



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년11월22일

(11) 등록번호 10-2733897

(24) 등록일자 2024년11월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 251/46 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 251/46 (2013.01)  
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7021208
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월23일  
심사청구일자 2021년12월22일
- (85) 번역문제출일자 2018년07월23일
- (65) 공개번호 10-2018-0102590
- (43) 공개일자 2018년09월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/068569
- (87) 국제공개번호 WO 2017/112951  
국제공개일자 2017년06월29일
- (30) 우선권주장  
62/387,590 2015년12월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
US20040209880 A1  
US20100168154 A1  
US20090291950 A1  
WO2015168079 A1
- (73) 특허권자  
더 리첸즈 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아  
미국 캘리포니아주 94607-5200 오크랜드 5층 프랭클린 스트리트 1111
- (72) 발명자  
베르크만 앨런  
미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 미라로마 드라이브 75  
레빈 마크 에이치.  
미국 94117 캘리포니아주 샌프란시스코 슈레이더 스트리트 280  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인(유한)선정

전체 청구항 수 : 총 14 항

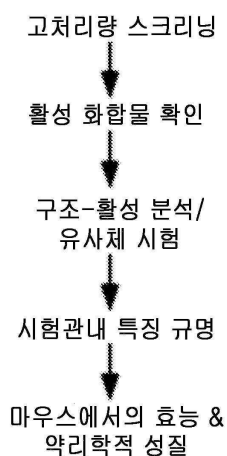
심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 CFTR 조절제 및 이의 사용방법

### (57) 요약

본원에서는 CFTR을 활성화시키는 화합물, 변비, 안구건조증 장애, 및 다른 질환 및 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도8a



(52) CPC특허분류

**A61P 1/00** (2018.01)

**C07D 251/52** (2013.01)

(72) 발명자

**설 오누르**

미국 94117 캘리포니아주 샌프란시스코 스타니안  
스트리트 1136

---

**이 수진**

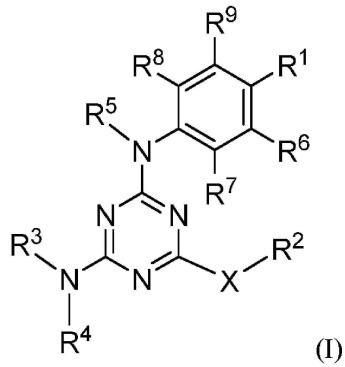
미국 94143 캘리포니아주 샌프란시스코 파르나서스  
애비뉴 513 1217

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

X는 -O-이고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬이되, R<sup>2</sup>는 4개의 불소로 치환되며;

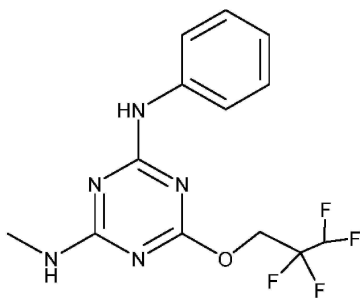
R<sup>3</sup>은 수소이고;

R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고;

R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 수소이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은



이거나, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염인 것인 화합물.

#### 청구항 3

대상체에서의 변비 치료에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 변비 치료는 대상체에게 항변비제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, 화합물을 경구로 투여하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 변비가 오피오이드 유도성 변비, 만성 특발성 변비, 또는 변비 우세형 과민성 대장 증후군인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 7

대상체에서의 안구건조증 장애 또는 안구건조증 장애의 증상 치료에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 안구건조증 장애가 누선 장애인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 안구건조증 장애가 쇼그렌 증후군 또는 특발성 안구건조증인 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 10

제7항에 있어서, 대상체에게 항안구건조증제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 항안구건조증제가 국소 사이클로스포린, ENaC 억제제 또는 디쿠아포솔인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 12

눈물분비의 증가에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 13

대상체에서의 담즙정체성 간 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 14

대상체에서의 폐 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 제1항 또는 제2항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물로서, 상기 폐 질환 또는 장애가 만성 폐쇄성 폐 질환, 기관지염, 천식, 또는 담배 연기 유도성 폐 기능 장애인 것인 약학 조성물.

#### 청구항 15

삭제

#### 청구항 16

삭제

#### 청구항 17

삭제

#### 청구항 18

삭제

#### 청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

## 청구항 68

삭제

## 청구항 69

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

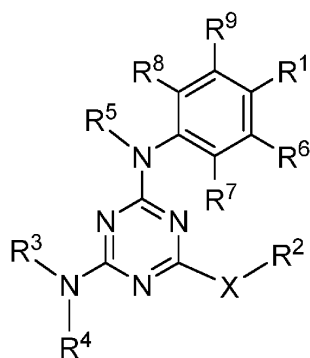
- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2015년 12월 24일 출원된 미국 가출원 번호 62/387,590의 이점을 주장하며, 상기 가출원은 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 포함된다.
- [0003] 연방 정부의 지원을 받은 연구 및 개발하에 진행된
- [0004] 발명에 대한 권리에 관한 설명
- [0005] 본 발명은 미국 국립 보건원(National Institutes of Health)에 의해 수여된 보조금 번호 TR000004, EY023981, EY013574, EB000415, DK035124, DK072517 및 DK101373하에서 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에서 소정의 권리를 가진다.

### 배경 기술

- [0006] 본 발명의 배경
- [0007] 변비는 삶의 질에 악영향을 미치는 성인 및 아동에서 나타나는 흔한 임상적 질병이다. 만성 변비의 유병률은 미국 인구에서 15%인 것으로 추정되고, 의료비는 매년 대략 70억 달러에 달할 것으로 추정되며, 5억 달러 초과 비용이 완하제에 지출되고 있다. 변비 요법의 주축은 완하제를 포함하고, 그들 다수는 처방전 없이 이용가능하다(가용성 섬유, 폴리에틸렌 글리콜, 프로바이오틱스 등). 변비 치료용으로 FDA 승인을 받은 클로라이드 채널 활성제로는 루비프로스톤 및 리나클로타이드, 2가지가 있지만, 임상 시험에서 두 약물 모두 가변적이고, 별로 인상적이지 못한 약효를 보였다. 매우 광범위한 치료학적 옵션에도 불구하고, 변비 치료용으로서 안전하고, 효과적인 약물이 계속해서 요구되고 있다.
- [0008] 안구건조증은 안구 불편감, 시각 장애, 및 안구 표면 병상을 초래하는 이중성 눈물막 장애이며, 이는 안구 질환에서 이용가능한 효과적인 치료학적 옵션은 제한된 상태하에 충족되지 못한 요구가 여전히 남아있다. 안구건조증은 50세 이상 미국인 500만 명을 포함하여, 전세계 인구의 최대 1/3에서 발생하는, 노령화 인구에서의 주된 공중 보건 문제이다. 증상 완화를 위해 처방전 없이 살 수 있는 인공 눈물 및 이식가능한 눈물점 마개가 빈번하게 사용된다. 치료학적 접근법으로는 안구 표면 염증을 감소시키거나, 또는 눈물/뮤신 분비를 증강시키는 것을 포함한다. 안구건조증용으로 현재 승인받은 유일한 약물은, 대부분의 안구건조증 환자에서 모든 증상을 제거하지 못하는 항염증제인 국소용 사이클로스포린이다. 따라서, 중간 내지 중증인 안구건조증을 위해 추가의 치료법이 요구되고 있다. 그 중에서도 특히 상기 문제 및 당업계에서의 다른 문제에 대한 해결안을 본원에서 기술한다.

### 발명의 내용

- [0009] 본 발명의 요약
- [0010] 본원에서 하기 화학식 I을 가지는 화합물을 제공한다:



(I)

[0011]

[0012]

화합식 I의 화합물에서, X는 결합, -O-, -N(R<sup>10</sup>)-(예컨대, -NH-), 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 -O-, -N(R<sup>10</sup>)-(예컨대, NH), - 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 -O- 또는 -S-이다. R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHN<sup>1B 1C</sup>, -ONR<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬(예컨대, 할로알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬(예컨대, -CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B 3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, -C(O)NR<sup>3B 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B 3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, -C(O)NR<sup>3B 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B 4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, -C(O)NR<sup>4B 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B 4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, -C(O)NR<sup>4B 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R<sup>5</sup>는 수소, -C(O)R<sup>5D</sup>, -C(O)NHN<sup>5B 5C</sup>, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, -C(O)NR<sup>5B 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다. R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHN<sup>6B 6C</sup>, -ONR<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -N(O)<sub>m6</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHN<sup>6B 6C</sup>, -ONR<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -N(O)<sub>m6</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

$-\text{NHC(O)NR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m6}$ ,  $-\text{NR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{6D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{6D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{OR}^{6A}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{SO}_2\text{R}^{6A}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{C(O)R}^{6D}$ ,  
 $-\text{NR}^{6B} \text{C(O)OR}^{6D}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치  
환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또  
는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n7}\text{R}^{7A}$ ,  
 $-\text{SO}_{v7}\text{NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHNr}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{ONR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHNr}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m7}$ ,  $-\text{NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{7D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{7D}$ ,  
 $-\text{C(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{OR}^{7A}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{SO}_2\text{R}^{7A}$ ,  $-\text{NR}^{7A} \text{C(O)R}^{7C}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{C(O)OR}^{7D}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환  
된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로  
사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수  
소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n7}\text{R}^{7A}$ ,  $-\text{SO}_{v7}\text{NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHNr}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{ONR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHNr}^{7B, 7C}$ ,  
 $-\text{NHC(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m7}$ ,  $-\text{NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{7D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{7D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{OR}^{7A}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{SO}_2\text{R}^{7A}$ ,  $-\text{NR}^{7A} \text{C(O)R}^{7C}$ ,  
 $-\text{NR}^{7B} \text{C(O)OR}^{7D}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치  
환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또  
는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n8}\text{R}^{8A}$ ,  
 $-\text{SO}_{v8}\text{NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHNr}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{ONR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHNr}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m8}$ ,  $-\text{NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{8D}$ ,  
 $-\text{C(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{OR}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{SO}_2\text{R}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환  
된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로  
사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수  
소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n8}\text{R}^{8A}$ ,  $-\text{SO}_{v8}\text{NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHNr}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{ONR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHNr}^{8B, 8C}$ ,  
 $-\text{NHC(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m8}$ ,  $-\text{NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{OR}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{SO}_2\text{R}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{C(O)R}^{8D}$ ,  
 $-\text{NR}^{8B} \text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치  
환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또  
는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^9$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{9A}$ ,  
 $-\text{SO}_{v9}\text{NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{NHNr}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{ONR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHNr}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m9}$ ,  $-\text{NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{9D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{9D}$ ,  
 $-\text{C(O)NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{OR}^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{SO}_2\text{R}^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{C(O)R}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{C(O)OR}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환  
된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로  
사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$   
및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  
치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴  
을 형성한다.  $R^{10}$ 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된  
사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치  
환된 헤테로아릴이다.  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  
 $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  
 $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  
 $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC(O)H}$ ,  $-\text{NHC(O)-OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  
 $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환  
된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비

치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이다. 기호 n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이다. 기호 m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이다. 실시양태에서, X가 -O-이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이고; n2가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가  $R^4$ 가 -CH<sub>3</sub>일 때,  $R^6$ 은 -NO<sub>2</sub>가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이고; n2가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬일 때,  $R^9$ 은 -NO<sub>2</sub>가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고;  $R^2$ 가 -CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가  $R^4$ 가 -CH<sub>3</sub>일 때,  $R^1$ 은 -NO<sub>2</sub>가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고;  $R^2$ 가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬일 때,  $R^1$ 은 수소가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고;  $R^2$ 가 사이클로알킬로 치환된 메틸일 때,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이다.

- [0013] 본원에서는 또한 약학 조성물을 제공한다. 한 측면에서, 본원에 기술된 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염(예컨대, 화학식 I의 화합물) 포함하는 약학 조성물이다.
- [0014] 본원에서는 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)를 활성화시키는 방법을 추가로 제공한다. 본 방법은 CFTR을 유효량의 본원에 기술된 화합물과 접촉 시킴으로써 CFTR을 활성화시키는 단계를 포함한다.
- [0015] 본원에서는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여함으로써 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다.
- [0016] 본원에서는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여함으로써 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 한 측면에서, 변비 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 변비 치료를 필요로 하는 대상체에서 변비를 치료하는 방법이다. 또 다른 측면에서, 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 안구건조증 장애를 치료하는 방법이다. 추가의 또 다른 측면에서, 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에서 눈물분비를 증가시키는 방법이다.
- [0017] 한 측면에서, 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 간 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 것(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 폐 질환 또는 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환(예컨대, 기관지염, 천식, 담배 연기 유도성 폐 기능 장애)이다.

## 도면의 간단한 설명

- [0018] 도면의 간단한 설명

도 1. 안구건조증 요법을 위한 CFTR 활성제의 임상전 개발을 위한 전략법. 고처리량 스크리닝에 의해 확인된 인간 야생형 CFTR 활성제인 활성제를 확인하고, 전기생리학적 및 생화학적 검정법을 사용하여 특징 규명한 후, 이어서, 살아있는 마우스 안구 표면에서 전위차 및 누액 분비를 측정하여 활성에 대해 시험한다. 이어서, 가장 우수한 화합물을 안구건조증 설치류 모델에서 약동학적 특성 및 약효에 대해 시험한다.

도 2a-2d. CFTR 활성제에 관한 시험관내 특징 규명. 도 2a) (상단) 화학 구조. (하단) 야생형 CFTR을 발현하는 피셔 래트 갑상선(FRT: Fischer Rat Thyroid) 세포에서 측정된 대표적인 단락 전류( $I_{sc}$ ). CFTR 전류를 시험 화

합물 및 포스콜린으로 자극시키고, CFTR<sub>억제</sub>-172(10  $\mu$ M)에 의해 억제시켰다. 도 2b) CFTR 활성제의 농도-의존성 (각 데이터 세트는 a에서와 같은 단일 용량 실험으로부터 도출되고, 지수 곡선을 사용하여 피팅된 것이다). 100%의 CFTR 활성화란, 20  $\mu$ M 포스콜린으로 이루어지는 것과 같은 것으로 정의된다. 도 2c) a에서와 같이 수행된 VX-770에 대한  $I_{sc}$  측정. 도 2d) 포스콜린(fsk, 100 nM) 부재하에서 또는 그의 존재하에서 5  $\mu$ M 시험 화합물과 함께 진행된 10 min 동안의 인큐베이션에 대한 반응으로 나타나는 FRT 세포에서의 세포 cAMP. 양성 대조군은 포스콜린(100 nM 및 20  $\mu$ M), 및 포스콜린 + 3-이소부틸-1-메틸크산틴 (IBMX, 100  $\mu$ M)(평균  $\pm$  SEM, n = 4-8)을 포함하였다.

도 3a-3e. 살아있는 마우스 안구 표면에서의 CFTR 활성제의 전위차(PD: Potential difference) 측정. 도 3a) (좌측) PD 측정을 위한 안구 표면 관류를 보여주는 마취된 마우스의 사진. 측정 전극에 부착된 관류 카테터는 안구 표면에 수직 방향으로 배치된다. 교차형 클램핑 겹차는 관류를 위해 각막 및 안구/눈꺼풀 결막을 노출시키기 위하여 윗눈꺼풀을 잡아 당긴다. 참조 전극은 피하 버터플라이형 니들을 통해 접지되어 있다. (우측) 결과에 기술된 바와 같은, CFTR 활성을 시험한 전형적인 실험에 대한 PD 추적을 나타낸 개략도. 도 3b) 야생형 마우스에서의 대표적인 안구 표면 PD 측정. 용액 조성은 참고문헌 22에 상세하게 설명되어 있다. 농도: 아밀로라이드, 100  $\mu$ M; 포스콜린 및 CFTR<sub>억제</sub>-172, 10  $\mu$ M; 시험 화합물, 명시된 바와 같이 1-10  $\mu$ M. 도 3c) c에서와 같지만, 명시된 바와 같이 1-10  $\mu$ M의 VX-770을 이용한 연구. 도 3d) 야생형 마우스에서의 포스콜린(20  $\mu$ M), 또는 시험 화합물 또는 VX-770(각각 1  $\mu$ M)에 의해 생성된  $\Delta$ PD에 관한 요약. 100  $\mu$ M 아밀로라이드의 존재하에서 및 외향 정단  $Cl^-$  구배의 존재하에서 PD를 기록하였다(평균  $\pm$  SEM, 시험된 작동약 1개당 8-20개의 눈). 도 3e) CF 마우스에서의 대표적인 안구 표면 PD 측정. b & c에서와 같고, 명시된 바와 같이 1-10  $\mu$ M의 CFTR<sub>활성</sub>-K032를 이용한 연구.

도 4a-4d. 살아있는 마우스에서의 CFTR 활성제의 눈액 분비 측정. 도 4a) 비히클(PBS, 0.5% 폴리소르베이트, 0.5% DMSO), 콜레라 독소(0.1  $\mu$ g/mL), 포스콜린(20  $\mu$ M), 또는 포스콜린 + IBMX(250  $\mu$ M)의 단일 용량 국소 적용 직전 및 그 후 명시된 시점에 눈액을 측정하였다. 자극 및 반사 눈물 분비를 억제시키기 위하여 4% 리도카인으로 안구 표면을 미리 마취시킨 후, 콜레라 독소의 효과를 측정하였다(평균  $\pm$  SEM, 조건당 6-10개의 눈). 도 4b) 명시된 화합물의 국소 전달 이후의 시간 경과에 따른 눈물 분비. 농도: CFTR<sub>활성</sub>-B074, 100  $\mu$ M; CFTR<sub>활성</sub>-J027, 50  $\mu$ M; CFTR<sub>활성</sub>-K089, 50  $\mu$ M; VX-770, 10  $\mu$ M(평균  $\pm$  SEM, 6-18개의 눈). 도 4c) 반복 투약의 효과. CFTR<sub>활성</sub>-J027(0.1 nmol)을 2일 동안 1일 3회에 걸쳐 국소적으로 적용시켰다. 1일째 투약 1 및 투약 2, 및 2일째 투약 5 이후에 눈액 측정을 수행하였다(평균  $\pm$  SEM, n=6개의 눈). 도 4d) CF 마우스에서는 CFTR 활성제가 눈액 분비에 미치는 효과가 없고, 화합물은 b와 동일한 농도로 시험되었다.

도 5a-5c. 화합물 약리학적 성질. 도 5a) 단일 용량(0.1 nmol) 투여 후 명시된 시점에 액체 크로마토그래피/질량 분광법(LC/MS: liquid chromatography/mass spectroscopy)에 의해 수행된 눈액 중 CFTR<sub>활성</sub>-K089 측정. 눈물 세척액으로부터의 대표 배경이 감산된 피크 면적(좌측) 및 상응하는 회수량의 평균(우측)(평균  $\pm$  SEM, 시점당 4개의 눈). 파선은 EC<sub>50</sub> 농도를 달성하는 데 요구되는 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 상한 정량 및 하한 정량 계산치를 나타낸다. 도 5b) CFTR 활성제(0.1 nmol) 또는 비히클로 14일 동안 1일 3회에 걸쳐 처리한 후의, 12점 척도로 측정된 (방법 참조) BALB/c 마우스 각막에서의 리사민 그린 염색(평균  $\pm$  SEM, 군당 6개의 눈). 0일째, 누선 절제(LGE: lacrimal gland excision) 후, 비히클로 처리된 마우스로부터의 점수는 양성 대조군으로서 제시되어 있다(n=11개의 눈; 다른 군과 비교하여 \*P<0.001). 도 5c) 1 또는 24 h 동안 시험 화합물과 함께 인큐베이션된 FRT 세포에서 알라마르 블루(Alamar blue) 검정법에 의해 측정된 세포독성(양성 대조군으로서 10% DMSO; 비처리 세포와 비교하여 \*P<0.05; 1 및 24 h의 경우, 각각 P=0.02 및 0.0006)(평균  $\pm$  SEM, n = 4).

도 6a-6c. 국소 CFTR<sub>활성</sub>-K089는 눈물 분비를 회복시키고, LGE 이후의 각막 상피 파괴를 막는다. 도 6a) CFTR<sub>활성</sub>-K089(평균  $\pm$  SEM, 15개의 눈)로 처리된 눈과 비히클(n=11개의 눈)로 처리된 눈을 비교하는, BALB/c 마우스에서의 안와외 LGE 이후의 기저 눈물 분비. LGE 직후, 및 이어서, LGE 후 4, 10 및 14일째의 일별 첫 번째 투약 후 1시간째에 눈물 부피를 측정하였다. \*P<0.001. 도 6b) 비히클로 처리된 눈(상단) 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089로 처리된 눈(하단) 중 LGE 이전(좌측) 및 LGE 후 14일째(우측) 눈의 대표적인 사진. 도 6c) a와 동일한 눈에서 12점 척도로 LG 점수화하여 측정된 LGE 이후의 각막 상피 파괴(평균  $\pm$  SEM). \*P<0.001.

도 7. CFTR에 대하여 스크리닝된 화합물에 대한 EC<sub>50</sub> 및 V<sub>최대</sub> 값에 관한 요약. 10  $\mu$ M의 120,000개의 화합물의

세포 기반 기능성 고처리량 스크린을 통해 최대 CFTR 활성화의 >95%를 일으킨 20개의 화학적 부류의, 야생형 CFTR의 소분자 활성제를 확인하였다. 96 웰 포맷으로 인간 야생형 CFTR 및 세포질 YFP 할라이트 센서를 공동 발현하는 FRT 상피 세포에서 스크린을 수행하였다(26, 31, 32). 1차 스크린에 관한 세부 사항은 따로 기록할 것이다. 2차 스크린은 준최대 포스콜린(50 nM)으로 전처리된 CFTR 발현 FRT 세포에서의  $I_{sc}$  측정을 포함하였다. 8개의 화학적 부류로부터 21개의 화합물이 1  $\mu$ M에서  $I_{sc}$ 를 크게 증가시켰다(20  $\mu$ M 포스콜린에 의해 생성된 최대 전류의 >75%).

도 8a-8d. 소분자 CFTR 활성제 확인. 도 8a. 프로젝트 개요. 도 8b. 인간 야생형 CFTR 및 YFP 아이오다이드 감지 단백질을 공동 발현하는 FRT 세포를 이용한 CFTR 활성제 스크린. 아이오다이드 첨가 이전에 10  $\mu$ M의 시험 화합물을 포스콜린(125 nM)의 존재하에서 실온에서 10 min 동안 첨가하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027에 의한 CFTR 활성화를 보여주는, 96 웰 플레이트의 단일 웰로부터의 데이터의 예. 도 8c. 스크린으로부터 판명된 CFTR 활성제의 구조. 도 8d. CFTR<sub>활성</sub>-J027 합성.

도 9a-9e. CFTR<sub>활성</sub>-J027에 의한 CFTR 활성화의 특징 규명. 명시된 농도의 포스콜린(fsk), CFTR<sub>활성</sub>-J027, 및 VX-770에 대한 반응을 보여주는, 인간 야생형 CFTR(도 9a) 및  $\Delta$ F508-CFTR(도 9c)을 발현하는 FRT 세포에서 측정된 단락 전류. 측정 전 24 h 동안 37°C에서 3  $\mu$ M VX-809로  $\Delta$ F508-CFTR 발현 FRT 세포를 보정하였다. 명시된 경우, CFTR<sub>억제</sub>-172(억제-172, 10  $\mu$ M)를 첨가하였다. 도 9b. 야생형 CFTR  $Cl^-$  전류의 CFTR<sub>활성</sub>-J027 농도 의존적 활성화(S.E.;  $n = 3$  개 배양물). 도 9d. 명시된 농도의 포스콜린(fsk), CFTR<sub>활성</sub>-J027, 및 CFTR<sub>억제</sub>-172에 대한 반응을 보여주는, 마우스 결장에서의 단락 전류. 도 9e. 명시된 농도의 포스콜린 및 5  $\mu$ M CFTR<sub>활성</sub>-J027과 함께 10 min 인큐베이션 후에 측정된 FRT 세포에서의 cAMP 농도의 검정. 양성 대조군은 포스콜린(100 nM 및 20  $\mu$ M), 및 포스콜린 + 3-이소부틸-1-메틸크산틴(IBMx, 100  $\mu$ M)을 포함하였다(평균  $\pm$  SE,  $n=4-8$ ).

도 10a-10d. 로페라미드로 처리된 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시킨다. 도 10a. 로페라미드로 변비를 앓는 마우스 모델(좌측). 마우스에서의 3시간 대변 중량, 펠릿 개수, 및 대변 수분 함량(평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 6마리). 도 10b. a와 동일하되, 단, 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증 마우스를 이용한 것인, 동일 연구(군당 마우스 3-6마리). 도 10c. a와 동일하되, 단, (구조가 제시된) 비활성인, CFTR<sub>활성</sub>-J027의 화학적 유사체를 이용한 것인, 동일 연구. 도 10d. 로페라미드로 처리된 마우스에서의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 복강내 투여에 대한 용량 반응(군당 마우스 4-6마리). 일원 분산 분석은 a 및 b에 대해 사용되었고, 스튜던츠 t 검정은 c에 대하여 사용되었으며, \* $p<0.05$ , \*\*\* $p<0.001$ , ns(not significant): 비유의적인 것이다.

도 11a-11c. 로페라미드로 처리된 마우스에서 경구적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시킨다. 도 11a. 도 3에서와 수행된 바와 같은 연구 프로토콜(좌측) 및 대변 배출, 펠릿 개수 및 수분 함량(평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 6마리). 도 11b. 로페라미드로 처리된 마우스에서의 경구적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 용량 반응 연구(군당 마우스 4-6마리). 도 11c. 도 11a와 동일하되, 단, 경구적으로 투여된 루비프로스톤(0.5 mg/kg) 또는 리나클로타이드(0.5 mg/kg)를 이용한 것인, 동일 연구(군당 마우스 5-6마리). 일원 분산 분석, \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ , ns: 비유의적인 것이다.

도 12a-12d. 장액 분비, 흡수 및 운동에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용. 도 12a. 대조군 및 로페라미드로 처리된 야생형(좌측) 및 낭포성 섬유증(우측) 마우스에서의 전체 장 통과 시간(평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 3-5마리). 명시된 경우, 0 시점에 로페라미드(0.3 mg/kg) 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027(10 mg/kg)을 복강내로 투여하였다(평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 6마리). 일원 분산 분석, \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ , ns: 비유의적인 것이다. 도 12b. 단리된 장 스트립의 수축. 회장 및 결장 스트립(~2 cm)을 크랩스-헨셀레이트(Krebs-Henseleit) 완충제 중에 현탁시켰고, 여기서, 장력은 각각 0.5 g 및 0.2 g이었다. 명시된 경우, CFTR<sub>활성</sub>-J027, 로페라미드 및 카바콜을 기관 챔버에 첨가하였다. 도 12c. 야생형 마우스의 폐쇄형 중간 공장 루프에서 측정된 장액 분비(상단 패널). 루프에 100  $\mu$ l 비히클 또는 100  $\mu$ g CFTR<sub>활성</sub>-J027을 주사하였다. 90 min째 루프 중량/길이를 측정하였다(평균  $\pm$  S.E., 군당 4개의 루프). 낭포성 섬유증 마우스에서 수행된 유사 실험(하단 패널). 도 12d. 낭포성 섬유증 마우스의 중간 공장 루프에서 측정된 장액 흡수. 루프에 100  $\mu$ l 비히클 또는 0.1 mg CFTR<sub>활성</sub>-J027을 주사하였다. 30 min째 루프 중량/길이를 측정하였다. 장액 흡수 요약(평균  $\pm$  S.E., 군당 4개의 루프). 스튜던츠 t 검정, \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ ,

ns: 비유의적인 것이다.

도 13a-13e. CFTR<sub>활성</sub>-J027 약동학적 성질, 조직 분포 및 독성. 도 13a. 명시된 시간 동안의 인큐베이션 후 마우스 간 마이크로솜에서 검정된 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 시험관내 대사적 안정성. 도 13b. LC-MS에 대한 표준 혈장 농도 곡선(좌측), 및 0 시점에 수행된 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027의 볼루스 복강내 또는 경구 투여 이후의 LC/MS에 의해 측정된 혈장 중 CFTR<sub>활성</sub>-J027 농도의 동력학적 성질(우측, 평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 3마리). 도 13c. FRT 세포에서 알라마르 블루 검정법에 의해 측정된 시험관내 독성. 도 13d. 7일 동안 경구적으로 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027을 받은 마우스에서의 체중 및 폐 습중량/건중량 비(평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 5마리). 도 13e. 만성 투여 프로토콜(좌측) 및 7일 투여 후의 경구적 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 약효(평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 5마리). 스튜던츠 t 검정, \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001, ns: 비유의적인 것이다.

도 14a-14b. 아미노페닐-1,3,5-트리아진 CFTR 활성제의 구조-활성 분석. 도 14a. CFTR<sub>활성</sub>-K089(1)의 화학 구조. 도 14b. 상업적 유사체에 기반한 예비 SAR 분석(모든 상업적 유사체에 관한 데이터에 대하여 표 2 참조).

도 15a-15b. **6k** 및 **12**에 의한 CFTR 활성화의 단락 전류 측정. 도 15a. 명시된 농도의 포스콜린, **6k** 또는 **12**, 및 10  $\mu$ M CFTR 억제제 CFTR<sub>억제</sub>-172에 대하여 반응을 보이는 인간 야생형 CFTR 발현 FRT 세포에서 수행된 측정. 도 15b. CFTR의 농도 의존적 활성화(평균  $\pm$  S.E.M., n=3).

도 16a-16e. **6k** 및 **12**의 특징 규명. 도 16a. 90 nM 포스콜린(fsk) 부재하에 또는 그의 존재하에서 뿐만 아니라, 포스콜린 단독(90 nM 및 20  $\mu$ M) 및 포스콜린(20  $\mu$ M) + IBMX (100  $\mu$ M) 존재하에 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**와 함께 10 min 동안 인큐베이션시킨 이후의 FRT 세포 중의 세포 cAMP(평균  $\pm$  S.E.M., n=4). 도 16b. 플루오-4 형광에 의해 측정된 세포질 칼슘. FRT 세포를 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**(또는 대조군)로 5 min 동안 전처리하였고, 여기서, 칼슘 작용약으로서 명시된 바와 같이 100  $\mu$ M ATP를 첨가하였다. 도 16c. 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**에 의한 어떤 억제(좌측, 아이오다이드 + ATP 첨가) 또는 활성화(우측, 아이오다이드 첨가)도 보이지 않은, YFP 발현 FRT 세포에서 측정된 TMEM16A 활성. 도 16d. 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**에 의한 어떤 활성화(아이오다이드 첨가) 또는 억제(아이오다이드 + ATP 첨가)도 보이지 않은, YFP 발현 HT-29 세포에서 측정된 CaCC 활성. 도 16e. (좌측) 인간 기관지 상피 세포의 1차 배양물 중에서의, 중요한 이온 수송 프로세스를 표적화하는 작용약 및 억제제: 20  $\mu$ M 아밀로라이드(ami); 20  $\mu$ M 포스콜린(fsk); 10  $\mu$ M CFTR<sub>억제</sub>-172; 100  $\mu$ M ATP에 대한 반응으로 일어나는 단락 전류. 활성화제 부재하에, 또는 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**와 함께 10 min 동안 사전 인큐베이션시킨 후 실험을 수행하였다(우측). 100 nM 포스콜린(20  $\mu$ M ami), 10  $\mu$ M CFTR<sub>억제</sub>-172, 100  $\mu$ M ATP 이후 **12**에 의한 CFTR 활성화. b-e의 연구는 2-4회 수행된 별개의 실험 세트를 나타낸 것이다.

도 17a-17b. 화합물 약리학적 성질. 도 17a. 양성 대조군으로서 33% DMSO를 사용하여, 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**와 함께 8 h 동안 인큐베이션된 FRT 세포에서 알라마르 블루 검정법에 의해 세포독성을 측정하였다(평균  $\pm$  S.E.M., n = 8). 도 17b. 시험관내 대사적 안정성. 5  $\mu$ M 화합물을 NADPH의 존재하에서 1 mg/ml 간 마이크로솜과 함께 명시된 시간 동안 인큐베이션시키고, 모체 화합물을 LC/MS에 의해 검정하였다(평균  $\pm$  S.E.M., n=3). 0, 15 및 60 min의 인큐베이션 시간 동안의 x축 상의 용리 시간과 함께 **12**의 LC/MS 프로파일이 우측에 제시되어 있다.

도 18a-18c. **1** 또는 **12**의 안구 전달 후 마우스에서의 눈액 부피. 도 18a. 2.5  $\mu$ l 부피의 비히클, **1**(250 pmol) 또는 **12**(250 pmol)의 단일의 안구 전달 직전 및 그 이후 명시된 시점에 눈물 부피를 측정하였다. 도 18b. a와 같지만, 기능성 CFTR 결핍 CF 마우스에서 수행된 연구. 도 18c. a와 같지만, **12**의 양을 상이한 단일 용량 연구. 평균  $\pm$  S.E.M, 마우스 5마리, 각 조건당 눈 10개에 대한 데이터 기록, 비히클 대조군 대비 \* p<0.05, \*\* p<0.01.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

본 발명의 상세한 설명

[0020]

본원에서 사용된 약어는 화학 분야 및 생물학 분야에서 그의 종래의 의미를 가진다. 본원에서 제시된 화학 구조 및 화학식은 화학 분야에서 공지된 화학 원자의 표준 규칙에 따라 구성된다.

[0021]

치환기 군은 왼쪽에서 오른쪽으로 기재된 그의 종래의 화학식에 의해 명시되는 경우, 예컨대, -CH<sub>2</sub>O-는 -OCH<sub>2</sub>-와 동등한 것과 같이, 이는 동등하게 오른쪽에서 왼쪽으로의 구조를 기재하는 것으로 생성되는 화학적으로 동일한

치환기를 포함한다.

[0022] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 "알킬"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 완전 포화, 단일 또는 다중불포화일 수 있으며, 지정된 개수의 탄소 원자를 가지는 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다) 1가, 2가 및 다가 라디칼을 포함할 수 있는 직쇄(즉, 비분지형) 또는 분지형 탄소 쇠(또는 탄소), 또는 그의 조합을 의미한다. 알킬은 고리화되지 않은 쇠이다. 포화된 탄화수소 라디칼의 예로는 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, (사이클로헥실)메틸, 그의 동족체 및 이성질체, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등과 같은 기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 불포화된 알킬 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 가지는 기이다. 불포화된 알킬 기의 예로는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알콕시는 산소 링커(-O-)를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬이다.

[0023] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 "알킬렌"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하며, 예를 들면, 제한하는 것은 아니지만, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-가 있다. 전형적으로, 알킬(또는 알킬렌) 기는 1 내지 24개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10개 이하의 탄소 원자를 가지는 상기 기가 본 발명에서 바람직하다. "저급 알킬" 또는 "저급 알킬렌"은 일반적으로 8개 이하의 탄소 원자를 가지는, 더 짧은 쇠의 알킬 또는 알킬렌 기이다. 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 "알케닐렌"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 알켄으로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0024] 그 자체로 또는 또 다른 용어와의 조합으로 "헤테로알킬"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 적어도 하나의 탄소 원자 및 (예컨대, O, N, P, Si, 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는) 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하고, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의적으로 4급화될 수 있는 것인, 안정적인 직쇄 또는 분지쇄, 또는 그의 조합을 의미한다. 헤테로원자(들)(예컨대, O, N, P, S, B, As, 및 Si)는 헤테로알킬 기의 내부 위치에, 또는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 헤테로알킬은 고리화되지 않은 쇠이다. 예로는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, -S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 및 -CN을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예컨대, 예를 들어, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> 및 -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>과 같이 최대 2 또는 3개의 헤테로원자가 연속될 수 있다.

[0025] 유사하게, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 "헤테로알킬렌"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 헤테로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하고, 예를 들면, 제한하는 것은 아니지만, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 및 -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-가 있다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자 또한 쇠 말단 중 한 쪽 또는 양쪽 모두를 차지할 수 있다(예컨대, 알킬렌옥시, 알킬렌디옥시, 알킬렌아미노, 알킬렌디아미노 등). 또한 추가로, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결 기의 경우, 연결 기의 화학식이 기재된 방향이 연결 기의 배향을 암시하는 것은 아니다. 예를 들어, 화학식 -C(O)<sub>2</sub>R'-은 -C(O)<sub>2</sub>R'- 및 -R'C(O)<sub>2</sub>-, 둘 모두를 나타낸다. 상기 기술된 바와 같이, 본원에서 사용되는 바, 헤테로알킬 기는 예컨대, -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R'', -OR', -SR', 및/또는 -SO<sub>2</sub>R'과 같이, 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착된 상기 기를 포함한다. "헤테로알킬"를 언급한 후, 특정 헤테로알킬 기, 예컨대, -NR'R'' 등을 언급하는 경우, 헤테로알킬 및 -NR'R''이라는 용어는 중복, 또는 상호 배타적인 것이 아닌 것으로 이해할 것이다. 오히려, 특정 헤테로알킬 기는 더욱 명백하게 하기 위해 언급된다. 따라서, "헤테로알킬"이라는 용어는 특정 헤테로알킬 기, 예컨대, -NR'R'' 등을 배제하는 것으로 본원에서 해석되지 않아야 한다.

[0026] 그 자체로 또는 또 다른 용어와의 조합으로 "사이클로알킬" 및 "헤테로사이클로알킬"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬"의 사이클릭 버전을 의미한다. 사이클로알킬 및 헤테로알킬은 방향족이 아니다. 추가로, 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로원자는 헤테로사이클이 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬의 예로는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리디닐), 1-피페리디닐, 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-피페라지닐, 2-피페라지닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. "사이클로알킬렌" 및 "헤테로사이클

로알킬렌"은 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부분으로서 이는 각각 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다.

[0027] 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부분으로서 "할로" 또는 "할로젠"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브로민, 또는 아이오딘 원자를 의미한다. 추가로, 예컨대, "할로알킬"이라는 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬"이라는 용어는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0028] "아실"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, -C(O)R(여기서, R은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다)을 의미한다.

[0029] "아릴"이라는 용어는 달리 언급되지 않는 한, 단일 고리, 또는 함께 융합되거나(즉, 융합된 고리 아릴) 또는 공유적으로 결합된 다중 고리(바람직하게, 1 내지 3개의 고리)일 수 있는 다중불포화, 방향족, 탄화수소 치환기를 의미한다. 융합된 고리 아릴이란, 융합된 고리 중 적어도 하나가 아릴 고리인 것인, 함께 융합된 다중 고리를 지칭한다. "헤테로아릴"이라는 용어는 적어도 하나의 헤테로원자, 예컨대, N, O, 또는 S를 함유하고, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의적으로 4급화되는 것인, 아릴 기(또는 고리)를 지칭한다. 따라서, "헤테로아릴"이라는 용어는 융합된 고리 헤테로아릴 기(즉, 융합된 고리 중 적어도 하나가 헤테로방향족 고리인 것인, 함께 융합된 다중 고리)를 지칭한다. 5,6-융합된 고리 헤테로아릴렌이란, 하나의 고리는 5원을 가지고, 나머지 다른 한 고리는 6원을 가지고, 여기서, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리인 것인, 함께 융합된 2개의 고리를 지칭한다. 유사하게, 6,6-융합된 고리 헤테로아릴렌이란, 하나의 고리는 6원을 가지고, 나머지 다른 한 고리는 6원을 가지고, 여기서, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리인 것인, 함께 융합된 2개의 고리를 지칭한다. 추가로, 6,5-융합된 고리 헤테로아릴렌이란, 하나의 고리는 6원을 가지고, 나머지 다른 한 고리는 5원을 가지고, 여기서, 여기서, 적어도 하나의 고리는 헤테로아릴 고리인 것인, 함께 융합된 2개의 고리를 지칭한다. 헤테로아릴 기는 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비제한적인 예로는 페닐, 나프틸, 피롤릴, 피라졸릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 피라지닐, 푸리닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피리미딜, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조푸란, 이소벤조푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티오펜, 이소퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀릴, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 1-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤조이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴놀살리닐, 5-퀴놀살리닐, 3-퀴놀릴, 및 6-퀴놀릴을 포함한다. 상기 언급된 아릴 및 헤테로아릴 고리 시스템 각각에 대한 치환기는 하기 기술된 허용되는 치환기로 이루어진 군으로부터 선택된다. 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부분으로서 "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 각각 아릴 및 헤테로아릴로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴 기 치환기는 고리 헤테로원자 질소에 결합된 -O-일 수 있다.

[0030] "융합된 고리 아릴-헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬에 융합된 아릴이다. "융합된 고리 헤테로아릴-헤테로사이클로알킬"은 헤테로사이클로알킬에 융합된 헤테로아릴이다. "융합된 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬"은 사이클로알킬에 융합된 헤테로사이클로알킬이다. "융합된 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬"은 또 다른 헤테로사이클로알킬에 융합된 헤테로사이클로알킬이다. 융합된 고리 아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬, 또는 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 비치환될 수 있거나, 또는 본원에 기술된 치환기 중 하나 이상의 것으로 치환될 수 있다. 융합된 고리 아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로아릴-헤테로사이클로알킬, 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-사이클로알킬, 또는 융합된 고리 헤테로사이클로알킬-헤테로사이클로알킬은 각각 독립적으로 각 융합된 고리의 크기에 따라 명명될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 6,5 아릴-헤테로사이클로알킬 융합된 고리는 5원 헤테로사이클로알킬에 융합된 6원 아릴 모이어티를 기술한다. 스피로사이클릭 고리는 인접한 고리가 단일 위치를 통해 부착되어 있는 것인 2개 이상의 고리이다. 스피로사이클릭 고리 내의 개별 고리는 동일하거나, 또는 상이할 수 있다. 스피로사이클릭 고리 중의 개별 고리는 치환되거나, 또는 비치환될 수 있고, 이는 스피로사이클릭 고리 세트 내의 다른 개별 고리와 상이한 치환기를 가질 수 있다. 스피로사이클릭 고리 내의 개별 고리로 가능한 치환기는 스피로사이클릭 고리의 일부가 아닐 때, 동일한 고리에 대하여 가능한 치환기(예컨대, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 고리에

대한 치환기)이다. 스피로사이클릭 고리는 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌일 수 있고, 스피로사이클릭 고리 기 내의 개별 고리는 모든 고리가 한가지 유형의 것인 포함하는(예컨대, 모든 고리가 치환된 헤테로사이클로알킬렌이고, 여기서, 각 고리는 동일한 또는 상이한 치환된 헤테로사이클로알킬렌일 수 있다) 바로 앞의 목록 중 임의의 것일 수 있다. 스피로사이클릭 고리 시스템을 지칭할 때, 헤테로사이클릭 스피로사이클릭 고리란, 적어도 하나의 고리가 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서, 각 고리는 상이한 고리일 수 있는 스피로사이클릭 고리를 의미한다. 스피로사이클릭 고리 시스템을 지칭할 때, 치환된 스피로사이클릭 고리란, 적어도 하나의 고리는 치환되고, 각 치환기는 임의적으로 상이한 것일 수 있는 것을 의미한다.

[0031] 본원에서 사용되는 바, "옥소"란, 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0032] 상기 용어(예컨대, "알킬," "헤테로알킬," "아릴," 및 "헤테로아릴")는 각각 치환된 및 비치환된 형태의 명시된 라디칼, 둘 모두를 포함한다. 각 유형의 라디칼에 대하여 바람직한 치환기는 하기에 제공된다.

[0033] 알킬 및 헤테로알킬 라디칼에 대한 치환기(대개는 알킬렌, 알케닐, 헤테로알킬렌, 헤테로알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 헤테로사이클로알케닐로 지칭되는 상기 기 포함)는 제한하는 것은 아니지만, 0 내지  $(2m+1)$ 개 범위의 개수로(여기서,  $m$ 은 상기 라디칼 중의 탄소 원자의 총 개수이다)  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-할로젠$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-NR'NR''R'''$ ,  $-ONR'R''$ ,  $-NR'C(=O)NR''R''''R''''$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR'SO_2R''$ ,  $-NR'C(=O)R'$ ,  $-NR'C(O)-OR''$ ,  $-NR'OR''$ 로부터 선택되는 다양한 기 중 하나 이상의 것일 수 있다.  $R$ ,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ , 및  $R''''$ 은 각각 바람직하게 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴(예컨대, 1-3개의 할로젠으로 치환된 아릴), 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 알킬, 알콕시, 또는 티오알콕시 기, 또는 아릴알킬 기를 지칭한다. 본 발명의 화합물이 1개 초과인  $R$  기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의  $R$  기는,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ , 및  $R''''$  기 중 1개 초과인 기가 존재할 때, 이들 각각의 기가 독립적으로 선택되는 것과 같이, 독립적으로 선택된다.  $R'$  및  $R''$ 이 동일한 질소 원자에 부착될 때, 이는 질소 원자와 조합되어 4, 5, 6, 또는 7원 고리를 형성할 수 있다. 예를 들어,  $-NR'R''$ 은 1-피롤리디닐 및 4-모르폴리닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 치환기에 관한 상기 논의로부터, 당업자는 "알킬"은 예컨대, 할로알킬(예컨대,  $-CF_3$  및  $-CH_2CF_3$ ) 및 아실(예컨대,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CF_3$ ,  $-C(O)CH_2OCH_3$  등)과 같이, 수소 기 이외의 다른 기에 결합된 탄소 원자를 포함하는 기를 포함함을 의미한다는 것을 이해할 것이다.

[0034] 알킬 라디칼에 대하여 기술된 치환기와 유사하게, 아릴 및 헤테로아릴 기에 대한 치환기는 다양하고, 예를 들어: 0 내지 방향족 고리 시스템 상의 개방 원자의 총수 범위의 개수로  $-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-할로젠$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-NR'NR''R'''$ ,  $-ONR'R''$ ,  $-NR'C(=O)NR''R''''R''''$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , 플루오로( $C_1-C_4$ )알콕시, 및 플루오로( $C_1-C_4$ )알킬,  $-NR'SO_2R''$ ,  $-NR'C(=O)R'$ ,  $-NR'C(O)-OR''$ ,  $-NR'OR''$ 로부터 선택되고; 여기서,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ , 및  $R''''$ 은 바람직하게 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다. 본 발명의 화합물이 1개 초과인  $R$  기를 포함할 때, 예를 들어, 각각의  $R$  기는,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$ , 및  $R''''$  기 중 1개 초과인 기가 존재할 때, 이들 각각의 기가 독립적으로 선택되는 것과 같이, 독립적으로 선택된다.

[0035] 고리에 대한 치환기(예컨대, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬렌, 헤테로사이클로알킬렌, 아릴렌, 또는 헤테로아릴렌)는 고리 상의 특정 원자 상의 것과 다른, 상기 고리 상의 치환기로서(보편적으로 유동 치환기로서 지칭된다) 도시될 수 있다. 상기와 같은 경우, 치환기는(화학 원자가 규칙에 따라) 고리 원자 중 임의의 것에 부착될 수 있고, 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리의 경우, 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리의 한 구성원과 결합된 것으로 도시된 치환기(단일 고리 상의 유동 치환기)는 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리 중 임의의 고리 상의 치환기(다중 고리 상의 유동 치환기)일 수 있다. 치환기가 특정 원자가 아닌, 고리에 부착되어 있을 때(유동 치환기), 치환기에 대한 아래 첨자는 1 초과인 정수이고, 다

중 치환기는 동일한 원자, 동일한 고리, 상이한 원자, 상이한 융합된 고리, 상이한 스피로사이클릭 고리 상에 존재할 수 있고, 각 치환기는 임의적으로 상이할 수 있다. 분자의 나머지 부분에 대한 고리의 부착점이 단일 원자로 제한되지 않을 때(유동 치환기), 부착점은 고리의 임의의 원자일 수 있고, 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리인 경우, 화학 원자가 규칙에 따라 융합된 고리 또는 스피로사이클릭 고리 중 임의의 고리의 임의의 원자일 수 있다. 한 고리, 융합된 고리, 또는 스피로사이클릭 고리가 하나 이상의 고리 헤테로원자를 함유하고, 상기 고리, 융합된 고리, 또는 스피로사이클릭 고리가 하나 이상의 유동 치환기(제한하는 것은 아니지만, 분자의 나머지 부분에 대한 부착점 포함)로 제시될 때, 유동 치환기는 헤테로원자에 결합될 수 있다. 고리 헤테로원자가 유동 치환기를 포함하는 구조식 또는 화학식에서 하나 이상의 수소에 결합된 것으로 제시되는 경우(예컨대, 고리 원자에 대하여 2개의 결합 및 수소에 대하여 제3의 결합을 가지는 고리 질소), 헤테로원자가 유동 치환기에 결합되어 있을 때, 치환기는 화학 원자가 규칙에 따라, 수소를 대체하는 것으로 이해될 것이다.

[0036] 2개 이상의 치환기가 임의적으로 연결되어 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 기를 형성할 수 있다. 상기 소위 고리 형성 치환기라는 것은 반드시 그러한 것은 아니지만, 전형적으로는 사이클릭 염기 구조에 부착되어 있는 것으로 발견된다. 한 실시양태에서, 고리 형성 치환기는 염기 구조의 인접한 구성원에 부착되어 있다. 예를 들어, 사이클릭 염기 구조의 인접한 구성원에 부착된 2개의 고리 형성 치환기는 융합된 고리 구조를 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 고리 형성 치환기는 염기 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 사이클릭 염기 구조의 단일 구성원에 부착된 2개의 고리 형성 치환기는 스피로사이클릭 구조를 생성한다. 추가의 또 다른 실시양태에서, 고리 형성 치환기는 염기 구조의 비인접 구성원에 부착된다.

[0037] 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개의 치환기는 임의적으로 화학식  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$  고리(여기서, T 및 U는 독립적으로  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'-$ , 또는 단일 결합이고, q는 정수 0 내지 3이다)를 형성할 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개의 치환기는 임의적으로 화학식  $-A-(CH_2)_r-B-$  치환기(여기서, A 및 B는 독립적으로  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$ , 또는 단일 결합이고, r은 정수 1 내지 4이다)로 대체될 수 있다. 상기과 같이 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 임의적으로 이중 결합으로 대체될 수 있다. 대안적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환기 중 2개의 치환기는 임의적으로 화학식  $-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-$  치환기(여기서, s 및 d는 독립적으로 정수 0 내지 3이고, X'는  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , 또는  $-S(O)_2NR'-$ 이다)로 대체될 수 있다. 치환기 R, R', R'', 및 R'''은 바람직하게 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0038] 본원에서 사용되는 바, "헤테로원자" 또는 "고리 헤테로원자"라는 용어는 산소(O), 질소(N), 황(S), 인(P), 붕소(B), 비소(As), 및 규소(Si)를 포함함을 의미한다.

[0039] 본원에서 사용되는 바, "치환기 기"는 하기 모이어티로부터 선택되는 기를 의미한다:

[0040] (A) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0041] (B) (i) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0042] (ii) (a) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 비치환된 헤테로아릴, 및

[0043] (b) 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_2Cl$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ , 및

-ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기로 치환된 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴.

[0044] 본원에서 사용되는 바, "크기 제한된 치환기" 또는 "크기 제한된 치환기 기"란, 상기 "치환기 기"에 대하여 기술된 치환기 모두로부터 선택되는 기를 의미하며, 여기서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다.

[0045] 본원에서 사용되는 바, "저급 치환기" 또는 "저급 치환기 기"란, 상기 "치환기 기"에 대하여 기술된 치환기 모두로부터 선택되는 기를 의미하며, 여기서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이고, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9원 헤테로아릴이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 본원에서 화합물에 기술된 각각의 치환된 기는 적어도 하나의 치환기 기로 치환된다. 더욱 구체적으로, 일부 실시양태에서, 본원에서 화합물에 기술된 각각의 치환된 알킬, 치환된 헤테로알킬, 치환된 사이클로알킬, 치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴, 치환된 알킬렌, 치환된 헤테로알킬렌, 치환된 사이클로알킬렌, 치환된 헤테로사이클로알킬렌, 치환된 아릴렌 및/또는 치환된 헤테로아릴렌은 적어도 하나의 치환기 기로 치환된다. 다른 실시양태에서, 상기 기 중 적어도 하나, 또는 그들 모두는 적어도 하나의 크기 제한된 치환기 기로 치환된다. 다른 실시양태에서, 상기 기 중 적어도 하나, 또는 그들 모두는 적어도 하나의 저급 치환기 기로 치환된다.

[0047] 본원의 화합물의 다른 실시양태에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬일 수 있고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴이다. 본원의 화합물의 일부 실시양태에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 3 내지 8원 헤테로사이클로알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴렌은 치환된 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌은 치환된 또는 비치환된 5 내지 10원 헤테로아릴렌이다.

[0048] 일부 실시양태에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 사이클로알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴은 치환된 또는 비치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴은 치환된 또는

는 비치환된 5 내지 9원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 치환된 또는 비치환된 알킬렌은 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_8$  알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 2 내지 8원 헤테로알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된  $C_3-C_7$  사이클로알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬렌은 치환된 또는 비치환된 3 내지 7원 헤테로사이클로알킬렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 아릴렌은 치환된 또는 비치환된  $C_6-C_{10}$  아릴렌이고/거나, 각각의 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴렌은 치환된 또는 비치환된 5 내지 9원 헤테로아릴렌이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 실시예 섹션, 도면, 또는 표에 기재된 화학 종이다.

- [0049] 본원에 기술된 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 또는 키랄 중심) 또는 이중 결합을 가지며; 절대 입체화학 면에서 (*R*)- 또는 (*S*)-로서, 아미노산의 경우, (*D*)- 또는 (*L*)-로서 정의될 수 있는, 거울상이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 호변이성질체, 기하 이성질체, 입체이성질체 형태, 및 개별 이성질체는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명의 화합물은 너무 불안정하여 합성 및/또는 단리시킬 수 없는 것으로 당업계에 공지되어 있는 화합물은 포함하지 않는다. 본 발명은 라세미 형태 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (*R*)- 및 (*S*)-, 또는 (*D*)- 및 (*L*)-이성질체는 키랄 신포나 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 종래 기술을 사용하여 분할될 수 있다. 본원에 기술된 화합물이 올레핀 결합, 또는 기하학적 비대칭성의 다른 중심을 함유할 때, 및 달리 언급되지 않는 한, 화합물은 E 및 Z 기하학적 이성질체, 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0050] 본원에서 사용되는 바, "이성질체"라는 용어는 원자 개수 및 원자 종류는 동일하고, 이에 분자량도 동일하지만, 원자의 구조적 배열 또는 배위와 관련하여 상이한 화합물을 지칭한다.
- [0051] 본원에서 사용되는 바, "호변이성질체"라는 용어는 평형 상태로 존재하고, 한 이성질체 형태에서 또 다른 이성질체로 쉽게 변환되는 2개 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭한다.
- [0052] 본 발명의 특정 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 상기와 같은 호변이성질체 형태 모두 본 발명의 범주 내에 포함된다는 것이 당업자에게는 자명할 것이다.
- [0053] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 구조의 모든 입체화학적 형태; 즉, 각 비대칭 중심에 대한 (*R*) 및 (*S*) 배위를 포함하는 것으로 의미된다. 그러므로, 본 발명의 단일 입체화학적 이성질체 뿐만 아니라, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은, 일반적으로 당업자에 의해 안정적인 것으로 인지되는 바와 같이, 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0054] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 도시된 구조는 또한 오직 하나 이상의 동위 원소 농축 원자의 존재에서만 차이가 나는 화합물을 포함하는 것으로 의미된다. 예를 들어, 수소가 중수소 또는 삼중 수소로 대체, 플루오라이드가  $^{18}\text{F}$ 로 대체, 또는 탄소가  $^{13}\text{C}$  또는  $^{14}\text{C}$  농축 탄소로 대체된 것을 제외하면, 본 구조를 가지는 화합물도 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0055] 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상의 것에 원자 동위 원소를 비천연 비율로 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사성 동위 원소, 예컨대, 예를 들어, 삼중 수소( $^3\text{H}$ ), 플루오라이드( $^{18}\text{F}$ ), 아이오딘-125( $^{125}\text{I}$ ), 또는 탄소-14( $^{14}\text{C}$ )로 방사성 표지될 수 있다. 방사성이든 아니든 상관없이, 본 발명의 화합물의 모든 동위 원소 변형물도 본 발명의 범주 내에 포함된다.
- [0056] 기호 "—"는 화학 모이어티의 분자 또는 화학 화합식의 나머지 부분의 부착점을 나타낸다.
- [0057] 모이어티가 R 치환기로 치환된 경우, 기는 "R 치환된"으로 지칭될 수 있다. 모이어티가 R 치환된 경우, 모이어티는 적어도 하나의 R 치환기로 치환되고, 각각의 R 치환기는 임의적으로 상이한 것이다. 특정 R 기가 화학 종(예컨대, 화학식 I)의 설명에서 존재할 경우, 상기 특정 R 기의 각 출현을 구별하기 위해 로마식 십진법 기호가 사용될 수 있다. 예를 들어, 다중  $R^{13}$  치환기가 존재할 경우, 각  $R^{13}$  치환기는  $R^{13.1}$ ,  $R^{13.2}$ ,  $R^{13.3}$ ,  $R^{13.4}$  등과 같이 구별될 수 있고, 여기서, 각각의  $R^{13.1}$ ,  $R^{13.2}$ ,  $R^{13.3}$ ,  $R^{13.4}$  등은  $R^{13}$ 의 정의 범주 내에서 및 임의적으로 상이하게 정의된다. 본원에서 사용되는 바 "하나"("a" 또는 "an")라는 용어는 하나 이상을 의미한다. 추가로, 본원에서 사용되는 바, "하나의(a[n]) ~로 치환된"이라는 어구는 명시된 기가 언급된 치환기 중 임의의 것 또는 그들 모두 중 하나 이상의 것으로 치환될 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 기, 예컨대, 알킬 또는 헤테로아릴 기가 "하나의 비치환된  $C_1-C_{20}$  알킬, 또는 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬로 치환된" 경우, 상기 기는 하나 이상

의 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬, 및/또는 하나 이상의 비치환된 2 내지 20원 헤테로알킬을 함유할 수 있다.

- [0058] 본 발명의 화합물에 관한 설명은 당업자에게 공지된 화학 결합의 원리에 의해 제한을 받는다. 따라서, 기가 다수의 치환기 중 하나 이상의 것에 의해 치환될 수 있는 경우, 상기 치환은 화학 결합의 원리를 준수하도록 및 본질적으로 불안정한 것이 아니고/거나, 주변 조건, 예컨대, 수성, 중성 및 여러 공지된 생리학적 조건하에서 불안정할 가능성이 있는 것으로 당업계의 숙련자에게 공지되어 있는 화합물을 제공하도록 선택된다. 예를 들어, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴은 당업자에게 공지된 화학 결합의 원리에 따라 고리 헤테로원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 이로써, 본질적으로 불안정한 화합물을 모면할 수 있다.
- [0059] "유사체," 또는 "아날로그"는 화학 및 생물학 내에서 명백한 통상의 의미에 따라 사용되고, 구조상으로는 또 다른 화합물(즉, 소위 "참조" 화합물이라 불리는 화합물)과 유사하지만, 예컨대, 한 원자가 상이한 원소의 원자로의 대체, 또는 특정 작용기의 존재, 또는 한 작용기의 또 다른 작용기로의 대체, 또는 참조 화합물의 하나 이상의 키랄 중심의 절대 입체화학이 상이한 것과 같이, 조성이 상이한 화학 화합물을 지칭한다. 따라서, 아날로그는 구조 또는 기원이 아닌, 기능 및 외관이 참조 화합물과 유사 또는 비슷한 화합물이다.
- [0060] "낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자," 및 "CFTR"이라는 용어는 본원에서 상호교환적으로 및 그의 일반, 통상의 의미에 따라 사용되고, 동일하거나, 또는 유사한 명칭의 단백질 및 그의 기능성 단편 및 상동체를 지칭한다. 본 용어는 그의 임의의 재조합 또는 자연적으로 발생된 형태, 또는 CFTR 활성을 유지하는(예컨대, CFTR과 비교하여 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100% 내로 활성을 유지하는) 그의 변이체를 포함한다.
- [0061] "약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 본원에 기술된 화합물 상에서 발견되는 특정 치환기에 따라, 비교적 비독성인 산 또는 염기로 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것으로 의미된다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 산성을 띠는 관능기를 함유하는 경우, 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 중성 형태의 상기 화합물을 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써 염기 부가 염을 수득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 염기 부가 염의 예로는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사 염을 포함한다. 본 발명의 화합물이 상대적으로 염기성 관능기를 함유하는 경우, 순수하게 또는 적합한 비활성 용매 중에서 중성 형태의 상기 화합물을 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써 산 부가 염을 수득할 수 있다. 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 예로는 무기산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 중수소인산, 황산, 일수소황산, 아이오딘화수소산, 또는 아인산 등으로부터 유도된 것 뿐만 아니라, 비교적 비독성인 유기산, 예컨대, 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨릴술폰산, 시트르산, 타르타르산, 옥살산, 메탄술폰산 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 예컨대, 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 유기산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투노산 등의 염을 포함한다(예를 들어, 문헌 [Berge *et al.*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, **1977**, *66*, 1-19] 참조). 본 발명의 특징의 구체적인 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있도록 허용하는 염기성 및 산성 관능기, 둘 모두를 함유한다.
- [0062] 따라서, 본 발명의 화합물은 염, 예컨대, 약학적으로 허용되는 산과의 염으로서 존재할 수 있다. 본 발명은 상기 염을 포함한다. 상기 염의 예로는 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 술페이트, 메탄술포네이트, 니트레이트, 니트레이트, 말레에이트, 아세테이트, 시트레이트, 푸마레이트, 타르트레이트(예컨대, (+)-타르트레이트, (-)-타르트레이트, 또는 라세미 혼합물을 포함하는 그의 혼합물), 숙시네이트, 벤조에이트, 및 아미노산, 예컨대 글루탐산과의 염을 포함한다. 상기 염은 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0063] 중성 형태의 화합물은 바람직하게 상기 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 종래 방식으로 모체 화합물을 단리시킴으로써 재생된다. 모체 형태의 화합물은 예컨대, 극성 용매 중에서의 가용성과 같은 특정 물리적 특성에서 다양한 염 형태와 상이하다.
- [0064] 염 형태 이외에도, 본 발명은 프로드럭 형태인 화합물을 제공한다. 본원에 기술된 화합물의 프로드럭은 생리학적 조건하에서 화학적으로 또는 효소적으로 쉽게 변화됨으로써 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물을 포함한다. 추가로, 프로드럭은 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드럭은 적합한 효소적 또는 화학적 시약과 함께 경피용 패치 저장소에 배치되었을 때, 본 발명의 화합물로 천천히 전환될 수 있다.
- [0065] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라, 수화된 형태를 비롯한, 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 등가이며, 이는 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본 발명

의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 대하여 등가이며, 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

- [0066] 본원에서 사용되는 바, "염"이라는 용어는 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물의 산산 또는 염기 염을 지칭한다. 허용되는 염의 예시적인 예로는 무기산(염산, 브롬화수소산, 인산 등) 염, 유기산(아세트산, 프로피온산, 글루탐산, 시트르산 등) 염, 4급 암모늄(메틸 아이오다이드, 에틸 아이오다이드 등) 염이 있다.
- [0067] "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터, 예컨대, 완화; 경감; 증상을 감소시키거나, 또는 환자가 손상, 병상 또는 병태를 더욱 참을 수 있게 만드는 것; 퇴행 또는 쇠약 속도를 저속화시키는 것; 최종 퇴행 지점을 덜 쇠약한 상태로 만드는 것; 또는 환자의 신체적 또는 정신적 웰빙을 개선시키는 것을 포함하는, 손상, 질환, 병상 또는 병태의 치료 또는 호전의 성공 여부를 나타내는 임의의 지표를 지칭한다. 증상의 치료 또는 호전은 신체 검사, 신경 정신과적 검사, 및/또는 정신과적 평가의 결과를 비롯한, 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다. "치료하는" 및 그의 활용형의 용어는 손상, 병상, 병태, 또는 질환의 예방을 포함한다.
- [0068] "유효량"이란, 언급한 목적을 달성하는 데 (예컨대, 투여 목적의 효과를 달성하는 데, 질환을 치료하는 데, 효소 활성을 감소시키는 데, 효소 활성을 증가시키는 데, 질환 또는 병태 중 하나 이상의 증상을 감소시키는 데) 충분한 양이다. "유효량"의 예는 질환의 증상 또는 증상들을 치료, 예방, 또는 감소시키기 위하여 기여하는 데 충분한 양이며, 이는 또한 "치료적 유효량"으로도 지칭될 수 있다. 증상 또는 증상들의 "감소"(및 상기 어구의 문법상 등가적 표현)는 증상(들)의 중증도 또는 빈도를 감소시키거나, 또는 증상(들)을 제거하는 것을 의미한다. 약물의 "예방학적 유효량"은 대상체에게 투여되었을 때, 의도된 예방학적 효과를 보이게 되는, 예컨대, 손상, 질환, 병상 또는 병태를 예방하거나, 또는 그의 발병 (또는 재발)을 지연시키거나, 또는 손상, 질환, 병상, 또는 병태, 또는 그의 증상의 발병 (또는 재발) 가능성을 감소시키는 약물의 양이다. 1회 용량의 투여로 완전한 예방적 효과가 반드시 나타나는 것은 아니며, 연속 용량의 투여 후에만 오직 발생할 수도 있다. 따라서, 예방학적 유효량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 정확한 양은 투여 목적에 의존할 것이며, 이는 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인가능할 것이다(예컨대, 문헌 [Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992)]; [Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)]; [Pickar, *Dosage Calculations* (1999)]; 및 [Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins] 참조).
- [0069] 본원에 기술된 임의의 화합물의 경우, 치료적 유효량은 세포 배양 검정법으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는, 본원에 기술된 또는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 측정된 바, 본원에 기술된 방법을 달성할 수 있는 활성 화합물(들)의 농도가 될 것이다.
- [0070] 당업계에 널리 공지되어 있는 바와 같이, 인간용으로서의 치료적 유효량은 또한 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간용으로서의 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제제화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 화합물 효능을 모니터링하고, 상기 기술된 바와 같이, 투여량을 위아래로 조정함으로써 조정될 수 있다. 상기 기술된 방법 및 다른 방법에 기초하여 인간에서 최대 약효를 달성하기 위해 용량을 조정하는 것은 당업계의 숙련가의 능력 범위 내에 완전히 포함되어 있다.
- [0071] 투여량은 환자의 요건 및 사용되는 화합물에 의존하여 달라질 수 있다. 본 발명과 관련하여 환자에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라 환자에서 유익한 치료학적 반응을 발휘하는 데 충분하여야 한다. 용량 크기 또한 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 특정 상황에 적절한 투여량을 결정하는 것은 의사의 기술 범위 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 더 적은 소량의 투여량으로 시작된다. 이후, 투여량은 환경하에 최적의 효과에 도달할 때까지 소량의 증분량씩 증가된다.
- [0072] 투여량 및 투여 간격은 치료되는 특정의 임상 적응증에 효과적인 수준으로 투여 화합물을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 맞는 치료 요법을 제공할 것이다.
- [0073] 본원에서 제공하는 교시를 사용하여, 실질적으로 독성은 유발하지 않지만, 특정 환자가 보이는 임상적 증상을 치료하는 데에는 효과적인, 효과적인 예방학적 또는 치료학적 치료 요법을 계획할 수 있다. 상기 계획은 인자, 예컨대, 화합물의 효능, 상대적인 생체이용률, 환자 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 모드 및 선택된 작용제의 독성 프로파일을 고려하여 활성 화합물을 신중히 선택하는 것을 포함하여야 한다.
- [0074] "대조군" 또는 "대조군 실험"이란, 그의 명백한 통상의 의미에 따라 사용되고, 실험의 대상체 또는 시약이 실험의 방법, 시약 또는 변수를 생략한 것을 제외하면, 평행 실험에서와 같이 처리되는 것인 실험을 지칭한다. 일부

경우에서, 대조군은 실험 효과를 평가하는 데 있어서 비교 표준으로서 사용된다. 실시양태에서, 대조군은 (실시양태 및 실시예를 비롯한) 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 부재하에서의 단백질의 활성의 측정값이다.

- [0075] "접촉시키는"이란, 그의 명백한 통상의 의미에 따라 사용되고, 적어도 2개의 상이한 종(예컨대, 생체분자 또는 세포를 포함하는 화학 화합물)이 충분히 근접한 위치에 있게 함으로써 반응하거나, 상호작용하거나, 또는 물리적으로 접촉할 수 있도록 하는 프로세스를 지칭한다. 그러나, 생성된 반응 생성물은 첨가된 시약 사이의 반응으로부터 직접적으로, 또는 반응 혼합물 중에서 제조될 수 있는 첨가된 시약 중 하나 이상의 것으로부터의 중간체로부터 제조될 수 있다.
- [0076] "접촉시키는"이라는 용어는 두 종이 반응하거나, 상호작용하거나, 또는 물리적으로 접촉할 수 있도록 하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서, 상기 두 종은 본원에 기술된 바와 같은 화합물 및 단백질 또는 효소일 수 있다. 접촉시키는 것은 본원에 기술된 화합물이 신호전달 경로에 관여하는 단백질 또는 효소와 상호작용할 수 있도록 하는 것을 포함할 수 있다.
- [0077] 본원에서 정의된 바와 같이, 단백질-활성제 상호작용과 관련하여 "활성화," "활성화시키다," "활성화시키는"이라는 용어 등은 활성제의 부재하에서의 단백질의 활성 또는 기능 대비 단백질의 활성 또는 기능에 긍정적 영향을 미치는 것(예컨대, 증가시키는 것)을 의미한다. 활성화는 질환, 또는 질환의 증상을 감소시키는 것을 지칭할 수 있다. 활성화는 특정 단백질 또는 핵산 표적의 활성을 증가시키는 것을 지칭할 수 있다. 단백질은 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자일 수 있다. 따라서, 활성화는 자극을 적어도 부분적으로, 부분적으로 또는 완전히 증가시키거나, 활성화를 증가, 촉진 또는 더욱 신속화시키거나, 또는 신호 전달 또는 단백질의 효소 활성 또는 양을 활성화시키거나, 감각화시키거나, 또는 상향 조절하는 것을 포함한다.
- [0078] "조정제"라는 용어는 표적 분자의 수준, 또는 표적 분자의 기능 또는 분자의 표적의 물리적 상태를 증가 또는 감소시키는 조성을 지칭한다.
- [0079] "조정하다"라는 용어는 그의 명백한 통상의 의미에 따라 사용되고, 하나 이상의 특성을 변화시키거나, 또는 수정하는 조치를 지칭한다. "조정"이란, 하나 이상의 특성을 변화시키거나, 또는 수정하는 프로세스를 지칭한다. 예를 들어, 표적 단백질의 조정제는 표적 분자의 특성 또는 기능, 또는 표적 분자의 양을 증가 또는 감소시킴으로써 변화시킨다. 질환의 조정제는 표적화된 질환의 증상, 원인, 또는 특징을 감소시킨다.
- [0080] 화합물의 "선택적" 또는 "선택성" 등은 분자 표적 사이를 구별할 수 있는 화합물의 능력을 지칭한다. 화합물의 "특이적," "특이적으로," "특이성" 등은 세포 내의 다른 단백질에 대해서는 최소로 작용하거나, 또는 작용하지 않으면서, 특정 분자 표적에 대하여 특정 작용, 예컨대, 억제를 유발할 수 있는 화합물의 능력을 지칭한다.
- [0081] "약학적으로 허용되는 부형제" 및 "약학적으로 허용되는 담체"란, 활성제의 대상체에의 투여, 및 대상체에 의한 흡수를 지원하고, 환자에 대하여 유의적인 유해한 독물학적 효과를 유발하지 않으면서, 본 발명의 조성에 포함될 수 있는 물질을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 부형제의 비제한적인 예로는 물, NaCl, 생리 식염수, 락트산 첨가 링거액, 일반 수크로스, 일반 글루코스, 결합제, 충전제, 붕해제, 윤활제, 코팅제, 감미제, 향미제, 염용액(예컨대, 링거액), 알콜, 오일, 젤라틴, 탄수화물, 예컨대, 락토스, 아밀로스 또는 전분, 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리딘, 및 착색제 등을 포함한다. 상기 제제는 멸균 처리될 수 있고, 원하는 경우, 본 발명의 화합물과 유해한 방식으로 반응하지 않는 보조제, 예컨대, 윤활제, 보존제, 안정제, 습윤화제, 유화제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색제, 및/또는 방향족 물질 등과 혼합될 수 있다. 당업자는 다른 약학적 부형제도 본 발명에서 유용하다는 것을 이해할 것이다.
- [0082] "제제"라는 용어는 다른 담체들과 함께 또는 그의 부재하에 활성 성분이 담체로 둘러싸여 있고, 이로써, 함께 그와 회합되어 있는 캡슐제를 제공하는 담체로서 캡슐화 물질과 함께 활성 화합물의 제제를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지가 경구 투여용으로 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.
- [0083] 본원에서 사용되는 바, "투여하는"이라는 용어는 대상체에게로의 경구 투여, 좌제로서 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 경막내, 또는 피하 투여, 또는 저속 방출 장치, 예컨대, 미니 삼투압 펌프의 삽입을 의미한다. 투여는 비경구적 및 경점막(예컨대, 협측, 설하, 구개, 잇몸, 비강, 질, 직장, 또는 경피)을 비롯한, 임의 경로에 의한 투여이다. 비경구적 투여로는 예컨대, 정맥내, 근육내, 세동맥내, 진피내, 피하, 복강내, 심실내, 및 두개내 투여를 포함한다. 다른 전달 모드로는 리포솜 제제, 정맥내 주입, 경피용 패치 등을 사용하는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0084] 어플리케이션어 스틱, 액제, 현탁제, 에멀전, 겔제, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분제, 및 에어로졸로서

제제화된 본원에 개시된 조성물은 경피적으로, 국소 경로에 의해 전달될 수 있다. 경구용 제제로는 환자가 섭취하기에 적합한, 정제, 환제, 분제, 당의정, 캡슐제, 액상 제제, 로젠지, 카세제, 겔제, 시럽제, 슬러지, 현탁제 등을 포함한다. 고체 형태의 제제로는 분제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제, 및 분산형 과립제를 포함한다. 액체 형태의 제제로는 액제, 현탁제, 및 에멀전, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 액제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하는 성분을 추가로 포함할 수 있다. 상기 성분으로는 고분자량의 음이온성 뮤코미메틱 중합체, 겔화 다당류 및 미분된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 번호 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; 및 4,861,760에서 더욱 상세하게 논의되고 있다. 상기 특허의 전체 내용은 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 포함된다. 본원에 개시된 조성물은 또한 체내에서 지속 방출을 위해 마이크로스피어로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 마이크로스피어는 피하로 지속 방출되는, 약물 함유 마이크로스피어의 진피내 주사를 통해 투여될 수 있으며(문헌 [Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995] 참조); 생체분해성 및 주사가 가능한 겔 제제로서(예컨대, 문헌 [Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995] 참조); 또는 경구 투여용 마이크로스피어로서(예컨대, 문헌 [Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997] 참조) 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 조성물의 제제는 세포막과 융합되거나, 또는 세포내 이입되는 리포솜의 사용에 의해, 즉, 세포내 이입이 이루어지는 세포의 표면 막 단백질 수용체에 결합하는, 리포솜에 부착되는 수용체 리간드를 사용함으로써, 전달될 수 있다. 리포솜을 사용함으로써, 특히, 리포솜 표면이 표적 세포에 특이적인 수용체 리간드를 운반하거나, 또는 다르게는 특이적인 기관에 대하여 우선적으로 지향되는 경우, 본 발명의 조성물은 생체내에서 표적 세포 내로 전달하는 것에 주력할 수 있다(예컨대, 문헌 [Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996]; [Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995]; [Ostro, *Am. J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989] 참조). 조성물은 또한 나노입자로서 전달될 수 있다.

