴레이트, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도코세이트, 비타민 E TP GS, 다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, n-부탄올, 아이소프로필 알코올, 콜레스테롤, 담즙산, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 글리코푸롤(glycofurol), 트랜스큐톨(transcutol), 프로필렌 글리콜, 및 다이메틸 아이소소바이드 등과 같은 화합물을 포함한다.

[1387] "안정화제"는 임의의 항산화제, 완충제, 산, 방부제 등과 같은 화합물을 포함한다.

[1388] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "정상 상태"는, 투여된 약물이 양이 하나의 투약 간격 내에서 제거된 약물의 양과 동일하여 안정한 또는 일정한 혈장 약물 노출을 초래하는 경우이다.

[1389] "현탁화제"는 폴리비닐피롤리돈, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 또는 폴리비닐피롤리돈 K30, 비닐 피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체(S630), 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, 폴리에틸렌 글리콜은 약 300 내지 약 6000, 또는 약 3350 내지 약 4000, 또는 약 7000 내지 약 5400의 분자량을 가질 수 있음), 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 폴리솔베이트-80, 하이드록시에틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 검, 예컨대, 트래거캔트검 및 아카시아검, 구아검, 잔탄검을 포함하는 잔탄, 당, 셀룰로스 화합물, 예컨대, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 폴리솔베이트-80, 알긴산나트륨, 폴리에톡실화 솔비탄 모노라우레이트, 폴리에톡실화 솔비탄 모노라우레이트, 포비돈 등과 같은 화합물을 포함한다.

[1390] "계면활성제"는 라우릴황산나트륨, 나트륨 도코세이트, Tween 60 또는 80, 트리아세틴, 비타민 E TP GS, 솔비탄 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트, 폴리솔베이트, 폴록사머, 담즙산, 글리세릴 모노스테아레이트, 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 공중합체, 예컨대, Pluronic[®] (바스프사) 등과 같은 화합물을 포함한다. 몇몇 다른 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예컨대, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에터 및 알킬페닐 에터, 예컨대, 옥톡시놀(octoxynol) 10, 옥톡시놀 40을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 계면활성제는 물리적 안정성을 증대시키기 위하여 또는 다른 목적을 위하여 포함될 수 있다.

[1391] "점도 증강제"는, 예컨대, 메틸 셀룰로스, 잔탄검, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 스테아레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰

로스 프탈레이트, 카보머, 폴리비닐 알코올, 알기네이트, 아카시아, 키토산 및 이들의 조합을 포함한다.

- [1392] "습윤제"는 올레산, 글리세릴 모노스테아레이트, 솔비탄 모노올레에이트, 솔비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올 아민 올레에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올레에이트, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노라우레이트, 나트륨 도큐세이트, 나트륨 올레에이트, 라우릴황산나트륨, 나트륨 도큐세이트, 트리아세틴, Tween 80, 비타민 E TPGS, 암모늄염 등과 화합물을 포함한다.
- [1393] 본 명세서에 기재된 고형 투약 형태에서 사용되는 첨가제 간에 상당한 중복이 있는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 위에서 나열된 첨가제는, 본 명세서에 기재된 고형 투약 형태에 포함될 수 있는 첨가제의 유형의 제한이 아니라 단지 예시한 것으로 취해져야 한다. 이러한 첨가제의 양은 목적하는 특정 성질에 따라서 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [1394] 통상의 약리학적 기술은, 예컨대, (1) 건조 혼합, (2) 직접 압착, (3) 밀링, (4) 건식 또는 비-수성 과립화, (5) 습식 과립화, 또는 (6) 융합 방법 중 하나 또는 이들의 조합을 포함한다. 예컨대, 문헌[Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)] 참조. 기타 방법은, 예컨대, 분무 건조, 팬 코팅, 용융 과립화, 과립화, 유동상 분무 건조 또는 코팅(예컨대, 부르스터 코팅(wurster coating)), 탄젠트 코팅(tangential coating), 탑 분무, 타정, 압출 등을 포함한다.
- [1395] 압착 정제는 위에서 기재된 제형의 벌크 블렌드를 압착시킴으로써 제조된 고형 투약 형태이다. 각종 실시형태에 있어서, 구강에서 용해되도록 설계된 압착 정제는 1종 이상의 착향료를 포함할 것이다. 다른 실시형태에 있어서, 압착 정제는 최종 압착 정제를 둘러싸는 필름을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 필름 코팅은 제형으로부터, 제2 제제와 조합하여 또는 이와는 별도로 FXR 조절제의 지연된 방출을 제공할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 필름 코팅은 환자의 순응도를 돕는다(예컨대, Opadry[®] 코팅 또는 슈거 코팅). Opadry[®]를 포함하는 필름 코팅은 전형적으로 약 1 중량% 내지 약 3 중량%의 범위이다. 다른 실시형태에 있어서, 압착 정제는 1종 이상의 부형제를 포함한다.
- [1396] 캡슐은, 예를 들어, 캡슐 내에 본 명세서에 기재된 화합물의 제형의 벌크 블렌드를 배치시킴으로써 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제형(비-수성 현탁액 및 용액)은 연질 젤라틴 캡슐에 배치된다. 다른 실시형태에 있어서, 제형은 표준 젤라틴 캡슐 또는 비-젤라틴 캡슐, 예컨대, HPMC를 포함하는 캡슐에 배치된다. 다른 실시형태에 있어서, 제형은 스크링클 캡슐에 배치되며, 여기서 캡슐은 전체를 삼킬 수 있거나 또는 캡슐은 개방될 수 있고 내용물이 식사 전에 식품에 살포될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 치료 용량은 다수(예컨대, 2, 3 또는 4개)의 캡슐로 분할된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 제형의 전체 용량은 캡슐 형태로 전달된다.
- [1397] 각종 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 입자와 1종 이상의 부형제는, 건조배합되고, 경구 투여 후 약 30분 미만, 약 35분 미만, 약 40분 미만, 약 45분 미만, 약 50분 미만, 약 55분 미만, 또는 약 60분 미만 이내에 실질적으로 분해된 약제학적 조성물을 제공함으로써 위장관액 내에 제형을 방출하기에 충분한 정도를 갖는 덩어리, 예컨대, 정제로 압착된다.
- [1398] 다른 양상에 있어서, 투약 형태는 미세캡슐화 제형을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 다른 상용성 재료가 미세캡슐화 재료에 존재한다. 예시적인 재료는 pH 조절제, 부식 촉진제, 소포제, 항산화제, 착향료, 및 담체 재료, 예컨대, 결합제, 현탁화제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 및 희석제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [1399] 본 명세서에 기재된 미세캡슐화를 위하여 유용한 재료는 본 명세서에 기재된 화합물과 상용성인 재료를 포함하며, 이는 다른 비-상용성 부형제로부터 화합물을 충분히 단리시킨다. FXR 조절제 및 제2 제제 중 어느 것인가의 화합물과 상용성인 재료는 생체내에서 FXR 조절제 및 제2 제제 중 어느 것인가의 화합물의 방출을 지연시키는 것이다.
- [1400] 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 제형의 방출을 지연시키는데 유용한 예시적인 미세캡슐화 재료는, 하이드록시프로필 셀룰로스 에터(HPC), 예컨대, Klucel[®] 또는 Nisso HPC, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 에터(L-HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 에터(HPMC), 예컨대, Seppifilm-LC, Pharmacoat[®], Metolose SR, Methocel[®]-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, 및 Benecel MP843, 메틸셀룰로스 중합체, 예컨대, Methocel[®]-A, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 스테아레이트 아쿠아트(Aquat)(HF-LS, HF-LG, HF-MS) 및 Metolose[®], 에틸셀룰로스(EC) 및 이들의 혼합물, 예컨대, E461, Ethocel[®], Aqualon[®]-EC, Surelease[®], 폴리

비닐 알코올(PVA), 예컨대, Opadry AMB, 하이드록시에틸셀룰로스, 예컨대, Natrosol[®], 카복시메틸셀룰로스 및 카복시메틸셀룰로스(CMC)의 염, 예컨대, Aqualon[®]-CMC, 폴리비닐 알코올과 폴리에틸렌 글리콜 공중합체, 예컨대, Kollicoat IR[®], 모노글리세라이드(Myverol), 트라이글리세라이드(KLX), 폴리에틸렌 글리콜, 변성 식품 전분, 아크릴 중합체 및 아크릴 중합체와 셀룰로스 에터의 혼합물, 예컨대, Eudragit[®] EPO, Eudragit[®] L30D-55, Eudragit[®] FS 30D Eudragit[®] L100-55, Eudragit[®] L100, Eudragit[®] S100, Eudragit[®] RD100, Eudragit[®] E100, Eudragit[®] L12.5, Eudragit[®] S12.5, Eudragit[®] NE30D, 및 Eudragit[®] NE 40D, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 세피필름(sepifilm), 예컨대, HPMC와 스테아르산의 혼합물, 사이클로텍스트린, 및 이들 재료의 혼합물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[1401] 또 다른 실시형태에 있어서, 가스제, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, 및 PEG 800, 스테아르산, 프로필렌 글리콜, 올레산, 및 트라이아세틴이 미세캡슐화 재료에 혼합된다. 다른 실시형태에 있어서, 약제학적 조성물의 방출을 지연시키는데 유용한 미세캡슐화 재료는 미국약전(USP) 또는 국민의약품집(National Formulary: NF)으로부터 유래된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 미세캡슐화 재료는 클루셀(Klucel)이다. 또 다른 실시형태에 있어서, 미세캡슐화 재료는 메토셀(methocel)이다.

[1402] 본 명세서에 기재된 화합물의 미세캡슐화 화합물은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제형화될 수 있다. 이러한 공지된 방법은, 예컨대, 분무 건조 공정, 스피닝 디스크-용매 공정, 핫 멜트 공정, 분무 냉각 방법, 유동상, 정전식 증착, 원심 추출, 회전 현탁 분리, 액체-기체 또는 고체-기체 계면에서의 중합, 압력 압출, 또는 분무 용매 추출을 포함한다. 이들에 부가해서, 몇 가지 화학적 기술, 예컨대, 착물 코아세르베이션, 용매 증발, 중합체-중합체 불화합성, 액체 매질 중에서의 계면 중합, 인시투 중합, 액체내 건조 및 액체 매질 중의 탈용매화가 또한 사용될 수 있었다. 또한, 롤러 압착, 압출/구체화(spheronization), 코아세르베이션, 또는 나노입자 코팅과 같은 기타 방법이 또한 사용될 수 있다.

[1403] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 입자는 상기 형태 중 하나로 제형화되기 전에 미세캡슐화된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 입자의 일부 또는 대부분은 표준 코팅 절차, 예컨대, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것을 이용해서 더욱 제형화되기 전에 코팅된다.

[1404] 또 다른 실시형태에 있어서, 발포성 분말이 또한 본 개시내용에 따라서 제조된다. 발포성 염이 경구 투여를 위하여 물에 약물을 분산시키는데 사용되어 왔다. 발포성 염은 통상 중탄산나트륨, 시트르산 및/또는 타르타르산으로 구성된 건조 혼합물 중에 약제를 함유하는 과립 또는 조대한 분말이다. 본 명세서에 기재된 조성물의 염이 물에 첨가될 경우, 산과 염기가 반응하여 이산화탄소를 유리시킴으로써, "발포"를 일으킨다. 발포성 염의 예는, 예컨대, 이하의 성분을 포함한다: 중탄산나트륨, 또는 중탄산나트륨과 탄산나트륨, 시트르산 및/또는 타르타르산의 혼합물. 이산화탄소의 유리를 초래하는 임의의 산-염기 조합물은, 성분들이 약제학적 용도에 적합하고 그 결과 약 6.0 이상의 pH를 초래하는 한, 중탄산나트륨과 스트르산 및 타르타르산의 조합 대신에 사용될 수 있다.

[1405] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 고형 투약 형태는 장용 코팅된 지연 방출 경구 투약 형태로서, 즉, 위장관의 소장에 방출을 일으키도록 장용성 코팅을 사용하는 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물의 경구 투약 형태로서 제형화될 수 있다. 장용 코팅된 투약 형태는 활성 성분 및/또는 기타 조성물 구성성분(이들 자체가 코팅 또는 비코팅됨)의 과립, 분말, 펠릿, 비드 또는 입자를 함유하는 압착 또는 성형 또는 압출 정제/금형(코팅 또는 비코팅)일 수 있다. 장용 코팅된 경구 투약 형태는 또한 고형 담체 또는 조성물(이들 자체가 코팅 또는 비코팅됨)의 펠릿, 비드 또는 과립을 함유하는 캡슐(코팅 또는 비코팅)일 수 있다.

[1406] 본 명세서에 기재된 바와 같은 용어 "지연 방출"은 지연 방출 변화가 없는 경우 달성될 수 있는 것보다 더 먼 위장관에서 몇몇 일반적으로 예측 가능한 위치에서 방출이 달성될 수 있도록 하는 전달을 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 지연 방출 방법은 코팅이다. 임의의 코팅은 장용 코팅이 약 5 미만의 pH에서 용해되지 않지만 약 5 이상의 pH에서 용해되도록 하는 충분한 두께에 적용되어야 한다. pH-의존적 용해도 프로파일을 나타내는 임의의 음이온성 중합체가 하부 위장관으로의 전달을 달성하도록 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에서 장용성 코팅으로서 사용될 수 있는 것이 예상된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 중합체는 음이온성 카복실산 중합체이다. 다른 실시형태에 있어서, 중합체 및 이들의 상용성 혼합물 그리고 이들의 특성의 일부는 하기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다:

[1407] 곤충의 수지 분비물로부터 얻어진 정제된 제품인 정제된 락(purified lac)으로도 불리는 셀락(Shellac). 이 코

팅은 pH > 7인 매질에서 용해된다;

- [1408] 아크릴 중합체. 아크릴 중합체의 성능(주로 생물학적 유체에서의 용해도)은 치환 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 적합한 아크릴 중합체의 예는 메타크릴산 공중합체 및 암모늄 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 유드라지트 시리즈(Eudragit series) E, L, S, RL, RS 및 NE(로움 파마사(Rohm Pharma))는 유기 용매, 수성 분산제에 가용화된 것으로서 또는 건식 분말로서 입수 가능하다. 유드라지트 시리즈 RL, NE, 및 RS는 위장관에 불용성이지만 투과성이며 주로 결장 표적화에 사용된다. 유드라지트 시리즈 E는 위에서 용해된다. 유드라지트 시리즈 L, L-30D 및 S는 위에서 불용성이고 내장에서 용해된다;
- [1409] 셀룰로스 유도체. 적합한 셀룰로스 유도체의 예는, 에틸 셀룰로스; 셀룰로스의 부분 아세테이트 에스터와 프탈산 무수물의 반응 혼합물이다. 그 성능은 치환 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP)는 pH > 6에서 용해된다. 아쿠아테릭(Aquateric)(FMC)은 수계 시스템이고, 입자 < 1 μ m를 가진 분무 건조된 CAP 유도돌라텍스이다. 아쿠아테릭 중의 기타 성분은 플루로닉스, Tween, 및 아세틸화 모노글리세라이드를 포함할 수 있다. 기타 적합한 셀룰로스 유도체는, 셀룰로스 아세테이트 트라이멜리테이트(이스트만사(Eastman)); 메틸셀룰로스(파마코트(Pharmacoat), Methocel); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트(HPMCP); 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 숙시네이트(HPMCS); 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(예컨대, AQOAT(신에즈사))를 포함한다. 그 성능은 치환 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들어, HPMCP, 예컨대, HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F 등급이 적합하다. 그 성능은 치환 정도 및 유형에 기초하여 달라질 수 있다. 예를 들어, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트의 적합한 등급은, pH 5에서 용해되는 AS-LG(LF), pH 5.5에서 용해되는 AS-MG(MF) 및 더 높은 pH에서 용해되는 AS-HG(HF)를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 이들 중합체는 과립으로서 또는 수성 분산액을 위하여 미세 분말; 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(PVAP)로서 제공될 수 있다. PVAP는 pH > 5에서 용해되고, 수증기 및 위장액에서 훨씬 덜 침투성이다.
- [1410] 몇몇 실시형태에 있어서, 코팅은 가소제 및 당업계에 잘 알려진 착색제, 탭크, 및/또는 스테아르산마그네슘과 같은 가능한 기타 부형제를 함유할 수 있고 통상 함유한다. 적합한 가소제는 트라이에틸 시트레이트(Citroflex 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 아세틸 트라이에틸 시트레이트(Citroflex A2), Carbowax 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 다이에틸 프탈레이트, 트라이부틸 시트레이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 글리세롤, 지방산 에스터, 프로필렌 글리콜, 및 다이부틸 프탈레이트를 포함한다. 특히, 음이온성 카복실산 아크릴 중합체는 통상 10 내지 25 중량%의 가소제, 특히 다이부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트라이에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 함유할 것이다. 통상의 코팅 기술, 예컨대, 분무 또는 팬 코팅이 코팅을 도포하는데 사용된다. 코팅 두께는 위장관에서의 목적하는 국소 전달 부위에 도달할 때까지 경구 투약 형태가 그대로 유지되는 것을 보증하도록 충분해야 한다.
- [1411] 착색제, 탈점착제(detackifier), 계면활성제, 소포제, 윤활제(예컨대, 카르나우바 왁스 또는 PEG)가 코팅 재료를 가용화 또는 분산시키고 코팅 성능 및 코팅된 제품을 개선시키기 위하여 가소제 외에 코팅에 첨가될 수 있다.
- [1412] 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 본 명세서에 기재된 제형은, 맥동성 투약 형태를 사용해서 전달된다. 맥동성 투약 형태는 제어된 지연 시간 이후 또는 특정 부위에서 미리 결정된 시점에서 하나 이상의 즉각적인 방출 펄스를 제공할 수 있다. 많은 다른 유형의 제어 방출 시스템이 당업자에게 공지되어 있고 본 명세서에 기재된 제형과 함께 사용하기에 적합하다. 이러한 전달 시스템의 예는, 예컨대, 중합체-기반 시스템, 예컨대, 폴리락트산 및 폴리글리콜산, 폴리안하이드라이드 및 폴리카프로락톤; 다공성 매트릭스, 스테롤, 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스터 및 지방산, 또는 천연 지방, 예컨대, 모노-, 다이- 및 트라이글리세라이드를 포함하는 지질인 비중합체-기반 시스템; 하이드로겔 방출 시스템; 실라스틱 시스템(silastic system); 펩타이드-기반 시스템; 왁스 코팅; 생체부식성 투약 형태, 통상의 결합제를 이용한 압착 정제 등을 포함한다. 예컨대, 문헌[Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)'; 미국 특허 제4,327,725호, 제4,624,848호, 제4,968,509호, 제5,461,140호, 제5,456,923호, 제5,516,527호, 제5,622,721호, 제5,686,105호, 제5,700,410호, 제5,977,175호, 제6,465,014호 및 제6,932,983호 참조.
- [1413] 몇몇 실시형태에 있어서, 대상체에게 경구 투여하기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물의 입자 및 적어도 1종의 분산제 또는 현탁화제를 포함하는 약제학적 제형이 제공된다. 제형은 현탁제용의 분말 및/또는 과립일 수 있고, 물과의 혼합 시, 실질적으로 균질한 현탁액이 얻어진다.