[0085] 약학 조성물은 활성 성분(예컨대, 실시양태 또는 실시예를 비롯한, 본원에 기술된 화합물)이 치료적 유효량으로, 즉, 그의 의도하는 목적을 달성하는 데 효과적인 양으로 함유되어 있는 조성물을 포함할 수 있다. 특정 적용을 위해 효과적인 실제량은 특히 치료되는 병태에 의존하게 될 것이다. 상기 조성물이 질환을 치료하는 방법에서 투여될 때, 이는 원하는 결과, 예컨대, 표적 분자의 활성을 조정하고/거나, 질환 증상을 감소시키거나, 제거하거나, 또는 그의 진행을 저속화시키는 결과를 달성하는 데 효과적인 양으로 활성 성분을 함유할 것이다.

[0086] 포유동물에게 투여되는 투여량 및 빈도(1회 또는 다회 투약)는 다양한 인자, 예를 들어, 포유동물이 또 다른 질환을 앓는지 여부, 및 그의 투여 경로; 수혜자의 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 섭식; 치료되는 질환의 증상의 성질 및 정도, 병행 치료의 종류, 치료되는 질환으로부터의 합병증 또는 다른 건강상 관련된 문제들에 따라 달라질 수 있다. 다른 치료 요법 또는 작용제가 본 출원인의 발명의 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다. 확립된 투여(예컨대, 빈도 및 지속 기간)에 관한 조정 및 조작은 당업자의 능력 범위 내에 충분히 포함되어 있다.

[0087] 본원에 기술된 화합물은 서로, 질환 치료에 유용한 것으로 공지된 다른 활성 약물(예컨대, 항변비제, 항안구건조증제, 항폐 질환 또는 장애 작용제, 또는 항간 질환 작용제)과 함께, 또는 단독으로는 효과적이지 않을 수도 있지만, 활성제의 약효에 기여할 수 있는 보조제와 함께 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 본원에 기술된 화합물은 서로, 또는 질환 치료에 유용한 것으로 공지된 다른 활성 약물과 함께 공동 투여될 수 있다.

[0088] "공동 투여하다"라는 것은 본원에 기술된 화합물을 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 항변비제 또는 항안구건조증제와 같은 하나 이상의 추가의 요법 투여와 동시에, 그 직전에, 또는 그 직후에 투여한다는 것을 의미한다. 본원에 기술된 화합물은 환자에게 단독으로 투여될 수 있거나, 또는 공동 투여될 수 있다. 공동 투여란, 화합물을 개별적으로 또는 (1개 초과 화합물 또는 작용제를) 조합하여 동시에 또는 순차적으로 투여하는 것을 포함함을 의미한다. 따라서, 제제는 또한 원하는 경우, 다른 활성 물질(예컨대, 항변비제 또는 항안구건조증제)와 함께 조합될 수 있다.

[0089] 공동 투여는 한 활성제(예컨대, 본원에 기술된 착제)를 제2 활성제(예컨대, 항변비제 또는 항안구건조증제)로부터 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여가 한 활성제를 제2 활성제로부터 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 또는 24시간 이내에 투여하는 것을 포함하는 실시양태 또한 본원에서 고려된다. 공동 투여는 2개의 활성제를 동시에, 대략적으로 동시에(예컨대, 서로로부터 약 1, 5, 10, 15, 20, 또는 30분 이내에), 또는 임의 순서로 순차적으로 투여하는 것을 포함한다. 공동 투여는 공동 제제화에 의해, 즉, 두 활성제 모두를 포함하는 단일 약학 조성물을 제조함으로써 달성될 수 있다. 다른 실시양태에서, 활성제는 별개로 제제화될 수 있다. 활성제 및/또는 보조제는 서로 연결되거나, 또는 접합될 수 있

다. 본원에 기술된 화합물은 변비 및 안구건조증 장애 치료와 조합될 수 있다.

[0090] 질환과 연관된 물질 또는 물질 활성 또는 기능과 관련하여 "연관된" 또는 "~와 연관된"이라는 용어는 질환이(전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 유발되거나, 질환의 증상이(전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 유발되거나, 또는 화합물의 부작용(예컨대, 독성)이(전체적으로 또는 부분적으로) 물질 또는 물질 활성 또는 기능에 의해 유발된다는 것을 의미한다.

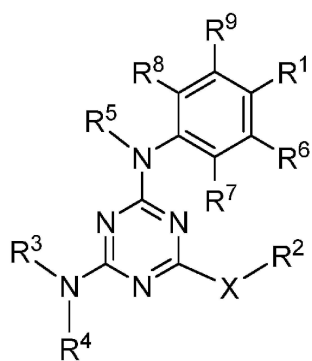
[0091] "환자," 대상체," "그를 필요로 하는 환자," 및 "그를 필요로 하는 대상체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 본원에서 제공하는 바와 같은 약학 조성물의 투여에 의해 치료될 수 있는 질환 또는 병태를 앓거나, 또는 그에 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭한다. 비제한적인 예로는 인간, 다른 포유동물, 새와 동물, 래트, 마우스, 개, 원숭이, 염소, 양, 소, 사슴, 및 다른 비포유류 동물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0092] "질환" 또는 "병태"란, 본원에서 제공하는 화합물 또는 방법으로 치료될 수 있는 환자 또는 대상체의 상태 또는 건강 상태를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바, 질환은 변비 또는 안구건조증 장애를 지칭할 수 있다.

[0093] 항변비제의 예로는 디페닐메탄, 락토바실러스 파라카세이(*Lactobacillus paracasei*), 리나클로타이드 및 루비프로스톤을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 항안구건조증제의 예로는 국소 사이클로스포린, P321(ENaC 억제제) 및 디쿠아포솔을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

## [0094] I. 조성물

[0095] 본원에서는 하기 화학식을 가지는 화합물을 제공한다:



[0096]

[0097] 화학식 I의 화합물에서, X는 결합, -O-, -N(R<sup>10</sup>)-(예컨대, -NH-), 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 -O-, -N(R<sup>10</sup>)-(예컨대, NH), - 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 -O- 또는 -S-이다. R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -NHN<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -ONR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B</sup>R<sup>1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬(예컨대, 할로알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬(예컨대, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬), 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된

헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소,  $-CH_3$ ,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ ,  $-OR^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된  $C_2-C_8$  알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이다.  $R^3$ 은 수소,  $-C(O)R^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소,  $-C(O)R^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^4$ 는 수소,  $-C(O)R^{4D}$ ,  $-C(O)NHN R^{4B, 4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소,  $-C(O)R^{4D}$ ,  $-C(O)NHN R^{4B, 4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{5D}$ ,  $-C(O)NHN R^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n6}R^{6A}$ ,  $-SO_{v6}NR^{6B, 6C}$ ,  $-NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n7}R^{7A}$ ,  $-SO_{v7}NR^{7B, 7C}$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7B}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n7}R^{7A}$ ,  $-SO_{v7}NR^{7B, 7C}$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7B}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n8}R^{8A}$ ,  $-SO_{v8}NR^{8B, 8C}$ ,  $-NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-ONR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-NR^{8B, 8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에

서,  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n8}R^{8A}$ ,  $-SO_{v8}NR^{8B, 8C}R$ ,  $-NHNr^{8B, 8C}R$ ,  $-ONR^{8B, 8C}R$ ,  $-NHC(O)NHNr^{8B, 8C}R$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}R$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-NR^{8B, 8C}R$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}R$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^9$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n9}R^{9A}$ ,  $-SO_{v9}NR^{9B, 9C}R$ ,  $-NHNr^{9B, 9C}R$ ,  $-ONR^{9B, 9C}R$ ,  $-NHC(O)NHNr^{9B, 9C}R$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}R$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B, 9C}R$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}R$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다.  $R^{10}$ 은 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있다.  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이다.  $n1$ ,  $n2$ ,  $n6$ ,  $n7$ ,  $n8$ , 및  $n9$ 는 독립적으로 정수 0 내지 4이다.  $m1$ ,  $m6$ ,  $m7$ ,  $m8$ ,  $m9$ ,  $v1$ ,  $v6$ ,  $v7$ ,  $v8$  및  $v9$ 는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

[0098]

실시양태에서,  $n1$ 은 0이다. 실시양태에서,  $n1$ 은 1이다. 실시양태에서,  $n1$ 은 2이다. 실시양태에서,  $n1$ 은 3이다. 실시양태에서,  $n1$ 은 4이다. 실시양태에서,  $n2$ 는 0이다. 실시양태에서,  $n2$ 는 1이다. 실시양태에서,  $n2$ 는 2이다. 실시양태에서,  $n2$ 는 3이다. 실시양태에서,  $n2$ 는 4이다. 실시양태에서,  $n6$ 은 0이다. 실시양태에서,  $n6$ 은 1이다. 실시양태에서,  $n6$ 은 2이다. 실시양태에서,  $n6$ 은 3이다. 실시양태에서,  $n6$ 은 4이다. 실시양태에서,  $n7$ 은 0이다. 실시양태에서,  $n7$ 은 1이다. 실시양태에서,  $n7$ 은 2이다. 실시양태에서,  $n7$ 은 3이다. 실시양태에서,  $n7$ 은 4이다. 실시양태에서,  $n8$ 은 0이다. 실시양태에서,  $n8$ 은 1이다. 실시양태에서,  $n8$ 은 2이다. 실시양태에서,  $n8$ 은 3이다. 실시양태에서,  $n8$ 은 4이다. 실시양태에서,  $n9$ 는 0이다. 실시양태에서,  $n9$ 는 1이다. 실시양태에서,  $n9$ 는 2이다. 실시양태에서,  $n9$ 는 3이다. 실시양태에서,  $n9$ 는 4이다. 실시양태에서,  $m1$ 은 1이다. 실시양태에서,  $m1$ 은 2이다. 실시양태에서,  $m6$ 은 1이다. 실시양태에서,  $m6$ 은 2이다. 실시양태에서,  $m7$ 은 1이다. 실시양태에서,  $m7$ 은 2이다. 실시양태에서,  $m8$ 은 1이다. 실시양태에서,  $m8$ 은 2이다. 실시양태에서,  $m9$ 는 1이다. 실시양태에서,  $m9$ 는 2이다. 실시양태에서,  $v1$ 은 1이다. 실시양태에서,  $v1$ 은 2이다. 실시양태에서,  $v6$ 은 1이다. 실시양태에서,  $v6$ 은 2이다. 실시양태에서,  $v7$ 은 1이다. 실시양태에서,  $v7$ 은 2이다. 실시양태에서,  $v8$ 은 1이다. 실시양태에서,  $v8$ 은 2이다. 실시양태에서,  $v9$ 는 1이다. 실시양태에서,  $v9$ 는 2이다.

[0099]

실시양태에서,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^6$ 은  $-N(O)_{m6}$ 이 아니다. 실시양태에서,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^9$ 은  $-N(O)_{m9}$ 가 아니다.



[0101] 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬일 때, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 메틸 또는 에틸일 때, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 에틸일 때, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 메틸일 때, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 메틸이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup> 중 하나는 에틸일 때, R<sup>1</sup>은 -수소가 아니다. 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬일 때, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다. X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬일 때, R<sup>1</sup>은 수소가 아니다.

[0102] 실시양태에서, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬로 치환된 알킬일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 치환된 또는 비치환된 5-7원 사이클로알킬로 치환된 메틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 5-7원 사이클로알킬로 치환된 에틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실로 치환된 메틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 사이클로헥실로 치환된 메틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 사이클로헥실로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 사이클로헥실로 치환된 에틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 치환된 사이클로헥실로 치환된 메틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다. 실시양태에서, X가 -O-이고, R<sup>2</sup>가 치환된 사이클로헥실로 치환된 에틸일 때, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 수소이다.

[0103] 실시양태에서, X는 -O-, -NH- 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 -O- 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 -NH-이다. 실시양태에서, X는 -O-이다.

[0104] 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -N(O)<sub>m1</sub>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -N(O)<sub>m1</sub>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CI<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CN, -N(O)<sub>m1</sub>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NO, -C(O)R<sup>1A</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서, R<sup>1A</sup> 및 R<sup>1D</sup>는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -COH, -COCH<sub>3</sub>, -COOCH<sub>3</sub>, 또는 -COOH이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 할로젠, -NO<sub>2</sub> 또는 -COOH이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 할로젠 또는 -NO<sub>2</sub>이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 할로젠 또는 -COOH이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -NO<sub>2</sub>이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 할로젠이다.

[0105] 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소, -CH<sub>3</sub>, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소, -CH<sub>3</sub>, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>,

$-OR^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소,  $-CH_3$ ,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ ,  $-OR^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소,  $-CH_3$ ,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 치환된 또는 비치환된 알킬(예컨대, 할로알킬)이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 치환된  $C_2-C_8$  알킬(예컨대,  $C_2-C_8$  할로알킬)이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 치환된  $C_2-C_8$  알킬(예컨대,  $C_2-C_8$  할로알킬)이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 치환된  $C_2-C_8$  알킬, 또는  $C_2-C_8$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 치환된  $C_2-C_8$  알킬(예컨대,  $C_2-C_8$  할로알킬)이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ (예컨대,  $C_2-C_8$  할로알킬)이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CX^{2.1}_3$ 이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로겐으로 치환된  $C_2-C_8$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 할로겐으로 치환된  $C_2-C_8$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 할로겐으로 치환된  $C_2-C_8$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-C_2-C_8$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2-C_6$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 하나 이상의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 할로겐으로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 1개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 2개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 3개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 4개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 5개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CH_2CF_2CHF_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CH(CF_3)_2$ 이다.

[0106]

실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ 은  $-C(O)R^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^4$ 는  $-C(O)R^{4D}$ ,  $-C(O)NHN R^{4B, 4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는  $-C(O)R^{5D}$ ,  $-C(O)NHN R^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^A$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

된 헤테로아릴이다.  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$  및  $R^{5D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0107]

실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소 또는 치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소 또는 비치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬이고,  $R^5$ 는 수소 또는 치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이고,  $R^5$ 는 수소이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 수소이고,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 수소이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 에틸이다.

[0108]

실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{m6}R^A$ ,  $-SO_{v1}NR^{6B,6C}$ ,  $-NHN R^{6B,6C}$ ,  $-ONR R^{6B,6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B,6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B,6C}$ ,  $-NO$ ,  $-NR R^{6B,6C}$ ,  $-C(O)R^A$ ,  $-C(O)OR^A$ ,  $-C(O)NR^{6B,6C}$ ,  $-OR^A$ ,  $-NR SO_2 R^A$ ,  $-NR C(O)R^{6D}$ ,  $-NR C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^6$  및  $R^{6D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COH$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COOCH_3$ , 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 할로젠,  $-NO_2$  또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 할로젠 또는  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 할로젠 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^6$ 은 할로젠이다.

[0109]

실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는

비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^A$  및  $R^{7D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COH$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COOCH_3$ , 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소,  $-NO_2$  또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소, 또는  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소이다.

[0110]

실시양태에서,  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^A$  및  $R^{8D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COH$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COOCH_3$ , 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소,  $-NO_2$  또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소, 또는  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^8$ 은 수소이다.

[0111]

실시양태에서,  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^A$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-COH$ ,  $-COCH_3$ ,  $-COOCH_3$ , 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 할로젠,  $-NO_2$  또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 할로젠 또는  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 할로젠 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는  $-NO_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 할로젠이다.

[0112]

실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,

$-\text{OCHX}^{1.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{CX}^{2.1}_3$ , 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_2\text{-C}_8$  알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m6}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m7}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m8}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m9}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다.

[0113]

실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{CX}^{2.1}_3$ , 치환된  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알킬 또는  $\text{C}_2\text{-C}_8$  할로알킬이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고, 여기서,  $R^{1D}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8D}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0114]

실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{Cl}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $\text{CHX}^{2.1}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_4$  할로알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 비치환된 알킬이고;  $R^5$ 는 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{Cl}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{Cl}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,

$-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고, 여기서,  $\text{R}^{1D}$ ,  $\text{R}^{6D}$ ,  $\text{R}^{7D}$ ,  $\text{R}^{8D}$  및  $\text{R}^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이고,  $\text{X}^{1.1}$ ,  $\text{X}^{2.1}$ ,  $\text{X}^{6.1}$ ,  $\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{X}^{8.1}$  및  $\text{X}^{9.1}$ 은 독립적으로 -F이다.

[0115]

실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  중 적어도 하나는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  중 적어도 2개는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  중 적어도 3개는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  중 적어도 4개는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$  중 적어도 하나는 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^8$ 은 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 은 독립적으로 수소이다.

[0116]

실시양태에서, X는 -O-이고;  $\text{R}^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CX}^{2.1}_3$ , 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$  할로알킬이고;  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $\text{R}^5$ 는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^7$ 은 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^8$ 은 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $\text{R}^{1D}$ ,  $\text{R}^{6D}$ ,  $\text{R}^{7D}$ ,  $\text{R}^{8D}$  및  $\text{R}^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0117]

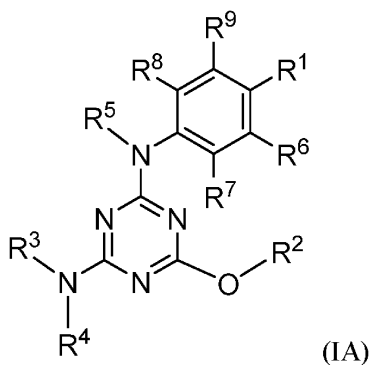
실시양태에서, X는 -O-이고;  $\text{R}^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CX}^{2.1}_3$ , 치환된  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 할로알킬이고;  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $\text{R}^5$ 는 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^7$ 은 수소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^8$ 은 수소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $\text{R}^{1D}$ ,  $\text{R}^{6D}$ ,  $\text{R}^{7D}$ ,  $\text{R}^{8D}$  및  $\text{R}^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0118]

실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  중 적어도 2개는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$  중 2개는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $\text{R}^1$ 은  $-\text{NO}_2$ 이다. 실시양태에서,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $\text{R}^1$ 은  $-\text{COOH}$ 이다. 실시양태에서,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $\text{R}^1$ 은 -F이다. 실시양태에서,

$R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $R^6$ 은  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $R^6$ 은  $-F$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $R^6$ 은  $-Cl$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이고,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 이되, 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-CH_2CF_3$ 이고;  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 수소이고,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 가 아니다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고,  $R^9$ 는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고,  $R^9$ 는  $-F$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고,  $R^9$ 는  $-Cl$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고,  $R^9$ 는  $-NO_2$ 이되, 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-CH_2CF_3$ 이고;  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 수소이고,  $R^3$  및  $R^4$  중 하나는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^9$ 는  $-NO_2$ 가 아니다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소가 아니고,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다.

[0119] 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IA를 가진다:

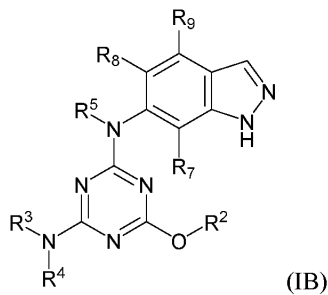


[0120]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 본원에 기술된 바와 같다.

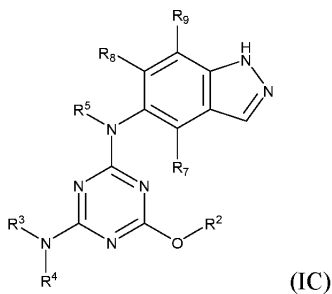
[0122] 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 또는  $C_2-C_8$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^5$ 는 독립적으로 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 여기서,  $R^{1D}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8D}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이

고,  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로 -F이다. 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이고;  $R^5$ 는 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠  $-NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이고;  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠  $NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다.

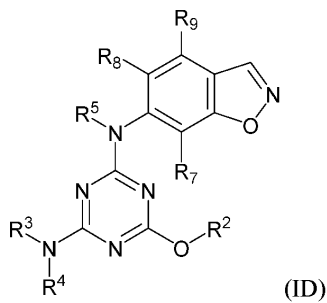
[0123] 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 불소로 치환된  $C_2-C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성하고;  $R^2$ 는  $C_2-C_4$  할로알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 제16항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IB, IC, ID, 또는 IE로 표시되는 것인 화합물:



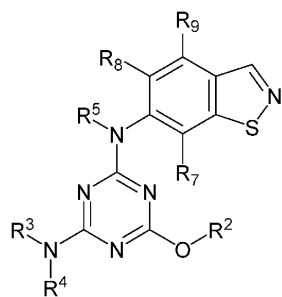
[0124]



[0125]



[0126]



(IE)

[0127]

[0128]

[0129]

실시양태에서,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$  또는  $-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$ 이다.

실시양태에서,  $R^2$ 는  $-\text{CX}^{2.1}_3$ , 또는  $\text{C}_2\text{-C}_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬이거나, 또는  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬을 형성하고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^5$ 는 독립적으로 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 여기서,  $R^{1\text{D}}$ ,  $R^{6\text{D}}$ ,  $R^{7\text{D}}$ ,  $R^{8\text{D}}$  및  $R^{9\text{D}}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이고,  $X^{1.1}_1$ ,  $X^{2.1}_1$ ,  $X^{6.1}_1$ ,  $X^{7.1}_1$ ,  $X^{8.1}_1$  및  $X^{9.1}_1$ 은 독립적으로  $-\text{F}$ 이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOH}$ 이고;  $R^5$ 는 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠  $-\text{NO}_2$ , 또는  $-\text{COOH}$ 이고;  $R^7$ 은 수소이고;  $R^8$ 은 수소이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠  $\text{NO}_2$ , 또는  $-\text{COOH}$ 이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $\text{COOH}$  또는  $-\text{NO}_2$ 이고;  $R^2$ 는  $\text{C}_2\text{-C}_4$  할로알킬이고;  $R^5$ 는 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $\text{COOH}$  또는  $-\text{NO}_2$ 이고;  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $\text{COOH}$  또는  $-\text{NO}_2$ 이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 하나의 불소로 치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다.

[0130]

실시양태에서,  $R^1$ 은 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{1\text{A}}$ ,  $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{1\text{B}}\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $-\text{NHN}\text{R}^{1\text{B}}\text{R}^{1\text{C}}$ ,

$-\text{ONR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{IA}}$ ,  
 $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{IA}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{OR}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  
 $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  
 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  
 $-\text{OCHI}_2$ ),  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $\text{R}^{\text{I}}$ 은 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{\text{m1}}\text{R}^{\text{IA}}$ ,  
 $-\text{SO}_{\text{v1}}\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{NHN}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{ONR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m1}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ID}}$ ,  
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{IB}}\text{R}^{\text{IC}}$ ,  $-\text{OR}^{\text{IA}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{IA}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{NR}^{\text{IB}}\text{OR}^{\text{ID}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  
 $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  
 $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ ),  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된  $\text{C}_3\text{-C}_6$  사이클로알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $\text{R}^{\text{IE}}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

$-C(O)OR^{2D}$ ,  $-C(O)NR^{2B}R^{2C}$ ,  $-OR^{2A}$ ,  $-NR^{2B}SO_2R^{2A}$ ,  $-NR^{2B}C(O)R^{2D}$ ,  $-NR^{2B}C(O)OR^{2D}$ ,  $-NR^{2B}OR^{2D}$ ,  $-OCX^{2.1}_3$ ,  $-OCHX^{2.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{2E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{2E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{2E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{2E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{2E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{2E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2-C_8$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2-C_6$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2-C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 불소를 포함하는  $C_2-C_4$  할로알킬이다.

[0133]

$R^{2E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{2E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{2F}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0134]

실시양태에서,  $R^3$ 은 독립적으로 수소,  $-C(O)R^{3D}$ ,  $-C(O)NHNH^{3B}R^{3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B}R^{3C}$ ,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^3$ 은 독립적으로 수소,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0135]

$R^{3E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{3E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로

사이클로알킬,  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{3F}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0136]

실시양태에서,  $R^4$ 는 독립적으로 수소,  $-C(O)R^{4D}$ ,  $-C(O)NHR^{4B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ ,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^4$ 는 독립적으로 수소,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{4E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

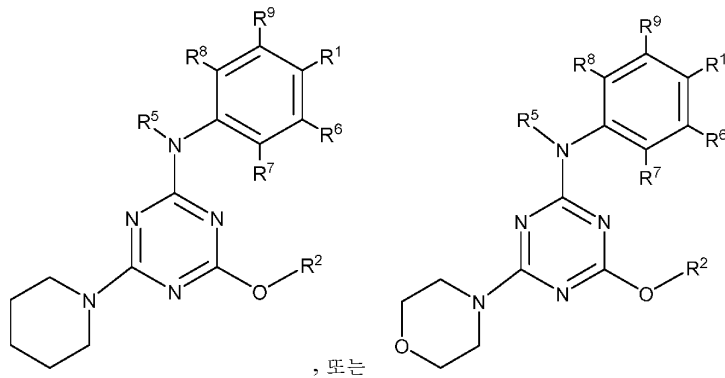
[0137]

$R^{4E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{4E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{4FE}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{4F}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0138]

실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3$ - $C_6$ ) 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴 또는 치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3$ - $C_6$ ) 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3$ - $C_6$ ) 사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3$ - $C_6$ ) 사이클로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴 또는  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3$ - $C_6$ ) 사이클로알킬,  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3$ - $C_6$ ) 사이클로알킬 또는  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{3E}$  치환된 또는 비치환된 피페리딘 또는 모르폴리딘을 형성한다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함

게 비치환된 피페리딘일 또는 모르폴리닐을 형성한다. 실시양태에서, 화합물은



, 또는

이다.

실시양태에서,  $R^5$ 는 독립적으로 수소,  $-C(O)R^{5D}$ ,  $-C(O)NHR^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ ,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^5$ 는 독립적으로 수소,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6 원 헤테로알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{5E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

$R^{5E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{5E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{5F}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

실시양태에서,  $R^6$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{6A}$ ,  $-SO_vNR^{6B, 6C}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^6$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{6A}$ ,  $-SO_vNR^{6B, 6C}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,

$-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0143]

$R^{6E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{6E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{6F}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0144]

실시양태에서,  $R^7$ 은 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{7A}$ ,  $-SO_vNR^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONR^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-N(O)_m$ ,  $-NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^7$ 은 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{7A}$ ,  $-SO_vNR^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONR^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-N(O)_m$ ,  $-NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7B}C(O)R^{7D}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{7E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0145]

$R^{7E}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,



[0148] 실시양태에서,  $R^9$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n9}R^{9A}$ ,  $-SO_{v9}NR^{9B,9C}$ ,  $-NHN R^{9B,9C}$ ,  $-ONR^{9B,9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B,9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B,9C}$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B,9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B,9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.9}_3$ ,  $-OCHX^{9.9}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^9$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n9}R^{9A}$ ,  $-SO_{v9}NR^{9B,9C}$ ,  $-NHN R^{9B,9C}$ ,  $-ONR^{9B,9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B,9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B,9C}$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B,9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B,9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ (예컨대, 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ),  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0149]  $R^{9F}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{9F}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로 사이클로알킬,  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{9F}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0150] 실시양태에서,  $R^{1A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{1A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-Cl_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6

원 헤테로사이클로알킬,  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{1AF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0151]

실시양태에서,  $R^{1B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{1B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{1BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0152]

실시양태에서,  $R^{1C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{1C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$  및  $R^{1C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{1CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0153]

실시양태에서,  $R^{1D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{1D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{1DF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아

릴이다.

[0154]

실시양태에서,  $R^{2A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{2A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{2AF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0155]

실시양태에서,  $R^{2B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{2B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{2BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0156]

실시양태에서,  $R^{2C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{2C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{2B}$  및  $R^{2C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{2CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0157] 실시양태에서,  $R^{2D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{2D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{2DF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0158] 실시양태에서,  $R^{3A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{3A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{3AF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0159] 실시양태에서,  $R^{3B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{3B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{3BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0160] 실시양태에서,  $R^{3C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,

-OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>3C</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -Cl<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된 R<sup>3B</sup> 및 R<sup>3C</sup>는 임의적으로 연결되어 R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는 R<sup>3CF</sup> 치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0161]

실시양태에서, R<sup>3D</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -Cl<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>3D</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -Cl<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 R<sup>3DF</sup> 치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0162]

실시양태에서, R<sup>4A</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -Cl<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서, R<sup>4A</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -Cl<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 페닐, 또는 R<sup>4AF</sup> 치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0163]

실시양태에서, R<sup>4B</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -Cl<sub>3</sub>, -CN, -OH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -SO<sub>3</sub>H, -SO<sub>4</sub>H, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NHNH<sub>2</sub>, -ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, R<sup>4BF</sup> 치환된 또는 비치환된 알킬, R<sup>4BF</sup> 치환된

또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{4B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{4BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0164]

실시양태에서,  $R^{4C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{4C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{4B}$  및  $R^{4C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{4CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0165]

실시양태에서,  $R^{4D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{4D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{4DF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0166]

실시양태에서,  $R^{5A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로

알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{5A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{5AF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0167]

실시양태에서,  $R^{5B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{5B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{5BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0168]

실시양태에서,  $R^{5C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{5C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{5B}$  및  $R^{5C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{5CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0169]

실시양태에서,  $R^{5D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{5DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{5DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{5DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{5DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{5DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{5DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{5D}$ 는 독





환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{7BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{7BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{7BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{7BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0176]

실시양태에서,  $R^{7C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{7C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{7B}$  및  $R^{7C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{7CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0177]

실시양태에서,  $R^{7D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{7D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{7DF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0178]

실시양태에서,  $R^{8A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{8A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3-C_6$  사이클로알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지

6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{8AF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0179]

실시양태에서,  $R^{8B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{8B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{8BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0180]

실시양태에서,  $R^{8C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{8C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{8B}$  및  $R^{8C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{8CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0181]

실시양태에서,  $R^{8D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{8D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{8DF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴

이다.

[0182]

실시양태에서,  $R^{9A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{9A}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{9AF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0183]

실시양태에서,  $R^{9B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{9B}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{9BF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0184]

실시양태에서,  $R^{9C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{9C}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다. 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$ 는 임의적으로 연결되어  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬 또는  $R^{9CF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴을 형성할 수 있다.

[0185] 실시양태에서,  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 사이클로알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 아릴, 또는  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ ,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬,  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 페닐, 또는  $R^{9DF}$  치환된 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0186]  $R^{1F}$ ,  $R^{2F}$ ,  $R^{3F}$ ,  $R^{4F}$ ,  $R^{5F}$ ,  $R^{6F}$ ,  $R^{7F}$ ,  $R^{8F}$ ,  $R^{9F}$ ,  $R^{1AF}$ ,  $R^{1BF}$ ,  $R^{1CF}$ ,  $R^{1DF}$ ,  $R^{2AF}$ ,  $R^{2BF}$ ,  $R^{2CF}$ ,  $R^{2DF}$ ,  $R^{3AF}$ ,  $R^{3BF}$ ,  $R^{3CF}$ ,  $R^{3DF}$ ,  $R^{4AF}$ ,  $R^{4BF}$ ,  $R^{4CF}$ ,  $R^{4DF}$ ,  $R^{5AF}$ ,  $R^{5BF}$ ,  $R^{5CF}$ ,  $R^{5DF}$ ,  $R^{6AF}$ ,  $R^{6BF}$ ,  $R^{6CF}$ ,  $R^{6DF}$ ,  $R^{7AF}$ ,  $R^{7BF}$ ,  $R^{7CF}$ ,  $R^{7DF}$ ,  $R^{8AF}$ ,  $R^{8BF}$ ,  $R^{8CF}$ ,  $R^{8DF}$ ,  $R^{9AF}$ ,  $R^{9BF}$ ,  $R^{9CF}$  및  $R^{9DF}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 비치환된 알킬, 비치환된 헤테로알킬, 비치환된 사이클로알킬, 비치환된 헤테로사이클로알킬, 비치환된 아릴, 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 실시양태에서,  $R^{1F}$ ,  $R^{2F}$ ,  $R^{3F}$ ,  $R^{4F}$ ,  $R^{5F}$ ,  $R^{6F}$ ,  $R^{7F}$ ,  $R^{8F}$ ,  $R^{9F}$ ,  $R^{1AF}$ ,  $R^{1BF}$ ,  $R^{1CF}$ ,  $R^{1DF}$ ,  $R^{2AF}$ ,  $R^{2BF}$ ,  $R^{2CF}$ ,  $R^{2DF}$ ,  $R^{3AF}$ ,  $R^{3BF}$ ,  $R^{3CF}$ ,  $R^{3DF}$ ,  $R^{4AF}$ ,  $R^{4BF}$ ,  $R^{4CF}$ ,  $R^{4DF}$ ,  $R^{5AF}$ ,  $R^{5BF}$ ,  $R^{5CF}$ ,  $R^{5DF}$ ,  $R^{6AF}$ ,  $R^{6BF}$ ,  $R^{6CF}$ ,  $R^{6DF}$ ,  $R^{7AF}$ ,  $R^{7BF}$ ,  $R^{7CF}$ ,  $R^{7DF}$ ,  $R^{8AF}$ ,  $R^{8BF}$ ,  $R^{8CF}$ ,  $R^{8DF}$ ,  $R^{9AF}$ ,  $R^{9BF}$ ,  $R^{9CF}$  및  $R^{9DF}$ 는 독립적으로 옥소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(=O)NHNH_2$ ,  $-NHC(=O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(=O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCHF_2$ , 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 비치환된 2 내지 6원 헤테로알킬, 비치환된  $C_3$ - $C_6$  사이클로알킬, 비치환된 3 내지 6원 헤테로사이클로알킬, 비치환된 페닐, 또는 비치환된 5 내지 6원 헤테로아릴이다.

[0187] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물은  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $m1$ ,  $m2$ ,  $m6$ ,  $m7$ ,  $m8$ ,  $m9$ ,  $n1$ ,  $n2$ ,  $n6$ ,  $n7$ ,  $n8$ ,  $n9$ ,  $v1$ ,  $v2$ ,  $v6$ ,  $v7$ ,  $v8$ ,  $v9$ , 및/또는 다른 변수의 다양한 경우를 포함할 수 있다. 상기 실시양태에서, 각 변수는 임의적으로 상이할 수 있고, 더욱 명확하도록 각 기를 식별하기 위해 적절히 표지화될 수 있다. 예를 들어, 각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $m1$ ,  $m2$ ,  $m6$ ,  $m7$ ,  $m8$ ,  $m9$ ,  $n1$ ,  $n2$ ,  $n6$ ,  $n7$ ,  $n8$ ,  $n9$ ,  $v1$ ,  $v2$ ,  $v6$ ,  $v7$ ,  $v8$  및/또는  $v9$ 가 상이할 경우, 이는 각각 예를 들어,  $R^{1.1}$ ,  $R^{1.2}$ ,  $R^{1.3}$ ,  $R^{1.4}$ ,  $R^{1.5}$ ,  $R^{1.6}$ ,  $R^{1.7}$ ,  $R^{2.1}$ ,  $R^{2.2}$ ,  $R^{2.3}$ ,  $R^{2.4}$ ,  $R^{2.5}$ ,  $R^{2.6}$ ,  $R^{2.7}$ ,  $R^{3.1}$ ,  $R^{3.2}$ ,  $R^{3.3}$ ,  $R^{3.4}$ ,  $R^{3.5}$ ,  $R^{3.6}$ ,  $R^{3.7}$ ,  $R^{4.1}$ ,  $R^{4.2}$ ,  $R^{4.3}$ ,  $R^{4.4}$ ,  $R^{4.5}$ ,  $R^{4.6}$ ,  $R^{4.7}$ ,  $R^{5.1}$ ,  $R^{5.2}$ ,  $R^{5.3}$ ,  $R^{5.4}$ ,  $R^{5.5}$ ,  $R^{5.6}$ ,  $R^{5.7}$ ,  $R^{6.1}$ ,  $R^{6.2}$ ,  $R^{6.3}$ ,  $R^{6.4}$ ,  $R^{6.5}$ ,  $R^{6.6}$ ,  $R^{6.7}$ ,  $R^{7.1}$ ,  $R^{7.2}$ ,  $R^{7.3}$ ,  $R^{7.4}$ ,  $R^{7.5}$ ,  $R^{7.6}$ ,  $R^{7.7}$ ,  $R^{8.1}$ ,  $R^{8.2}$ ,  $R^{8.3}$ ,  $R^{8.4}$ ,  $R^{8.5}$ ,  $R^{8.6}$ ,  $R^{8.7}$ ,  $R^{9.1}$ ,  $R^{9.2}$ ,  $R^{9.3}$ ,  $R^{9.4}$ ,  $R^{9.5}$ ,  $R^{9.6}$ ,  $R^{9.7}$ ,  $m1^1$ ,  $m1^2$ ,  $m1^3$ ,  $m1^4$ ,  $m1^5$ ,  $m1^6$ ,  $m1^7$ ,  $m2^1$ ,  $m2^2$ ,  $m2^3$ ,  $m2^4$ ,  $m2^5$ ,  $m2^6$ ,  $m2^7$ ,  $m6^1$ ,  $m6^2$ ,  $m6^3$ ,  $m6^4$ ,  $m6^5$ ,  $m6^6$ ,  $m6^7$ ,  $m7^1$ ,  $m7^2$ ,  $m7^3$ ,  $m7^4$ ,  $m7^5$ ,  $m7^6$ ,  $m7^7$ ,  $m8^1$ ,  $m8^2$ ,  $m8^3$ ,  $m8^4$ ,  $m8^5$ ,  $m8^6$ ,  $m8^7$ ,  $m9^1$ ,  $m9^2$ ,  $m9^3$ ,  $m9^4$ ,  $m9^5$ ,  $m9^6$ ,  $m9^7$ ,  $n1^1$ ,  $n1^2$ ,  $n1^3$ ,  $n1^4$ ,  $n1^5$ ,  $n1^6$ ,  $n1^7$ ,  $n2^1$ ,  $n2^2$ ,  $n2^3$ ,  $n2^4$ ,  $n2^5$ ,  $n2^6$ ,  $n2^7$ ,  $n6^1$ ,  $n6^2$ ,  $n6^3$ ,  $n6^4$ ,  $n6^5$ ,  $n6^6$ ,  $n6^7$ ,  $n7^1$ ,  $n7^2$ ,  $n7^3$ ,  $n7^4$ ,  $n7^5$ ,  $n7^6$ ,  $n7^7$ ,  $n8^1$ ,  $n8^2$ ,  $n8^3$ ,  $n8^4$ ,  $n8^5$ ,  $n8^6$ ,  $n8^7$ ,  $n9^1$ ,  $n9^2$ ,  $n9^3$ ,  $n9^4$ ,  $n9^5$ ,  $n9^6$ ,  $n9^7$ ,  $v1^1$ ,  $v1^2$ ,  $v1^3$ ,  $v1^4$ ,  $v1^5$ ,  $v1^6$ ,  $v1^7$ ,  $v2^1$ ,  $v2^2$ ,  $v2^3$ ,  $v2^4$ ,  $v2^5$ ,  $v2^6$ ,  $v2^7$ ,  $v6^1$ ,  $v6^2$ ,  $v6^3$ ,  $v6^4$ ,  $v6^5$ ,  $v6^6$ ,  $v6^7$ ,  $v7^1$ ,  $v7^2$ ,  $v7^3$ ,  $v7^4$ ,  $v7^5$ ,  $v7^6$ ,  $v7^7$ ,  $v8^1$ ,  $v8^2$ ,  $v8^3$ ,

$v8^4, v8^5, v8^6, v8^7, v9^1, v9^2, v9^3, v9^4, v9^5, v9^6, v9^7$ 과 같이 지칭될 수 있고, 여기서,  $R^1$ 의 정의는  $R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}, R^{1.6}, R^{1.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^2$ 의 정의는  $R^{2.1}, R^{2.2}, R^{2.3}, R^{2.4}, R^{2.5}, R^{2.6}, R^{2.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^3$ 의 정의는  $R^{3.1}, R^{3.2}, R^{3.3}, R^{3.4}, R^{3.5}, R^{3.6}, R^{3.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^4$ 의 정의는  $R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}, R^{4.6}, R^{4.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^5$ 의 정의는  $R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^6$ 의 정의는  $R^{6.1}, R^{6.2}, R^{6.3}, R^{6.4}, R^{6.5}, R^{6.6}, R^{6.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^7$ 의 정의는  $R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^8$ 의 정의는  $R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}$ 에 의해 추정되고,  $R^9$ 의 정의는  $R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}$ 에 의해 추정되고,  $m1$ 의 정의는  $m1^1, m1^2, m1^3, m1^4, m1^5, m1^6, m1^7$ 에 의해 추정되고,  $m2$ 의 정의는  $m2^1, m2^2, m2^3, m2^4, m2^5, m2^6, m2^7$ 에 의해 추정되고,  $m6$ 의 정의는  $m6^1, m6^2, m6^3, m6^4, m6^5, m6^6, m6^7$ 에 의해 추정되고,  $m7$ 의 정의는  $m7^1, m7^2, m7^3, m7^4, m7^5, m7^6, m7^7$ 에 의해 추정되고,  $m8$ 의 정의는  $m8^1, m8^2, m8^3, m8^4, m8^5, m8^6, m8^7$ 에 의해 추정되고,  $m9$ 의 정의는  $m9^1, m9^2, m9^3, m9^4, m9^5, m9^6, m9^7$ 에 의해 추정되고,  $n1$ 의 정의는  $n1^1, n1^2, n1^3, n1^4, n1^5, n1^6, n1^7$ 에 의해 추정되고,  $n2$ 의 정의는  $n2^1, n2^2, n2^3, n2^4, n2^5, n2^6, n2^7$ 에 의해 추정되고,  $n3$ 의 정의는  $n3^1, n3^2, n3^3, n3^4, n3^5, n3^6, n3^7$ 에 의해 추정되고,  $n4$ 의 정의는  $n4^1, n4^2, n4^3, n4^4, n4^5, n4^6, n4^7$ 에 의해 추정되고,  $n5$ 의 정의는  $n5^1, n5^2, n5^3, n5^4, n5^5, n5^6, n5^7$ 에 의해 추정되고,  $n6$ 의 정의는  $n6^1, n6^2, n6^3, n6^4, n6^5, n6^6, n6^7$ 에 의해 추정되고,  $n7$ 의 정의는  $n7^1, n7^2, n7^3, n7^4, n7^5, n7^6, n7^7$ 에 의해 추정되고,  $n8$ 의 정의는  $n8^1, n8^2, n8^3, n8^4, n8^5, n8^6, n8^7$ 에 의해 추정되고,  $n9$ 의 정의는  $n9^1, n9^2, n9^3, n9^4, n9^5, n9^6, n9^7$ 에 의해 추정되고,  $v1$ 의 정의는  $v1^1, v1^2, v1^3, v1^4, v1^5, v1^6, v1^7$ 에 의해 추정되고,  $v2$ 의 정의는  $v2^1, v2^2, v2^3, v2^4, v2^5, v2^6, v2^7$ 에 의해 추정되고,  $v3$ 의 정의는  $v3^1, v3^2, v3^3, v3^4, v3^5, v3^6, v3^7$ 에 의해 추정되고,  $v4$ 의 정의는  $v4^1, v4^2, v4^3, v4^4, v4^5, v4^6, v4^7$ 에 의해 추정되고,  $v5$ 의 정의는  $v5^1, v5^2, v5^3, v5^4, v5^5, v5^6, v5^7$ 에 의해 추정되고,  $v6$ 의 정의는  $v6^1, v6^2, v6^3, v6^4, v6^5, v6^6, v6^7$ 에 의해 추정되고,  $v7$ 의 정의는  $v7^1, v7^2, v7^3, v7^4, v7^5, v7^6, v7^7$ 에 의해 추정되고,  $v8$ 의 정의는  $v8^1, v8^2, v8^3, v8^4, v8^5, v8^6, v8^7$ 에 의해 추정되고,  $v9$ 의 정의는  $v9^1, v9^2, v9^3, v9^4, v9^5, v9^6, v9^7$ 에 의해 추정된다. 다양한 경우에서 출현하고, 상이한  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, m1, m2, m3, m4, m5, m6, m7, m8, m9, n1, n2, n3, n4, n5, n6, n7, n8, n9, v1, v2, v3, v4, v5, v6, v7, v8, v9$  및/또는 다른 변수의 정의 내에서 사용되는 변수도 유사하게 더욱 명확하도록 각 기를 식별하기 위해 적절히 표지화될 수 있다.

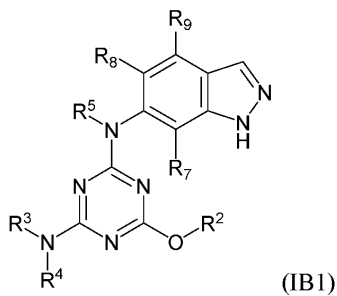
[0188]

실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6, R^6$  및  $R^7, R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3-C_6$ ) 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6, R^6$  및  $R^7, R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 연결되어 치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴이 된다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6, R^6$  및  $R^7, R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 연결되어 치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴이 된다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6, R^6$  및  $R^7, R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 연결되어 치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴이 된다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6, R^6$  및  $R^7, R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6, R^6$  및  $R^7, R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다.

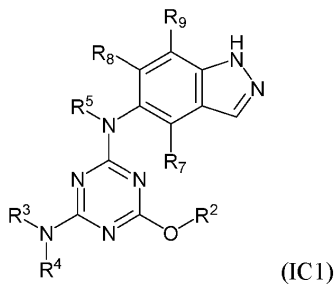
[0189]

실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3-C_6$ ) 사이클로알킬,  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,

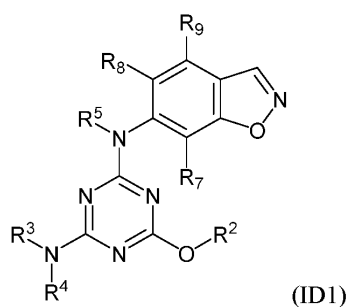
페닐) 아릴, 또는  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{1E}$  치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB<sup>1</sup>, IC<sup>1</sup>, ID<sup>1</sup>, 또는 IE<sup>1</sup>로 표시된다:



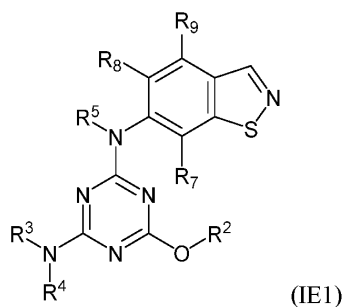
[0190]



[0191]

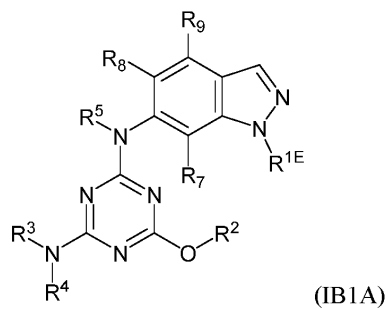


[0192]

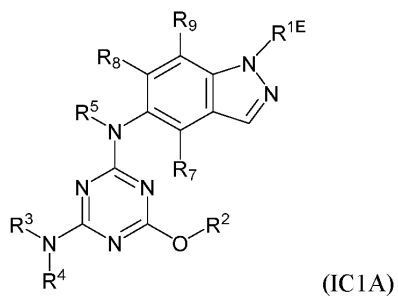


[0193]

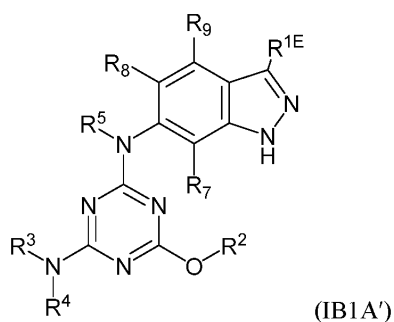
[0194] 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB1A, IC1A, IB1A', IC1A', ID1A, 또는 IE1A로 표시된다:



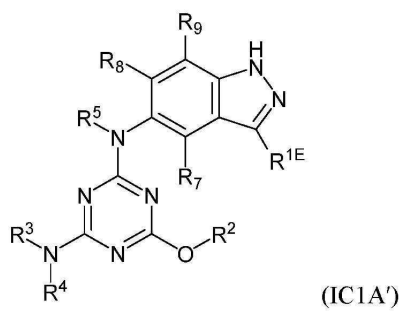
[0195]



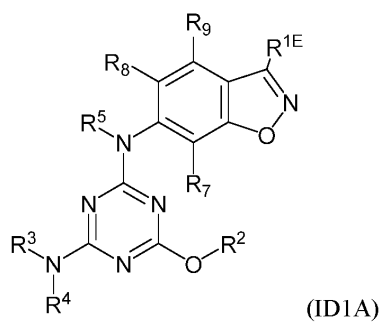
[0196]



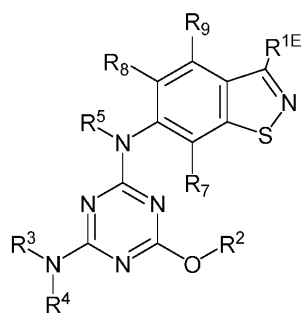
[0197]



[0198]

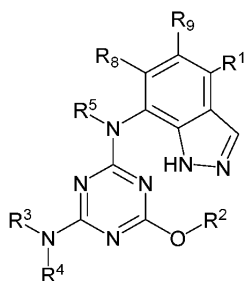


[0199]

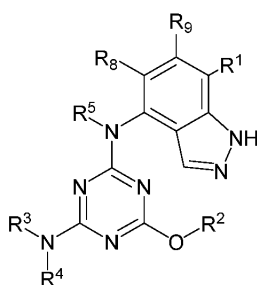


(IE1A)

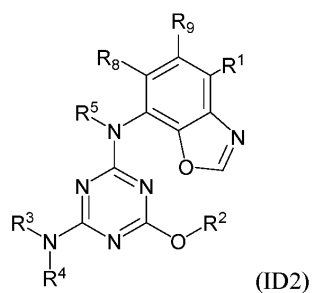
실시양태에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3-C_6$ ) 사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{6E}$  치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB2, IC2, ID2, 또는 IE2로 표시된다:



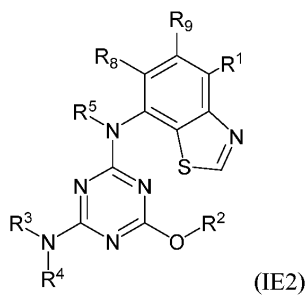
(IB2)



(IC2)

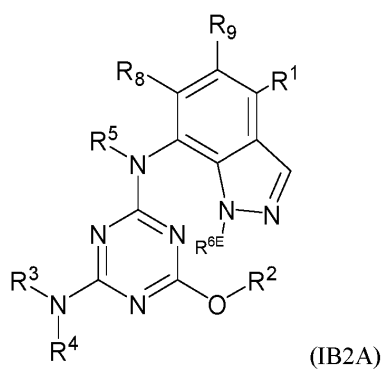


[0204]

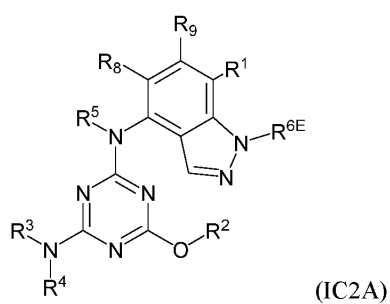


[0205]

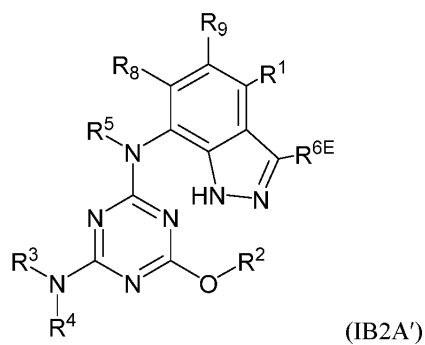
[0206] 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB2A, IC2A, IB2A', IC2A', ID2A, 또는 IE2A로 표시된다:



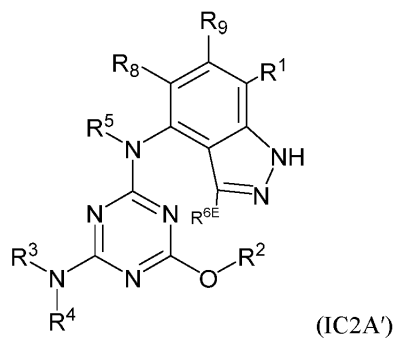
[0207]



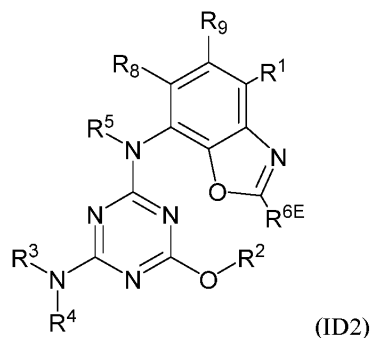
[0208]



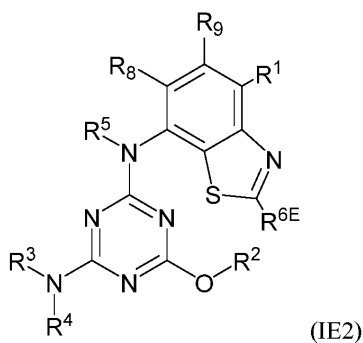
[0209]



[0210]



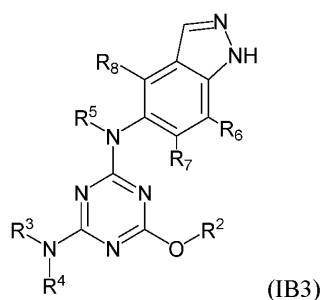
[0211]



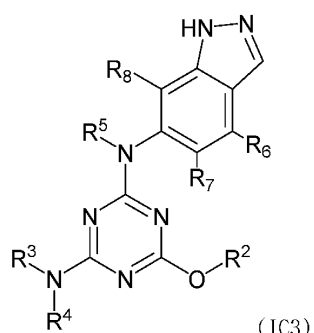
[0212]

[0213]

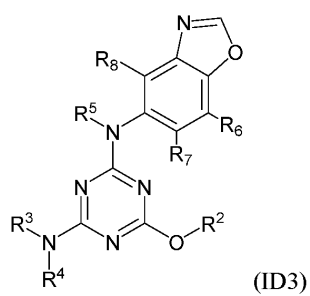
실시양태에서,  $R^1$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3-C_6$ ) 사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{9E}$  치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB3, IC3, ID3, 또는 IE3으로 표시된다:



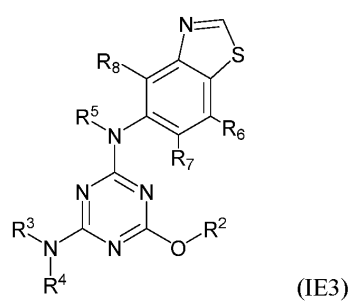
[0214]



[0215]

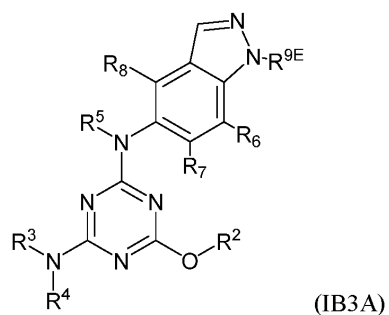


[0216]

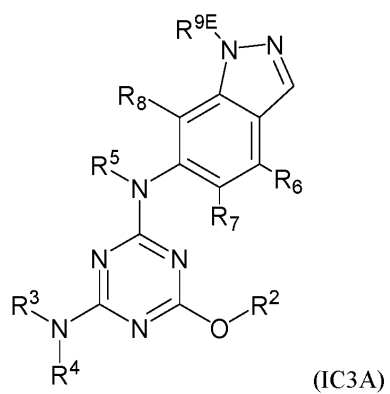


[0217]

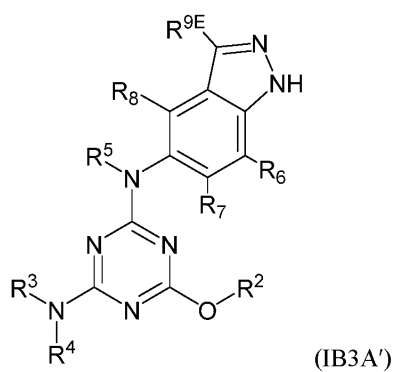
[0218] 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB3A, IC3A, IB3A', IC3A', ID3A, 또는 IE3A로 표시된다:



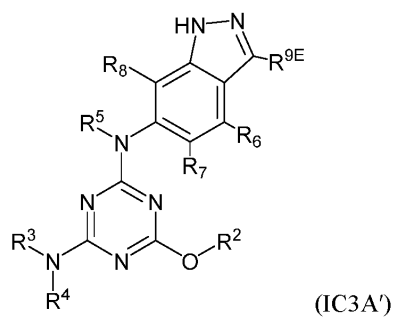
[0219]



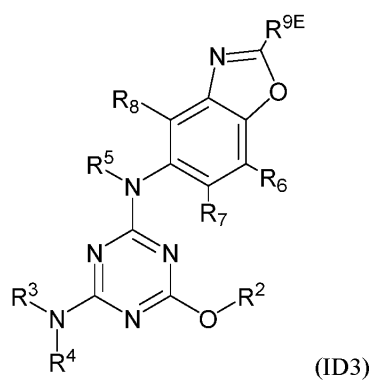
[0220]



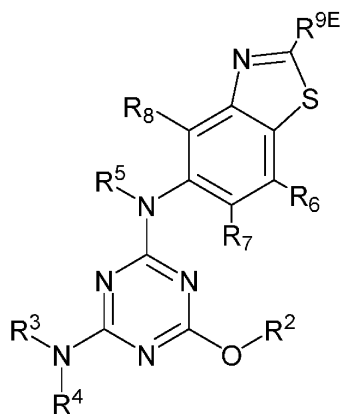
[0221]



[0222]



[0223]

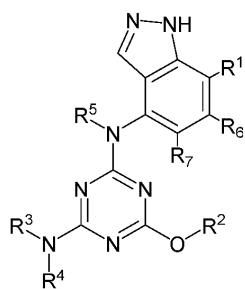


(IE3)

[0224]

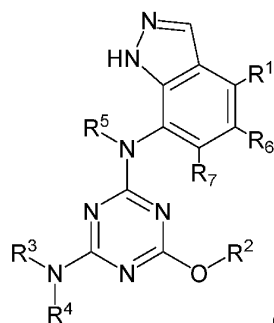
[0225]

실시양태에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대,  $C_3-C_6$ ) 사이클로알킬,  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 3 내지 6원) 헤테로사이클로알킬,  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 페닐) 아릴, 또는  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된(예컨대, 5 내지 6원) 헤테로아릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께  $R^{8E}$  치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성한다. 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB4, IC4, ID4, 또는 IE4로 표시된다:



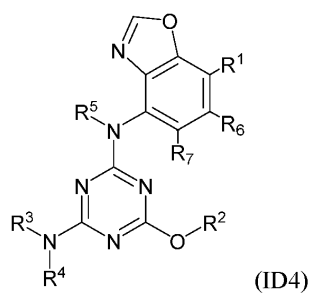
(IB4)

[0226]

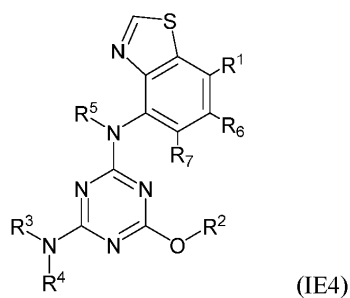


(IC4)

[0227]

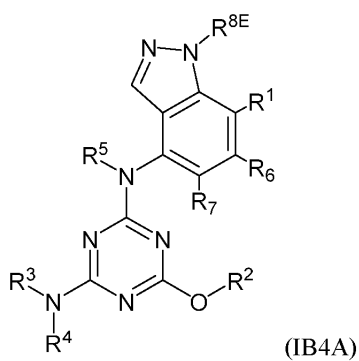


[0228]

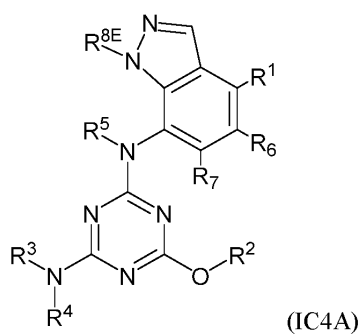


[0229]

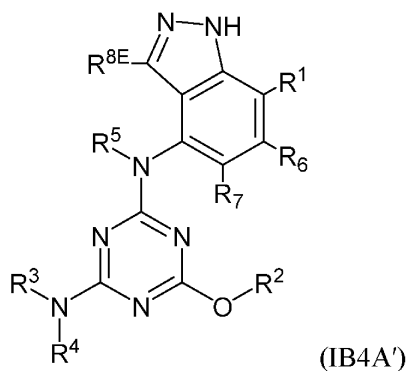
[0230] 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB4A, IC4A, IB4A', IC4A', ID4, 또는 IE4로 표시된다:



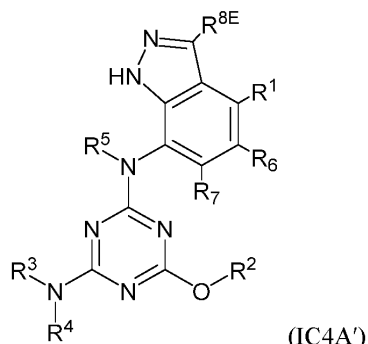
[0231]



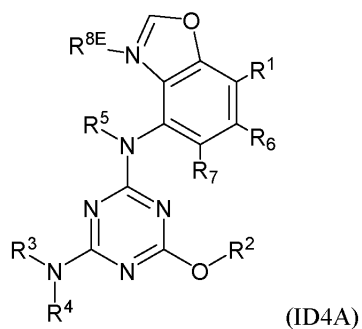
[0232]



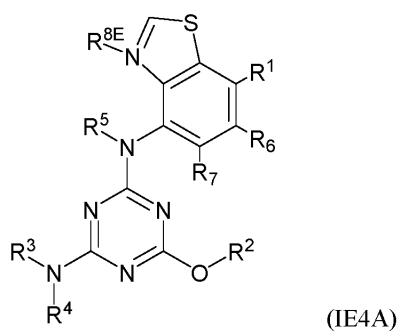
[0233]



[0234]



[0235]

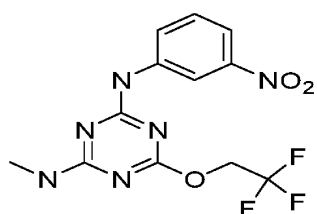


[0236]

[0237]  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및/또는  $R^9$ 는 본원에 기술된 바와 같다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2$ - $C_4$  할로알킬이고,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이고;  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 수소이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는 적어도 하나의 불소로 치환된  $C_2$ - $C_6$  알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이고;  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 수소이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CH(CF_3)_2$  또는  $-CH_2(CF_2)_2H$ 이다.

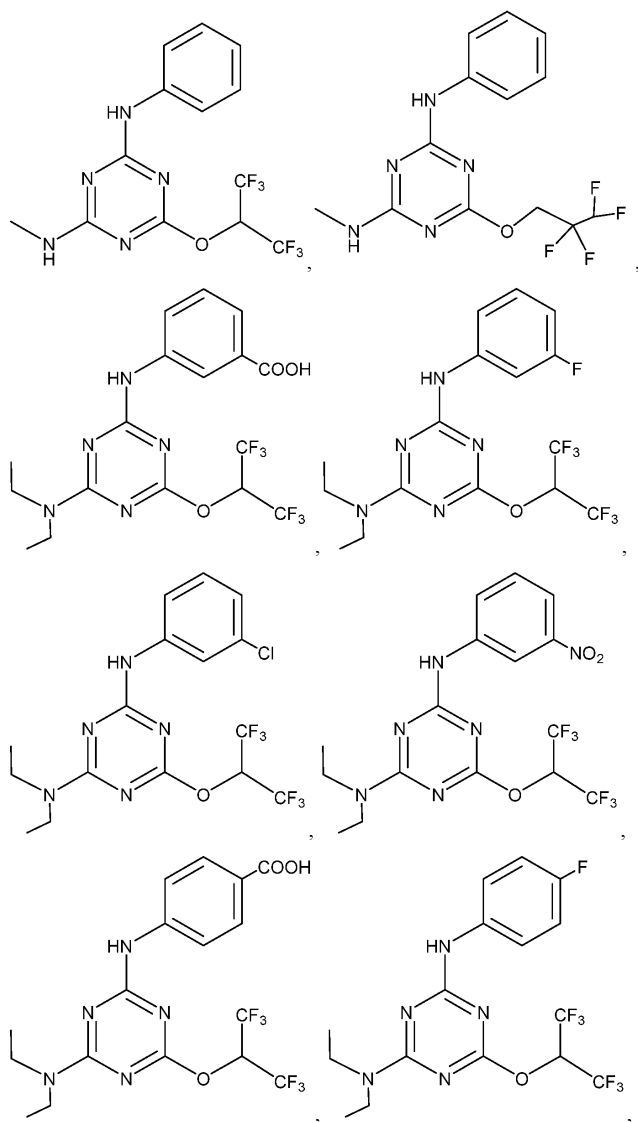
[0238] 실시양태에서, 화합물은

[0239]

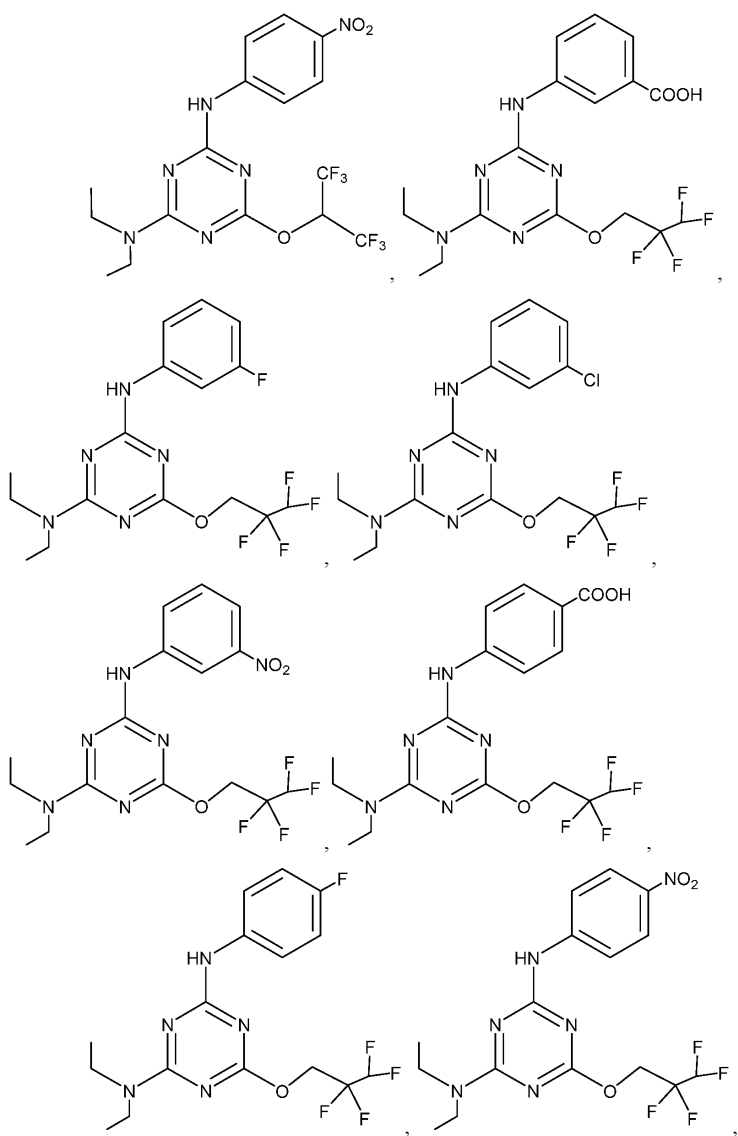


가 아니다.

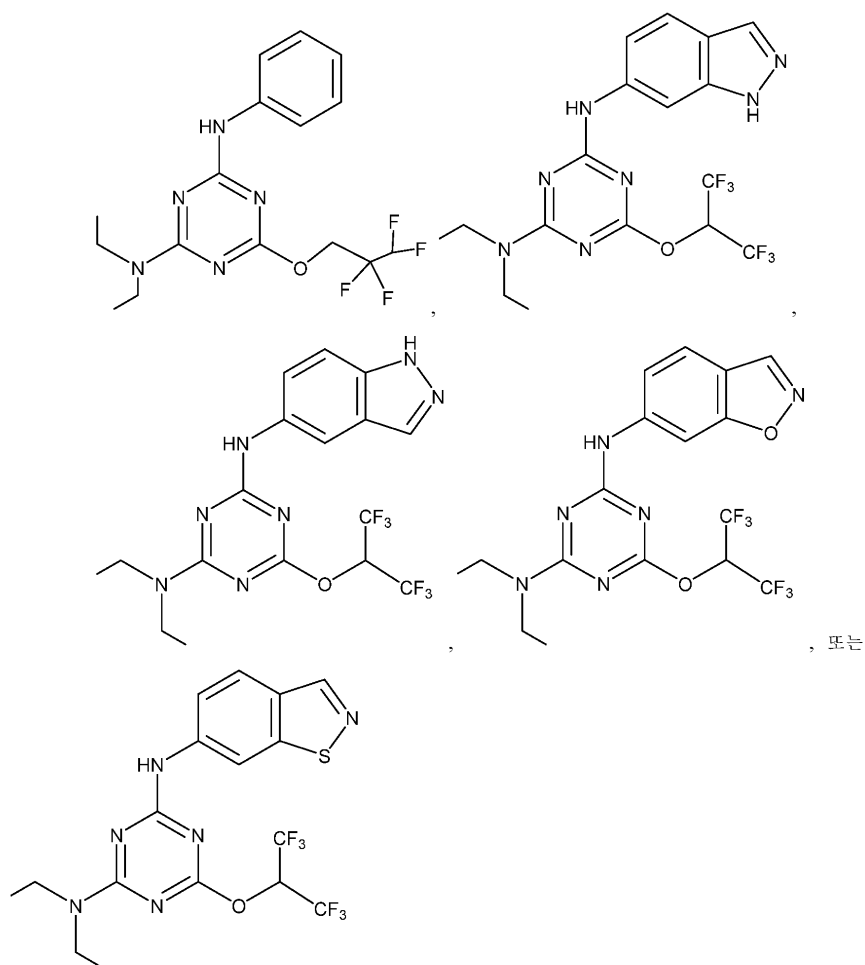
[0240] 실시양태에서, 화합물은



[0241]



[0242]

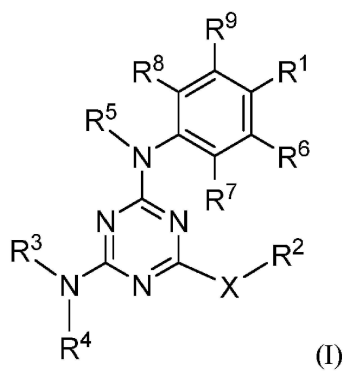


[0243]

이다.

[0244]

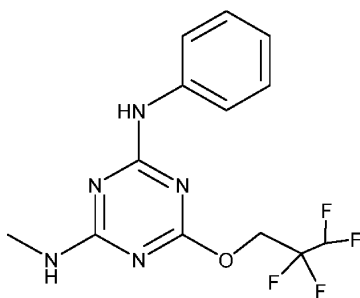
실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 I, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염이다:



[0245]

[0246]

실시양태에서, X는 -O-이다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬이다. 실시양태에서, R<sup>3</sup>은 수소이다. 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 수소이다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 적어도 4개의 불소로 치환된다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 4개의 불소로 치환된다. 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H이다. 실시양태에서, X는 -O-이고; R<sup>2</sup>는 -CH<sub>2</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>H이고; R<sup>3</sup>은 수소이고; R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고; R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는



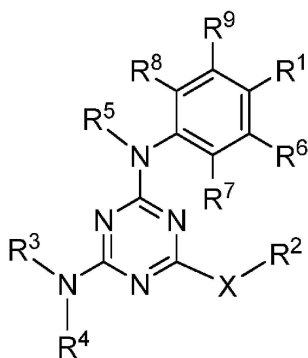
수소이다. 실시양태에서, 화합물은 이다.

[0247] 실시양태에서, 화합물은 본원에서(예컨대, 측면, 실시양태, 실시예, 표, 도면, 반응식, 별첨 또는 특허청구범위에서) 기술된 화합물이다.

## [0248] II. 약학 조성물

[0249] 본원에서는 또한 약학 제제를 제공한다. 실시양태에서, 약학 제제는 상기 기술된 화합물(그의 모든 실시양태 포함)(예컨대, 화학식 I, IA, IB1, IC1, ID1, IE1, IB1A, IC1A, IB1A', IC1A', ID1A, IE1A, IB2, IC2, ID2, IE2, IB2A, IC2A, B2A', IC2A', ID2A, IE2A, IB3A, IC3A, IB3A', IC3A', ID3A, IE3A, IB4A, IC4A, IB4A', IC4A', ID4A 및 IE4A) 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 한 측면에서, 본원에 기술된 화합물 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이다.

[0250] 실시양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제, 및 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다:



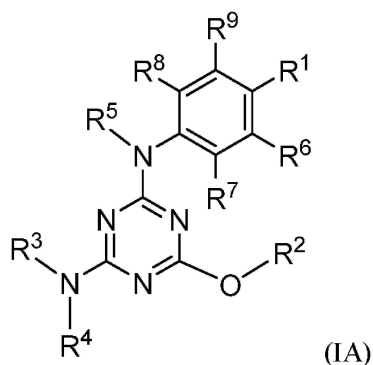
[0251] (I) .

[0252] X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, 및 R<sup>9</sup>는 본원에 기술된 바와 같다.

[0253] 실시양태에서, X는 -O- 또는 -S-이다. 실시양태에서, X는 NH이다. 실시양태에서, X는 -O-이다.

[0254] 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub> 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬이다. 실시양태에서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CI<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>7</sup>은 수소, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CI<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -OCX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>8</sup>은 수소, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CI<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8D</sup>, -C(O)OR<sup>8D</sup>, -OCX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>9</sup>은 수소, 할로젠, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CI<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>9D</sup>, -C(O)OR<sup>9D</sup>, -OCX<sup>9.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>9.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서, R<sup>1D</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>7D</sup>, R<sup>8D</sup> 및 R<sup>9D</sup>는 독립적으로 수소 또는 메틸이다. 실시양태에서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 수소이다.

[0255] 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IA이다:

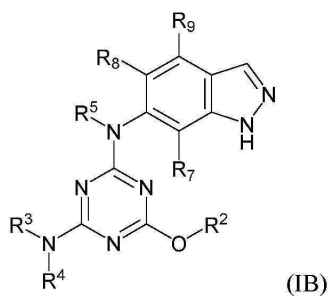


[0256]

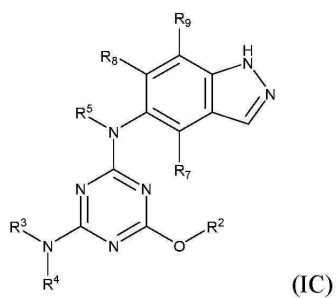
[0257] 상기 식에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 본원에 기술된 바와 같다.

[0258] 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ , 또는  $C_2$ - $C_4$  할로알킬이다. 실시양태에서,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이다. 실시양태에서,  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^5$ 는 독립적으로 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 여기서,  $R^{1D}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8D}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이고,  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-F$ 이다. 실시양태에서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서,  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이고;  $R^5$ 는 수소이고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠  $-NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이고;  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠  $NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이다. 실시양태에서, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서, 여기서,  $R^2$ 는 적어도 하나의 불소로 치환된  $C_2$ - $C_4$  알킬이다. 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다.

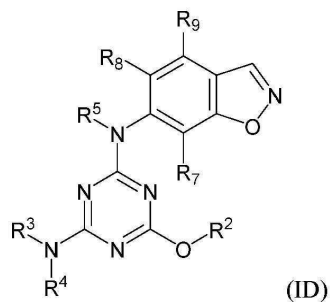
[0259] 실시양태에서,  $R^1$  및  $R^6$ 은 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성하고;  $R^2$ 는  $C_2$ - $C_4$  할로알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이다. 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 IB, IC, ID, 또는 IE로 표시된다:



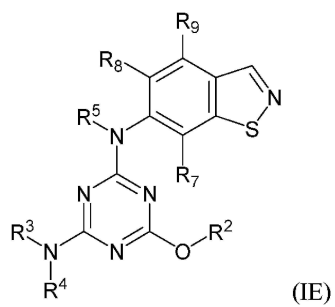
[0260]



[0261]



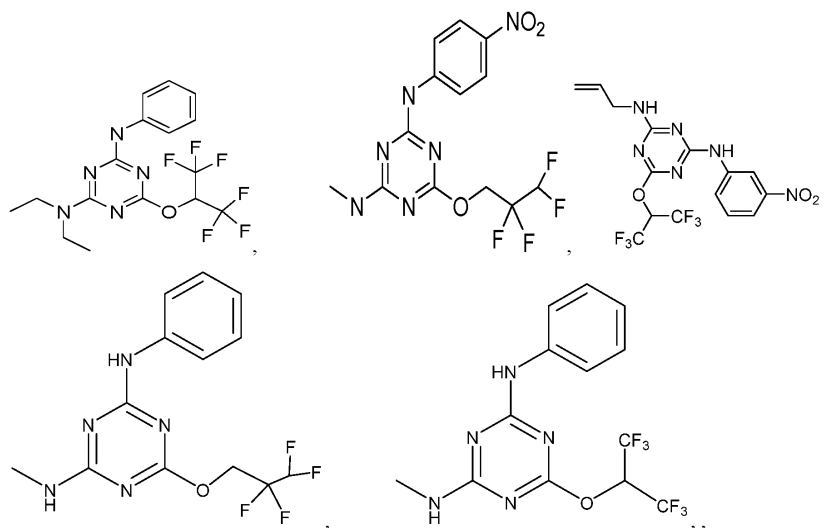
[0262]



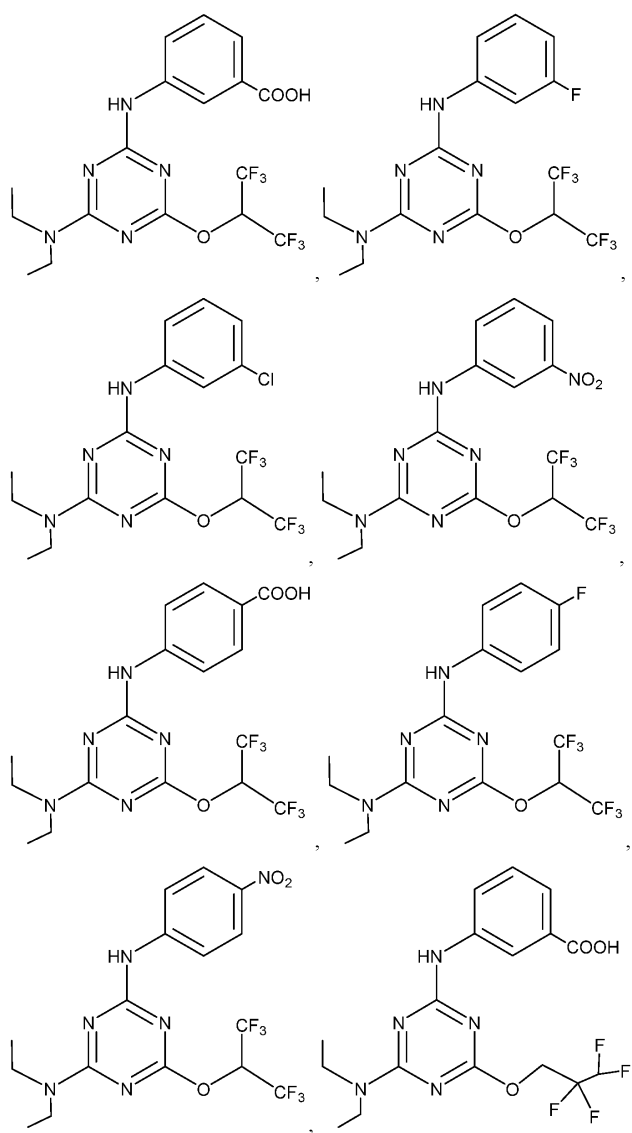
[0263]

[0264] 실시양태에서,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 수소이다. 실시양태에서,  $R^2$ 는  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$  또는  $-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$ 이다.

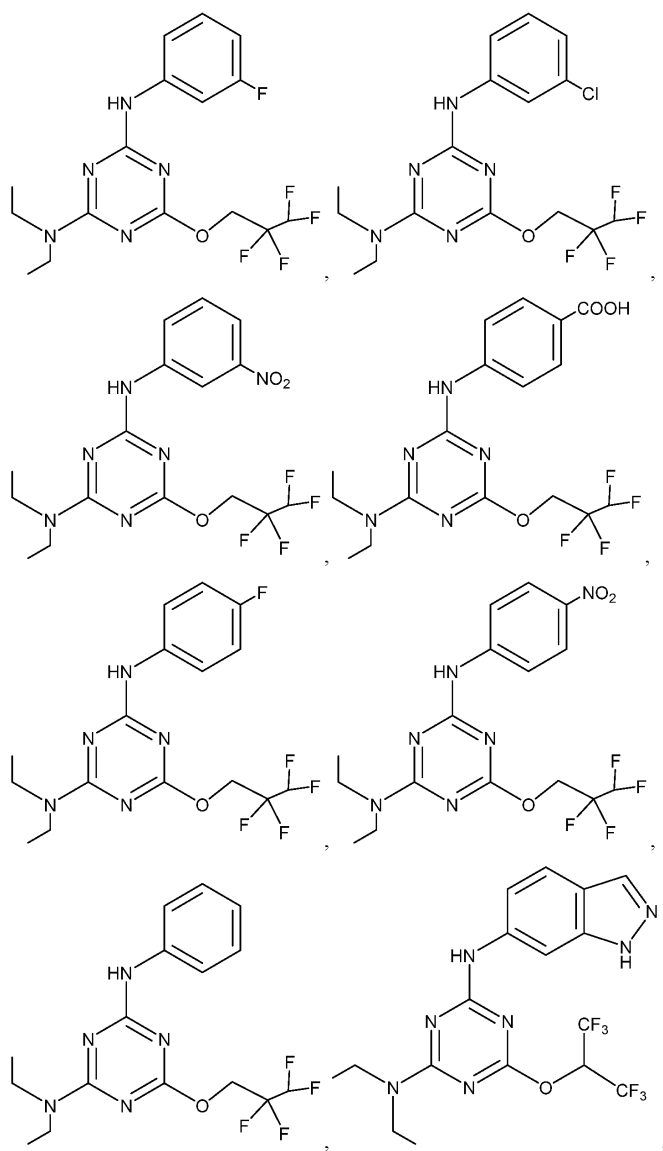
[0265] 실시양태에서, 약학 조성물은



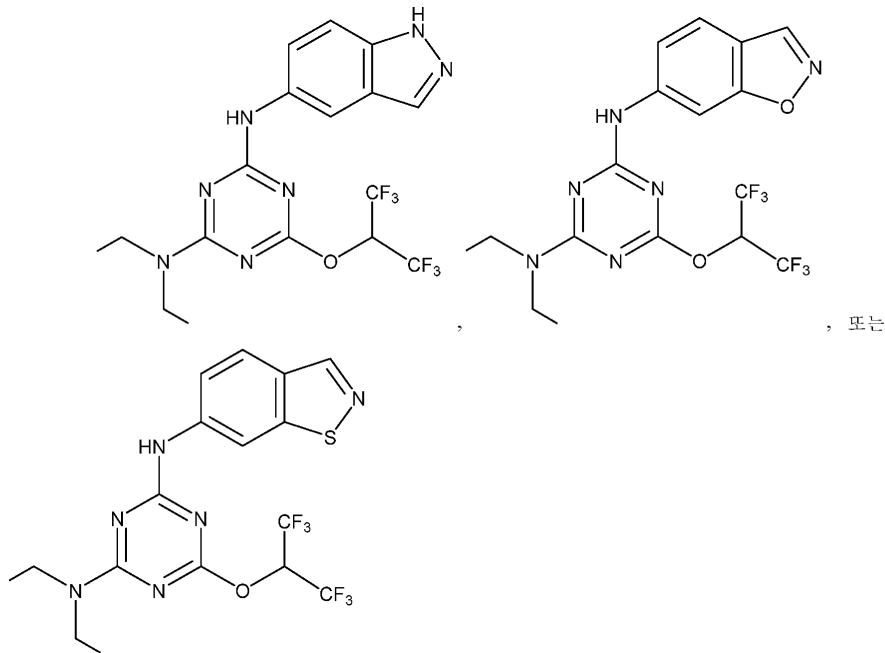
[0266]



[0267]



[0268]



[0269]로부터 선택되는 화합물을 포함한다.

[0270] 약학 조성물의 실시양태에서, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 치료적 유효량으로 포함된다.

# 1. 제제

[0272] 약학 조성물은 매우 다양한 투여 제제로 제조되고, 투여될 수 있다. 기술된 화합물은 경구적으로, 직장으로, 또는 주사에 의해(예컨대, 정맥내로, 근육내로, 피내로, 피하로, 십이지장내로, 또는 복강내로) 투여될 수 있다.

[0273] 본원에 기술된 화합물로부터 약학 조성물을 제조하는 경우, 약학적으로 허용되는 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태 제제로는 분제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌제, 및 분산형 과립제를 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 분해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수 있다.

[0274] 분제에서, 담체는 미분된 활성 성분을 포함하는 혼합물 중의 미분된 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 가진 담체와 함께 적합한 비율로 혼합될 수 있고, 원하는 형상 및 크기로 압착될 수 있다.

[0275] 분제 및 정제는 바람직하게 5% 내지 70%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 담체로는 탄산마그네슘, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이 있다. "제제"라는 용어는 다른 담체들과 함께 또는 그의 부재하에 활성 성분이 담체로 둘러싸여 있고, 이로써, 함께 그와 회합되어 있는 캡슐제를 제공하는 담체로서 캡슐화 물질과 함께 활성 화합물의 제제를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로젠지가 경구 투여용으로 적합한 고체 투여 형태로서 사용될 수 있다.

[0276] 좌제를 제조하는 경우, 저융점 왁스, 예컨대, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 교반함으로써 그 안에서 활성 성분을 균질하게 분산시킨다. 이어서, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시켜 고형화시킨다.

[0277] 액체 형태 제제로는 액제, 현탁제, 및 에멀전, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 액제를 포함한다. 비경구 주사용 액체 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중의 액체로 제제화될 수 있다.

[0278] 경구용으로 적합한 수성 액제는 물 중에 활성 성분을 용해시키고, 원하는 경우, 적합한 착색제, 향미제, 안정제, 및 증점화제를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구용으로 적합한 수성 현탁제는 물 중 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 및 다른 널리 공지된 현탁화제로 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0279] 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환시키고자 하는 고체 형태 제제 또한 포함한다. 상기 액체 형태로는 액제, 현탁제, 및 에멀전을 포함한다. 상기 제제는 활성 성분 이외에도, 착색제, 향미제, 안정제, 완충제,

인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0280] 실시양태에서, 본원에 기술된 바와 같은 화합물을 포함하는 액체 형태 제제 또는 고체 형태 제제는 제제 중에 DMSO를 포함하지 않을 수 있다. 실시양태에서, 액체 형태 제제는 예컨대, DMSO와 같은 용매화제를 포함하지 않을 수 있고, 제제 중에 포함된 화합물은 예를 들어, DMSO를 포함하는 액체 형태 제제로 제조되는 용해된 또는 현탁화된 화합물의 약 50중량%, 55중량%, 60중량%, 65중량%, 70중량%, 75중량%, 80중량%, 85중량%, 90중량%, 95중량%, 또는 99중량% 초과로 용해된 또는 현탁화된 화합물을 동일한 또는 실질적으로 동일한 양으로 유지할 수 있다. 일부 실시양태에서, DMSO를 포함하지 않는 액체 형태 제제 또는 고체 형태 제제는 예를 들어, 국소적으로, 경점막으로 또는 경피적으로 투여되었을 때, DMSO를 포함하는 제제로 제조되는 화합물의 투과의 약 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 99% 초과로 점막, 점막, 또는 피부를 통과하는 동일한 또는 실질적으로 동일한 화합물의 투과를 나타낼 수 있다.

[0281] 약학 제제는 바람직하게 단위 투여 형태이다. 상기 형태의 제제는 적절한 정량의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 패키지가 개별 정량의 제제를 함유하는 패키징된 제제, 예컨대, 바이알 또는 앰플 중의 패키징된 정제, 캡슐제, 및 분제일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지 그 자체일 수 있거나, 또는 이는 적절한 개수의 패키징된 형태의 상기 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지 중 임의의 것일 수 있다.

[0282] 단위 용량 제제 중의 활성 성분의 정량은 특정 적용 및 활성 성분의 효능에 따라 0.1 mg 내지 10000 mg으로 달라질 수 있거나, 또는 그로부터 조정될 수 있다. 원하는 경우, 조성물은 다른 화합성 치료제를 함유할 수 있다.

[0283] 일부 화합물은 물 중에서 제한된 용해도를 가질 수 있고, 그러므로, 조성물 중에 계면활성제 또는 다른 적절한 공용매를 필요로 할 수 있다. 상기 공용매로는 폴리소르베이트 20, 60, 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 사이클로텍스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유를 포함한다. 상기 공용매는 전형적으로 약 0.01중량% 내지 약 2중량% 수준으로 사용된다. 제제 분배에서의 가변성을 감소시키는 데, 현탁제 또는 에멀전 제제의 성분의 물리적 분리를 감소시키는 데, 및/또는 다르게는 제제를 개선시키는 데 단순 수용액의 점도보다 큰 점도가 바람직할 수 있다. 상기 점도 증강제로는 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 셀룰로스, 콘드로이틴 술페이트 및 그의 염, 히알루론산 및 그의 염, 및 상기 것의 조합을 포함한다. 상기 작용제는 전형적으로 약 0.01중량% 내지 약 2중량% 수준으로 사용된다.

[0284] 약학 조성물은 지속 방출 및/또는 편안함을 제공하는 성분을 추가로 포함할 수 있다. 상기 성분으로는 고분자량의 음이온성 뮤코미메틱 중합체, 겔화 다당류 및 미분된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 번호 4,911,920; 5,403,841; 5,212,162; 및 4,861,760에서 더욱 상세하게 논의되고 있다. 상기 특허의 전체 내용은 그 전문이 모든 목적을 위해 본원에서 참조로 포함된다.

[0285] 약학 조성물은 정맥내 사용을 위한 것일 수 있다. 약학적으로 허용되는 부형제는 pH를 정맥내 사용에 바람직한 범위로 조정하기 위해 완충제를 포함할 수 있다. 무기산의 염, 예컨대, 포스페이트, 보레이트, 및 술페이트를 비롯한 다수의 완충제가 공지되어 있다.

## [0286] 2. 유효 투여량

[0287] 약학 조성물은 활성 성분이 치료적 유효량으로, 즉, 그의 의도 목적을 달성하는 데 효과적인 양으로 함유되어 있는 조성물을 포함할 수 있다. 특정 적용을 위해 효과적인 실제량은 그 중에서도 특히 치료되는 병태에 의존할 것이다.

[0288] 투여되는 화합물의 투여량 및 빈도(1회 또는 다회 투약)는 투여 경로; 수혜자의 크기, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 섭식; 치료되는 질환의 증상의 성질 및 정도; 다른 질환 또는 다른 건강상 관련된 문제들의 존재; 병행 치료의 종류; 및 임의 질환 또는 치료 요법으로부터의 합병증을 비롯한 다양한 인자에 의존하여 달라질 수 있다. 다른 치료 요법 또는 작용제가 본원에 개시된 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0289] 인간용으로서의 치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간용으로서의 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제제화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 치료에 대한 변비 또는 안구건조증의 반응을 모니터링하고, 상기 기술된 바와 같이, 투여량을 위아래로 조정함으로써 조정될 수 있다.

[0290] 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 화합물에 의존하여 달라질 수 있다. 본원에서 제공하는 약학 조성물과 관련하여 대상체에게 투여되는 용량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유익한 치료학적 반응을 발휘하는 데 충분한

여야 한다. 용량 크기 또한 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 용량보다 더 적은 소량의 투여량으로 시작된다. 이후, 투여량은 환경하에 최적의 효과에 도달할 때까지 소량의 증분량씩 증가된다.

[0291] 투여량 및 투여 간격은 치료되는 특정의 임상 적응증에 효과적인 수준으로 투여 화합물을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 맞는 치료학적 요법을 제공할 것이다.

[0292] 본원에서 제공하는 교시를 사용하여, 실질적으로 독성은 유발하지 않지만, 특정 환자가 보이는 임상적 증상을 치료하는 데에는 전적으로 효과적인, 효과적인 예방학적 또는 치료학적 치료 요법을 계획할 수 있다. 상기 계획은 인자, 예컨대, 화합물의 효능, 상대적인 생체이용률, 환자 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 모드 및 선택된 작용제의 독성 프로파일을 고려하여 활성 화합물을 신중히 선택하는 것을 포함하여야 한다.

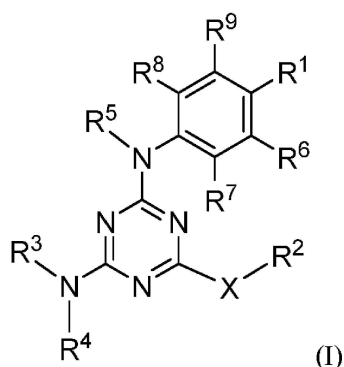
### [0293] 3. 독성

[0294] 특정 화합물의 독성 효과와 치료학적 효과 사이의 비가 그의 치료학적 지수이고, 이는 LD<sub>50</sub>(집단 중 50%에서 치명적인 화합물의 양)과 ED<sub>50</sub>(집단 중 50%에서 효과적인 화합물의 양) 사이의 비로서 표시될 수 있다. 높은 치료학적 지수를 보이는 화합물이 바람직하다. 세포 배양 검정법 및/또는 동물 연구로부터 얻은 치료학적 지수 데이터가 인간 용도 범위의 투여량으로 제제화하는 데 사용될 수 있다. 상기 화합물의 투여량은 바람직하게 독성이 거의 없거나, 또는 전혀 없는 ED<sub>50</sub>을 포함하는 혈장 농도 범위 내에 포함되어 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태, 및 사용되는 투여 경로에 의존하여 상기 범위 내에서 달라질 수 있다. 예컨대, 문헌 [Fingl *et al.*, *In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS*, Ch.1, p.1, 1975]를 참조한다. 정확한 제제, 투여 경로, 및 투여량은 환자의 상태 및 화합물이 사용되는 특정 방법에 비추어 개인 의사에 의해 선택될 수 있다.

[0295] 비경구적 적용이 필요하거나, 또는 요구되는 경우, 약학 조성물에 포함된 화합물에 대하여 특히 적합한 혼합물은 주사가 가능한 멸균 액제, 오일성 또는 수성 액제 뿐만 아니라, 현탁제, 에멀전, 또는 좌제를 비롯한 임플란트일 수 있다. 특히, 비경구적 투여를 위한 담체는 텍스트로스 수용액, 순수, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩유, 참깨유, 폴리옥시에틸렌 블록 중합체 등을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 투여량이다. 본원에서 제공하는 약학 조성물에서 사용하기에 적합한 약학 혼합물은 예를 들어 문헌 [Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA)] 및 WO 96/05309(상기 두 문헌 모두의 교시내용은 본원에서 참조로 포함된다)에 기술되어 있는 것을 포함할 수 있다.

### [0296] III. 활성화시키는 방법

[0297] 본원에서는 낭포성 섬유증 막횡단 조절인자(CFTR)를 활성화시키는 방법을 추가로 제공한다. 본 방법은 CFTR을 유효량의 본원에 기술된 화합물과 접촉시켜 CFTR을 활성화시키는 단계를 포함한다. 한 측면에서, 본 방법은 CFTR을 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함한다:

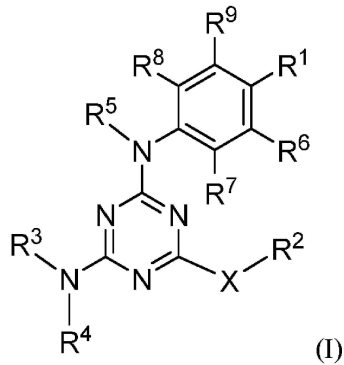


[0299] X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 본원에 기술된 바와 같다.

[0300] 실시양태에서, 본 방법은 CFTR을 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물과 접촉시켜 CFTR을 활성화시키는 단계를 포함한다. 접촉 단계는 시험관내에서 수행될 수 있다. 접촉 단계는 생체내에서 수행될 수 있다.

### [0301] IV. 치료하는 방법

[0302] 본원에서는 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 하기 화학식 I의 화합물), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 추가로 제공한다:



[0303] X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 본원에 기술된 바와 같다.

[0304]

[0305] 한 측면에서, 변비 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 변비 치료를 필요로 하는 대상체에서 변비를 치료하는 방법이다. 또 다른 측면에서, 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 안구건조증 장애를 치료하는 방법이다. 추가의 또 다른 측면에서, 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에서 눈물분비를 증가시키는 방법이다.

[0306] 한 측면에서, 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 간 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 측면에서, 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 것(예컨대, 화학식 I의 화합물)을 투여하는 단계를 포함하는, 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 실시양태에서, 폐 질환 또는 장애는 만성 폐쇄성 폐 질환(예컨대, 기관지염, 천식, 담배 연기 유도성 폐 기능 장애)이다.

#### [0307] 다른 측면

[0308] 또 다른 측면에서, 본원에서는 조성물, 및 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 하기 정의 및 실시양태는 오직 화학식의 화합물(pI), 본 섹션(즉, 섹션 V), 및 본원에 열거된 실시양태 P1 내지 P28에만 적용된다.

[0309] 본 섹션을 위해, "알킬"이라는 용어는 완전 포화, 단일 또는 다중불포화일 수 있으며, 지정된 개수의 탄소 원자를 가지는 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다) 선형 또는 분지형 1가 탄화수소 구조 및 그의 조합을 지칭하고, 그를 포함한다. 특정 알킬 기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 것("C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 알킬")이다. 더욱 특정의 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 것("C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬"), 3 내지 8개의 탄소 원자를 가지는 것("C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬"), 1 내지 6개의 탄소 원자를 가지는 것("C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬"), 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 것("C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 알킬"), 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 것("C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬")이다. 포화된 탄화수소 라디칼의 예로는 기, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 동족체 및 이성질체, 예를 들어, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 불포화된 알킬 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 가지는 것이다. 불포화된 알킬 기의 예로는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐), 에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 포화된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬의 예로는 메틸(CH<sub>3</sub>), 에틸(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 프로필(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) 및 부틸(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 포화된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 예로는 메틸(CH<sub>3</sub>), 에틸(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 프로필(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>), 부틸(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>), 펜틸(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) 및 헥실(C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>)을 포함한다.

[0310] 알킬 기는 하나 이상의 치환기, 예컨대, 본원에 기술된 라디칼, 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오

도, 하이드록실, 알콕시, 티오, 아미노, 아실아미노, 알콕시카보닐아미도, 카복실, 아실, 알콕시카보닐, 술폰, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴, 및 당업계에 공지된 다른 작용기로 치환될 수 있다(즉, 하나 이상의 수소 원자가 1가 또는 2가 라디칼로 대체된다). "퍼플루오로알킬"은 모든 수소 원자가 불소 원자로 대체된 것인 알킬 기를 지칭한다. 포화된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 퍼플루오로알킬의 예로는 트리플루오로메틸(CF<sub>3</sub>), 펜타플루오로에틸(C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>), 헵타플루오로프로필(C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>), 노나플루오로부틸(C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>), 운데카플루오로펜틸(C<sub>5</sub>F<sub>11</sub>) 및 트리데카플루오로헥실(C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>)을 포함한다.

[0311] 본 섹션을 위해, "사이클로알킬"이라는 용어는 완전 포화, 단일 또는 다중불포화일 수 있으며, 지정된 개수의 탄소 원자를 가지는 (즉, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다) 사이클릭 1가 탄화수소 구조를 지칭하고, 그를 포함한다. 사이클로알킬은 예컨대, 사이클로헥실과 같이, 단일 고리로, 예컨대, 아다만틸과 같이, 다중 고리로 구성될 수 있지만, 아릴 기는 제외한다. 1개 초과와 고리를 포함하는 사이클로알킬은 융합된, 스피로, 또는 가교된 것, 또는 그의 조합일 수 있다. 바람직한 사이클로알킬은 3 내지 13개의 환형 탄소 원자를 가지는 사이클릭 탄화수소이다. 더욱 바람직한 사이클로알킬은 3 내지 8개의 환형 탄소 원자를 가지는 사이클릭 탄화수소("C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬")이다. 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 1-사이클로헥세닐, 3-사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 노보닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0312] 본 섹션을 위해, "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"이라는 용어는 1 내지 10개의 환형 탄소 원자 및 1 내지 4개의 환형 헤테로원자, 예컨대, 질소, 황 또는 산소 등을 가지며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의적으로 4급화되는 것인, 포화 또는 불포화된 비방향족 기를 지칭한다. 헤테로사이클릴 기는 단일 고리 또는 다중 축합된 고리를 가질 수 있지만, 헤테로아릴 기는 제외한다. 1개 초과와 고리를 포함하는 헤테로사이클은 융합된, 스피로, 또는 가교된 것, 또는 그의 임의 조합일 수 있다. 융합된 고리 시스템에서, 융합된 고리 중 하나 이상의 것은 아릴 또는 헤테로아릴일 수 있다. 헤테로사이클릴 기의 예로는 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피페리딘, 피페라지닐, 피롤리딘, 티아졸리닐, 티아졸리딘, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오펜, 2,3-디하이드로벤조[b]티오펜-2-일, 4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0313] 본 섹션을 위해, "아릴"이라는 용어는 다중불포화 방향족 탄화수소 치환기를 지칭하고, 포함한다. 아릴은 추가로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및/또는 헤테로사이클릴 고리를 비롯한, 추가의 융합된 고리(예컨대, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 한 변형에서, 아릴 기는 6 내지 14개의 환형 탄소 원자를 함유한다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프틸, 비페닐 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0314] 본 섹션을 위해, "헤테로아릴"이라는 용어는 1 내지 10개의 환형 탄소 원자, 및 헤테로원자, 예컨대, 질소, 산소 및 황을 포함하나, 이에 제한되지 않는 적어도 하나의 환형 헤테로원자를 가지며, 여기서, 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의적으로 4급화되는 것인, 불포화된 방향족 사이클릭 기를 지칭하고, 포함한다. 헤테로아릴 기는 환형 탄소 또는 환형 헤테로원자에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 헤테로아릴은 추가로 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 및/또는 헤테로사이클릴 고리를 비롯한, 추가의 융합된 고리(예컨대, 1 내지 3개의 고리)를 함유할 수 있다. 헤테로아릴 기의 예로는 피리딜, 피리미딜, 티오펜, 푸라닐, 티아졸릴 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0315] 본 섹션 내에서 지칭되는 바와 같이 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 기 또한 하나 이상의 치환기, 예컨대, 본원에서 상술된 라디칼, 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 하이드록실, 알콕시, 티오, 아미노, 아실아미노, 알콕시카보닐아미도, 카복실, 아실, 알콕시카보닐, 술폰, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴, 및 당업계에 공지된 다른 작용기로 치환될 수 있다.

[0316] 본 섹션을 위해, "약학적으로 허용되는 담체"라는 용어는 활성 성분 이외의, 대상체에게 비독성을 띠는 약학 제제 중의 한 성분을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 담체 완충제, 부형제, 안정제, 또는 보존제, 예컨대, 당업계에 공지되어 있는 것, 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 기술되어 있는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0317] 본 섹션에서 사용되는 바, "치료" 또는 "치료하는"이라는 용어는 바람직하게 임상 결과를 비롯한, 유익하거나, 또는 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 예를 들어, 유익하고/거나, 또는 원하는 임상 결과로는 질환으로부터 초래되는 증상을 감소시키거나, 질환을 앓는 대상의 삶의 질을 증가시키고/거나, 질환 치료에 필요한 다른 약물의 용량을 감소시키고/거나, 질환 진행을 지연시키고/거나, 개체 생존 기간을 연장시키는 것을 포함하나,

이에 제한되지 않는다.

- [0318] 본 섹션에서 사용되는 바, "질환 발생을 지연시키는"이라는 어구는 질환(예컨대, 변비 또는 안구건조증, 폐 질환 또는 장애, 폐 질환 또는 간 질환)의 발생을 지연시키고/거나, 방해하고/거나, 저속화시키고/거나, 지체시키고/거나, 안정화시키고/거나, 연기시키는 것을 의미한다. 상기 지연 기간은 질환 병력 및/또는 치료받은 개체에 의존하여 달라질 수 있다. 당업자에게 명백한 바와 같이, 사실상 충분한 또는 상당한 지연은 개체에서 질환이 발생하지 못한다는 점에서 예방을 포함할 수 있다.
- [0319] 본 섹션에서 사용되는 바, 약물, 화합물, 또는 약학 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 유익하거나, 또는 원하는 결과를 발휘하는 데 충분한 양이다. 예방학적 용도의 경우, 유익하거나, 또는 원하는 결과는 예컨대, 질환, 그의 합병증, 및 질환 발생 동안 나타나는 중간의 병적 표현형의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동상의 증상을 비롯한, 질환의, 위험을 제거 또는 감소시키거나, 중증도를 감소시키거나, 또는 발병을 지연시키는 것과 결과를 포함한다. 치료학적 용도의 경우, 유익하거나, 또는 원하는 결과는 예컨대, 질환으로부터 초래되는 하나 이상의 증상을 감소시키고/거나, 질환을 앓는 대상의 삶의 질을 증가시키고/거나, 질환 치료에 필요한 다른 약물의 용량을 감소시키고/거나, 예컨대, 표적화함으로써 또 다른 약물의 효과를 증진시키고/거나, 질환 진행을 지연시키고/거나, 생존 기간을 연장시키는 것과 임상 결과를 포함한다. 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 섹션을 위해, 약물, 화합물, 또는 약학 조성물의 유효 투여량은 직접적으로 또는 간접적으로 예방학적 또는 치료학적 치료를 달성하는 데 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물, 또는 약학 조성물의 유효 투여량은 또 다른 약물, 화합물, 또는 약학 조성물과 함께 달성될 수 있거나, 또는 그렇지 않을 수 있다. 따라서, "유효 투여량"은 하나 이상의 치료제 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제가 하나 이상의 다른 작용제와 함께 투여될 때, 바람직한 결과가 달성될 수 있거나, 또는 달성된다면, 이는 유효량으로 제공되는 것으로 간주될 수 있다.
- [0320] 본 섹션에서 사용되는 바, "~와 함께"라는 것은 또 다른 치료 방식에 추가로 한 치료 방식을 수행하는 것을 지칭한다. 따라서, "~와 함께"라는 것은 개체에게 다른 치료 방식을 수행하기 이전, 그 동안 또는 그 이후에 한 치료 방식을 수행하는 것일 지칭한다.
- [0321] 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 본 섹션을 위해, 본원에서 사용되는 바, "개체"라는 용어는 새와 동물, 말, 고양이, 토끼, 개, 설치류, 또는 영장류(예컨대, 인간)를 포함하나, 이에 제한되지 않는 포유동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 일부 실시양태에서, 개체는 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지 및 다른 유인원 및 원숭이 종이다. 일부 실시양태에서, 개체는 농장 동물, 예컨대, 소, 말, 양, 염소 및 돼지; 애완동물, 예컨대, 토끼, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대, 래트, 마우스, 및 기니아 피그를 비롯한 실험실용 동물 등이다. 본 섹션에서 기술된 측면은 인간 의학에서 및 수의학적 맥락에서, 둘 모두에서 사용될 수 있다는 것을 알 수 있다.
- [0322] 본원에서 사용되는 바, 단수 형태인 "하나"("a," "an") 및 "그"라는 것은 문맥상 달리 명백하게 명시되지 않는 한, 복수 개의 지시 대상을 포함한다.
- [0323] 본 섹션에 기술된 측면 및 측면들의 변형은 측면 및 변형"으로 구성된" 및/또는 "본질적으로 구성된" 것을 포함하는 것으로 이해된다.
- [0324] 변비 요법은 예컨대, 가용성 섬유와 같이, 대변량을 증가시키거나; 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜과 같이, 삼투성 부하를 생성하거나; 또는 예컨대, 디페닐메탄과 같이, 장 수축을 자극시키는 완하제를 포함한다. 예컨대, 도큐세이트 소듐 및 프로바이오틱스, 예컨대, 락토바실러스 파라카세이와 같이, 대변을 연화시키는 표면 완하제 또한 존재한다[3]. 구아닐레이트 사이클라제 C 수용체의 펩티드 작용약인, FDA 승인을 받은 약물 리나클로타이드는 내장통을 억제시키고, 장 운동을 자극하고, 장 분비를 증가시킴으로써 작용한다[4, 5]. 승인을 받은 제2의 약물인, 프로스타글란딘 E 유사체 루비프로스톤은, 비록 기계론적 데이터는 덜 명확하지만, 추정 장세포 CIC-2 채널을 활성화시키는 것으로 간주된다[6]. 매우 광범위한 치료학적 옵션에도 불구하고, 변비 치료용으로서 안전하고, 효과적인 약물이 계속해서 요구되고 있다.
- [0325] 이론으로 제한하고자 하지 않으면서, 본 섹션의 실시양태에서, 낭포성 섬유증 막횡단 조절인자(CFTR) 클로라이드 채널의 활성화는, 관강내 내용물의 유통을 유지시켜 주는 장내 장액 분비를 구동시키는 1차 경로이다. CFTR의 직접적인 활성화가 장액 분비를 일으킬 수 있고, 변비에서 관찰되는 대변의 과도한 탈수를 역전시킬 수 있다는 가설이 제기된다.
- [0326] 장액 분비는 기저측 막  $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$  공수송체(NKCC1) 및 관강내 막 낭포성 섬유증 막횡단 조절인자(CFTR)  $\text{Cl}^-$  채널

널 및  $\text{Ca}^{2+}$  활성화된  $\text{Cl}^-$  채널( $\text{CaCC}$ :  $\text{Ca}^{2+}$ -activated  $\text{Cl}^-$  채널)을 통한 장세포 상피를 통과하는 능동  $\text{Cl}^-$  분비를 포함한다.  $\text{Cl}^-$  분비에 의해 생성된 전기화학력 및 삼투력이  $\text{Na}^+$  및 물 분비를 구동시킨다[7]. 콜레라 및 여행자 설사에서, CFTR은 세포내 사이클릭 뉴클레오티드의 상승을 통해 박테리아 장독소에 의해 강하게 활성화된다[8, 9]. CFTR이 장 전역에 걸쳐 강건하게 발현되고, 그의 활성화는 장액 분비를 강하게 증가시키기 때문에, CFTR은 변비에서 장액 분비를 증가시키는 데 있어서 관심의 대상이 되는 표적이다. 콜레라에서 장독소는 비가역적으로 작용하여 세포질 cAMP를 지속적으로 상승시키고, 이는 CFTR 뿐만 아니라, 기저측  $\text{K}^+$  채널도 활성화시키고,  $\text{Cl}^-$  분비를 위한 전기화학적 구동력을 증가시키고; 콜레라 장독소는 또한 장액 흡수에 관여하는 관강내  $\text{NHE3 Na}^+/\text{H}^+$  교환체를 억제시키기 때문에, CFTR을 표적화하는 활성제가 직접적으로 콜레라에서 관찰되는 대량의 비조절 장액 분비를 일으킬 개연성은 낮다[10, 11].

[0327] 상기의 고려 사항 및 변비를 위한 안전하고, 효과적인 약물 요법에 대한 계속된 요구가 동기가 되어, 장에서의 분비 유발성 작용, 및 변비에서의 약효와 함께, 나노몰 효능의, CFTR 표적화된 소분자 활성의 확인 및 특징 규명이 본원에 보고되어 있다.

[0328] 고처리량 스크리닝에 의해 나노몰 정도의 친화도를 가지는, 소분자 CFTR 활성제인 CFTR<sub>활성</sub>-J027을 확인하였고, 마우스 장에서의 분비 유발성 작용 및 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스 모델에서의 대변 배출을 정상화시키는 데 있어서 약효를 가진다고 입증하였다. 변비는 외래 환자 및 입원 환경에서 상당한 임상적 문제로 남아있다. 오피오이드 유도성 변비는 화학요법을 받고 있는 수술 후 환자에서 만성 통증을 동반하는 흔한 부작용이다.

[0329] CFTR 표적화된 활성화가 항변비 치료제의 다양한 작용 기전을 부가시킨다. 순수한 CFTR 활성화는 사이클릭 뉴클레오티드 농도의 전반적인 상승, 장 수축성의 직접적인 자극, 또는 장액 흡수의 변경을 유발하지 않으면서, 장에서 강건한  $\text{Cl}^-$  전류 및 장액 분비 반응을 일으킬 수 있다는 것이 주목할 만하다. 구아닐레이트 사이클라제 C 수용체의 펩티드 작용약인 리나클로타이드는 장 세포 cGMP 농도를 증가시킨다. 리나클로타이드는 결장 감각 뉴런의 활성화를 억제시키고, 운동 뉴런을 활성화시키며, 이는 통증을 감소시키고, 장 평활근 수축을 증가시키고; 추가로, 장세포 중 cGMP 농도 상승은 CFTR을 활성화시키고, 분비 유발성 작용을 일으킬 수 있다[4, 5]. 승인을 받은 제2의 약물인, 프로스타글란딘 E 유사체 루비프로스톤은, 비록 기계론적 데이터는 덜 명확하지만, 추정 장세포 CIC-2 채널을 활성화시키는 것으로 간주된다[6]. 상기 약물들과 비교하였을 때, 순수한 CFTR 활성제는 잘 입증된 단일의 작용 기전을 가지고, 다중 세포 유형에서 전체적인 사이클릭 뉴클레오티드 반응을 일으키지 않는다. 특히, 리나클로타이드 및 루비프로스톤은 임상 시험에서 제한된 약효를 보였다. 리나클로타이드는 만성 변비 환자의 ~20%에서 효과적이었고, 그 중 ~5%는 위약에 대해서도 반응을 보였으며[15], 루비프로스톤은 IBS-C 환자 중 ~13%에서 효과적이었고, 그 중 ~7%는 위약에 대해서도 반응을 보였다[16]. 최대 용량을 초과하는 용량의 리나클로타이드 또는 루비프로스톤과 비교하여 실질적으로 더욱 큰 약효를 보이는 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 관한 본 발명자들의 마우스 데이터에 기초하여, 본 발명자들은 CFTR 활성제가 임상 시험에서 더욱 큰 약효를 가질 수 있다고 추론한다.

[0330] CFTR<sub>활성</sub>-J027은 야생형 CFTR을 활성화시키는 데 있어, 특정 CFTR 게이팅 돌연변이에 의해 유발된 낭포성 섬유증(CF: 낭포성 섬유증) 치료용으로서 FDA 승인을 받은 약물인 VX-770(이바카프토어)보다 더욱 강력한 효능을 나타낸다. 야생형 CFTR을 발현하는 FRT 세포에서의 단락 전류 측정 결과, 3  $\mu\text{M}$ 의 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 의해 CFTR은 거의 완전하게 활성화된 반면, VX-770은 최대로 단지 15%만큼 CFTR을 활성화시킨 것으로 나타났다. 그러나, CD에서의 증강제 약효가 돌연변이 특이적이기 때문에, 가장 흔한 CF 유발성 돌연변이인  $\Delta\text{F508}$ 의 결함성 클로라이드 채널 게이팅의 '증강제'로서 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 이바카프토어보다 실질적으로는 덜 강력한 효능을 보였는데, 이는 예상하지 못한 것은 아니다. 변비용으로서의 그의 잠재적인 치료학적 유용성 이외에도, 야생형 CFTR의 소분자 활성제는 만성 폐쇄성 폐 질환 및 기관지염, 천식, 담배 연기 유도성 폐 기능 장애, 안구건조증 및 담즙정체성 간 질환 치료에도 유용할 수 있다[17-19].

[0331] 치환된 퀴녹살리논은 막 유출 수송체 다중 약물 내성 단백질 1의 선택적 길항제인 것으로 보고되었다[20]. 퀴녹살리논은 또한 췌장 INS-1 세포에서 인슐린 분비를 자극시킴으로써 항당뇨성 활성[21], 및 혈전성 장애의 잠재적인 요법을 위한 세린 프로테아제에 대한 억제 활성[22]을 보이는 것으로 보고되었다. 최근, 퀴녹살리논은 알도스 리덕타제를 억제시키는 것으로 보고되었다[23]. 상기 보고들은 퀴녹살리논 스케폴드가 약물 유사 특성을 가진다는 것을 제안한다. 퀴녹살리논은 합성 방식으로 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 1 내지 4 단계로

제조될 수 있고[24], 이로써, 표적화된 유사체를 쉽게 합성할 수 있다.

- [0332] 화합물 특이적인, 표적에서 벗어난 작용 이외에도, CFTR 활성제의 잠재적인 부작용 프로파일은 기도/폐 및 각종 선상피 및 다른 상피에서의 분비 유발성 활성을 포함할 수 있다. 변비 요법에 대한 표적에서 벗어난 효과는 CFTR 활성제의 경구 투여에 의해 제한될 수 있으며, 여기서, 장 흡수는 제한되고/거나, 전신 제거는 신속하게 진행됨에 따라 전신 노출은 최소화될 수 있다. 고용량(10 mg/kg)으로 경구적으로 투여되었을 때 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 매우 낮은 생체이용률을 보였고, 혈액 수준은 CFTR 활성화를 위한 EC<sub>50</sub>보다 훨씬 아래로 낮았는데, 이는 간 마이크로솜에서의 그의 신속한 시험관내 대사로 입증되는 바와 같이, 초회 통과 효과에 기인하는 것일 수 있다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 CFTR 활성화를 위한 그의 EC<sub>50</sub>보다 >100배 더 큰 25  $\mu$ M 농도에서 유의적인 시험관내 세포독성을 보이지 않았거나, 또는 로페라미드 변비 모델에서 대변 배출을 정상화시킨 최대 유효 용량에서 7일 동안의 연구에서 마우스에서 생체내 독성을 나타내지 않았다. 7일 처리된 마우스에서의 정상적인 폐 수분 함량에 의해 입증된 바와 같이, 잠재적으로는 가장 유의적인 표적에서 벗어난 작용인 폐/기도 유체 분비 자극은 관찰되지 않았다. 이러한 제한된 독성 연구는 변비에서의 CFTR 활성제 적용을 위한 개념 입증에 제공한다.
- [0333] 요약하면, 본원에서 제공된 데이터는 오피오이드 유도성 변비, 만성 특발성 변비, 및 변비 우세형 과민성 대장 증후군을 포함할 수 있는 다양한 유형의 변비 치료에서 사용하기 위한 마우스 장에서의 CFTR 활성제의 분비 유발성 작용을 입증한다.
- [0334] 쇼그렌 증후군을 비롯한, 안구건조증 장애는 노인 집단에서 흔한 문제가 되며, 이용가능한 효과적인 치료학적 옵션은 제한되어 있다. cAMP 활성화된 Cl<sup>-</sup> 채널 CFTR(낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자)은 안구 표면에 있는 주요 분비 유발성 클로라이드 채널이다. 여기서, CFTR을 표적화하는 화합물이 안구건조증에서 비정상 눈물막을 교정할 수 있는지 여부를 조사하였다. 고처리량 스크리닝에 의해 확인된 인간 야생형 CFTR의 소분자 활성제를 세포 배양물에서 및 생체내 검정법으로 평가하여 마우스에서 안구 표면을 통과하는 Cl<sup>-</sup> 구동식 유체 분비를 자극하는 화합물을 선별하였다. 아미노페닐-1,3,5-트리아진인 CFTR<sub>활성</sub>-K089는 세포 배양물 중에서 EC<sub>50</sub> ~250 nM으로 CFTR을 완전히 활성화시켰고, 안구 표면 전위차에서 ~8.5 mV 과분극을 일으켰다. CFTR<sub>활성</sub>-K089는 국소적으로 전달되었을 때, 4시간 동안 기저 눈물 분비를 배가시켰고, CF 마우스에서는 어떤 효과도 없었다. CFTR<sub>활성</sub>-K089는 검출가능한 전신 흡수 없이 지속적인 눈물막 생체이용률을 보였다. 누선 절제에 의해 유발된 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 마우스 모델에서, 0.1 nmol CFTR<sub>활성</sub>-K089를 1일 3회에 걸쳐 국소 투여하였을 때, 눈물 분비를 기저 수준으로 회복시켰고, 비히클로 처리된 대조군에서 관찰된 각막 상피 파괴를 완전히 막았다. 본원에서 제공된 데이터는 안구건조증용의 신규한 분비 유발성 치료법으로서의 CFTR 표적화된 활성제의 잠재적인 유용성을 입증한다.
- [0335] 조사받은 안과 의사 중 94%는 중간 정도 내지 중증인 안구건조증을 위한 추가의 치료법이 필요하다고 믿고 있다(7).
- [0336] 안구 표면은 눈물막 유지와 기능적으로 연관된 해부학상의 연속된 상피 및 선상 조직의 집합이다(8). 눈물분비는 반사적 눈물분비량에 기여하는 반면, 각막 및 결막은 기저 눈물 부피 및 조성을 조절한다. 안구 표면을 통과하여 눈물막 내로 진행되는 물 이동의 주요 결정 인자로는 cAMP 및 칼슘(Ca<sup>2+</sup>) 의존성 Cl<sup>-</sup> 수송체를 통한 정단 클로라이드(Cl<sup>-</sup>) 분비, 및 대개는 상피 Na<sup>+</sup> 채널(ENaC)을 통한 나트륨(Na<sup>+</sup>) 흡수를 포함한다.
- [0337] 안구건조증 요법을 위한 분비 유발성 후보와 관련하여 ENaC 억제제인 P321이 최근 1/2 상 연구에 진입하였다(9). 표면 상피 P2Y<sub>2</sub> 수용체를 표적화하고, Ca<sup>2+</sup> 신호전달에 의해 Cl<sup>-</sup> 및 뮤신 분비를 자극시키는 UTP 유사체인 디쿠아포솔이 일본에서 안구건조증용으로 승인을 받았지만(11, 12), 미국에서의 III 상 시험에서는 실패하였다.
- [0338] 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)는 각막 및 결막 중의 것을 비롯한, 일부 분비성 상피 세포에서 발현되는 cAMP 활성화된 Cl<sup>-</sup> 채널이다(14-16). 본 발명자들은 후속하여 래트 결막에서 나타난 바와 같이(23), 마우스 안구 표면에서의 활성 CFTR 촉진 Cl<sup>-</sup>에 대한 상당한 능력을 발견하였고(21, 22), 이는 안구건조증을 위한 분비 유발성 전략법으로서 CFTR 활성제를 조사하기 위한 합리적인 근거를 제공한다. 유일하게 임상적으로 승인을 받은 CFTR 활성제인 VX-770(이바카프토어)만이 CF를 유발하는 특정 CFTR 돌연변이체의 채널 게이팅을 증강시키기 위해 지시되지만, 이는 단지 야생형 CFTR을 약하게 활성화시킬 뿐이다(24, 25).

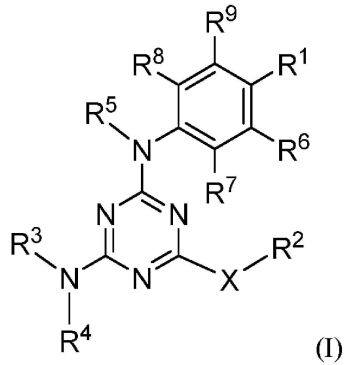
- [0339] 안구건조증을 위한 잠재적인 국소 요법으로서, 고처리량 스크리닝에 의해 확인된 야생형 CFTR의 신규한 소분자 활성제를 평가하여 안구건조증을 앓는 마우스 모델에서의, 새로 확인된 CFTR 활성제(들)의 약효를 입증하였다.
- [0340] 안구건조증 요법을 위한 CFTR의 소분자 활성제의 잠재적인 유용성을 조사하였다. 이전의 수회에 걸친 개발 실패 후, 안구건조증은 안구 질환에서 요구가 충족되지 못한 상태 그대로 남아있는 것이다. 안구건조증에서 CFTR 표적화된 분비 유발성 화합물이 눈물막 부피 및 안구 표면 특성을 정상화시킬 수 있다는 가설이 제기되었다(21, 22). 안구건조증 장애에서, 눈물막 고오스몰농도는 염증 유발성 신호전달, 사이토카인 및 메탈로프로테이나제 분비, 및 각막 상피 세포 무결성 파괴를 자극한다(35-38). CFTR 활성화는 눈물막 고오스몰농도를 최소화함으로써 상기 하류의 안구 표면 변화를 막는 것으로 예측된다.
- [0341] 고처리량 스크리닝에 의해, 상류 cAMP 신호전달보다는 직접적인 CFTR 활성화를 포함하는 기전에 의해 안구 표면을 통과하는  $Cl^-$  구동식 수성 유체 분비를 지속시킨 소분자 CFTR 활성제가 확인되었다. CFTR을 직접 활성화시키는 화합물을 선별하는 이론적 근거는 일반화된 cAMP 자극의 표적에서 벗어나는 잠재적인 효과를 최소화시키고, 신호전달 수용체를 표적화하는 화합물에 대한 속성 내성의 가능성을 감소시키는 것이었다. 상기 화합물은 시험관내에서 인간 CFTR의 활성화를 위한  $EC_{50}$ 이 낮은 나노몰이었고, 더 높은 농도에서는 완전히 활성화시켰다. 마우스에서 큰 CFTR 의존성 PD 과분극 및 눈물 과분비가 나타났다. 마우스 및 인간에서의 실질적인 화합물 활성화는 본원의 데이터를 인간으로의 것으로 해석하는 것을 촉진시킬 것이다.
- [0342] CFTR<sub>활성</sub>-K089가 눈물 부족을 앓는 실험용 마우스 모델에서 눈물 분비를 회복시켰고, 상피 파괴를 막았다는 것을 발견하였다. CFTR 활성제는 특히, 무손상 각막 및 결막 상피를 통과하도록 유체 수송을 자극시킴으로써 누선 장애, 예컨대, 원발성 쇼그렌 증후군에 맞게 적합화될 수 있다. 누선에서의 CFTR 발현 및 기능에 대하여 간접적이지는 않지만, CFTR 활성제는 가능하게는 안구 표면에서 그의 주요 분비 유발성 효과를 발휘한다(39-42). 국소 전달 후 눈물을 분비하는 조직으로의 화합물의 투과가 최소이고, 눈물 부족을 앓는 모델에서 화합물 약효가 입증되었기 때문에, 본 연구에서 눈물 분비의 직접적인 자극의 가능성은 없다. 안구 표면에서, 각막과 비교하였을 때, 결막은 그의 표면적이 훨씬 더 넓다면, 유체 분비량에 기여할 개연성이 있다(43).
- [0343] 상이한 안구 표면 이온 채널을 표적화하는 대안적 분비 유발성 요법이 고려되고 있다. 유일하게 FDA 승인을 받은 CFTR 활성제인 VX-770은 특정 CFTR 돌연변이의 채널 게이팅을 보정함으로써 CF를 치료하는 "증강제"로서 개발되었다(44). 그러나, VX-770은 세포 배양물에서, 및 마우스 생체내에서 야생형 CFTR에 대해 상대적으로 활성을 거의 보이지 않았다. VX-770의 만성 적용은 또한 CFTR 기능성 발현을 감소시킬 수 있고(24), 백내장(어린 래트에서 관찰; 참고문헌 42)을 유발할 수 있는데, 이는 CFTR이 수정체에서는 발현되지 않기 때문에, 표적에서 벗어나는 효과가 될 가능성이 있다.
- [0344]  $Ca^{2+}$  활성화된  $Cl^-$  채널(들)의 간접 작동약인 디쿠아포솔은 수성 및 뮤신 분비, 둘 모두를 증강시킨다. 그러나, 디쿠아포솔은 가능하게는 일시적으로 유도된  $Ca^{2+}$  상승 및  $Cl^-$  채널 활성화에 기인하여, 이로써, 순 유체 분비를 최소화시킴에 따라, III 상 시험에서 실패하였다. 지속적인 누액 분비를 일으키는 CFTR 활성제를 통해 상기 한계를 극복할 수 있다. CFTR<sub>활성</sub>-K089 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 바람직한 약력학적을 보였고, 이는 표준 안과용 제제로 1일 수회에 걸쳐 편리하게 국소 투여될 수 있다.
- [0345] 본원에서 제공하는 데이터는 CFTR 활성화가 단독으로 지속적인 외향  $Cl^-$  유동 및 유체 분비를 촉진시킨다는 것을 나타내며, 이는 사이클릭 뉴클레오티드 또는  $Ca^{2+}$  신호전달의 증강 없이, 기저  $K^+$  전도도가 안구 표면 유체 수송을 지지하는 데 충분하다는 것을 제안한다. 추가로, 안구건조증 요법을 위해 눈물 분비를 추가로 증가시키기 위해 CFTR 작동약 및  $K^+$  채널 활성제 또는 ENaC 억제제의 잠재적인 시너지를 연구할 수 있다.
- [0346] 국소용의 분비 유발성 CFTR 활성제 요법을 위한 것으로 임상적으로 관련된, 눈물 수분 부족형 안구건조증 질환을 앓는 마우스 모델에서 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 약효는 기저 눈물 분비를 회복시키고, 안구 표면 병상을 예방하는 것으로 입증되었다. 면역억제 접근법과 비교하여, CFTR 활성화는 안구건조증 발병기전에서 조기 이벤트를 처리하는 이점을 가진다. 따라서, 본 발명자들의 데이터는 안구건조증 요법용의 혁신 신약으로서 CFTR 활성제의 개발상의 잠재성을 뒷받침한다.
- [0347] 본원의 실시예는 본 섹션의 측면 및 실시양태에 관한 추가의 개시내용을 제공한다.
- [0348] 상기 섹션은 명확한 이해를 목적으로 예시 및 예에 의해 일부 상세하게 기술되었지만, 상기 교시에 비추어 특정

의 최소한의 변형 및 수정이 실시될 수 있다는 점은 당업자에게 자명할 것이다. 그러므로, 기술내용 및 실시예는 본원에 기술된 어느 발명의 범주도 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0349] 특허 출원 및 공개문헌을 비롯한 본원에서 인용된 모든 참고문헌은 그 전문이 본원에서 참조로 포함된다.

[0350] 본원에서 고려되는 실시양태는 하기 실시양태 P1 내지 P28을 포함한다.

[0351] 실시양태 P1. 약학적으로 허용되는 부형제, 및 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물:



[0352]

[0353] 상기 식에서,

[0354] X는 O, NH 또는 S이고; n1은 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1 및 v1은 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHN<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -ONR<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -COR<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B 3C</sup>R<sup>3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B 3C</sup>R<sup>3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -COR<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B 4C</sup>R<sup>4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B 4C</sup>R<sup>4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>5</sup>는 수소, -COR<sup>5D</sup>, -C(O)NHN<sup>5B 5C</sup>R<sup>5C</sup>, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B 5C</sup>R<sup>5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHN<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -ONR<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{7A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{7B, 7C}R$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}R$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}R$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{7B, 7C}R$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}R$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{8A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}R$ ,  $-NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-ONR^{8B, 8C}R$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}R$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{8B, 8C}R$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}R$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{9A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}R$ ,  $-NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-ONR^{9B, 9C}R$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}R$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{9B, 9C}R$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}R$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{3.1}$ ,  $X^{4.1}$ ,  $X^{5.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이 되; 단,  $X$ 가  $O$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$ 이고;  $n1$ 이 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 메틸일 때,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 가 아니고;  $X$ 가  $O$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$ 이고;  $n1$ 이 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 메틸일 때,  $R^9$ 은  $-NO_2$ 가 아니다.

[0355]

실시양태 P2. 실시양태 P1에 있어서,  $X$ 가  $O$ 이고;  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,

$-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$  이 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것인 약학 조성물.

[0356]

실시양태 P3. 실시양태 P1에 있어서, X가 O이고;  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^2$ 가 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $CHX^{2.1}_2$ ,  $-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0357]

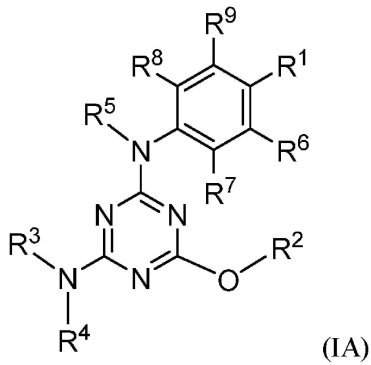
실시양태 P4. 실시양태 P1에 있어서, X가 O이고;  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^2$ 가 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $CHX^{2.1}_2$ ,  $-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$ , 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $R^5$ 가 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 이 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 이 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0358]

실시양태 P5. 실시양태 P4에 있어서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$  중 적어도 2개가 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0359]

실시양태 P6. 약학적으로 허용되는 부형제, 및 하기 화학식 IA의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물:



[0360]

[0361]

[0362]

상기 식에서,

$n_1$ 은 정수 0 내지 4이고;  $m_1$  및  $v_1$ 은 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n_1}R^{1A}$ ,  $-SO_{v_1}NR^{1B, 1C}$ ,  $-NHN R^{1B, 1C}$ ,  $-ONR^{1B, 1C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{1B, 1C}$ ,  $-NHC(O)NR^{1B, 1C}$ ,  $-N(O)_{m_1}$ ,  $-NR^{1B, 1C}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-C(O)NR^{1B, 1C}$ ,  $-OR^{1A}$ ,  $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ ,  $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ ,  $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ ,  $-NR^{1B}OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^2$ 는 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $CHX^{2.1}_2$ ,  $-(CH_2)_{n_1}CX^{2.1}_3$ ,  $-OR^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$ 은 수소,  $-COR^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^4$ 는 수소,  $-COR^{4D}$ ,  $-C(O)NHN R^{4B, 4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^5$ 는 수소,  $-COR^{5D}$ ,  $-C(O)NHN R^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n_1}R^{6A}$ ,  $-SO_{v_1}NR^{6B, 6C}$ ,  $-NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m_1}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n_1}R^{7A}$ ,  $-SO_{v_1}NR^{7B, 7C}$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m_1}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7B}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,

$-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{NHNr}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{ONR}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8\text{B}, 8\text{C}}$ ,  $-\text{OR}^{8\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{NHNr}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{ONR}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9\text{B}, 9\text{C}}$ ,  $-\text{OR}^{9\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^{1\text{A}}$ ,  $\text{R}^{1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $\text{R}^{2\text{A}}$ ,  $\text{R}^{2\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{C}}$ ,  $\text{R}^{2\text{D}}$ ,  $\text{R}^{3\text{A}}$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$ ,  $\text{R}^{3\text{C}}$ ,  $\text{R}^{3\text{D}}$ ,  $\text{R}^{4\text{A}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{C}}$ ,  $\text{R}^{4\text{D}}$ ,  $\text{R}^{5\text{A}}$ ,  $\text{R}^{5\text{B}}$ ,  $\text{R}^{5\text{C}}$ ,  $\text{R}^{5\text{D}}$ ,  $\text{R}^{6\text{A}}$ ,  $\text{R}^{6\text{B}}$ ,  $\text{R}^{6\text{C}}$ ,  $\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $\text{R}^{7\text{A}}$ ,  $\text{R}^{7\text{B}}$ ,  $\text{R}^{7\text{C}}$ ,  $\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $\text{R}^{8\text{B}}$ ,  $\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $\text{R}^{9\text{B}}$ ,  $\text{R}^{9\text{C}}$  및  $\text{R}^{9\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $\text{R}^{1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $\text{R}^{2\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{C}}$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$ ,  $\text{R}^{3\text{C}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{C}}$ ,  $\text{R}^{5\text{B}}$ ,  $\text{R}^{5\text{C}}$ ,  $\text{R}^{6\text{B}}$ ,  $\text{R}^{6\text{C}}$ ,  $\text{R}^{7\text{B}}$ ,  $\text{R}^{7\text{C}}$ ,  $\text{R}^{8\text{B}}$ ,  $\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $\text{R}^{9\text{B}}$  및  $\text{R}^{9\text{C}}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $\text{X}^{1.1}$ ,  $\text{X}^{2.1}$ ,  $\text{X}^{3.1}$ ,  $\text{X}^{4.1}$ ,  $\text{X}^{5.1}$ ,  $\text{X}^{6.1}$ ,  $\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{X}^{8.1}$  및  $\text{X}^{9.1}$ 은 독립적으로  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  또는  $-\text{F}$ 이되; 단,  $\text{X}$ 가  $\text{O}$ 이고;  $\text{R}^2$ 는  $-(\text{CH}_2)_{\text{n}1}\text{CX}^{1.1}_3$ 이고;  $\text{n}1$ 이 1이고;  $\text{X}^{1.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 메틸메틸일 때,  $\text{R}^6$ 은  $-\text{NO}_2$ 가 아니다.

[0363]

실시양태 P7. 실시양태 P6에 있어서,  $\text{R}^2$ 가 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $\text{CHX}^{2.1}_2$ ,  $-\text{OR}^{2\text{A}}$ , 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것인 약학 조성물.

[0364]

실시양태 P8. 실시양태 P7에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^7$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^8$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 가 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}1}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0365]

실시양태 P9. 실시양태 P6에 있어서,  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{\text{n}1}\text{R}^{6\text{A}}$ ,  $-\text{SO}_{\text{v}1}\text{NR}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{NHNr}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{ONR}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{NO}$ ,  $-\text{NR}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{A}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{A}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{6\text{B}, 6\text{C}}$ ,  $-\text{OR}^{6\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{6\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{6\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{6\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{6\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{6\text{B}}\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된

또는 비치환된 아릴 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴인 것인 약학 조성물.

[0366]

실시양태 P10. 실시양태 P9에 있어서,  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0367]

실시양태 P11. 실시양태 P6에 있어서,  $R^3$ 이  $-COR^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있는 것인 약학 조성물.

[0368]

실시양태 P12. 실시양태 P11에 있어서,  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0369]

실시양태 P13. 실시양태 P6에 있어서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$  중 적어도 2개가 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0370]

실시양태 P13. 실시양태 P13에 있어서,  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{1A}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^2$ 가 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $CHX^{2.1}_2$ ,  $-(CH_2)_nCX^{2.1}_3$ , 치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 아릴이고;  $R^5$ 가 수소 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,

$-\text{NO}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0371] 실시양태 P15. 실시양태 P14에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 수소, 할로젠 또는  $-\text{NO}_2$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{CX}^{2.1}_3$  또는 치환된 알킬이고;  $\text{R}^5$ 가 수소인 것인 약학 조성물.

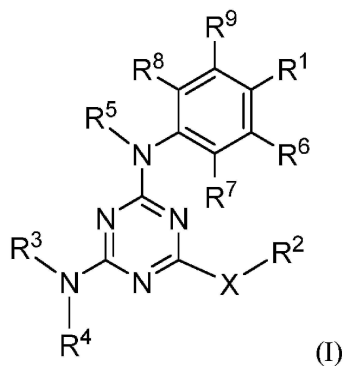
[0372] 실시양태 P16. 실시양태 P15에 있어서,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 것인 약학 조성물.

[0373] 실시양태 P17. 실시양태 P16에 있어서,  $\text{R}^2$ 가 적어도 하나의 불소로 치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0374] 실시양태 P18. 실시양태 P17에 있어서,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 가 독립적으로 수소이고,  $\text{R}^1$ 이  $-\text{NO}_2$ 인 것인 약학 조성물.