- [1414] 경구 투여용의 액체 제형 투약 형태는 이의 약제학적으로 허용 가능한 수성 경구 분산제, 에멀션, 용액, 엘릭시르, 겔 및 시럽을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 군으로부터 선택된 수성 현탁액일 수 있다. 예컨대, 문헌[Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)] 참조. 또한, 액체 투약 형태는 (a) 봉쇄제; (b) 분산제; (c) 습윤제; (d) 적어도 1종의 방부제, (e) 점도 증강제, (f) 적어도 1종의 감미제, 및 (g) 적어도 1종의 착향료와 같은 첨가제를 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 수성 분산액은 결정성 저해제를 더 포함할 수 있다.
- [1415] 본 명세서에 기재된 수성 현탁액 및 분산액은 문헌[The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905)]에 정의된 바와 같은 균질 상태로 적어도 4시간 동안 유지될 수 있다. 균질성은 전체 조성물의 균질성을 결정하는 것과 관련하여 일관된 샘플링 방법에 의해 결정되어야 한다. 일 실시형태에 있어서, 수성 현탁제는 1분 미만 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 수성 현탁제는 45초 미만 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서, 수성 현탁제는 30초 미만 지속되는 물리적 교반에 의해 균질한 현탁액으로 재현탁될 수 있다. 또 다른 실시형태에 있어서 균질한 수성 분산액을 유지하는데 교반은 필요 없다.
- [1416] 비강내 제형
- [1417] 비강내 제형은 당업계에 공지되어 있고, 예를 들어, 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호(각각은 참고로 구체적으로 인용됨)에 기재되어 있다. 당업계에 잘 알려진 이들 및 기타 기술에 따라서 제조되는, 제2 제제와 조합하여 또는 이와 별도로 FXR 조절제를 포함하는 제형은 벤질 알코올 또는 기타 적합한 방부제, 플루오로카본, 및/또는 당업계에 공지된 기타 가용화제 또는 분산제를 이용해서 식염수 중 용액으로서 제조된다. 예를 들어, 문헌[Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)] 참조. 바람직하게는, 이들 조성물 및 제형은 적합한 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 성분들과 함께 제조된다. 이들 성분은 비강 투약 형태의 제조에서의 당업자에게 공지되어 있으며, 이들 중 일부는 당업계의 표준 문헌인 문헌[REMTINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 22st edition, 2012]에서 찾을 수 있다. 적합한 담체의 선택은 목적하는 비강 투약 형태의 정확한 속성, 예컨대, 용액, 현탁액, 연고 또는 겔에 고도로 좌우된다. 비강 투약 형태는 일반적으로 활성 성분에 부가해서 대량의 물을 함유한다. 소량의 다른 성분, 예컨대, pH 조절제, 유화제 또는 분산제, 방부제, 계면활성제, 겔화제, 또는 완충 및 기타 안정화 및 가용화제가 또한 존재할 수 있다. 비강 투약 형태는 비강 분비물과 등장성이어야 한다.
- [1418] 본 명세서에 기재된 흡입에 의한 투여를 위하여 에어로졸, 미스트(mist) 또는 분말로서의 형태일 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은, 편리하게는, 적합한 추진제, 예컨대, 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이클로로플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체의 사용과 함께, 가압된 캡 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 분무 제시의 형태로 전달된다. 가압화된 에어로졸의 경우에, 투약 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 단지 예로서, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 젤라틴 등의 캡슐 및 카트리지가 본 명세서에 기재된 화합물과 락트스 또는 전분과 같은 적합한 분말 기체의 분말 믹스를 함유하여 제형화될 수 있다.
- [1419] 협착 제형
- [1420] 협착 제형은 당업계에 공지된 각종 제형을 사용해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 제형은 미국 특허 제4,229,447호, 제4,596,795호, 제4,755,386호 및 제5,739,136호(이들의 각각은 참고로 구체적으로 인용됨)를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 명세서에 기재된 협착 투약 형태는 투약 형태를 협착 점막에 접착시키는 역할을 또한 하는 생체 부식성(가수분해성) 중합체 담체를 더 포함할 수 있다. 협착 투약 형태는 미리 결정된 시간 기간에 걸쳐서 점차로 부식되도록 제작되며, 여기서 전달은 본질적으로 전체를 통해서 제공된다. 당업자라면 이해할 것인 바와 같은 협착 약물 전달은, 경구 약물 투여에서 조우하는 단점, 예컨대, 느린 흡수, 위장관에 존재하는 유체에 의한 활성제의 분해 및/또는 간에서의 초회-통과 불활성을 피한다. 생체 부식성(가수분해성) 중합체 담체와 관련하여, 목적하는 약물 방출 프로파일이 절충되지 않고 담체가 FXR 조절제 및 제2 제제, 그리고 협착 투약 단위에 존재할 수 있는 임의의 기타 성분과 상용성인 한, 사실상 임의의 이러한 담체가 사용될 수 있는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 중합체 담체는 협착 점막의 젖은 표면에 부착되는 친수성(수용성 및 수팽윤성) 중합체를 포함한다. 본 명세서에서 유용한 중합체 담체의 예는 아크릴산 중합체 및 공중합체, 예컨대, "카보머"(Carbopol[®], 이러한 중합체의 하나인 B.F. 굿리치사(B.F. Goodrich)로부터 얻어질 수 있는 것)로서 공지된 것을 포함한다. 또한 본 명세서에 기재된 협착 투약 형태에 혼입될 수 있는 기타 성분

은 봉해제, 희석제, 결합제, 윤활제, 착향료, 착색제, 방부제 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 협착 또는 설하 투여를 위하여, 조성물은 통상의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지 또는 겔의 형태를 취할 수 있다.

[1421] 경피 제형

[1422] 본 명세서에 기재된 경피 제형은 당업계에서 기재된 각종 디바이스를 사용해서 투여될 수 있다. 예를 들어, 이러한 디바이스는 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378, 5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니며, 이들 각각은 그들의 전문이 참고로 구체적으로 인용된다.

[1423] 본 명세서에 기재된 경피 투약 형태는 당업계에서 통상적인 소정의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 혼입할 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 경피 제형은 적어도 3가지 성분, 즉, (1) 본 명세서에 기재된 화합물들의 화합물의 제형; (2) 침투 증강제; 및 (3) 수성 애주번트를 포함한다. 또한, 경피 제형은 겔화제, 크림 및 연고 기재 등(이들로 제한되지 않음)과 같은 추가의 성분을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 경피 제형은 피부로부터 경피 제형의 흡수를 증대시키고 이의 제거를 방지하도록 직포 또는 부직포 배킹 재료를 더 포함할 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 경피 제형은 피부 내로의 확산을 촉진시키기 위하여 포화된 또는 과포화된 상태를 유지할 수 있다.

[1424] 본 명세서에 기재된 화합물의 경피 투여에 적합한 제형은 경피 전달 디바이스 및 경피 전달 패치를 이용할 수 있고, 그리고 중합체 또는 접착제에 용해 및/또는 분산된, 친지성 에멀션 또는 완충된, 수성 용액일 수 있다. 이러한 패치는 약제학적 제제의 연속적인, 박동성 또는 요구불 전달을 위하여 구성될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물의 경피 전달은 이온운동 패치 등에 의해서 달성될 수 있다. 부가적으로, 경피 패치는 본 명세서에 기재된 화합물의 제어된 전달을 제공할 수 있다. 흡수율은 속도-제어 막을 사용함으로써 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 포획함으로써 느리게 될 수 있다. 역으로, 흡수 증강제는 흡수를 증가시키는데 사용될 수 있다. 흡수 증강제 또는 담체는 피부를 통한 통과를 보조하기 위하여 흡수 가능한 약제학적으로 허용 가능한 용매를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경피 디바이스는 배킹 막을 포함하는 밴드, 선택적으로 담체와 함께 화합물을 함유하는 저장소, 선택적으로 연장된 시간 기간에 걸쳐서 제어된 그리고 미리 결정된 속도에서 숙주의 세포에 화합물을 전달하는 속도 제어 장벽, 및 피부에 디바이스를 고정하는 수단의 형태이다.

[1425] 주사 제형

[1426] 근육내, 피하 또는 정맥내 주사에 적합한 본 명세서에 기재된 화합물을 포함하는 제형은 약리학적으로 허용 가능한 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀션, 및 멸균 주사 용액 또는 분산액에 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비-수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올(프로판올, 글리콜, 폴리에틸렌-글리콜, 글리세롤, 크레모포 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일(예컨대, 올리브유) 및 주사가 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올레이트를 포함한다. 적합한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자의 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 피하 주사에 적합한 제형은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 소정의 첨가제를 함유할 수 있다. 미생물의 성장의 방지는 각종 항균제 및 항진균제, 예컨대, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 솔브산 등에 의해 확보될 수 있다. 또한 등장제, 예컨대, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사 가능한 약제학적 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같은, 흡수를 지연시키는 제제의 사용에 의해 이루어질 수 있다.

[1427] 정맥내 주사를 위하여, 본 명세서에 기재된 화합물은 수성 용액에, 바람직하게는, 행크 용액, 링거 용액 또는 생리 식염 완충제와 같은 생리적으로 상용성인 완충액에 제형화될 수 있다. 경점막 투여를 위하여, 침투될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다. 기타 비경구 주사를 위하여, 적절한 제형은, 바람직하게는 생리적으로 상용성인 완충제 또는 부형제를 갖는 수성 또는 비수성 용액을 포함할 수 있다. 이러한 부형제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있다.

[1428] 비경구 주사제는 볼루스 주사 또는 연속 주입을 포함할 수 있다. 주사용 제형은, 참가된 방부제와 함께, 단위 투약 형태로, 예컨대, 앰플에 또는 다회 용기에 제공될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 유성

또는 수성 비히클에 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀션으로서 비경구 주사에 적합한 형태일 수 있고, 그리고 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화 제제를 함유할 수 있다. 비경구 투여용의 약제학적 제형은 수용성 형태로 활성 화합물의 수성 용액을 포함한다. 또한, 활성 화합물의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대, 참기름, 또는 합성 지방산 에스터, 예컨대, 에틸 올레레이트 또는 트라이글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 솔비톨, 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고도로 농축된 용액의 제조를 허용하도록 화합물의 용해도를 증가시키는 제제 또는 적합한 안정화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은, 사용 전에, 적합한 비히클, 예컨대, 멸균 발열원-무함유수와 함께 구성하기 위하여 분말 형태일 수 있다.

[1429] **기타 제형**

[1430] 소정의 실시형태에 있어서, 예를 들어, 리포솜 및 에멀션과 같은 약제학적 화합물용의 전달 시스템이 이용될 수 있다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에서 제공되는 조성물은 또한, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아마이드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란 중에서 선택된 점막접착성 중합체를 포함한다.

[1431] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 국소 투여될 수 있고, 각종 국소 투여 가능한 조성물, 예컨대, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약제 스틱(medicated stick), 크림 또는 연고로 제형화될 수 있다. 이러한 약제학적 화합물은 가용화제, 안정화제, 긴장성 증대제, 완충제 및 방부제를 함유할 수 있다.

[1432] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 합성 중합체, 예컨대, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등뿐만 아니라 코코어 버트 또는 기타 글리세라이드와 같은 통상의 좌제 기제를 함유하는, 직장 조성물, 예컨대, 관장제, 직장 겔, 직장 발포제, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정제 관장제로 제형화될 수 있다. 조성물의 좌제 형태에서, 예컨대, 선택적으로 코코아 버터와 조합하여 지방산 글리세라이드의 혼합물과 같은 저용융 왁스가 먼저 용융된다.

[1433] **화합물의 합성**

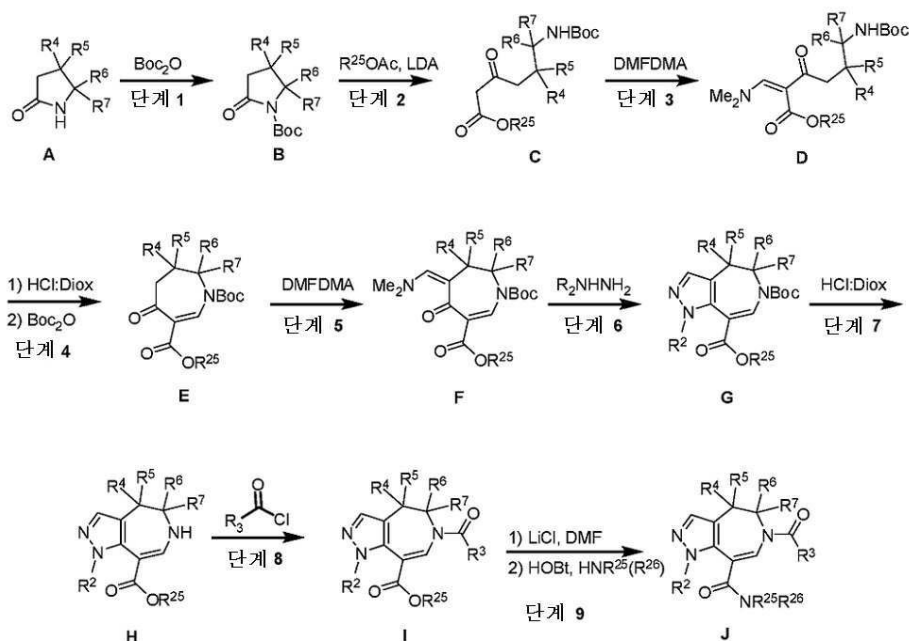
[1434] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 합성은 본 명세서에 기재된 방법을 이용한 화학 문헌에 기재된 수단을 이용하여, 또는 이들의 조합에 의해 달성된다. 또한, 본 명세서에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건은 변할 수 있다.

[1435] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 합성에 사용된 출발 물질 및 시약은 합성되거나, 또는 상업용 공급처, 예컨대, 시그마-알드리치사(Sigma-Aldrich), 피셔사이언티픽사(FischerScientific)(피셔 케미컬즈사(Fischer Chemicals)) 및 아크로스오가닉스사(AcrosOrganics)(이들로 제한되지는 않음)로부터 얻어진다.

[1436] 추가의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물, 및 상이한 치환기를 갖는 다른 관련 화합물은 본 명세서에 기재된 기법 및 재료뿐만 아니라, 예를 들어, 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), 및 Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999)](이들은 모두 그러한 개시내용을 위해 참고로 인용됨)에 기재된 것과 같이 당해 분야에서 인정되는 것을 사용하여 합성된다. 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물의 일반 제조 방법은 반응으로부터 유래될 수 있고, 반응은 본 명세서에 제공된 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 모이어티의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건의 사용에 의해 변형될 수 있다.

[1437] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하기 반응식에 요약된 바와 같이 제조된다.

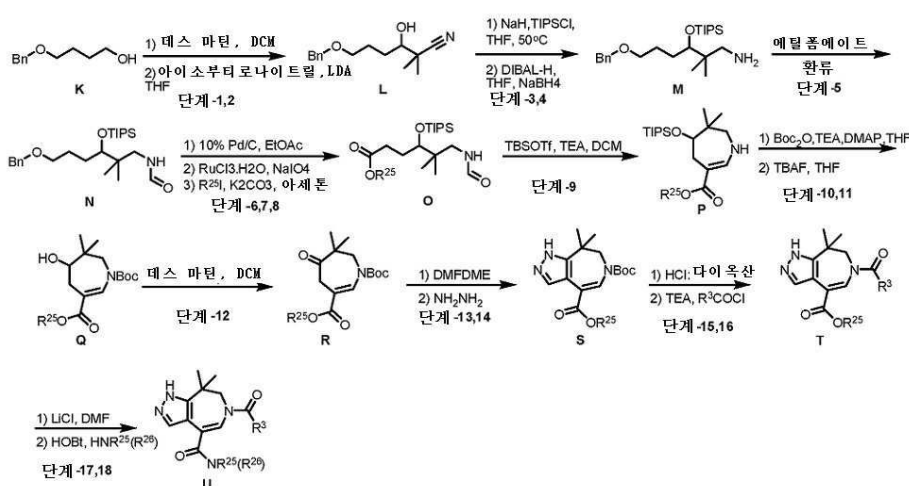
[1438] 반응식 1은, 본 명세서 및 기타 어느 곳이든, 예컨대, PCT/US2015/062017(이의 전문이 참고로 본 명세서에 인용됨)에서 발견되는 절차에 따라서 화학식 (I) 및 (III)의 화합물의 합성에 일반적으로 적용 가능한 합성 절차를 제공한다.



[1439]

[1440]

반응식 2는, 본 명세서 및 기타 어느 곳이든, 예컨대, PCT/US2015/062017(이의 전문이 참고로 본 명세서에 원용됨)에서 발견되는 절차에 따라서 화학식 (II) 및 (IV)의 화합물의 합성에 일반적으로 적용 가능한 합성 절차를 제공한다.



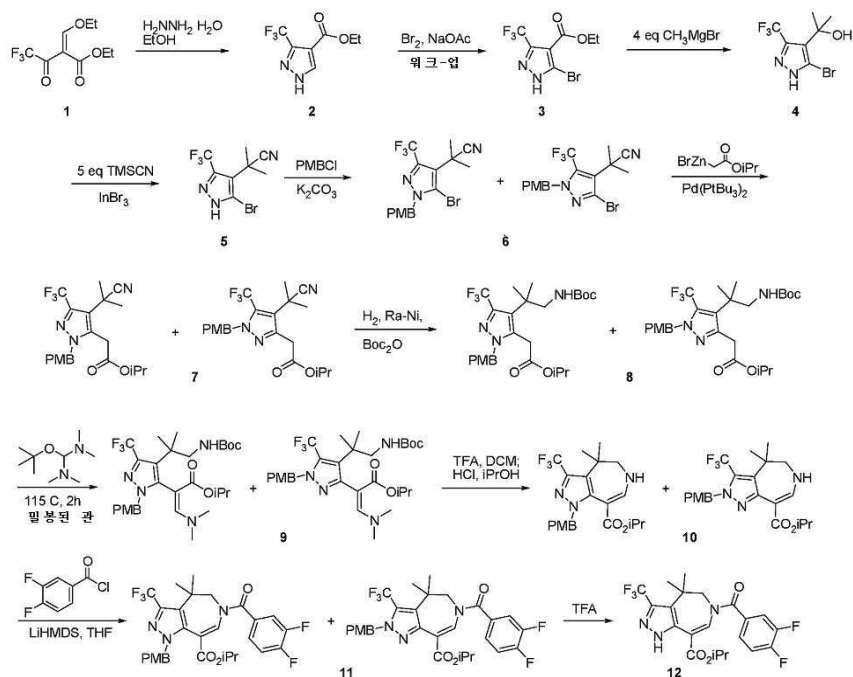
[1441]

[1442]

하기 실시예는 예시의 목적을 위해 제공되고, 본 명세서에 제공된 청구항의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 이 실시예에서 그리고 본 명세서에 걸쳐 모든 문헌 인용은 모든 법적 목적이 이로써 제공되도록 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 본 명세서에 기재된 화합물의 합성을 위한 출발 물질 및 시약은 합성될 수 있거나, 또는 상업용 공급처, 예컨대 시그마-알드리치사, 아크로스 오가닉스사, 플루카사(Fluka) 및 피셔 사이언티픽사(이들로 제한되지는 않음)로부터 얻어질 수 있다.

[1443]

실시예 3: (E)-아이소프로필 6-(3,4-다이플루오로벤조일)-4,4-다이메틸-3-(트라이플루오로메틸)-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트의 합성(또한 PCT/US2015/062017 참조). 화학식 (I), (III) 및 (IIIa)의 화합물의 합성에 대해 일반적으로 적용 가능



[1444]

[1445]

단계 1: 에탄올(400ml) 중의 하이드라진 수화물(34.4g, 0.687mol, 1.1당량)의 용액을 0℃에서 에탄올(1000ml) 중의 화합물 **1**(150g, 0.62mol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트(2000ml) 중에 용해시키고, 5% 시트르산(2000ml), 포화 NaHCO₃(2000ml) 및 염수에 의해 세척하고, 건조시키고(MgSO₄), 진공 하에 농축시켜 밝은 황색의 고체인 화합물 **2**(113g, 88%)를 얻었다.

[1446]

단계 2: 아세트산(200ml) 중의 화합물 **2**(20.0g, 96.1mmol)의 용액에 아세트산나트륨(23.6g, 288.3mmol, 3.0당량)을 첨가하였다. 현탁된 용액에 Br₂(14.7ml, 288.3mmol, 3.0당량)를 적하하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이후 밀봉관에서 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 용매 및 Br₂를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(600ml)에 의해 희석시키고, 물(2x600ml), 포화 NaHCO₃(600ml) 및 염수에 의해 세척하였다. 유기 상을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/EA = 9/1)에 의해 정제시켜 아이보리색의 고체 **3**(20gx2 배취; 51.4g, 188.3mmol, 98%)을 제공하였다.

[1447]

단계 3: 건조 THF(1.2ℓ) 중의 화합물 **3**(96.5g, 353.4mmol, 1.0당량)의 용액을 빙수욕 중에서 냉각시켰다. MeMgBr(471ml, 에터 용액 중의 3M, 1.41mol, 4.0당량)을 적하하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 30분 동안, 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 포화 NH₄Cl 용액(1.6ℓ)으로 반응 중지시켰다. 유기 상을 염수에 의해 세척하고, MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM/EA = 9/1)에 의해 정제하여 아이보리색의 고체 **4**(69.1g, 253.2mmol, 72%)를 제공하였다.