[0375] 실시양태 P19. 실시양태 P17에 있어서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  및  $\text{R}^9$ 가 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0376] 실시양태 P20. 변비 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 하기 구조 화합식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 변비를 치료하는 방법:



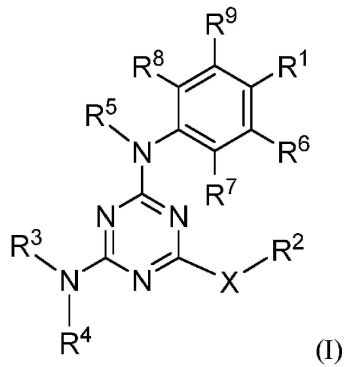
[0377]

[0378] 상기 식에서,

[0379]  $X$ 는  $O$ ,  $NH$  또는  $S$ 이고;  $n1$ 은 정수  $0$  내지  $4$ 이고;  $m1$  및  $v1$ 은 각각 독립적으로  $1$  또는  $2$ 이고;  $\text{R}^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n1}\text{R}^{1A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{NHNr}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{ONr}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1B}\text{R}^{1C}$ ,  $-\text{OR}^{1A}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{SO}_2\text{R}^{1A}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1D}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{OCX}^1_3$ ,  $-\text{OCHX}^1_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $\text{CHX}^{2.1}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-\text{OR}^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $\text{R}^3$ 은 수소,  $-\text{COR}^{3D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{3B}\text{R}^{3C}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3D}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{3A}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3B}\text{R}^{3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^4$ 는 수소,  $-\text{COR}^{4D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{4B}\text{R}^{4C}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4D}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{4A}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{4B}\text{R}^{4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $\text{R}^5$ 는 수소,  $-\text{COR}^{5D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHNr}^{5B}\text{R}^{5C}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5D}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{5A}$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5B}\text{R}^{5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 임의적으로

연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{6A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{6B, 6C}$ ,  $-NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{7A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{7B, 7C}$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{8A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{8B, 8C}$ ,  $-NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-ONR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{8B, 8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{9A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{9B, 9C}$ ,  $-NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-ONR^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{9B, 9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{3.1}$ ,  $X^{4.1}$ ,  $X^{5.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이다.

- [0380] 실시양태 P21. 실시양태 P20에 있어서, 대상체에게 항면피제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0381] 실시양태 P22. 실시양태 P20에 있어서, 화합물을 경구적으로 투여하는 것인 방법.
- [0382] 실시양태 P23. 실시양태 P20에 있어서, 변비가 오피오이드 유도성 변비, 만성 특발성 변비, 또는 변비 우세형 과민성 대장 증후군인 것인 방법.
- [0383] 실시양태 P24. 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 하기 구조 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 안구건조증 장애를 치료하는 방법:



[0384]

[0385]

상기 식에서,

[0386]

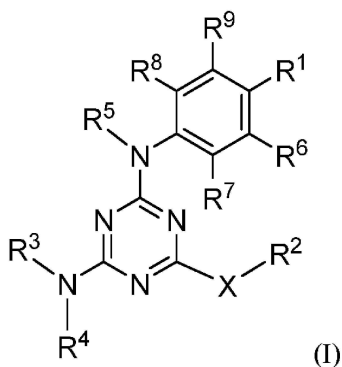
X는 O, NH 또는 S이고; n1은 정수 0 내지 4이고; m1 및 v1은 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B, 1C</sup>, -NHN<sup>1B, 1C</sup>R, -ONR<sup>1B, 1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B, 1C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>1B, 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B, 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B, 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>은 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -COR<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B, 3C</sup>R, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B, 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>은 수소, -COR<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B, 4C</sup>R, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B, 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>5</sup>은 수소, -COR<sup>5D</sup>, -C(O)NHN<sup>5B, 5C</sup>R, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B, 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>은 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>6B, 6C</sup>, -NHN<sup>6B, 6C</sup>R, -ONR<sup>6B, 6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B, 6C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>6B, 6C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>6B, 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B, 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>7</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>7A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>7B, 7C</sup>, -NHN<sup>7B, 7C</sup>R, -ONR<sup>7B, 7C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>7B, 7C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>7B, 7C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>7B, 7C</sup>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -C(O)NR<sup>7B, 7C</sup>, -OR<sup>7A</sup>, -NR<sup>7B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7A</sup>, -NR<sup>7A</sup>C(O)R<sup>7C</sup>, -NR<sup>7B</sup>C(O)OR<sup>7D</sup>, -NR<sup>7B</sup>OR<sup>7D</sup>, -OCX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>8</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>8.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>8A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>8B, 8C</sup>, -NHN<sup>8B, 8C</sup>R, -ONR<sup>8B, 8C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>8B, 8C</sup>R,

$-\text{NHC(O)NR}^{8B}R^{8C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{8B}R^{8C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{8B}R^{8C}$ ,  $-\text{OR}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{SO}_2R^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2X^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_mR^{9A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{NHN}R^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{ONR}^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHN}R^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{9D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{9D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{9B}R^{9C}$ ,  $-\text{OR}^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2R^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{C(O)R}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{C(O)OR}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC(O)H}$ ,  $-\text{NHC(O)-OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{3.1}$ ,  $X^{4.1}$ ,  $X^{5.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  또는  $-\text{F}$ 이다.

[0387] 실시양태 P25. 실시양태 P24에 있어서, 안구건조증 장애가 누선 장애인 것인 방법.

[0388] 실시양태 P26. 실시양태 P24에 있어서, 대상체에게 항안구건조증제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0389] 실시양태 P27. 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 하기 구조 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 눈물분비를 증가시키는 방법:



[0390]

[0391] 상기 식에서,

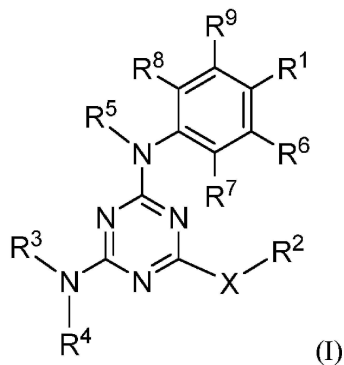
[0392]  $X$ 는 O, NH 또는 S이고;  $n1$ 은 정수 0 내지 4이고;  $m1$  및  $v1$ 은 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2X^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_mR^{1A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}\text{NR}^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{NHN}R^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{ONR}^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHN}R^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{1D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{1D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{1B}R^{1C}$ ,  $-\text{OR}^{1A}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{SO}_2R^{1A}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{C(O)R}^{1D}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{C(O)OR}^{1D}$ ,  $-\text{NR}^{1B}\text{OR}^{1D}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^2$ 는 수소,  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $\text{CHX}^{2.1}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-\text{OR}^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된

알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$ 은 수소,  $-\text{COR}^{3D}$ ,  $-\text{C(O)NHN}R^{3B, 3C}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{3D}$ ,  $-\text{SO}_2R^{3A}$ ,  $\text{C(O)NR}^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^4$ 는 수소,  $-\text{COR}^{4D}$ ,  $-\text{C(O)NHN}R^{4B, 4C}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{4D}$ ,  $-\text{SO}_2R^{4A}$ ,  $\text{C(O)NR}^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^5$ 는 수소,  $-\text{COR}^{5D}$ ,  $-\text{C(O)NHN}R^{5B, 5C}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{5D}$ ,  $-\text{SO}_2R^{5A}$ ,  $\text{C(O)NR}^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2X^{6.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n1}R^{6A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}NR^{6B, 6C}$ ,  $-\text{NHN}R^{6B, 6C}$ ,  $-\text{ONR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHN}R^{6B, 6C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{6D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{6D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{6B, 6C}$ ,  $-\text{OR}^{6A}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{SO}_2R^{6A}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{C(O)R}^{6D}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{C(O)OR}^{6D}$ ,  $-\text{NR}^{6B} \text{OR}^{6D}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2X^{7.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n1}R^{7A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}NR^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHN}R^{7B, 7C}$ ,  $-\text{ONR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHN}R^{7B, 7C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{7D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{7D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $-\text{OR}^{7A}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{SO}_2R^{7A}$ ,  $-\text{NR}^{7A} \text{C(O)R}^{7C}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{C(O)OR}^{7D}$ ,  $-\text{NR}^{7B} \text{OR}^{7D}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2X^{8.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n1}R^{8A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}NR^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHN}R^{8B, 8C}$ ,  $-\text{ONR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHN}R^{8B, 8C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $-\text{OR}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{SO}_2R^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{C(O)R}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B} \text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2X^{9.1}_1$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n1}R^{9A}$ ,  $-\text{SO}_{v1}NR^{9B, 9C}$ ,  $-\text{NHN}R^{9B, 9C}$ ,  $-\text{ONR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{NHC(O)NHN}R^{9B, 9C}$ ,  $-\text{NHC(O)NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{N(O)}_{m1}$ ,  $-\text{NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{C(O)R}^{9D}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{9D}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{9B, 9C}$ ,  $-\text{OR}^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{SO}_2R^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{C(O)R}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{C(O)OR}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B} \text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC(O)NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC(O)NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC(O)H}$ ,  $-\text{NHC(O)OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;

$X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{3.1}$ ,  $X^{4.1}$ ,  $X^{5.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이다.

[0393]

실시양태 P28. 낭포성 섬유증 막횡단 조절인자(CFTR)를 하기 구조 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, CFTR을 활성화시키는 방법:



[0394]

상기 식에서,

[0395]

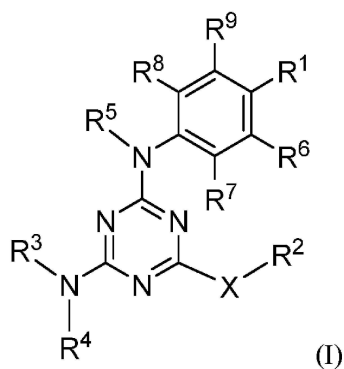
[0396]

X는 O, NH 또는 S이고; n1은 정수 0 내지 4이고; m1 및 v1은 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ , -CN,  $-SO_{n1}R^{1A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-NHN R^{1B}R^{1C}$ ,  $-ONR^{1B}R^{1C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ ,  $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-OR^{1A}$ ,  $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ ,  $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ ,  $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ ,  $-NR^{1B}OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^2$ 는 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-CHX^{2.1}_2$ ,  $-(CH_2)_{n1}CX^{2.1}_3$ ,  $-OR^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$ 은 수소,  $-COR^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B}R^{3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B}R^{3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $R^4$ 는 수소,  $-COR^{4D}$ ,  $-C(O)NHN R^{4B}R^{4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B}R^{4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^5$ 는 수소,  $-COR^{5D}$ ,  $-C(O)NHN R^{5B}R^{5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B}R^{5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ , -CN,  $-SO_{n1}R^{6A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{6B}R^{6C}$ ,  $-NHN R^{6B}R^{6C}$ ,  $-ONR^{6B}R^{6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B}R^{6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B}R^{6C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{6B}R^{6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B}R^{6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ , -CN,  $-SO_{n1}R^{7A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHN R^{7B}R^{7C}$ ,  $-ONR^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B}R^{7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,

$-C(O)NR^{7B}R^{7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{8A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{8B}R^{8C}$ ,  $-NHN R^{8B}R^{8C}$ ,  $-ONR^{8B}R^{8C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B}R^{8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B}R^{8C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{8B}R^{8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B}R^{8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{9A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{9B}R^{9C}$ ,  $-NHN R^{9B}R^{9C}$ ,  $-ONR^{9B}R^{9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B}R^{9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B}R^{9C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{9B}R^{9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B}R^{9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCl_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{3.1}$ ,  $X^{4.1}$ ,  $X^{5.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이다.

[0397] 본원에서 고려되는 추가의 실시양태는 하기 실시양태 1 내지 69를 포함한다.

[0398] 실시양태 1. 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0399]

[0400]

[0401]

상기 식에서,

$X$ 는  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;  $n1$ ,  $n2$ ,  $n6$ ,  $n7$ ,  $n8$ , 및  $n9$ 는 독립적으로 정수 0 내지 4이고;  $m1$ ,  $m6$ ,  $m7$ ,  $m8$ ,  $m9$ ,  $v1$ ,  $v6$ ,  $v7$ ,  $v8$ , 및  $v9$ 는 각각 독립적으로 1 또는 2이고;  $R^1$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{1.1}_3$ ,  $-CHX^{1.1}_2$ ,  $-CH_2X^{1.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n1}R^{1A}$ ,  $-SO_{v1}NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-NHN R^{1B}R^{1C}$ ,  $-ONR^{1B}R^{1C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{1B}R^{1C}$ ,  $-NHC(O)NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-N(O)_{m1}$ ,  $-NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-C(O)NR^{1B}R^{1C}$ ,  $-OR^{1A}$ ,  $-NR^{1B}SO_2R^{1A}$ ,  $-NR^{1B}C(O)R^{1D}$ ,  $-NR^{1B}C(O)OR^{1D}$ ,  $-NR^{1B}OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$ , 치환된

또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^2$ 는 수소,  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ ,  $-OR^{2A}$ , 치환된 또는 비치환된  $C_2-C_8$  알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는  $C_2-C_4$  할로알킬이고;  $R^3$ 은 수소,  $-C(O)R^{3D}$ ,  $-C(O)NHN R^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $-C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^4$ 는 수소,  $-C(O)R^{4D}$ ,  $-C(O)NHN R^{4B, 4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{5D}$ ,  $-C(O)NHN R^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n6}R^{6A}$ ,  $-SO_{v6}NR^{6B, 6C}$ ,  $-NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n7}R^{7A}$ ,  $-SO_{v7}NR^{7B, 7C}$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7B}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n8}R^{8A}$ ,  $-SO_{v8}NR^{8B, 8C}$ ,  $-NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-ONR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-NR^{8B, 8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n9}R^{9A}$ ,  $-SO_{v9}NR^{9B, 9C}$ ,  $-NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-ONR^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B, 9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는

비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^{3A}, R^{3B}, R^{3C}, R^{3D}, R^{4A}, R^{4B}, R^{4C}, R^{4D}, R^{5A}, R^{5B}, R^{5C}, R^{5D}, R^{6A}, R^{6B}, R^{6C}, R^{6D}, R^{7A}, R^{7B}, R^{7C}, R^{7D}, R^{8A}, R^{8B}, R^{8C}, R^{8D}, R^{9A}, R^{9B}, R^{9C}, R^{9D}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}, R^{1C}, R^{2B}, R^{2C}, R^{3B}, R^{3C}, R^{4B}, R^{4C}, R^{5B}, R^{5C}, R^{6B}, R^{6C}, R^{7B}, R^{7C}, R^{8B}, R^{8C}, R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}, X^{2.1}, X^{6.1}, X^{7.1}, X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이되; 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_nCX^{2.1}_3$ 이고;  $n$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 가 아니고;  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_nCX^{2.1}_3$ 이고;  $n$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^9$ 은  $-NO_2$ 가 아니고, 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-CH_2(CF_2)_2H$ 이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^1$ 은  $-NO_2$ 가 아니고; 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-CH(CF_3)_2$ 이고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^1$ 은 수소가 아니고; 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가 사이클로알킬로 치환된 메틸일 때,  $R^3$  및  $R^4$ 는 수소이다.

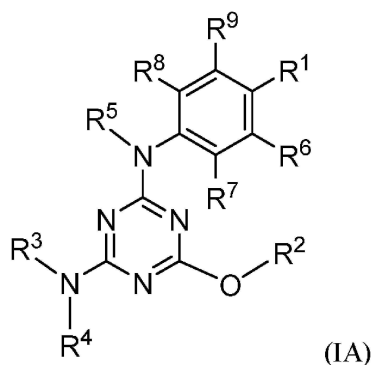
[0402] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서,  $R^2$ 가  $-CX^{2.1}_3$ ,  $-(CH_2)_nCX^{2.1}_3$  또는  $C_2-C_4$  할로알킬인 것인 화합물.

[0403] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서,  $R^3, R^4$  및  $R^5$ 가 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_4$  알킬인 것인 화합물.

[0404] 실시양태 4. 실시양태 1, 2 또는 3에 있어서,  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{1D}$ ,  $-C(O)OR^{1D}$ ,  $-OCX^{1.1}_3$ ,  $-OCHX^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^7$ 이 수소,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^8$ 이 수소,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고, 여기서,  $R^{1D}, R^{6D}, R^{7D}, R^{8D}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸인 것인 화합물.

[0405] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서,  $R^7$  및  $R^8$ 이 독립적으로 수소인 것인 화합물.

[0406] 실시양태 6. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IA로 표시되는 것, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염인 것인 화합물:



[0407]

[0408]

실시양태 7. 실시양태 6에 있어서, R<sup>2.1</sup>가 -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬인 것인 화합물.

[0409]

실시양태 8. 실시양태 6 또는 7에 있어서, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 화합물.

[0410]

실시양태 9. 실시양태 6, 7 또는 8에 있어서, R<sup>1</sup>이 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>6</sup>이 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>7</sup>이 수소, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -OCX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>8</sup>이 수소, -CX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>8.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8D</sup>, -C(O)OR<sup>8D</sup>, -OCX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>9</sup>가 수소, 할로젠, -CX<sup>9.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>9.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>9.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>9D</sup>, -C(O)OR<sup>9D</sup>, -OCX<sup>9.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>9.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 화합물.

[0411]

실시양태 10. 실시양태 9에 있어서, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>이 독립적으로 수소인 것인 화합물.

[0412]

실시양태 11. 실시양태 6 또는 7에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 메틸 또는 에틸이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>6</sup>이 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>7</sup>이 수소, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -OCX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>8</sup>이 수소, -CX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>8.1</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>8D</sup>, -C(O)OR<sup>8D</sup>, -OCX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; R<sup>9</sup>가 수소, 할로젠, -CX<sup>9.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>9.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>9.1</sup>, -CN, -C(O)R<sup>9D</sup>, -C(O)OR<sup>9D</sup>, -OCX<sup>9.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>9.1</sup><sub>2</sub> 또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 여기서, R<sup>1D</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>7D</sup>, R<sup>8D</sup> 및 R<sup>9D</sup>는 독립적으로 수소 또는 메틸이고, X<sup>1.1</sup>, X<sup>2.1</sup>, X<sup>6.1</sup>, X<sup>7.1</sup>, X<sup>8.1</sup> 및 X<sup>9.1</sup>은 독립적으로 -F인 것인 화합물.

[0413]

실시양태 12. 실시양태 11에 있어서, R<sup>1</sup>이 수소, 할로젠, -NO<sub>2</sub>, 또는 -COOH이고; R<sup>5</sup>가 수소이고; R<sup>6</sup>이 수소, 할로젠 -NO<sub>2</sub>, 또는 -COOH이고; R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>이 독립적으로 수소이고; R<sup>9</sup>가 수소, 할로젠 NO<sub>2</sub>, 또는 -COOH인 것인 화합물.

[0414]

실시양태 13. 실시양태 6 또는 7에 있어서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 것인 화합물.

[0415]

실시양태 14. 실시양태 4에 있어서, R<sup>2</sup>가 적어도 하나의 불소로 치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알킬인 것인 화합물.

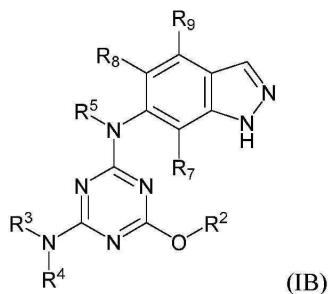
[0416]

실시양태 15. 실시양태 6, 7 또는 14에 있어서, R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 수소인 것인 화합물.

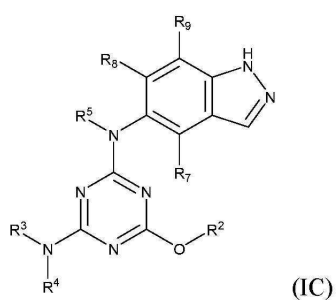
[0417] 실시양태 16. 실시양태 6 또는 7에 있어서,  $R^1$  및  $R^6$ 이 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성하는 것인 화합물.

[0418] 실시양태 17. 실시양태 16에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 것인 화합물.

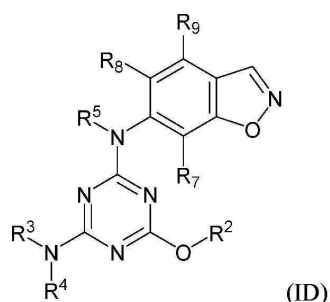
[0419] 실시양태 18. 실시양태 16에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IB, IC, ID, 또는 IE로 표시되는 것인 화합물:



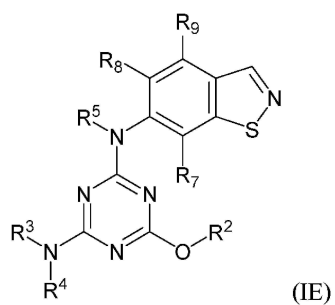
[0420]



[0421]



[0422]



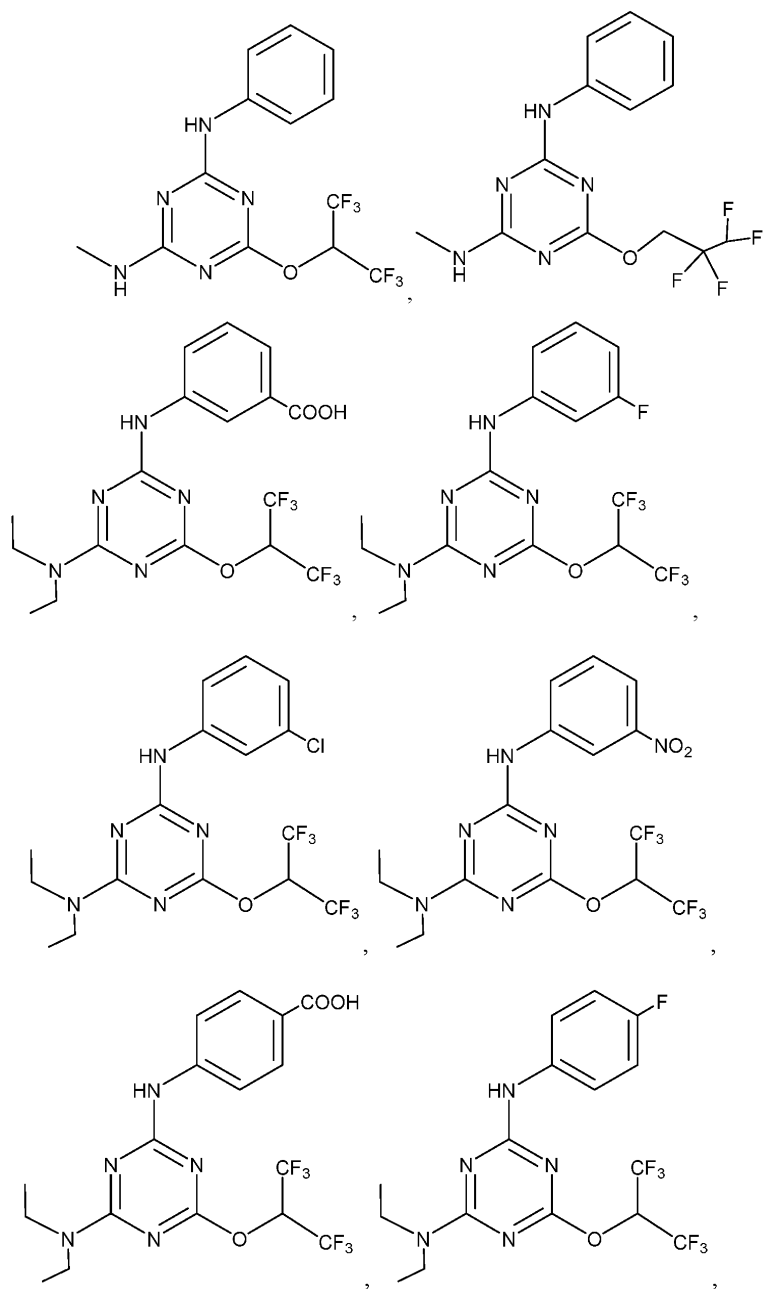
[0423]

[0424] 실시양태 19. 실시양태 18에 있어서,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 가 수소인 것인 화합물.

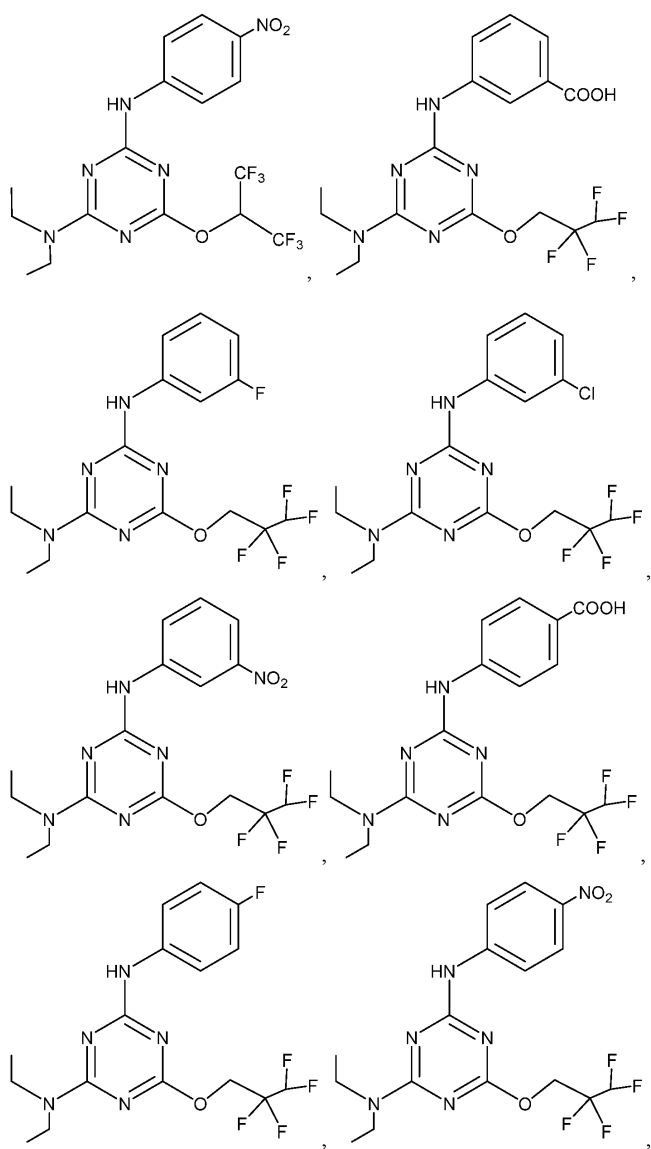
[0425] 실시양태 20. 실시양태 14, 15, 16, 18 또는 19에 있어서,  $R^2$ 가  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$  또는  $-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$ 인 것인 화합물.

[0426]

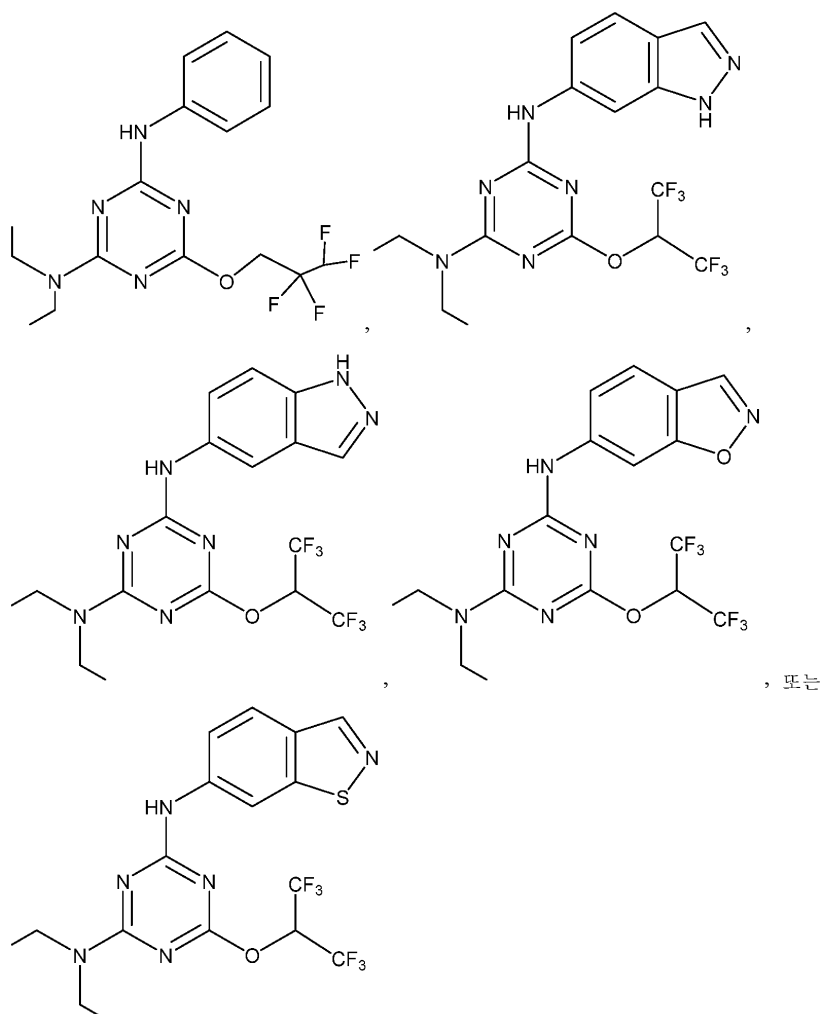
실시양태 21. 실시양태 1에 있어서, 화합물이



[0427]



[0428]

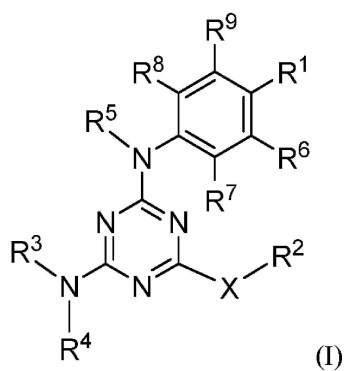


[0429]

로부터 선택되는 것인 화합물.

[0430]

실시양태 22. 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염:



[0431]

상기 식에서,

[0432]

[0433]

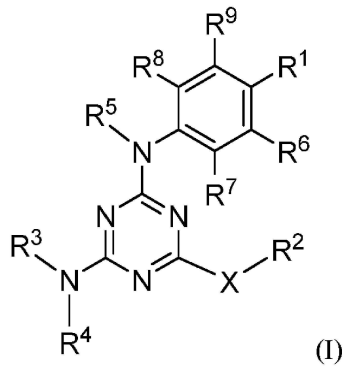
X는 -O-이고; R<sup>2</sup>는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소이고; R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고; R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 수소이다.

[0434]

실시양태 23. 실시양태 22에 있어서, R<sup>2</sup>가 적어도 4개의 불소로 치환된 것인 화합물.

[0435]

실시양태 24. 약학적으로 허용되는 부형제, 및 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물:



상기 식에서,

X는 -O- 또는 -S-이고; n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8, 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHNr<sup>1B 1C</sup>, -ONR<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHNr<sup>3B 3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHNr<sup>4B 4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고; R<sup>5</sup>는 수소, -C(O)R<sup>5D</sup>, -C(O)NHNr<sup>5B 5C</sup>, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHNr<sup>6B 6C</sup>, -ONR<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -N(O)<sub>m6</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>7</sup>은 수소, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -SO<sub>n7</sub>R<sup>7A</sup>, -SO<sub>v7</sub>NR<sup>7B 7C</sup>, -NHNr<sup>7B 7C</sup>, -ONR<sup>7B 7C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>7B 7C</sup>, -NHC(O)NR<sup>7B 7C</sup>, -N(O)<sub>m7</sub>, -NR<sup>7B 7C</sup>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -C(O)NR<sup>7B 7C</sup>, -OR<sup>7A</sup>, -NR<sup>7B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7A</sup>, -NR<sup>7B</sup>C(O)R<sup>7C</sup>,

$-\text{NR}^{7\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{7\text{B}}\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^8$ 은 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{\text{n}8}\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $-\text{SO}_{\text{v}8}\text{NR}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{NHNr}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{ONr}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}8}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8\text{B}}\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $-\text{OR}^{8\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{8\text{B}}\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{\text{n}9}\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $-\text{SO}_{\text{v}9}\text{NR}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{NHNr}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{ONr}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNr}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}9}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9\text{B}}\text{R}^{9\text{C}}$ ,  $-\text{OR}^{9\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^9$ , 또는  $\text{R}^8$ , 및  $\text{R}^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $\text{R}^{1\text{A}}$ ,  $\text{R}^{1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $\text{R}^{2\text{A}}$ ,  $\text{R}^{2\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{C}}$ ,  $\text{R}^{2\text{D}}$ ,  $\text{R}^{3\text{A}}$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$ ,  $\text{R}^{3\text{C}}$ ,  $\text{R}^{3\text{D}}$ ,  $\text{R}^{4\text{A}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{C}}$ ,  $\text{R}^{4\text{D}}$ ,  $\text{R}^{5\text{A}}$ ,  $\text{R}^{5\text{B}}$ ,  $\text{R}^{5\text{C}}$ ,  $\text{R}^{5\text{D}}$ ,  $\text{R}^{6\text{A}}$ ,  $\text{R}^{6\text{B}}$ ,  $\text{R}^{6\text{C}}$ ,  $\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $\text{R}^{7\text{A}}$ ,  $\text{R}^{7\text{B}}$ ,  $\text{R}^{7\text{C}}$ ,  $\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $\text{R}^{8\text{B}}$ ,  $\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $\text{R}^{9\text{B}}$ ,  $\text{R}^{9\text{C}}$  및  $\text{R}^{9\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{-OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $\text{R}^{1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $\text{R}^{2\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{C}}$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$ ,  $\text{R}^{3\text{C}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{C}}$ ,  $\text{R}^{5\text{B}}$ ,  $\text{R}^{5\text{C}}$ ,  $\text{R}^{6\text{B}}$ ,  $\text{R}^{6\text{C}}$ ,  $\text{R}^{7\text{B}}$ ,  $\text{R}^{7\text{C}}$ ,  $\text{R}^{8\text{B}}$ ,  $\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $\text{R}^{9\text{B}}$  및  $\text{R}^{9\text{C}}$  치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $\text{X}^{1.1}$ ,  $\text{X}^{2.1}$ ,  $\text{X}^{6.1}$ ,  $\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{X}^{8.1}$  및  $\text{X}^{9.1}$ 은 독립적으로  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  또는  $-\text{F}$ 이되; 단,  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{\text{n}2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $\text{n}2$ 가 1이고;  $\text{X}^{2.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $\text{R}^6$ 은  $-\text{NO}_2$ 가 아니고;  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{\text{n}2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $\text{n}2$ 가 1이고;  $\text{X}^{2.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $\text{R}^9$ 는  $-\text{NO}_2$ 가 아니고, 단,  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가 사이클로알킬로 치환된 메틸일 때,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 는 수소이다.

[0439] 실시양태 25. 실시양태 24에 있어서,  $\text{R}^2$ 가  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_{\text{n}2}\text{CX}^{2.1}_3$  또는  $\text{C}_2\text{-C}_4$  할로알킬인 것인 약학 조성물.

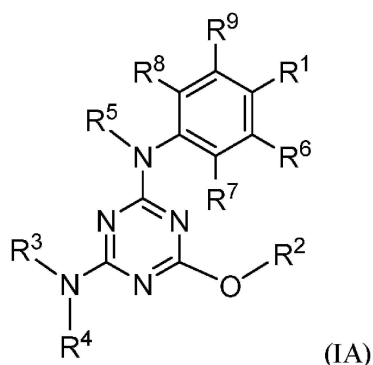
[0440] 실시양태 26. 실시양태 24 또는 25에 있어서,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬인 것인 약학 조성물.

[0441] 실시양태 27. 실시양태 24, 25 또는 26에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^7$ 이 수소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^8$ 이 수소,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 가 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{Cl}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고, 여기서,  $\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $\text{R}^{8\text{D}}$  및  $\text{R}^{9\text{D}}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸인 것인 약학 조성물.

[0442] 실시양태 28. 실시양태 27에 있어서,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 이 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0443] 실시양태 29. 실시양태 24에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IA로 표시되는 것, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염인 것인 약학 조성물:



[0444]

[0445] 실시양태 30. 실시양태 29에 있어서,  $\text{R}^2$ 가  $-\text{CX}^{2.1}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{CX}^{2.1}_3$  또는  $\text{C}_2\text{-C}_4$  할로알킬인 것인 약학 조성물.

[0446] 실시양태 31. 실시양태 29 또는 30에 있어서,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  및  $\text{R}^5$ 가 독립적으로 수소, 또는 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬인 것인 약학 조성물.

[0447] 실시양태 32. 실시양태 29, 30 또는 31에 있어서,  $\text{R}^1$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{1.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{1.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{1.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{1.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^7$ 이 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^8$ 이 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 가 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬인 것인 약학 조성물.

[0448] 실시양태 33. 실시양태 32에 있어서,  $\text{R}^7$  및  $\text{R}^8$ 이 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0449] 실시양태 34. 실시양태 29 또는 30에 있어서,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^4$ 가 독립적으로 메틸 또는 에틸이고;  $\text{R}^5$ 가 독립적으로 수소이고;  $\text{R}^6$ 이 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{6.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{6.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{6\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{6.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{6.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^7$ 이 수소,  $-\text{CX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{7.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{7\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^8$ 이 수소,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고;  $\text{R}^9$ 가 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$  또는 치환된 또는 비치환된 알킬이고; 여기서,  $\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $\text{R}^{8\text{D}}$  및  $\text{R}^{9\text{D}}$ 는 독립적으로 수소 또는 메틸이고,  $\text{X}^{1.1}$ ,  $\text{X}^{2.1}$ ,  $\text{X}^{6.1}$ ,  $\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{X}^{8.1}$  및  $\text{X}^{9.1}$ 은 독립적으로 -F인 것인 약

학 조성물.

[0450] 실시양태 35. 실시양태 34에 있어서,  $R^1$ 이 수소, 할로젠,  $-NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이고;  $R^5$ 가 수소이고;  $R^6$ 이 수소, 할로젠  $-NO_2$ , 또는  $-COOH$ 이고;  $R^7$  및  $R^8$ 이 독립적으로 수이고;  $R^9$ 가 수소, 할로젠  $NO_2$ , 또는  $-COOH$ 인 것인 약학 조성물.

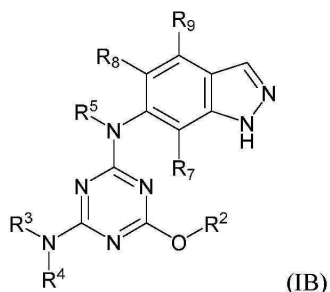
[0451] 실시양태 36. 실시양태 29 또는 30에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 것인 약학 조성물.

[0452] 실시양태 37. 실시양태 36에 있어서,  $R^2$ 가 적어도 하나의 불소로 치환된  $C_2-C_4$  알킬인 것인 약학 조성물.

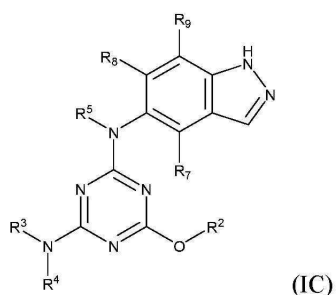
[0453] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 가 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0454] 실시양태 39. 실시양태 29 또는 30에 있어서,  $R^1$  및  $R^6$ 이 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 피라졸릴, 옥사졸릴, 또는 티아졸릴을 형성하고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸인 것인 약학 조성물.

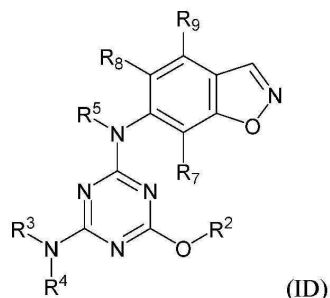
[0455] 실시양태 40. 실시양태 39에 있어서, 화합물이 하기 화학식 IB, IC, ID, 또는 IE로 표시되는 것인 약학 조성물:



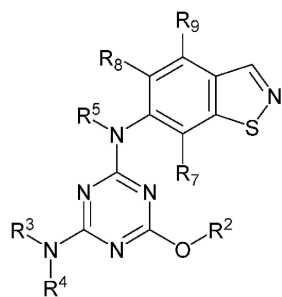
[0456]



[0457]



[0458]



(IE)

[0459]

[0460]

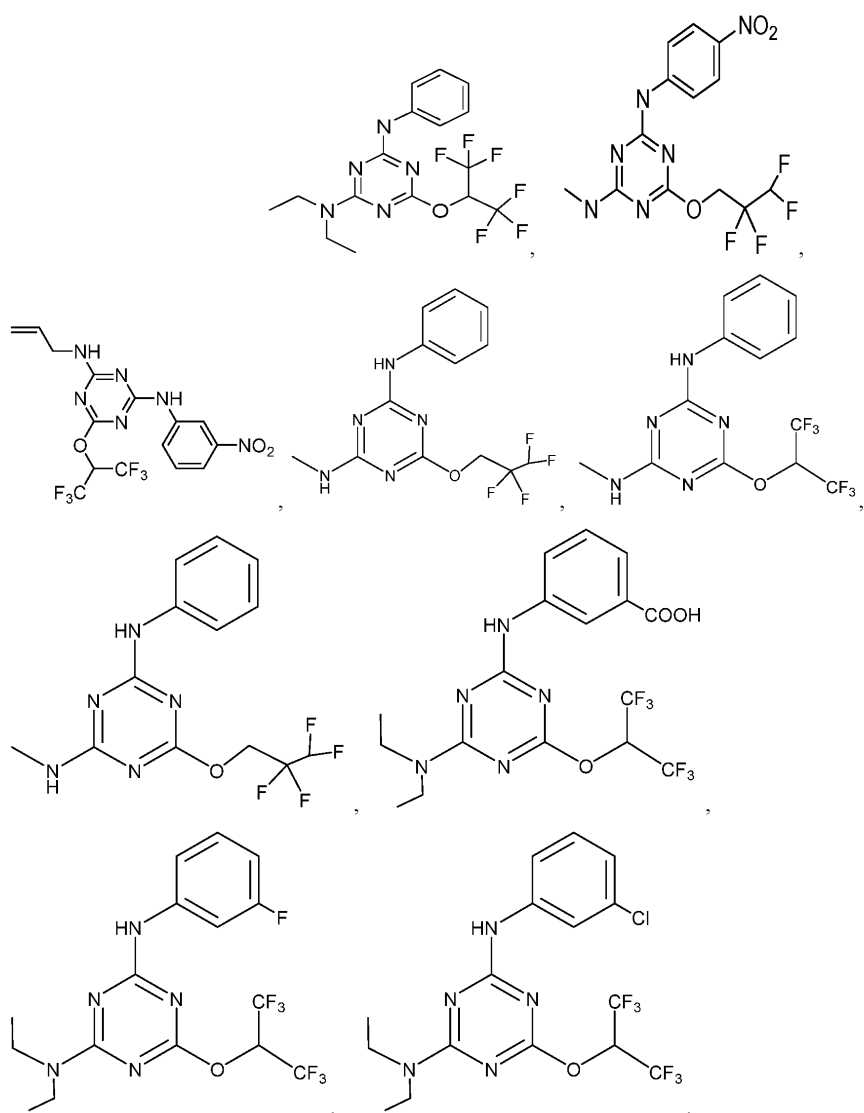
실시양태 41. 실시양태 40에 있어서,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  및  $R^9$ 가 독립적으로 수소인 것인 약학 조성물.

[0461]

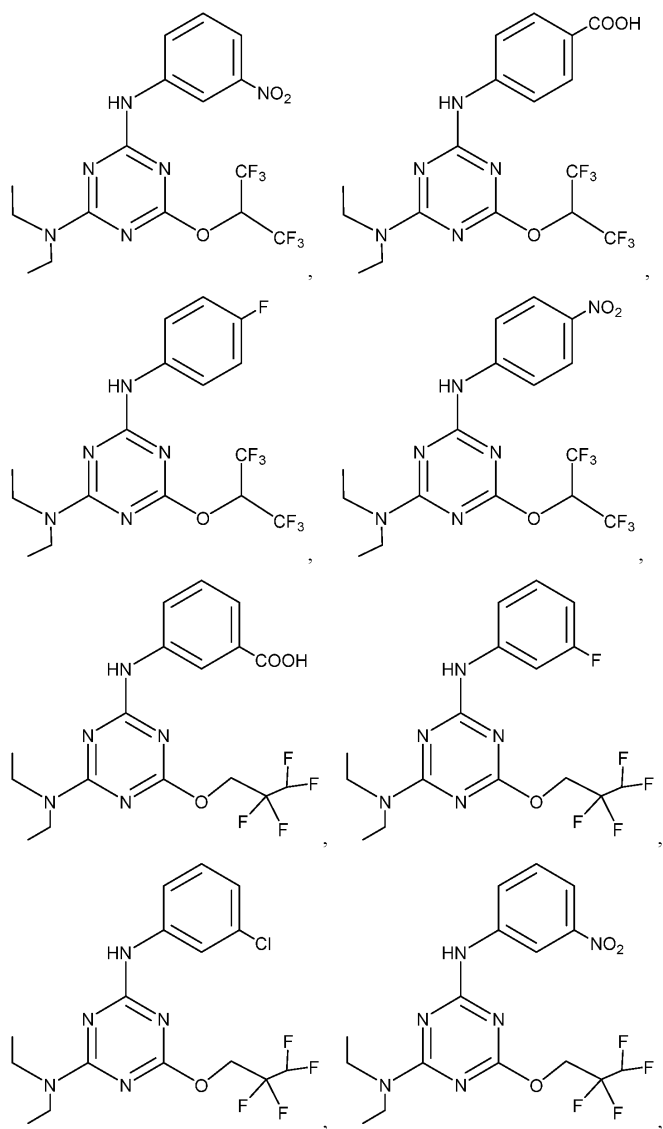
실시양태 42. 실시양태 30에 있어서,  $R^2$ 가  $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$  또는  $-\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{H}$ 인 것인 약학 조성물.

[0462]

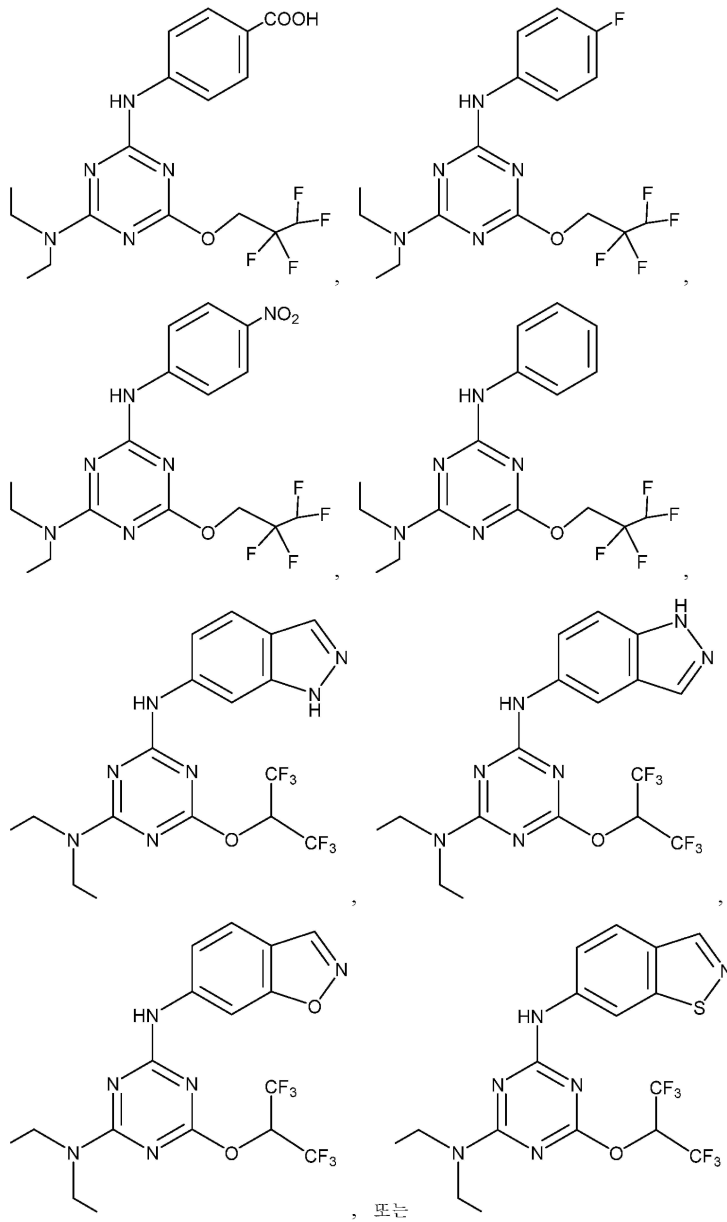
실시양태 43. 실시양태 24에 있어서, 화합물이



[0463]

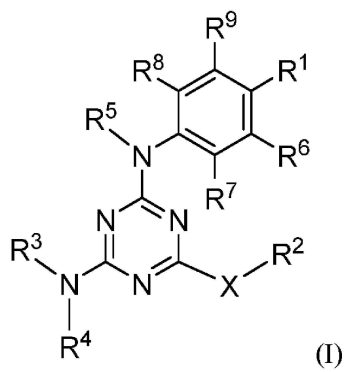


[0464]



[0465] 로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

[0466] 실시양태 44. 약학적으로 허용되는 부형제, 및 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물:



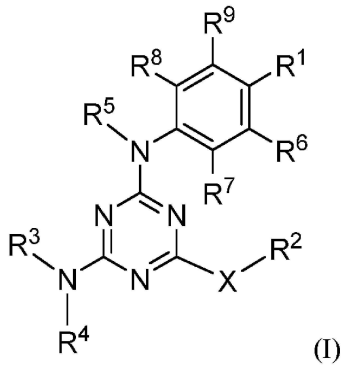
[0467]

[0468] 상기 식에서,

[0469] X는 -O-이고; R<sup>2</sup>는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소이고; R<sup>4</sup>는 -CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고; R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 수소이다.

[0470] 실시양태 45. 실시양태 44에 있어서, R<sup>2</sup>가 적어도 4개의 불소로 치환된 것인 약학 조성물.

[0471] 실시양태 46. 변비 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 변비 치료를 필요로 하는 대상체에서 변비를 치료하는 방법:



[0472]

[0473] 상기 식에서,

[0474] X는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n<sub>1</sub>, n<sub>2</sub>, n<sub>6</sub>, n<sub>7</sub>, n<sub>8</sub>, 및 n<sub>9</sub>는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m<sub>1</sub>, m<sub>6</sub>, m<sub>7</sub>, m<sub>8</sub>, m<sub>9</sub>, v<sub>1</sub>, v<sub>6</sub>, v<sub>7</sub>, v<sub>8</sub>, 및 v<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B, 1C</sup>, -NHN<sup>1B, 1C</sup>R, -ONR<sup>1B, 1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B, 1C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>1B, 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B, 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B, 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;

[0475] R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B, 3C</sup>R, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B, 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B, 4C</sup>R, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B, 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고; R<sup>5</sup>는 수소, -C(O)R<sup>5D</sup>, -C(O)NHN<sup>5B, 5C</sup>R, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B, 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B, 6C</sup>, -NHN<sup>6B, 6C</sup>R, -ONR<sup>6B, 6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B, 6C</sup>R,

$\text{-NHC(O)NR}^{6B, 6C}$ ,  $\text{-N(O)}_{m6}$ ,  $\text{-NR}^{6B, 6C}$ ,  $\text{-C(O)R}^{6D}$ ,  $\text{-C(O)OR}^{6D}$ ,  $\text{-C(O)NR}^{6B, 6C}$ ,  $\text{-OR}^{6A}$ ,  $\text{-NR}^{6B} \text{SO}_2\text{R}^{6A}$ ,  $\text{-NR}^{6B} \text{C(O)R}^{6D}$ ,  
 $\text{-NR}^{6B} \text{C(O)OR}^{6D}$ ,  $\text{-NR}^{6B} \text{OR}^{6D}$ ,  $\text{-OCX}^{6.1}_3$ ,  $\text{-OCHX}^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치  
환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또  
는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $\text{-CX}^{7.1}_3$ ,  $\text{-CHX}^{7.1}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-SO}_n\text{R}^{7A}$ ,  
 $\text{-SO}_v\text{NR}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-NHNr}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-ONR}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-NHC(O)NHNr}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-NHC(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-N(O)}_{m7}$ ,  $\text{-NR}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-C(O)R}^{7D}$ ,  $\text{-C(O)OR}^{7D}$ ,  
 $\text{-C(O)NR}^{7B, 7C}$ ,  $\text{-OR}^{7A}$ ,  $\text{-NR}^{7B} \text{SO}_2\text{R}^{7A}$ ,  $\text{-NR}^{7A} \text{C(O)R}^{7C}$ ,  $\text{-NR}^{7B} \text{C(O)OR}^{7D}$ ,  $\text{-NR}^{7B} \text{OR}^{7D}$ ,  $\text{-OCX}^{7.1}_3$ ,  $\text{-OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환  
된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로  
사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  
 $\text{-CX}^{8.1}_3$ ,  $\text{-CHX}^{8.1}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-SO}_n\text{R}^{8A}$ ,  $\text{-SO}_v\text{NR}^{8B, 8C}$ ,  $\text{-NHNr}^{8B, 8C}$ ,  $\text{-ONR}^{8B, 8C}$ ,  $\text{-NHC(O)NHNr}^{8B, 8C}$ ,  $\text{-NHC(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  
 $\text{-N(O)}_{m8}$ ,  $\text{-NR}^{8B, 8C}$ ,  $\text{-C(O)R}^{8D}$ ,  $\text{-C(O)OR}^{8D}$ ,  $\text{-C(O)NR}^{8B, 8C}$ ,  $\text{-OR}^{8A}$ ,  $\text{-NR}^{8B} \text{SO}_2\text{R}^{8A}$ ,  $\text{-NR}^{8B} \text{C(O)R}^{8D}$ ,  $\text{-NR}^{8B} \text{C(O)OR}^{8D}$ ,  $\text{-NR}^{8B} \text{OR}^{8D}$ ,  
 $\text{-OCX}^{8.1}_3$ ,  $\text{-OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이  
클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된  
헤테로아릴이고;  $R^9$ 은 수소, 할로젠,  $\text{-CX}^{9.1}_3$ ,  $\text{-CHX}^{9.1}_2$ ,  $\text{-CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $\text{-CN}$ ,  $\text{-SO}_n\text{R}^{9A}$ ,  $\text{-SO}_v\text{NR}^{9B, 9C}$ ,  $\text{-NHNr}^{9B, 9C}$ ,  
 $\text{-ONR}^{9B, 9C}$ ,  $\text{-NHC(O)NHNr}^{9B, 9C}$ ,  $\text{-NHC(O)NR}^{9B, 9C}$ ,  $\text{-N(O)}_{m9}$ ,  $\text{-NR}^{9B, 9C}$ ,  $\text{-C(O)R}^{9D}$ ,  $\text{-C(O)OR}^{9D}$ ,  $\text{-C(O)NR}^{9B, 9C}$ ,  $\text{-OR}^{9A}$ ,  
 $\text{-NR}^{9B} \text{SO}_2\text{R}^{9A}$ ,  $\text{-NR}^{9B} \text{C(O)R}^{9D}$ ,  $\text{-NR}^{9B} \text{C(O)OR}^{9D}$ ,  $\text{-NR}^{9B} \text{OR}^{9D}$ ,  $\text{-OCX}^{9.1}_3$ ,  $\text{-OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는  
비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된  
또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$  및  $R^9$   
는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된  
헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  
 $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  
 $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CCl}_3$ ,  $\text{-CBr}_3$ ,  $\text{-CI}_3$ ,  $\text{-OH}$ ,  
 $\text{-NH}_2$ ,  $\text{-COOH}$ ,  $\text{-CONH}_2$ ,  $\text{-NO}_2$ ,  $\text{-SH}$ ,  $\text{-SO}_3\text{H}$ ,  $\text{-SO}_4\text{H}$ ,  $\text{-SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{-NHNH}_2$ ,  $\text{-ONH}_2$ ,  $\text{-NHC(O)NHNH}_2$ ,  $\text{-NHC(O)NH}_2$ ,  $\text{-NHSO}_2\text{H}$ ,  
 $\text{-NHC(O)H}$ ,  $\text{-NHC(O)-OH}$ ,  $\text{-NHOH}$ ,  $\text{-OCF}_3$ ,  $\text{-OCCl}_3$ ,  $\text{-OCBr}_3$ ,  $\text{-OCI}_3$ ,  $\text{-OCHF}_2$ ,  $\text{-OCHCl}_2$ ,  $\text{-OCHBr}_2$ ,  $\text{-OCHI}_2$ , 치환된 또는  
비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된  
헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원  
자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의  
적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치  
환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $\text{-Cl}$ ,  $\text{-Br}$ ,  $\text{-I}$  또는  $\text{-F}$ 이되;  
단,  $X$ 가  $\text{-O-}$ 이고;  $R^2$ 가  $\text{-(CH}_2\text{)}_{n2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치  
환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $R^6$ 은  $\text{-NO}_2$ 가 아니고;  $X$ 가  $\text{-O-}$ 이고;  $R^2$ 가  $\text{-(CH}_2\text{)}_{n2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  
 $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $R^9$ 은  $\text{-NO}_2$ 가 아니다.

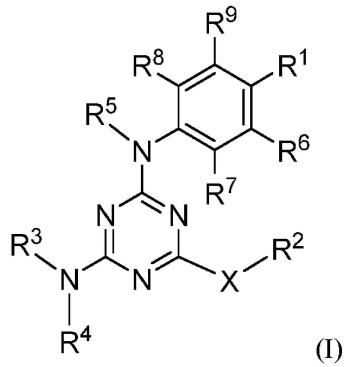
[0476] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 대상체에게 항변비제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0477] 실시양태 47. 실시양태 46 또는 47에 있어서, 화합물을 경구적으로 투여하는 것인 방법.

[0478] 실시양태 49. 실시양태 46, 47 또는 48에 있어서, 변비가 오피오이드 유도성 변비, 만성 특발성 변비, 또는 변비 우세형 과민성 대장 증후군인 것인 방법.

[0479] 실시양태 50. 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 안구건조

증 장애를 치료하는 방법:



상기 식에서,

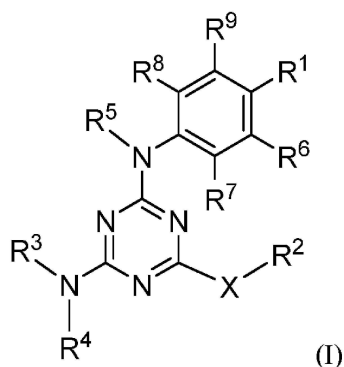
X는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8, 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHN<sup>1B 1C</sup>R, -ONR<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B 1C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B 3C</sup>R, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B 4C</sup>R, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고; R<sup>5</sup>는 수소, -C(O)R<sup>5D</sup>, -C(O)NHN<sup>5B 5C</sup>R, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHN<sup>6B 6C</sup>R, -ONR<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B 6C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -N(O)<sub>m6</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>7</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -SO<sub>n7</sub>R<sup>7A</sup>, -SO<sub>v7</sub>NR<sup>7B 7C</sup>, -NHN<sup>7B 7C</sup>R, -ONR<sup>7B 7C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>7B 7C</sup>R, -NHC(O)NR<sup>7B 7C</sup>,

$-N(O)_{m7}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  
 $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n8}R^{8A}$ ,  $-SO_{v8}NR^{8B, 8C}$ ,  $-NHN R^{8B, 8C}$ ,  
 $-ONR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-NR^{8B, 8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  
 $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  
 $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n9}R^{9A}$ ,  $-SO_{v9}NR^{9B, 9C}$ ,  $-NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-ONR^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B, 9C}$ ,  
 $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ ,  
치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  
 $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_4H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  
 $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  
 $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{6B}$ ,  
 $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이되; 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 가 아니고;  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_{n2}CX^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $C_1-C_3$  알킬일 때,  $R^9$ 는  $-NO_2$ 가 아니다.

[0483] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 안구건조증 장애가 누선 장애인 것인 방법.

[0484] 실시양태 52. 실시양태 50 또는 51에 있어서, 대상체에게 항안구건조증제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.

[0485] 실시양태 53. 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에서 눈물분비를 증가시키는 방법:

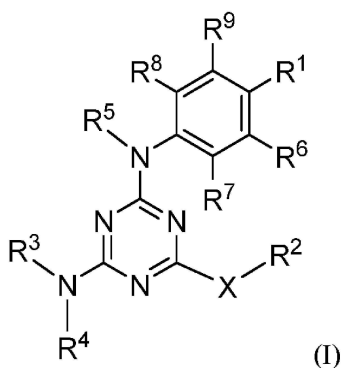


상기 식에서,

X는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8, 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHNr<sup>1B 1C</sup>, -ONR<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHNr<sup>3B 3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHNr<sup>4B 4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고; R<sup>5</sup>는 수소, -C(O)R<sup>5D</sup>, -C(O)NHNr<sup>5B 5C</sup>, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHNr<sup>6B 6C</sup>, -ONR<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -N(O)<sub>m6</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>7</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -SO<sub>n7</sub>R<sup>7A</sup>, -SO<sub>v7</sub>NR<sup>7B 7C</sup>, -NHNr<sup>7B 7C</sup>, -ONR<sup>7B 7C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>7B 7C</sup>, -NHC(O)NR<sup>7B 7C</sup>, -N(O)<sub>m7</sub>, -NR<sup>7B 7C</sup>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -C(O)NR<sup>7B 7C</sup>, -OR<sup>7A</sup>, -NR<sup>7B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7A</sup>, -NR<sup>7A</sup>C(O)R<sup>7C</sup>, -NR<sup>7B</sup>C(O)OR<sup>7D</sup>, -NR<sup>7B</sup>OR<sup>7D</sup>,

$-\text{OCX}^{7.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^8$ 은 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{8.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{8.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n8}\text{R}^{8A}$ ,  $-\text{SO}_{v8}\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{NHN}\text{R}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{ONR}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m8}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{8B}\text{R}^{8C}$ ,  $-\text{OR}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{SO}_2\text{R}^{8A}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{NR}^{8B}\text{OR}^{8D}$ ,  $-\text{OCX}^{8.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^9$ 는 수소, 할로젠,  $-\text{CX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{CHX}^{9.1}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{X}^{9.1}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{SO}_{n9}\text{R}^{9A}$ ,  $-\text{SO}_{v9}\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{NHN}\text{R}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{ONR}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHN}\text{R}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{N}(\text{O})_{m9}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{9B}\text{R}^{9C}$ ,  $-\text{OR}^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{SO}_2\text{R}^{9A}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{R}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{NR}^{9B}\text{OR}^{9D}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^9$ , 또는  $\text{R}^8$ , 및  $\text{R}^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $\text{R}^{1A}$ ,  $\text{R}^{1B}$ ,  $\text{R}^{1C}$ ,  $\text{R}^{1D}$ ,  $\text{R}^{2A}$ ,  $\text{R}^{2B}$ ,  $\text{R}^{2C}$ ,  $\text{R}^{2D}$ ,  $\text{R}^{3A}$ ,  $\text{R}^{3B}$ ,  $\text{R}^{3C}$ ,  $\text{R}^{3D}$ ,  $\text{R}^{4A}$ ,  $\text{R}^{4B}$ ,  $\text{R}^{4C}$ ,  $\text{R}^{4D}$ ,  $\text{R}^{5A}$ ,  $\text{R}^{5B}$ ,  $\text{R}^{5C}$ ,  $\text{R}^{5D}$ ,  $\text{R}^{6A}$ ,  $\text{R}^{6B}$ ,  $\text{R}^{6C}$ ,  $\text{R}^{6D}$ ,  $\text{R}^{7A}$ ,  $\text{R}^{7B}$ ,  $\text{R}^{7C}$ ,  $\text{R}^{7D}$ ,  $\text{R}^{8A}$ ,  $\text{R}^{8B}$ ,  $\text{R}^{8C}$ ,  $\text{R}^{8D}$ ,  $\text{R}^{9A}$ ,  $\text{R}^{9B}$ ,  $\text{R}^{9C}$  및  $\text{R}^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $\text{R}^{1B}$ ,  $\text{R}^{1C}$ ,  $\text{R}^{2B}$ ,  $\text{R}^{2C}$ ,  $\text{R}^{3B}$ ,  $\text{R}^{3C}$ ,  $\text{R}^{4B}$ ,  $\text{R}^{4C}$ ,  $\text{R}^{5B}$ ,  $\text{R}^{5C}$ ,  $\text{R}^{6B}$ ,  $\text{R}^{6C}$ ,  $\text{R}^{7B}$ ,  $\text{R}^{8B}$ ,  $\text{R}^{9B}$  및  $\text{R}^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $\text{X}^{1.1}$ ,  $\text{X}^{2.1}$ ,  $\text{X}^{6.1}$ ,  $\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{X}^{8.1}$  및  $\text{X}^{9.1}$ 은 독립적으로  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  또는  $-\text{F}$ 이되; 단,  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $\text{X}^{2.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $\text{R}^6$ 은  $-\text{NO}_2$ 가 아니고;  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{n2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $n2$ 가 1이고;  $\text{X}^{2.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $\text{R}^9$ 는  $-\text{NO}_2$ 가 아니다.

[0489] 실시양태 54. 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)를 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, CFTR을 활성화시키는 방법:



[0490]

[0491]

상기 식에서,

[0492]

X는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8, 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHN<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -ONR<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>1B 1C</sup>R<sup>1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHN<sup>3B 3C</sup>R<sup>3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHN<sup>4B 4C</sup>R<sup>4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고; R<sup>5</sup>는 수소, -C(O)R<sup>5D</sup>, -C(O)NHN<sup>5B 5C</sup>R<sup>5C</sup>, -C(O)OR<sup>5D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5A</sup>, C(O)NR<sup>5B 5C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; R<sup>6</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>6.1</sup>, -CN, -SO<sub>n6</sub>R<sup>6A</sup>, -SO<sub>v6</sub>NR<sup>6B 6C</sup>, -NHN<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -ONR<sup>6B 6C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>6B 6C</sup>R<sup>6C</sup>, -NHC(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -N(O)<sub>m6</sub>, -NR<sup>6B 6C</sup>, -C(O)R<sup>6D</sup>, -C(O)OR<sup>6D</sup>, -C(O)NR<sup>6B 6C</sup>, -OR<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6A</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)R<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>C(O)OR<sup>6D</sup>, -NR<sup>6B</sup>OR<sup>6D</sup>, -OCX<sup>6.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>6.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>7</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>7.1</sup>, -CN, -SO<sub>n7</sub>R<sup>7A</sup>, -SO<sub>v7</sub>NR<sup>7B 7C</sup>, -NHN<sup>7B 7C</sup>R<sup>7C</sup>, -ONR<sup>7B 7C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>7B 7C</sup>R<sup>7C</sup>, -NHC(O)NR<sup>7B 7C</sup>, -N(O)<sub>m7</sub>, -NR<sup>7B 7C</sup>, -C(O)R<sup>7D</sup>, -C(O)OR<sup>7D</sup>, -C(O)NR<sup>7B 7C</sup>, -OR<sup>7A</sup>, -NR<sup>7B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7A</sup>, -NR<sup>7A</sup>C(O)R<sup>7C</sup>, -NR<sup>7B</sup>C(O)OR<sup>7D</sup>, -NR<sup>7B</sup>OR<sup>7D</sup>, -OCX<sup>7.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>7.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>8</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>8.1</sup>, -CN, -SO<sub>n8</sub>R<sup>8A</sup>, -SO<sub>v8</sub>NR<sup>8B 8C</sup>, -NHN<sup>8B 8C</sup>R<sup>8C</sup>, -ONR<sup>8B 8C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>8B 8C</sup>R<sup>8C</sup>, -NHC(O)NR<sup>8B 8C</sup>, -N(O)<sub>m8</sub>, -NR<sup>8B 8C</sup>,

[0493]

-C(O)R<sup>8D</sup>, -C(O)OR<sup>8D</sup>, -C(O)NR<sup>8B 8C</sup>, -OR<sup>8A</sup>, -NR<sup>8B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8A</sup>, -NR<sup>8B</sup>C(O)R<sup>8D</sup>, -NR<sup>8B</sup>C(O)OR<sup>8D</sup>, -NR<sup>8B</sup>OR<sup>8D</sup>, -OCX<sup>8.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>8.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>9</sup>는 수소, 할로젠, -CX<sup>9.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>9.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>9.1</sup>, -CN, -SO<sub>n9</sub>R<sup>9A</sup>, -SO<sub>v9</sub>NR<sup>9B 9C</sup>, -NHN<sup>9B 9C</sup>R<sup>9C</sup>, -ONR<sup>9B 9C</sup>, -NHC(O)NHN<sup>9B 9C</sup>R<sup>9C</sup>,

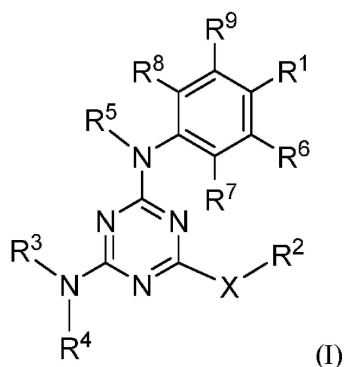
$$-\text{NHC(O)NR}^{\text{9B}}\text{R}^{\text{9C}}, -\text{N(O)}_{\text{m9}}, -\text{NR}^{\text{9B}}\text{R}^{\text{9C}}, -\text{C(O)}\text{R}^{\text{9D}}, -\text{C(O)}\text{OR}^{\text{9D}}, -\text{C(O)}\text{NR}^{\text{9B}}\text{R}^{\text{9C}}, -\text{OR}^{\text{9A}}, -\text{NR}^{\text{9B}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{9A}}, -\text{NR}^{\text{9B}}\text{C(O)}\text{R}^{\text{9D}},$$

[0494]

$-\text{NR}^{9\text{B}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{NR}^{9\text{B}}\text{OR}^{9\text{D}}$ ,  $-\text{OCX}^{9.1}_3$ ,  $-\text{OCHX}^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^9$ , 또는  $\text{R}^8$ , 및  $\text{R}^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $\text{R}^{1\text{A}}$ ,  $\text{R}^{1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $\text{R}^{1\text{D}}$ ,  $\text{R}^{2\text{A}}$ ,  $\text{R}^{2\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{C}}$ ,  $\text{R}^{2\text{D}}$ ,  $\text{R}^{3\text{A}}$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$ ,  $\text{R}^{3\text{C}}$ ,  $\text{R}^{3\text{D}}$ ,  $\text{R}^{4\text{A}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{C}}$ ,  $\text{R}^{4\text{D}}$ ,  $\text{R}^{5\text{A}}$ ,  $\text{R}^{5\text{B}}$ ,  $\text{R}^{5\text{C}}$ ,  $\text{R}^{5\text{D}}$ ,  $\text{R}^{6\text{A}}$ ,  $\text{R}^{6\text{B}}$ ,  $\text{R}^{6\text{C}}$ ,  $\text{R}^{6\text{D}}$ ,  $\text{R}^{7\text{A}}$ ,  $\text{R}^{7\text{B}}$ ,  $\text{R}^{7\text{C}}$ ,  $\text{R}^{7\text{D}}$ ,  $\text{R}^{8\text{A}}$ ,  $\text{R}^{8\text{B}}$ ,  $\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $\text{R}^{8\text{D}}$ ,  $\text{R}^{9\text{A}}$ ,  $\text{R}^{9\text{B}}$ ,  $\text{R}^{9\text{C}}$  및  $\text{R}^{9\text{D}}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CI}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SO}_4\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{ONH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{NHOH}$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCCl}_3$ ,  $-\text{OCBr}_3$ ,  $-\text{OCI}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCHCl}_2$ ,  $-\text{OCHBr}_2$ ,  $-\text{OCHI}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $\text{R}^{1\text{B}}$ ,  $\text{R}^{1\text{C}}$ ,  $\text{R}^{2\text{B}}$ ,  $\text{R}^{2\text{C}}$ ,  $\text{R}^{3\text{B}}$ ,  $\text{R}^{3\text{C}}$ ,  $\text{R}^{4\text{B}}$ ,  $\text{R}^{4\text{C}}$ ,  $\text{R}^{5\text{B}}$ ,  $\text{R}^{5\text{C}}$ ,  $\text{R}^{6\text{B}}$ ,  $\text{R}^{6\text{C}}$ ,  $\text{R}^{7\text{B}}$ ,  $\text{R}^{7\text{C}}$ ,  $\text{R}^{8\text{B}}$ ,  $\text{R}^{8\text{C}}$ ,  $\text{R}^{9\text{B}}$  및  $\text{R}^{9\text{C}}$  치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $\text{X}^{1.1}$ ,  $\text{X}^{2.1}$ ,  $\text{X}^{6.1}$ ,  $\text{X}^{7.1}$ ,  $\text{X}^{8.1}$  및  $\text{X}^{9.1}$ 은 독립적으로  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$  또는  $-\text{F}$ 이되; 단,  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{\text{n}2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $\text{n}2$ 가 1이고;  $\text{X}^{2.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $\text{R}^6$ 은  $-\text{NO}_2$ 가 아니고;  $\text{X}$ 가  $-\text{O}-$ 이고;  $\text{R}^2$ 가  $-(\text{CH}_2)_{\text{n}2}\text{CX}^{2.1}_3$ 이고;  $\text{n}2$ 가 1이고;  $\text{X}^{2.1}$ 이 불소이고;  $\text{R}^3$ 이 수소이고;  $\text{R}^4$ 가 치환된 또는 비치환된  $\text{C}_1\text{-C}_3$  알킬일 때,  $\text{R}^9$ 는  $-\text{NO}_2$ 가 아니다.

[0495]

실시양태 55. 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙 정체성 간 질환을 치료하는 방법:



[0496]

[0497]

상기 식에서,

[0498]

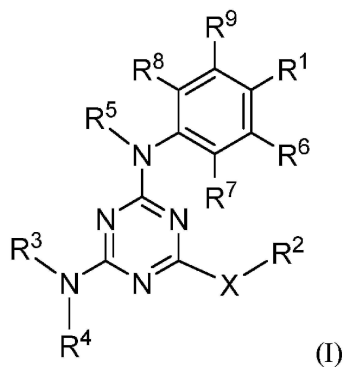
X는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8, 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>n1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B 1C</sup>, -NHNr<sup>1B 1C</sup>, -ONR<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NHNr<sup>1B 1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고;  $R^3$ 은 수소,  $-C(O)R^{3D}$ ,  $-C(O)NHR^{3B, 3C}$ ,  $-C(O)OR^{3D}$ ,  $-SO_2R^{3A}$ ,  $C(O)NR^{3B, 3C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^4$ 는 수소,  $-C(O)R^{4D}$ ,  $-C(O)NHR^{4B, 4C}$ ,  $-C(O)OR^{4D}$ ,  $-SO_2R^{4A}$ ,  $C(O)NR^{4B, 4C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{5D}$ ,  $-C(O)NHR^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{6A}$ ,  $-SO_vR^{6B, 6C}$ ,  $-NHR^{6B, 6C}$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{7A}$ ,  $-SO_vR^{7B, 7C}$ ,  $-NHR^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{8A}$ ,  $-SO_vR^{8B, 8C}$ ,  $-NHR^{8B, 8C}$ ,  $-ONR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NHR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-NR^{8B, 8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nR^{9A}$ ,  $-SO_vR^{9B, 9C}$ ,  $-NHR^{9B, 9C}$ ,  $-ONR^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NHR^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B, 9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,

-ONH<sub>2</sub>, -NHC(O)NHNH<sub>2</sub>, -NHC(O)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>H, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCF<sub>3</sub>, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCl<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCHCl<sub>2</sub>, -OCHBr<sub>2</sub>, -OCHI<sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된 R<sup>1B</sup>, R<sup>1C</sup>, R<sup>2B</sup>, R<sup>2C</sup>, R<sup>3B</sup>, R<sup>3C</sup>, R<sup>4B</sup>, R<sup>4C</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>5C</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6C</sup>, R<sup>7B</sup>, R<sup>7C</sup>, R<sup>8B</sup>, R<sup>8C</sup>, R<sup>9B</sup> 및 R<sup>9C</sup> 치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고; X<sup>1.1</sup>, X<sup>2.1</sup>, X<sup>6.1</sup>, X<sup>7.1</sup>, X<sup>8.1</sup> 및 X<sup>9.1</sup>은 독립적으로 -Cl, -Br, -I 또는 -F이되; 단, X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>이고; n2가 1이고; X<sup>2.1</sup>이 불소이고; R<sup>3</sup>이 수소이고; R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub>일 때, R<sup>6</sup>은 -NO<sub>2</sub>가 아니고; X가 -O-이고; R<sup>2</sup>가 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>이고; n2가 1이고; X<sup>2.1</sup>이 불소이고; R<sup>3</sup>이 수소이고; R<sup>4</sup>가 -CH<sub>3</sub>일 때, R<sup>9</sup>은 -NO<sub>2</sub>가 아니다.

[0499]

실시양태 56. 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법:



[0500]

상기 식에서,

[0501]

[0502]

X는 -O-, -NH- 또는 -S-이고; n1, n2, n6, n7, n8, 및 n9는 독립적으로 정수 0 내지 4이고; m1, m6, m7, m8, m9, v1, v6, v7, v8, 및 v9는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 수소, 할로젠, -CX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -CHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>X<sup>1.1</sup>, -CN, -SO<sub>m1</sub>R<sup>1A</sup>, -SO<sub>v1</sub>NR<sup>1B, 1C</sup>, -NHNH<sup>1B, 1C</sup>, -ONR<sup>1B, 1C</sup>, -NHC(O)NHNH<sup>1B, 1C</sup>, -NHC(O)NR<sup>1B, 1C</sup>, -N(O)<sub>m1</sub>, -NR<sup>1B, 1C</sup>, -C(O)R<sup>1D</sup>, -C(O)OR<sup>1D</sup>, -C(O)NR<sup>1B, 1C</sup>, -OR<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1A</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)R<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>C(O)OR<sup>1D</sup>, -NR<sup>1B</sup>OR<sup>1D</sup>, -OCX<sup>1.1</sup><sub>3</sub>, -OCHX<sup>1.1</sup><sub>2</sub>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>2</sup>는 수소, -CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, CHX<sup>2.1</sup><sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n2</sub>CX<sup>2.1</sup><sub>3</sub>, -OR<sup>2A</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴 또는 할로알킬이고; R<sup>3</sup>은 수소, -C(O)R<sup>3D</sup>, -C(O)NHNH<sup>3B, 3C</sup>, -C(O)OR<sup>3D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>3A</sup>, C(O)NR<sup>3B, 3C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; R<sup>4</sup>는 수소, -C(O)R<sup>4D</sup>, -C(O)NHNH<sup>4B, 4C</sup>, -C(O)OR<sup>4D</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4A</sup>, C(O)NR<sup>4B, 4C</sup>, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고, 여기서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된

또는 비치환된 헤테로아릴을 형성하고;  $R^5$ 는 수소,  $-C(O)R^{5D}$ ,  $-C(O)NHR^{5B, 5C}$ ,  $-C(O)OR^{5D}$ ,  $-SO_2R^{5A}$ ,  $C(O)NR^{5B, 5C}$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고, 여기서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $R^6$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{6.1}_3$ ,  $-CHX^{6.1}_2$ ,  $-CH_2X^{6.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n6}R^{6A}$ ,  $-SO_{v6}NR^{6B, 6C}$ ,  $-NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-ONR^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{6B, 6C}$ ,  $-NHC(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-N(O)_{m6}$ ,  $-NR^{6B, 6C}$ ,  $-C(O)R^{6D}$ ,  $-C(O)OR^{6D}$ ,  $-C(O)NR^{6B, 6C}$ ,  $-OR^{6A}$ ,  $-NR^{6B}SO_2R^{6A}$ ,  $-NR^{6B}C(O)R^{6D}$ ,  $-NR^{6B}C(O)OR^{6D}$ ,  $-NR^{6B}OR^{6D}$ ,  $-OCX^{6.1}_3$ ,  $-OCHX^{6.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^7$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{7.1}_3$ ,  $-CHX^{7.1}_2$ ,  $-CH_2X^{7.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n7}R^{7A}$ ,  $-SO_{v7}NR^{7B, 7C}$ ,  $-NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-ONR^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{7B, 7C}$ ,  $-NHC(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-N(O)_{m7}$ ,  $-NR^{7B, 7C}$ ,  $-C(O)R^{7D}$ ,  $-C(O)OR^{7D}$ ,  $-C(O)NR^{7B, 7C}$ ,  $-OR^{7A}$ ,  $-NR^{7B}SO_2R^{7A}$ ,  $-NR^{7A}C(O)R^{7C}$ ,  $-NR^{7B}C(O)OR^{7D}$ ,  $-NR^{7B}OR^{7D}$ ,  $-OCX^{7.1}_3$ ,  $-OCHX^{7.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^8$ 은 수소, 할로젠,  $-CX^{8.1}_3$ ,  $-CHX^{8.1}_2$ ,  $-CH_2X^{8.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n8}R^{8A}$ ,  $-SO_{v8}NR^{8B, 8C}$ ,  $-NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-ONR^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{8B, 8C}$ ,  $-NHC(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-N(O)_{m8}$ ,  $-NR^{8B, 8C}$ ,  $-C(O)R^{8D}$ ,  $-C(O)OR^{8D}$ ,  $-C(O)NR^{8B, 8C}$ ,  $-OR^{8A}$ ,  $-NR^{8B}SO_2R^{8A}$ ,  $-NR^{8B}C(O)R^{8D}$ ,  $-NR^{8B}C(O)OR^{8D}$ ,  $-NR^{8B}OR^{8D}$ ,  $-OCX^{8.1}_3$ ,  $-OCHX^{8.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^9$ 는 수소, 할로젠,  $-CX^{9.1}_3$ ,  $-CHX^{9.1}_2$ ,  $-CH_2X^{9.1}$ ,  $-CN$ ,  $-SO_{n9}R^{9A}$ ,  $-SO_{v9}NR^{9B, 9C}$ ,  $-NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-ONR^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NHN R^{9B, 9C}$ ,  $-NHC(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-N(O)_{m9}$ ,  $-NR^{9B, 9C}$ ,  $-C(O)R^{9D}$ ,  $-C(O)OR^{9D}$ ,  $-C(O)NR^{9B, 9C}$ ,  $-OR^{9A}$ ,  $-NR^{9B}SO_2R^{9A}$ ,  $-NR^{9B}C(O)R^{9D}$ ,  $-NR^{9B}C(O)OR^{9D}$ ,  $-NR^{9B}OR^{9D}$ ,  $-OCX^{9.1}_3$ ,  $-OCHX^{9.1}_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^1$  및  $R^6$ ,  $R^6$  및  $R^7$ ,  $R^1$  및  $R^9$ , 또는  $R^8$ , 및  $R^9$ 는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고;  $R^{1A}$ ,  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{1D}$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{2D}$ ,  $R^{3A}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{3D}$ ,  $R^{4A}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{4C}$ ,  $R^{4D}$ ,  $R^{5A}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{5C}$ ,  $R^{5D}$ ,  $R^{6A}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{6D}$ ,  $R^{7A}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{7D}$ ,  $R^{8A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{8D}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{9C}$  및  $R^{9D}$ 는 독립적으로 수소, 할로젠,  $-CF_3$ ,  $-CCl_3$ ,  $-CBr_3$ ,  $-CI_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CONH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHNH_2$ ,  $-ONH_2$ ,  $-NHC(O)NHNH_2$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NHSO_2H$ ,  $-NHC(O)H$ ,  $-NHC(O)-OH$ ,  $-NHOH$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCCl_3$ ,  $-OCBr_3$ ,  $-OCI_3$ ,  $-OCHF_2$ ,  $-OCHCl_2$ ,  $-OCHBr_2$ ,  $-OCHI_2$ , 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴이고; 동일한 질소 원자에 결합된  $R^{1B}$ ,  $R^{1C}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^{2C}$ ,  $R^{3B}$ ,  $R^{3C}$ ,  $R^{4B}$ ,  $R^{5B}$ ,  $R^{6B}$ ,  $R^{6C}$ ,  $R^{7B}$ ,  $R^{7C}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{8C}$ ,  $R^{9B}$  및  $R^{9C}$  치환기는 임의적으로 연결되어 그들이 부착된 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 형성할 수 있고;  $X^{1.1}$ ,  $X^{2.1}$ ,  $X^{6.1}$ ,  $X^{7.1}$ ,  $X^{8.1}$  및  $X^{9.1}$ 은 독립적으로  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$  또는  $-F$ 이되; 단,  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_nCX^{2.1}_3$ 이고;  $n_2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가  $-CH_3$ 일 때,  $R^6$ 은  $-NO_2$ 가 아니고;  $X$ 가  $-O-$ 이고;  $R^2$ 가  $-(CH_2)_nCX^{2.1}_3$ 이고;  $n_2$ 가 1이고;  $X^{2.1}$ 이 불소이고;  $R^3$ 이 수소이고;  $R^4$ 가  $-CH_3$ 일 때,  $R^9$ 는  $-NO_2$ 가 아니다.

- [0503] 실시양태 57. 실시양태 56에 있어서, 폐 질환 또는 장애가 만성 폐쇄성 폐 질환, 기관지염, 천식, 및 담배 연기 유도성 폐 기능 장애인 것인 방법.
- [0504] 실시양태 58. 변비 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 변비를 치료하는 방법.
- [0505] 실시양태 59. 실시양태 58에 있어서, 대상체에게 항변비제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0506] 실시양태 60. 실시양태 58 또는 59에 있어서, 화합물을 경구적으로 투여하는 것인 방법.
- [0507] 실시양태 61. 실시양태 58, 59 또는 60에 있어서, 변비가 오피오이드 유도성 변비, 만성 특발성 변비, 또는 변비 우세형 과민성 대장 증후군인 것인 방법.
- [0508] 실시양태 62. 안구건조증 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량의 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 안구건조증 장애를 치료하는 방법.
- [0509] 실시양태 63. 실시양태 62에 있어서, 안구건조증 장애가 누선 장애인 것인 방법.
- [0510] 실시양태 64. 실시양태 62 또는 63에 있어서, 대상체에게 항안구건조증제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 것인 방법.
- [0511] 실시양태 65. 눈물분비 증가를 필요로 하는 대상체에게 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 눈물분비를 증가시키는 방법.
- [0512] 실시양태 66. 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)를 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는, CFTR을 활성화시키는 방법.
- [0513] 실시양태 67. 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 담즙정체성 간 질환 치료를 필요로 하는 대상체에서 담즙정체성 간 질환을 치료하는 방법.
- [0514] 실시양태 68. 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 실시양태 1 내지 23 중 임의의 것의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 폐 질환 또는 장애 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [0515] 실시양태 69. 실시양태 68에 있어서, 폐 질환 또는 장애가 만성 폐쇄성 폐 질환, 기관지염, 천식, 및 담배 연기 유도성 폐 기능 장애인 것인 방법.
- [0516] **V. 실시예**
- [0517] **변비**
- [0518] **1. 실시예 1**
- [0519] 120,000개의 약물 유사, 합성 소분자에 대해 세포 기반 고처리량 스크린을 수행하였다. 활성 화합물을 작용 이전에 대해 특징 규명하고, 한 리드 화합물을 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스 모델에서 시험하였다.
- [0520] 여러 부류의 신규 CFTR 활성제를 확인되었고, 그 중 하나인 페닐퀴녹살린 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 세포질 cAMP 상승을 유발하지 않으면서, EC<sub>50</sub> ~200 nM로 CFTR 클로라이드 전도도를 완전히 활성화시켰다. 경구적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 ED<sub>50</sub> ~0.5 mg/kg으로 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스 모델에서 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시켰고, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증 마우스에서는 어떤 효과도 보이지 않았다. 마우스 장에서의 단락 전류, 유체 분비 및 운동 측정값이 장 운동의 직접적인 자극 부재하의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 분비 유발성 작용을 나타내었다. 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027을 경구 투여한 결과, 최소의 생체이용률, 신속한 간 대사 및 <200 nM의 혈중 수준이 나타났고, 만성 투여 후 겉보기 독성은 없었다.
- [0521] CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 대안적 소분자 CFTR-표적화된 활성제는 변비 치료에 효과적일 수 있다.
- [0522] 켐디브 인크.(ChemDiv Inc.)(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재) 및 아시넥스(Asinex)(미국 노스 캐롤라이나주 윈스턴 세이럼 소재)로부터 입수한 120,000개의 약물 유사 합성 화합물로 이루어진 다양한 집합물을 사용하여 고처리량 스크리닝을 수행하였다. 구조 활성 분석을 위해, 1차 스크린에서 확인된 활성 화합물의 상업적으로 이

용가능한 유사체(ChemDiv Inc.) 600개를 시험하였다. 달리 명시되지 않는 한, 다른 화학 물질은 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 구입하였다.

[0523] **CFTR<sub>활성</sub>-J027 합성**

[0524] DMF(30 mL) 중의 *o*-페닐렌디아민(1 g, 9.24 mmol)의 용액에 탄산칼륨(2.5 g, 18.4 mmol) 및 벤질 브로마이드(0.73 mL, 6.2 mmol)를 첨가한 후, 이어서, 주변 온도에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 액체로서 중간체 N<sup>1</sup>-벤질벤젠-1,2-디아민을 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.31 (m, 5H), 6.86-6.69 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br, 3H);

MS: *m/z* 199 (M+H).

이어서, 아세트산(5 mL) 중 중간체(400 mg, 2 mmol) 및 5-니트로이사틴(380 mg, 2 mmol)의 용액을 2 h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 용매를 제거하였다. 메탄올로 잔류물을 용해시키고, 아세트산을 첨가하여 >99% 순도로 황색 분말로서 3-(2-아미노-5-니트로페닐)-1-벤질퀴놀살린-2(1H)-온(CFTR<sub>활성</sub>-J027)을 결정화하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-

*d*6): δ 9.15 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 8.07 (dd, 1H, *J* = 2.7, 9.2 Hz), 7.97 (dd, 1H, *J* = 1.2, 7.9 Hz), 7.82

(brs, 2H), 7.60-7.27 (m, 7H), 6.92 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.59 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,

DMSO-*d*6): δ 155.0, 154.6, 153.3, 136.3, 135.3, 132.8, 132.2, 131.0, 130.0, 129.5, 129.1, 127.7,

127.3, 126.8, 124.1, 116.1, 115.9, 115.4, 45.9; MS: *m/z* 373 (M+H).

[0525] **세포 배양**

[0526] 인간 야생형 CFTR 및 할라이드 감수성 황색 형광성 단백질(YFP: yellow fluorescent protein)-H148Q를 안정적으로 공동 발현하는 피셔 래트 갑상선(FRT) 세포를 앞서 기술된 바와 같이 생성하였다[12]. 10% 우태아 혈청, 2 mM L-글루타민, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 µg/ml 스트렙토마이신으로 보충된 쿤스 변형된 햄스 F12 배지(Coon's-modified Ham's F12 medium) 중 플라스틱 상에서 세포를 배양하였다. 고처리량 스크리닝을 위해, 세포를 웰당 20,000개의 세포인 밀도로 검은색 96 웰 마이크로플레이트(Corning-Costar Corp., 미국 뉴욕주 코닝 소재)에 플레이팅하였다. 플레이팅 후 24-48시간째에 스크리닝을 수행하였다.

[0527] **고처리량 스크리닝**

[0528] 액체 처리 시스템, 및 각각에 이중 시린지 펌프 및 500 ± 10 nm 여기 및 535 ± 15 nm 방출 필터가 장착되어 있는 2개의 플루오스타(FLUOstar) 형광 플레이트 판독기(BMG Labtechnologies, 미국 노스 캐롤라이나주 더럼 소재)가 장착된 벡크만 쿨터(Beckman Coulter) 통합 시스템을 사용하여 스크리닝을 수행하였다(참조문헌 12의 상세한 설명). CFTR 및 YFP 발현 FRT 세포를 플레이팅 후 24-48시간 동안 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 성장시켰다. 검정시, 세포를 포스페이트 완충처리된 염수(PBS: phosphate-buffered saline)로 3회에 걸쳐 세척한 후, (10 µM의) 시험 화합물 및 저농도의 포스콜린(125 nM)을 함유하는 60 µl의 PBS와 함께 10 min 동안 인큐베이션시켰다. 2 s 동안(기준선), 이어서, 137 mM Cl<sup>-</sup>이 I<sup>-</sup>에 의해 대체된 165 µl의 PBS를 빠르게(<1 s) 첨가한 후 12 s 동안 연속하여 형광을 기록함으로써(200 ms/포인트) 플레이트 판독기에서 각 웰을 개별적으로 I<sup>-</sup> 유입량에 대하여 검정하였다. 지수 회귀를 사용하여 측정함으로써 I<sup>-</sup> 유입량의 초기 속도를 산출하였다. 모든 화합물 플레이트는 음성 대조군(DMSO 비히클) 및 양성 대조군(20 µM 포스콜린)을 함유하였다.

[0529] **단락 전류 측정**

[0530] 기술된 바와 같이[12] 다공성 필터 상에서 배양된, 야생형 인간 CFTR을 안정적으로 발현하는 FRT 세포에서 단락 전류를 측정하였다. 기저측 용액은 130 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 글루코스, 및 10 mM Na-HEPES(pH 7.3, 37°C)를 함유하였다. 정단 용액 중 65 mM NaCl을 Na 글루코네이트에 의해 대체하였고, CaCl<sub>2</sub>를 2 mM까지 증가시키고, 기저측 막을 250 µg/ml 암포테리신 B로 투과시켰다. 대칭형 크랩스-비카보네이트 완충제를 사용하여 37°C에서 새로 수확된 성체 마우스 결장에서 단락 전류를 측정하였다.

[0531] **cAMP 검정법**

- [0532] 글로센서(GloSensor) 발광 검정법(Promega Corp., 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 세포내 cAMP 활성을 측정하였다. FRT 널 세포를 p글로센서(pGloSensor) cAMP 플라스미드로 안정적으로 형질감염시키고, 백색 96 웰 마이크로플레이트 상에 플레이팅하고, 전면생장까지 성장시켰다. 세포를 PBS로 3회에 걸쳐 세척하고, 100 nM 포스콜린 부재 및 존재하에 10 min 동안 5  $\mu$ M CFTR<sub>활성</sub>-J027과 함께 인큐베이션시켰다. 제조사의 설명서에 따라 cAMP를 검정하였다.
- [0533] **약동학적 성질**
- [0534] 모든 동물 실험은 UCSF 동물 실험 윤리 위원회(UCSF Institutional Animal Care and Use Committee)의 승인을 받았다. 암컷 CD1 마우스를 복강내로(ip) 또는 경구적으로 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027(5% DMSO 및 10% 콜리포르(Kolliphor) HS 15를 함유하는 염수)로 처리하였다. 안와 천자에 의한 처리 후 15, 30, 60, 150, 240 및 360 min에 혈액을 수집하고, 5000 rpm으로 15 min 동안 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장 샘플(60  $\mu$ l)을 300  $\mu$ l 아세토니트릴과 혼합하고, 13000 rpm으로 20 min 동안 원심분리하고, LC/MS를 위해 90  $\mu$ l의 상청액을 사용하였다. 용매 시스템은 16 min에 걸쳐 (0.2 ml/min 유속) 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 구성되었다. 전기분무(+) 이온화, 100 내지 1500 Da 범위의 질량, 콘 전압 40 V를 사용하여 질량 분석계(Waters 2695 및 Micromass ZQ) 상에서 질량 스펙트럼을 획득하였다. 공지된 양의 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 첨가된 비처리 마우스로부터의 혈장에서 보정 표준을 작성하였다.
- [0535] **시험관내 대사적 안정성**
- [0536] 기술된 바와 같이[13], 1 mM NADPH를 함유하는 인산칼륨 완충제(100 mM) 중에서 마우스 간 마이크로솜(1 mg 당 백질/ml; Sigma-Aldrich)과 함께 CFTR<sub>활성</sub>-J027(5  $\mu$ M)을 37°C에서 명시된 시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 혼합물을 얼음 상에서 냉각시키고, 0.5 ml의 빙냉 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 샘플을 3000 rpm으로 15 min 동안 원심분리하고, 상청액을 증발 건조시키고, LC/MS를 위해 잔류물을 100  $\mu$ l 이동상(아세토니트릴:물, 3:1) 중에 용해시키고, 상기 기술된 바와 같이 검정하였다.
- [0537] **변비를 앓는 무린 모델**
- [0538] 암컷 CD1 마우스(8-10주령)에 로페라미드(0.3 mg/kg, ip, Sigma-Aldrich)를 투여하여 변비를 일으켰다. 다양한 양의 CFTR<sub>활성</sub>-J027(0.1, 0.3, 1, 3 및 10 mg/kg)을 로페라미드와 동시에(ip 투여), 또는 로페라미드 투여 1 h 전(경구 투여)에 투여하였다. 대조군 마우스는 오직 비히클로만 처리하였다. 일부 마우스는 루비프로스톤(0.5 mg/kg, Sigma-Aldrich) 또는 리나클로타이드(0.5 mg/kg, Toronto Research Chemicals Inc., 캐나다 온타리오주 토론토 소재)로 경구적으로 처리하였다. 로페라미드 주사 후, 먹이와 물을 임의대로 제공하면서, 마우스를 개별적으로 대사 케이지에 배치시켰다. 대변 샘플을 3 h 동안 수집하고, 전체 대변 중량 및 분변 펠렛의 개수를 정량화하였다. 대변 수분 함량을 측정하기 위해, 대변 샘플을 80°C에서 24 h 동안 건조시키고, [습중량-건중량]/습중량으로서 수분 함량을 계산하였다. 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증(CF) 마우스( $\Delta$ F508 동형접합성)에서 유사한 연구를 수행하였다. 일부 연구는 화학적으로 유사하되, 비활성인, CFTR<sub>활성</sub>-J027의 유사체, 3-(2-아미노-5-니트로페닐)-1-(메틸)-2(1H)-퀴녹살리논을 사용하여 수행하였다.
- [0539] **생체내 장 통과 및 생체의 장 수축성**
- [0540] 경구적으로 투여된 마커(200  $\mu$ l, 5% 에반스 블루, 5% 아라비아 검)를 사용하고, 대변 중 그의 출현 시간을 측정함으로써 전체 장 통과 시간을 측정하였다. 0 시점에 마우스에 로페라미드 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027(10 mg/kg) 또는 비히클을 복강내로 투여하였다. 생체의 수축성 측정을 위해, 아베르틴을 과량 투약하여(200 mg/kg, 2,2,2-트리브로메탄올, Sigma-Aldrich) 마우스를 안락사시키고, ~2 cm 길이의 회장 및 결장 절편을 단리시키고, 크랩스-헨셀레이트 완충제로 세척하였다. 장 절편 단부를 묶어 힘 변환기(Biopac Systems, 미국 캘리포니아주 골레타 소재)에 연결하고, 조직을 37°C에서 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>가 통기되는, 크랩스-헨셀레이트 완충제를 함유하는 기관 챔버(Biopac Systems)로 옮겨 놓았다. 회장 및 결장을 60 min 동안 안정화시켰고, 여기서, 휴식기 장력은 각각 0.5 및 0.2 g이었으며, 용액을 매 15 min마다 교체하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027이 기준선 및 로페라미드 억제된 등척성 장 수축에 미치는 효과를 기록하였다.
- [0541] **생체내 장 분비 및 흡수**
- [0542] 실험 전 24 h 동안 마우스(야생형 또는 CF)가 고형 먹이가 아닌 5% 텍스트로스 물에 접근할 수 있게 하였다. 이

소플루란으로 마우스를 마취시키고, 수술 동안 가열 패드를 이용하여 체온을 36-38℃로 유지시켰다. 복부를 작게 절개하여 소장을 노출시키고, 폐쇄형 중간 공장 루프(길이 2-3 cm)를 봉합에 의해 단리시켰다. 루프에 100  $\mu$ l 비히클 단독, 또는 비히클 중의 100  $\mu$ g CFTR<sub>활성</sub>-J027을 주사하였다. 복부 절개부를 봉합사로 봉합하고, 마우스를 마취에서 회복시켰다. 90 min째에 장 루프를 제거하고, 루프 길이 및 중량을 측정하여 유체 분비를 정량화하였다. CF 마우스에서 (분비를 막는) 장 흡수를 상기 기술된 바와 같이 측정하되, 예외적으로, 루프는 0 또는 30 min째에 제거하였다. 흡수는 1-(0 min째의 루프 중량 - 30 min째의 루프 중량)/0 min째의 루프 중량으로서 계산하였다.

[0543] **만성 투여 및 독성 연구**

[0544] 마우스에 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 비히클을 7일 동안 1일 1회에 걸쳐 경구적으로 투여하였다. 최종 투약 후 1시간째에 마우스를 로페라미드(0.3 mg/kg, ip)로 처리하고, 3 h 동안 대변을 수집하였다. 최종 CFTR<sub>활성</sub>-J027 투약 후 4 h째에 상기 마우스에서 폐 습중량/건중량 비, 전체 혈구 계수(HEMAVET 950FS, Drew Scientific Inc., 미국 플로리다주 소재) 및 혈청 화학(Idexx Laboratories Inc., 미국 캘리포니아주 새크라멘토 소재)을 측정함으로써 생체내 독성을 사정하였다. 8 및 24 h 동안 25  $\mu$ M CFTR<sub>활성</sub>-J027과 함께 인큐베이션된 FRT 세포에서 시험관내 세포독성을 측정하였다. 알라마르 블루 검정법에 의해 제조사의 설명서(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼즈배드 소재)에 따라 세포독성을 측정하였다.

[0545] **통계학적 분석**

[0546] 2개 군을 이용하여 수행된 실험은 스튜던츠 t 검정을 이용하여 분석하였고, 군이 3개 이상 존재할 때에는 일원 분산 분석 및 사후 뉴먼-쿨스(Newman-Keuls) 다중 비교 검정을 이용하여 분석하였다. P<0.05인 것을 통계학상 유의적인 것으로 간주하였다.

[0547] **2. 실시예 2**

[0548] **소분자 CFTR 활성제의 확인 및 시험관내 특징 규명**

[0549] 본 목표는 장에서 분비 유발성 활성을 가지는, 강력한 효능의 CFTR 표적화된 활성제의 변비를 앓는 마우스 모델에서의 약효를 시험하기 위해 상기 활성제를 확인하고자 하는 것이었다. 도 1a에는 프로젝트 전략법이 요약되어 있다. 본원에서 평가된 화합물은 사전 CFTR 활성제/증강제 스크린에서 [14] 및 이전에 시험되지 않은 합성 소분자의 새로운 스크린으로부터 확인된 소분자를 포함하였다. 상업적으로 이용가능한 화학적 유사체와 함께, 상기 스크린으로부터 판명된 활성이 가장 큰 화합물이 초기 작용 기전 연구(cAMP 상승 검정법), 시험관내 독성, 마우스 장에서의 분비 유발성 작용, 및 변비를 앓는 마우스 모델에서의 약효에 기초하여 우선 순위화되었다. 도 1b는 인간 야생형 CFTR 및 YFP 형광성 할라이드 센서를 안정적으로 발현하는 FRT 세포에서 세포외 아이오다이드 첨가 후의 초기 아이오다이드 유입 속도를 측정한, 세포 기반 플레이트 판독기 스크리닝 방법을 보여주는 것이다. CFTR 활성제는 형광 소광 곡선의 초기 기울기를 증가시킨다.

[0550] 도 1c는 스크린으로부터 확인된 6개 부류의 CFTR 후보 활성제의 화학 구조를 보여주는 것이다. 상기 열거된 기준에 기초하여, 본 발명자들은 CFTR<sub>활성</sub>-J027, 약물 유사 특성이 있는 3-페닐-퀴녹살리논에 관한 추가 연구에 주력하였다. 2 단계로 CFTR<sub>활성</sub>-J027을 순수한 결정질 형태로 합성하였다(도 1d).

[0551] CFTR 발현 FRT 세포에서의 단락 전류 측정 결과, cAMP 작동약 포스폴린은 전류를 추가로 증가시키지 못하였는 바, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 CFTR을 완전히 활성화시킨 것으로 나타났으며(도 2a), 여기서, EC<sub>50</sub>은 ~200 nM이었다(도 2b). 흥미롭게도, 밤새도록 진행된 교정제와의 인큐베이션 후  $\Delta$ F508-CFTR을 발현하는 FRT 세포에서의 연구와 같이, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 단지  $\Delta$ F508-CFTR의 약한 증강제일 뿐이었다(도 2c). 새로 단리된 마우스 결장에서의 Cl<sup>-</sup> 분비는 농도 의존적인 단락 전류 증가를 보였고, 여기서, EC<sub>50</sub>은 ~300 nM이었다(도 2d). 높은 CFTR<sub>활성</sub>-J027에서의 전류 증가는 포스폴린에 의해 추가로 증가되었으며, 이는 정단 막 Cl<sup>-</sup> 분비에 대한 구동력을 증가시키는 기저측 막 cAMP 감수성 K<sup>+</sup> 채널의 활성화의 결과일 수 있다. 전류 증가는 CFTR 선택성 억제제에 의해 완전히 억제되었다. 도 2e는 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 단독으로 첨가되었을 때, 세포 cAMP를 상승시키지 않고, 포스폴린과 함께 첨가되었을 때, cAMP를 추가로 증가시키지 않는 것을 보여주는 것이며, 이는 CFTR 활성화는 cAMP 상승을 통한 간접적인 작용보다는 직접적인 상호작용 기전을 포함한다는 것을 제안하는 것이다.

[0552] 변비를 앓는 마우스 모델에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 대변 배출을 정상화시킨다.

[0553] 잘 확립된 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027을 연구하였으며, 여기서, 복강내 로페라미드 투여 후 3 h 동안에 걸쳐 대변 중량, 펠릿 개수 및 수분 함량을 측정하였다(도 3a). 10 mg/kg의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 복강내 투여가 각각의 대변 파라미터를 정상화시켰다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 대조군(로페라미드 비치리) 마우스에서는 대변 배출 또는 수분 함량에 어떤 영향도 미치지 않았다. 중요하게는, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증 마우스에서는 어떤 효과도 보이지 않았고(도 3b), 야생형 마우스에서 비활성인, CFTR<sub>활성</sub>-J027의 화학적 유사체도 효과적이지 않았다(도 3c). 본 결과는 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 CFTR 선택적 작용을 뒷받침한다. 마우스에서의 용량 반응 연구에서 로페라미드 모델에서의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 ip 투여에 의한 ED<sub>50</sub>은 2 mg/kg인 것으로 나타났다(도 3d).

[0554] 로페라미드 투여 1 h 전의 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027의 경구적 투여 또한 로페라미드로 처리된 마우스에서 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시키는 데 효과적이었고, 대조군 마우스에서는 어떤 효과도 없었다(도 4a). 경구 투여의 경우, ED<sub>50</sub>은 0.5 mg/kg이었고, ip 투여 경우의 것보다 실질적으로 더 낮았다(도 4b). 평행 연구에서, 승인 받은 약물인 루비프로스톤 또는 리나클로타이드를 변비 치료를 위해 인간에게 제공될 때보다 250-500배 더 큰 용량(mg/kg)으로 경구 투여하였을 때, 대변 배출을 정상화시키는 데 있어서는 덜 효과적이었고, 이는 각각 CFTR<sub>활성</sub>-J027 최대 반응의 50% 및 35%로 나타났다(도 4c).

[0555] 장 통과, 운동 및 유체 수송에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용

[0556] 장 통과 및 운동에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용을 생체내에서 및 단리된 장 스트립에서 각각 측정하였다. ip 로페라미드 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027 투여 시점에 볼루스 경구적 위관영양 이후 대변에서의 마커의 출현으로 측정되는 바와 같은 전체 장 통과 시간은 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 의해 정상화되었다(도 5a, 좌측 패널). 낭포성 섬유증 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 전체 장 통과 시간에 어떤 영향도 미치지 않았다(우측 패널). 장 수축의 시험관내 측정 결과, 단독으로, 또는 10  $\mu$ M 로페라미드의 존재하에서 첨가된 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 단리된 마우스 회장 및 결장 스트립에서 어떤 효과도 없었다(도 5b). 따라서, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 장 평활근에 대하여 어떤 직접적인 영향도 미치지 않으면서, 장벽의 분비 유도성 신축에 의해 운동을 자극시킴으로써 생체내에서 장 통과를 증가시킬 수 있다.

[0557] CFTR<sub>활성</sub>-J027이 장액 분비 및 흡수에 미치는 효과를 직접적으로 연구하기 위해, 생체내 폐쇄형 장 루프 모델을 사용하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027을 폐쇄형 중간 공장 루프 내로 주사하고, 90 min째에 장액 축적을 측정하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 루프 중량/길이 비를 140% 증가시켰는데, 이는 야생형 마우스에서 장 관강 내로 장액이 분비되었다는 것을 나타내는 것이고(도 5c, 상단 패널), 그러나, 낭포성 섬유증 마우스에서는 어떤 효과도 보이지 않았는데(하단 패널), 이는 CFTR 선택성 작용 기전임을 뒷받침한다. 폐쇄형 루프 모델 또한 사용하여 장액 흡수에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용을 연구하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027 부재 또는 존재하에서 장액을 낭포성 섬유증 마우스의 폐쇄형 중간 공장 루프 내로 주사하였고(교란 장액 분비를 막기 위하여), 30 min째에 장액 흡수를 측정하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 장액 흡수에는 어떤 영향도 미치지 않았다(도 5d).

[0558] 마우스에서의 CFTR<sub>활성</sub>-J027 약리학적 성질 및 독성

[0559] NADPH의 존재하에서 마우스 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션시킴으로써 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 시험관내 대사적 안정성을 측정하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 제거 반감기 ~21 min으로 신속하게 물질대사화되었고, 여기서, 60 min째 원래 화합물 중 단지 7%만이 그대로 유지되었다(도 6a).

[0560] 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027의 볼루스 복강내 또는 경구 투여 후 마우스에서 약동학적 성질을 측정하였다. ip 투여 후, 혈청 CFTR<sub>활성</sub>-J027 농도는 감소하였고, 여기서, 제거 반감기는 ~16 min이었고, 150 min째에는 검출이 불가능하였다(도 6b). 경구 투여 후, 혈청 CFTR<sub>활성</sub>-J027 농도는 30 min째 180 nM에 도달하였고, 다른 시점에서는 검출이 불가능하였다(도 6b).

[0561] 세포 배양물 및 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 관한 예비 독물학적 연구를 수행하였다. 알라마르 블루 검정법에 의해 측정된 바, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 그의 용해 한도에 가까운 20  $\mu$ M 농도에서 세포독성을 보이지 않았다(도 6c). 7일 처리된 마우스에서, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 주요 혈청 화학 및 혈액 파라미터에 영향을 미치지 않았고(표 1), 이는 체중도 변화시키지 않았거나, 기도/폐 유체 축적도 일으키지 않았다(도 6d).

[0562] 마지막으로, 만성적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 효능을 유지하였는지 여부를 측정하기 위해, 마우스를 7일 동안 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 비히클로 경구적으로 처리하고, 로페라미드를 최종 투약 후 1 h째에 제공하였다. 도 6e는 만성적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 로페라미드 이후 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시키는 데 있어서 효과적인 상태 그대로 유지되었다는 것을 보여주는 것이다.

### 표 1

7일 동안 1일 1회에 걸쳐 경구적으로 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 비히클로 처리된 마우스의 전체 혈구 계수 및 혈청 화학적 성질 (평균  $\pm$  S.E., 군당 마우스 마리). 스튜던츠 t 검정.

|                        | 비히클            | CFTR <sub>활성</sub> -J027 | P 값   |
|------------------------|----------------|--------------------------|-------|
| 헤모글로빈 (g/dL)           | 13.3 $\pm$ 0.2 | 12.8 $\pm$ 0.3           | >0.05 |
| 백혈구 ( $10^3/\mu$ L)    | 1.9 $\pm$ 0.3  | 1.9 $\pm$ 0.5            | >0.05 |
| 트롬보사이트 ( $10^3/\mu$ L) | 790 $\pm$ 109  | 900 $\pm$ 48             | >0.05 |
| 전체 단백질 (g/dL)          | 4.7 $\pm$ 0.2  | 5.2 $\pm$ 0.1            | >0.05 |
| 알부민 (g/dL)             | 2.6 $\pm$ 0.1  | 2.9 $\pm$ 0.03           | >0.05 |
| 글로불린 (g/dL)            | 2.1 $\pm$ 0.1  | 2.2 $\pm$ 0.1            | >0.05 |
| ALT (U/L)              | 52 $\pm$ 16    | 44 $\pm$ 6               | >0.05 |
| AST (U/L)              | 131 $\pm$ 17   | 105 $\pm$ 11             | >0.05 |
| ALP (U/L)              | 47 $\pm$ 8.5   | 53 $\pm$ 2.5             | >0.05 |
| 전체 빌리루빈 (mg/dL)        | 0.1 $\pm$ 0    | 0.1 $\pm$ 0              | >0.05 |
| 글루코스 (mg/dL)           | 156 $\pm$ 22   | 164 $\pm$ 6              | >0.05 |
| 콜레스테롤 (mg/dL)          | 121 $\pm$ 14   | 121 $\pm$ 6              | >0.05 |
| CK (U/L)               | 344 $\pm$ 85   | 312 $\pm$ 62             | >0.05 |
| 나트륨 (mmol/L)           | 149 $\pm$ 2.3  | 151 $\pm$ 0.7            | >0.05 |
| 칼륨 (mmol/L)            | 5.0 $\pm$ 0.1  | 4.4 $\pm$ 0.1            | >0.05 |
| 클로라이드 (mmol/L)         | 113 $\pm$ 1    | 115 $\pm$ 1              | >0.05 |
| 칼슘 (mg/dL)             | 8.5 $\pm$ 0.2  | 8.5 $\pm$ 0.04           | >0.05 |
| 인 (mg/dL)              | 6.6 $\pm$ 0.9  | 6.8 $\pm$ 0.3            | >0.05 |
| BUN (mg/dL)            | 15.3 $\pm$ 3   | 18.4 $\pm$ 1.2           | >0.05 |
| 크레아티닌 (mg/dL)          | 0.2 $\pm$ 0    | 0.2 $\pm$ 0              | >0.05 |
| 비카보네이트 (mmol/L)        | 15.3 $\pm$ 1.6 | 16 $\pm$ 1.7             | >0.05 |

[0563]

[0564] 안구건조증

[0565] 3. 실시예 3.

[0566] 마우스

[0567] CD1 유전적 배경에서 야생형(WT: wild-type) 및 CF(동형접합성  $\Delta$ F508-CFTR 돌연변이체) 마우스를 캘리포니아 대학 샌프란시스코 캠퍼스(UCSF: University of California San Francisco)의 동물 시설(Animal Facility)에서 사육하였다. 8 내지 12주령된 마우스(25 내지 35 g)를 사용하였다. 암컷 BALB/c 마우스(7-8주령)를 할란 라보라토리(Harlan Laboratory)(미국 캘리포니아주 리버모어 소재)로부터 구입하였다. 동물 프로토콜은 UCSF 동물 실험 윤리 위원회의 승인을 받았고, 문헌 [Ophthalmic and Vision Research]상의 동물 사용에 관한 ARVO 진술(ARVO Statement for the Use of Animals)에 따라 진행하였다.

[0568] 단락 전류

[0569] 단락 전류( $I_{sc}$ ) 측정을 위해, 야생형 인간 CFTR을 안정적으로 발현하는 피서 래트 갑상선(FRT) 세포를 스냅웰(Snapwell) 인서트(Corning Costar, 미국 뉴욕주 코닝 소재) 상에서 배양하였다. 배양 6-9일 후, 경상피 저항이  $>1000 \Omega/cm^2$  일 때, 인서트를 유싱(Ussing) 챔버 시스템(World Precision Instruments, 미국 플로리다주 사라소타 소재)에 탑재시켰다. 기저측 용액은 130 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM  $KH_2PO_4$ , 1 mM  $CaCl_2$ , 0.5 mM  $MgCl_2$ , 10 mM 글루코스, 및 10 mM Na-HEPES(pH 7.3)를 함유하였다. 정단 배액 용액 중, 65 mM NaCl을 Na 글루코네이트로 대체하였고,  $CaCl_2$ 를 2 mM까지 증가시켰다. 두 용액 모두에 대기로 버블링하고, 37°C에서 유지시켰다. 기저측 막에 250  $\mu g/ml$  암포테리신 B를 투과시켰다(26, 27). 헤미챔버를  $I_{sc}$  기록을 위해 3 M KCl 아가 브릿지 및 Ag/AgCl 전극을 통해 DVC-1000 전압 클램프에 연결시켰다.

[0570] cAMP 및 세포독성 검정법

[0571] 글로센서 발광 검정법(Promega Corp., 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 세포내 cAMP 활성을 측정하였다. p글로센서 cAMP 플라스미드(Promega Corp.)로 안정적으로 형질감염된 FRT 세포를 백색 96 웰 마이크로플레이트(Corning Costar) 상에서 밤새도록 배양하였다. 이어서, 세포를 PBS로 3회에 걸쳐 세척하고, 100 nM 포스콜린의 존재 및 부재하에서 10 min 동안 5  $\mu M$  시험 화합물과 함께 인큐베이션시켰다. 세포독성을 검정하기 위해, FRT 세포를 검은색 96 웰 코스타(Costar) 마이크로플레이트 웰 중에서 밤새도록 배양하고, 최대 100  $\mu M$ (PBS 중에서의 최대 용해도)의 시험 화합물과 함께 1 또는 24 h 동안 인큐베이션시켰다. 알라마르 블루 검정법에 의해 제조사의 설명서(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼즈배드 소재)에 따라 세포독성을 측정하였다.

[0572] 안구 표면 전위차 측정

[0573] 기술된 바와 같이(21), 마취된 마우스에서 안구 표면 상의 상이한 용액의 연속 관류에 대한 반응으로 연속하여 개방 회로 경상피 PD를 측정하였다. 마우스를 아베르틴(2,2,2-트리브로모에탄올, 125 mg/kg 복강내, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 마취시키고, 가열 패드를 이용하여 심부 체온을 37°C로 유지시켰다. 각막 및 결막이 위쪽을 향하도록 안구를 위치시키고, 반작용 겹자로 눈꺼풀을 잡아 당겨 노출시켰다. 용액의 오스모몰 농도는 동일하였고( $320 \pm 10$  mOsm; 조성은 참고문헌 21에 제공되어 있다), 용액은 프로스타글란딘에 의한 CFTR 활성화를 막기 위해 10  $\mu M$ 의 인도메타신을 함유하였다. 다중 저장소 중력 핀치 밸브 시스템(ALA Scientific, 미국 뉴욕주 웨스트베리 소재) 및 가변 유량 연동 펌프(매질 유동 모델; Fisher Scientific, 미국 뉴저지주 페어 론 소재)를 사용하여 플라스틱 배관을 통해 6 mL/min으로 안구 표면에 관류시켰다. 미세위치조정장치를 사용하여 각막 위 1 mm되는 위치에 프로브 카테터를 고정시키고, 안와로부터 3 mm되는 위치에 흡인 캐놀라를 배치시켰다. 측정 전극을 관류 카테터에 접촉시키고, 고임피던스 전압계(IsoMilivolt Meter; WPI)에 연결하였다. 참조 전극은 오스모몰 농도가 동일한 염수로 충전된 날개형 21 게이지 니들을 통해 접지시키고, 복부 피하로 삽입시켰다. 측정 전극 및 참조 전극은 3 M KCl 아가 브릿지와 함께 Ag/AgCl로 구성되었다.

[0574] 눈물 분비

[0575] 자극을 받지 않은 상태에서의 눈물 생성을 측정하기 위해, 보석 세공인의 겹자를 사용하여 페놀 레드 쓰레드(Zone-Quick, Oasis Medical, 미국 캘리포니아주 글렌도라 소재)를 이소플루란으로 마취된 마우스의 측면 안구에 10 s 동안 배치시켰다. 눈물 부피는, 해부 현미경하에서 시각화되는 바와 같이, 쓰레드가 습윤화된 길이로서 측정하였다. 화합물 제제(0.5% 폴리소르베이트 및 0.5% DMSO를 함유하는 PBS 중의 50-100  $\mu M$  화합물) 소적 2  $\mu l$ 를 적용시킨 후, 화합물의 약력학적 성질을 비히클과 비교하여 평가하기 위해 연속 측정을 사용하였다.

[0576] 리사민 그린 염색

[0577] 각막 상피 파괴를 사정하기 위해, 5  $\mu l$ 의 리사민 그린(LG: lissamine green) 염료(1%)를 이소플루란으로 마취된 마우스의 안구 표면에 적용시켰다. 올림푸스 줌 스테레오 마이크로스코프(Olympus Zoom Stereo Microscope)(Olympus, 미국 펜실베이니아주 센터 밸리 소재)에 맞게 조정된 니콘 디지털(Nikon Digital) 카메라를 사용하여 눈을 사진 촬영하였다. 맹검식의 훈련받은 관찰자 1명에 의해 3점 척도로 각각의 각막 사분면을 점수화하였고, 각 사분면 중의 염색 정도는 0, 염색되지 않음; 1, 산발적(전체 표면 중  $<25\%$  포함) 염색; 2 등급, 확산성 반점 형태의 염색(25-75%); 및 3 등급, 합체형 반점 형태의 염색( $\geq 75\%$ )으로 분류되었다. 0 내지 12 범위로, 4개의 모든 사분면으로부터의 점수의 총합으로서 전체 등급을 기록한다.

[0578] **약동학적 성질 및 조직 분포**

[0579] 전안부 마우스 눈물막에의 CFTR 활성제의 잔류 시간을 측정하기 위해, 단일 용량 안구 전달 후, 액체 크로마토그래피/질량 분광법(LC/MS)을 위해 화합물을 회수하였다. 수동으로 눈꺼풀을 감박이게 한 후, 5  $\mu$ l 미세모세관 튜브(Drummond Scientific Co., 미국 펜실베이니아주 브룸홀 소재)를 사용하여 측면 안각 및 내안각으로부터 3개의 눈 세척액(각각 3  $\mu$ l PBS)을 회수하였다(9). 폴링된 세척액을, 0.1% 포름산을 함유하는 아세트오니트릴/물(1:1)로 희석시키고, (+) 전기분무 이온화와 함께 워터스(Waters) 2695 HPLC 용매 전달 시스템 및 워터스 마이 크로매스(Waters Micromass) ZQ 질량 분석계에 연결된 X테라(Xterra) MS C18 칼럼(2.1 mm x 100 mm, 3.5  $\mu$ m 입자 크기)을 사용하여 LC/MS에 의해 분석하였다.

[0580] 전신 조직 내 화합물 축적을 연구하기 위해, 14일 동안의 1일 3회 국소 투약 후(0.1 nmol, 2  $\mu$ l, 50  $\mu$ M) 마우스 혈액, 뇌, 신장 및 간을 분석하였다. 혈액 샘플을 좌심실로부터 K3 EDTA 미니 튜브(Greiner, 오스트리아 크렘스문스터 소재)로 수집하고, 원심분리하였다(28). 상청액을 동량의 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 기류로 건조시켰다. 헤파린 첨가 PBS(10 유닛/ml)로 심실 관류를 수행한 후, 처리된 마우스 및 대조군 마우스로부터의 기관을 제거하고, 중량을 측정하고, 아세트산 및 물(100  $\mu$ l/g 조직)과 함께 혼합하고, 균질화시켰다(29). 에틸 아세테이트(10 mL/g 조직)를 첨가하고, 샘플을 와동시키고, 원심분리하고(15 min 동안 3000 rpm), 에틸 아세테이트 함유 상청액을 증발시켰다. 이어서, 혈청 및 기관 균질액의 기관 추출물로부터 수득된 잔류물을 재구성하고, 상기 기술된 바와 같이 LC/MS에 의해 분석하였다.

[0581] **누선 절제에 의해 유발된 안구건조증을 앓는 마우스 모델**

[0582] 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 누선 절제(LGE) 모델을 보고된 방법(30)으로부터 적합화시켰다. 3 mm 선형 피부 절개에 의해 야생형 암컷 BALB/c 마우스(7-8주령) 양측에서 안와의 누선을 노출시켰다. 누관을 소작 처리하고, 안면 혈관 및 신경을 피해 양측으로 전체 누선을 제거하였다. 절개부를 각각 단일 단속 6-0 실크 봉합사로 봉합하였다. 안와부의 눈물을 분비하는 조직은 기능을 그대로 유지하였다. LGE 후 1일 이내에 신경영양성 각막 케양으로부터 확인된 바와 같이, 각막 감각이 감소된 눈(연구된 동물 중 <5%)은 배제시켰다. 마우스를 무작위하여(양쪽 눈에) CFTR<sub>활성</sub>-K089(0.1 nmol) 또는 비히클 처리를 받도록 하였다. LGE 후 1일째를 시작으로 2주 동안 1일 3회(8 AM, 2 PM 및 8 PM)에 걸쳐 마우스를 처리하였다. LGE 후 4, 10 및 14일째 초기 투약 직전에, 및 그 후 1시간 경과하였을 때, 눈물 분비 및 LG 염색을 수행하였다.

[0583] **통계**

[0584] 데이터는 평균  $\pm$  평균의 표준 오차(SEM: standard error of the mean)로 표시되어 있다. 두 평균 사이의 직접적인 비교를 위하여, 양측 스튜던츠 t 검정을 사용하였다. 안구건조증 예방 연구에서, 눈물 분비 및 LG 점수의 종적 측정을 위해, 동일한 눈, 및 동일한 동물의 양쪽 눈에 대해 비독립적으로 측정할 수 있도록 조정하면서, 선형 혼합 효과 회귀를 사용하였다. 패키지 lme4 및 robustlmm을 사용하여 Mac용 R v.3.2(R Foundation for Statistical Computing, 오스트리아 비엔나 소재)에서 분석을 수행하였다.

[0585] **소분자 CFTR 활성제의 특징 규명**

[0586] 10  $\mu$ M의 120,000개의 화합물의 세포 기반 기능성 고처리량 스크린을 통해 최대 CFTR 활성화의 >95%를 일으킨 20개의 화학적 부류의, 야생형 CFTR의 소분자 활성제를 확인하였다. 96 웰 포맷으로 인간 야생형 CFTR 및 세포질 YFP 할라이드 센서를 공동 발현하는 FRT 상피 세포에서 스크린을 수행하였다(26, 31, 32). 2차 스크리닝은 준최대 포스콜린(50 nM)으로 전처리된 CFTR 발현 FRT 세포에서의  $I_{sc}$  측정을 포함하였다. 8개의 화학적 부류로부터 21개의 화합물이 1  $\mu$ M에서  $I_{sc}$ 를 크게 증가시켰다(20  $\mu$ M 포스콜린에 의해 생성된 최대 전류의 >75%). 각 화합물에 대한  $EC_{50}$  및  $V_{최대}$  값에 관한 요약은 도 7에 제공되어 있다.

[0587]  $I_{sc}$  측정으로부터의 상응하는 농도 의존 데이터와 함께, 4개의, 활성이 가장 큰 화학적 부류로부터의 활성제의 구조가 도 2a에 제시되어 있다. 고농도의 포스콜린은 거의  $I_{sc}$ 를 추가로 증가시키지 못하였는 바, 각 화합물은 CFTR을 완전히 활성화시켰고,  $I_{sc}$  증가는 CFTR 억제제, CFTR<sub>억제</sub>-172에 의해 완전히 억제되었다.  $EC_{50}$  값은 20-350 nM 범위였다(도 2b). VX-770은 야생형 CFTR에 대하여 비교적 약한 활성을 보였다(도 2c). CFTR<sub>활성</sub>-K032 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089는 불완전한 CFTR 활성화를 보였다(~50%  $V_{최대}$ ).

[0588] 표적에서 벗어나는 잠재적인 효과를 최소화시키기 위해 세포 cAMP를 상승시키지 않으면서, CFTR을 직접 표적화

하는 화합물을 찾았다(도 2d). 가능하게는 포스포디에스테라제 억제에 의해 세포내 cAMP를 상승시키는 화합물(부류 O, Q, 및 R로부터의 것)은 추가 고찰로부터 배제시켰다. cAMP를 증가시키지 않은, 부류 B, J 및 K로부터의 나노몰 효능의 화합물을 살아있는 마우스에서의 추가 특징 규명을 위해 선별하였다.

[0589] **CFTR 활성제는 생체내에서 안구 표면 클로라이드 및 유체 분비를 증가시킨다.**

[0590] 도 3a에 도시된 바와 같이(21), 본 발명자들의 실험실에서 개발된 개방 회로 전위차(PD) 방법을 사용하여 생체 내에서 안구 표면에서의 화합물 활성을 평가하였다. 경상피  $Cl^-$  구배를 부과하고, 각종 채널 작동약 및/또는 억제제를 함유한 용액 시리즈를 안구 표면에 연속 관류시키는 동안 PD를 측정함으로써  $Cl^-$  채널 기능을 정량화하였다. 먼저 오스모몰 농도가 동일한 염수를 안구 표면에 관류시켜 기준선 PD를 기록하였다. 이어서, 아밀로라이드를 관류액에 첨가한 후, 이어서,  $Cl^-$  불투과성 음이온인 글루코네이트로 대체된 저  $Cl^-$  용액으로 교체하였다. 이러한 조작을 통해 후보 CFTR 활성제 첨가에 대한 반응으로 나타나는 CFTR 활성화를 직접적으로 시각화할 수 있다.

[0591] 도 3b는 CFTR<sub>활성</sub>-B074, CFTR<sub>활성</sub>-J027 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089에의 노출 이후의 큰 과분극을 보여주는 것으로, 이는 포스콜린에 의해서는 비교적 거의 증가되지 않았고, CFTR<sub>억제</sub>-172에 의해서는 역전되었다. 비교하여, VX-770은 안구 표면 PD를 최소로 변화시켰다(도 3c). 도 3d는, 도 7에 기록된 추가 화합물에 대한 데이터와 함께, 명시된 활성제에 대한 PD 데이터를 요약한 것이다. 기능성 CFTR이 결핍된 CF 마우스에서 수행된 대조군 연구에서는 시험된 각 화합물의 첨가 이후 PD에서는 어떤 변화도 없었고, 여기서, 제시된 대표적인 곡선은 CFTR<sub>활성</sub>-K032에 대한 것이다(도 3e).

[0592] 다음으로, CFTR 활성제를 마우스에서의 눈물 생성을 증가시키는 데 있어서의 그의 약효에 대하여 시험하였다. 예비 실험을 통해 화합물의 가용성 및 작용 지속 기간을 증가시킨 표준 안과용 제제(0.5% 폴리소르베이트)를 확인하였다. 단일 국소 투약 후, 간접 CFTR 활성제 콜레라 독소, 포스콜린, 및 3-이소부틸-1-메틸프산틴(IBMx)이 30 min째 기저 눈물 분비를 실질적으로 증가시켰지만, 이러한 효과는 일시적인 것이었고, 2시간 경과 후에는 검출불가능하였다(도 4a). 그러나, 본원에서 확인된 직접 CFTR 활성제, CFTR<sub>활성</sub>-B074, CFTR<sub>활성</sub>-J027 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089는 적어도 4시간 동안 대략 2배만큼 누액 분비를 증가시켰다. VX-770은 눈물 분비를 거의 일으키지 못했다(도 4b). 반복된 국소 투여(최대 2주 동안 1일 3회)를 통해, 속성 내성 없이 눈물 과분비가 지속되었다(도 4c). CFTR 활성제는 CF 마우스에서는 누액 분비를 증가시키지 않았고, 이는 선택적 CFTR 표적화임을 입증한다(도 4d).

[0593] **독성 및 약동학적 성질**

[0594] 점적주입 후 최대 6시간째까지 안구 표면으로부터의 테트라메틸로다민 텍스트란(3 kDa)의 재현가능한 회수를 보여줌으로써 눈물 수집 방법을 입증하였다. 회수된 눈물 세척액의 LC/MS에 의해 안구 표면에서의 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 약동학적 성질을 측정하였다. 0.1 nmol의 CFTR<sub>활성</sub>-K089(2  $\mu$ l, 50  $\mu$ M)의 안구 표면에서의 점적주입 후, 5 min 및 6시간째에 각각  $7.9 \pm 2.4$  pmol 및  $0.011 \pm 0.004$  pmol이 회수되었다(도 5a). 50% CFTR 활성화를 위해 필요한 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 양(EC<sub>50</sub> ~ 250 nM)은, 마우스에서 보고된 정상적인 눈물 부피의 최고치 및 최저치로부터 계산된 농도를 반영하는 곡선 사이에 있다(33, 34). 누액으로부터 회수된 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 정량으로 적어도 6시간 동안의 치료학적 수준을 예측한다. CFTR<sub>활성</sub>-J027의 누액 약동학적 성질은, 상기 화합물에 대한 LC/MS 감도가 낮았기 때문에 측정이 불가능하였다.

[0595] 1일 3회에 걸친 2주 동안의 투약 후, 마우스 혈액, 뇌, 간 및 신장에서의 CFTR<sub>활성</sub>-K089 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 양은 검출한계(각각 ~10 및 ~700 fmol) 미만이었으며, 이는 전신 축적이 최소임을 나타내는 것이다. 결막 충혈, 전방 염증, 및 수정체 투명도에 대한 세극등 평가에 의해 사정된 바와 같이, 만성적으로 처리된 마우스는 안구 독성에 대한 어떤 징후도 보이지 않았다. LG 염색은 각막 또는 결막 상피 파괴를 전혀 보이지 않았다(도 5b). 화합물은 또한 최대 100  $\mu$ M까지의 농도에서 세포 배양물 중에서 감지할 수 있을 정도의 시험관내 세포독성도 일으키지 않았다(도 5c).

[0596] **CFTR 활성제가 누선 절제 마우스 모델에서 안구건조증을 예방한다.**

[0597] LGE에 의해 유발된 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 마우스 모델을 시험하기 위해 CFTR<sub>활성</sub>-K089를 그의 바람

직한 눈물막 약동학적 성질에 기초하여 선택하였다. BALB/c 마우스에서 안와의 LGE 후, CFTR<sub>활성</sub>-K089로 처리된 마우스(0.1 nmol, 1일 3회 투여)는 기저 눈물 부피를 유지한 반면, 비히클로 처리된 마우스로부터의 눈물 부피는 모든 후속 시점에서 유의적으로 감소되었고(도 6a), 적어도 30일 동안 그러하였다. C57/b16 마우스에서 보고된 것과 유사하게(30), 비히클로 처리된 BALB/c 마우스에서의 눈물분비 감소는 그림으로(도 6b 상단) 및 정량적으로(도 6c) 제시된 바와 같이, 0일째부터 14일째까지 진행성 상피 파괴와 연관이 있었다. CFTR<sub>활성</sub>-K089는 LGE 마우스에서 눈물 분비를 회복시켰을 뿐만 아니라, 모든 시점에서 안구 표면 상피 파괴를 현저히 막았다(도 6b 하단, c). 비히클로 처리된 눈은 미만성, 진행성 각막 상피증을 발생시킨 반면(14일째까지 LG 점수  $7.3 \pm 0.6$  증가), CFTR<sub>활성</sub>-K089로 처리된 눈은 모든 시점에서 최소의 LG 염색을 보였다(LG 점수 변화,  $-0.6 \pm 0.6$ ).

[0598] 실시예 4 - 변비 II

[0599] 요약. 배경 & 목표: 변비는 삶의 질에 악영향을 미치고, 상당한 의료비와 연관이 있는 흔한 임상적 문제이다. 낭포성 섬유증 막횡단 조절인자(CFTR) 클로라이드 채널의 활성화는, 관강내 내용물의 운환을 유지시켜 주는 장내 장액 분비를 구동시키는 1차 경로이다. 본 발명자들은 CFTR의 직접적인 활성화가 유체 분비를 일으키고, 변비에서 발견되는 대변의 과도한 탈수를 역전시킬 것이라는 가설을 세웠다. 방법: 120,000개의 약물 유사, 합성 소분자에 대해 세포 기반 고처리량 스크린을 수행하였다. 활성 화합물을 작용 기전에 대해 특징 규명하고, 한리드 화합물을 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스 모델에서 시험하였다. 결과: 여러 부류의 신규 CFTR 활성제를 확인되었고, 그 중 하나인 페닐퀴녹살린 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 세포질 cAMP 상승을 유발하지 않으면서, EC<sub>50</sub> ~200 nM로 CFTR 클로라이드 전도도를 완전히 활성화시켰다. 경구적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 ED<sub>50</sub> ~0.5 mg/kg으로 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스 모델에서 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시켰고, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증 마우스에서는 어떤 효과도 보이지 않았다. 마우스 장에서의 단락 전류, 유체 분비 및 운동 측정값이 장 운동의 직접적인 자극 부재하의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 분비 유발성 작용을 나타내었다. 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027을 경구 투여한 결과, 최소의 생체이용률, 신속한 간 대사 및 <200 nM의 혈중 수준이 나타났다. 만성 투여 후 겉보기 독성은 없었다. 결론: CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 대안적 소분자 CFTR-표적화된 활성제는 변비 치료에 효과적일 수 있다.

[0600] 도입

[0601] 변비는 삶의 질에 악영향을 미치는 성인 및 아동에서 나타나는 흔한 임상적 질병이다. 만성 변비의 유병률은 미국 인구에서 15%인 것으로 추정되고, 의료비는 매년 ~70억 달러에 달할 것으로 추정되며, >8억 달러가 완하제에 지출되고 있다[1, 2]. 변비 요법의 주축은 예컨대, 가용성 섬유와 같이, 대변량을 증가시키거나; 예컨대, 폴리 에틸렌 글리콜과 같이, 삼투성 부하를 생성하거나; 또는 예컨대, 디페닐메탄과 같이, 장 수축을 자극시키는 완하제를 포함한다. 예컨대, 도큐세이트 소듐 및 프로바이오틱스, 예컨대, 락토바실러스 파라카세이와 같이, 대변을 연화시키는 표면 완하제 또한 존재한다[3]. 구아닐레이트 사이클라제 C 수용체의 펩티드 작용약인, FDA 승인을 받은 약물 리나클로타이드는 내장통을 억제시키고, 장 운동을 자극하고, 장 분비를 증가시키므로써 작용한다[4, 5]. 승인을 받은 제2의 약물인, 프로스타글란딘 E 유사체 루비프로스톤은, 비록 기계론적 데이터는 덜 명확하지만, 추정 장세포 CIC-2 채널을 활성화시키는 것으로 간주된다[6]. 매우 광범위한 치료학적 옵션에도 불구하고, 변비 치료용으로서 안전하고, 효과적인 약물이 계속해서 요구되고 있다.

[0602] 장액 분비는 기저측 막  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  공수송체(NKCC1) 및 관강내 막 낭포성 섬유증 막횡단 조절인자(CFTR)  $\text{Cl}^-$  채널 및  $\text{Ca}^{2+}$  활성화된  $\text{Cl}^-$  채널(CaCC)을 통한 장세포 상피를 통과하는 능동  $\text{Cl}^-$  분비를 포함한다.  $\text{Cl}^-$  분비에 의해 생성된 전기화학적 및 삼투력이  $\text{Na}^+$  및 물 분비를 구동시킨다[7]. 콜레라 및 여행자 설사에서, CFTR은 세포내 사이클릭 뉴클레오티드의 상승을 통해 박테리아 장독소에 의해 강하게 활성화된다[8, 9]. CFTR이 장 전역에 걸쳐 강건하게 발현되고, 그의 활성화는 장액 분비를 강하게 증가시키기 때문에, CFTR은 변비에서 장액 분비를 증가시키는 데 있어서 관심의 대상이 되는 표적이다. 콜레라에서 장독소는 비가역적으로 작용하여 세포질 cAMP를 지속적으로 상승시키고, 이는 CFTR 뿐만 아니라, 기저측  $\text{K}^+$  채널도 활성화시키고,  $\text{Cl}^-$  분비를 위한 전기화학적 구동력을 증가시키고; 콜레라 장독소는 또한 장액 흡수에 관여하는 관강내  $\text{NHE3 Na}^+/\text{H}^+$  교환체를 억제시키기 때문에, CFTR을 표적화하는 활성제가 직접적으로 콜레라에서 관찰되는 대량의 비조절 장액 분비를 일으킬 개연성은 낮다[10, 11].

- [0603] 상기의 고려 사항 및 변비를 위한 안전하고, 효과적인 약물 요법에 대한 계속된 요구가 동기가 되어, 본원에서 본 발명자들은 나노물 효능의, CFTR 표적화된 소분자 활성의 확인 및 특징 규명을 보고하고, 장에서의 그의 분비 유발성 작용, 및 변비에서의 약효에 대한 개념 입증을 제공한다.
- [0604] 방법.
- [0605] 물질. 챔디브 인크.(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재) 및 아시넥스(미국 노스 캐롤라이나주 윈스턴 세이럼 소재)로부터 입수한 120,000개의 약물 유사 합성 화합물로 이루어진 다양한 집합물을 사용하여 고처리량 스크리닝을 수행하였다. 구조 활성 분석을 위해, 1차 스크린에서 확인된 활성 화합물의 상업적으로 이용가능한 유사체(ChemDiv Inc.) 600개를 시험하였다. 달리 명시되지 않는 한, 다른 화학 물질은 시그마-알드리치(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)로부터 구입하였다.
- [0606] CFTR<sub>활성</sub>-J027 합성. DMF(30 mL) 중의 *o*-페닐렌디아민(1 g, 9.24 mmol)의 용액에 탄산칼륨(2.5 g, 18.4 mmol) 및 벤질 브로마이드(0.73 mL, 6.2 mmol)를 첨가한 후, 이어서, 주변 온도에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고, 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 갈색 액체로서 중간체 N<sup>1</sup>-벤질벤젠-1,2-디아민을 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.45-7.31 (m, 5H), 6.86-6.69 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 3.50 (br, 3H); MS: *m/z* 199 (M+H).
- [0607] 이어서, 아세트산(5 mL) 중 중간체(400 mg, 2 mmol) 및 5-니트로이소틴(380 mg, 2 mmol)의 용액을 2 h 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 용매를 제거하였다. 메탄올로 잔류물을 용해시키고, 아세트산을 첨가하여 >99% 순도로 황색 분말로서 3-(2-아미노-5-니트로페닐)-1-벤질퀴놀살린-2(1H)-온(CFTR<sub>활성</sub>-J027)을 결정화하였다.
- <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9.15 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 8.07 (dd, 1H, *J* = 2.7, 9.2 Hz), 7.97 (dd, 1H, *J* = 1.2, 7.9 Hz), 7.82 (brs, 2H), 7.60-7.27 (m, 7H), 6.92 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 5.59 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 155.0, 154.6, 153.3, 136.3, 135.3, 132.8, 132.2, 131.0, 130.0, 129.5, 129.1, 127.7, 127.3, 126.8, 124.1, 116.1, 115.9, 115.4, 45.9; MS: *m/z* 373 (M+H).
- [0608]
- [0609] 세포 배양. 인간 야생형 CFTR 및 할라이드 감수성 황색 형광성 단백질(YFP)-H148Q를 안정적으로 공동 발현하는 피셔 래트 갑상선(FRT) 세포를 앞서 기술된 바와 같이 생성하였다[12]. 10% 우태아 혈청, 2 mM L-글루타민, 100 유닛/ml 페니실린, 및 100 □g/ml 스트렙토마이신으로 보충된 쿤스 변형된 햄스 F12 배지 중 플라스틱 상에서 세포를 배양하였다. 고처리량 스크리닝을 위해, 세포를 웰당 20,000개의 세포인 밀도로 검은색 96 웰 마이크로플레이트(Corning-Costar Corp., 미국 뉴욕주 코닝 소재)에 플레이팅하였다. 플레이팅 후 24-48시간째에 스크리닝을 수행하였다.
- [0610] 고처리량 스크리닝. 액체 처리 시스템, 및 각각에 이중 시린지 펌프 및 500 ± 10 nm 여기 및 535 ± 15 nm 방출 필터가 장착되어 있는 2개의 플루오스타 형광 플레이트 판독기(BMG Labtechnologies, 미국 노스 캐롤라이나주 더럼 소재)가 장착된 백크만 쿨터 통합 시스템을 사용하여 스크리닝을 수행하였다(참조문헌 12의 상세한 설명). CFTR 및 YFP 발현 FRT 세포를 플레이팅 후 24-48시간 동안 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 성장시켰다. 검정시, 세포를 포스페이트 완충처리된 염수(PBS)로 3회에 걸쳐 세척한 후, (10 μM의) 시험 화합물 및 저농도의 포스포린(125 nM)을 함유하는 60 μl의 PBS와 함께 10 min 동안 인큐베이션시켰다. 2 s 동안(기준선), 이어서, 137 mM Cl<sup>-</sup>이 I<sup>-</sup>에 의해 대체된 165 μl의 PBS를 빠르게(<1 s) 첨가한 후 12 s 동안 연속하여 형광을 기록함으로써(200 ms/포인트) 플레이트 판독기에서 각 웰을 개별적으로 I<sup>-</sup> 유입량에 대하여 검정하였다. 지수 회귀를 사용하여 측정함으로써 I<sup>-</sup> 유입량의 초기 속도를 산출하였다. 모든 화합물 플레이트는 음성 대조군(DMSO 비히클) 및 양성 대조군(20 □M 포스포린)을 함유하였다.
- [0611] 단락 전류 측정. 기술된 바와 같이[12] 다공성 필터 상에서 배양된, 야생형 인간 CFTR을 안정적으로 발현하는 FRT 세포에서 단락 전류를 측정하였다. 기저측 용액은 130 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM 글루코스, 및 10 mM Na-HEPES(pH 7.3, 37°C)를 함유하였다. 정단 용액 중 65 mM NaCl을 Na 글루코네이트에 의해 대체하였고, CaCl<sub>2</sub>를 2 mM까지 증가시키고, 기저측 막을 250 μg/ml 암포테리신 B로 투

과시했다. 대칭형 크랩스-비카보네이트 완충제를 사용하여 37℃에서 새로 수확된 성체 마우스 결장에서 단락 전류를 측정하였다.