[1448]

단계 4: 다이클로로메탄(500ml) 중의 브로민화인듐(III)(6.5g, 18.3mmol, 0.1당량)의 현탁액에 트라이메틸실릴 사이아나이드(69ml, 549.4mmol, 3.0당량)를 첨가하였다. 이 혼합물에, 실온에서, 다이클로로메탄(1500ml) 중의 화합물 **4**(50.0g, 183.1mmol, 1.0당량)를 적하하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 포화 NaHCO₃를 첨가하고 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 포화 NaHCO₃와 다이클로로메탄 간에 분배하고 수성 층을 에틸 아세테이트로 1회 초과 추출하였다. 합한 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, DCM 내지 DCM/MeOH = 30/1)에 의해 정제하여 갈색의 오일 **5**(50gx2 배취; 107.1g)를 제공하였다.

[1449]

단계 5: CH₃CN(1600ml) 중의 화합물 **5**(56.3g, 199.7mmol, 1.0당량)의 용액에 K₂CO₃(82.8g, 599.1mmol, 3.0당량) 및 PMBCl(32.5ml, 239.6mmol, 1.2당량)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온

으로 냉각시켰다. 무기 고체를 여과에 의해 제거하고, 모 액체를 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , Hex/EA = 9/1)에 의해 정제하여 황색의 오일 **6**(56.3g, 50.8gx2 배취, 133.5g, 332.0mmol, 91%)을 제공하였다.

[1450] 단계 6A: 건조 에터(40ml) 중의 아연 가루(4.1g, 31.0mmol, 2.0당량)의 현탁액에 HCl(에터 중의 2M 용액; 2ml, 0.13당량)을 적하하였다. 현탁액을 환류로 가열하고, 아이소프로필 브로모아세테이트(4ml, 31.0mmol, 2.5당량)를 적하하였다. 용액을 이 온도에서 4시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다.

[1451] 단계 6B: 무수 THF(100ml) 중의 **6**(5.0g, 12.4mmol, 1.0당량)의 용액에 아르곤 하에 $\text{Pd}(\text{P}(\text{tBu})_3)_2$ (5.1g, 9.94mmol, 0.8당량)를 첨가하였다. 단계 6A로부터의 (2-아이소프로폭시-2-옥소에틸) 브로민화아연의 용액을 적하하였다. 얻어진 혼합물을 10분 내에 실온으로부터 75°C로 가열하면서 오일욕 내에서 교반하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 NH_4Cl (200ml)에 의해 급냉시켰다. 에틸 아세테이트에 의해 생성물을 추출한 후, 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , Hex/EA = 9/1 → Hex/EA = 6/1)에 의해 정제하여 아이보리색의 오일 **7**(2.4g, 5.7mmol, 46%)을 제공하였다.

[1452] 단계 7: THF(80ml) 및 iPrOH(160ml) 중의 화합물 **7**(7.8g, 18.42mmol, 1.0당량)의 용액에 Boc 무수물(8.04g, 36.84mmol, 2.0당량) 및 물(40ml) 중의 Ra-Ni 슬러리를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 H_2 40psi에서 4시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과에 의해 주의해서 제거하였다. 여과액을 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , Hx/EA = 5/1)에 의해 정제하여 점착성 오일 **8**(6.9g, 71%)을 제공하였다.

[1453] 단계 8: 화합물 **8**(6.9g, 13.08mmol)을 브레데렉(Bredereck) 시약(55ml) 중에 용해시켰다. 용액을 질소에 의해 플러쉬 처리하고, 이후 밀봉 관 내에서 115°C에서 3시간 동안 가열하였다. 혼합물을 CH_2Cl_2 (500ml)에 의해 희석하였다. 유기 상을 물 및 염수에 의해 세척하고, MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 혼합물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , Hx/EA = 2/1)에 의해 정제하여 점착성 오일 **9**(6.8g, 89%)를 얻었다.

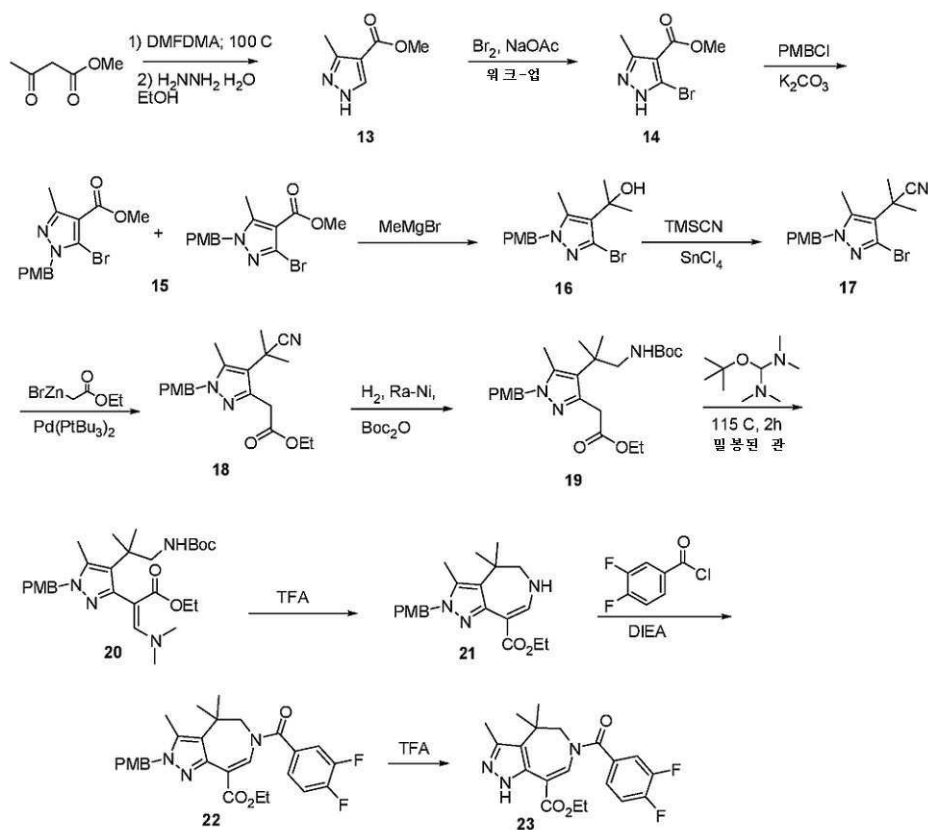
[1454] 단계 9A: 건조 CH_2Cl_2 (50ml) 중의 화합물 **9**(6.8g, 11.67mmol)의 용액에 TFA(30ml)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (500ml)에 의해 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 염수에 의해 세척하고, MgSO_4 위에 건조시키고, 여과하고 농축시켜 유리 아민 중간체를 제공하였다.

[1455] 단계 9B: iPrOH(100ml) 중의 단계 9A로부터의 중간체의 용액에 물(3.4ml) 중의 농축 HCl을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 밀봉관 내에서 100°C에서 18시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (500ml)에 의해 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 염수에 의해 세척하고, MgSO_4 위에 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , Hx/EA = 2/1)에 의해 정제하여 고체 **10**(3.7g, 72%)을 제공하였다.

[1456] 단계 10: 건조 THF(50ml) 중의 **10**(2g, 4.57mmol)의 용액에 0°C에서 LiHMDS(헥산 중 1M, 6.85ml, 1.5당량)를 적하하였다. 이어서, 3,4-다이플루오로벤조일 클로라이드(1.15ml, 2.0당량)를 적하하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 에 의해 분증중지시키고 에틸 아세테이트에 의해 추출하였다. 유기 용액을 MgSO_4 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , Hx/EA = 5/1)에 의해 정제하여 고체 **11**(2g, 75%)을 제공하였다.

[1457] 단계 11: TFA(20ml) 중의 화합물 **11**(2g, 3.46mmol)의 용액을 밀봉관 내에서 90°C에서 10분 동안 가열하였다. TFA를 진공 하에 제거하고 조질의 생성물을 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , DCM/Hx/EA = 10/20/0.5)에 의해 정제하여 표제의 화합물 **12**(1.3g, 82%)를 제공하였다. LCMS m/z : 444.1[M + H]⁺.

[1458] 실시예 4: (E)-에틸 6-(3,4-다이플루오로벤조일)-3,4,4-트라이메틸-1,4,5,6-테트라하이드로피라졸로[3,4-d]아제핀-8-카복실레이트(23)의 합성(또한 PCT/US2015/062017 참조). 화학식 (I), (III) 및 (IIIa)의 화합물의 합성에 대해 일반적으로 적용 가능.



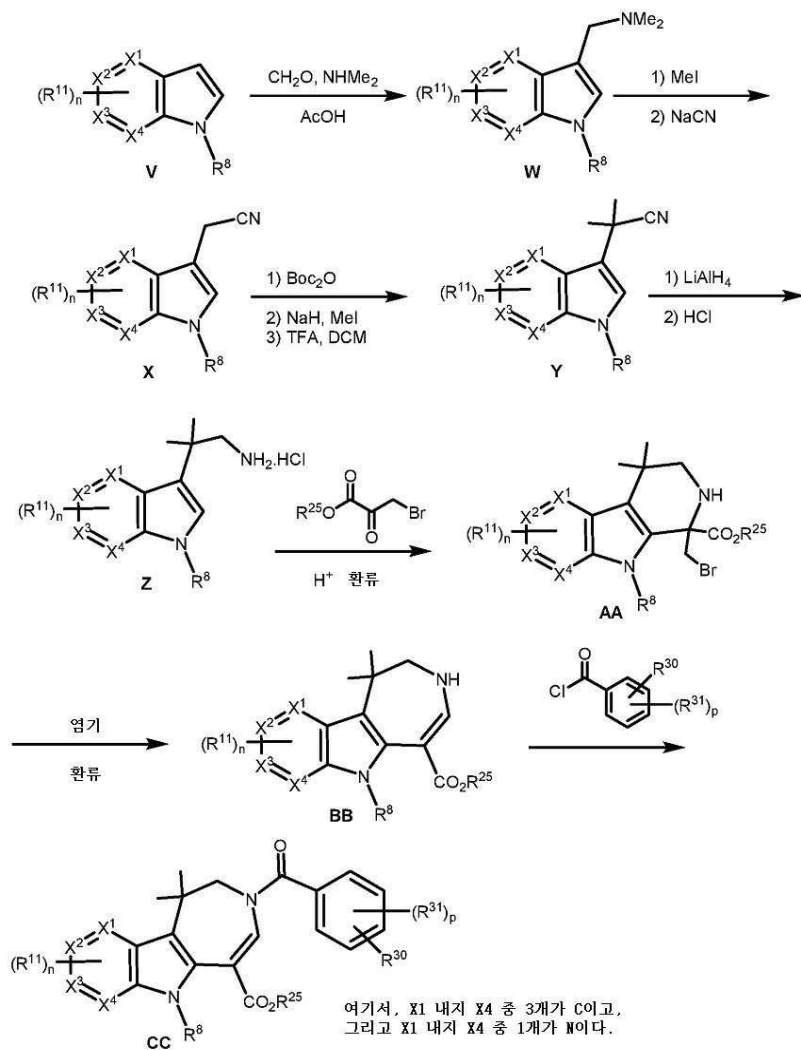
[1459]

[1460]

[1461]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 하기 반응식에 요약된 바와 같이 제조된다:

화학식 (VII), (VIIa) 내지 (VIIj), (VIII), (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물에 적용 가능한 바와 같은 반응식 3, WO 2016/103037로서 공개된 전문이 참고로 본 명세서에 인용되는 PCT/IB2015/002549 또한 참조:



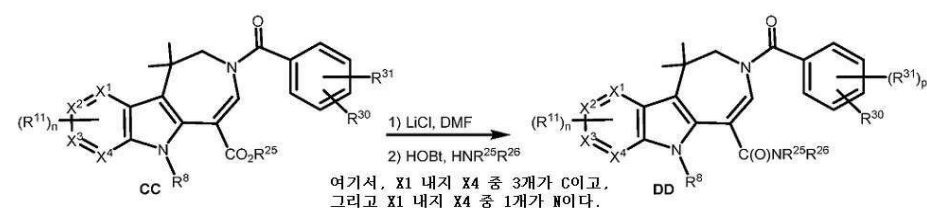
[1462]

[1463]

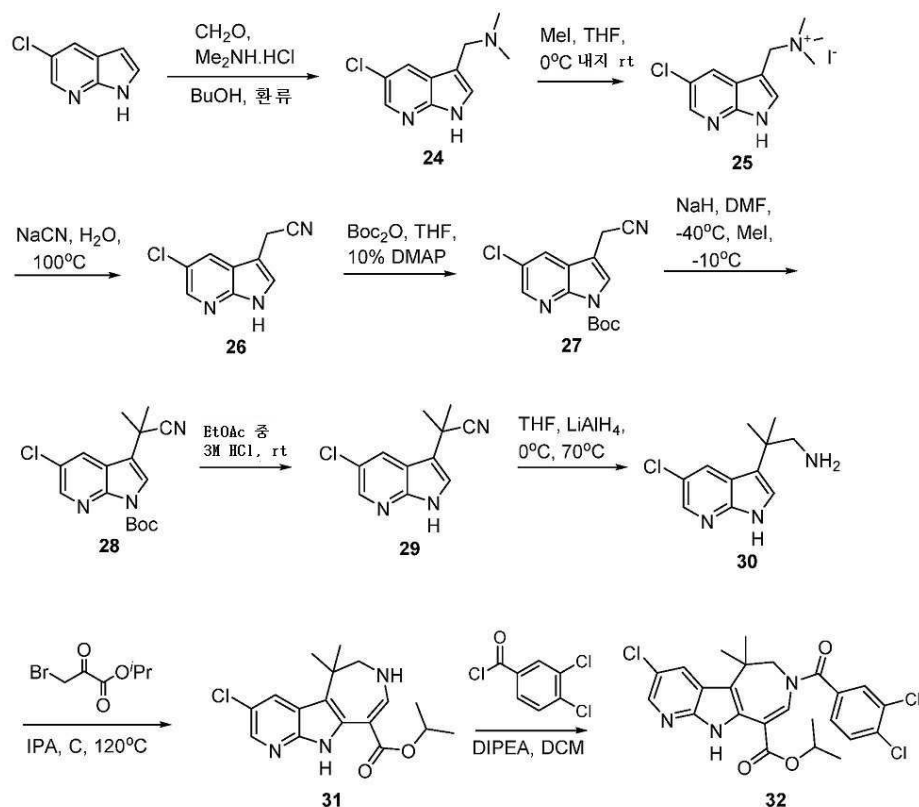
화학식 (VII), (VIIa) 내지 (VIIj), (VIII), (VIIIa) 내지 (VIIIj)의 화합물에 적용 가능한 바와 같은 반응식 4, WO 2016/103037로서 공개된 전문이 참고로 본 명세서에 원용되는 PCT/IB2015/002549 또한 참조

[1464]

[1465]



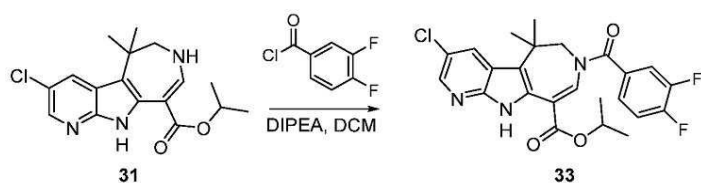
실시예 5: 프로판-2-일 4-클로로-12-(3,4-di클로로벤조일)-14,14-다이메틸-6,8,12-트리아자트라이사이클로 [7.5.0.02,7]테트라데카-1(9),2,4,6,10-펜탄-10-카복실레이트(31)의 합성, 또한 WO 2016/103037로서 공개된 전문이 참고로 본 명세서에 원용되는 PCT/IB2015/002549 참조



[1466]

[1467]

실시예 6: 프로판-2-일 4-클로로-12-(3,4-다이플루오로벤조일)-14,14-다이메틸-6,8,12-트리아자트라이사이클로[7.5.0.02,7]테트라데카-1(9),2,4,6,10-펜탄-10-카복실레이트(33)의 합성



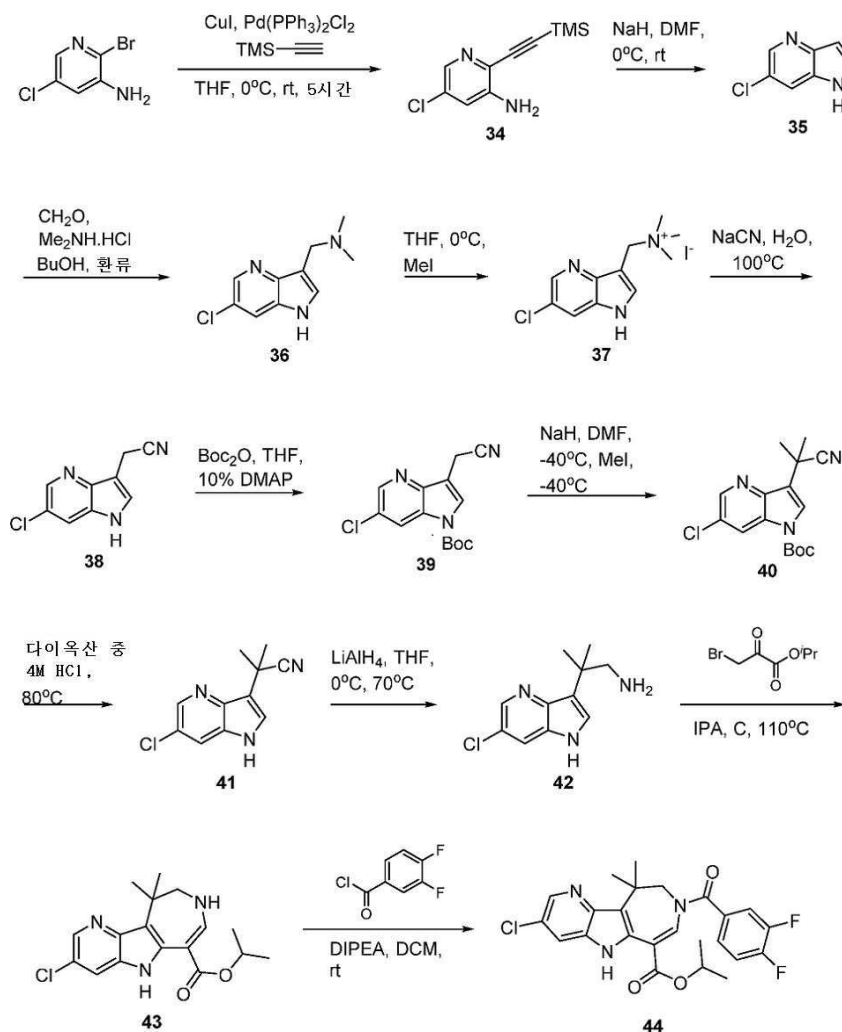
[1468]

[1469]

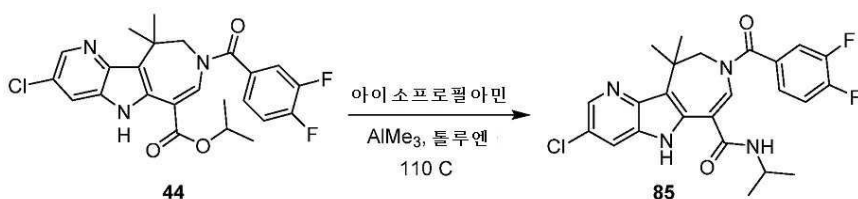
다이클로로메탄(4mℓ) 중, 화합 **31**(52mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA(0.13mℓ, 0.75 mmol)의 교반된 용액에, DCM(1mℓ) 중 3, 4-다이플루오로벤조일 클로라이드(0.09mℓ, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 rt에서 10분 동안 교반하고, 이어서 DCM으로 희석시켰다. 이 혼합물을 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(PE/EA, 20/1 내지 10/1)에 의해 정제시켜 표제의 화합물(33mg, 43%)을 제공하였다. LC-MS: 474.30 (M+H), C₂₄H₂₂ClF₂N₃O₃. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 11.10 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.06 (br, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 6H).