- [0612] cAMP 검정법. 글로센서 발광 검정법(Promega Corp., 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 세포내 cAMP 생성을 측정하였다. FRT 널 세포를 p글로센서 cAMP 플라스미드로 안정적으로 형질감염시키고, 백색 96 웰 마이크로플레이트 상에 플레이팅하고, 전면생장까지 성장시켰다. 세포를 PBS로 3회에 걸쳐 세척하고, 100 nM 포스콜린 부재 및 존재하에 10 min 동안 5  $\mu$ M CFTR<sub>활성</sub>-J027과 함께 인큐베이션시켰다. 제조사의 설명서에 따라 cAMP를 검정하였다.
- [0613] 약동학적 성질. 모든 동물 실험은 UCSF 동물 실험 윤리 위원회의 승인을 받았다. 암컷 CD1 마우스를 복강내로(ip) 또는 경구적으로 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027(5% DMSO 및 10% 콜리포르 HS 15를 함유하는 염수)로 처리하였다. 안와 천자에 의한 처리 후 15, 30, 60, 150, 240 및 360 min째에 혈액을 수집하고, 5000 rpm으로 15 min 동안 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 혈장 샘플(60  $\mu$ l)을 300  $\mu$ l 아세토니트릴과 혼합하고, 13000 rpm으로 20 min 동안 원심분리하고, LC/MS를 위해 90  $\mu$ l의 상청액을 사용하였다. 용매 시스템은 16 min에 걸쳐 (0.2 ml/min 유속) 5% 아세토니트릴에서 95% 아세토니트릴로의 선형 구배로 구성되었다. 전기분무(+) 이온화, 100 내지 1500 Da 범위의 질량, 큰 전압 40 V를 사용하여 질량 분석계(Waters 2695 및 Micromass ZQ) 상에서 질량 스펙트럼을 획득하였다. 공지된 양의 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 첨가된 비처리 마우스로부터의 혈장에서 보정 표준을 작성하였다.
- [0614] 시험관내 대사적 안정성. 기술된 바와 같이[13], 1 mM NADPH를 함유하는 인산칼륨 완충제(100 mM) 중에서 마우스 간 마이크로솜(1 mg 단백질/ml; Sigma-Aldrich)과 함께 CFTR<sub>활성</sub>-J027(5  $\mu$ M)을 37℃에서 명시된 시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 혼합물을 얼음 상에서 냉각시키고, 0.5 ml의 빙냉 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 샘플을 3000 rpm으로 15 min 동안 원심분리하고, 상청액을 증발 건조시키고, LC/MS를 위해 잔류물을 100  $\mu$ l 이 동상(아세토니트릴:물, 3:1) 중에 용해시키고, 상기 기술된 바와 같이 검정하였다.
- [0615] 변비를 앓는 뮌 모델. 암컷 CD1 마우스(8-10주령)에 로페라미드(0.3 mg/kg, ip, Sigma-Aldrich)를 투여하여 변비를 일으켰다. 다양한 양의 CFTR<sub>활성</sub>-J027(0.1, 0.3, 1, 3 및 10 mg/kg)을 로페라미드와 동시에(ip 투여), 또는 로페라미드 투여 1 h 전(경구 투여)에 투여하였다. 대조군 마우스는 오직 비히클로만 처리하였다. 일부 마우스는 루비프로스톤(0.5 mg/kg, Sigma-Aldrich) 또는 리나클로타이드(0.5 mg/kg, Toronto Research Chemicals Inc., 캐나다 온타리오주 토론토 소재)로 경구적으로 처리하였다. 로페라미드 주사 후, 먹이와 물을 임의대로 제공하면서, 마우스를 개별적으로 대사 케이지에 배치시켰다. 대변 샘플을 3 h 동안 수집하고, 전체 대변 중량 및 분변 펠렛의 개수를 정량화하였다. 대변 수분 함량을 측정하기 위해, 대변 샘플을 80℃에서 24 h 동안 건조시키고, [습중량-건중량]/습중량으로서 수분 함량을 계산하였다. 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증(CF) 마우스( $\Delta$ F508 동형접합성)에서 유사한 연구를 수행하였다. 일부 연구는 화학적으로 유사하되, 비활성인, CFTR<sub>활성</sub>-J027의 유사체, 3-(2-아미노-5-니트로페닐)-1-(메틸)-2(1H)-퀴녹살리논을 사용하여 수행하였다.
- [0616] 생체내 장 통과 및 생체의 장 수축성. 경구적으로 투여된 마커(200  $\mu$ l, 5% 에반스 블루, 5% 아라비아 검)를 사용하고, 대변 중 그의 출현 시간을 측정함으로써 전체 장 통과 시간을 측정하였다. 0 시점에 마우스에 로페라미드 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027(10 mg/kg) 또는 비히클을 복강내로 투여하였다. 생체의 수축성 측정을 위해, 아베르틴을 과량 투약하여(200 mg/kg, 2,2,2-트리브로메탄올, Sigma-Aldrich) 마우스를 안락사시키고, ~2 cm 길이의 회장 및 결장 절편을 단리시키고, 크랩스-헨셀레이트 완충제로 세척하였다. 장 절편 단부를 묶어 힘 변환기(Biopac Systems, 미국 캘리포니아주 골레타 소재)에 연결하고, 조직을 37℃에서 95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>가 통기되는, 크랩스-헨셀레이트 완충제를 함유하는 기관 챔버(Biopac Systems)로 옮겨 놓았다. 회장 및 결장을 60 min 동안 안정화시켰고, 여기서, 휴식기 장력은 각각 0.5 및 0.2 g이었으며, 용액을 매 15 min마다 교체하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027이 기준선 및 로페라미드 억제된 등척성 장 수축에 미치는 효과를 기록하였다.
- [0617] 생체내 장 분비 및 흡수. 실험 전 24 h 동안 마우스(야생형 또는 CF)가 고형 먹이가 아닌 5% 텍스트로스 물에 접근할 수 있게 하였다. 이소플루란으로 마우스를 마취시키고, 수술 동안 가열 패드를 이용하여 체온을 36-38℃로 유지시켰다. 복부를 작게 절개하여 소장을 노출시키고, 폐쇄형 중간 공장 루프(길이 2-3 cm)를 봉합에 의해 단리시켰다. 루프에 100  $\mu$ l 비히클 단독, 또는 비히클 중의 100  $\mu$ g CFTR<sub>활성</sub>-J027을 주사하였다. 복부 절개부를 봉합사로 봉합하고, 마우스를 마취에서 회복시켰다. 90 min째에 장 루프를 제거하고, 루프 길이 및 중량을 측정하여 유체 분비를 정량화하였다. CF 마우스에서 (분비를 막는) 장 흡수를 상기 기술된 바와 같이 측정하되, 예외적으로, 루프는 0 또는 30 min째에 제거하였다. 흡수는 1-(0 min째의 루프 중량 - 30 min째의 루프 중량)/0

min제의 루프 중량으로서 계산하였다.

- [0618] 만성 투여 및 독성 연구. 마우스에 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 비히클을 7일 동안 1일 1회에 걸쳐 경구적으로 투여하였다. 최종 투약 후 1시간째에 마우스를 로페라미드(0.3 mg/kg, ip)로 처리하고, 3 h 동안 대변을 수집하였다. 최종 CFTR<sub>활성</sub>-J027 투약 후 4 h째에 상기 마우스에서 폐 습중량/건중량 비, 전체 혈구 계수(HEMAVET 950FS, Drew Scientific Inc., 미국 플로리다주 소재) 및 혈청 화학(Idexx Laboratories Inc., 미국 캘리포니아주 새크라멘토 소재)을 측정함으로써 생체내 독성을 사정하였다. 8 및 24 h 동안 25  $\mu$ M CFTR<sub>활성</sub>-J027과 함께 인큐베이션된 FRT 세포에서 시험관내 세포독성을 측정하였다. 알라마르 블루 검정법에 의해 제조사의 설명서(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼즈바드 소재)에 따라 세포독성을 측정하였다.
- [0619] 통계학적 분석. 2개 군을 이용하여 수행된 실험은 스튜던츠 t 검정을 이용하여 분석하였고, 군이 3개 이상 존재할 때에는 일원 분산 분석 및 사후 뉴먼-쿨스 다중 비교 검정을 이용하여 분석하였다. P<0.05인 것을 통계학상 유의적인 것으로 간주하였다.
- [0620] 결과.
- [0621] 소분자 CFTR 활성제의 확인 및 시험관내 특징 규명. 본 목표는 장에서 분비 유발성 활성을 가지는, 강력한 효능의 CFTR 표적화된 활성제의 변비를 앓는 마우스 모델에서의 약효를 시험하기 위해 상기 활성제를 확인하고자 하는 것이었다. 도 8a에는 프로젝트 전략법이 요약되어 있다. 본원에서 평가된 화합물은 사전 CFTR 활성제/증강제 스크린에서 [14] 및 이전에 시험되지 않은 합성 소분자의 새로운 스크린으로부터 확인된 소분자를 포함하였다. 상업적으로 이용가능한 화학적 유사체와 함께, 상기 스크린으로부터 판명된 활성이 가장 큰 화합물이 초기 작용기전 연구(cAMP 상승 검정법), 시험관내 독성, 마우스 장에서의 분비 유발성 작용, 및 변비를 앓는 마우스 모델에서의 약효에 기초하여 우선 순위화되었다. 도 8b는 인간 야생형 CFTR 및 YFP 형광성 할라이드 센서를 안정적으로 발현하는 FRT 세포에서 세포의 아이오다이드 첨가 후의 초기 아이오다이드 유입 속도를 측정한, 세포 기반 플레이트 판독기 스크리닝 방법을 보여주는 것이다. CFTR 활성제는 형광 소광 곡선의 초기 기울기를 증가시킨다.
- [0622] 도 8c는 스크린으로부터 확인된 6개 부류의 CFTR 후보 활성제의 화학 구조를 보여주는 것이다. 상기 열거된 기준에 기초하여, 본 발명자들은 CFTR<sub>활성</sub>-J027, 약물 유사 특성이 있는 3-페닐-퀴녹살리논에 관한 추가 연구에 주력하였다. 2 단계로 CFTR<sub>활성</sub>-J027을 순수한 결정질 형태로 합성하였다(도 8d).
- [0623] CFTR 발현 FRT 세포에서의 단락 전류 측정 결과, cAMP 작동약 포스콜린은 전류를 추가로 증가시키지 못하였는바, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 CFTR을 완전히 활성화시킨 것으로 나타났으며(도 9a), 여기서, EC<sub>50</sub>은 ~200 nM이었다(도 9b). 흥미롭게도, 밤새도록 진행된 교정제와의 인큐베이션 후  $\Delta$ F508-CFTR을 발현하는 FRT 세포에서의 연구와 같이, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 단지  $\Delta$ F508-CFTR의 약한 증강제일 뿐이었다(도 9c). 새로 단리된 마우스 결장에서의 Cl<sup>-</sup> 분비는 농도 의존적인 단락 전류 증가를 보였고, 여기서, EC<sub>50</sub>은 ~300 nM이었다(도 9d). 높은 CFTR<sub>활성</sub>-J027에서의 전류 증가는 포스콜린에 의해 추가로 증가되었으며, 이는 정단 막 Cl<sup>-</sup> 분비에 대한 구동력을 증가시키는 기저 측 막 cAMP 감수성 K<sup>+</sup> 채널의 활성화의 결과일 수 있다. 전류 증가는 CFTR 선택성 억제제에 의해 완전히 억제되었다. 도 9e는 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 단독으로 첨가되었을 때, 세포 cAMP를 상승시키지 않고, 포스콜린과 함께 첨가되었을 때, cAMP를 추가로 증가시키지 않는 것을 보여주는 것이며, 이는 CFTR 활성화는 cAMP 상승을 통한 간접적인 작용보다는 직접적인 상호작용 기전을 포함한다는 것을 제안하는 것이다.
- [0624] 변비를 앓는 마우스 모델에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 대변 배출을 정상화시킨다. 잘 확립된 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027을 연구하였으며, 여기서, 복강내 로페라미드 투여 후 3 h 동안에 걸쳐 대변 중량, 펠릿 개수 및 수분 함량을 측정하였다(도 10a). 10 mg/kg의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 복강내 투여가 각각의 대변 파라미터를 정상화시켰다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 대조군(로페라미드 비처리) 마우스에서는 대변 배출 또는 수분 함량에 어떤 영향도 미치지 않았다. 중요하게는, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 기능성 CFTR이 결핍된 낭포성 섬유증 마우스에서는 어떤 효과도 보이지 않았고(도 10b), 야생형 마우스에서 비활성인, CFTR<sub>활성</sub>-J027의 화학적 유사체도 효과적이지 않았다(도 10c). 본 결과는 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 CFTR 선택적 작용을 뒷받침한다. 마우스에서의 용량 반응 연구에서

로페라미드 모델에서의 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 ip 투여에 의한 ED<sub>50</sub>은 2 mg/kg인 것으로 나타났다(도 10d).

- [0625] 로페라미드 투여 1 h 전의 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027의 경구적 투여 또한 로페라미드로 처리된 마우스에서 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시키는 데 효과적이었고, 대조군 마우스에서는 어떤 효과도 없었다(도 11a). 경구 투여의 경우, ED<sub>50</sub>은 0.5 mg/kg이었고, ip 투여 경우의 것보다 실질적으로 더 낮았다(도 11b). 평행 연구에서, 승인받은 약물인 루비프로스톤 또는 리나클로타이드를 변비 치료를 위해 인간에게 제공될 때보다 250-500배 더 큰 용량(mg/kg)으로 경구 투여하였을 때, 대변 배출을 정상화시키는 데 있어서는 덜 효과적이었고, 이는 각각 CFTR<sub>활성</sub>-J027 최대 반응의 50% 및 35%로 나타났다(도 11c).
- [0626] 장 통과, 운동 및 유체 수송에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용. 장 통과 및 운동에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용을 생체내에서 및 단리된 장 스트립에서 각각 측정하였다. ip 로페라미드 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027 투여 시점에 볼루스 경구적 위관 영양 이후 대변에서의 마커의 출현으로 측정되는 바와 같은 전체 장 통과 시간은 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 의해 정상화되었다(도 12a, 좌측 패널). 낭포성 섬유증 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 전체 장 통과 시간에 어떤 영향도 미치지 않았다(우측 패널). 장 수축의 시험관내 측정 결과, 단독으로, 또는 10  $\mu$ M 로페라미드의 존재하에서 첨가된 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 단리된 마우스 회장 및 결장 스트립에서 어떤 효과도 없었다(도 12b). 따라서, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 장 평활근에 대하여 어떤 직접적인 영향도 미치지 않으면서, 장 벽의 분비 유도성 신축에 의해 운동을 자극시킴으로써 생체내에서 장 통과를 증가시킬 수 있다.
- [0627] CFTR<sub>활성</sub>-J027이 장액 분비 및 흡수에 미치는 효과를 직접적으로 연구하기 위해, 생체내 폐쇄형 장 루프 모델을 사용하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027을 폐쇄형 중간 공장 루프 내로 주사하고, 90 min째에 장액 축적을 측정하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 루프 중량/길이 비를 140% 증가시켰는데, 이는 야생형 마우스에서 장 관강 내로 장액이 분비되었다는 것을 나타내는 것이고(도 12c, 상단 패널), 그러나, 낭포성 섬유증 마우스에서는 어떤 효과도 보이지 않았는데(하단 패널), 이는 CFTR 선택성 작용 기전임을 뒷받침한다. 폐쇄형 루프 모델 또한 사용하여 장액 흡수에 대한 CFTR<sub>활성</sub>-J027 작용을 연구하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027 부재 또는 존재하에서 장액을 낭포성 섬유증 마우스의 폐쇄형 중간 공장 루프 내로 주사하였고(교란 장액 분비를 막기 위하여), 30 min째에 장액 흡수를 측정하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 장액 흡수에는 어떤 영향도 미치지 않았다(도 12d).
- [0628] 마우스에서의 CFTR<sub>활성</sub>-J027 약리학적 성질 및 독성. NADPH의 존재하에서 마우스 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션시킴으로써 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 시험관내 대사적 안정성을 측정하였다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 제거 반감기 ~21 min으로 신속하게 물질대사화되었고, 여기서, 60 min째 원래 화합물 중 단지 7%만이 그대로 유지되었다(도 13a).
- [0629] 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027의 볼루스 복강내 또는 경구 투여 후 마우스에서 약동학적 성질을 측정하였다. ip 투여 후, 혈청 CFTR<sub>활성</sub>-J027 농도는 감소하였고, 여기서, 제거 반감기는 ~16 min이었고, 150 min째에는 검출이 불가능하였다(도 13b). 경구 투여 후, 혈청 CFTR<sub>활성</sub>-J027 농도는 30 min째 180 nM에 도달하였고, 다른 시점에서는 검출이 불가능하였다(도 13b).
- [0630] 세포 배양물 및 마우스에서 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 관한 예비 독물학적 연구를 수행하였다. 알라마르 블루 검정법에 의해 측정된 바, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 그의 용해 한도에 가까운 20  $\mu$ M 농도에서 세포독성을 보이지 않았다(도 13c). 7일 처리된 마우스에서, CFTR<sub>활성</sub>-J027은 주요 혈청 화학 및 혈액 파라미터에 영향을 미치지 않았고(표 1, 실시예 1), 이는 체중도 변화시키지 않았거나, 기도/폐 유체 축적도 일으키지 않았다(도 13d).
- [0631] 마지막으로, 만성적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 효능을 유지하였는지 여부를 측정하기 위해, 마우스를 7일 동안 10 mg/kg CFTR<sub>활성</sub>-J027 또는 비히클로 경구적으로 처리하고, 로페라미드를 최종 투약 후 1 h째에 제공하였다. 도 13e는 만성적으로 투여된 CFTR<sub>활성</sub>-J027이 로페라미드 이후 대변 배출 및 수분 함량을 정상화시키는 데 있어서 효과적인 상태 그대로 유지되었다는 것을 보여주는 것이다.
- [0632] 논의
- [0633] 본 발명자들은 고처리량 스크리닝에 의해 나노몰 정도의 친화도를 가지는, 소분자 CFTR 활성제인 CFTR<sub>활성</sub>-J027을

확인하였고, 마우스 장에서의 그의 분비 유발성 작용 및 로페라미드 유도성 변비를 앓는 마우스 모델에서의 대변 배출을 정상화시키는 데 있어서의 그의 약효를 입증하였다. 변비는 외래 환자 및 입원 환경에서 상당한 임상적 문제로 남아있다. 오피오이드 유도성 변비는 화학요법을 받고 있는 수술 후 환자에서 만성 통증을 동반하는 흔한 부작용이다.

[0634] CFTR 표적화된 활성화가 항변비 치료제의 다양한 작용 기전을 부가시킨다. 순수한 CFTR 활성화는 사이클릭 뉴클레오타이드 농도의 전반적인 상승, 장 수축성의 직접적인 자극, 또는 장액 흡수의 변경을 유발하지 않으면서, 장에서 강건한  $Cl^-$  전류 및 장액 분비 반응을 일으킬 수 있다는 것이 주목할 만하다. 구아닐레이트 사이클라제 C 수용체의 펩티드 작용약인 리나클로타이드는 장 세포 cGMP 농도를 증가시킨다. 리나클로타이드는 결장 감각 뉴런의 활성화를 억제시키고, 운동 뉴런을 활성화시키며, 이는 통증을 감소시키고, 장 평활근 수축을 증가시키고; 추가로, 장세포 중 cGMP 농도 상승은 CFTR을 활성화시키고, 분비 유발성 작용을 일으킬 수 있다[4, 5]. 승인을 받은 제2의 약물인, 프로스타글란딘 E 유사체 루비프로스톤은, 비록 기계론적 데이터는 덜 명확하지만, 추정 장 세포 CIC-2 채널을 활성화시키는 것으로 간주된다[6]. 상기 약물들과 비교하였을 때, 순수한 CFTR 활성화제는 잘 입증된 단일의 작용 기전을 가지고, 다중 세포 유형에서 전체적인 사이클릭 뉴클레오타이드 반응을 일으키지 않는다. 특히, 리나클로타이드 및 루비프로스톤은 임상 시험에서 제한된 약효를 보였다. 리나클로타이드는 만성 변비 환자의 ~20%에서 효과적이었고, 그 중 ~5%는 위약에 대해서도 반응을 보였으며[15], 루비프로스톤은 IBS-C 환자 중 ~13%에서 효과적이었고, 그 중 ~7%는 위약에 대해서도 반응을 보였다[16]. 최대 용량을 초과하는 용량의 리나클로타이드 또는 루비프로스톤과 비교하여 실질적으로 더욱 큰 약효를 보이는 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 관한 본 발명자들의 마우스 데이터에 기초하여, 본 발명자들은 CFTR 활성화제가 임상 시험에서 더욱 큰 약효를 가질 수 있다고 추론한다.

[0635] CFTR<sub>활성</sub>-J027은 야생형 CFTR을 활성화시키는 데 있어, 특정 CFTR 게이팅 돌연변이에 의해 유발된 낭포성 섬유증(CF) 치료용으로서 FDA 승인을 받은 약물인 VX-770(이바카프토어)보다 실질적으로 더욱 강력한 효능을 나타낸다. 야생형 CFTR을 발현하는 FRT 세포에서의 단락 전류 측정 결과, 3  $\mu$ M의 CFTR<sub>활성</sub>-J027에 의해 CFTR은 거의 완전하게 활성화된 반면, VX-770은 최대로 단지 15%만큼 CFTR을 활성화시킨 것으로 나타났다. 그러나, CD에서의 증강제 약효가 돌연변이 특이적이기 때문에, 가장 흔한 CF 유발성 돌연변이인  $\Delta F508$ 의 결함성 클로라이드 채널 게이팅의 '증강제'로서 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 이바카프토어보다 실질적으로는 덜 강력한 효능을 보였는데, 이는 예상하지 못한 것은 아니다. 변비용으로서의 그의 잠재적인 치료학적 유용성 이외에도, 야생형 CFTR의 소분자 활성화제는 만성 폐쇄성 폐 질환 및 기관지염, 천식, 담배 연기 유도성 폐 기능 장애, 안구건조증 및 담즙정체성 간 질환 치료에도 유용할 수 있다[17-19].

[0636] 치환된 퀴녹살리논은 막 유출 수송체 다중 약물 내성 단백질 1의 선택적 길항제인 것으로 보고되었다[20]. 퀴녹살리논은 또한 췌장 INS-1 세포에서 인슐린 분비를 자극시킴으로써 항당뇨성 활성[21], 및 혈전성 장애의 잠재적인 요법을 위한 세린 프로테아제에 대한 억제 활성[22]을 보이는 것으로 보고되었다. 최근, 퀴녹살리논은 알도스 리덕타제를 억제시키는 것으로 보고되었다[23]. 상기 보고들은 퀴녹살리논 스캐폴드가 약물 유사 특성을 가진다는 것을 제안한다. 퀴녹살리논은 합성 방식으로 상업적으로 이용가능한 출발 물질로부터 1 내지 4 단계로 제조될 수 있고[24], 이로써, 표적화된 유사체를 쉽게 합성할 수 있다.

[0637] 화합물 특이적인, 표적에서 벗어난 작용 이외에도, CFTR 활성화제의 잠재적인 부작용 프로파일은 기도/폐 및 각종 선상피 및 다른 상피에서의 분비 유발성 활성을 포함할 수 있다. 변비 요법에 대한 표적에서 벗어난 효과는 CFTR 활성화제의 경구 투여에 의해 제한될 수 있으며, 여기서, 장 흡수는 제한되고/거나, 전신 제거는 신속하게 진행됨에 따라 전신 노출은 최소화될 수 있다. 고용량(10 mg/kg)으로 경구적으로 투여되었을 때 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 매우 낮은 생체이용률을 보였고, 혈액 수준은 CFTR 활성화를 위한 EC<sub>50</sub>보다 훨씬 아래로 낮았는데, 이는 간 마이크로솜에서의 그의 신속한 시험관내 대사로 입증되는 바와 같이, 초회 통과 효과에 기인하는 것일 수 있다. CFTR<sub>활성</sub>-J027은 CFTR 활성화를 위한 그의 EC<sub>50</sub>보다 >100배 더 큰 25  $\mu$ M 농도에서 유의적인 시험관내 세포독성을 보이지 않았거나, 또는 로페라미드 변비 모델에서 대변 배출을 정상화시킨 최대 유효 용량에서 7일 동안의 연구에서 마우스에서 생체내 독성을 나타내지 않았다. 7일 처리된 마우스에서의 정상적인 폐 수분 함량에 의해 입증된 바와 같이, 잠재적으로는 가장 유의적인 표적에서 벗어난 작용인 폐/기도 유체 분비 자극은 관찰되지 않았다. 이러한 제한된 독성 연구는 변비에서의 CFTR 활성화제 적용을 위한 개념 입증에 제공한다.

[0638] 요약하면, 어느 이론으로도 제한하고자 하지 않으면서, 본원의 데이터는 마우스 장에서의 CFTR 활성화제의 분비

유발성 작용에 관한 증거, 및 오피오이드 유도성 변비, 만성 특발성 변비, 및 변비 우세형 과민성 대장 증후군을 포함할 수 있는 다양한 유형의 변비 치료에서의 그의 사용에 대한 개념 입증을 제공하는 것으로 간주된다.

[0639] 참고문헌(실시예 4).

[1]. Pinto Sanchez MI, Bercik P. Epidemiology and burden of chronic constipation. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2011, 25(Suppl B):11B-15B; [2]. Mugie SM, Di Lorenzo C, Benninga MA. Constipation in childhood. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2011, 8(9):502-511; [3]. Menees S, Saad R, Chey WD. Agents that act lumenally to treat diarrhoea and constipation. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2012, 9(11):661-674; [4]. Castro J, Harrington AM, Hughes PA et al. Linaclotide inhibits colonic nociceptors and

[0640]

relieves abdominal pain via guanylate cyclase-C and extracellular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Gastroenterology* 2013, 145(6):1334-1346; [5]. Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *European Journal of Pharmacology* 2010, 649(1-3):328-335; [6]. Fei G, Raehal K, Liu S et al. Lubiprostone reverses the inhibitory action of morphine on intestinal secretion in Guinea pig and mouse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2010, 334(1):333-340; [7]. Thiagarajah JR, Donowitz M, Verkman AS. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2015, 12(8):446-457; [8]. Field M, Fromm D, Al-Awqati Q et al. Effect of cholera enterotoxin on ion transport across isolated ileal mucosa. *The Journal of Clinical Investigation* 1972, 51(4):796-804; [9]. Rao MC, Guandalini S, Smith PL et al. Mode of action of heat-stable Escherichia coli enterotoxin Tissue and subcellular specificities and role of cyclic GMP. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1980, 632(1):35-46; [10]. Subramanya SB, Rajendran VM, Srinivasan P et al. Differential regulation of cholera toxin-inhibited Na-H exchange isoforms by butyrate in rat ileum. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2007, 293(4):G857-G863; [11]. Hecht G, Hodges K, Gill RK et al. Differential regulation of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange isoform activities by enteropathogenic E. coli in human intestinal epithelial cells. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology* 2004, 287(2):G370-G378; [12]. Galletta LJV, Springsteel MF, Eda M et al. Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolinizinium lead compounds. *Journal of Biological Chemistry* 2001, 276(23):19723-19728; [13]. Esteva-Font C, Cil O, Phuan PW et al. Diuresis and reduced urinary osmolality in rats produced by small-molecule UT-A-selective urea transport inhibitors. *The FASEB Journal* 2014, 28(9):3878-3890; [14]. Ma T, Vetrivel L, Yang H et al. High-affinity activators of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) chloride conductance identified by high-throughput screening. *Journal of Biological Chemistry* 2002, 277(40):37235-37241; [15]. Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *New England Journal of Medicine* 2011, 365(6):527-536; [16]. Website: www.amitizahcp.com; [17]. Gras D, Chanez P, Vachier I et al. Bronchial epithelium as a target for innovative treatments in asthma. *Pharmacology & Therapeutics* 2013, 140(3):290-305; [18]. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2014, 4(1):25-36; [19]. Levin MH, Verkman AS. CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2005, 46(4):1428-1434; [20]. Lawrence DS, Copper JE, Smith CD. Structure-activity studies of

[0641]

substituted quinoxalinones as multiple-drug-resistance antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 2001, 44(4):594-601; [21]. Botton G, Valeur E, Kergoat M et al. Preparation of quinoxalinone derivatives as insulin secretion stimulators useful for the treatment of diabetes. *PCT Int Appl* 2009, WO 2009109258 A1 20090911 (patent); [22]. Dudley DA, Edmunds JJ. Preparation of quinoxalinones as serine protease inhibitors for treatment of thrombotic disorders. *PCT Int Appl* 1999:WO 9950254 A9950251 19991007 (patent); [23]. Qin X, Hao X, Han H et al. Design and Synthesis of potent and multifunctional aldose reductase inhibitors based on quinoxalinones. *Journal of Medicinal Chemistry* 2015, 58(3):1254-1267; [24]. Shaw AD, Denning CR, Hulme C. One-pot two-step synthesis of quinoxalinones and diazepinones via a tandem oxidative amidation-deprotection-cyclization sequence. *Synthesis* 2013, 45(4):459-462.

[0642]

[0643]

실시예 5 - 안구건조증 -- II

[0644]

약어: CFTR, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자; cAMP(cyclic adenosine monophosphate), 사이클릭 아데노신 모노포스페이트; ENaC(상피 나트륨 채널), 상피 나트륨 채널; YFP, 황색 형광성 단백질; CF, 낭포성 섬유증; FRT 세포, 피셔 래트 갑상선 세포;  $I_{sc}$ , 단락 전류; PD, 전위차; IBMX, 3-이소부틸-1-메틸кс안틴; fsk, 포스콜린; LC/MS, 액체 크로마토그래피/질량 분광법; LG, 리사민 그린; LGE, 누선 절제.

[0645]

요약. 쇼그렌 증후군을 비롯한, 안구건조증 장애는 노인 집단에서 흔한 문제가 되며, 이용가능한 효과적인 치료학적 옵션은 제한되어 있다. cAMP 활성화된  $Cl^-$  채널 CFTR(낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자)은 안구 표면에 있는 주요 분비 유발성 클로라이드 채널이다. 여기서, 본 발명자들은 CFTR을 표적화하는 화합물이 안구건조증에서 비정상 눈물막을 교정할 수 있는지 여부를 조사하였다. 고처리량 스크리닝에 의해 확인된 인간 야생형 CFTR의 소분자 활성제를 세포 배양물에서 및 생체내 검정법으로 평가하여 마우스에서 안구 표면을 통과하는  $Cl^-$  구동식 유체 분비를 자극하는 화합물을 선별하였다. 아미노페닐-1,3,5-트리아진인 CFTR활성-K089는 세포 배양물 중에서  $EC_{50}$  ~250 nM으로 CFTR을 완전히 활성화시켰고, 안구 표면 전위차에서 ~8.5 mV 과분극을 일으켰다. CFTR활성-K089는 국소적으로 전달되었을 때, 4시간 동안 기저 눈물 분비를 배가시켰고, CF 마우스에서는 어떤 효과도 없었다. CFTR활성-K089는 검출가능한 전신 흡수 없이 지속적인 눈물막 생체이용률을 보였다. 누선 절제에 의해 유발된 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 마우스 모델에서, 0.1 nmol CFTR활성-K089를 1일 3회에 걸쳐 국소 투여하였을 때, 눈물 분비를 기저 수준으로 회복시켰고, 비히클로 처리된 대조군에서 관찰된 각막 상피 파괴를 완전히 막았다. 본 발명자들의 결과는 안구건조증용의 신규한 분비 유발성 치료법으로서의 CFTR 표적화된 활성제의 잠재적인 유용성을 뒷받침한다.

[0646]

도입.

[0647]

안구건조증은 눈물 부피 감소 및 누액 고오스몰농도라는 흔한 특징을 보이며, 안구 표면에서 염증을 일으키는 이종성 장애 군이다. 안구 불편감 및 시력 장애를 비롯한 임상적 결과가 노인 집단에서 주요 공중 건강 관심사를 대표한다. 안구건조증은 50세 이상의 미국인 500만 명을 포함하여(2,3), 전 세계 인구의 최대 1/3이 앓고 있다(1). 안구건조증의 경제적 부담은 상당하며, 미국에서는 직접적으로 매년 의료비가 \$38억 4천 달러에 달하는 것으로 추정된다(4).

[0648]

조사받은 안과 의사 중 94%는 중간 정도 내지 중증인 안구건조증을 위한 추가의 치료법이 필요하다고 믿고 있다(7).

[0649]

안구 표면은 눈물막 유지와 기능적으로 연관된 해부학상의 연속된 상피 및 선상 조직의 집합이다(8). 눈물분비는 반사적 눈물분비량에 기여하는 반면, 각막 및 결막은 기저 눈물 부피 및 조성을 조절한다. 안구 표면을 통과하여 눈물막 내로 진행되는 물 이동의 주요 결정 인자로는 cAMP 및 칼슘( $Ca^{2+}$ ) 의존성  $Cl^-$  수송체를 통한 정단 클로라이드( $Cl^-$ ) 분비, 및 대개는 상피  $Na^+$  채널(ENaC)을 통한 나트륨( $Na^+$ ) 흡수를 포함한다.

[0650]

낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자(CFTR)는 각막 및 결막 중의 것을 비롯한, 일부 분비성 상피 세포에서 발견되는 cAMP 활성화된  $Cl^-$  채널이다(14-16). 본 발명자들은 후속하여 래트 결막에서 나타난 바와 같이(23), 마우스 안구 표면에서의 활성 CFTR 촉진  $Cl^-$ 에 대한 상당한 능력을 발견하였고(21, 22), 이는 안구건조증을 위한 분비 유발성 전략법으로서 CFTR 활성제를 조사하기 위한 합리적인 근거를 제공한다. 유일하게 임상적으로 승인받은 CFTR 활성제인 VX-770(이바카프토어)만이 CF를 유발하는 특정 CFTR 돌연변이체의 채널 게이팅을 증강시키

기 위해 지시되지만, 이는 단지 야생형 CFTR을 약하게 활성화시킬 뿐이다(24, 25).

- [0651] 여기서, 본 발명자들은 안구건조증을 위한 잠재적인 국소 요법으로서, 고처리량 스크리닝에 의해 확인된 야생형 CFTR의 신규한 소분자 활성제를 평가하고, 우선 순위화하였고, 여기서, 연구 전략법은 도 1에 요약되어 있다. 본 목표는 임상 개발로 진행되기에는 적합한 효능 및 화학적 특성이 부족한, 본 발명자들에 의해 앞서 확인된 CFTR 활성제를 개선시키고, 안구건조증을 앓는 마우스 모델에서 새로 확인된 CFTR 활성제(들)의 약효를 입증하고자 하는 것이었다(26).
- [0652] 물질 및 방법.
- [0653] 마우스. CD1 유전적 배경에서 야생형(WT) 및 CF(동형접합성  $\Delta F508$ -CFTR 돌연변이체) 마우스를 캘리포니아 대학 샌프란시스코 캠퍼스(UCSF)의 동물 시설에서 사육하였다. 8 내지 12주령된 마우스(25 내지 35 g)를 사용하였다. 암컷 BALB/c 마우스(7-8주령)를 할란 라보라토리(미국 캘리포니아주 리버모어 소재)로부터 구입하였다. 동물 프로토콜은 UCSF 동물 실험 윤리 위원회의 승인을 받았고, 문헌 [Ophthalmic and Vision Research]상의 동물 사용에 관한 ARVO 진술에 따라 진행하였다.
- [0654] 단락 전류. 단락 전류( $I_{sc}$ ) 측정을 위해, 야생형 인간 CFTR을 안정적으로 발현하는 피서 래트 갑상선(FRT) 세포를 스냅웰 인서트(Corning Costar, 미국 뉴욕주 코닝 소재) 상에서 배양하였다. 배양 6-9일 후, 경상피 저항이  $>1000 \Omega/\text{cm}^2$ 일 때, 인서트를 유성 챔버 시스템(World Precision Instruments, 미국 플로리다주 사라소타 소재)에 탑재시켰다. 기저측 용액은 130 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 0.5 mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 mM 글루코스, 및 10 mM Na-HEPES(pH 7.3)를 함유하였다. 정단 배설 용액 중, 65 mM NaCl을 Na 글루코네이트로 대체하였고,  $\text{CaCl}_2$ 를 2 mM까지 증가시켰다. 두 용액 모두에 대기로 버블링하고, 37°C에서 유지시켰다. 기저측 막에 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  암포테리신 B를 투과시켰다(26, 27). 헤미챔버를  $I_{sc}$  기록을 위해 3 M KCl 아가 브릿지 및 Ag/AgCl 전극을 통해 DVC-1000 전압 클램프에 연결시켰다.
- [0655] cAMP 및 세포독성 검정법. 글로센서 발광 검정법(Promega Corp., 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 세포내 cAMP 활성을 측정하였다. p글로센서 cAMP 플라스미드(Promega Corp.)로 안정적으로 형질감염된 FRT 세포를 백색 96 웰 마이크로플레이트(Corning Costar) 상에서 밤새도록 배양하였다. 이어서, 세포를 PBS로 3회에 걸쳐 세척하고, 100 nM 포스폴린의 존재 및 부재하에서 10 min 동안 5  $\mu\text{M}$  시험 화합물과 함께 인큐베이션시켰다. 세포독성을 검정하기 위해, FRT 세포를 검은색 96 웰 코스타 마이크로플레이트 웰 중에서 밤새도록 배양하고, 최대 100  $\mu\text{M}$ (PBS 중에서의 최대 용해도)의 시험 화합물과 함께 1 또는 24 h 동안 인큐베이션시켰다. 알라마르 블루 검정법에 의해 제조사의 설명서(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼즈바드 소재)에 따라 세포독성을 측정하였다.
- [0656] 안구 표면 전위차 측정. 기술된 바와 같이(21), 마취된 마우스에서 안구 표면 상의 상이한 용액의 연속 관류에 대한 반응으로 연속하여 개방 회로 경상피 PD를 측정하였다. 마우스를 아베르틴(2,2,2-트리브로모에탄올, 125 mg/kg 복강내, Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로 마취시키고, 가열 패드를 이용하여 심부 체온을 37°C로 유지시켰다. 각막 및 결막이 위쪽을 향하도록 안구를 위치시키고, 반작용 겹자로 눈꺼풀을 잡아당겨 노출시켰다. 용액의 오스모몰 농도는 동일하였고( $320 \pm 10 \text{ mOsm}$ ; 조성은 참고문헌 21에 제공되어 있다), 용액은 프로스타글란딘에 의한 CFTR 활성화를 막기 위해 10  $\mu\text{M}$ 의 인도메타신을 함유하였다. 다중 저장소 중력 펀치 밸브 시스템(ALA Scientific, 미국 뉴욕주 웨스트베리 소재) 및 가변 유량 연동 펌프(매질 유동 모델; Fisher Scientific, 미국 뉴저지주 페어 론 소재)를 사용하여 플라스틱 배관을 통해 6 mL/min으로 안구 표면에 관류시켰다. 미세위치조정장치를 사용하여 각막 위 1 mm되는 위치에 프로브 카테터를 고정시키고, 안와로부터 3 mm되는 위치에 흡인 캐놀라를 배치시켰다. 측정 전극을 관류 카테터에 접촉시키고, 고임피던스 전압계(IsoMilivolt Meter; WPI)에 연결하였다. 참조 전극은 오스모몰 농도가 동일한 염수로 충전된 날개형 21 게이지 니들을 통해 접지시키고, 복부 피하로 삽입시켰다. 측정 전극 및 참조 전극은 3 M KCl 아가 브릿지와 함께 Ag/AgCl로 구성되었다.
- [0657] 눈물 분비. 자극을 받지 않은 상태에서의 눈물 생성을 측정하기 위해, 보석 세공인의 검자를 사용하여 페놀 레드 쓰레드(Zone-Quick, Oasis Medical, 미국 캘리포니아주 글렌도라 소재)를 이소플루란으로 마취된 마우스의 측면 안각에 10 s 동안 배치시켰다. 눈물 부피는, 해부 현미경하에서 시각화되는 바와 같이, 쓰레드가 습윤화된 길이로서 측정하였다. 화합물 제제(0.5% 폴리소르베이트 및 0.5% DMSO를 함유하는 PBS 중의 50-100  $\mu\text{M}$  화합물) 소적 2  $\square\text{L}$ 를 적용시킨 후, 화합물의 약력학적 성질을 비히클과 비교하여 평가하기 위해 연속 측정을 사용하였다.

- [0658] 리사민 그린 염색. 각막 상피 파괴를 사정하기 위해, 5  $\mu$ l의 리사민 그린(LG) 염료(1%)를 이소플루란으로 마취된 마우스의 안구 표면에 적용시켰다. 올림푸스 줌 스테레오 마이크로스코프(Olympus, 미국 펜실베이니아주 센터 밸리 소재)에 맞게 조정된 니콘 디지털 카메라를 사용하여 눈을 사진 촬영하였다. 맹검식의 훈련받은 관찰자 1명에 의해 3점 척도로 각각의 각막 사분면을 점수화하였고, 각 사분면 중의 염색 정도는 0, 염색되지 않음; 1, 산발적(전체 표면 중 <25% 포함) 염색; 2 등급, 확산성 반점 형태의 염색(25-75%); 및 3 등급, 합체형 반점 형태의 염색( $\geq$ 75%)으로 분류되었다. 0 내지 12 범위로, 4개의 모든 사분면으로부터의 점수의 총합으로서 전체 등급을 기록한다.
- [0659] 약동학적 성질 및 조직 분포. 전안부 마우스 눈물막에의 CFTR 활성제의 잔류 시간을 측정하기 위해, 단일 용량 안구 전달 후, 액체 크로마토그래피/질량 분광법(LC/MS)을 위해 화합물을 회수하였다. 수동으로 눈꺼풀을 감박 이개 한 후, 5  $\mu$ l 미세모세관 튜브(Drummond Scientific Co., 미국 펜실베이니아주 브롬홀 소재)를 사용하여 측면 안각 및 내안각으로부터 3개의 눈 세척액(각각 3  $\mu$ l PBS)을 회수하였다(9). 폴링된 세척액을, 0.1% 포름산을 함유하는 아세트오니트릴/물(1:1)로 희석시키고, (+) 전기분무 이온화와 함께 워터스 2695 HPLC 용매 전달 시스템 및 워터스 마이크로매스 ZQ 질량 분석계에 연결된 X테라 MS C18 칼럼(2.1 mm x 100 mm, 3.5  $\mu$ m 입자 크기)을 사용하여 LC/MS에 의해 분석하였다.
- [0660] 전신 조직 내 화합물 축적을 연구하기 위해, 14일 동안의 1일 3회 국소 투약 후(0.1 nmol, 2  $\mu$ l, 50  $\mu$ M) 마우스 혈액, 뇌, 신장 및 간을 분석하였다. 혈액 샘플을 좌심실로부터 K3 EDTA 미니 튜브(Greiner, 오스트리아 크렘스문스터 소재)로 수집하고, 원심분리하였다(28). 상청액을 동량의 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출물을 기류로 건조시켰다. 헤파린 첨가 PBS(10 유닛/ml)로 심실 관류를 수행한 후, 처리된 마우스 및 대조군 마우스로부터의 기관을 제거하고, 중량을 측정하고, 아세트산 및 물(100  $\mu$ l/g 조직)과 함께 혼합하고, 균질화시켰다(29). 에틸 아세테이트(10 mL/g 조직)를 첨가하고, 샘플을 와동시키고, 원심분리하고(15 min 동안 3000 rpm), 에틸 아세테이트 함유 상청액을 증발시켰다. 이어서, 혈청 및 기관 균질액의 기관 추출물로부터 수득된 잔류물을 재구성하고, 상기 기술된 바와 같이 LC/MS에 의해 분석하였다.
- [0661] 누선 절제에 의해 유발된 안구건조증을 앓는 마우스 모델. 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 누선 절제(LGE) 모델을 보고된 방법(30)으로부터 적합화시켰다. 3 mm 선형 피부 절개에 의해 야생형 암컷 BALB/c 마우스(7-8주령) 양측에서 안와외 누선을 노출시켰다. 누관을 소작 처리하고, 안면 혈관 및 신경을 피해 양측으로 전체 누선을 제거하였다. 절개부를 각각 단일 단속 6-0 실크 봉합사로 봉합하였다. 안와부의 눈물을 분비하는 조직은 기능을 그대로 유지하였다. LGE 후 1일 이내에 신경영양성 각막 궤양으로부터 확인된 바와 같이, 각막 감각이 감소된 눈(연구된 동물 중 <5%)은 배제시켰다. 마우스를 무작위하여(양쪽 눈에) CFTR<sub>활성</sub>-K089(0.1 nmol) 또는 비히클 처리를 받도록 하였다. LGE 후 1일째를 시작으로 2주 동안 1일 3회(8 AM, 2 PM 및 8 PM)에 걸쳐 마우스를 처리하였다. LGE 후 4, 10 및 14일째 초기 투약 직전에, 및 그 후 1시간 경과하였을 때, 눈물 분비 및 LG 염색을 수행하였다.
- [0662] 통계. 데이터는 평균  $\pm$  평균의 표준 오차(SEM)로 표시되어 있다. 두 평균 사이의 직접적인 비교를 위하여, 양측 스튜던츠 t 검정을 사용하였다. 안구건조증 예방 연구에서, 눈물 분비 및 LG 점수의 종적 측정을 위해, 동일한 눈, 및 동일한 동물의 양쪽 눈에 대해 비독립적으로 측정할 수 있도록 조정하면서, 선형 혼합 효과 회귀를 사용하였다. 패키지 lme4 및 robustlmm을 사용하여 Mac용 R v.3.2(R Foundation for Statistical Computing, 오스트리아 비엔나 소재)에서 분석을 수행하였다.
- [0663] 결과.
- [0664] 소분자 CFTR 활성제의 특징 규명. 10  $\mu$ M의 120,000개의 화합물의 세포 기반 기능성 고처리량 스크린을 통해 최대 CFTR 활성화의 >95%를 일으킨 20개의 화학적 부류의, 야생형 CFTR의 소분자 활성제를 확인하였다. 96 웰 포맷으로 인간 야생형 CFTR 및 세포질 YFP 할라이드 센서를 공동 발현하는 FRT 상피 세포에서 스크린을 수행하였다(26, 31, 32). 2차 스크리닝은 준최대 포스포린(50 nM)으로 전처리된 CFTR 발현 FRT 세포에서의  $I_{sc}$  측정을 포함하였다. 8개의 화학적 부류로부터 21개의 화합물이 1  $\mu$ M에서  $I_{sc}$ 를 크게 증가시켰다(20  $\mu$ M 포스포린에 의해 생성된 최대 전류의 >75%). 각 화합물에 대한  $EC_{50}$  및  $V_{최대}$  값에 관한 요약은 도 7에 제공되어 있다.
- [0665]  $I_{sc}$  측정으로부터의 상응하는 농도 의존 데이터와 함께, 4개의, 활성이 가장 큰 화학적 부류로부터의 활성제의 구조가 도 2a에 제시되어 있다. 고농도의 포스포린은 거의  $I_{sc}$ 를 추가로 증가시키지 못하였는 바, 각 화합물은 CFTR을 완전히 활성화시켰고,  $I_{sc}$  증가는 CFTR 억제제, CFTR<sub>억제</sub>-172에 의해 완전히 억제되었다.  $EC_{50}$  값은 20-350

nM 범위였다(도 2b). VX-770은 야생형 CFTR에 대하여 비교적 약한 활성을 보였다(도 2c). CFTR<sub>활성</sub>-K032 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089는 더 낮은 효능을 가졌고, 더 작은 CFTR 활성화를 보였다(~50%  $V_{\text{최대}}$ ).

[0666] 표적에서 벗어나는 잠재적인 효과를 최소화시키기 위해 세포 cAMP를 상승시키지 않으면서, CFTR을 직접 표적화하는 화합물을 찾았다(도 2d). 가능하게는 포스포디에스테라제 억제에 의해 세포내 cAMP를 상승시키는 화합물(부류 O, Q, 및 R로부터의 것)은 추가 고찰로부터 배제시켰다. cAMP를 증가시키지 않은, 부류 B, J 및 K로부터의 나노몰 효능의 화합물을 살아있는 마우스에서의 추가 특징 규명을 위해 선별하였다.

[0667] CFTR 활성제는 생체내에서 안구 표면 클로라이드 및 유체 분비를 증가시킨다. 도 3a에 도시된 바와 같이(21), 본 발명자들의 실험실에서 개발된 개방 회로 전위차(PD) 방법을 사용하여 생체내에서 안구 표면에서의 화합물 활성을 평가하였다. 정상피  $\text{Cl}^-$  구배를 부과하고, 각종 채널 작동약 및/또는 억제제를 함유한 용액 시리즈를 안구 표면에 연속 관류시키는 동안 PD를 측정함으로써  $\text{Cl}^-$  채널 기능을 정량화하였다. 먼저 오스모몰 농도가 동일한 염수를 안구 표면에 관류시켜 기준선 PD를 기록하였다. 이어서, 아밀로라이드를 관류액에 첨가한 후, 이어서,  $\text{Cl}^-$ 이 불투과성 음이온인 글루코네이트로 대체된 저  $\text{Cl}^-$  용액으로 교체하였다. 이러한 조작을 통해 후보 CFTR 활성제 첨가에 대한 반응으로 나타나는 CFTR 활성화를 직접적으로 시각화할 수 있다.

[0668] 도 3b는 CFTR<sub>활성</sub>-B074, CFTR<sub>활성</sub>-J027 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089에의 노출 이후의 큰 과분극을 보여주는 것으로, 이는 포스콜린에 의해서는 비교적 거의 증가되지 않았고, CFTR<sub>억제</sub>-172에 의해서는 역전되었다. 비교하여, VX-770은 안구 표면 PD를 최소로 변화시켰다(도 3c). 도 3d는, 도 7에 기록된 추가 화합물에 대한 데이터와 함께, 명시된 활성제에 대한 PD 데이터를 요약한 것이다. 기능성 CFTR이 결핍된 CF 마우스에서 수행된 대조군 연구에서는 시험된 각 화합물의 첨가 이후 PD에서는 어떤 변화도 없었고, 여기서, 제시된 대표적인 곡선은 CFTR<sub>활성</sub>-K032에 대한 것이다(도 3e).

[0669] 다음으로, CFTR 활성제를 마우스에서의 눈물 생성을 증가시키는 데 있어서의 그의 약효에 대하여 시험하였다. 예비 실험을 통해 화합물의 가용성 및 작용 지속 기간을 증가시킨 표준 안과용 제제(0.5% 폴리소르베이트)를 확인하였다. 단일 국소 투약 후, 간접 CFTR 활성제 콜레라 독소, 포스콜린, 및 3-이소부틸-1-메틸크산틴(IBMx)이 30 min째 기저 눈물 분비를 실질적으로 증가시켰지만, 이러한 효과는 일시적인 것이었고, 2시간 경과 후에는 검출불가능하였다(도 4a). 그러나, 본원에서 확인된 직접 CFTR 활성제, CFTR<sub>활성</sub>-B074, CFTR<sub>활성</sub>-J027 및 CFTR<sub>활성</sub>-K089는 적어도 4시간 동안 대략 2배만큼 누액 분비를 증가시켰다. VX-770은 눈물 분비를 거의 일으키지 못했다(도 4b). 반복된 국소 투여(최대 2주 동안 1일 3회)를 통해, 속성 내성 없이 눈물 과분비가 지속되었다(도 4c). CFTR 활성제는 CF 마우스에서는 누액 분비를 증가시키지 않았고, 이는 선택적 CFTR 표적화임을 입증한다(도 4d).

[0670] 독성 및 약동학적 성질. 점적주입 후 최대 6시간째까지 안구 표면으로부터의 테트라메틸로다민 텍스트란(3 kDa)의 재현가능한 회수를 보여줌으로써 눈물 수집 방법을 입증하였다. 회수된 눈물 세척액의 LC/MS에 의해 안구 표면에서의 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 약동학적 성질을 측정하였다. 0.1 nmol의 CFTR<sub>활성</sub>-K089( $2 \mu\text{l}$ , 50  $\mu\text{M}$ )의 안구 표면에서의 점적주입 후, 5 min 및 6시간째에 각각  $7.9 \pm 2.4 \text{ pmol}$  및  $0.011 \pm 0.004 \text{ pmol}$ 이 회수되었다(도 5a). 50% CFTR 활성화를 위해 필요한 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 양( $\text{EC}_{50} \sim 250 \text{ nM}$ )은, 마우스에서 보고된 정상적인 눈물 부피의 최고치 및 최저치로부터 계산된 농도를 반영하는 파선 사이에 있다(33, 34). 누액으로부터 회수된 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 정량으로 적어도 6시간 동안의 치료학적 수준을 예측한다. CFTR<sub>활성</sub>-J027의 누액 약동학적 성질은, 상기 화합물에 대한 LC/MS 감도가 낮았기 때문에 측정이 불가능하였다.

[0671] 1일 3회에 걸친 2주 동안의 투약 후, 마우스 혈액, 뇌, 간 및 신장에서의 CFTR<sub>활성</sub>-K089 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027의 양은 검출한계(각각 ~10 및 ~700 fmol) 미만이었으며, 이는 전신 축적이 최소임을 나타내는 것이다. 결막 충혈, 전방 염증, 및 수정체 투명도에 대한 세극등 평가에 의해 사정된 바와 같이, 만성적으로 처리된 마우스는 안구 독성에 대한 어떤 징후도 보이지 않았다. LG 염색은 각막 또는 결막 상피 파괴를 전혀 보이지 않았다(도 5b). 화합물은 또한 최대 100  $\mu\text{M}$ 까지의 농도에서 세포 배양물 중에서 감지할 수 있을 정도의 시험관내 세포독성도 일으키지 않았다(도 5c).

[0672] CFTR 활성제가 누선 절제 마우스 모델에서 안구건조증을 예방한다. LGE에 의해 유발된 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 마우스 모델을 시험하기 위해 CFTR<sub>활성</sub>-K089를 그의 바람직한 눈물막 약동학적 성질에 기초하여 선택

하였다. BALB/c 마우스에서 안와의 LGE 후, CFTR<sub>활성</sub>-K089로 처리된 마우스(0.1 nmol, 1일 3회 투여)는 기저 눈물 부피를 유지한 반면, 비히클로 처리된 마우스로부터의 눈물 부피는 모든 후속 시점에서 유의적으로 감소되었고(도 6a), 적어도 30일 동안 그러하였다. C57/b16 마우스에서 보고된 것과 유사하게(30), 비히클로 처리된 BALB/c 마우스에서의 눈물분비 감소는 그림으로(도 6b 상단) 및 정량적으로(도 6c) 제시된 바와 같이, 0일째부터 14일째까지 진행성 상피 파괴와 연관이 있었다. CFTR<sub>활성</sub>-K089는 LGE 마우스에서 눈물 분비를 회복시켰을 뿐만 아니라, 모든 시점에서 안구 표면 상피 파괴를 현저히 막았다(도 6b). 비히클로 처리된 눈은 미만성, 진행성 각막 상피증을 발생시킨 반면(14일째까지 LG 점수  $7.3 \pm 0.6$  증가), CFTR<sub>활성</sub>-K089로 처리된 눈은 모든 시점에서 최소의 LG 염색을 보였다(LG 점수 변화,  $-0.6 \pm 0.6$ ).

[0673] 논의

[0674] 본 연구의 목표는 안구건조증 요법을 위한 CFTR의 소분자 활성화제의 잠재적인 유용성을 조사하고자 하는 것이었다. 이전의 수회에 걸친 개발 실패 후, 안구건조증은 안구 질환에서 요구가 충족되지 못한 상태 그대로 남아있는 것이다. 안구건조증 장애에서, 눈물막 고오스몰농도는 염증 유발성 신호전달, 사이토카인 및 메탈로프로테이나제 분비, 및 각막 상피 세포 무결성 파괴를 자극한다(35-38). CFTR 활성화는 눈물막 고오스몰농도를 최소화함으로써 상기 하류의 안구 표면 변화를 막는 것으로 예측된다.

[0675] 본 발명자들은 고처리량 스크리닝에 의해, 상류 cAMP 신호전달보다는 직접적인 CFTR 활성화를 포함하는 기전에 의해 안구 표면을 통과하는  $Cl^-$  구동식 수성 유체 분비를 지속시킨 소분자 CFTR 활성화제를 확인하였다. CFTR을 직접 활성화시키는 화합물을 선별하는 이론적 근거는 일반화된 cAMP 자극의 표적에서 벗어나는 잠재적인 효과를 최소화시키고, 신호전달 수용체를 표적화하는 화합물에 대한 속성 내성의 가능성을 감소시키는 것이었다. 상기 화합물은 시험관내에서 인간 CFTR의 활성화를 위한 EC<sub>50</sub>이 낮은 나노몰이었고, 더 높은 농도에서는 완전히 활성화시켰다. 마우스에서 큰 CFTR 의존성 PD 과분극 및 눈물 과분비가 나타났다. 마우스 및 인간에서의 실질적인 화합물 활성화는 본원의 데이터를 인간으로의 것으로 해석하는 것을 촉진시킬 것이다.

[0676] 본 발명자들은 CFTR<sub>활성</sub>-K089가 눈물 부족을 앓는 실험용 마우스 모델에서 눈물 분비를 회복시켰고, 상피 파괴를 막았다는 것을 발견하였다. CFTR 활성화제는 특히, 무손상 각막 및 결막 상피를 통과하도록 유체 수송을 자극시킴으로써 누선 장애, 예컨대, 원발성 쇼그렌 증후군에 맞게 적합화될 수 있다. 누선에서의 CFTR 발현 및 기능에 대하여 간접적이기는 하지만, CFTR 활성화제는 가능하게는 안구 표면에서 그의 주요 분비 유발성 효과를 발휘한다(39-42). 국소 전달 후 눈물을 분비하는 조직으로의 화합물의 투과가 최소이고, 눈물 부족을 앓는 모델에서 화합물 약효가 입증되었기 때문에, 본 연구에서 눈물 분비의 직접적인 자극의 가능성은 없다. 안구 표면에서, 각막과 비교하였을 때, 결막은 그의 표면적이 훨씬 더 넓다면, 유체 분비량에 기여할 개연성이 있다(43).

[0677] 상이한 안구 표면 이온 채널을 표적화하는 대안적 분비 유발성 요법이 고려되고 있다. 유일하게 FDA 승인을 받은 CFTR 활성화제인 VX-770은 특정 CFTR 돌연변이의 채널 케이팅을 보정함으로써 CF를 치료하는 "증강제"로서 개발되었다(44). 그러나, VX-770은 세포 배양물에서, 및 마우스 생체내에서 야생형 CFTR에 대해 상대적으로 활성을 거의 보이지 않았다. VX-770의 만성 적용은 또한 CFTR 기능성 발현을 감소시킬 수 있고(24), 백내장(어린 래트에서 관찰; 참고문헌 42)을 유발할 수 있는데, 이는 CFTR이 수정체에서는 발현되지 않기 때문에, 표적에서 벗어나는 효과가 될 가능성이 있다.

[0678] CFTR<sub>활성</sub>-K089 및 CFTR<sub>활성</sub>-J027은 바람직한 약력학적을 보였고, 이는 표준 안과용 제제로 1일 수회에 걸쳐 편리하게 국소 투여될 수 있다.

[0679] 결론적으로, 어느 이론으로도 제한하고자 하지 않으면서, 임상적으로 관련된, 눈물 수분 부족형 안구건조증 질환을 앓는 마우스 모델에서 CFTR<sub>활성</sub>-K089의 약효는 기저 눈물 분비를 회복시키고, 안구 표면 병상을 예방하는 국소용의 분비 유발성 CFTR 활성화제 요법에 대한 원리 증명을 제공한다. 면역억제 접근법과 비교하여, CFTR 활성화는 안구건조증 발병기전에서 조기 이벤트를 처리하는 이점을 가진다. 따라서, 본 발명자들의 데이터는 안구건조증 요법용의 혁신 신약으로서 CFTR 활성화제의 개발상의 잠재성을 뒷받침한다.

[0680] 참고문헌(실시예 5).

[1]. The definition and definition of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007 (DEWS) (2007). *Ocul. Surf.* 5, 65-204; [2]. Schaumberg, D.A., Dana, R., Buring, J.E., and Sullivan, D.A. (2009). Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch. Ophthalmol.* 127, 763-768; [3]. Schaumberg, D.A., Sullivan, D.A., Buring, J.E., and Dana, M.R. (2003). Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am. J. Ophthalmol.* 136, 318-326; [4]. Yu, J., Asche, C.V., and Fairchild, C.J. (2011). The economic burden of dry eye disease in the United States: a decision tree analysis. *Cornea* 30, 379-387; [5]. Alves, M., Foseca, E.C., Alves, M.F., Malki, L.T., Arruda, G.V., Reinach, P.S., and Rocha, E.M. (2013). Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul. Surf.* 11, 181-192; [6]. Sheppard, J.D., Torkildsen, G.L., Lonsdale, J.D., D'Ambrosio Jr., F.A., McLaurin, E.B., Eiferman, R.A., Kennedy, K.S. and Semba, C.P.; OPUS-1 Study Group (2014). Lifitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* 121, 475-483; [7]. Asbell P.A., and Spiegel S. (2010). Ophthalmologist perceptions regarding treatment of moderate-to-severe dry eye: results of a physician survey. *Eye Contact Lens* 36, 33-38; [8]. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007 (DEWS) (2007). *Ocul. Surf.* 5, 65-204; [9]. Thelin, W.R., Johnson, M.R., Hirsh, A.J., Kublin, C.L. and Zoukhri, D.J. (2012). Effect of topically applied epithelial sodium channel inhibitors on tear production in normal mice and in mice with induced aqueous tear deficiency. *Ocul. Pharmacol. Ther.* 28, 433-438; [10]. Nichols, K.K., Yerxa, B. and Kellerman, D.J. (2004). Diquafosol tetrasodium: a novel dry eye therapy. *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 47-54; [11].

[0681]

Koh, S., Ikeda, C., Takai, Y., Watanabe, H., Maeda, N., and Nishida, K. (2013). Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn. J. Ophthalmol.* 57, 440-446; [12]. Takamura, E., Tsubota, K., Watanabe, H., and Ohashi, Y.; Diquafosol Ophthalmic Solution Phase 3 Study Group (2012). A randomised, double-masked comparison study of diquafosol versus sodium hyaluronate ophthalmic solutions in dry eye patients. *Br. J. Ophthalmol.* 96, 1310-1315; [13]. Tauber, J., Davitt, W.F., Bokosky, J.E., Nichols, K.K., Yerxa, B.R., Schaberg, A.E., LaVange, L.M., Mills-Wilson, M.C., and Kellerman, D.J. (2004). Double-masked placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* 23, 784-792; [14]. Al-Nakkash, L., and Reinach, P.S. (2001). Activation of a CFTR-mediated chloride current in a rabbit corneal epithelial cell line. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42, 2353-2370; [15]. Shiue, M.H., Gukasyan, H.J., Kim, K.J., Loo, D.D., and Lee, V.H (2002). Characterization of cyclic AMP-regulated chloride conductance in the pigmented rabbit conjunctival epithelial cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80, 533-540; [16]. Turner, H.C., Bernstein, A., and Candia, O.A. (2002). Presence of CFTR in the conjunctival epithelium. *Curr. Eye Res.* 24, 182-187; [17]. Ansari, E.A., Sahni, K., Etherington, C., Morton, A., Conway, S.P., Moya, E., and Littlewood, J.M. (1999). Ocular signs and symptoms and vitamin A status in patients with cystic fibrosis treated with daily vitamin A supplements. *Br. J. Ophthalmol.* 83, 688-691; [18]. Botelho, S.Y., Goldstein, A.M., and Rosenlund, M.L. (1973). Tear sodium, potassium, chloride, and calcium at various flow rates: children with cystic fibrosis and unaffected siblings with and without corneal staining. *J. Pediatr.* 83, 601-606; [19]. Morkeberg, J.C., Edmund, C., Prause, J.U., Lanng, S., Koch, C., and Michaelsen, K.F. (1995). Ocular findings in cystic fibrosis patients receiving vitamin A supplementation. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 233, 709-713; [20]. Mrugacz, M., Kaczmariski, M., Bakunowicz-Lazarczyk, A., Zelazowska, B., Wysocka, J., and Minarowska, A. (2006). IL-8 and IFN-gamma in tear fluid of patients with cystic fibrosis. *J. Interferon Cytokine Res.* 26, 71-75; [21]. Levin, M.H. and Verkman, A.S. (2005). CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in living mice measured by potential differences. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 46, 1428-1434; [22]. Levin, M.H., Kim, J.K., Hu, J., and Verkman A.S. (2006). Potential difference measurements of ocular surface Na<sup>+</sup> absorption analyzed using an electrokinetic model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 47, 306-316; [23]. Yu, D., Thelin, W.R., Rogers, T.D., Stutts, M.J., Randell, S.H., Grubb, B.R., and Boucher, R.C. (2012). Regional differences in rat conjunctival ion transport activities. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 303, C767-780; [24]. Cholon, D.M., Quinney, N.L., Fulcher, M.L., Esther Jr., C.R., Das, J., Dokholyan, N.V., Randell, S.H., Boucher, R.C., and Gentzsch, M. (2014). Potentiator ivacaftor abrogates pharmacological correction of  $\Delta F508$  CFTR in cystic fibrosis. *Sci. Transl. Med.* 6, 246-296;

[0682]

- [25]. Ramsey, B.W., Davies, J., McElvaney, N.G., Tullis, E., Bell, S.C., Dřevínek, P., Griese, M., McKone, E.F., Wainwright, C.E., Konstan, M.W., Moss, R., Ratjen, F., Sermet-Gaudelus, I., Rowe, S.M., Dong, Q., Rodriguez, S., Yen, K., Ordoñez, C., and Elbom, J.S.; VX08-770-102 Study Group (2011). A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N. Engl. J. Med.* 365, 1663-1672; [26]. Ma, T., Vetrivel, L., Yang, H., Pedemonte, N., Zegarra-Moran, O., Galiotta, L.J., and Verkman, A.S. (2002). High-affinity activators of CFTR chloride conductance identified by high-throughput screening. *J. Biol. Chem.* 277, 37235-37241; [27]. Galiotta, L.J., Springsteel, M.F., Eda, M., Niedzinski, E.J., By, K., Haddadin, M.J., Kurth, M.J., Nantz, M.H., and Verkman, A.S. (2001). Novel CFTR chloride channel activators identified by screening of combinatorial libraries based on flavone and benzoquinolinizinium lead compounds. *J. Biol. Chem.* 276, 19723-19728; [28]. Esteva-Font, C., Cil, O., Phuan, P.W., Tao, S., Lee, S., Anderson, M.O., and Verkman, A.S. (2014) Diuresis and reduced urinary osmolality in rats produced by small-molecule UT-A-selective urea transport inhibitors. *FASEB J.* 28, 3878-3890; [29]. Yao C, Anderson, M.O., Zhang J., Yang B., Phuan P.W., and Verkman, A.S. (2012) Triazolothienopyrimidine inhibitors of urea transporter UT-B reduce urine concentration. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 1210-1220; [30]. Stevenson, W., Chen, Y., Lee, S.M., Lee, H.S., Hua, J., Dohlman, T., Shiang, T., and Dana, R. (2014). Extraorbital lacrimal gland excision: a reproducible model of severe aqueous tear-deficient dry eye disease. *Cornea* 33, 1336-1341; [31]. Galiotta, L.J., Haggie, P.M., and Verkman, A.S. (2001). Green fluorescent protein-based halide indicators with improved chloride and iodide affinities. *FEBS Lett.* 499, 220-224; [32]. Galiotta, L.V., Jayaraman, S., and Verkman, A.S. (2001). Cell-based assay for high-throughput quantitative screening of CFTR chloride transport agonists. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 281, C1734-1742; [33]. Sullivan, D.A., Krenzer, K.L., Sullivan, B.D., Tolls, D.B., Toda, I., and Dana, M.R. (1999). Does androgen insufficiency cause lacrimal gland inflammation and aqueous tear deficiency? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 40, 1261-1265; [34]. Villareal, A.L., Farley, W., and Pflugfelder, S.C. (2006). Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye Contact Lens* 32, 272-276; [35]. Lemp, M.A., Bron, A., Baudouin, C., Benítez Del Castillo, J., Geffen, D., Tauber, J., Foulks, G., Pepose, J. and Sullivan, B.D. (2011). Tear osmolality in the diagnosis and management of dry eye disease. *Am. J. Ophthalmol.* 151, 792-798; [36]. Luo, L., Li, D.Q., Corrales, R.M., and Pflugfelder, S.C. (2005). Hyperosmolar saline is a proinflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens* 31, 186-193; [37]. Liu, H., Begley, C., Chen, M., Bradley, A., Bonanno, J., McNamara, N., Nelson, J., and Simpson, T. (2009). A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50, 3671-3679; [38]. Gilbard, J.P., Carter, J., Sang, D., Refojo, M., Hanninen, L. and Kenyon, K.R. (1984). Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal

[0683]

epithelium. Ophthalmology 91, 1205-1212; [39]. Rosemary, R., Evans, M., Cuthbert, A., MacVinish, J. L., Foster, D., Anderson, J., and Colledge, W.H. (1993). Nature Genetics 4, 35-41; [40]. Lu, M. and Ding, C. (2012). CFTR-mediated Cl(-) transport in the acinar and duct cells of rabbit lacrimal gland. Curr. Eye Res. 37, 671-677; [41]. Nandoskar, P., Wang, Y., Wei, R., Liu, Y., Zhao, P., Lu, M., Huang, J., Thomas, P., Trousdale, M., and Ding, C. (2012). Changes of chloride channels in the lacrimal glands of a rabbit model of Sjögren syndrome. Cornea 31, 273-279; [42]. Kalydeco [Product Monograph] Laval, Quebec: Vertex Pharmaceuticals (Canada) Inc.; 2012; [43]. Watsky, M.A., Jablonski, M., and Edelhauser, H.F. (1988). Comparison of conjunctival and corneal surface area in rabbit and human. Curr. Eye Res. 7, 483-486; [44]. Van Goor, F., Hadida, S., and Grootenhuys, P.D.J. (2008). Pharmacological rescue of mutant CFTR function for the treatment of cystic fibrosis. Top. Med. Chem. 3, 91-120; [45]. Wolosin, J.M., and Candia, O.A. (1987). Cl- secretagogues increase basolateral K+ conductance of frog corneal epithelium. Am. J. Physiol. 253, C555-560; [46]. Kompella, U.B., Kim, K.J., and Lee, V.H. (1993). Active chloride transport in the pigmented rabbit conjunctiva. Curr. Eye Res. 12, 1041-1048; [47]. Turner, H.C., Alvarez, L.J., and Candia, O.A. (2000). Cyclic AMP-dependent stimulation of basolateral K(+)conductance in the rabbit conjunctival epithelium. Exp. Eye Res. 70, 295-305.

[0684]

[0685]

실시예 6. 안구건조증 질환의 분비 유발성 요법을 위한 나노몰 효능의 아미노페닐-1,3,5-트리아진 CFTR 클로라이드 채널 활성제.

[0686]

실시예 6 내에서의 화합물 번호매김 및 치환기 번호매김은 오직 실시예 6에 관해서만 이루어지는 것이다.