[1470]

실시예 7: 프로판-2-일 5-클로로-12-(3,4-다이플루오로벤조일)-14,14-다이메틸-3,8,12-트리아자트라이사이클로[7.5.0.02,7]테트라데카-1(9),2,4,6,10-펜탄-10-카복실레이트(44)의 합성, 또한 WO 2016/103037로서 공개된 전문이 참고로 본 명세서에 원용되는 PCT/IB2015/002549 참조

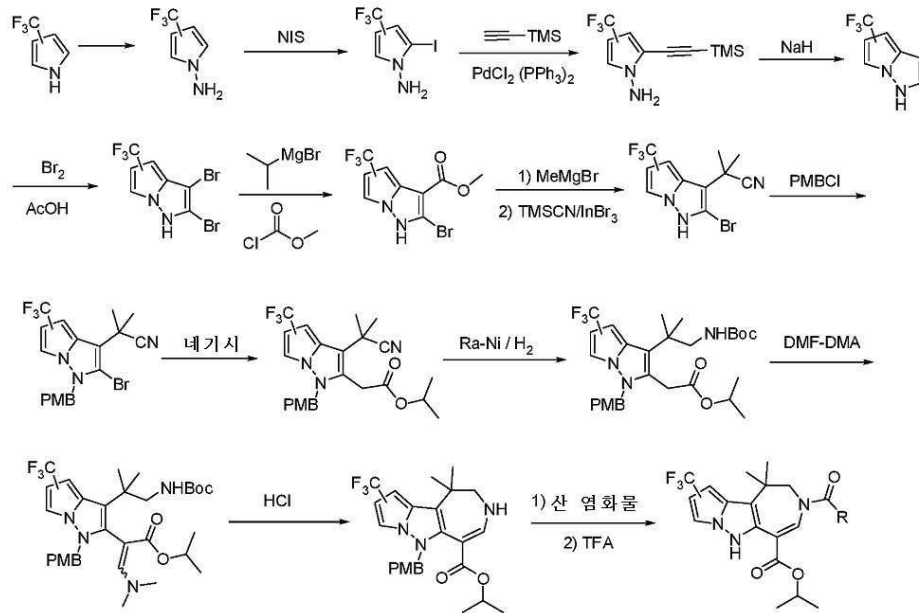


3-클로로-8-(3,4-다이플루오로벤조일)-N-아이소프로필-10,10-다이메틸-5,8,9,10-테트라하이드로피리도[2',3':4,5]피롤로[2,3-d]아제핀-6-카복사마이드(85)의 합성 화학식 (VII), (VIId), (VIII) 및 (VIIId)의 화합물에 적용 가능한 일반적인 절차.



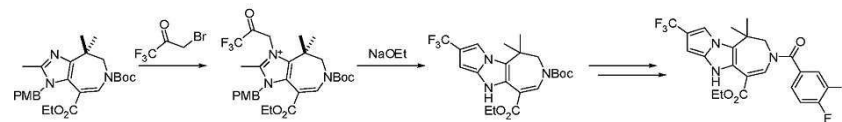
톨루엔 중 아이소프로필 아민(70mg, 1.10mol)의 용액에 트라이메틸 알루미늄[0.4ml(톨루엔 중 2M 용액), 0.90 mol]을 0°C에서 첨가하였다. 15분 후에, 화합물 **44**(110mg, 0.23mol)를 첨가하고 이 반응 혼합물을 16시간 동안 밀봉된 관에서 110°C에서 가열하였다. 이 반응물을 빙수로 반응 중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 이용해서 실리카겔 상에서 정제시켜 화합물 **85**(40mg, 51%)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS: 473.1.

[1475] 반응식 5는 화학식 (XI)의 화합물에 일반적으로 적용 가능하다:



[1476]

[1477] 반응식 6은 화학식 (XII)의 화합물에 일반적으로 적용 가능하다:



[1478]

[1479] 실시예 8: 비알코올성 지방간염(NASH) 및 진행성 섬유증을 가진 대상체에서의 FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 병용의 안전성을 평가하기 위한 1상 연구

[1480] 이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 경구 투여될 경우, FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 병용에 대한 안전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 특성 규명하는 것이다.

[1481] • FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 다회 용량의 안전성 및 내약성;

[1482] • 인슐린 저항성 및 글루코스 항상성에 대한 FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 다회 용량의 안전성 및 내약성; 및

[1483] • 간 및 대사 기능 그리고 염증의 생물학적 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 바와 같은 간세포 기능에 대한 FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 병용의 효과.

[1484] 환자: 적절한 대상체는 18세 내지 75세의 남성 및 여성일 것이다.

[1485] 기준:

[1486] 포함 기준:

[1487] • 국가 규제에 따른 임상시험 심사 위원회(Institutional Review Board; IRB) 승인된 서면 동의서 및 프라이버시 언어(예를 들어, 미국 지역에 대한 건강 보험 양도 및 책임에 관한 법[Health Insurance Portability 및 Accountability Act; HIPAA] 인증)를 스크리닝 평가 및 시험을 포함하는 임의의 연구 관련 절차 전에 대상체 또는 법적 권한 대표자로부터 얻어야 한다.

[1488] • 대상체는 동의 시에 18세 이상 76세 미만이다.

[1489] • 대상체는 진행된(브룬트(Brunt) 3기) 간 섬유증을 가진 NASH의 한정적 진단을 나타내는 스크리닝으로부터 12개월 내에 경피 간 생검을 받았다.

- [1490] 배제 기준:
- [1491] • 대상체는 임신 또는 수유 여성이다.
- [1492] • 현재의 상당한 알코올 섭취 또는 스크리닝 전의 1년 내에 임의의 시간에 연속 3개월 초과 기간 동안 상당한 알코올 섭취의 병력을 가진 대상체. 상당한 알코올 섭취는 평균적으로 여성에서 1일 20그램 초과 및 남성에서 30그램 초과로서 정의된다(미국에서의 표준 드링크는 14그램의 알코올인 것으로 간주된다).
- [1493] • 대상체는 지역 연구 의사 판단에 기초하여 알코올 섭취를 신뢰할 만하게 정량화할 수 없다.
- [1494] • 대상체는 스크리닝 전의 년에 2주 초과 동안 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 조직학적으로 연관된 약물(아미오다론, 메토트렉세이트, 전신 글루코코르티코이드, 테트라사이클린, 타목시펜, 호르몬 대체에 사용된 것 초과 용량의 에스트로겐, 아나볼릭 스테로이드, 발프로산, 및 다른 공지된 간독소)을 사용한다.
- [1495] • 대상체는 CYP3A4, 예컨대 급속 작용 오피오이드(알펜타닐 및 펜타닐), 면역억제 약물(사이클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스), 몇몇 심혈관 물질(에르고타민, 퀴니딘 및 다이하이드로에르고타민), 및 선택 정신신경용제(피모자이드)에 의해 대사되는 좁은 치료학적 창을 갖는 약물의 사용을 요한다.
- [1496] • 대상체는 이전에 비만대사 수술(예를 들어, 위 성형술, 루-엔-와이 위 우회술(Roux-en-Y gastric bypass))을 받았거나 (연구 기간 동안) 계획 중이다.
- [1497] • 대상체는 미지 기원의 열의 진단 및 가능한 중심관 패혈증의 증거를 포함하는 공존 감염을 갖는다(대상체는 치료 시작 시 무혈이어야 한다).
- [1498] • 스크리닝 시 100,000/mm³ 미만의 혈소판 수를 갖는 대상체.
- [1499] • 스크리닝 시 임의의 하기 비정상 존재에 의해 정의된 간 대상부전의 임상 증거를 갖는 대상체:
- [1500] • 3.5그램/데시리터(g/dl) 미만의 혈청 알부민.
- [1501] • 1.1 초과 INR.
- [1502] • 1.3밀리그램/데시리터(mg/dl) 초과 직접 빌리루빈.
- [1503] • 대상체는 출혈 식도 정맥류, 복수 또는 간성뇌증의 병력을 갖는다.
- [1504] • 대상체는 C형 간염의 병력을 갖는다. C형 간염 항체를 갖는 것으로 스크린 시 발견된 환자는, HCV RNA에 대해 음성인 PCR인 경우에도, 이 연구로부터 배제된다.
- [1505] • 대상체는 만성 간 질환의 다른 형태의 증거를 갖는다:
- [1506] • B형 간염 표면 항원의 존재에 의해 규정된 바와 같은 B형 간염.
- [1507] • 일치하는 간 조직학에 의해 규정된 바와 같은 진행 중인 자가면역 간 질환의 증거.
- [1508] • (i) 주로 알칼리 포스파타제 상승에 기초한 담즙 울혈의 생화학 증거, (ii) 항미토콘드리아 항체의 존재, (iii) 비화농성 파괴적 담관염 및 소엽 담관의 파괴의 조직학적 증거의 이들 기준 중 적어도 2가지의 존재에 의해 정의된 원발성 담즙성 간경변.
- [1509] • 원발성 경화성 담관염.
- [1510] • 정상 및 양립성 간 조직학의 한계 미만의 세룰로플라즈민에 의해 정의된 윌슨병.
- [1511] • 간 조직학에서의 진단학적 특징에 의해 정의된 알파-1-안티트립신 결핍증(정상 미만의 알파-1 안티트립신 수치로 확인됨; 연구 의사의 결정으로 배제).

- [1512]  간 생검에서 3+ 또는 4+ 착색 가능 철의 존재에 의해 정의된 혈색소증 또는 철분 과다의 병력.
- [1513]  통상적인 노출 및 병력에 기초하여 정의된 약물 유도 간 질환.
- [1514]  공지된 담관 폐색.
- [1515]  의심되는 또는 증명된 간암.
- [1516]  NASH 이외의 간 질환의 임의의 다른 타입.
- [1517]  스크리닝 시 300단위/리터(U/ℓ) 초과 혈청 ALT를 갖는 대상체.
- [1518]  스크리닝 시 1.5mg/dℓ 이상의 혈청 크레아티닌을 갖는 대상체.
- [1519]  무작위화 전에 30일에 시작하는 기간 동안 NASH 또는 간 질환 또는 비만을 개선하거나 치료하는 것으로 생각되는 임의의 처방 또는 일반의약품 약제 또는 한방 치료를 사용하는 대상체. 비타민 E 또는 오메가-3 지방산을 사용하는 대상체는 이의 사용을 계속할 수 있다.
- [1520]  대상체는 0일 전에 8주 내에 대수술, 상당한 외상성 손상, 또는 연구의 과정 동안 대수술 시술의 필요의 기대를 갖는다.
- [1521]  담즙 우회의 병력을 가진 대상체.
- [1522]  인간 면역결핍 바이러스 감염에 대한 공지된 긍정성을 갖는 대상체.
- [1523]  5세 미만의 수명을 가질 공산이 있는 활성인 심각한 의학 질환을 지닌 대상체.
- [1524]  스크리닝 전의 년에 흡입 또는 주사 약물을 포함하는 활성 물질 남용을 지닌 대상체.
- [1525]  0일 전에 12개월 내에 임상적으로 유의미하고 제어되지 않는 심혈관 질환(예를 들어, 비조절 고혈압, 심근경색, 협심증), 뉴욕 심장 협회 등급 II 이상의 울혈성 심부전, 약제를 요하는 중증 심장 부정맥, 또는 등급 II 이상의 말초 혈관 질환을 지닌 대상체.
- [1526]  대상체는 무작위화 전 30일에 조사 신약(investigational new drug: IND) 실험에 참여하였다.
- [1527]  대상체는 조사 연구에서 참여에 높은 위험으로 생각되는 임상적으로 상당한 의학 또는 정신병적 병태를 지닌다.
- [1528]  대상체는 조사자의 의견상 연구의 완료를 방해하거나 순응도를 저해하는 임의의 다른 병태를 지닌다.
- [1529]  대상체는 이전에 GR MD 02에 노출되었다.
- [1530]  연구 약물 또는 이의 부형제 중 어느 것에 대해 공지된 알레르기를 지닌 대상체.
- [1531]  재발을 보이지 않는 추적관찰의 적어도 5년에 (피부의 기저 및 편평 세포 암종 및 자궁경부의 상피내 암종 이외의) 악성 질환을 지닌 대상체.
- [1532]  대상체는 스크리닝 검사에서 급성 또는 만성 폐 질환을 나타내는 비정상 흉부 x선을 갖는다.
- [1533] 연구 설계:
- [1534]  배정: 무작위화
- [1535]  종점 분류: 안정성/효율 연구
- [1536]  중재 모델: 동시 배정

[1537] • 마스크: 이중 맹검(대상체, 조사자)

[1538] • 1차 목적: 치료

[1539] 1차 결과 척도:

[1540] • 이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 투여될 경우, FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 병용에 대한 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 포함하는 안전성을 특성 규명하는 것이다. 구체적으로, 이 척도는 DLT를 나타내는 치료 응급 부작용을 경험한 다수의 대상체에 의해 평가될 것이다.

[1541] 2차 결과 척도:

[1542] • 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP)의 변화; AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준선; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[1543] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP) 수준의 변화; 및 AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다.

[1544] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[1545] • 이 연구의 2차 목적은 갈락틴-3, 염증, 세포사 및 섬유증 마커를 포함하는 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 수준을 평가하는 것이다.

[1546] • 간 및 대사 기능의 생화학 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 간세포 기능.

아암	배정된 중재
활성 비교자: 코호트 1 환자는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 또는 위약의 용량을 공급받는다	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 약물: 위약
활성 비교자: 코호트 2 환자는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 또는 위약의 용량을 공급받는다	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 약물: 위약
활성 비교자: 코호트 3 환자는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 또는 위약의 용량을 공급받는다	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 약물: 위약

[1547]

[1548] 이 연구는 진행된 섬유증을 가진 생검-입증된 NASH를 가진 대상체에서 FXR 조절제와 DPP-IV 저해제의 병용의 안전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 순차적인 방식으로 평가하기 위한 용량 범위 연구이다.

[1549] 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시형태는 오직 예시적인 목적을 위한 것이고, 몇몇 실시형태에서, 다양한 변형 또는 변경은 개시내용의 이해범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 한다.

[1550] 실시예 9: 비알코올성 지방간염(NASH) 및 진행성 섬유증을 가진 대상체에서의 FXR 조절제와 SGL2 저해제의 병용

의 안전성을 평가하기 위한 1상 연구

- [1551] 이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 경구 투여될 경우, FXR 조절제와 SGLT2 저해제의 병용에 대한 안전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 특성규명하는 것이다.
- [1552] • FXR 조절제와 SGLT2 저해제의 다회 용량의 안전성 및 내약성;
- [1553] • 인슐린 저항성 및 글루코스 항상성에 대한 FXR 조절제와 SGLT2 저해제의 다회 용량의 안전성 및 내약성; 및
- [1554] • 간 및 대사 기능그리고 염증의 생물학적 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 바와 같은 간세포 기능에 대한 FXR 조절제와 SGLT2 저해제의 병용의 효과.
- [1555] 환자: 적절한 대상체는 18세 내지 75세의 남성 및 여성일 것이다.
- [1556] 기준:
- [1557] 포함 기준:
- [1558] • 국가 규제에 따른 임상시험 심사 위원회(Institutional Review Board: IRB) 승인된 서면 동의서 및 프라이버시 언어(예를 들어, 미국 지역에 대한 건강 보험 양도 및 책임에 관한 법[Health Insurance Portability and Accountability Act; HIPAA] 인증)를 스크리닝 평가 및 시험을 포함하는 임의의 연구 관련 절차 전에 대상체 또는 법적 권한 대표자로부터 얻어야 한다.
- [1559] • 대상체는 동의 시에 18세 이상 76세 미만이다.
- [1560] • 대상체는 진행된(브루트 3기) 간 섬유증을 가진 NASH의 한정적 진단을 나타내는 스크리닝으로부터 12개월 내에 경피 간 생검을 받았다.
- [1561] 배제 기준:
- [1562] • 대상체는 임신 또는 수유 여성이다.
- [1563] • 현재의 상당한 알코올 섭취 또는 스크리닝 전의 1년 내에 임의의 시간에 연속 3개월 초과 기간 동안 상당한 알코올 섭취의 병력을 가진 대상체. 상당한 알코올 섭취는 평균적으로 여성에서 1일 20그램 초과 및 남성에서 30그램 초과로서 정의된다(미국에서의 표준 드링크는 14그램의 알코올인 것으로 간주된다).
- [1564] • 대상체는 지역 연구 의사 판단에 기초하여 알코올 섭취를 신뢰할 만하게 정량화할 수 없다.
- [1565] • 대상체는 스크리닝 전의 년에 2주 초과 동안 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 조직학적으로 연관된 약물(아미오다론, 메토트렉세이트, 전신 글루코코르티코이드, 테트라사이클린, 타목시펜, 호르몬 대체에 사용된 것 초과 용량의 에스트로겐, 아나볼릭 스테로이드, 발프로산, 및 다른 금지된 간독소)을 사용한다.
- [1566] • 대상체는 CYP3A4, 예컨대 급속 작용 오피오이드(알펜타닐 및 펜타닐), 면역억제 약물(사이클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스), 몇몇 심혈관 물질(에르고타민, 퀴니딘 및 다이하이드로에르고타민), 및 선택 정신신경용제(피모자이드)에 의해 대사되는 좁은 치료학적 창을 갖는 약물의 사용을 요한다.
- [1567] • 대상체는 이전에 비만대사 수술(예를 들어, 위 성형술, 루-엔-와이 위 우회술(Roux-en-Y gastric bypass))을 받았거나 (연구 기간 동안) 계획 중이다.
- [1568] • 대상체는 미지 기원의 열의 진단 및 가능한 중심관 패혈증의 증거를 포함하는 공존 감염을 갖는다(대상체는 치료 시작 시 무열이어야 한다).
- [1569] • 스크리닝 시 100,000/mm³ 미만의 혈소판 수를 갖는 대상체.
- [1570] • 스크리닝 시 임의의 하기 비정상의 존재에 의해 정의된 간 대상부전의 임상 증거를 갖는 대상체:
- [1571] • 3.5그램/데시리터(g/dL) 미만의 혈청 알부민.

- [1572]  1.1 초과의 INR.
- [1573]  1.3밀리그램/데시리터(mg/dl) 초과의 직접 빌리루빈.
- [1574]  대상체는 출혈 식도 정맥류, 복수 또는 간성뇌증의 병력을 갖는다.
- [1575]  대상체는 C형 간염의 병력을 갖는다. C형 간염 항체를 갖는 것으로 스크린 시 발견된 환자는, HCV RNA에 대해 음성인 PCR인 경우에도, 이 연구로부터 배제된다.
- [1576]  대상체는 만성 간 질환의 다른 형태의 증거를 갖는다:
- [1577]  B형 간염 표면 항원의 존재에 의해 규정된 바와 같은 B형 간염.
- [1578]  일치하는 간 조직학에 의해 규정된 바와 같은 진행 중인 자가면역 간 질환의 증거.
- [1579]  (i) 주로 알칼리 포스파타제 상승에 기초한 담즙 울혈의 생화학 증거, (ii) 항미토콘드리아 항체의 존재, (iii) 비화농성 파괴적 담관염 및 소엽 담관의 파괴의 조직학적 증거의 이들 기준 중 적어도 2가지의 존재에 의해 정의된 원발성 담즙성 간경변.
- [1580]  원발성 경화성 담관염.
- [1581]  정상 및 양립성 간 조직학의 한계 미만의 세룰로플라즈민에 의해 정의된 윌슨병.
- [1582]  간 조직학에서의 진단학적 특징에 의해 정의된 알파-1-안티트립신 결핍증(정상 미만의 알파-1 안티트립신 수치로 확인됨; 연구 의사의 결정으로 배제).
- [1583]  간 생검에서 3+ 또는 4+ 착색 가능 철의 존재에 의해 정의된 혈색소증 또는 철분 과다의 병력.
- [1584]  통상적인 노출 및 병력에 기초하여 정의된 약물 유도 간 질환.
- [1585]  공지된 담관 폐색.
- [1586]  의심되는 또는 증명된 간암.
- [1587]  NASH 이외의 간 질환의 임의의 다른 타입.
- [1588]  스크리닝 시 300단위/리터(U/l) 초과의 혈청 ALT를 갖는 대상체.
- [1589]  스크리닝 시 1.5mg/dl 이상의 혈청 크레아티닌을 갖는 대상체.
- [1590]  무작위화 전에 30일에 시작하는 기간 동안 NASH 또는 간 질환 또는 비만을 개선하거나 치료하는 것으로 생각되는 임의의 처방 또는 일반의약품 약제 또는 한방 치료를 사용하는 대상체. 비타민 E 또는 오메가-3 지방산을 사용하는 대상체는 이의 사용을 계속할 수 있다.
- [1591]  대상체는 0일 전에 8주 내에 대수술, 상당한 외상성 손상, 또는 연구의 과정 동안 대수술 시술의 필요의 기대를 갖는다.
- [1592]  담즙 우회 병력을 가진 대상체.
- [1593]  인간 면역결핍 바이러스 감염에 대한 공지된 긍정성을 갖는 대상체.
- [1594]  5세 미만의 수명을 가질 공산이 있는 활성인 심각한 의학 질환을 지닌 대상체.
- [1595]  스크리닝 전의 년에 흡입 또는 주사 약물을 포함하는 활성 물질 남용을 지닌 대상체.
- [1596]  0일 전에 12개월 내에 임상적으로 유의미하고 제어되지 않는 심혈관 질환(예를 들어, 비조절 고혈압, 심근경

색, 협심증), 뉴욕 심장 협회 등급 II 이상의 울혈성 심부전, 약제를 요하는 중증 심장 부정맥, 또는 등급 II 이상의 말초 혈관 질환을 지닌 대상체.

[1597] 대상체는 무작위화 전 30일에 조사 신약(IND) 실험에 참여하였다.

[1598] 대상체는 조사 연구에서 참여에 높은 위험으로 생각되는 임상적으로 상당한 의학 또는 정신병적 병태를 지닌다.

[1599] 대상체는 조사자의 의견상 연구의 완료를 방해하거나 순응도를 저해하는 임의의 다른 병태를 지닌다.

[1600] 대상체는 이전에 GR MD 02에 노출되었다.

[1601] 연구 약물 또는 이의 부형제 중 어느 것에 대해 공지된 알레르기를 지닌 대상체.

[1602] 재발을 보이지 않는 추적관찰의 적어도 5년에 (피부의 기저 및 편평 세포 암종 및 자궁경부의 상피내 암종 이외의) 악성 질환을 지닌 대상체.

[1603] 대상체는 스크리닝 검사에서 급성 또는 만성 폐 질환을 나타내는 비정상 흉부 x선을 갖는다.

[1604] 연구 설계:

[1605] • 배정: 무작위화

[1606] • 종점 분류: 안정성/효율 연구

[1607] • 중재 모델: 동시 배정

[1608] • 마스킹: 이중 맹검(대상체, 조사자)

[1609] • 1차 목적: 치료

[1610] 1차 결과 척도:

[1611] • 이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 투여될 경우, FXR 조절제와 SGLT2 저해제의 병용에 대한 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 포함하는 안전성을 특성 규명하는 것이다. 구체적으로, 이 척도는 DLT를 나타내는 치료 응급 부작용을 경험한 다수의 대상체에 의해 평가될 것이다.

[1612] 2차 결과 척도:

[1613] • 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP)의 변화; AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준선; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[1614] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP) 수준의 변화; 및 AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다.

[1615] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[1616] • 이 연구의 2차 목적은 갈락틴-3, 염증, 세포사 및 섬유증 마커를 포함하는 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 수준을 평가하는 것이다.

[1617] • 간 및 대사 기능의 생화학 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 간세포 기능.

[1618] 이 연구는 진행된 섬유증을 가진 생검-입증된 NASH를 가진 대상체에서 FXR 조절제와 SGLT2 저해제의 병용의 안

전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 순차적인 방식으로 평가하기 위한 용량 범위 연구이다.

실시예 10: 비알코올성 지방간염(NASH) 및 진행성 섬유증을 가진 대상체에서의 FXR 조절제와 ASK1 저해제의 병용의 안전성을 평가하기 위한 1상 연구

이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 경구 투여될 경우, FXR 조절제와 ASK1 저해제의 병용에 대한 안전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 특성규명하는 것이다.

- FXR 조절제와 ASK1 저해제의 다회 용량의 안전성 및 내약성;

- 인슐린 저항성 및 글루코스 항상성에 대한 FXR 조절제와 ASK1 저해제의 다회 용량의 안전성 및 내약성; 및

- 간 및 대사 기능그리고 염증의 생물학적 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 바와 같은 간세포 기능에 대한 FXR 조절제와 ASK1 저해제의 병용의 효과;

환자: 적절한 대상체는 18세 내지 75세의 남성 및 여성일 것이다.

기준:

포함 기준:

- 국가 규제에 따른 임상시험 심사 위원회(Institutional Review Board: IRB) 승인된 서면 동의서 및 프라이버시 언어(예를 들어, 미국 지역에 대한 건강 보험 양도 및 책임에 관한 법[Health Insurance Portability and Accountability Act; HIPAA] 인증)를 스크리닝 평가 및 시험을 포함하는 임의의 연구 관련 절차 전에 대상체 또는 법적 권한 대표자로부터 얻어야 한다.

- 대상체는 동의 시에 18세 이상 76세 미만이다.

- 대상체는 진행된(브루트 3기) 간 섬유증을 가진 NASH의 한정적 진단을 나타내는 스크리닝으로부터 12개월 내에 경피 간 생검을 받았다.

배제 기준:

- 대상체는 임신 또는 수유 여성이다.

- 현재의 상당한 알코올 섭취 또는 스크리닝 전의 1년 내에 임의의 시간에 연속 3개월 초과 기간 동안 상당한 알코올 섭취의 병력을 가진 대상체. 상당한 알코올 섭취는 평균적으로 여성에서 1일 20그램 초과 및 남성에서 30그램 초과로서 정의된다(미국에서의 표준 드링크는 14그램의 알코올인 것으로 간주된다).

- 대상체는 지역 연구 의사 판단에 기초하여 알코올 섭취를 신뢰할 만하게 정량화할 수 없다.

- 대상체는 스크리닝 전의 년에 2주 초과 동안 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 조직학적으로 연관된 약물(아미오다론, 메토트렉세이트, 전신 글루코코르티코이드, 테트라사이클린, 타목시펜, 호르몬 대체에 사용된 것 초과)의 용량의 에스트로겐, 아나볼릭 스테로이드, 발프로산, 및 다른 금지된 간독소)을 사용한다.

- 대상체는 CYP3A4, 예컨대 급속 작용 오피오이드(알펜타닐 및 펜타닐), 면역억제 약물(사이클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스), 몇몇 심혈관 물질(에르고타민, 퀴니딘 및 다이하이드로에르고타민), 및 선택 정신신경용제(피모자이드)에 의해 대사되는 좁은 치료학적 창을 갖는 약물의 사용을 요한다.

- 대상체는 이전에 비만대사 수술(예를 들어, 위 성형술, 루-엔-와이 위 우회술(Roux-en-Y gastric bypass))을 받았거나 (연구 기간 동안) 계획 중이다.

- 대상체는 미지 기원의 열의 진단 및 가능한 중심관 패혈증의 증거를 포함하는 공존 감염을 갖는다(대상체는 치료 시작 시 무열이어야 한다).

- 스크리닝 시 100,000/mm³ 미만의 혈소판 수를 갖는 대상체.

- 스크리닝 시 임의의 하기 비정상의 존재에 의해 정의된 간 대상부전의 임상 증거를 갖는 대상체:

- [1640]  3.5그램/데시리터(g/dl) 미만의 혈청 알부민.
- [1641]  1.1 초과의 INR.
- [1642]  1.3밀리그램/데시리터(mg/dl) 초과의 직접 빌리루빈.
- [1643]  대상체는 출혈 식도 정맥류, 복수 또는 간성뇌증의 병력을 갖는다.
- [1644]  대상체는 C형 간염의 병력을 갖는다. C형 간염 항체를 갖는 것으로 스크린 시 발견된 환자는, HCV RNA에 대해 음성인 PCR인 경우에도, 이 연구로부터 배제된다.
- [1645]  대상체는 만성 간 질환의 다른 형태의 증거를 갖는다:
- [1646]  B형 간염 표면 항원의 존재에 의해 규정된 바와 같은 B형 간염.
- [1647]  일치하는 간 조직학에 의해 규정된 바와 같은 진행 중인 자가면역 간 질환의 증거.
- [1648]  (i) 주로 알칼리 포스파타제 상승에 기초한 담즙 울혈의 생화학 증거, (ii) 항미토콘드리아 항체의 존재, (iii) 비화농성 파괴적 담관염 및 소엽 담관의 파괴의 조직학적 증거의 이들 기준 중 적어도 2가지의 존재에 의해 정의된 원발성 담즙성 간경변.
- [1649]  원발성 경화성 담관염.
- [1650]  정상 및 양립성 간 조직학의 한계 미만의 세룰로플라즈민에 의해 정의된 윌슨병.
- [1651]  간 조직학에서의 진단학적 특징에 의해 정의된 알파-1-안티트립신 결핍증(정상 미만의 알파-1 안티트립신 수치로 확인됨; 연구 의사의 결정으로 배제).
- [1652]  간 생검에서 3+ 또는 4+ 착색 가능 철의 존재에 의해 정의된 혈색소증 또는 철분 과다의 병력.
- [1653]  통상적인 노출 및 병력에 기초하여 정의된 약물 유도 간 질환.
- [1654]  금지된 담관 폐색.
- [1655]  의심되는 또는 증명된 간암.
- [1656]  NASH 이외의 간 질환의 임의의 다른 타입.
- [1657]  스크리닝 시 300단위/리터(U/l) 초과의 혈청 ALT를 갖는 대상체.
- [1658]  스크리닝 시 1.5mg/dl 이상의 혈청 크레아티닌을 갖는 대상체.
- [1659]  무작위화 전에 30일에 시작하는 기간 동안 NASH 또는 간 질환 또는 비만을 개선하거나 치료하는 것으로 생각되는 임의의 처방 또는 일반의약품 약제 또는 한방 치료를 사용하는 대상체. 비타민 E 또는 오메가-3 지방산을 사용하는 대상체는 이의 사용을 계속할 수 있다.
- [1660]  대상체는 0일 전에 8주 내에 대수술, 상당한 외상성 손상, 또는 연구의 과정 동안 대수술 시술의 필요의 기대를 갖는다.
- [1661]  담즙 우회 병력을 가진 대상체.
- [1662]  인간 면역결핍 바이러스 감염에 대한 금지된 긍정성을 갖는 대상체.
- [1663]  5세 미만의 수명을 가질 공산이 있는 활성인 심각한 의학 질환을 지닌 대상체.
- [1664]  스크리닝 전의 년에 흡입 또는 주사 약물을 포함하는 활성 물질 남용을 지닌 대상체.

- [1665] 0일 전에 12개월 내에 임상적으로 유의미하고 제어되지 않는 심혈관 질환(예를 들어, 비조절 고혈압, 심근경색, 협심증), 뉴욕 심장 협회 등급 II 이상의 울혈성 심부전, 약제를 요하는 중증 심장 부정맥, 또는 등급 II 이상의 말초 혈관 질환을 지닌 대상체.
- [1666] 대상체는 무작위화 전 30일에 조사 신약(IND) 실험에 참여하였다.
- [1667] 대상체는 조사 연구에서 참여에 높은 위험으로 생각되는 임상적으로 상당한 의학 또는 정신병적 병태를 지닌다.
- [1668] 대상체는 조사자의 의견상 연구의 완료를 방해하거나 순응도를 저해하는 임의의 다른 병태를 지닌다.
- [1669] 대상체는 이전에 GR MD 02에 노출되었다.
- [1670] 연구 약물 또는 이의 부형제 중 어느 것에 대해 공지된 알레르기를 지닌 대상체.
- [1671] 재발을 보이지 않는 추적관찰의 적어도 5년에 (피부의 기저 및 편평 세포 암종 및 자궁경부의 상피내 암종 이외의) 악성 질환을 지닌 대상체.
- [1672] 대상체는 스크리닝 검사에서 급성 또는 만성 폐 질환을 나타내는 비정상 흉부 x선을 갖는다.
- [1673] 연구 설계:
- [1674] • 배정: 무작위화
- [1675] • 종점 분류: 안정성/효율 연구
- [1676] • 중재 모델: 동시 배정
- [1677] • 마스킹: 이중 맹검(대상체, 조사자)
- [1678] • 1차 목적: 치료
- [1679] 1차 결과 척도:
- [1680] • 이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 투여될 경우, FXR 조절제와 ASK1 저해제의 병용에 대한 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 포함하는 안전성을 특성 규명하는 것이다. 구체적으로, 이 척도는 DLT를 나타내는 치료 응급 부작용을 경험한 다수의 대상체에 의해 평가될 것이다.
- [1681] 2차 결과 척도:
- [1682] • 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP)의 변화; AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준선; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1683] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP) 수준의 변화; 및 AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다.
- [1684] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1685] • 이 연구의 2차 목적은 갈락틴-3, 염증, 세포사 및 섬유증 마커를 포함하는 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 수준을 평가하는 것이다.
- [1686] • 간 및 대사 기능의 생화학 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 간세포 기능.
- [1687] 이 연구는 진행된 섬유증을 가진 생검-입증된 NASH를 가진 대상체에서 FXR 조절제와 ASK1 저해제의 병용의 안전

성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 순차적인 방식으로 평가하기 위한 용량 범위 연구이다.

실시예 11: 비알코올성 지방간염(NASH) 및 진행성 섬유증을 가진 대상체에서의 FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 병용의 안전성을 평가하기 위한 1상 연구

이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 경구 투여될 경우, FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 병용에 대한 안전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 특성 규명하는 것이다.

• FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 다회 용량의 안전성 및 내약성;

• 인슐린 저항성 및 글루코스 항상성에 대한 FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 다회 용량의 안전성 및 내약성; 및

• 간 및 대사 기능그리고 염증의 생물학적 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 바와 같은 간세포 기능에 대한 FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 병용의 효과

환자: 적절한 대상체는 18세 내지 75세의 남성 및 여성일 것이다.

기준:

포함 기준:

• 국가 규제에 따른 임상시험 심사 위원회(Institutional Review Board: IRB) 승인된 서면 동의서 및 프라이버시 언어(예를 들어, 미국 지역에 대한 건강 보험 양도 및 책임에 관한 법[Health Insurance Portability and Accountability Act; HIPAA] 인증)를 스크리닝 평가 및 시험을 포함하는 임의의 연구 관련 절차 전에 대상체 또는 법적 권한 대표자로부터 얻어야 한다.

• 대상체는 동의 시에 18세 이상 76세 미만이다.

• 대상체는 진행된(브루트 3기) 간 섬유증을 가진 NASH의 한정적 진단을 나타내는 스크리닝으로부터 12개월 내에 경피 간 생검을 받았다.

배제 기준:

• 대상체는 임신 또는 수유 여성이다.

• 현재의 상당한 알코올 섭취 또는 스크리닝 전의 1년 내에 임의의 시간에 연속 3개월 초과 기간 동안 상당한 알코올 섭취의 병력을 가진 대상체. 상당한 알코올 섭취는 평균적으로 여성에서 1일 20그램 초과 및 남성에서 30그램 초과로서 정의된다(미국에서의 표준 드링크는 14그램의 알코올인 것으로 간주된다).

• 대상체는 지역 연구 의사 판단에 기초하여 알코올 섭취를 신뢰할 만하게 정량화할 수 없다.

• 대상체는 스크리닝 전의 년에 2주 초과 동안 비알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 조직학적으로 연관된 약물(아미오다론, 메토트렉세이트, 전신 글루코코르티코이드, 테트라사이클린, 타목시펜, 호르몬 대체에 사용된 것 초과 용량의 에스트로겐, 아나볼릭 스테로이드, 발프로산, 및 다른 금지된 간독소)을 사용한다.

• 대상체는 CYP3A4, 예컨대 급속 작용 오피오이드(알펜타닐 및 펜타닐), 면역억제 약물(사이클로스포린, 시롤리무스 및 타크롤리무스), 몇몇 심혈관 물질(에르고타민, 퀴니딘 및 다이하이드로에르고타민), 및 선택 정신신경용제(피모자이드)에 의해 대사되는 좁은 치료학적 창을 갖는 약물의 사용을 요한다.

• 대상체는 이전에 비만대사 수술(예를 들어, 위 성형술, 루-엔-와이 위 우회술(Roux-en-Y gastric bypass))을 받았거나 (연구 기간 동안) 계획 중이다.

• 대상체는 미지 기원의 열의 진단 및 가능한 중심관 패혈증의 증거를 포함하는 공존 감염을 갖는다(대상체는 치료 시작 시 무열이어야 한다).

• 스크리닝 시 100,000/mm³ 미만의 혈소판 수를 갖는 대상체.

• 스크리닝 시 임의의 하기 비정상의 존재에 의해 정의된 간 대상부전의 임상 증거를 갖는 대상체:

- [1709]  3.5그램/데시리터(g/dl) 미만의 혈청 알부민.
- [1710]  1.1 초과의 INR.
- [1711]  1.3밀리그램/데시리터(mg/dl) 초과의 직접 빌리루빈.
- [1712]  대상체는 출혈 식도 정맥류, 복수 또는 간성뇌증의 병력을 갖는다.
- [1713]  대상체는 C형 간염의 병력을 갖는다. C형 간염 항체를 갖는 것으로 스크린 시 발견된 환자는, HCV RNA에 대해 음성인 PCR인 경우에도, 이 연구로부터 배제된다.
- [1714]  대상체는 만성 간 질환의 다른 형태의 증거를 갖는다:
- [1715]  B형 간염 표면 항원의 존재에 의해 규정된 바와 같은 B형 간염.
- [1716]  일치하는 간 조직학에 의해 규정된 바와 같은 진행 중인 자가면역 간 질환의 증거.
- [1717]  (i) 주로 알칼리 포스파타제 상승에 기초한 담즙 울혈의 생화학 증거, (ii) 항미토콘드리아 항체의 존재, (iii) 비화농성 파괴적 담관염 및 소엽 담관의 파괴의 조직학적 증거의 이들 기준 중 적어도 2가지의 존재에 의해 정의된 원발성 담즙성 간경변.
- [1718]  원발성 경화성 담관염.
- [1719]  정상 및 양립성 간 조직학의 한계 미만의 세룰로플라즈민에 의해 정의된 윌슨병.
- [1720]  간 조직학에서의 진단학적 특징에 의해 정의된 알파-1-안티트립신 결핍증(정상 미만의 알파-1 안티트립신 수치로 확인됨; 연구 의사의 결정으로 배제).
- [1721]  간 생검에서 3+ 또는 4+ 착색 가능 철의 존재에 의해 정의된 혈색소증 또는 철분 과다의 병력.
- [1722]  통상적인 노출 및 병력에 기초하여 정의된 약물 유도 간 질환.
- [1723]  공지된 담관 폐색.
- [1724]  의심되는 또는 증명된 간암.
- [1725]  NASH 이외의 간 질환의 임의의 다른 타입.
- [1726]  스크리닝 시 300단위/리터(U/l) 초과의 혈청 ALT를 갖는 대상체.
- [1727]  스크리닝 시 1.5mg/dl 이상의 혈청 크레아티닌을 갖는 대상체.
- [1728]  무작위화 전에 30일에 시작하는 기간 동안 NASH 또는 간 질환 또는 비만을 개선하거나 치료하는 것으로 생각되는 임의의 처방 또는 일반의약품 약제 또는 한방 치료를 사용하는 대상체. 비타민 E 또는 오메가-3 지방산을 사용하는 대상체는 이의 사용을 계속할 수 있다.
- [1729]  대상체는 0일 전에 8주 내에 대수술, 상당한 외상성 손상, 또는 연구의 과정 동안 대수술 시술의 필요의 기대를 갖는다.
- [1730]  담즙 우회 병력을 가진 대상체.
- [1731]  인간 면역결핍 바이러스 감염에 대한 공지된 긍정성을 갖는 대상체.
- [1732]  5세 미만의 수명을 가질 공산이 있는 활성인 심각한 의학 질환을 지닌 대상체.
- [1733]  스크리닝 전의 년에 흡입 또는 주사 약물을 포함하는 활성 물질 남용을 지닌 대상체.