[0687]

요약. 안구건조증 장애는 그에 대하여 이용가능한 치료학적 옵션이 제한되어 있는 심각한 건강상의 문제이다. CFTR(낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자)은 안구 표면에 있는 주요 분비 유발성 클로라이드 채널이다. 본 발명자들은 앞서 고처리량 스크리닝에 의해, 국소적으로 전달되었을 때, 마우스에서 누액 분비를 증가시켰고, 실험용 안구건조증 모델에서 약효를 나타낸, EC<sub>50</sub> ~250 nM로 CFTR을 활성화시킨 아미노페닐-1,3,5-트리아진 CFTR<sub>활성</sub>-K089(1)를 확인한 바 있다. 여기서, 합성된 아미노페닐-1,3,5-트리아진 유사체의 기능 분석을 통해 CFTR 활성화에 대한 구조-활성 관계가 밝혀졌고, 1보다 실질적으로 더욱 강력한 효능의 유사체인 것으로 확인되었다. 가장 강력한 효능의 화합물인 12는 cAMP 또는 칼슘 상승을 유발하지 않으면서, EC<sub>50</sub> ~30 nM로 CFTR 클로라클로라이드 전도도를 완전히 활성화시켰다. 12는 비독성이고, 안과용 비히클 중에서 100 μM일 때, 안정적이고, 간 마이크로솜에 의해 신속하게 물질대사화되었으며, 이는 안구건조증 질환에서 그의 국소적 용도를 뒷받침한다. 간 및 폐 장애의 가능한 치료법을 위한 것으로서 대사적 안정성이 더욱 큰 유사체 또한 확인되었다. 25 pmol 12의 단일 국소 투여는 야생형 마우스에서 눈물 부피를 증가시켰고, 여기서, 작용은 8시간 동안 지속되었으며, CFTR 결핍 마우스에서는 어떤 효과도 없었다. 국소적으로 전달된 12는 인간 안구건조증 질환에서 효과적일 수 있다.

[0688]

도입. CFTR(낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자)은 기도, 위장관 기관, 고환 및 외분비샘에서 분비 유발성 활성을 가지는 cAMP 게이팅된 클로라이드 채널이다[1-4]. CFTR에서의 기능 소실 돌연변이가 낭포성 섬유증을 유발하고, CFTR의 부적절한 활성화는 예컨대, 콜레라와 같은, 특성의 분비성 설사를 유발한다[5-7]. CFTR은 낭포성 섬유증에서의 돌연변이체 CFTR의 증강제 및 교정제 개발에서 큰 발전이 이루어진 중요한 약물 표적이며, 여기서, 2개의 약물이 FDA 승인을 받았다[8]. 야생형 CFTR의 활성화제는 변비 및 안구건조증 장애, 및 가능하게는 간, 췌장 및 기도 장애용의 분비 유발성 요법에 대하여 잠재적인 임상 적응증을 가지며[9-12], CFTR 억제제가 특성의 분비성 설사 및 다낭성 신장 질환용으로 개발 중에 있다[13,14].

[0689]

본 발명자들은 앞서 고처리량 스크리닝에 의해 직접적인 활성화 기전에 의해 작용하는 야생형 CFTR의 소분자 활성제를 확인하였다[12-15]. 한 부류의 페닐퀴놀살리논 CFTR 활성화제는 변비를 앓는 실험용 마우스 모델에서 경구 투여 후 약효를 나타내었다[9,10]. 아미노페닐-1,3,5-트리아진 CFTR<sub>활성</sub>-K089(화합물 1, 도 14a)을 포함하는 제2 부류의 CFTR 활성화제는 마우스 안구 표면에서 안구 표면 CFTR 활성을 활성화시켰고, 국소 전달 후 누액 분비를 증가시켰다[12]. 누선 절제에 의해 유발된 눈물 수분 부족형 안구건조증을 앓는 마우스 모델에서, 1의 1일 3회 국소 전달이 결합성 누액 분비를 보정하였고, 안구 표면의 임상 징후를 막았다. 이상적인 안구건조증 치료제는 1일 1 또는 2회 투약으로 누액 분비를 지속화시킬 것이다.

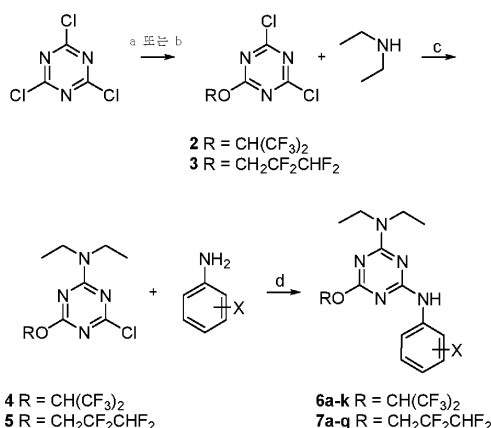
[0690]

여기서, 본 발명자들은 안구건조증 적용에 초점을 맞춘 아미노페닐-1,3,5-트리아진 CFTR 활성화제의 구조-활성 관

계 연구를 보고한다. 안구건조증은 눈물 파괴 감소 및 누액 고오스몰농도와 연관이 있으며, 그 결과로 안구 표면 염증, 안구 불편감 및 시력 장애를 유발하는 이중성 장애 군이다. 안구건조증은 노령화 인구에서의 주된 공중 보건 문제이며, 미국에는 50세 이상의 환자 500만 명이 있다[16,17]. 유일한 승인받은 안구건조증 약물인 국소용 사이클로스포린 및 리피테그라스트는 항염증 기전에 의해 작용한다[18,19]. CFTR 활성제는 분비 유발성 기전에 의해 작용하는 혁신 신약으로서의 안구건조증 치료제가 될 것이다. 여기서, 아미노페닐-1,3,5-트리아진의 합성 및 특징 규명을 통해 **1**과 비교하여 실질적으로 개선된 효능 및 생체내 분비 유발성 약효를 가지는, 잠재적인 리드 후보 뿐만 아니라, 비안구 병태의 잠재적 치료를 위한 것으로서 대사적 안정성이 더욱 큰 화합물을 생성하였다.

[0691] 화학법.

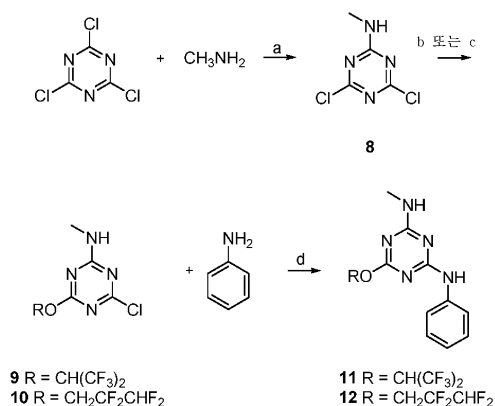
[0692] 아미노페닐-1,3,5-트리아진 유사체의 일반 합성. 아미노페닐-1,3,5-트리아진 유사체의 합성은 불소화된 알콕시드, 디에틸 아민, 및 아닐린을 이용한 염화시아누르의 연속 치환에 의해 달성되었다(반응식 1). 염화시아누르를 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로이소프로판올 또는 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올로 치환하여 각각 **2** 및 **3**를 수득하였다. 디에틸 아민을 사용하여 **2** 및 **3**를 아미노화하여 중간체 **4** 및 **5**를 수득하였다. 아닐린과 함께 **4** 및 **5**를 환류시켜 각각 **1** 및 **7a**를 수득하였다. **4** 및 **5**와 함께 *m*- 또는 *p*-F, Cl, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H-치환된 아닐린을 환류시켜 각각 아미노페닐-1,3,5-트리아진 **6a-g** 및 **7b-g**를 수득하였다. 염기성 조건하에서 6-아미노벤조티아졸, 6-아미노벤조옥사졸, 5- 또는 6-아미노인다졸과 함께 **5**를 환류시켜 **6h-6k**를 수득하였다.



반응식 1. *N,N*-디에틸-1,3,5-트리아진 유사체 합성. (a) **2**의 경우, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, -80 °C, 62%. (b) **3**의 경우, CHF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, -80 °C, 68%. (c) Et<sub>2</sub>NH, DIPEA, THF, 0 °C, 55%. (d) DIPEA, THF, 환류, 25-81%.

[0693]

[0694] 반응식 2에 제시된 바와 같이 *N*-메틸아민-1,3,5-트리아진 유사체 **11** 및 **12**를 합성하였다. 메틸아민을 염화시아누르로 치환하여 72% 수율로 *N*-메틸-4,6-디클로로-1,3,5-트리아진-2-아민 **8**을 수득하였다. 수중의 **8**을 사용하여, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 또는 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올로 치환하여 각각 **9** 및 **10**을 수득하였다. **9** 및 **10** 상의 아닐린 치환을 통해 각각 *N*-메틸아미노-*N'*-페닐아미노-1,3,5-트리아진 유사체 **11** 및 **12**를 수득하였다.



반응식 2. *N,N*-디에틸아미노-*N'*-페닐아미노-1,3,5-트리아진 유사체 합성. (a) DIPEA, THF, 0 °C, 75%.

(b) 9의 경우, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 0 °C, 43%. (c) 10의 경우, CHF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, 0 °C, 66%. (d) DIPEA, THF, 환류, 12의 경우, 74%; 11의 경우, 68%.

[0695]

[0696]

일반 합성 방법. 모든 용매 및 화학물질은 추가 정제 없이 구입한 그대로 사용하였다. 용매 시스템으로서 에틸 아세테이트/*n*-헥산을 사용하여 머크(Merck) 미리 코팅된 실리카 겔 플레이트 상에서 모든 반응의 진행을 모니터링하였다(254 nm 형광 이용). 언급된 용매 혼합물과 함께 플루카(Fluka) 실리카 겔 60(230-400 메쉬 ASTM)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 용매로서 CDCl<sub>3</sub>( $\delta$  7.26), CD<sub>3</sub>OD( $\delta$  = 4.87 및 3.31), 아세톤-*d*<sub>6</sub>( $\delta$  2.05), 또는 DMSO-*d*<sub>6</sub>( $\delta$  2.5)을 사용하여 브루커 아반스(Bruker Avance) 300 또는 500 상에서 양성자(<sup>1</sup>H) 및 탄소(<sup>13</sup>C) NMR 스펙트럼을 기록하였다(<sup>1</sup>H의 경우, 500.13 MHz; <sup>13</sup>C의 경우, 125.76 MHz). 화학 이동은 백만분율(ppm: parts per million)로 제시한다(<sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C에 대한 잔류 용매 피크 대비  $\delta$ ). 전기분무 이온화 공급원과 함께, 하이브리드 사중극자 오비트랩 질량 분석기인, Q이그젝티브(QExactive)(Thermo, 독일 브레멘 소재)를 사용하여 HRMS를 수행하였다. 질량 해상도를 *m/z* 200에서 70,000으로 설정하였고, 질량 정확도는 3 ppm 미만이었다. 모든 최종 화합물의 순도는 95% 이상이었다.

[0697]

*N,N*-디에틸-*N'*-페닐-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(6a). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 6a(100 mg, 38%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.60 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz), 7.08 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.06 (tt, 1H, *J* = 4.9, 53.0 Hz), 3.68-3.59 (m, 2H), 4.78-4.70 (m, 4H), 1.28-1.20 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.2, 165.2, 164.8, 138.6, 128.7, 123.1, 120.0, 114.4 (t, *J* = 26 Hz), 112.3 (t, *J* = 34 Hz), 109.0 (t, *J* = 34 Hz), 105.7 (t, *J* = 34 Hz), 62.1 (t, *J* = 30 Hz), 42.1, 41.7, 13.1, 12.9; HRMS (ESI): C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O [*M* + *H*<sup>+</sup>] 에 대한 계산치(*m/z*): 374.1599. 실측치: 374.1597.

[0698]

[0699]

3-([4-(디에틸아미노)-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노)벤조산(6b). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:5 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 6b(60%)를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, 아세톤 -*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 8.68 (brs, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.84 Hz), 6.45 (tt, 1H, *J* = Hz), 4.91-4.82 (m, 2H), 3.74-3.65 (m, 4H), 1.28-1.18 (m, 6H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, 아세톤 -*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  = 169.12, 164.68, 159.89, 157.96, 142.33, 134.51, 131.28, 125.52, 121.99, 118.77, 115.45, 115.27, 114.35, 112.35, 111.29, 111.01, 110.73, 110.07, 109.29, 109.02, 108.75, 107.31, 107.03, 106.76, 62.71, 62.37, 62.13, 61.89, 42.13, 41.84, 29.67, 13.06, 12.86, 12.77; HRMS (ESI): C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> [*M* + *H*<sup>+</sup>] 에 대한 계산치(*m/z*): 418.1497. 실측치: 418.1501.

[0700]

[0701]

*N,N*-디에틸-*N'*-(3-플루오로페닐)-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(6c). 플래쉬

크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 **6c**(40%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.73 (dt, 1H,  $J$  = 2.1, 7.73 Hz), 7.37 (brs, 1H), 7.26 (td, 1H,  $J$  = 6.31, 8.19 Hz), 7.12 (ddd, 1H,  $J$  = 0.9, 2.0, 8.16 Hz), 6.76 (ddt, 1H,  $J$  = 0.9, 2.5, 8.2 Hz), 6.02 (tt, 1H,  $J$  = 4.92, 53.01 Hz), 4.74 (tt, 2H,  $J$  = 1.6, 12.4 Hz), 3.64 (sex, 4H,  $J$  = 7.02 Hz), 1.23 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.2, 165.2, 164.8, 164.6, 161.4, 140.4, 140.3, 129.8, 129.7, 114.9, 114.9, 114.7, 114.3, 114.0, 112.7, 112.3, 111.0, 109.7, 109.47, 109.42, 109.0, 108.5, 107.3, 107.0, 105.7, 62.5, 62.1, 61.7, 42.3, 41.9, 13.0, 12.8; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 392.1505. 실측치: 392.1505.

[0702]

*N'*-(3-클로로페닐)-*N,N*-디에틸-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(**6d**). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 **6d**(81%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.99 (brs, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.04 (dt, 1H,  $J$  = 7.01, 2.01 Hz), 6.02 (t, 1H,  $J$  = 4.89 Hz), 4.73 (t, 2H,  $J$  = 12.3 Hz), 3.64 (m, 4H), 1.84 (brs, 1H), 1.25 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.2, 165.2, 164.7, 139.9, 134.5, 129.6, 122.9, 120.0, 117.6, 114.5, 114.3, 114.1, 112.3, 111.3, 111.0, 110.7, 109.3, 109.0, 108.8, 107.3, 107.0, 106.8, 62.4, 62.1, 61.9, 42.4, 42.0, 13.0, 12.9; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 408.1209. 실측치: 408.1210.

[0704]

*N,N*-디에틸-*N'*-(3-니트로페닐)-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(**6e**). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 누르스름한 분말로서 **6e**(61%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.12 (brs, 1H), 8.15 (brs, 1H), 7.90 (dd, 1H,  $J$  = 8.20, 1.58 Hz), 7.57 (d, 1H,  $J$  = 7.57 Hz), 7.44 (t, 1H,  $J$  = 8.04 Hz), 5.96 (m, 1H), 4.75 (t, 2H,  $J$  = 12.61 Hz), 3.72 (q, 2H,  $J$  = 6.94 Hz), 3.65 (q, 2H,  $J$  = 6.94), 2.12 (brs, 1H), 1.31 (t, 3H,  $J$  = 7.09 Hz), 1.24 (t, 3H,  $J$  = 7.09 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.1, 164.9, 164.7, 148.6, 140.1, 129.2, 124.8, 117.4, 116.2, 114.6, 114.5, 114.2, 114.0, 112.3, 111.3, 111.0, 110.7, 109.3, 109.0, 108.7, 107.3, 107.0, 106.7, 62.3, 62.1, 61.8, 42.6, 42.1, 12.9, 12.8; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 419.1450. 실측치: 419.1449.

[0706]

4-(4-(디에틸아미노)-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)벤조산(**6f**). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 **6f**(37%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤-*d*6):  $\delta$  = 8.97 (brs, 1H), 8.04-7.96 (m, 4H), 6.45 (tt, 1H,  $J$  = 5.07, 52.41 Hz), 4.88 (t, 2H,  $J$  = 13.5 Hz), 3.74-3.64 (m, 4H), 1.29-1.19 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, 아세톤-*d*6):  $\delta$  = 169.7, 166.4, 165.5, 165.4, 144.2, 130.5, 124.0, 118.8, 109.6, 109.1, 62.1, 61.7, 61.4 (t,  $J$  = Hz), 41.8, 41.5, 12.4, 12.3; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 418.1497. 실측치: 418.1499.

[0708]

*N,N*-디에틸-*N'*-(4-플루오로페닐)-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(**6g**). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 **6g**(45%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.53 (m, 2H), 7.36 (brs, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 1.24 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.1, 164.6, 159.8, 157.9, 142.3, 134.5, 131.2, 125.5, 121.9, 118.7, 115.4, 115.2, 114.3, 112.3, 111.2, 111.0, 110.7, 110.07, 109.2, 109.0, 108.7, 107.3, 107.0, 106.7, 62.7, 62.3, 62.1, 61.8, 42.1, 41.8, 29.6, 13.0, 12.8, 12.7; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 392.1505. 실측치: 392.1503.

[0710]

3-(4-(디에틸아미노)-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)벤조산(**7a**). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:6 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 **7a**(55%)를 수득하였다.

[0711]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤  $-d_6$ ):  $\delta$  = 9.02 (brs, 1H), 8.79 (brs, 1H), 7.90 (d, 1H,  $J$  = 8.07 Hz), 7.76 (dt, 1H,  $J$  = 1.29, 7.86 Hz), 7.48 (t, 1H,  $J$  = 7.92 Hz), 6.79 (오중항, 1H,  $J$  = 6.4 Hz), 3.78-3.66 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, 아세톤  $-d_6$ ):  $\delta$  = 168.6, 166.8, 165.3, 139.6, 131.1, 128.7, 123.9, 123.1, 121.2, 119.3, 68.9, 68.5, 68.0, 67.6, 67.1 (오중항,  $J$  = 34 Hz), 42.1, 41.6, 12.35, 12.32; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 454.1309. 실측치: 454.1311.

[0712]

$N,N'$ -디에틸- $N''$ -(3-플루오로페닐)-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7b). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:8 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 7b(45%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.69 (m, 1H), 7.48 (brs, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.11 (d, 1H,  $J$  = 7.88 Hz), 6.79 (td, 1H,  $J$  = 8.2, 2.5 Hz), 6.31 (dt, 1H,  $J$  = 12.37, 6.27 Hz), 3.64 (m, 4H), 1.25 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 34168.5, 165.1, 164.8, 164.6, 161.3, 140.1, 139.9, 129.8, 129.7, 122.7, 118.9, 115.1, 110.0, 109.7, 107.6, 107.2, 68.8, 68.4, 67.9 (t,  $J$  = 34 Hz), 42.6, 42.2, 12.8, 12.7; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 428.1316. 실측치: 428.1316.

[0714]

$N,N'$ -디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]- $N''$ -(3-니트로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7d). 누르스름한 분말, 62% 수율.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.15 (brs, 1H), 8.23-7.74 (m, 2H), 7.70-7.34 (1m, 2H), 6.31 (오중항, 1H,  $J$  = 6.15 Hz), 3.74 (q, 2H,  $J$  = 6.94 Hz), 3.63 (q, 2H,  $J$  = 7.04 Hz), 1.89 (brs, 1H), 1.33 (t, 3H,  $J$  = 7.09 Hz), 1.24 (t, 4H,  $J$  = 7.09 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.4, 165.1, 164.8, 148.6, 139.8, 129.3, 128.4, 126.3, 125.2, 122.6, 118.8, 115.1 (q,  $J$  = 280 Hz), 125.0, 117.8, 114.8, 68.9, 68.4, 68.0 (t,  $J$  = 34 Hz), 42.9, 42.4, 12.8, 12.7; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 455.1261. 실측치: 455.1263.

[0716]

4-(4-(디에틸아미노)-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)벤조산 (7e). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 7e(56%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤  $-d_6$ ):  $\delta$  = 9.12 (brs, 1H), 8.05-7.89 (m, 4H), 6.80 (오중항, 1H,  $J$  = 6.39 Hz), 3.72, (오중항, 4H,  $J$  = 7.2 Hz), 1.31-1.18 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, 아세톤  $-d_6$ ):  $\delta$  = 168.66, 165.91, 165.44, 165.34, 137.51, 133.65, 132.32, 131.53, 126.93, 123.46, 123.20, 123.16, 121.85, 119.46, 119.42, 115.73, 113.32, 112.69, 111.18, 109.84, 68.94, 68.44, 68.01, 67.56, 42.06, 41.55, 12.45, 12.31; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 454.1309. 실측치: 454.1308.

[0718]

$N,N'$ -디에틸- $N''$ -(4-플루오로페닐)-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7f). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 7f(35%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.55-7.50 (m, 2H), 7.25 (brs, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.32 (오중항, 1H,  $J$  = 6.30 Hz), 3.61 (dq, 4H,  $J$  = 3.06, 7.08 Hz), 1.23 (q, 6H,  $J$  = 7.17 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.5, 165.1, 160.7, 157.4, 134.2, 122.7, 122.2, 118.9, 115.5, 115.2, 69.2, 68.8, 68.3, 67.9 (오중항,  $J$  = 34 Hz), 42.3, 42.0, 12.9, 12.8; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_7\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 428.1316. 실측치: 428.1319.

[0720]

$N,N'$ -디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]- $N''$ -(4-니트로페닐)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7g). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 누르스름한 분말로서 7g(75%)를 수득하였다.

[0721]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.37 (brs, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 2H), 6.33 (오중항, 1H,  $J$  = 6.24 Hz), 3.71-3.60 (m, 4H), 1.27 (dt, 6H,  $J$  = 7.05, 17.33 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.4, 164.9, 164.8, 144.7, 142.7, 126.3, 122.6, 118.8, 115.1 (q,  $J$  = 281 Hz), 124.8, 119.2, 69.4, 68.9, 68.5, 68.0, 67.6 (오중항,  $J$  = 34 Hz), 42.7, 42.4, 12.78, 12.75; HRMS (ESI):  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 455.1261. 실측치: 455.1264.

[0722]

$N,N'$ -디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]- $N'$ -(1H-인다졸-5-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7h). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:6 EtOAc/Hex) 회백색 분말로서 7h(28%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  = 12.22 (brs, 1H), 8.85 (brs, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.03 (d, 1H,  $J$  = 0.96 Hz), 7.67 (d, 1H,  $J$  = 8.94 Hz), 7.57 (d, 1H,  $J$  = 8.94 Hz), 6.79 (오중항, 1H,  $J$  = 6.45 Hz), 3.68 (q, 4H,  $J$  = 6.99 Hz), 1.28-1.17 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  = 168.6, 165.9, 165.4, 165.3, 137.5, 133.6, 132.3, 131.5, 126.9, 123.4, 123.2, 123.1, 121.8, 119.46, 119.42, 115.7, 113.3, 112.6, 111.1, 109.8, 68.4, 68.0, 67.5 (오중항,  $J$  = 34 Hz), 42.0, 41.5, 12.4, 12.3; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 450.1472. 실측치: 450.1472.

[0724]

$N,N'$ -디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]- $N'$ -(1H-인다졸-6-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7i). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:6 EtOAc/Hex) 회백색 분말로서 7i(28%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  = 8.96 (brs, 1H), 8.38 (brs, 1H), 7.97 (d, 1H,  $J$  = 1.05 Hz), 7.71 (dd, 1H,  $J$  = 0.72, 8.67 Hz), 7.34 (dd, 1H,  $J$  = 1.77, 8.70 Hz), 6.79 (오중항, 1H,  $J$  = 6.48 Hz), 3.79 (m, 4H), 1.32-1.21 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  = 168.6, 165.3, 162.8, 140.9, 137.7, 133.5, 126.9, 123.1, 120.4, 119.5, 115.3, 68.0, 42.1, 41.6, 12.4, 12.2; 169.12, 164.68, 159.89, 157.96, 142.33, 134.51, 131.28, 125.52, 121.99, 118.77, 115.45, 115.27, 114.35, 112.35, 111.29, 111.01, 110.73, 110.07, 109.29, 109.02, 108.75, 107.31, 107.03, 106.76, 62.71, 62.37, 62.13, 61.89, 42.13, 41.84, 29.67, 13.06, 12.86, 12.77; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_7\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 450.1472. 실측치: 450.1475.

[0726]

$N'$ -(1,3-벤즈옥사졸-6-일)- $N,N'$ -디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7j). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:8 EtOAc/Hex) 보라색 분말로서 7j(25%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, 아세톤- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.08 (brs, 1H), 8.46 (brs, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.70 (d, 1H,  $J$  = 8.61 Hz), 7.63 (dd, 1H,  $J$  = 1.92, 8.61 Hz), 6.80 (오중항, 1H,  $J$  = 6.75 Hz), 3.76-3.67 (m, 4H), 1.31-1.18 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.50, 164.53, 152.91, 149.69, 136.08, 134.72, 123.52, 121.96, 119.88, 119.68, 112.77, 97.34, 68.99, 68.70, 68.45, 42.71, 42.36, 12.92, 12.85; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_2$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 451.1312. 실측치: 451.1313.

[0728]

$N'$ -(1,3-벤조티아졸-6-일)- $N,N'$ -디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (7k). 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:7 EtOAc/Hex) 회백색 분말로서 7k(40%)를 수득하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.93 (brs, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.02 (d, 1H,  $J$  = 8.51 Hz), 7.52 (dd, 2H,  $J$  = 8.83, 2.21 Hz), 6.30 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 1.27 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.5, 164.5, 152.9, 149.6, 136.0, 134.7, 123.5, 121.9, 119.8, 119.6, 112.7, 97.3, 68.9, 68.7, 68.4, 42.7, 42.3, 12.9, 12.8; HRMS (ESI):  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_3$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 에 대한 계산치( $m/z$ ): 467.1083. 실측치: 467.1089.

[0730]

[0731] 결과

[0732] 상업적으로 이용가능한 유사체의 예비 구조-활성 분석. CFTR 기능의 세포 기반 플레이트 판독기 검정법을 사용하여 화합물 활성의 초기 평가를 수행하였다. 도 14b는 1의 91개의 상업적으로 이용가능한 유사체에 관한 기능성 검정법으로부터의 예비 SAR 분석이 요약되어 있다(모든 상업적 화합물에 대한 데이터는 표 2에 제공되어 있다). 여기서 시험된 상업적 1,3,5-트리아진 유사체는 알콕시드, 아닐린(아미노-페닐), 및 1급 또는 2급 아민을 비롯한, 다양한 치환기로 2, 4, 6번 위치에서 삼치환된 것이었다. SAR 분석 결과, 그의 치환기가 불소화된 알콕시드(R<sup>1</sup>), 아닐린(R<sup>2</sup>) 및 알킬아민(R<sup>3</sup>)을 함유하는 것인 삼치환된 1,3,5-트리아진이 가장 우수한 효능을 제공한 것으로 밝혀졌다(화합물 K032, K059 및 K089, 표 2). 2개의 알콕시드 치환기 또는 불소화된 알콕시드를 가지는 유사체가 활성을 크게 감소시켰다(K010-018, K023). 추가로, 메타- 및 파라-치환과 비교하였을 때, 오르토-치환된 아닐린(R<sup>2</sup>)이 활성을 감소시켰다(K007, K032, K059). 메톡시, 아세틸, 트리플루오로메톡시(K001, K024-028, K079)를 비롯한 전자를 주는 기는 K032에서 전자를 끄는 기, 예컨대, 니트로와 비교하여 활성을 감소시켰다. 최종적으로, 사이클릭, tert-부틸- 및 이소부틸아민을 비롯한, 입체적으로 벌키한 알킬아민(R<sup>3</sup>)이 활성을 감소시켰다(K029, K056, K060-065). 짧은 알킬아민, 예컨대, 메틸아민 및 디에틸아민이 가장 활성을 제공하였다.

표 2

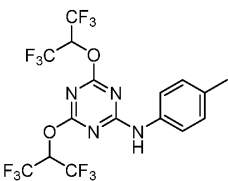
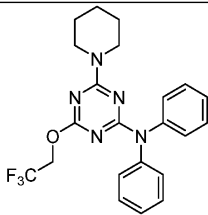
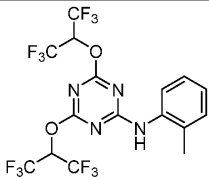
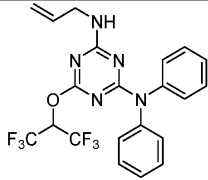
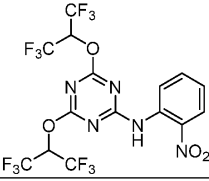
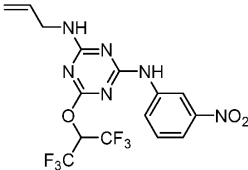
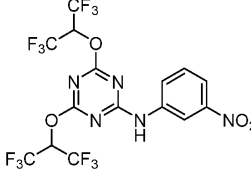
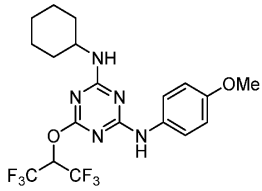
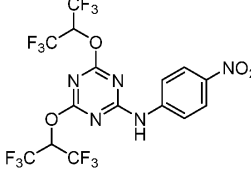
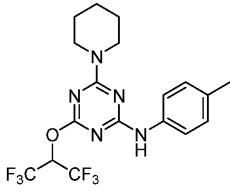
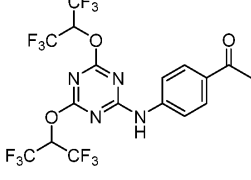
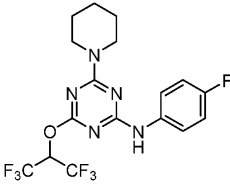
화학 구조 및 CFTR 활성화에 대한 데이터.

| 코드   | 구조 | 활성화(%)<br>(EC <sub>50</sub> , nM) | 코드   | 구조 | 활성화(%)<br>(EC <sub>50</sub> , nM) |
|------|----|-----------------------------------|------|----|-----------------------------------|
| K001 |    | 32                                | K047 |    | 17                                |
| K002 |    | 63                                | K048 |    | 46                                |
| K003 |    | 16                                | K049 |    | 28                                |

[0733]

|      |  |    |      |  |    |
|------|--|----|------|--|----|
| K004 |  | 16 | K050 |  | 66 |
| K005 |  | 29 | K051 |  | 45 |
| K006 |  | 16 | K052 |  | 15 |
| K007 |  | 21 | K053 |  | 24 |
| K008 |  | 32 | K054 |  | 14 |
| K009 |  | 57 | K055 |  | 42 |
| K010 |  | 21 | K056 |  | 38 |

[0734]

|      |                                                                                     |    |      |                                                                                     |             |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| K011 |    | 20 | K057 |    | 28          |
| K012 |    | 19 | K058 |    | 37          |
| K013 |    | 15 | K059 |    | 90<br>(750) |
| K014 |    | 18 | K060 |    | 38          |
| K015 |   | 6  | K061 |   | 31          |
| K016 |  | 19 | K062 |  | 49          |

[0735]

|      |  |    |      |  |                  |
|------|--|----|------|--|------------------|
| K017 |  | 16 | K063 |  | 41               |
| K018 |  | 60 | K064 |  | 40               |
| K019 |  | 28 | K065 |  | 38               |
| K020 |  | 37 | K066 |  | 87<br>(290<br>0) |
| K021 |  | 16 | K067 |  | 49               |
| K022 |  | 53 | K068 |  | 84<br>(410<br>0) |

[0736]

|      |  |    |      |  |    |
|------|--|----|------|--|----|
| K023 |  | 41 | K069 |  | 37 |
| K024 |  | 64 | K070 |  | 28 |
| K025 |  | 19 | K071 |  | 25 |
| K026 |  | 16 | K072 |  | 31 |
| K027 |  | 20 | K073 |  | 19 |
| K028 |  | 23 | K074 |  | 25 |

[0737]

|      |  |             |      |  |    |
|------|--|-------------|------|--|----|
| K029 |  | 9           | K075 |  | 32 |
| K030 |  | 16          | K076 |  | 46 |
| K031 |  | 61          | K077 |  | 29 |
| K032 |  | 105<br>(70) | K078 |  | 28 |
| K033 |  | 22          | K079 |  | 40 |
| K034 |  | 73          | K080 |  | 26 |

[0738]

|      |  |    |      |  |    |
|------|--|----|------|--|----|
| K035 |  | 55 | K081 |  | 24 |
| K036 |  | 46 | K082 |  | 28 |
| K037 |  | 36 | K083 |  | 54 |
| K038 |  | 53 | K084 |  | 22 |
| K039 |  | 27 | K085 |  | 25 |
| K040 |  | 17 | K086 |  | 20 |

[0739]

|      |  |    |      |  |              |
|------|--|----|------|--|--------------|
| K041 |  | 35 | K087 |  | 47           |
| K042 |  | 15 | K088 |  | 33           |
| K043 |  | 19 | K089 |  | 111<br>(250) |
| K044 |  | 55 | K090 |  | 52           |
| K045 |  | 15 | K091 |  | 43           |
| K046 |  | 16 |      |  |              |

상업적 유사체의 활성화(%).

[0740]

[0741]

>80% 활성화인 화합물의 경우, 전체 용량 반응 검정법으로부터 EC<sub>50</sub>을 측정하였다

[0742]

상업적 유사체로부터의 초기 SAR 데이터는 한계가 있고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>에서의 동시 변형에 의해 교란되었기 때문에, 본 발명자들은 표적화된 삼치환된 1,3,5-트리아진 유사체를 합성하였다. 합성된 화합물의 CFTR 활성화에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 표 3-5에 요약되어 있다. 최대 포스콜린(20 μM)에 의해 유사한 활성이 일어났지만, EC<sub>50</sub> 값은 상이한 것으로 관찰된 바와 같이, 활성 화합물은 CFTR을 완전히 활성화시켰다.

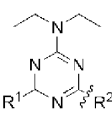
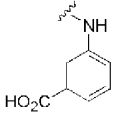
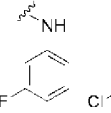
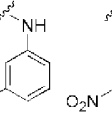
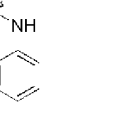
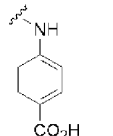
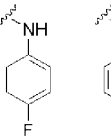
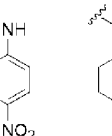
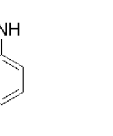
[0743]

치환된 아닐린 및 불소화된 알콕시드의 변형. 불소화된 알콕시드(R<sup>1</sup>) 및 짧은 알킬아민(R<sup>3</sup>), 둘 모두 활성화에 중요한 것으로 나타났는 바, 본 발명자들은 먼저 디에틸아민과 같은 R<sup>3</sup>을 가지는 N-아릴-1,3,5-트리아진 아민을 제조하고, 2개의 불소화된 알콕시드, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올 및 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올의 활성을 조사하였다. 표 3에 제시된 바와 같이, 헥사플루오로이소프로판올(1)이 테트라플루오로프로판올(7a)보다 더욱 강력한 효능을 가졌다. 다양한 아릴(R<sup>2</sup>) 치환기를 가지는 경우, 헥사플루오로이소프로판올 유사체(6a-6f)는 상응하는 테트라플루오로프로판올 유사체(7b-7g)보다 ~3 내지 8배 더욱 강력한 효능을 가졌다. 아닐린 치환기(R<sup>2</sup>)를 조사하기 위해, 전자 중성 기 및 전자를 끄는 기를 가지는 메타 및 파라-치환된 아닐린 유사

체를 제조하였다. 일반적으로, *메타*-치환된 아닐린(**6a** 및 **6b**)이 *파라*-치환된 아닐린 유사체(**6e** 및 **6f**)보다 더욱 큰 활성을 보였다. *메타*-치환된 아닐린 중, F-(**6b**), NO<sub>2</sub>-(**6d**), 및 CO<sub>2</sub>H-아닐린(**6a**)은 비치환된 아닐린(**1**)과 유사하거나, 또는 그보다 약간 더 우수한 효능을 보였지만, 클로로아닐린(**6c**)은 약간 감소된 활성을 보였다. 상기 결과에 따라, 본 발명자들은 수소 결합 형성이 활성에 중요하다는 가설을 제기하였고, 이에 본 발명자들은 계속해서 아닐린 모이어티(R<sup>2</sup>)에 초점을 맞추었고, R<sup>2</sup>에 대해 더 많은 유사체를 합성하였다.

### 표 3

*N*, *N*-디에틸-*N'*-아릴-1,3,5-트리아진 디아민 유사체의 구조 및 그의 EC<sub>50</sub>( μ M).

|                                                                     |                                                                                     |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |    |                                                                                     |                                                                                      |                                                                                       |
|                                                                     |    |    |    |    |
| R <sup>1</sup> = OCH(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <b>6a</b><br>0.16                                                                   | <b>6b</b><br>0.14                                                                   | <b>6c</b><br>2.8                                                                     | <b>6d</b><br>0.2                                                                      |
| R <sup>1</sup> = OCH <sub>2</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H | <b>7b</b><br>0.5                                                                    | <b>7c</b><br>1.6                                                                    | <b>7d</b><br>5.4                                                                     | <b>7e</b><br>1.2                                                                      |
|                                                                     |  |  |  |  |
| R <sup>1</sup> = OCH(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | <b>6e</b><br>0.9                                                                    | <b>6f</b><br>0.7                                                                    | <b>6g</b><br>18                                                                      | <b>1</b><br>0.24                                                                      |
| R <sup>1</sup> = OCH <sub>2</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H | <b>7f</b><br>2.5                                                                    | <b>7g</b><br>4.8                                                                    | <b>7a</b><br>2.0                                                                     |                                                                                       |

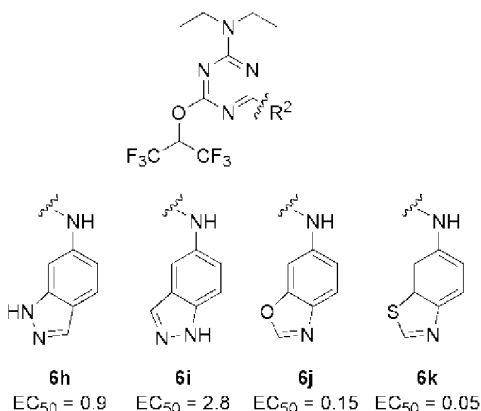
[0744]

[0745]

비사이클릭 아닐린의 변형. 아닐린 치환기를 추가로 조사하기 위해, 5- 또는 6-아미노인다졸(**6h** 및 **6i**), 6-아미노벤조옥사졸(**6j**) 및 6-아미노벤조티아졸(**6k**)을 비롯한, 디에틸아민(R<sup>3</sup>) 및 헥사플루오로이소프로판올(R<sup>1</sup>)과 함께 R<sup>2</sup> 위치에 비사이클릭 아닐린을 가지는 화합물을 합성하였다. 표 4에 제시된 바와 같이, 인다졸 유사체 **6h**는 구조 이성질체 **6i**보다 ~3배 더 강력한 효능을 가졌으며, 이는 또한 *메타*-위치 상의 수소 결합 형성이 활성을 증가시킨다는 결론을 뒷받침한다. 벤조옥사졸(**6j**)로 인다졸(**6h**)을 대체하였을 때, **1**보다 더욱 강력한 효능을 가졌다. 특히, 벤조티아졸(**6k**)에 의해 벤조옥사졸(**6j**)을 대체하는 것이 효능을 EC<sub>50</sub> ~50 nM까지 ~3배만큼 증가시켰고, 이는 수소 결합 수용자 기능의 중요성을 뒷받침하는 것이다.

표 4

비사이클릭 아닐린으로의 치환 및 그의 활성.



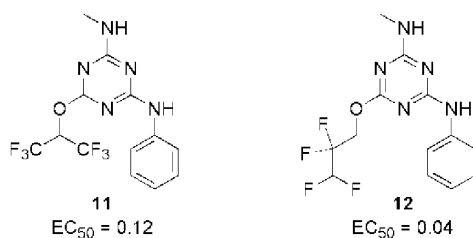
[0746]

[0747]

N-메틸아민을 이용한 변형. 마지막으로, R<sup>3</sup>의 N,N-디에틸아민을 2개의 불소화된 알콕시드와 함께 메틸아민에 의해 대체시켰다(표 5). 특히, N-메틸아민-2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판옥시-1,3,5-트리아진 **12**는 디에틸아민 유사체 **6a**보다 ~50배 더 우수한 EC<sub>50</sub>을 가졌다. 흥미롭게도, 디에틸아민(R<sup>3</sup>) 유사체의 경우, 헥사플루오로프로판올(1)은 테트라플루오로프로판올(**7a**)보다 더욱 강력한 효능을 가지는 반면, 메틸아민(R<sup>3</sup>) 유사체의 경우, 테트라플루오로프로판올 유사체 **12**는 헥사플루오로프로판올 유사체 **11**보다 ~3배 더 강력한 효능을 가졌다. 생물학적 특징 규명 및 약효 연구를 위해 SAR 분석으로부터 판명된 가장 강력한 효능의 화합물을 선택하였다.

표 5

N-메틸-N'-페닐-1,3,5-트리아진 디아민 유사체 및 그의 활성.



[0748]

[0749]

생물학적 성질

[0750]

아미노-페닐-1,3,5-트리아진의 시험관내 특징 규명. 경상피 클로라이드 구배를 사용하고, 이어서, 세포 기저층 막을 투과화시켜 CFTR 발현 FRT 세포에 대해 단락 전류 측정을 수행하였고, 이로써, 단락 전류 규모가 CFTR 클로라이드 전도도의 정량적 선형 척도를 제공한다. 도 15a의 **6k** 및 **12**에 관한 대표적인 데이터는 저농도의 포스콜린의 첨가로 전류가 소량 증가하며, 이어서, 화합물 첨가 후 전류가 농도에 의존하는 방식으로 증가함을 나타낸다. 최대 농도의 포스콜린 후에는 전류의 추가 증가가 거의 관찰되지 않았는 바, 이에 상기 화합물은 CFTR을 완전히 활성화시키는 것이었다. **6k**에 대한 EC<sub>50</sub> 값은 30 nM이고, **12**에 대한 값은 31 nM이었다(도 15b).

[0751]

세포 신호전달 및 관련된 비CFTR 이온 채널에 대하여 표적에서 벗어난 가능한 효과를 조사하였다. 10 μM의 **6k** 및 **12**는 세포 cAMP를 상승시키지 않거나(도 16a), 세포질 칼슘을 상승시키지 않거나, 또는 세포질 칼슘 중의 ATP 자극성 상승을 억제시키지 않았다(도 16b). 또한, 10 μM의 **6k** 및 **12**는 TMEM16A 발현 FRT 세포(도 16c)에서 또는 HT-29 세포(도 16d)에서 칼슘 활성화된 클로라이드 채널을 억제시키지도, 활성화시키지도 않았다. 특히

성을 추가로 조사하기 위해, 인간 기관지 상피(HBE: human bronchial epithelial) 세포 중의 주요 이온 수송 경로를 단락 전류에 의해 연구하였다. HBE 세포를 상피 나트륨 채널(ENaC)을 억제시키기 위해 아밀로라이드, CFTR을 활성화시키기 위해 포스폴린으로, CFTR을 억제시키기 위해 CFTR<sup>억제</sup>-172로, 및 CaCC를 활성화시키기 위해 ATP로 순차적으로 처리하였고, 이는 대조군 세포에서 예상대로 단락 전류를 변화시켰다(도 16e 좌측). 10  $\mu$ M **6k** 또는 **12**로 10 min 동안 세포를 전처리하였을 때, 이는 ENaC, 최대 포스폴린 또는 ATP에 대한 단락 전류 반응을 변경시키지 못하였으며, 이는 화합물이 ENaC 또는 CaCC, 또는 전류 생성에 필요한 지원 상피 세포 수송체(NKCC1, 상피 K<sup>+</sup> 채널, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 펌프)에 어떤 영향도 미치지 않는다는 것을 시사하는 것이다. **12**는 포스폴린에 의해 생성된 기저 CFTR 인산화의 존재하에서 HBE 세포 중의 CFTR을 활성화시키지 못한 반면(도 16e, 우측 상단), 0.1  $\mu$ M **12**는 100 nM 포스폴린 후 CFTR을 완전히 활성화시켰다(도 16e, 우측 하단).

[0752] 약리학적 특성 및 생체내 약효.

[0753] 화합물을 그의 용해 및 대사적 안정성, 및 세포 독성에 대해 추가로 연구하였다. 도 17a는 알라마르 블루 검정법을 사용하였을 때, 양성 대조군으로서 33% DMSO과 함께 **6k** 및 **12**가 유의적인 독성을 일으키지 않았다는 것을 보여주는 것이다. 링거액 중 0.3% CMC를 함유하는 안과용 비히클 중에 100  $\mu$ M로 용해되었을 때, **12**는 LC/MS에 의해 검정된 바, 40°C에서 24 h 동안 화학적으로 안정적인 상태 그대로 유지되었다(데이터는 제시되지 않음). 대사적 안정성을 사정하기 위해, 5  $\mu$ M의 화합물을 NADPH의 존재하에서 래트 간 마이크로솜과 함께 인큐베이션시켰다. 도 17b는 **12**의 화합물 대사의 동력학적 성질, 및 LC/MS 프로파일을 보여주는 것이다. 비치환된 아닐린을 함유하는 **1** 및 **12**는 신속하게 물질대사화되었고, 여기서, 15 min째 원래 화합물의 < 40%가 그대로 유지된 반면, 비사이클릭 아닐린을 함유하는 **6j** 및 **6k**는 천천히 물질대사화되었고, 여기서, 60 min째 원래 화합물의 ~60%가 그대로 유지되었다. 벤조옥사졸 함유 유사체 **6j**는 벤조티아졸 유사체 **6k**보다 더욱 큰 대사적 안정성을 보였는데, 이는 벤조옥사졸 중의 산소 대비 벤조티아졸 중의 술폰드의 상대적인 불안정성에 기인하는 것일 수 있다. 잠재적 흡수 이후 전신 노출을 최소화하기 위해서는 안구건조증 치료제로서는 대사적 안정성이 낮은 것이 바람직한 반면, 전신 노출 및 기관 축적이 필요한 CFTR 활성제의 간 및 폐 적용을 위해서는 대사적 안정성이 높은 것이 바람직하다.

[0754] 2.5  $\mu$ l의 안과용 비히클 중 시험 화합물, 또는 대조군으로서 비히클을 단독으로 안과적 방식으로 단일 투약한 후 눈액 부피 측정을 수행하였다. 6시간째 화합물 약효를 예비 시험한 후, 화합물 **12**를 선택하였다. 100  $\mu$ M(250 pmol)에서 **12**는 8시간 동안 눈물 부피를 지속적으로 증가시켰고, 12-24 h 동안에 걸쳐 기준선으로 회복되었고, **1**과 비교하여 개선된 동력학적 성질을 보였다(도 18a). 화합물 특이성에 대한 증거로서, **12**는 기능성 CFTR이 결핍된 CF 마우스에서는 눈물 부피를 증가시키지 못했다(도 18b). 눈액 분비를 지속화시킨 **12**의 최소량을 측정하기 위해 용량-반응 연구를 수행하였다. 도 18c는 25 pmol 미만 용량의 **12**의 활성이 유사하고, 여기서, 1-3시간째에 눈물 부피가 최대이고, 8시간째까지 효과가 지속되었다는 것을 보여주는 것이다.

[0755] 논의

[0756] 여기서 구조-활성 연구를 통해 CFTR 활성화 효능이 실질적으로 더 큰 **1**의 유사체를 확인하게 되었으며, 여기서, 가장 강력한 효능의 화합물 **12**는 EC<sub>50</sub> ~30 nM, CFTR 선택성, 및 마우스에서 적어도 8시간 지속되는 생체내 약효를 가졌다. CFTR 선택성은 세포 연구에서 및 CFTR 결핍 마우스에서 눈액 부피 증가 결함에 의해 입증되었다. **12**는 표준 안과용 비히클 중에서 제제화되었을 때를 비롯하여, 화학적으로 안정적이었다. **12**의 최소한의 전신 노출은 눈물 분비를 자극시키는 데 요구되는 양이 소량이고, 예측컨대, 그의 간 물질대사가 빠르게 이루어진다는 점에 기초하여 예상되는 것이다. 상기의 의학 화학 연구의 범주에서 벗어난 그 이상의, 그의 임상적 개발을 뒷받침하는 추가 연구, 예컨대, 안구 조직 약동학적 성질, 장기간 독성 및 환자 내약성가 요구될 것이다. 특히, 합성된 유사체 **6j** 및 **6k**는 **1** 또는 **12**보다 실질적으로 더욱 큰 시험관내 대사적 안정성을 가졌고, 따라서, 전신 노출이 필요한 간 및 폐 질환의 요법에서 잠재적 유용성을 가진다.

[0757] 1,3,5-트리아진 스캐폴드에 대한 다양한 생물학적 활성이 보고되어 왔다. 2개의 알킬아민 치환기를 가지는 클로로트리아진인 아트라진은 광범위하게 사용되는 제초제이다<sup>20</sup>. 일부 N,N-디-아미노벤질-N-이소프로필-1,3,5-트리아진은 시험관내 및 생체내에서 항류독린 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다<sup>21</sup>. 추가로, 별키한 피페라지닐- 및 사이클로헥실아미노-치환을 함유하는 트리아진은 카텝신 억제 활성을 가지는 것으로 보고되었다[22]. 이들 생물학적으로 활성인 트리아진 중의 치환기는 본 연구에서 CFTR 활성화를 부여한 것과는 매우 상이한 것이다. 상업적 및 합성된 아미노페닐-1,3,5-트리아진에 관한 구조-활성 분석을 통해 트리아진 상의 3가지 특이적인 치환기 - 알콕시드, 알킬아민, 및 페닐아민이 CFTR 활성을 위해 필요하다는 것이 확인되었다. 각 치환기에 있어서, (i)

불소화된 알콕시드는 비불소화된 알콕시드보다 우수한 활성을 보였고; (ii) 별키한 아민은 활성을 크게 감소시켰지만, 짧고, 선형인 알킬아민이 활성에 중요하고; (iii) *메타*-위치에 니트로, 카복실산 또는 플루오라이드를 비롯한, 전자를 끄는 기를 함유하는 페닐아민은 활성을 증가시켰다. 특히, 화합물 **12**는 바람직한 분자량(331 Da), 위상기화학적 극성 표면적(70.3 Å<sup>2</sup>) 및 cLogP(4.51)(후자의 특성은 **1**의 경우, cLogP가 5.99인 것과 비교하여 크게 개선된 값이다)를 비롯한, 약물 유사 특성을 가진다.

[0758] CFTR은, CFTR이 분비 유발성 클로라이드 채널로서의 작용하는[27,28] 안구 표면의 각막 및 결막 상피에서 발견되는 바[23-26], 이에 CFTR은 안구건조증 요법을 위해 주목할 만한 표적이 된다. CFTR은 기저 조건하에서는 대개 비활성이지만, 활성화되었을 때에는 안구 표면 상의 누액 분비를 구동시킬 수 있는 능력을 가진다. 유사하게, CFTR은 기저 조건하에 장에서는 대개 비활성이지만, 콜레라에서와 같이 박테리아 장독소에 의해 활성화되었을 때에는 관장 내로의 대량의 장액 분비를 촉진시킬 수 있다. 국소적으로 전달된 CFTR 활성화제는 주로 안구 표면 상피 상에서 작용하는 바, 이는 예컨대, 쇼그렌 증후군과 같이, 누선을 표적화하는 장애를 비롯한, 다중의 병인에 의해 유발된 안구건조증에서 효과적인 것으로 예측된다. 그러나, 순수한 분비 유발성 치료제는 주로, 지질 및 뮤신 성분도 또한 함유하는 눈물막의 구성 구획을 대체시키는 것으로 알려져 있다. 이러한 잠재적인 한계는 ENaC 나트륨 채널을 표적화하는 개발에서 항흡수성 치료제에 적용된다[29]. 이러한 잠재적인 한계에도 불구하고, 설치류 모델에서의 약효에 관한 입증[30] 및 눈물막 고오스몰농도가 하류의 병상을 유발하는 안구건조증에 관한 공지된 발병기전[31,32]이 인간 안구건조증에서의 CFTR 활성화제 요법의 유용성을 뒷받침한다.

[0759] 결론적으로, CFTR 활성화제 요법은 '특발성' 안구건조증을 비롯한, 다양한 병인에 의해 유발된 안구건조증의 분비 유발성 요법에 대하여 광범위한 임상 적응증을 가지는 것으로 예측된다. CFTR 활성화제는 그의 작용 기전이 독특하기 때문에, 이는 승인을 받은 면역억제제 및 예컨대, ENaC 억제제와 같이, 가능성이 있는 향후 치료제와 조합 가능하다. 면역억제제 약물과 비교하여, CFTR 활성화제 요법은 병인 효능작용 방식으로 안구건조증 발병기전에서 조기 개시 이벤트를 구제한다. 본원에서 합성되고, 시험된 아미노페닐-1,3,5-트리아진은 향후 임상전 개발을 위한 후보 리드 화합물이다.

[0760] 실험에 관한 상세한 설명 및 데이터

[0761] 합성 방법.

[0762] 일반 방법. 모든 용매 및 화학물질은 추가 정제 없이 구입한 그대로 사용하였다. 용매 시스템으로서 에틸 아세테이트/*n*-헥산을 사용하여 머크 미리 코팅된 실리카 겔 플레이트 상에서 반응의 진행을 모니터링하였다(254 nm 형광 이용). 언급된 용매 혼합물과 함께 플루카 실리카 겔 60(230-400 메쉬 ASTM)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피를 수행하였다. 용매로서 CDCl<sub>3</sub> (δ 7.26), CD<sub>3</sub>OD (δ = 4.87 및 3.31), 아세톤-*d*<sub>6</sub> (δ 2.05), 또는 DMSO-*d*<sub>6</sub> (δ 2.5)을 사용하여 브루커 아반스 300 또는 500 상에서 양성자(<sup>1</sup>H) 및 탄소(<sup>13</sup>C) NMR 스펙트럼을 기록하였다(<sup>1</sup>H의 경우, 500.13 MHz; <sup>13</sup>C의 경우, 125.76 MHz). 화학 이동은 백만분율(ppm)로 제시한다(<sup>1</sup>H 및 <sup>13</sup>C에 대한 잔류 용매 피크 대비 δ). 전기분무 이온화 공급원과 함께, 하이브리드 사중극자 오비트랩 질량 분석기인, Q이그젝티브(Thermo, 독일 브레멘 소재)를 사용하여 HRMS를 수행하였다. 질량 해상도를 *m/z* 200에서 70,000으로 설정하였고, 질량 정확도는 3 ppm 미만이었다. 모든 최종 화합물의 순도는 95% 이상이었다. 하기에 본 발명자들은 중간체 및 대표적인 최종 화합물 **1** 및 **12**에 대한 합성 및 분석 데이터를 기록한다. **6a-6k**, **7a-7g**, 및 **11**에 대한 분석 데이터는 지원 정보에 기록되어 있다.

[0763] 2,4-디클로로-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진 (2). -80℃에서 THF(50 ml) 중 염화시아누르(2 g, 10.84 mmol)의 용액에 탄산칼륨(3.0 g, 21.74 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF(20 ml) 중 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(1.36 ml, 10.30 mmol)의 용액을 30 min 동안에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -80℃에서 추가로 30 min 동안 교반하고, 물로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 1 N HCl 용액으로 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 백색 고체(1.5 g, 62%)를 수득하였다. 잔류물을 정제하지 않고 추가 반응을 위해 사용하였다.

[0764] 2,4-디클로로-6-[(2,2,3,3-테트라플루오로프로판)옥시]-1,3,5-트리아진(3). -80℃에서 THF(50 ml) 중 염화시아누르(2 g, 10.84 mmol)의 용액에 탄산칼륨(3.0 g, 21.74 mmol)을 첨가하였다. 이어서, THF(20 ml) 중 2,2,3,3-테트라플루오로프로판올(1.2 ml, 10.3 mmol)의 용액을 30 min 동안에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -80℃에서 추가로 30 min 동안 교반하고, 물로 킨칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 백색 고체(1.3 g, 68%)를 수득하였다. 잔류물을 정제하

지 않고 추가 반응을 위해 사용하였다.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.01 (tt, 1H,  $J$  = 3.96, 52.9 Hz), 4.90-4.79 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.5, 165.1, 165.0, 138.4, 128.7, 123.4, 122.7, 120.3, 119.0,

68.3 (t, 34 Hz), 42.4, 42.0, 12.9, 12.8; LRMS-ESI:  $m/z$  279.

[0765]

4-클로로-*N,N*-디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-1,3,5-트리아진-2-아민(4). 0°C에서 THF(40 ml) 중 2(1.6 g, 5.06 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.06 ml, 6.08 mmol) 및 디에틸아민(0.5 ml, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반한 후, 이어서, 물로 키텔하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 백색 고체(950 mg, 55%)를 수득하였다.

[0766]

4-클로로-*N,N*-디에틸-6-[(2,2,3,3-테트라플루오로프로판)옥시]-1,3,5-트리아진-2-아민(5). 0°C에서 THF(30 ml) 중 3(1.3 g, 5 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1 ml, 6 mmol) 및 디에틸아민(0.5 ml, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반한 후, 이어서, 물로 키텔하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 황색 오일(900 mg, 57%)을 수득하였다.

[0767]

각종의 치환된 아닐린 및 4 또는 5를 이용하여 1에 대하여 기술된 바와 같이 유사체 6a-6k 및 7a-7g를 제조하였다.

[0768]

*N,N*-디에틸-6-[(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시]-*N'*-페닐-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(1). THF(30 ml) 중 4(500 mg, 1.42 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.49 ml, 2.83 mmol) 및 아닐린(0.15 ml, 1.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:10 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 1(280 mg, 48%)을 수득하였다.

[0769]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.61 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.55 (brs, 1H), 7.35 (t,

1H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.11 (t, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 6.37 (sep, 1H,  $J$  = 6.2 Hz), 3.69-3.58 (m, 4H), 1.29-

1.20 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.5, 165.1, 165.0, 138.4, 128.7, 123.4, 122.7,

120.3, 119.0, 68.3 (t, 34 Hz), 42.4, 42.0, 12.9, 12.8; HRMS (ESI):

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]에 대한 계산치( $m/z$ ): 410.1410. 실측치: 410.1411.

[0770]

4,6-디클로로-*N*-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(8). 0°C에서 아세톤(30 ml) 중 염화시아누르(5 g, 27.3 mmol)의 용액에 메틸아민(13.7 ml, THF 중 2 M)을 30 min 동안에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 교반한 후, 이어서, 얼음 조각을 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 백색 고체로서 8(3.7 g, 75.7%)을 수득하였고, 이를 정제하지 않고 추가 반응을 위해 사용하였다.

[0771]

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

= 6.21-5.81 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  =

170.8, 169.2, 168.4, 108.9, 63.3, 25.5.

[0772]

4-클로로-6-((1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)옥시)-*N*-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(9). 0°C에서 THF(40 ml) 중 8(2 g, 11.17 mmol)의 용액에 탄산칼륨(11.56 g, 83.8 mmol) 및 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올(1.4 ml, 13.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 주변 온도에서 밤새도록 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시킨 후, 이어서, 유기층을 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 백색 고체(1.4 g, 43%)를 수득하였다.

[0773]

4-클로로-6-[(2,2,3,3-테트라플루오로프로판)옥시]-*N*-메틸-1,3,5-트리아진-2-아민(10). 0°C에서 THF(30 ml) 중 8(630 mg, 3.52 mmol)의 용액에 탄산칼륨(970 mg, 7.04 mmol)을 첨가하였다. THF(20 ml) 중 2,2,3,3-테트라플루오로프로판올(0.31 ml, 3.52 mmol)의 용액을 30 min 동안에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 30 min 동안 교반한 후, 이어서, 물로 키텔하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하여 백색 고체(640 mg, 66%)를 수득하였다. 잔류물을 정제하

[0774]

지 않고 추가 반응을 위해 사용하였다.

[0775]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 6.98-5.79 (m, 1H), 4.87-4.69 (m, 2H), 3.05 (d, 3H, ).

[0776] *N*-메틸-*N'*-페닐-6-(2,2,3,3-테트라플루오로프로폭시)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(12). THF(3 ml) 중 10(70 mg, 0.26 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(0.09 ml, 0.51 mmol) 및 아닐린(0.03 ml, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16 h 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여(1:2 EtOAc/Hex) 백색 분말로서 12(63 mg, 74%)를 수득하였다.

[0777]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.61 (d, 2H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.55 (brs, 1H), 7.35 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.11 (t, 1H,  $J$  = 7.4 Hz), 6.37 (sep, 1H,  $J$  = 6.2 Hz), 3.69-3.58 (m, 4H), 1.29-1.20 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.5, 165.1, 165.0, 138.4, 128.7, 123.4, 122.7, 120.3, 119.0, 68.3 (t, 34 Hz), 42.4, 42.0, 12.9, 12.8; HRMS (ESI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$  [ $\text{M} + \text{H}^+$ ]에 대한 계산치( $m/z$ ): 332.1129. 실측치: 332.1127.

[0778] 마우스. CD1 유전적 배경에서 야생형 및 CF(동형접합성  $\Delta\text{F508}$ -CFTR 돌연변이체) 마우스를 캘리포니아 대학 샌프란시스코 캠퍼스(UCSF)의 동물 시설에서 사육하였다. 8 내지 12주령된 마우스(25 내지 35 g)를 사용하였다. 동물 프로토콜은 UCSF 동물 실험 윤리 위원회의 승인을 받았고, 문헌 [Ophthalmic and Vision Research]상의 동물 사용에 관한 ARVO 진술에 따라 진행하였다.

[0779] 세포 배양. 인간 야생형 CFTR 또는 TMEM16A 및 할라이드 감수성 황색 형광성 단백질(YFP)-H148Q를 안정적으로 공동 발현하는 피셔 래트 갑상선(FRT) 세포를 기술된 바와 같이 배양하였다[15,33]. YFP 발현 HT-29를 기술된 바와 같이 배양하였다[34]. 인간 기관지 상피(HBE) 세포의 1차 배양물을 앞서 기술된 바와 같이[35] 공기-액체 계면에서 유지시켰다.

[0780] 클로라이드 채널 기능의 플레이트 판독기 검정. CFTR 활성을 기술된 바와 같이 검정하였다[15]. YFP 및 야생형 CFTR을 공동 발현하는 FRT 세포를 포스페이트 완충처리된 염수(PBS)로 세척한 후, 125 nM 포스콜린을 함유하는 PBS 중 시험 화합물과 함께 10 min 동안 인큐베이션시켰다. 2 s 동안 초기 기준선 판독과 함께, 이어서,  $\text{I}^-$  함유 용액을 빠르게 첨가한 후 12 s 동안 플레이트 판독기에서  $\text{I}^-$  유입량을 측정하였다. YFP 및 TMEM16A를 공동 발현하는 FRT 세포를 사용하여 기술된 바와 같이[33] 유사한 방식으로 TMEM16A 활성을 검정하였다. YFP를 발현하는 HT-29 세포에서 기술된 바와 같이[34], 비TMEM16A CaCC 활성의 활성을 검정하였다. 각 검정법에서,  $\text{I}^-$  유입량의 초기 속도를 채널 기능의 선형 척도로서 산출하였다.

[0781] 단락 전류 측정. 기술된 바와 같이 단락 전류 측정을 수행하였다[9]. 간략하면, CFTR 발현 FRT 세포 또는 인간 기관지 상피 세포를 함유하는 스냅웰(Corning Costar, 미국 뉴욕주 코닝 소재) 인서트를 유성 챔버 시스템(Physiological Instruments, 미국 캘리포니아주 샌디에고)에 탑재시켰다. FRT 세포의 경우, 헤미챔버를 5 ml의  $\text{HCO}_3^-$  완충처리된 용액(기저측) 및 절반의  $\text{Cl}^-$  용액(정단)으로 충전시키고, 기저측 막에 250  $\mu\text{g/ml}$  암포테리신 B를 투과시켰다. 대칭적인  $\text{HCO}_3^-$  완충처리된 용액을 인간 기관지 상피 세포에 대해 사용하였다. 용액에 95%  $\text{O}_2$ /5%  $\text{CO}_2$ 로 버블링하고, 37°C에서 유지시키고, Ag/AgCl 전극 및 3 M KCl 아가 브릿지를 사용하여 DVC-1000 전압 클램프(World Precision Instruments Inc., 미국 플로리다주 사라소타 소재) 상에서 단락 전류를 측정하였다.

[0782] cAMP 및  $\text{Ca}^{2+}$  검정. 야생형 CFTR을 발현하는 FRT 세포를 12 웰 플레이트에서 배양하였다. PBS로 세척한 후, 세포를 90 nM 포스콜린의 부재 또는 존재하에서 화합물과 함께 10 min 동안 인큐베이션시킨 후, 용해시켰다. 용해물을 cAMP 면역검정 키트(Parameter cAMP Immunoassay Kit, R&D Systems, 미국 미네소타주 미니애폴리스 소재)를 사용하여 cAMP 함량에 대해 검정하였다. 세포질 칼슘 측정을 위해, 96 웰 검은색 벽이 있는 마이크로플레이트 중의 FRT 세포에 플루오(Fluo)-4 NW(Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼즈바드 소재)를 로딩하고, 시린지 펌프 및 모노크로메이터가 장착된 플레이트 판독기를 이용하여 플루오-4 형광을 측정하였다.

[0783] 세포독성. FRT 세포를 검은색 96 웰 코스타 마이크로플레이트 웰 중에서 밤새도록 배양하고, 최대 100  $\mu\text{M}$ (PBS

중에서의 최대 용해도)의 시험 화합물과 함께 8 h 동안 인큐베이션시켰다. 알라마르 블루 검정법에 의해 (Invitrogen, 미국 캘리포니아주 칼즈배드 소재) 세포독성을 측정하였다.

[0784] 눈물 부피. 기술된 바와 같이[36], 페놀 레드 쓰레드(Zone-Quick, Oasis Medical, 미국 캘리포니아주 글렌도라 소재)를 사용하여 눈물 부피를 측정하였다. 보석 세공인의 겸자를 사용하여 쓰레드를 이소플루란으로 마취된 마우스의 측면 안각에 10 s 동안 배치시켰다. 눈물 부피는, 해부 현미경하에서 시각화되는 바와 같이, 쓰레드가 습윤화된 길이로부터 측정하였다. 0.3% 카복시메틸셀룰로스(고점도, VWR, 미국 펜실베이니아주 래드너 소재), 0.015% 벤즈알코늄 클로라이드 보존제, 및 1% DMSO와 함께 링거액 중 0-100  $\mu$ M의 **1** 또는 **12**를 함유하는 안과용 제제 단일 소적 2  $\mu$ l를 국소 적용시킨 후, 화합물의 약력학적 성질을 평가하기 위해 연속 측정을 사용하였다. 주어진 처리의 잠재적인 대측성 효과에 대해 조절하기 위해 각 마우스 양쪽 눈에 동일한 처리를 받았다.

[0785] 시험관내 대사적 안정성. 기술된 바와 같이<sup>14</sup>, 1 mM NADPH를 함유하는 인산칼륨 완충제 중에서 래트 간 마이크로솜(1 mg/ml; Sigma-Aldrich)과 함께 화합물(각 5  $\mu$ M)을 37°C에서 명시된 시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 빙냉 EtOAc를 첨가하고, 혼합물을 3000 rpm으로 15 min 동안 원심분리하였다. 상청액을 LC/MS 시스템(Waters 2695 HPLC with Micromass ZQ)을 사용하여 저해상도 질량 분석법에 의해 분석하였다. 0.2 mL/min 물/아세트니트릴(0.1% 포름산 함유), 12 min 선형 구배, 5에서 95% 아세트니트릴을 사용하여 X테라 MS C18 칼럼(2.1 mm x 100 mm, 3.5  $\mu$ m) 상에서 LC를 수행하였다. 254 nm에서 UV 흡광도를 검출하였다.

[0786] 통계. 프리즘 5 그래프패드 소프트웨어(Prism 5 GraphPad Software) 패키지(미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)를 사용하여 통계학적 분석을 수행하였다. 던넛(Dunnett) 사후 분석과 함께 이원 ANOVA에 의해 연속 눈물 부피 측정값을 분석하였다. 데이터는 평균  $\pm$  평균의 표준 오차(S.E.M.)로 제시되어 있고, 통계학적 유의도는  $p < 0.01(*)$ 로 설정하였다.

[0787] 약어. CFTR, 낭포성 섬유증 막횡단 전도 조절인자; cAMP, 사이클릭 아데노신 모노포스페이트; YFP, 황색 형광성 단백질; CF, 낭포성 섬유증; FRT 세포, 피서 래트 갑상선 세포; LC/MS, 액체 크로마토그래피/질량 분석법; fsk, 포스콜린; SAR(structure-activity relationship), 구조-활성 관계.

[0788] 참고문헌(실시예 6).