- [1734] 0일 전에 12개월 내에 임상적으로 유의미하고 제어되지 않는 심혈관 질환(예를 들어, 비조절 고혈압, 심근경색, 협심증), 뉴욕 심장 협회 등급 II 이상의 울혈성 심부전, 약제를 요하는 중증 심장 부정맥, 또는 등급 II 이상의 말초 혈관 질환을 지닌 대상체.
- [1735] 대상체는 무작위화 전 30일에 조사 신약(IND) 실험에 참여하였다.
- [1736] 대상체는 조사 연구에서 참여에 높은 위험으로 생각되는 임상적으로 상당한 의학 또는 정신병적 병태를 지닌다.
- [1737] 대상체는 조사자의 의견상 연구의 완료를 방해하거나 순응도를 저해하는 임의의 다른 병태를 지닌다.
- [1738] 대상체는 이전에 GR MD 02에 노출되었다.
- [1739] 연구 약물 또는 이의 부형제 중 어느 것에 대해 공지된 알레르기를 지닌 대상체.
- [1740] 재발을 보이지 않는 추적관찰의 적어도 5년에 (피부의 기저 및 편평 세포 암종 및 자궁경부의 상피내 암종 이외의) 악성 질환을 지닌 대상체.
- [1741] 대상체는 스크리닝 검사에서 급성 또는 만성 폐 질환을 나타내는 비정상 흉부 x선을 갖는다.
- [1742] 연구 설계:
- [1743] • 배정: 무작위화
- [1744] • 종점 분류: 안정성/효율 연구
- [1745] • 중재 모델: 동시 배정
- [1746] • 마스킹: 이중 맹검(대상체, 조사자)
- [1747] • 1차 목적: 치료
- [1748] 1차 결과 척도:
- [1749] • 이 연구의 1차 목적은, 진행된 간 섬유증을 지닌 생검 입증된 NASH를 지닌 대상체에게 투여될 경우, FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 병용에 대한 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 포함하는 안전성을 특성 규명하는 것이다. 구체적으로, 이 척도는 DLT를 나타내는 치료 응급 부작용을 경험한 다수의 대상체에 의해 평가될 것이다.
- [1750] 2차 결과 척도:
- [1751] • 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP)의 변화; AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준선; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1752] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), AST:ALT의 비율, 알칼리 포스파타제, 및 감마 글루타밀 트랜스펩티다제(GGTP) 수준의 변화; 및 AST/혈소판 비율 지수의 변화를 평가하는 것이다.
- [1753] • 이 연구의 2차 목적은 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 변화를 평가하는 것이다. [시간 프레임: 기준; 7주(연구의 종료)] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1754] • 이 연구의 2차 목적은 갈렉틴-3, 염증, 세포사 및 섬유증 마커를 포함하는 혈청 중의 탐구적 약물학적 바이오마커의 수준을 평가하는 것이다.
- [1755] • 간 및 대사 기능의 생화학 마커 및 간 효소의 평가에 의해 측정된 간세포 기능.

- [1756] 이 연구는 진행된 섬유증을 가진 생검-입증된 NASH를 가진 대상체에서 FXR 조절제와 GLP-1 작용제의 병용의 안전성, 내약성 및 용량 제한 독성(DLT)을 순차적인 방식으로 평가하기 위한 용량 범위 연구이다.
- [1757] **실시예 12: 원발성 담즙성 간경변증을 치료하기 위한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 2상 연구**
- [1758] 이 연구의 목적은 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3이 원발성 담즙성 경화증(PBC) 환자에서 혈중 콜레스테롤 수준에 대한 효과가 있는지의 여부를 결정하기 위함이다.
- [1759] 연구 유형: 중재
- [1760] 연구 설계: 중점 분류: 안정성/효율 연구
- [1761] 중재 모델: 단일 군 배정
- [1762] 1차 결과 척도:
- [1763] ● 고밀도 지질단백질(HDL) 대사의 기준선으로부터의 변화[시간 프레임: 4주, 8주 및 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1764] HDL 대사는 HDL 콜레스테롤 농도, HDL 입자 크기 및 개수를 측정함으로써 평가될 것이다.
- [1765] 2차 결과 척도:
- [1766] ● 지질단백질 대사의 기준선으로부터의 변화[시간 프레임: 4주, 8주 및 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1767] 지질단백질 대사는 이하를 측정함으로써 평가될 것이다:
- [1768] ➤ 총 콜레스테롤 및 트라이글리세라이드의 농도
- [1769] ➤ 저밀도 지질단백질(LDL) 및 초저밀도 지질단백질(VLDL) 콜레스테롤 농도, 입자 크기 및 개수
- [1770] ➤ 아포지질단백질 A(ApoA), 아포지질단백질 B(ApoB), 아포지질단백질 E(ApoE), 및 지질단백질 (a)[Lp(a)]의 농도
- [1771] ● 지질단백질 대사의 기준선으로부터의 변화[시간 프레임: 4주, 8주 및 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1772] 역 콜레스테롤 수송의 성분은 또한 지질단백질 분석의 일부로서 평가될 것이다. 이것은 다음의 측정치를 포함할 것이다:
- [1773] ➤ 레시틴-콜레스테롤 아실전이효소(LCAT) 및 콜레스테롤 에스터 수송 단백질(CETP) 활성도에 의해 측정된 콜레스테롤을 수송하는 HDL 능력.
- [1774] ➤ 프레-β1 HDL 농도
- [1775] ➤ 대식세포 콜레스테롤 유출량
- [1776] ● 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 약동학적 파라미터[시간 프레임: 8주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1777] 참여에 동의한 환자의 하위집단에서, 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 비-구획 약동학적 파라미터가 평가될 것이다.
- [1778] 기타 결과 척도:
- [1779] ● 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 공복 수준[시간 프레임: 8주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1780] ● 섬유아세포 성장 인자 19(FGF-19)의 기준선으로부터의 변화[시간 프레임: 4주, 8주 및 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1781] ● 지질단백질 X의 기준선으로부터의 변화[시간 프레임: 4주, 8주 및 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1782] ● C-반응성 단백질, GlycA 및 GlycB를 포함하는 염증의 마커[시간 프레임: 8주] [안전성 문제로서 지정:

없음]

아암	배정된 중재
화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 경구 투여, 8 주	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 모든 대상체는 8 주 동안 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3(경구 투여, 10 mg, 1 일 1 회)으로 치료될 것이고 우르소테옥시콜산(UDCA)의 사전 연구 용량을 지속해야 한다. 8 주 연구 기간의 종료 후에, 대상체는 최대 수년까지 공개 실험 장기 안전성 연장에 들어갈 기회를 제공받을 것이다.

[1783]

[1784]

적격성

[1785]

연구에 적격인 연령: 18세 이상

[1786]

연구에 적격인 성: 둘 다

[1787]

건강한 지원자 동의: 없음

[1788]

기준:

[1789]

포함 기준:

[1790]

• 다음의 3가지 진단 인자 중 2가지 이상의 존재에 의해 입증된 바와 같이 확실하거나 개연성 있는 원발성 담즙성 간경변증(PBC) 진단

[1791]

➤ 적어도 6개월 동안 상승된 알칼리성 포스파타제(ALP) 수준의 병력

[1792]

➤ 양성 항균 항체(AMA) 역가 또는, AMA가 음성인 경우 또는 낮은 역가(<1:80)에서, PBC 특이적 항체

[1793]

➤ PBC와 일치하는 간 생검

[1794]

• 0일 이전에 UDCA를 적어도 12개월 동안 취하거나(3개월 이상 안정적 투여) 또는 UDCA를 견딜 수 없음(0일 이전에 3개월 이상 UDCA를 취하지 않음)

[1795]

• 피임: 여성 대상체는 폐경후, 외과적으로 무균이거나, 폐경전이라면 시험 동안 그리고 연구 제품(Investigational Product)의 최종 투약 후 적어도 30일까지 효과적인 피임 방법을 1회 이상(실패율 1% 이하) 사용해야 한다.

[1796]

배제 기준:

[1797]

• 대상 부전 PBC를 가진 대상체(조사자가 결정함)

[1798]

• 0일에서 2개월 이내에 심한 소양증 또는 소양증에 대한 전신치료(예컨대, 담즙산 격리제 또는 리팜피신에 의한 치료)

[1799]

• 하기를 포함하는 다른 유의한 간 질환의 병력 또는 존재:

[1800]

➤ 활성 또는 만성 B형 간염 또는 C형 간염 바이러스(HBV, HCV) 감염

[1801]

➤ 원발성 경화성 담관염(PSC)

[1802]

➤ 알코올성 간 질환

[1803]

➤ 명확한 자가면역 간 질환 또는 중복 간염

[1804]

➤ 비알코올성 지방간염(NASH)

- [1805] 주석: 현재 항원 음성 및 혈청 전환된 자인 길버트병을 앓고 있거나 B형 간염 병력이 있는 대상체가 배제된 것으로 간주해서는 안 된다.
- [1806] * 시험 결과를 방해할 수 있는 통제되지 않은 당뇨병 또는 기타 통제되지 않거나 불안정한 의학적 병태
- [1807] * 아래에 명시된 바와 같은 하기 약물 중 어느 것인가의 투여:
- [1808] ➤ 0일 전 28일 금지: 콜레스테라민, 콜레세벨람(colesevelam) 또는 콜레스티폴(colestipol)을 포함하는 담즙산 격리제(BAS)
- [1809] ➤ 0일 전 3개월 및 시험 참여 전체 기간 금지: 3-하이드록시-3-메틸글루타릴-보조효소 A(HMG CoA) 환원효소 저해제, 페노피브레이트(fenofibrate) 또는 기타 피브레이트, 니코틴산 및 유도체, 에제티미브, 비타민 E(표준식이 보충제 이외의 것), 식이 보조제를 함유하는 오메가-3 지방산을 포함하는 혈청-지질 조절제
- [1810] ➤ 0일 전 6개월 및 시험 참여 전체 기간 금지: 아자티오프린, 쿨히친, 사이클로스포린, 메토틱세이트, 마이코페놀레이트 모페틸, 펜톡시필린; 부데소나이드 및 기타 전신 코르티코스테로이드; 잠재적으로 간독성 약물(α -메틸-도파, 나트륨 발프로산, 아이소니아자이드 또는 나이트로푸란토인 포함)
- [1811] ➤ 0일 전 12개월 및 시험 참여 전체 기간 금지: 인터류킨 또는 기타 사이토카인 또는 케모카인에 대해 유도된 면역요법 또는 항체
- [1812] * 시험 참여 동안 식이 또는 운동 습관의 계획된 변경
- [1813] * 대상체에 대해서 시험 참여를 금지할 수 있는 임상적으로 유의한 심장 부정맥의 존재 또는 병력
- [1814] 여성인 경우: 임신인 것을 알고 있거나, 양성 소변 임신 검사(양성 혈청 임신 검사로 확인) 또는 수유 중인 경우.
- [1815] **실시예 13: 원발성 경화성 담관염(PSC) 환자의 치료에서의 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 효과**
- [1816] 이 연구의 목적은 간 생화학, 특히, 혈청 알칼리성 포스파타제; 및 안정성에 대한 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 효과를 평가하기 위함이다.
- [1817] 연구 유형: 중재:
- [1818] 연구 설계: 배정: 무작위화
- [1819] 종점 분류: 안정성/효율 연구
- [1820] 중재 모델: 단일 군 배정
- [1821] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 간병인, 조사자)
- [1822] 1차 목적: 치료
- [1823] 1차 결과 척도:
- [1824] * 원발성 경화성 담관염(PSC)을 가진 대상체에서의 혈청 알칼리성 포스파타제(ALP)에 대한 화합물의 효과를 평가[시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1825] * PSC를 가진 대상체에서의 안전성에 대한 화합물의 효과를 평가[시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1826] 2차 결과 척도:
- [1827] * 간 생화학 및 기능의 지수[시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1828] * 간 섬유증 [시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1829] * 위장 염증 및 질환 [시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]

- [1830]  FXR) 활성화 [시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1831]  염증성 장 질환(IBD) [시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1832]  장기 효능 [시간 프레임: 24개월] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1833]  장기 안전성 [시간 프레임: 24개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1834]  질환-특이적 증상 [시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [1835] 화합물의 약동학(PK) [시간 프레임: 24주] [안전성 문제로서 지정: 없음]

아암	배정된 중재
실험: 고용량 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3에 대해 적정되는 저용량 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 저용량에 대해 무작위 배정된 대상체는 저용량 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 12주 동안 매일 취한 후에 추가로 12주 동안 고용량 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3을 취할 것이다.	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3
실험: 위약 위약에 대해 무작위로 배정된 위약 대상체는 24주 동안 위약을 취할 것이다	약물: 위약

- [1836]
- [1837] 이것은 PSC 대상체에서 화합물의 효능 및 안전성에 대한 2상, 무작위, 이중 맹검, 위약-대조, 용량-발견 평가이다. 동의서를 작성하고 포함 기준을 모두 충족시키고 배제 기준의 어느 것도 충족시키지 않는 대략 80명의 대상체가 다음과 같이 2개 치료군 중 1 치료군에 무작위 배정될 것이다: 고용량 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 위약으로 1:1비로 적정되는 저용량 대상체는 2회 연속 12주 기간 동안 1일 1회 연구 제품(IP)을 투여받을 것이다.
- [1838] 안전성 또는 내약성 문제로 인해 용량이 적정되지 않은 모든 대상체는 24주까지 이중맹검의 나머지에 대한 개시 치료(저용량 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 또는 위약)를 투여할 것이다.
- [1839] 무작위화는 수반되는 우르소데옥시콜산(UDCA) 사용 및 전체 빌리루빈 수준(1.5배 이상의 정상 상한치[ULN] 또는 1.5배 초과 ULN 그러나 2.5배 미만의 ULN))의 유무에 의해 계층화될 것이다.
- [1840] 적격성
- [1841] 연구에 적합한 연령: 18세 내지 75세
- [1842] 연구에 적합한 성: 둘 다
- [1843] 건강한 지원자 동의: 없음
- [1844] 기준:
- [1845] 포함 기준:
- [1846]  PSC(임의의 시점에서든 담관 조영술 기준) 진단이 있어야 하며 지난 12개월 이내에 담관 조영술을 받았어야 한다.
- [1847]  스크리닝에서 $ALP \geq 2 \times ULN$
- [1848]  스크리닝에서 총 빌리루빈 $< 2.5 \times ULN$.
- [1849]  수반되는 IBD 대상체에 대해서:
- [1850]  형성이상 또는 결장직장암이 확인되지 않은 0일에서 12개월 이내에 대장내시경(대상체가 결장을 가진

경우) 또는 기타 적절한 내시경 기술

- [1851] ➤ 크론병(CD)을 가진 대상체가 크론병 활성도 지수(CDAI) < 150으로 정의된 바와 같이 차도가 있어야 한다.
- [1852] ➤ 궤양성 결장염(UC)을 가진 대상체가 차도가 있거나 경미한 질환을 가져야만 한다. 차도는 개별 하위-점수가 1을 초과하지 않는 2 이하의 부분 마요 점수(partial Mayo score)로서 정의되어야 한다. 경미한 질환은 개별 하위-점수가 1점을 초과하지 않는 3 이하의 부분 마요 점수로서 정의되어야 한다.
- [1853] • UDCA가 표준 치료의 일환으로 투여되고 있는 대상체의 경우, 용량은 0일을 포함하여 그 전에 3개월 이상 안정적이어야 하고 이 기간 동안 20 mg/kg/일을 초과하지 않아야 한다.
- [1854] • 생물학적 치료(예컨대, 항종양 괴사 인자(TNF) 또는 항-인테그린 단클론성 항체), 면역 억제제, 전신 코르티코스테로이드 또는 스타틴을 투여 중인 대상체가 0일을 포함하여 그 전에 3개월 이상 동안 안정적인 용량을 지녀야만 하고 시험 기간 전체를 통해서 안정적인 용량을 유지하도록 계획되어야 한다.
- [1855] • 피임: 출산 가능성이 있는 여성 대상체는 시험 동안 그리고 IP의 최종 용량(장기 안전성 연장 용량 포함) 후 4주까지 효과적인 피임 방법을 1회 이상(실패율 1% 이하) 사용해야 한다.
- [1856] 배제 기준:
- [1857] • 스크리닝 시에 경화성 담관염의 2차 원인의 증거
- [1858] • 스크리닝 시에 면역글로불린 G4 (IgG4) > 4x ULN 또는 IgG4 경화성 담관염의 증거
- [1859] • 대관 질환 없이 소관 담관염
- [1860] • 하기를 포함하는, 만성 간 질환 또는 임상적으로 유의한 간 대상부전의 임상적 합병증의 존재:
- [1861] • 현재 차일드 후 분류(Current Child Pugh classification) B 또는 C
- [1862] • 담관암종이나 다른 간담도 악성 종양의 병력이나 담도의 형성이상의 병력이나 현재의 진단 또는 의심
- [1863] • 간 이식의 병력, 또는 현재 모델의 말기 간 질환 간 질환 점수 ≥ 12
- [1864] • 자발적인 세균성 복막염 간세포 암종 또는 간장 뇌증의 병력이나 존재를 포함하는 합병증이 있는 간경변증의 병력이 있거나 현재 있음(조사자가 평가)
- [1865] • 알려진 위 또는 대형 식도 정맥류, 잘 통제되지 않거나 이뇨성 내성 복수, 병적 출혈의 병력, 또는 관련 치료 또는 예방적 중재(예컨대, 베타 차단제, 정맥류 삽입 또는 경정맥 간내 문맥정맥 단락술[transjugular intrahepatic portosystemic shunt: TIPS]을 포함하는, 합병증이 있는 현재 알려진 문맥압 항진증)
- [1866] • 간장 증후군(I형 또는 II형) 또는 스크리닝 혈청 크레아티닌 > 2 mg/dl (178 $\mu\text{mol}/\ell$)의 병력 또는 현재 상태
- [1867] • 혈소판 수 < $50 \times 10^9/\ell$
- [1868] • 지배적인 협착의 임상적 증거(0일 이전 12개월 이내에 담관 조영술 또는 다른 적절한 영상 진단법으로 입증됨) 또는 현재 담관 스텐트
- [1869] • 현재 담낭염 또는 결석(간 영상으로 확인)
- [1870] • 0일 이전에 5년 이하 내에 발생한 결장형 이형성증
- [1871] • 소장 절제술 병력
- [1872] • 원발성 담즙성 간경변증(PBC), 알코올성 간질환, 비알코올성 지방성 간질환(NAFLD), 자가 면역성 간염, B형

간염 바이러스(혈청 전환 및 양성 B형 간염 바이러스가 없는 경우)를 포함한 기타 만성 간 질환의 병력 DNA), C형 간염 바이러스 및 중첩 증후군

- [1873]  알려진 길버트 증후군 또는 비공유(간접) 빌리루빈의 상승 병력> ULN
- [1874]  인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염의 알려진 병력
- [1875]  현재 전신성 또는 장용성 치료를 필요로 하는 소양증을 스크리닝 3개월 이하 내에 현재 경험하고 있거나 또는 경험한 자
- [1876]  항생제 치료를 받은 담관염을 포함하여 0일을 포함하여 그 전 3개월 내에 급성 담관염으로 알려졌다거나 의심되는 경우
- [1877]  항생제 투여는 0일부터 1개월 이하 동안 금지된다(대상체가 0일 이전에 적어도 3개월 동안 안정적인 예방 접종을 하지 않는 한).
- [1878]  다음 약제의 투여는 0일부터 6개월 이하까지 그리고 시험 기간 전체를 통해서 금지된다: 페노피브레이트 또는 기타 피브레이트 및 잠재적 간 독성 약물(α - 메틸 도파, 나트륨 발프로산, 아이소니아자이드 또는 나이트로 푸란토인 포함).
- [1879]  (플레이어)가 다음과 같이 정의된 경우, 스크리닝 동안 IBD 플레이어(최대 0일 포함):
- [1880]  UC 플레이어: 부분 마요 스코어 ≥ 5 및
- [1881]  CD 플레이어: CDAI ≥ 250
- [1882]  여성인 경우: 임신을 알고 있거나 또는 양성의 소변 임신 검사(양성 혈청 임신 검사로 확인) 또는 수유 중인 경우
- [1883]  예상 수명을 시험 지속기간 미만으로 현저하게 감소시킬 공산이 있는 다른 수반 질환, 악성 종양, 또는 병태(예컨대, 중등도 내지 중증의 울혈성 심부전)
- [1884] **실시예 14: 담도 폐쇄증의 치료를 위한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 사용**
- [1885] 이 연구의 목적은 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3이 담도 폐쇄증을 지닌 유아에서 간 손상을 저감시키는지의 여부를 결정하기 위함이다.
- [1886] 연구 유형: 중재
- [1887] 연구 설계: 종점 분류: 효능 연구
- [1888] 중재 모델: 단일 군 배정
- [1889] 마스킹: 공개 실험(Open Label)
- [1890] 1차 목적: 치료
- [1891] 1차 결과 척도:
- [1892]  혈청 집합 빌리루빈의 변화[시간 프레임: 기준선 및 치료 90일 후[안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1893] 2차 결과 척도:
- [1894]  중량 변화[시간 프레임: 기준선 및 치료 90일 후[안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1895]  혈청 마커의 변화[시간 프레임: 기준선 및 치료 마무리 후 최대 2년까지] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1896] 연구자는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 치료 90일을 받은 환자에서 2년의 과정에 걸쳐서 혈청 간 마커 및 혈소판의 변화를 추적할 것이다.

[1897] 간 영상 변화[시간 프레임: 기준선 및 치료 마무리 후 최대 2년] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[1898] 연구자는 간 및 비장 크기를 포함한 간 초음파 변화를 추적한다.

[1899] 간 이식에 걸리는 시간[시간 프레임: 기준선 및 치료 마무리 후 최대 2년] [안전성 문제로서 지정: 없음]

아암	배정된 중재
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 연구의 포함 기준을 충족시키는 새롭게 진단된 담도 폐쇄증 환자는 총 90 일 동안 3 회 용량으로 나눈 경구 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 20 mg/kg /일을 경구로 받을 것이다.	약물: 90 일 동안 경구로 부여된 3 회로 나눈 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 20mg/kg/일

[1900]

[1901] 담관 폐쇄증(BA)은 담관 폐색, 간 섬유증 및 간경변을 특징으로 하는 원인 불명의 유년기의 유행성 간 질환이다. BA는 알려진 의학 치료법이 없다. 유일하게 입증된 치료는 담즙 배액을 달성하고 경우에 따라 결과를 개선할 수 있는 외과적 간문장문합술(카사이(Kasai) 시술 또는 KP)이다. KP의 성공은 유아 연령, 외과 의사의 경험, 및 KP 시 간 섬유화의 정도를 비롯한 여러 요인에 따라 달라질 수 있다.

[1902] 이 연구에서 연구자들은 BA에 대한 잠재적인 새로운 의학 요법: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 II상 시험을 행한다. 시험의 목적은 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3이 추가의 연구를 보증하기 위해 BA에 대해 충분한 생물학적 활성을 갖는지의 여부를 결정하는 것이다. 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3은 표준 요법의 보조제(즉, 적절한 경우 KP)로서 90일 동안 경구 투여될 것이다. 1차 결과는 90일 후 혈청 접합된 빌리루빈 수준의 변화를 측정할 것이다. 2차 결과는 BA가 있는 유아의 체중, 혈청 마커, 간 영상 및 간 이식 시간의 변화를 포함한다.

[1903] 적격성

[1904] 연구에 적격한 연령: 최대 180일

[1905] 연구에 적격한 성: 둘 다

[1906] 건강한 지원자 동의: 없음

[1907] 기준:

[1908] 포함 기준:

[1909] 간 생검 및/또는 수술 중 담관 조영술을 통한 담도 폐쇄증으로 진단

[1910] 다른 기관에서 시행한 이전의 카사이 간문장문합술을 받지 않음

[1911] 경구로 약물의 투약 가능

[1912] 법적 후견인은 연구의 위험성 및 연구 특성을 이해한 후에 동의한다.

[1913] 배제 기준:

[1914] 180일 초과인 유아

[1915] 다른 기관에서 카사이 간문장문합술을 받은 유아

[1916] 경구로 약물을 취할 수 없는 유아

[1917] 실시예 15: 염증성 장 질환에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 2상 임상 연구

[1918] 이 연구의 목적은 징후가 있는 염증성 장 질환을 가진 대상체에서 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 1일 1 회 사용의 효능을 평가하기 위함이다.

[1919] 연구 유형: 중재:

[1920] 연구 설계: 배정: 무작위화

[1921] 종점 분류: 효능 연구

[1922] 중재 모델: 동시 배정

[1923] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 간병인, 조사자, 성과 감정인)

[1924] 1차 목적: 치료

[1925] 1차 결과 척도:

[1926]  대상체에서 염증성 장 질환 설문지 점수의 증가[시간 프레임: 6주, 12주, 6 개월] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[1927] 참가자들은 등록 후 6주, 12주, 6개월에 IBDQ라는 설문지를 작성할 것이다. IBDQ는 IBD 환자의 정기 간호 및 연구에 자주 사용되는 검증된 기기이다. IBDQ는 IBD의 활성과 삶의 질을 측정한다. 그것은 장, 사회, 정서 및 전신이라는 4가지 영역에 배치된 32가지 질문을 포함한다. 각 질문은 1 내지 7점으로 평가되며, 1점은 가장 나쁜 삶의 질이고 7점은 최고의 삶의 질이다. 170점 이상은 환자가 임상적으로 관해 증상을 나타내며 16점에서 32점 사이의 점수가 증가하면 증상이 의미있게 호전되는 것으로 간주된다.

아암	배정된 중재
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 이 아암의 대상체는 12 주 동안 매일 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 을 공급받을 것이다.	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 12 주 동안 매일
위약 비교자: 위약 이 아암의 대상체는 12 주 동안 매일 위약을 공급받을 것이다.	약물: 위약

[1928]

[1929] 연구자들은 증상이 있는 염증성 장 질환(IBD)을 지닌 대상체에서 위약과 비교해서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 사용을 비교할 것이다. 대상체들은 IBD 진단을 받은 자들일 것이고 염증성 장 질환 설문지(IBDQ) 점수가 170점 미만으로 정의된 증상이 있다. 대상체는 무작위로 위약 또는 LDN에 배정될 것이다. 이들은 약물 개시 후에 6주, 12주 및 6개월의 시험을 시작하기 전에 IBDQ를 복용할 것이다. 참가자는 시험을 통해 현재의 IBD 요법을 유지해야 하며 시험 시작 4주 이내에는 어떠한 변경도 할 수 없다. 연구자들은 6주 후 안전성 전화 호출을 할 것이고, 시험 시작 후 12주에 이를 추적 검사할 것이다. 참가자들은 임의의 부작용이 일어날 경우 전화번호와 이메일 주소에 이들을 유지하도록 카드를 받게 될 것이다.

[1930] 적격성

[1931] 연구에 적격한 연령: 18세 이상

[1932] 연구에 적격한 성: 둘 다

[1933] 건강한 지원자 동의: 있음

[1934] 기준:

[1935] 포함 기준:

[1936]  증상이 있는 크론병이나 궤양성 대장염을 지닌 환자(170점 미만의 염증성 장 질환 설문지에 대한 응답으로서 정의)

[1937]  방사선학적, 내시경적 및/또는 조직학적 기준을 통해 확인된 크론병 또는 궤양성 결장염

- [1938]  IBD를 위한 안정적인 약물 투약(즉, 연구 등록 4주 이내에 투약 변경 없음)
- [1939] 배제 기준:
- [1940]  치료 요법 시작 7일 이내에 아편제 또는 이모듐(Imodium)을 하는 환자
- [1941]  모유 수유 중이거나 임신 중이거나 내년 내에 임신 예정인 여성
- [1942]  피임 또는 절제를 기꺼이 사용하지 않는 연령대의 여성
- [1943]  다음과 같은 질환이나 시술의 병력:
- [1944]  급성 간염
- [1945]  간 기능 장애
- [1946]  골격성 문합
- [1947]  단장 증후군
- [1948]  비정상적인 간 효소
- [1949] **실시예 16: 과민성 장 증후군 환자에서의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 연구**
- [1950] 이 연구의 목적은 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3이 과민성 장 증후군을 가진 사람들을 돕는지의 여부를 결정하기 위함이다.
- [1951] 연구 유형: 중재:
- [1952] 연구 설계: 배정: 무작위화
- [1953] 종점 분류: 효능 연구
- [1954] 중재 모델: 동시 배정
- [1955] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 간병인, 조사자)
- [1956] 1차 목적: 치료
- [1957] 1차 결과 척도:
- [1958]  1차 목적: IBS 환자에서의 과민성 장 증후군(IBS)의 적절한 완화와, 장 증후군 점수(BSS), 전반적인 BSS 점수 및 과민성 장 증후군(IBS) 증상에 대한 복부 통증/불편함에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 위약의 효과를 비교한 예비 데이터 수집[시간 프레임: 주간] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1959] 2차 결과 척도:
- [1960]  자체-보고된 전체 및 개별 BSS 점수에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 위약의 효과를 비교하기 위해 [시간 프레임: 지난 4주 치료 동안][안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1961]  시간의 적어도 50%에서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 위약이 IBS 통증 또는 불편함을 적절히 완화시키는 효과를 비교하기 위해 [시간 프레임: 지난 4주간의 치료 동안][안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1962]  화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 위약이 전체 및 개별 BSS 점수에 미치는 효과를 비교하기 위해 [시간 프레임: 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1963]  11점 통증 및 IBS 점수에서 적어도 3점 변화가 있는 환자의 비율에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 위약의 효과를 비교하기 위해 [시간 프레임: 12주] [안전성 문제로서 지정: 없음]

아암	배정된 중재
활성 비교자: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 용량: 12 주 1 일 전체를 통해서, 3 일 동안 1 일 2 회 75 mg에서, 3 일 동안 1 일 2 회 150 mg(2 정)으로 증가시키고, 1 일 2 회 225 mg(3 정)으로 상승. 12 주 중 2 내지 4 일, 참가자들은 점점 약화되기 시작할 것이고, 1 일 2 회 150 mg(2 정)을 공급받고, 이어서 5 내지 7 일에 참가자들은 연구 기간 동안 1 일 2 회 75 mg 을 공급받게 될 것이다.
위약 비교자: 위약 위약, 비활성	약물: 위약 일치하는 위약이 1 일 2 회 투여될 것이다.

[1964]

[1965]

적격성

[1966]

연구에 적격한 연령: 18세 내지 70세

[1967]

연구에 적격한 성: 둘 다

[1968]

건강한 지원자 동의: 없음

[1969]

기준:

[1970]

포함 기준:

[1971]

- IBS의 진단 확립

[1972]

- 배변으로 통증 완화 경험

[1973]

- 2주 기준 기간 동안 통증 또는 불편감 점수 50/100 이상

[1974]

- 1개월에 적어도 3회 통증이 발생하며, 적어도 3회의 통증 강도가 50/100 이상인 경우

[1975]

배제 기준:

[1976]

- 공지된 대안적/동반 위장관 진단(예컨대, 크론병, 궤양성 대장염, 현미경 대장염, 활동성 비열대성 스프루(active celiac sprue), 만성 췌장염 또는 췌장 부전, 만성 가성 장 폐색증, 박테리아의 과증식, 최근(6개월 미만) 장내 세균/원충/기생충 감염, HIV, 활동성 골반저 기능장애(active pelvic floor dysfunction), 마비 또는 사지 마비);

[1977]

- HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale) 점수(15점 초과 또는 미만)에 의해 측정되는 바와 같은 중증 우울증의 현재 증상

[1978]

- 시험 중 계획 수술(특히 이식) 또는 마취 노출

[1979]

- 임신 중이거나, 수유 중인 상태에 있으며, 약물 치료 기간 중에 임신하여 안정적인 형태의 피임법(장벽 피임약, 황격막, 주사, 자궁내 장치, 수술 살균 또는 금욕)을 사용하지 않을 가능성이 있음

[1980]

- 유의한 급성 또는 만성 진행성 신경계, 간, 신장, 심혈관, 호흡기 또는 대사성 질환

[1981]

- 알코올 또는 물질 의존 사용 또는 남용의 최근 병력

[1982]

- 지난 6개월 간의 주요 심혈관 사건

- [1983]  테가세로드(tegaserod)(Zelnorm) 및 로트로넥스(Lotronex)(Alosetron)와 같은 IBS-특이적 약물의 사용(30일 이내)
- [1984]  다른 임상 시험에 참여(30일 이내)
- [1985] **실시예 17: 담즙산 설사에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 제2상 임상 연구**
- [1986] 연구자들은 담즙산 설사 환자에서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 연구를 개발할 것을 제안한다. 예비 데이터는 담즙산 설사 환자가 회장의 호르몬인 섬유아세포 성장 인자 19(FGF19)의 생산을 악화시키는 것을 시사한다. FGF19는 FXR 작용제에 의해 자극되고 담즙산 합성을 조절한다. 이 연구는 화합물이 담즙산 설사 환자에서 FGF19를 자극하여 안전하고 효과적인 치료법을 제공할 수 있는지의 여부를 조사하기 위한 실험적인 개념 증명, 공개 실험 연구이다.
- [1987] 연구 유형: 중재:
- [1988] 연구 설계: 중점 분류: 약동학적 연구
- [1989] 중재 모델: 단일 군 배정
- [1990] 마스킹: 공개 실험(Open Label)
- [1991] 1차 목적: 치료
- [1992] 1차 결과 척도:
- [1993]
 - 공복 FGF19[시간 프레임: 15일] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1994] 1차 결과 척도는 3군의 환자(즉, 1차 담즙산 설사, 2차 담즙산 설사, 및 만성 설사를 지녔지만 정상적인 담즙산 보유 환자)에서의 공복 혈청 섬유아세포 성장 인자(FGF19)에서 2주에 걸친 변화이다.
- [1995] 2차 결과 척도:
- [1996]  FGF19의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3에 대한 비-공복 반응[시간 프레임: 15일] [안전성 문제로서 지정: 없음]
- [1997] 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 투여 후 6시간 동안의 FGF19의 동적 반응의 변화; 15일의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 시험 기간의 시작과 종료에서.

아암	배정된 중재
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 25 mg, 15일 동안 1일 1회.	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 -14일 내지 0일에, 대상체는 통상의 설사약을 중단할 것이다. 1일 내지 15일에, 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 25 mg 정제가 아침에 1일 1회 대상체에게 투여될 것이다. 16일 내지 28일에, 정상적인 설사약이 재개될 수 있다.

- [1998]
- [1999] 담즙산 설사(Bile acid diarrhea: BAD)는 만성 수양성 설사이지만 과소 평가되어 있다. BAD는 담즙산의 재흡수 및 장간 순환(담즙산 흡수 장애)에 영향을 미치는 장폐색 질환에 2차적일 수 있거나, 또는 특발성, 1차성 BAD(PBAD)일 수 있다.
- [2000] 호르몬 섬유아세포 성장 인자 19(FGF19)의 혈중 농도는 1차 및 2차 BAD에서 감소되어, 담즙산 합성의 피드백 저해가 손상되어서, 과도한 대변 담즙산을 초래하며, 이어서 담즙 분비를 자극함으로써 설사를 일으킨다. FGF19는 회장에서 합성되며 풍부한 자연 담즙산인 케노데옥시콜산과 같은 파네소이드 X 수용체(FXR) 작용제에 의해 전사가 현저하게 유도되는 것으로 나타났다.
- [2001] 본 발명자들은 1차 및 2차 BAD 환자에서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 효과를 조사하여 FGF19가 이러한

조건에서 자극될 수 있는지의 여부를 결정하고자 한다. 본 발명자들은 이들 반응을 만성 설사를 앓고 있지만 BAD의 증거가 없는 대조 환자들의 반응과 비교할 것이다. BAD에서 FGF19 수준의 결함은 FXR 자극에 반응하지 못하기 때문에(특히 회장 절제 후 2차 BAD에서 일어날 공산이 있음) 가능하다. 1차 BAD 환자는 FGF19 수준의 증가에 반응하고 이로부터 이익을 얻을 수 있다.

- [2002] 이 연구는 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3이 FGF19, 담즙산 대사의 다른 마커 및 설사를 비롯한 환자 증상에 미치는 영향에 대한 파일럿 데이터를 얻는 것을 목표로 한다.
- [2003] 적격성
- [2004] 연구에 적격한 연령: 18세 내지 80세
- [2005] 연구에 적격한 성: 둘 다
- [2006] 건강한 지원자 동의: 없음
- [2007] 기준:
- [2008] 포함 기준:
- [2009]
 - 적어도 3개월 동안, 브리스톨 스톨(Bristol Stool Type) 유형 6 또는 7에 대해서 적어도 3회의 평균 대변 빈도로서 정의되는 만성 설사를 가진 환자 TI 질환/절제술의 증거가 없는 한 담즙산 설사(BAD)의 유무를 확립시키기 위한 이전의 일상적인 SeHCAT 테스트. BAD는 TI 질환/절제술의 존재 하에 15% 미만의 SeHCAT 7-일 유지율 또는 설사로서 정의된다. 연구 대상체는 뚜렷한 원인이 없는 회장 절제술이나 크론병 또는 1 차 BAD로 인해 2차 BAD를 지니는 것으로 그룹화될 것이다. 만성 설사를 지니고 있으나 정상적인 SeHCAT 유지율(15% 이상)을 가진 세 번째 대조군.
- [2010]
 - 여성 환자는 폐경후, 외과적으로 무균이거나, 폐경전이라면 시험 동안 그리고 15일 동안 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 최종 투약 후 효과적인 피임 방법을 1회 이상(실패율 1% 이하) 사용해야 한다. 가임 잠재력의 여성 파트너가 있는 남성 대상체는 효과적인 피임 방법을 1회 이상 사용해야 한다.
- [2011] 배제 기준:
- [2012]
 - 결장 직장 신생물, 궤양성 대장염, 체강 질환, 만성 궤장염, 약물-유도 설사 또는 활동성 감염을 비롯한 설사로 이어지는 다른 진단을 받은 환자.
- [2013]
 - 이들 장애를 배제하기 위한 표준 임상 평가에 의해 조사되지 않은 환자.
- [2014]
 - 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 첫 번째 투여 전에 2주 동안 담즙산 격리제(콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레셀린)로 치료.
- [2015]
 - 담낭 절제술을 제외한 이전의 담도 수술.
- [2016]
 - 알라닌 아미노전이효소(ALT), 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 또는 알칼리성 인산 가수 분해 효소가 1회 초과임.
- [2017]
 - 만성 간 질환
- [2018]
 - 만성 신장 질환
- [2019]
 - 5세 미만의 수명을 가질 공산이 있는 활성인 심각한 의학 질환
- [2020]
 - 스크리닝 전의 해에 흡입 또는 주사 약물을 포함하는 활성 물질 남용
- [2021]
 - 임신, 계획 임신, 임신 가능성 및 시험 중 효과적인 피임 관리를 사용하지 않으려는 경우, 모유 수유. 임신은 소변의 β -hCG 임신 검사로 평가될 것이다.
- [2022] 실시예 18: 만성 바이러스성 B형 간염에서 간 섬유증의 치료를 위한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 사용

[2023] 이 연구의 목적은 만성 바이러스성 B형 간염에서 간 섬유증에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 유효 용량 및 안전성을 조사하기 위함이다.

[2024] 연구 유형: 중재:

[2025] 연구 설계: 배정: 무작위화

[2026] 종점 분류: 안정성/효율 연구

[2027] 중재 모델: 동시 배정

[2028] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 간병인, 조사자, 성과 감정인)

[2029] 1차 목적: 치료

[2030] 1차 결과 척도:

[2031] ● 만성 바이러스성 B형 간염에서의 간 섬유증의 변화[시간 프레임: 1년][안전성 문제로서의 지정: 있음]

아암	배정된 중재
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 및 위약	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 시험군과 대조군의 연구 제품은 연속 52 주 동안 식사 30 분 전에 경구로 복용해야 한다. 시험군 I, II, III 및 대조군에는 각각 60 가지 사례, 총 240 가지 사례가 있다.

[2032]

[2033] 1차 관찰 지수:

[2034] ● 간 섬유화 Ishak 점수는 치료 전과 비교하여 1점 이상 감소한다.

[2035] 2차 관찰 지수:

[2036] ● 치료 후 HBV DNA의 음성 전환율(HBV DNA < 1×10^3 카피/mL) 및 하강 범위.

[2037] ● 치료 전과 비교하여 치료 후의 Fibrocan Kpa의 하강 부분.

[2038] ● 치료 전과 비교하여 치료 후 1단계 이상 감소하고 무진행 섬유화가 감소하는 감소 비율.

[2039] ● 간 기능의 ALT의 개선

[2040] 적격성

[2041] 연구에 적격한 연령: 18세 내지 65세

[2042] 연구에 적격한 성: 둘 다

[2043] 건강한 지원자 동의: 없음

[2044] 기준:

[2045] 포함 기준:

[2046] ● 만성 B 형 간염의 병력, HBsAg 양성인 경우 ≥ 6 개월.

[2047] ● ALT < 5배 ULN (최대).

[2048] ● 간 생검으로 확인된 유의한 간 섬유화.

[2049] ● HBeAg 양성 환자, HBV DNA > 2.0×10^4 IU/mL(카피/mL); HBeAg 음성 환자의 HBV DNA > 2.0×10^3 IU/mL(10^4 카피/mL).

- [2050]  인터페론 및/또는 뉴클레오사이드 유사체로 항바이러스 치료를 받아들이지 못함.
- [2051]  선택 전 1개월 이내에 간염을 예방하기 위해 항염증제를 복용하지 않았음.
- [2052]  연구 전에 동의서를 이해하고 서명할 수 있음.
- [2053] 배제 기준:
- [2054]  포함 기준 중 하나의 요구 사항을 충족시키지 못한다.
- [2055]  선택 전 3개월 이내에 위장관 출혈이 있었다.
- [2056]  TBL > 3배 ULN.
- [2057]  AFP > 50 ug/ℓ
- [2058]  PLT ≤ 60000ug/ℓ
- [2059]  B 초음파 검사에 의해 나타난 바와 같이 간 내 명백한 공간-점유 병변이 분명함.
- [2060]  간문맥 정맥으로 B 초음파 검사로 제시된 바와 같이 1.2cm 이상의 폭으로.
- [2061]  BMI 지수 > 30.
- [2062]  간 기능 상실 간경화 및 간 신생물을 앓고 있는 환자.
- [2063]  알코올성, 약물-유도, 유전성, 면역성 및 기타 바이러스성 및 비-바이러스성 만성 간염 환자.
- [2064]  협심증, 폐, 신장, 내분비, 신경 및 혈관계 질환 및 정신병 환자.
- [2065]  활성 소화 궤양 환자.
- [2066]  임신 및 모유 수유 여성.
- [2067]  최근 3개월 이내에 다른 약물 검사에 참여한 대상체.
- [2068] **실시예 19: 결석 환자의 치료에서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 2상 연구**
- [2069] 이 연구의 목적은 결석 환자에서 간 지방/트라이글리세라이드 대사 및 간 담즙성 해독/제거에 대한 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 효과를 평가하기 위함이다.
- [2070] 연구 유형: 중재:
- [2071] 연구 설계: 배정: 무작위화
- [2072] 종점 분류: 약동학적 연구
- [2073] 중재 모델: 동시 배정
- [2074] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 조사자)
- [2075] 1차 목적: 기본 과학:
- [2076] 1차 결과 척도:
- [2077]  FXR-의존적 대사에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 효과[시간 프레임: 21일] [안전 문제로서의 지정: 없음]
- [2078] 1차 종말점

[2079]  인슐린 저항성에 대한 마커의 상대적 변화

[2080]  FA와 TG의 상대적 변화

[2081]  간 및 지방 조직 리파제 발현 및 활성의 상대적 변화

[2082]  간 정단 수송 단백질 ABCG5/8, BSEP, MDR3, MRP2의 상대적 변화

[2083]  간장 ER 스트레스 마커의 상대적 변화

[2084] 2차 결과 척도:

[2085]  혈청 지질 수준에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 효과[시간 프레임: 21일] [안전 문제로서의 지정: 없음]

[2086] 2차 종말점

[2087]  Lp(A)에서 총 콜레스테롤인 LDL-C, HDL-C, Apo A1, Apo B의 상대적 변화.

아암	배정된 중재
활성 비교자: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 3 주에 25 mg/일	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3, 3 주에 25 mg/일
위약 비교자: 결석 위약	약물: 위약

[2088]

[2089] 위약-조절 이중 맹검 무작위화 시험에서, 건강한 결석 환자에게는 수술 전날까지 3주 동안 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3 또는 위약이 25 mg/일 투여될 것이다. 담낭 담즙은 담즙성 지질(콜레스테롤, 인지질, 담즙산)의 측정 및 콜레스테롤 포화 지수의 계산에 대해서 샘플링될 것이다.

[2090] 적격성

[2091] 연구에 적합한 연령: 20세 내지 65세

[2092] 연구에 적합한 성: 둘 다

[2093] 건강한 지원자 동의: 없음

[2094] 기준:

[2095] 포함 기준:

[2096]  증상이 있는 초음파 검사된 결석 질환

[2097] 배제 기준:

[2098]  NAFLD 이외의 만성 간 질환(바이러스성 간염, 자가면역 간 질환, 혈액소 침착증, 동형 접합성 알파1-항트립신 결핍증 및 윌슨병)

[2099]  이전의 위 또는 소장 수술

[2100]  염증성 장 질환

[2101]  통제되지 않는 당뇨병(공복 혈당 > 6.7 mmol/l), 갑상선 기능 항진증 또는 갑상선 기능 항진증 또는 다른 중요한 내분비 질환.

[2102]  임신. 약물 요법 시작 전날 소변 임신 검사를 수행할 것이다. 가임 잠재력이 있는 여성은 안전하고 신뢰할 수 있는 피임약(예컨대 경구 피임약)을 사용하는 경우에만 포함될 수 있다. 약물 투여 개시 전날 소변 임신 시험을 수행할 것이다. 임신 가능성이 있는 여성은 안전하고 신뢰성 있는 피임, 예컨대, 경구 피임약이 사용될 경

우에만 포함될 수 있다.

2 XULN (정상 상한치) 보다 높은 트랜스아미나제(ALT/ASAT) 또는 알칼리성 포스파타제 또는 빌리루빈의 상승.

약물로 치료되는 우울 장애를 포함한 기타 중증의 질환

실시예 20: 국소 분절성 사구체경화증(FSGS)을 치료하기 위한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 연구

이 연구의 목적은 FSGS 환자에서 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3의 안전성과 내약성 평가하고 무작위 배정된 II 형 상에서 조사를 위한 의약 요법의 선택을 가능하게 하는 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3의 약동학(PK) 평가를 수행하기 위함이다.

연구 유형: 중재:

연구 설계: 배정: 무작위화

중점 분류: 안전성 연구

중재 모델: 동시 배정

마스킹: 공개 실험

1차 목적: 치료

1차 결과 척도:

약물의 안전성과 내성[시간 프레임: 16주 치료 기간]

2차 결과 척도:

단백뇨 감소 [시간 프레임: 16주 치료 기간]

아암	배정된 중재
화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3	약물: 화합물 경구 약물 투여

적격성

연구에 적격인 연령: 2세 내지 40세

연구에 적격인 성: 둘 다

건강한 지원자 동의: 없음

기준:

포함 기준:

가장 최근의 측정에서 무작위 배정 전에 추정된 사구체여과율(GFR) ≥ 40 ml/분/1.73 m²

18세 미만의 환자에 대해서: 슈워츠 식(Schwartz formula)

18세 이상의 환자에 대해서: 콕크로프트-갈트 식(Cockcroft-Gault formula)

무작위 배정 시에 첫날 아침 공복시의 Up/c > 1.0 g/g 크레아티닌

연구 병리학자에 의해 1차 FSGS(모든 하위 유형 포함)로 확인된 생검.

스테로이드 저항성: 무작위 배정 전에 스테로이드를 많이 복용 한 마지막 치료 과정에서 환자는 아래에 정의된 스테로이드 저항성을 입증해야 하며 이후 단백뇨(Up/C < 0.2 또는 덤 스틱 소변 단백질 음성/추적)의 완전한

완화가 없었다. 내성을 정의하는 스테로이드 치료 과정은 최소 누적 선량이 56 mg/kg 또는 1680mg의 프레드니손 또는 이에 상응하는 용량으로 최소 4주간 매일 투여하는 것과 같거나 동등해야 한다.

- [2130]  안지오텐신 전환효소 저해제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 비타민 E, 또는 지질 저하제를 취할 수 있다.
- [2131]  임상 시험 계획서, 약물 및 후속 방문 등을 기꺼이 준수해야 한다.
- [2132]  FSGS-CT의 스크린 실패는 제외 약물을 사용한 이전 치료법을 기반으로 함
- [2133]  26주 또는 52주간의 시험 요법, 즉, 사이클로스포린 또는 마이코페놀레이트 모페틸(MMF) + 경구 텍사메타손 맥동에서 완화를 이루지 못하는 것에 근거한 FSGS-CT의 치료 실패
- [2134] 배제 기준:
- [2135]  2차 FSGS
- [2136]  무작위 배정 30일 전에 사이클로포스파마이드, 클로람부실, 레바미솔, 메토티렉세이트, 질소 머스터드 또는 다른 면역억제 약물에 의한 치료
- [2137]  임신 가능성이 있는 여성에서의 수유, 임신 또는 피임 거부
- [2138]  무작위 배정 전 또는 동시에 30일 동안 다른 치료 시험에 참여
- [2139]  활성/중증 감염(B형 간염 또는 C형 간염, HIV를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님)
- [2140]  악성 종양
- [2141]  전신성 홍반성 루푸스(SLE) 또는 다발성 경화증
- [2142]  혈청 AST/ALT > 2.5X 정상 상한치로서 정의된 간 질환
- [2143]  3개 이상의 항고혈압제의 최대 용량을 받으면서 연령/높이에 대해서 140/95 초과 또는 95 분위 초과 혈압을 가진 환자.
- [2144]  진성 당뇨병(DM) I형 또는 II형.
- [2145]  적혈구 용적률 < 30%
- [2146]  장기 이식
- [2147]  비만(스테로이드 요법 전에 질환 발병 시 추정 건조 중량 기준)은 다음과 같이 정의된다:
- [2148]  체질량 지수(BMI) > 2 내지 20세의 경우 연령에 대한 97 백분위 수
- [2149]  21세 이상인 경우 BMI > 40 kg/m²
- [2150]  연구 약품에 대한 알레르기
- [2151]  동의/승인 불능
- [2152] **실시예 21: 고중성 지질혈증의 치료에서의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 효과**
- [2153] 제안된 연구는 지질단백질 구조와 기능의 여러 가지 방법을 활용할 것이다. 연구자들은 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3으로 치료 전후의 지질단백질의 결합 친화력과 같은 기능적 파라미터를 측정할 것이다. 연구자들은 혈장, 초저밀도 지질단백질(VLDL), 저밀도 지질단백질(LDL) 및 고밀도 지질단백질(HDL)의 지방산, 옥시 리핀 및 아포지질단백질 함량을 측정할 것이다.

[2155] 연구 설계: 중점 분류: 효능 연구

[2156] 중재 모델: 단일 군 배정

[2157] 마스킹: 공개 실험

[2158] 1차 목적: 치료

[2159] 연구 유형: 중재

[2160] 1차 결과 척도:

[2161] • 1차 종말점은 표적 세포에 대한 지질단백질 결합에 대한 치료의 효과 일 것이다. [시간 프레임: 1 년] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[2162] 2차 결과 척도:

[2163] • 지방 분해를 위한 기질로서의 VLDL의 성능. [시간 프레임: 1년] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[2164] • 혈장 LpL 질량 및 활성. [시간 프레임: 1년] [안전성 문제로서 지정: 없음]

[2165] • VLDL, LDL, HDL 옥시리핀 및 지방산 함량[시간 프레임: 1년] [안전성 문제로서 지정: 없음]

아암	배정된 중재
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 8 주 동안 1 일당 1 그램 겔 캡슐 4 개 캡슐

[2166]

[2167] 적격성

[2168] 연구에 적격한 연령: 18세 내지 79세

[2169] 연구에 적격한 성: 둘 다

[2170] 건강한 지원자 동의: 없음

[2171] 기준:

[2172] 포함 기준:

[2173] • 의학적 병력, 신체 검사, 심전도, 실험실 테스트(예를 들어, 혈청 화학, 소변 검사)에 의해 양호한 건강

[2174] • 의료 기록에서의 가장 최근의 두 검사의 평균 공복 혈청 트라이글리세라이드 200 mg/dl 이상 및 500 mg/dl 미만

[2175] • 의료 기록에서의 가장 최근의 두 검사의 평균 LDL-콜레스테롤 $\leq 1.1 \times$ NCEP ATP III 목표

[2176] 배제 기준:

[2177] • 가능한 간섭에 대해 1차 조사자에 대해 배제된 것으로 간주되는 약물, 비타민 환제, 영양 보충제 또는 약초 제제

[2178] • 불량하게 통제된 진성 당뇨병(예컨대, [HbA1c] > 8.0%)

[2179] • 심혈관 사건의 병력

[2180] • 과거 혈관 재건 시술

- [2181]  과거 대동맥 동맥류 또는 대동맥 박리 < 스크리닝 전 6개월
- [2182]  췌장염의 병력
- [2183]  2회 연속 방문시 저조한 통제된 고혈압(즉, 160 이하의 수축기 이상(휴식 중) 및/또는 100 이하의 이완기중(휴식 중))
- [2184]  혈청 크레아티닌 ≥ 2.0 mg/dl
- [2185]  혈청 전이효소 > $1.5 \times$ 정상 상한치(ULN); 아스파테이트 아미노전이효소[AST] 또는 알라닌 아미노전이효소[ALT]를 포함; AST에 대해서는 31 U/l, ALT에 대해서는 45 U/l
- [2186]  크레아틴 키나제(CK) > $3.0 \times$ ULN
- [2187]  임신 중이거나 간호 중인 여성
- [2188] **실시예 22: 당뇨병성 신장병을 치료하기 위한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 연구**
- [2189] 이 연구의 목적은 당뇨병성 신장병의 치료에서의 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 3의 안전성 및 효과를 평가하기 위함이다.
- [2190] 연구 유형: 중재:
- [2191] 연구 설계: 배정: 무작위화
- [2192] 종점 분류: 안정성/효율 연구
- [2193] 중재 모델: 동시 배정
- [2194] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 간병인, 조사자, 성과 감정인)
- [2195] 1차 목적: 치료
- [2196] 1차 결과 척도:
- [2197]  소변 알부민 수준[시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [2198]  혈청 크레아티닌[시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [2199] 2차 결과 척도:
- [2200]  공복 혈당(FBS)[시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [2201]  글리코실화 헤모글로빈(A1C)[시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [2202]  간 아미노전이효소(ALT 및 AST) [시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [2203]  혈청 인슐린 수준[시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]
- [2204]  부작용을 가진 환자 수[시간 프레임: 3개월] [안전성 문제로서 지정: 있음]

아암	배정된 중재
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3; 500 mg 매일
위약 비교자: 위약 위약	약물: 위약 위약 1 캡슐 1 일

[2205]

- [2206] 적격성
- [2207] 연구에 적격한 연령: 18세 내지 70세
- [2208] 연구에 적격한 성: 둘 다
- [2209] 건강한 지원자 동의: 없음
- [2210] 기준:
- [2211] 포함 기준:
- [2212] ● 제2형 당뇨병(DM)
- [2213] ● 통제된 혈당[공복 혈당(FBS) < 130 mg/dℓ 및 글리코실화된 헤모글로빈(A1C) < 7%
- [2214] ● 지난 3개월 동안 2회의 개별의 경우에 소변 알부민 > 20 mg/ℓ
- [2215] ● 혈청 크레아티닌 < 또는 = 2 mg/dℓ
- [2216] 배제 기준:
- [2217] ● 임신
- [2218] ● 유즙 분비
- [2219] ● 알코올 중독
- [2220] ● 간 기능부전(급성 또는 만성)
- [2221] ● 신부전: 혈청 크레아티닌 > 2 mg/dℓ
- [2222] ● 사구체신염
- [2223] ● 통제되지 않는 고혈압
- [2224] ● 울혈성 심부전
- [2225] ● 전립선암
- [2226] ● 악성 종양
- [2227] ● 양측 신장 동맥 협착
- [2228] ● 임의의 감염 또는 류마티스 장애
- [2229] **실시예 23: 죽상동맥경화증 환자의 치료에서의 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 2상 연구**
- [2230] 이 연구의 목적은 경동맥에서의 죽상동맥경화증의 저감에 대한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 효과를 평가하기 위함이다.
- [2231] 연구 유형: 중재:
- [2232] 연구 설계: 배정: 무작위화
- [2233] 종점 분류: 안정성/효율 연구
- [2234] 중재 모델: 동시 배정
- [2235] 마스킹: 이중 맹검
- [2236] 1차 목적: 치료

- [2237] 1차 결과 척도:
- [2238]  죽상동맥경화증의 진행에 대한 화합물 1, 화합물 2, 화합물 3 대 위약의 효능
- [2239] 2차 결과 척도:
- [2240]  죽상동맥경화증 환자에서 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 대 위약의 안전성 및 내약성
- [2241] 적격성
- [2242] 연구에 적격한 연령: 30세 내지 75세
- [2243] 연구에 적격한 성: 둘 다
- [2244] 건강한 지원자 동의: 없음
- [2245] 기준:
- [2246] 포함 기준:
- [2247]  심혈관 위험 증가(즉, 심근 경색, 뇌졸중, 진성 당뇨병, 좌심실 비대증의 병력)
- [2248]  초음파로 측정된 바와 같은 0.8mm 이상의 내막-중막 두께
- [2249]  여성에 대한 음성 임신 테스트
- [2250] 배제 기준:
- [2251]  연구 개시 전 지난 3개월 동안 전혈 헌혈(450ml 이상)
- [2252]  불안정 협심증, 울혈성 심부전 또는 통제되지 않는 고혈압
- [2253]  신장 절제술 및/또는 신장 이식을 포함한 신장 질환
- [2254]  간 질환 또는 간 기능 이상 파라미터
- [2255]  약물 남용 또는 알코올 중독
- [2256] **실시에 24: 문맥압 항진증의 치료를 위한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 사용**
- [2257] 이 연구의 목적은 문맥압 항진증을 낮추기 위하여 위약과 비교한 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3의 효능 및 안전성을 결정하기 위함이다.
- [2258] 연구 유형: 중재:
- [2259] 연구 설계: 배정: 무작위화
- [2260] 종점 분류: 안정성/효율 연구
- [2261] 중재 모델: 동시 배정
- [2262] 마스킹: 이중 맹검(대상체, 조사자)
- [2263] 1차 목적: 치료
- [2264] 1차 결과 척도:
- [2265]  사(4)주 치료 후 간정맥 압력 구배(HVPG)의 기준선으로부터의 변화[시간 프레임: 4주] [안전성 문제로서 지정: 없음]

아암	배정된 중재
위약 비교자: 위약 위약	약물: 위약 캡슐 1 일 3 회(TID)
실험: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3	약물: 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3 화합물 1, 화합물 2 또는 화합물 3(캡슐) 1 일 3 회(TID)

[2266]

[2267]

적격성

[2268]

연구에 적합한 연령: 18세 이상

[2269]

연구에 적합한 성: 둘 다

[2270]

건강한 지원자 동의: 없음

[2271]

기준:

[2272]

포함 기준:

[2273]

• 환자는 간내 문맥압 항진증의 임상적 및/또는 병리학적 진단을 지닌다.

[2274]

• 환자는 간경변의 임상 진단을 지닌다.

[2275]

• 환자는 정맥류 묶음을 받았다.

[2276]

배제 기준:

[2277]

• 환자는 차일드-푸 점수 > 12를 갖는다

[2278]

• 환자는 간정맥 폐색, 간문맥 폐색, 주혈 흡충증, 간문맥 혈전증, 비장 혈관 혈전증 또는 버드-키아리 증후군 (Budd-Chiari syndrome)으로 인한 문맥압 항진증이 있다.

[2279]

• 정맥류 묶음 수술은 스크리닝 방문 1 개월 이내에 시행되었다.

[2280]

• 환자는 활동적이거나 또는 반복적인 정맥류 출혈이 있거나, 또는 스크리닝 전 12주 이내에 정맥류 출혈이 있었다.

[2281]

• 환자는 스크리닝 방문에서부터 연구의 종료까지 혈관 활동 약물의 사용을 중단하기를 꺼린다.

[2282]

• 환자는 의학적 치료 중이거나 또는 진행된 간세포 암종이 있다.

[2283]

• 환자는 손상된 신장 기능을 지닌다(혈청 크레아티닌 농도 > 1.8 mg/dl 초과)

[2284]

• 환자는 간 이식의 병력이 있거나 또는 연구 기간 동안 간 이식을 받을 것으로 예상된다.

[2285]

• 환자는 스크리닝 방문 전 90일 이내에 위장관 수술 또는 복부 수술을 받았거나 언젠가 장 수술을 받은 적이 있다.

[2286]

본 명세서에 기재된 실시예 및 실시형태는 오직 예시적인 목적을 위한 것이고, 몇몇 실시형태에서, 다양한 변형 또는 변경은 개시내용의 이해범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되어야 한다.