[1] Verkman, A. S.; Galiotta, L. J. Chloride channels as drug targets. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2009**, *8*, 153-171; [2] Schmidt, B. Z.; Haaf, J. B.; Leal, T.; Noel, S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *Clin. Pharmacol.* **2016**, *21*, 127-140; [3] Thiagarajah, J. R.; Donowitz, M.; Verkman, A. S. Secretory diarrhea: mechanisms and emerging therapies. *Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2015**, *12*, 446-457; [4] Ong, T.; Ramsey, B. W. New therapeutic approaches to modulate and correct cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Pediatr. Clin. North. Am.* **2016**, *63*, 751-764; [5] Chao, A. C.; de Sauvage, F. J.; Dong, Y. J.; Wagner, J. A.; Goeddel, D. V.; Gardner, P. Activation of intestinal CFTR Cl<sup>-</sup> channel by heat-stable enterotoxin and guanylin via cAMP-dependent protein kinase. *EMBO J.* **1994**, *13*, 1065-1072; [6] Moon, C.; Zhang, W.; Sundaram, N.; Yarlagadda, S.; Reddy, V. S.; Arora, K.; Helmrath, M. A.; Naren, A. P. Drug-induced secretory diarrhea: A role for CFTR. *Pharmacol. Res.* **2015**, *102*, 107-112; [7] Field, M.; Mechanisms of action of cholera and Escherichia coli enterotoxins. *Am. J. Clin. Nutr.* **1979**, *32*, 189-196; [8] Solomon, G. M.; Marshall, S. G.; Ramsey, B. W.; Rowe, S. M. Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors. *Pediatr. Pulmonol.* **2015**, *50*, S3-S13; [9] Cil, O.; Phuan, P. W.; Lee, S.; Tan, J.; Haggie, P. M.; Levin, M. H.; Sun, L.; Thiagarajah, J. R.; Ma, T.; Verkman, A. S. CFTR activator increases intestinal fluid secretion and normalizes stool output in a mouse model of constipation. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* **2016**, *2*, 317-327; [10] Cil, O.; Phuan, P. W.; Son, J. H.; Zhu, J. S.; Ku, C. K.; Tabib, N. A.; Teuthorn, A. P.; Ferrera, L.; Zachos, N. C.; Lin, R.; Galiotta, L. J.; Donowitz, M.; Kurth, M. J.; Verkman, A. S. Phenylquinoloxalinone CFTR activator as potential prosecretory therapy for constipation. *Transl. Res.* **2016**, (in press); [11] Solomon, G. M.; Raju, S. V.; Dransfield, M. T.; Rowe, S. M. Therapeutic approaches to acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in chronic bronchitis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2016**, *13*, Suppl 2:S169-S176; [12] Flores, A. M.; Casey, S. D.; Felix, C. M.; Phuan, P. W.; Verkman, A. S.; Levin, M. H. Small-molecule CFTR activators increase tear secretion and prevent experimental dry eye disease. *FASEB J.* **2016**, *30*, 1789-1797; [13] Cil, O.; Phuan, P. W.; Gillespie, A. M.; Lee, S.;

[0789]

Tradtrantip, L.; Yin, J.; Tse, M.; Zachos, N. C.; Lin, R.; Donowitz, M.; Verkman, A. S. Benzopyrimido-pyrrolo-oxazine-dione CFTR inhibitor (R)-BPO-27 for antisecretory therapy of diarrheas caused by bacterial enterotoxins. *FASEB J.* **2016** (*in press*); [14] Snyder, D. S.; Tradtrantip, L.; Yao, C.; Kurth, M. J.; Verkman, A. S. Potent, metabolically stable benzopyrimido-pyrrolo-oxazine-dione (BPO) CFTR inhibitors for polycystic kidney disease. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5468-5477; [15] Ma, T.; Vetrivel, L.; Yang, H.; Pedemonte, N.; Zegar-Moran, O.; Galletta, L. J.; Verkman, A. S. High-affinity activators of CFTR chloride conductance identified by high-throughput screening. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 37235-37241; [16] Schaumberg, D. A.; Dana, R.; Buring, J. E.; Sullivan, D. A. Prevalence of dry eye disease among US men: estimates from the Physicians' Health Studies. *Arch. Ophthalmol.* **2009**, *127*, 763-768; [17] Schaumberg, D. A.; Sullivan, D. A.; Buring, J. E.; Dana, M. R. Prevalence of dry eye syndrome among US women. *Am. J. Ophthalmol.* **2003**, *136*, 318-326; [18] Alves, M.; Foseca, E. C.; Alves, M. F.; Malki, L. T.; Arruda, G. V.; Reinach, P. S.; Rocha, E. M. Dry eye disease treatment: a systematic review of published trials and critical appraisal of therapeutic strategies. *Ocul. Surf.* **2013**, *11*, 181-192; [19] Sheppard, J. D.; Torkildsen, G. L.; Lonsdale, J. D.; D'Ambrosio Jr. F. A.; McLaurin, E. B.; Eiferman, R. A.; Kennedy, K. S.; Semba, C. P.; OPUS-1 Study Group. Lofitegrast ophthalmic solution 5.0% for treatment of dry eye disease: results of the OPUS-1 phase 3 study. *Ophthalmology* **2014**, *121*, 475-483; [20] Jowa, L.; Howd, R. Should atrazine and related chlorotriazines be considered carcinogenic for human health risk assessment? *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol Rev.* **2011**, *29*, 91-144; [21] Moon, H.-S.; Jacobson, E. M.; Khersonsky, S. M.; Luzung, M. R.; Walsh, D. P.; Xiong, W.; Lee, J. W.; Parikh, P. B.; Lam, J. C.; Kang, T.-W.; Rosania, G. R.; Schier, A. F.; Chang, Y.-T. A novel microtubule destabilizing entity from orthogonal synthesis of triazine library and zebrafish embryo screening. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11608-11609; [22] Plebanek, E.; Chevrier, F.; Roy, V.; Garnne, T.; Lecaille, F.; Warszycki, D.; Bojarski, A. J.; Lalmanach, G.; Agrofoglio, L. A. Straightforward synthesis of 2,4,6-trisubstituted 1,3,5-triazine compounds targeting cysteine cathepsins K and S. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 12-20; [23] Kompella, U. B.; Kim, K. J.; Lee, V. H. Active chloride transport in the pigmented rabbit conjunctiva. *Curr. Eye Res.* **1993**, *12*, 1041-1048; [24] Turner, H. C.; Bernstein, A.; Candia, O. A. Presence of CFTR in the conjunctival epithelium. *Curr. Eye Res.* **2002**, *24*, 182-187; [25] Al-Nakkash, L.; Reinach, P. S. Activation of a CFTR-mediated chloride current in a rabbit corneal epithelial cell line. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2001**, *42*, 2353-2370; [26] Shiue, M. H.; Gukasyan, H. J.; Kim, K. J.; Loo, D. D.; Lee, V. H. Characterization of cyclic AMP-regulated chloride conductance in the pigmented rabbit conjunctival epithelial cells. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2002**, *80*, 533-540; [27] Levin, M. H.; Verkman, A. S. CFTR-regulated chloride transport at the ocular surface in

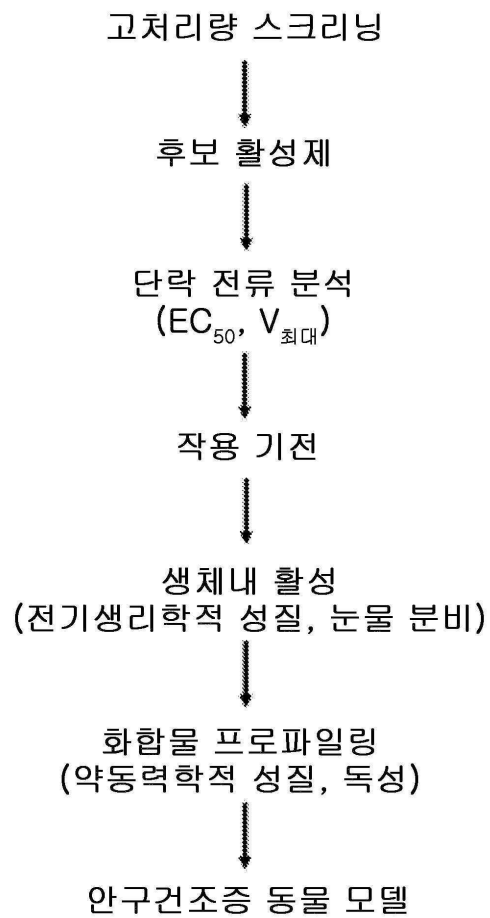
[0790]

living mice measured by potential differences. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2005**, *46*, 1428-1434; [28] Levin, M. H.; Kim, J. K.; Hu, J.; Verkman A. S. Potential difference measurements of ocular surface Na<sup>+</sup> absorption analyzed using an electrokinetic model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2006**, *47*, 306-316; [29] Yu, D.; Thelin, W. R.; Rogers, T. D.; Stutts, M. J.; Randell, S. H.; Grubb, B. R.; Boucher, R. C. Regional differences in rat conjunctival ion transport activities. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2012**, *303*, C767-780; [30] Thelin, W. R.; Johnson, M. R.; Hirsh, A. J.; Kublin, C. L.; Zoukhri, D. J. Effect of topically applied epithelial sodium channel inhibitors on tear production in normal mice and in mice with induced aqueous tear deficiency. *Ocul. Pharmacol. Ther.* **2012**, *28*, 433-438; [31] Gilbard, J. P.; Carter, J.; Sang, D.; Refojo, M.; Hanninen, L.; Kenyon, K. R. Morphologic effect of hyperosmolarity on rabbit corneal epithelium. *Ophthalmology* **1984**, *91*, 1205-1212; [32] Liu, H.; Begley, C.; Chen, M.; Bradley, A.; Bonanno, J.; McNamara, N.; Nelson, J.; Simpson, T. A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2009**, *50*, 3671-3679; [33] Namkung, W.; Phuan, P. W.; Verkman, A. S. TMEM16A inhibitors reveal TMEM16A as a minor component of calcium-activated chloride channel conductance in airway and intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 2365-2374; [34] De La Fuente, R.; Namkung, W.; Mills, A.; Verkman, A. S. Small-molecule screen identifies inhibitors of a human intestinal calcium-activated chloride channel. *Mol. Pharmacol.* **2008**, *73*, 758-768; [35] Haggie, P. M.; Phuan, P. W.; Tan, J. A.; Zlock, L.; Finkbeiner, W. E.; Verkman, A. S. Inhibitors of pendrin anion exchange identified in a small molecule screen increase airway surface liquid volume in cystic fibrosis. *FASEB J.* **2016**, *30*, 2187-2197; [36] Stewart, P.; Chen, Z.; Farley, W.; Olmos, L.; Pflugfelder, S. C. Effect of experimental dry eye on tear sodium concentration in the mouse. *Eye Contact Lens* **2005**, *31*, 175-178;

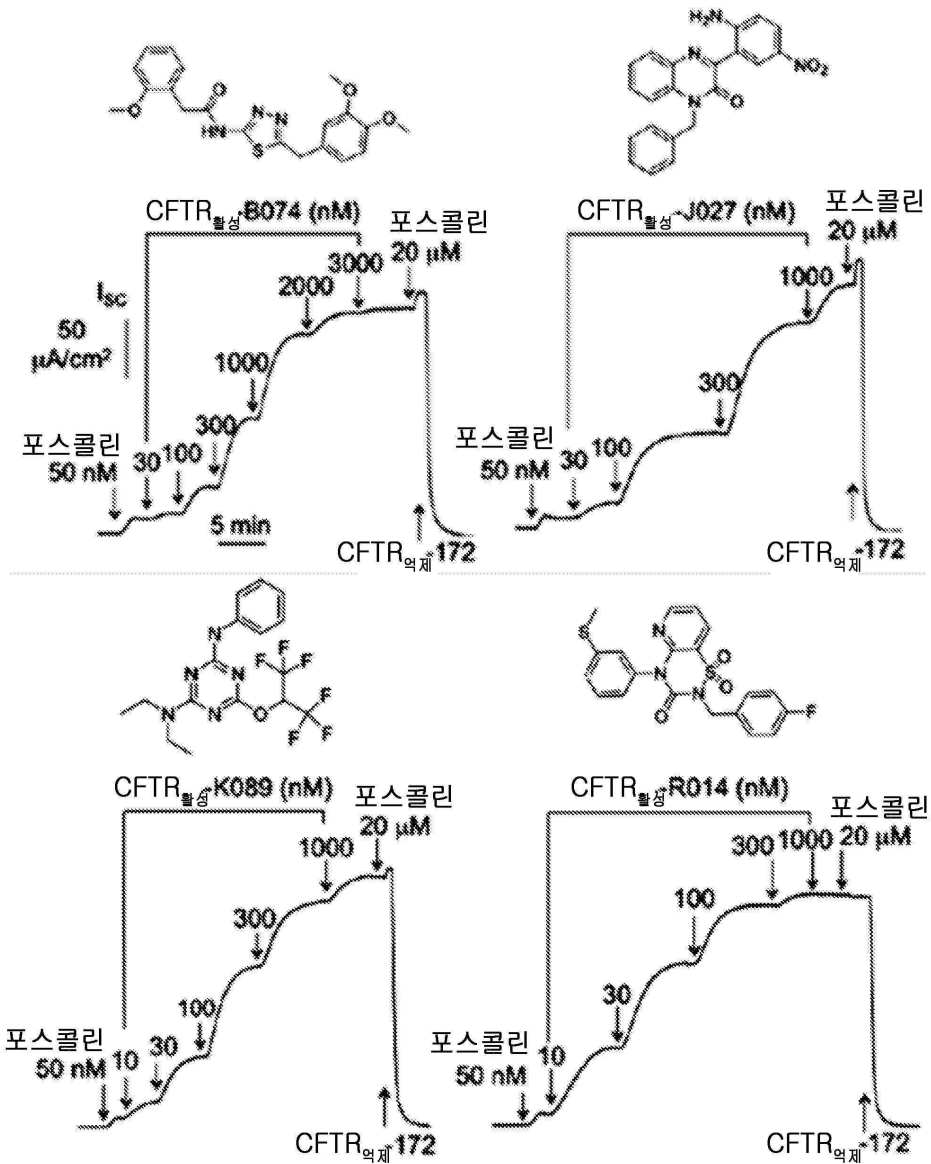
[0791]

도면

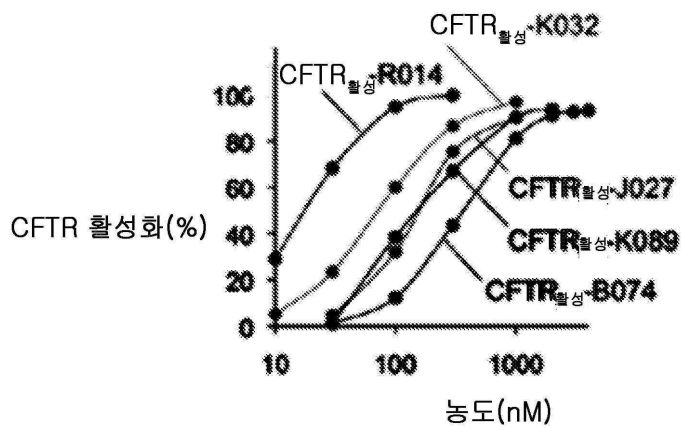
도면1



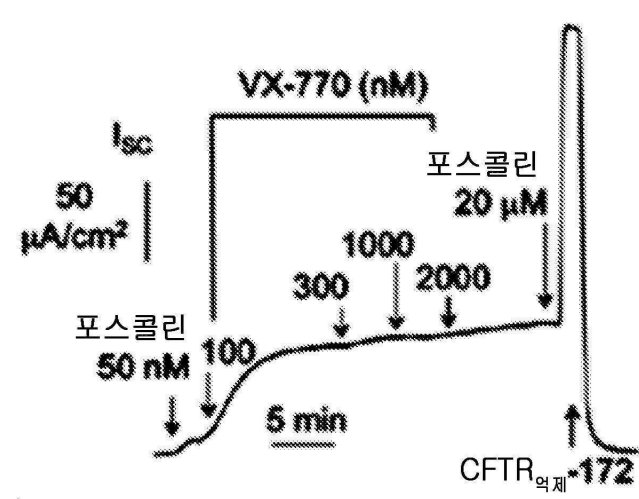
도면2a



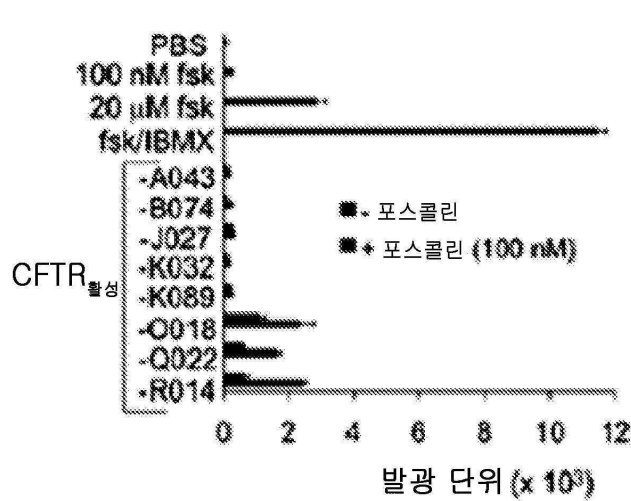
도면2b



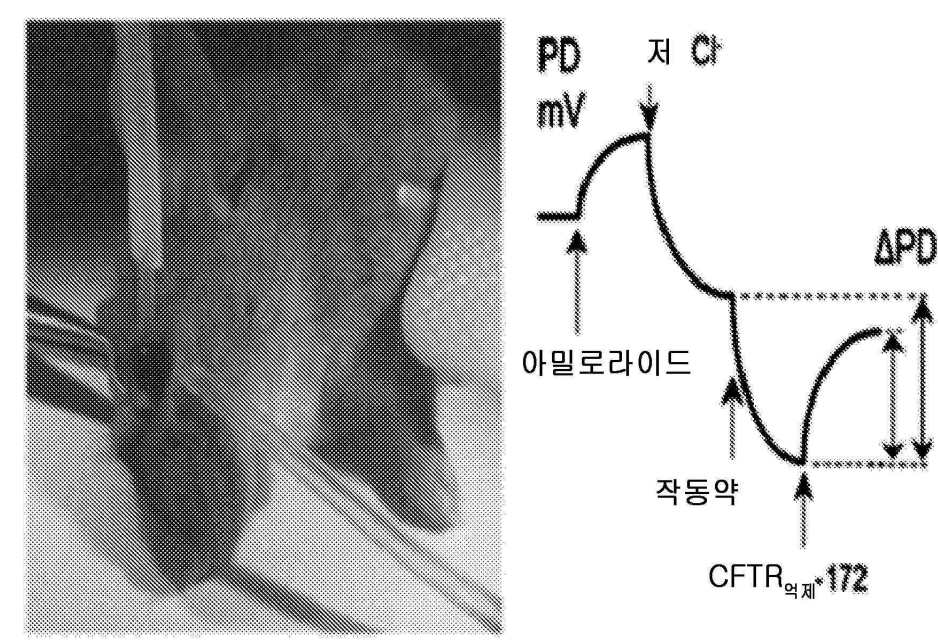
도면2c



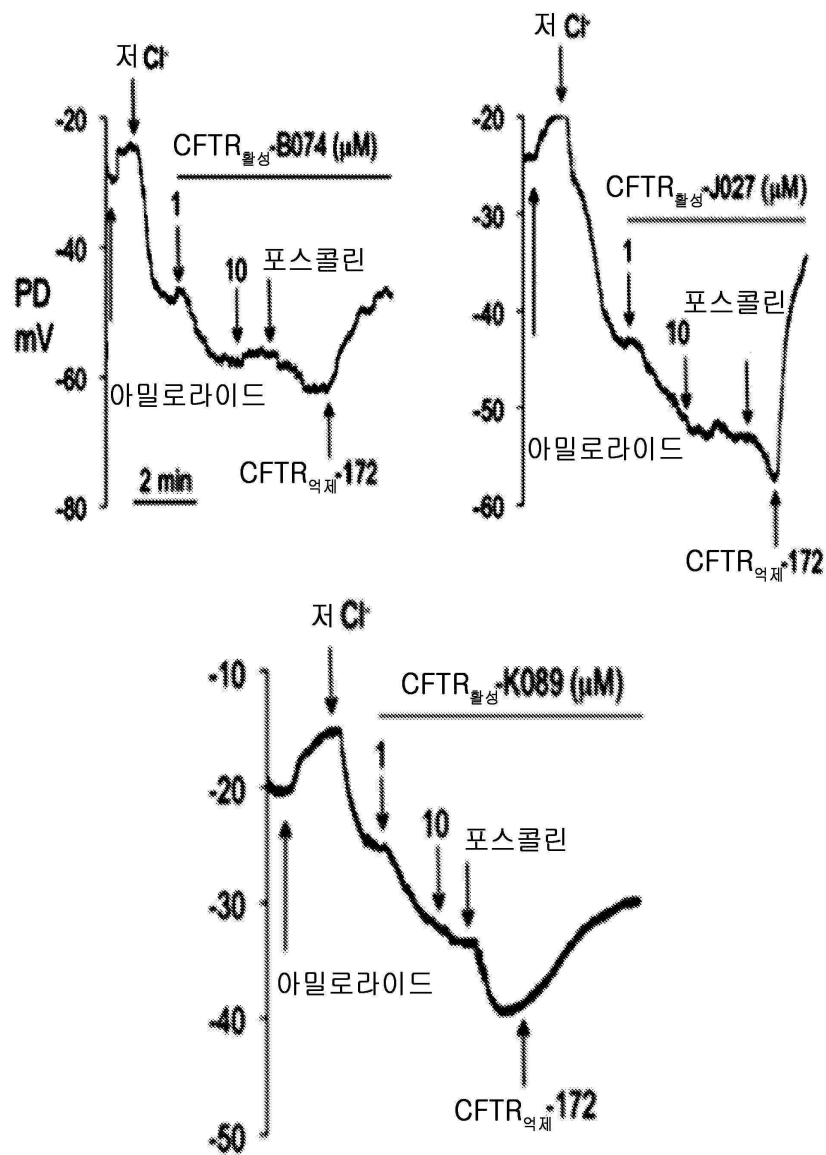
도면2d



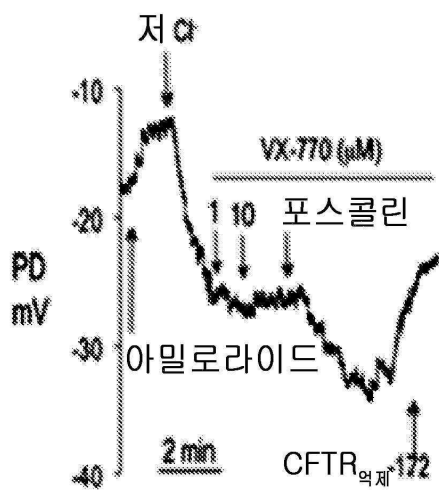
도면3a



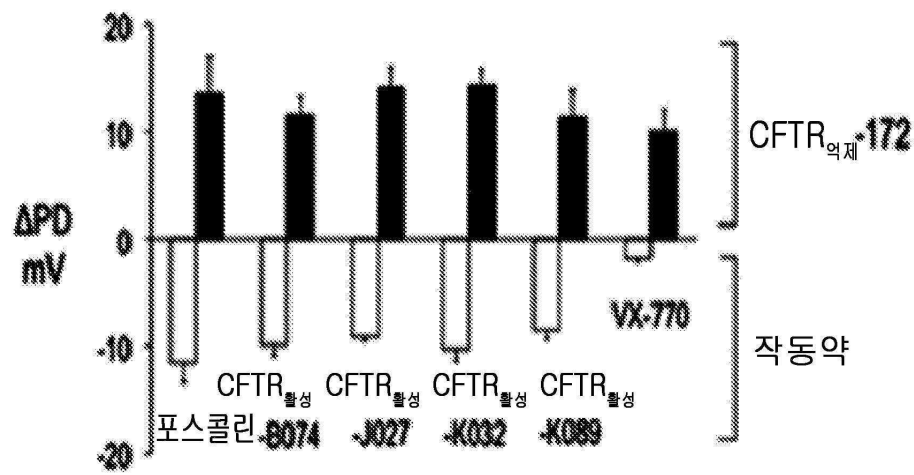
도면3b



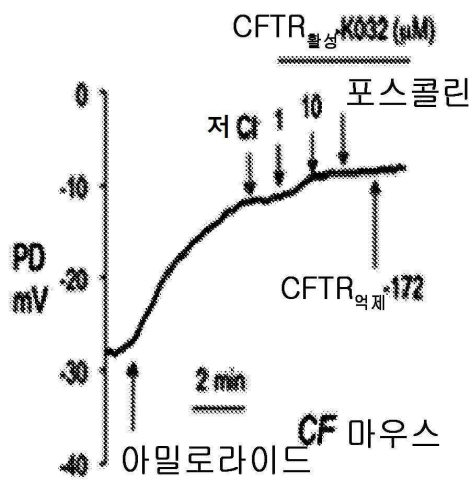
도면3c



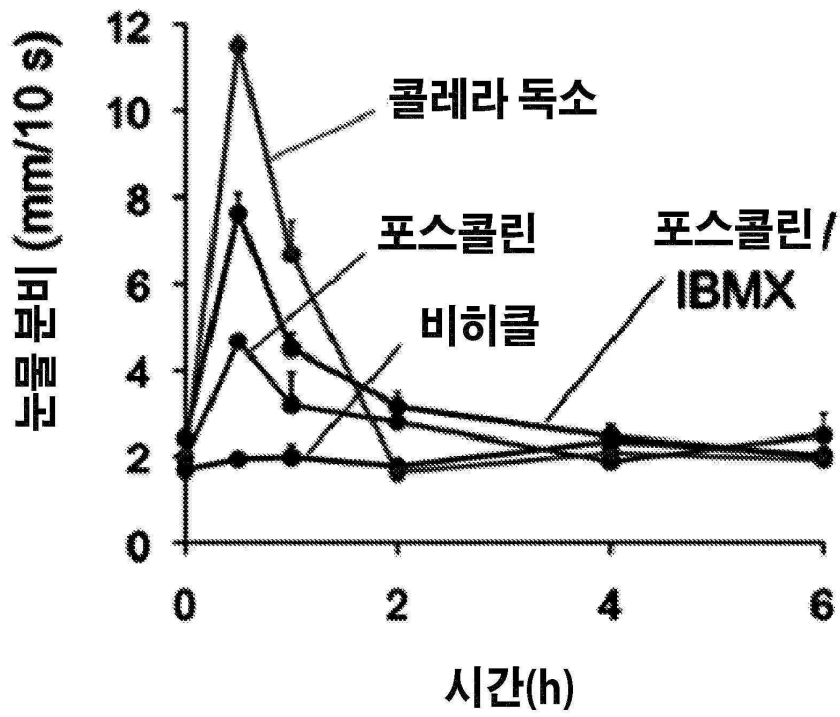
도면3d



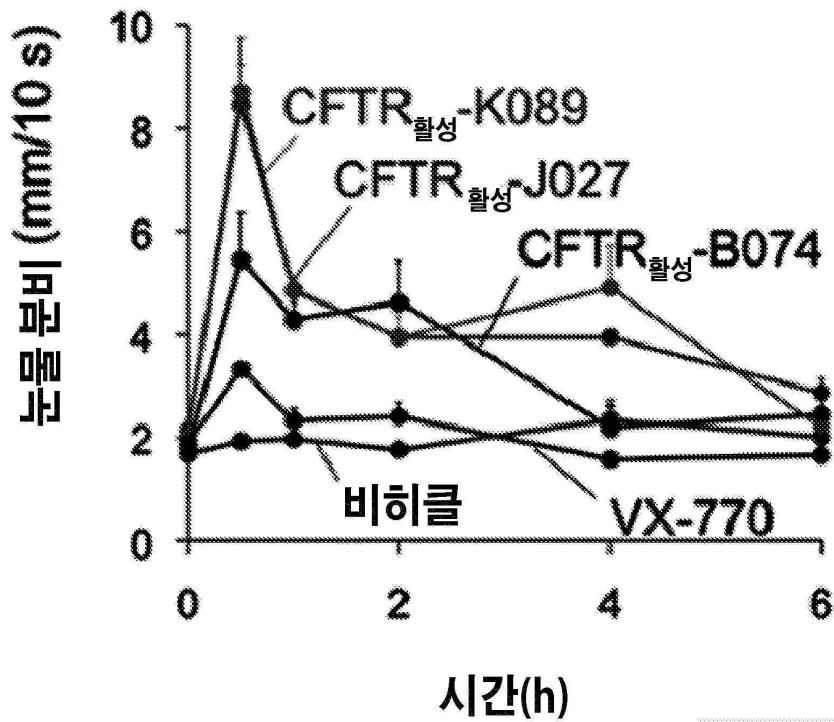
도면3e



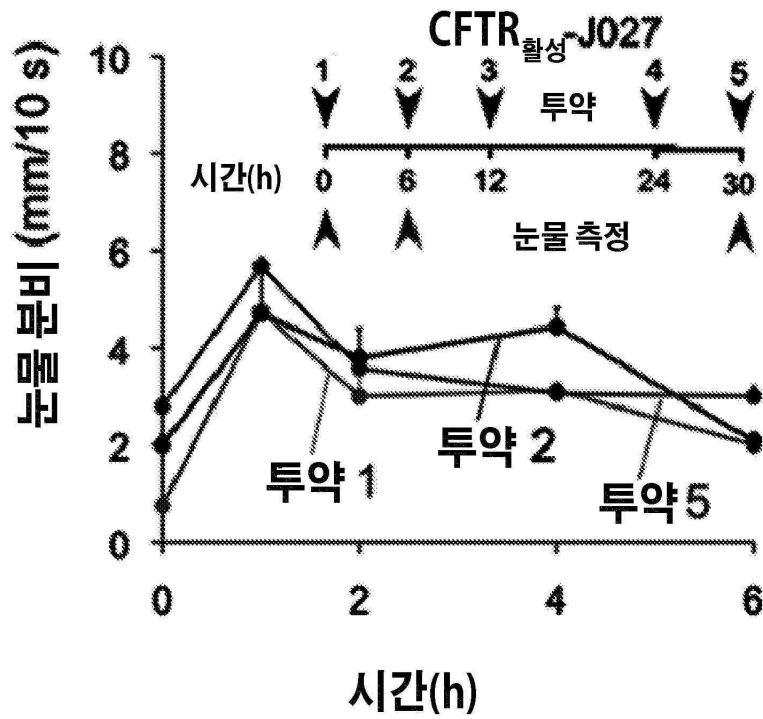
도면4a



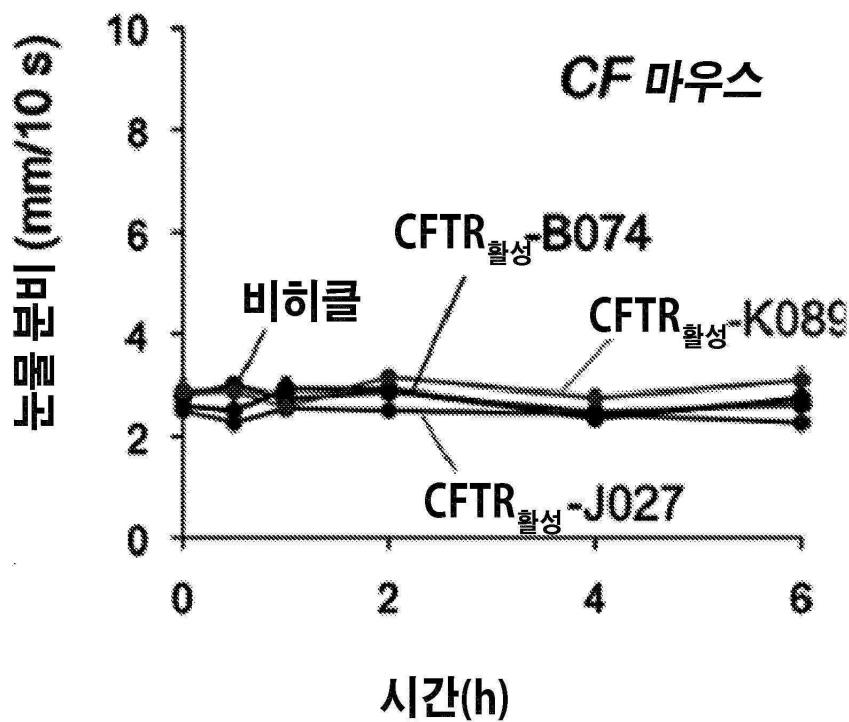
도면4b



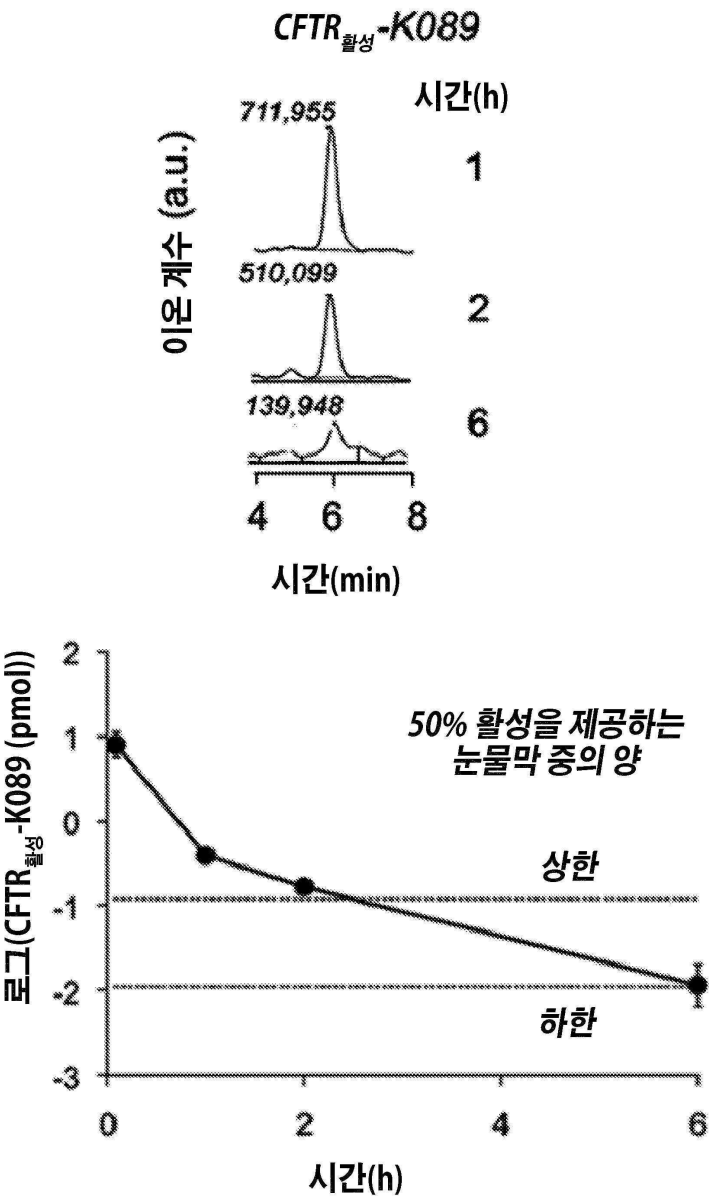
도면4c



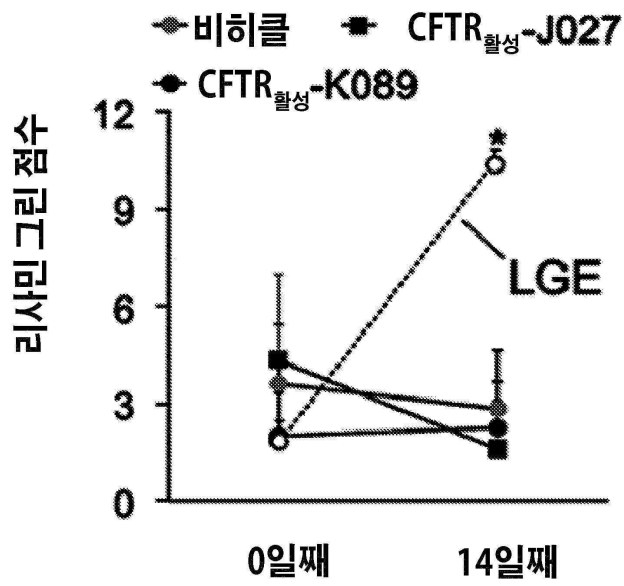
도면4d



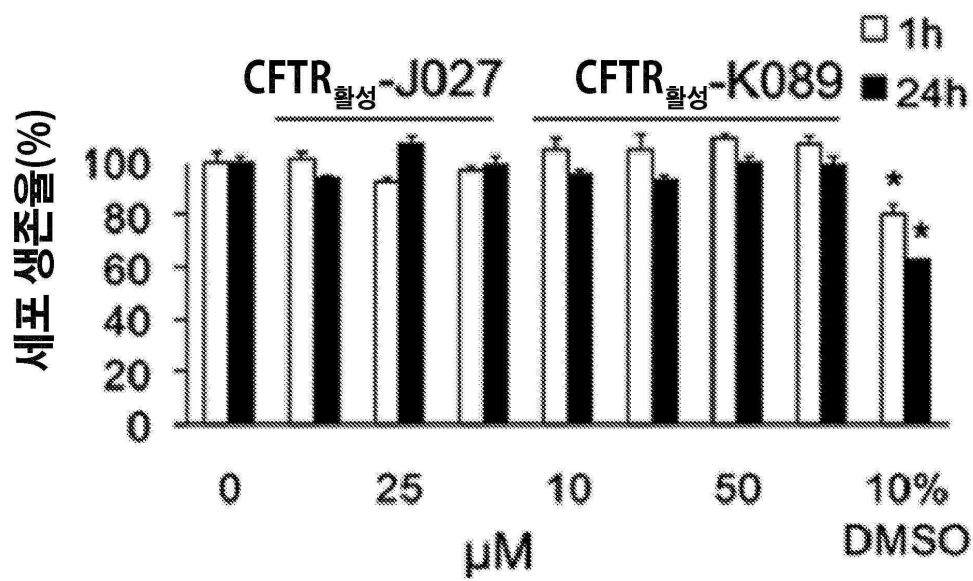
도면5a



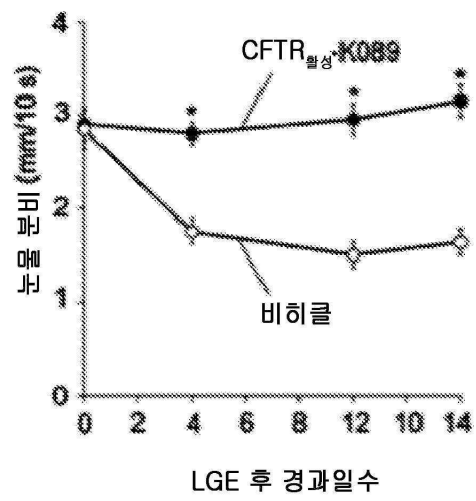
도면5b



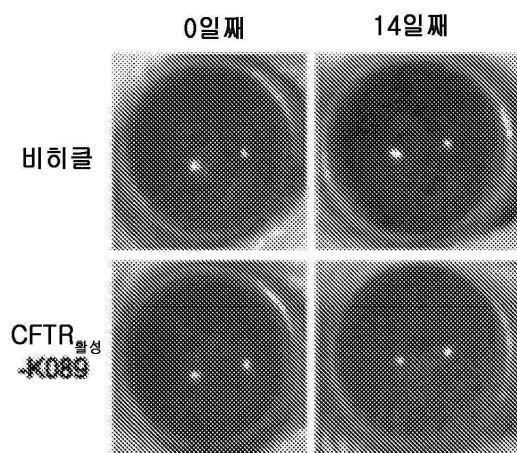
도면5c



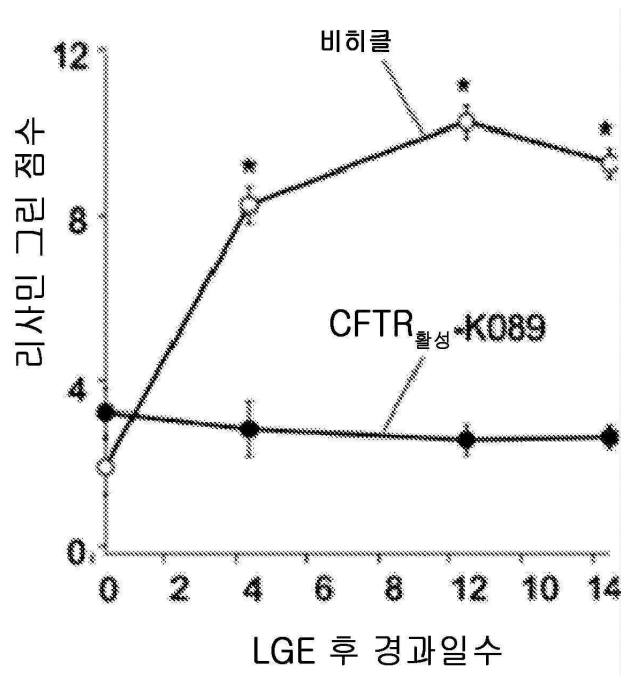
도면6a



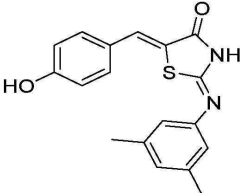
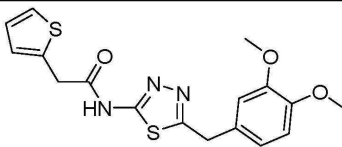
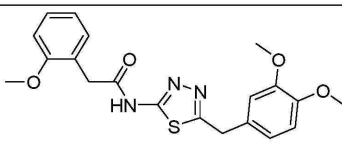
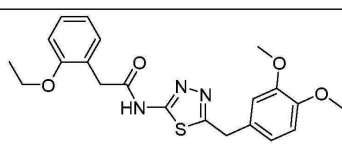
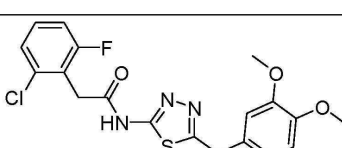
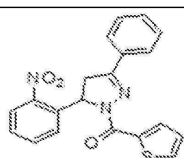
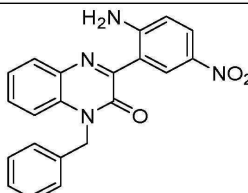
도면6b



도면6c



도면7a

| 화합물                      | 구조                                                                                  | EC50 (nM) | V <sub>최대</sub> | ΔPD (mV)    |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-------------|
| CFTR <sub>활성</sub> -A043 |    | 332       | 89%             | -8.6 ± 0.49 |
| CFTR <sub>활성</sub> -B018 |    | 685       | 86%             | -2.5 ± 0.43 |
| CFTR <sub>활성</sub> -B074 |    | 340       | 93%             | -9.9 ± 0.99 |
| CFTR <sub>활성</sub> -B089 |    | 377       | 91%             | -3.4 ± 0.53 |
| CFTR <sub>활성</sub> -B156 |   | 571       | 93%             | -3.1 ± 1.1  |
| CFTR <sub>활성</sub> -E053 |  | 385       | 94%             | -4.1 ± 1.0  |
| CFTR <sub>활성</sub> -J027 |  | 138       | 90%             | -9.1 ± 0.39 |

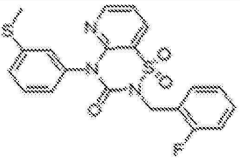
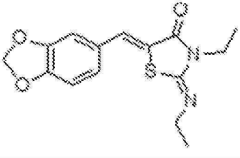
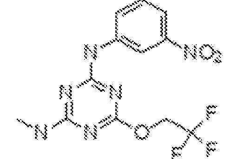
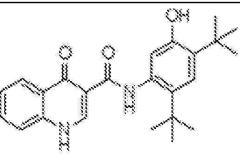
도면7b

| 화합물                      | 구조 | EC50 (nM) | V <sub>최대</sub> | ΔPD (mV)    |
|--------------------------|----|-----------|-----------------|-------------|
| CFTR <sub>활성</sub> -K032 |    | 70        | 97%             | -10 ± 1.1   |
| CFTR <sub>활성</sub> -K089 |    | 251       | 93%             | -8.5 ± 0.81 |
| CFTR <sub>활성</sub> -O018 |    | 752       | 93%             | -5.7 ± 1.8  |
| CFTR <sub>활성</sub> -O037 |    | 513       | 82%             |             |
| CFTR <sub>활성</sub> -Q022 |    | 802       | 90%             |             |
| CFTR <sub>활성</sub> -Q86  |    | 640       | 93%             |             |

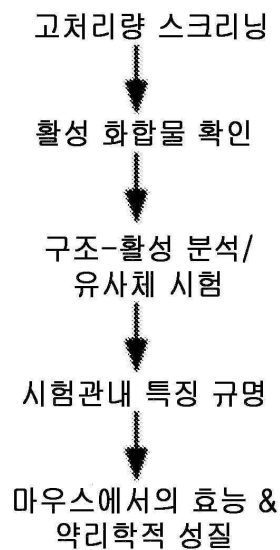
도면7c

| 화합물                      | 구조 | EC50 (nM) | V <sub>최대</sub> | ΔPD (mV)   |
|--------------------------|----|-----------|-----------------|------------|
| CFTR <sub>활성</sub> -R014 |    | 21        | 100%            | -14 ± 0.42 |
| CFTR <sub>활성</sub> -R053 |    | 399       | 98%             |            |
| CFTR <sub>활성</sub> -R088 |    | 379       | 95%             |            |
| CFTR <sub>활성</sub> -R101 |    | 174       | 94%             |            |
| CFTR <sub>활성</sub> -R103 |    | 126       | 100%            |            |
| CFTR <sub>활성</sub> -R142 |    | 31        | 100%            |            |
| CFTR <sub>활성</sub> -R176 |    | 36        | 100%            |            |

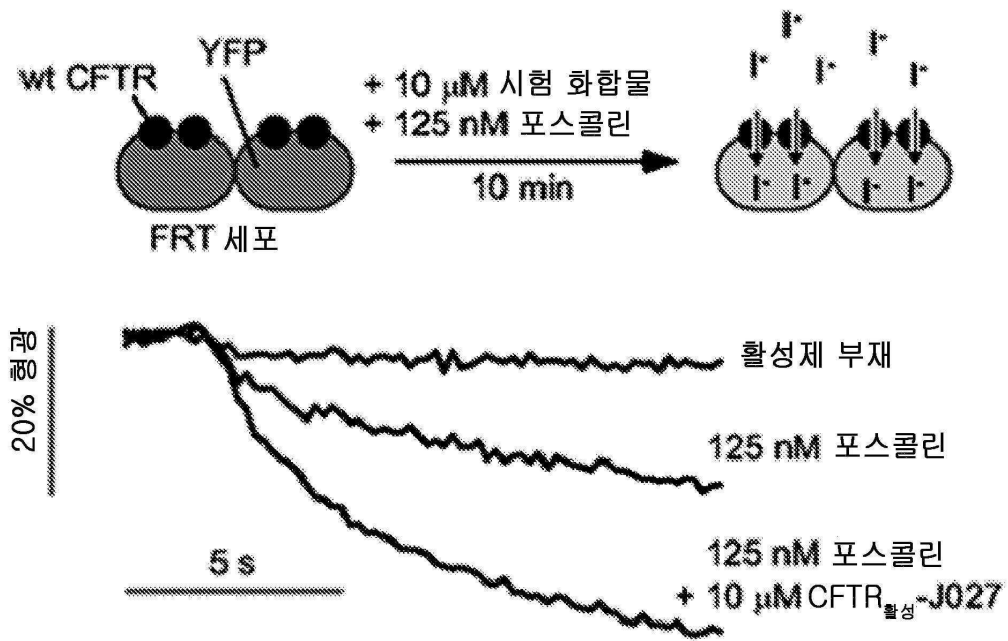
도면7d

| 화합물                      | 구조                                                                                | EC50 (nM) | V <sub>최대</sub> | ΔPD (mV)    |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------|-------------|
| CFTR <sub>활성</sub> -R185 |  | 35        | 94%             |             |
| 참조 26                    |  | 2000      | 65%             | -2.5 ± 0.38 |
| 참조 26                    |  | 400       | 49%             | -7.4 ± 0.90 |
| VX-770                   |  | 가변적       | 39%             | -1.8 ± 0.29 |

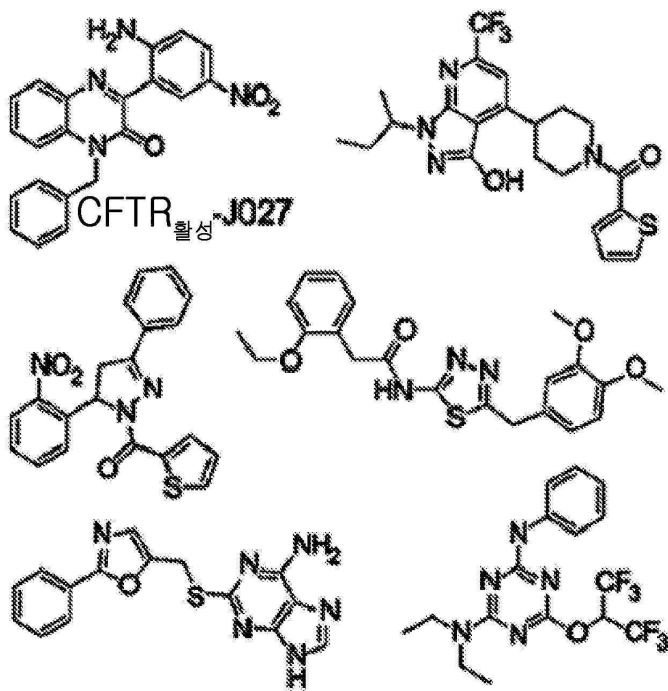
도면8a



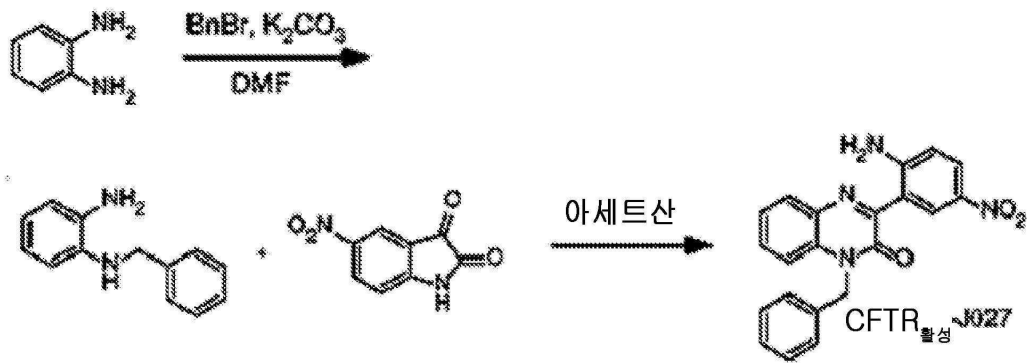
도면8b



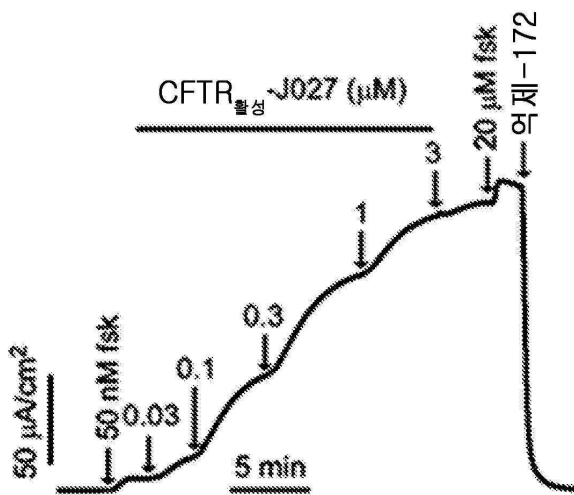
도면8c



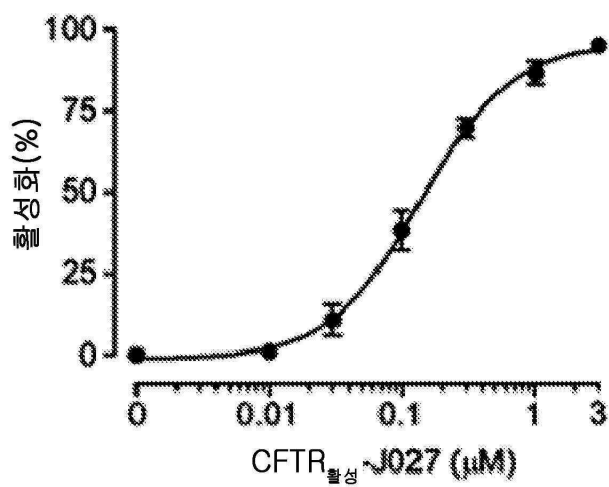
도면8d



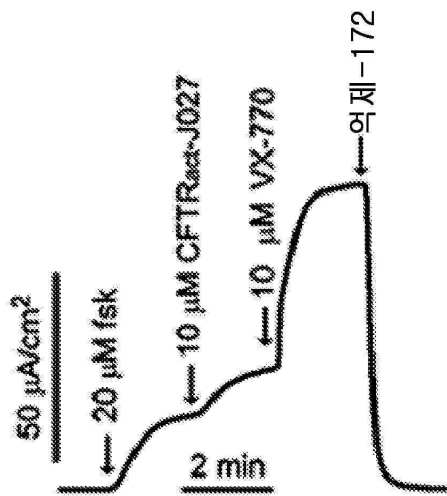
도면9a



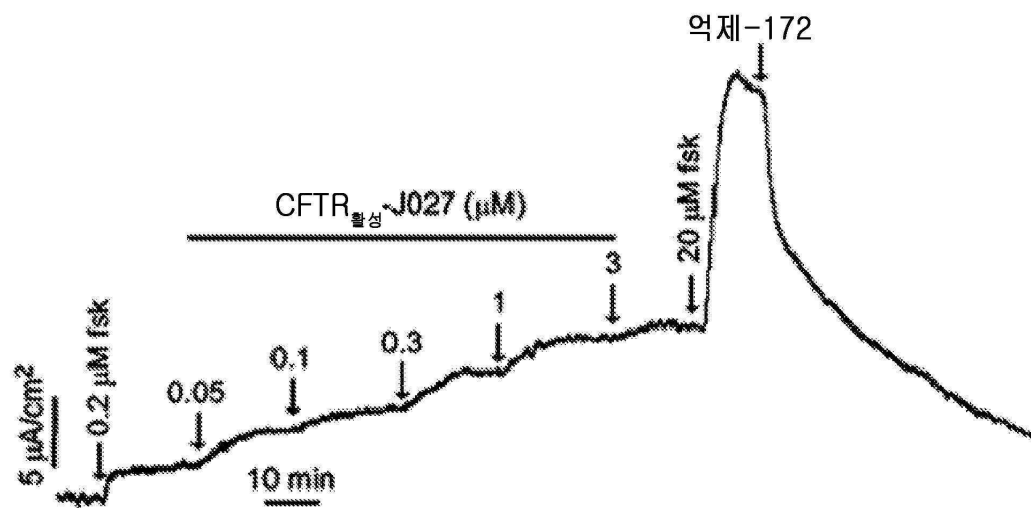
도면9b



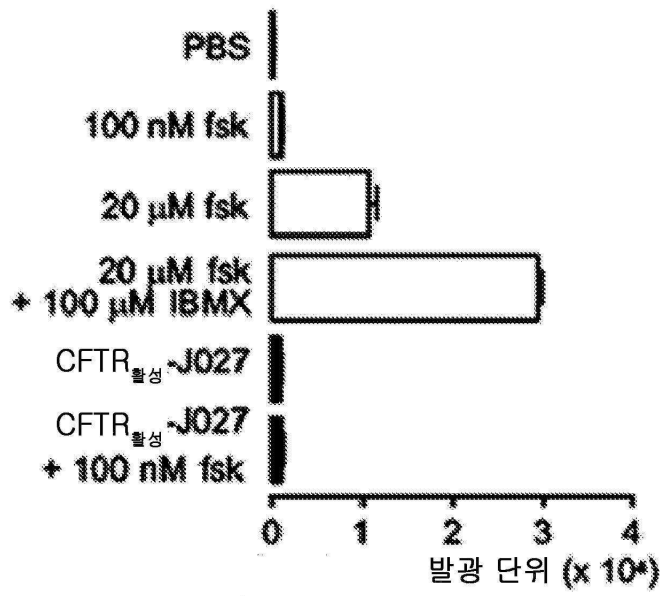
도면9c



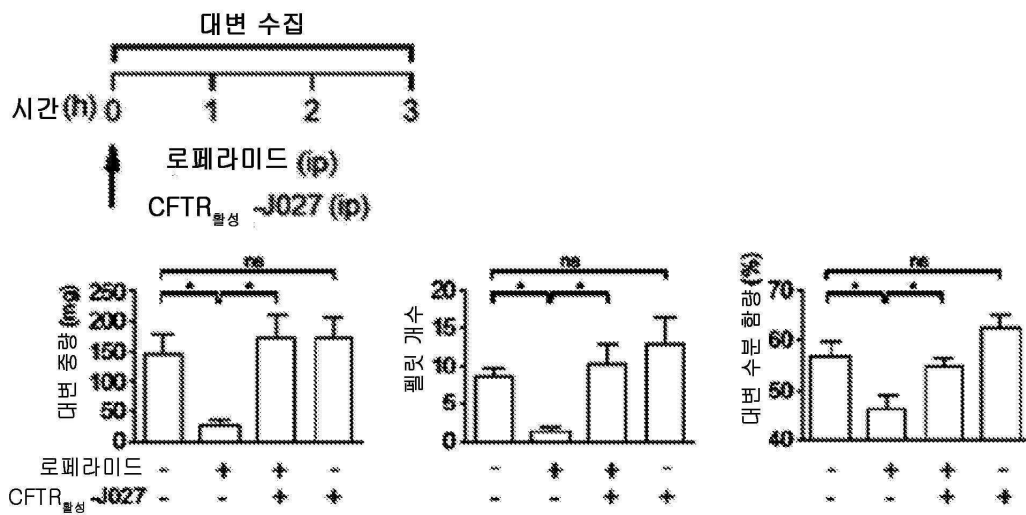
도면9d



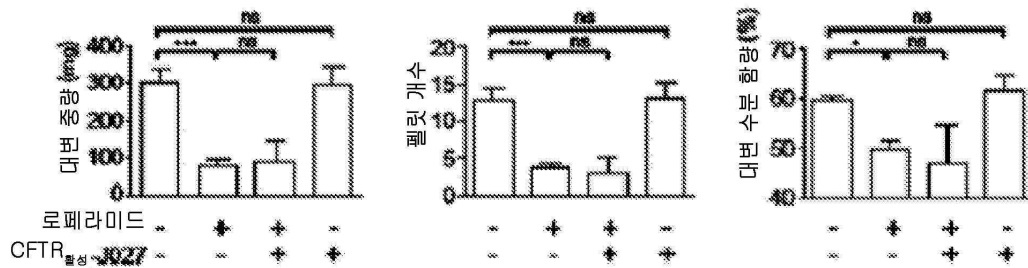
도면9e



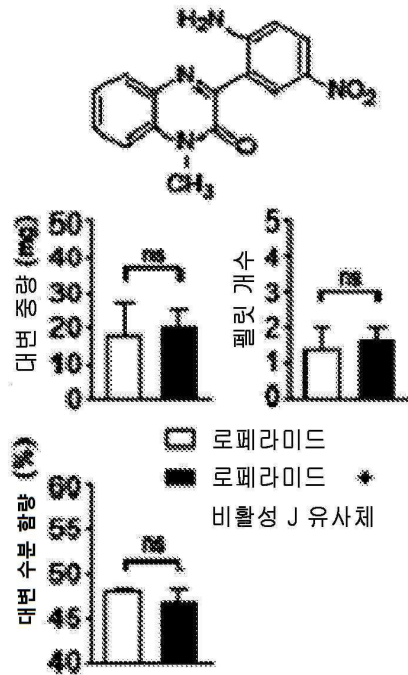
도면10a



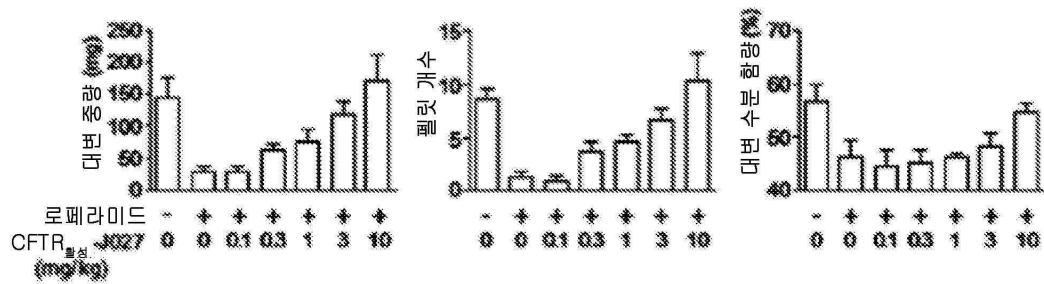
도면10b



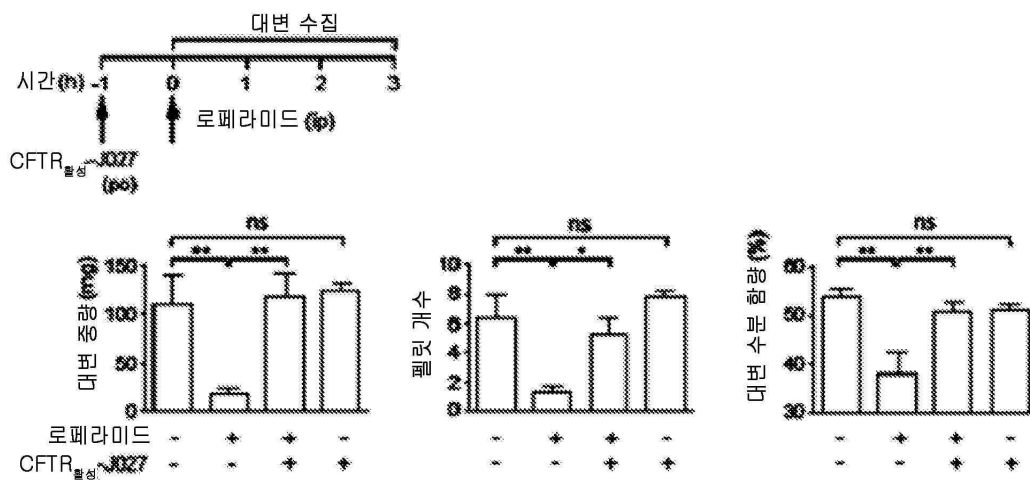
도면10c



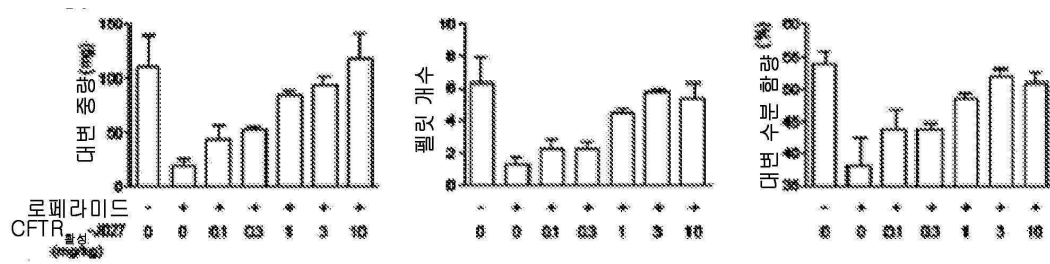
도면10d



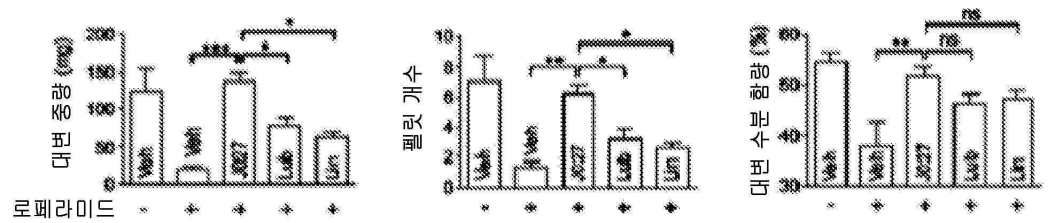
도면11a



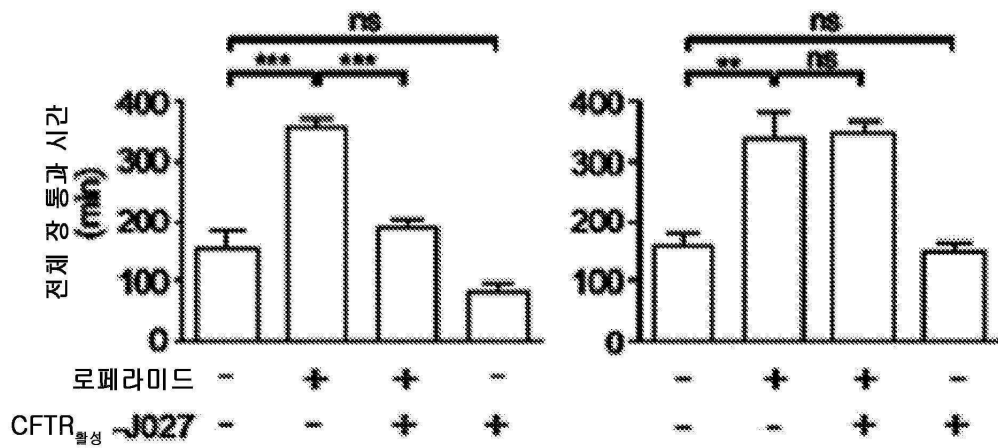
도면11b



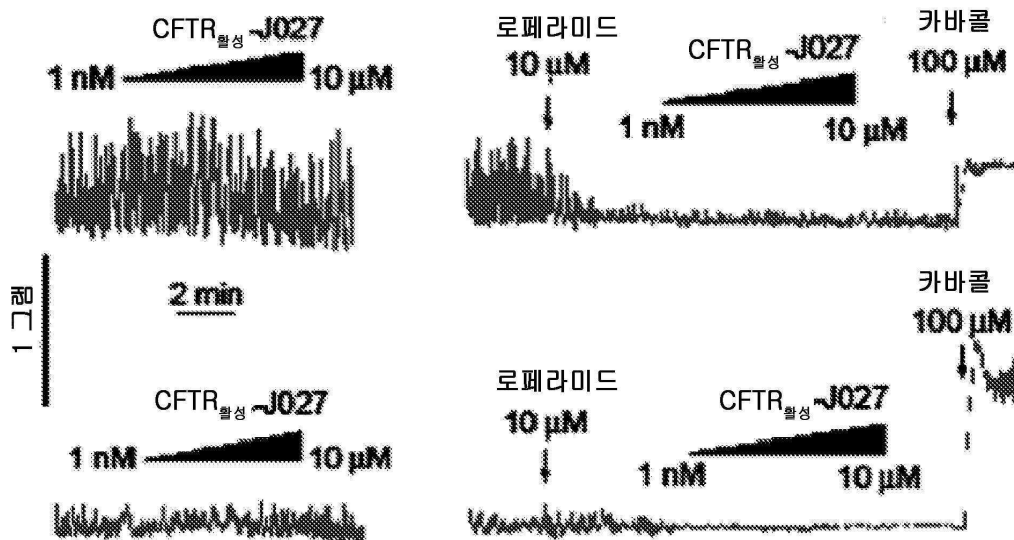
도면11c



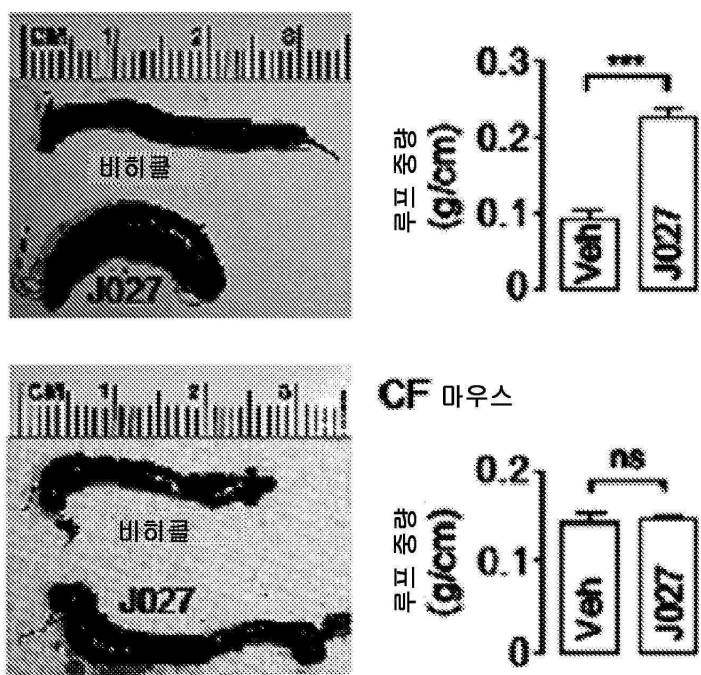
도면12a



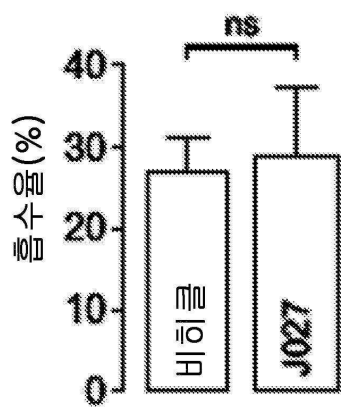
도면12b



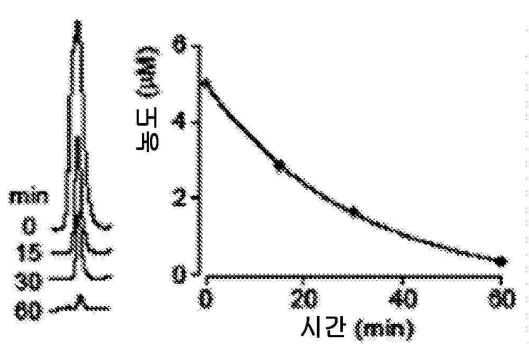
도면12c



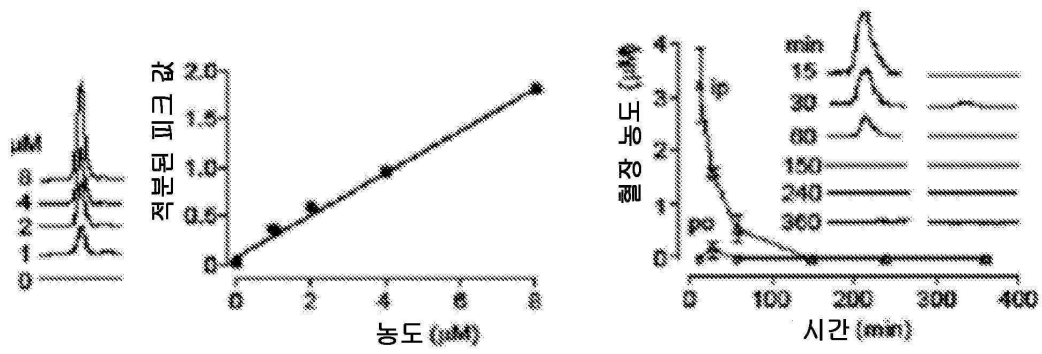
도면12d



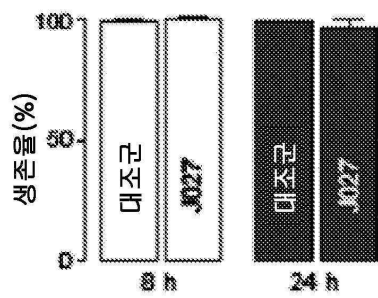
도면13a



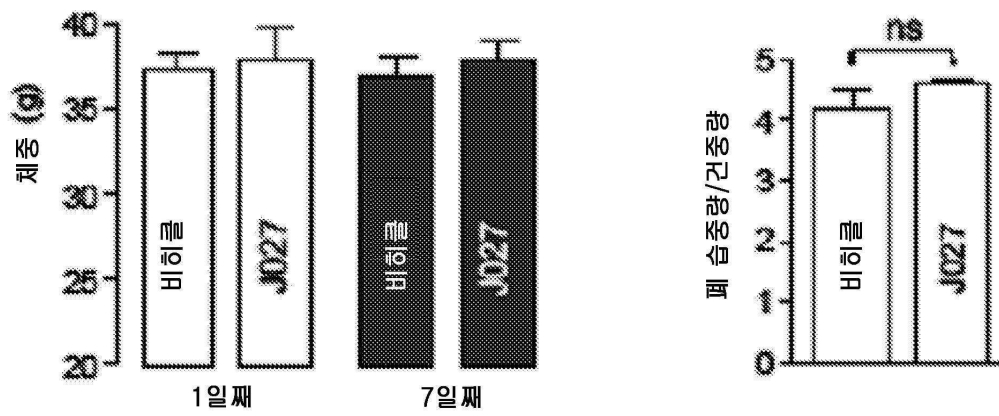
도면13b



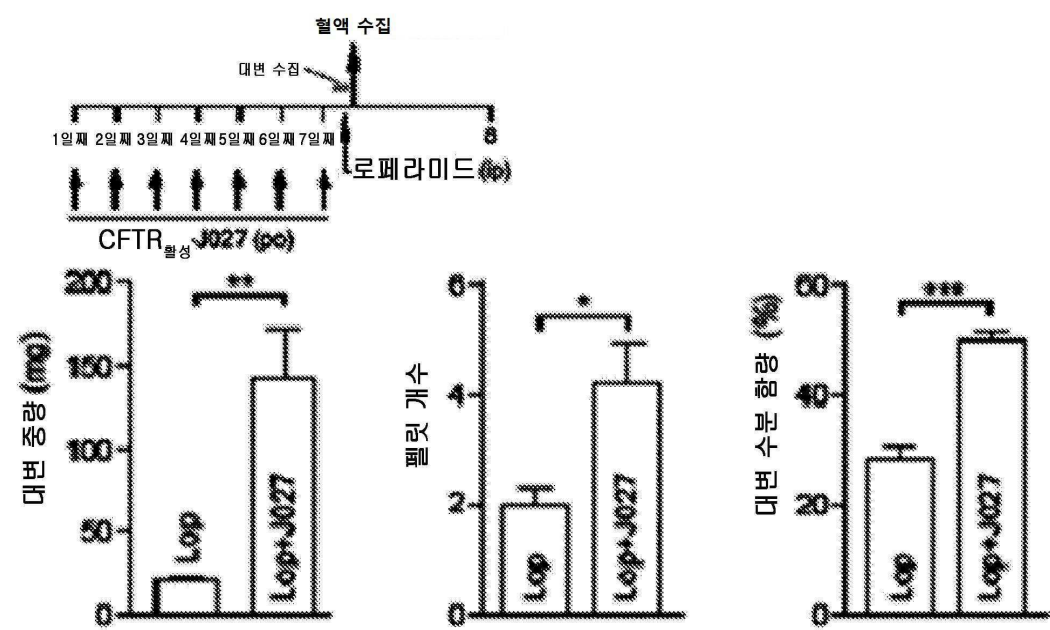
도면13c



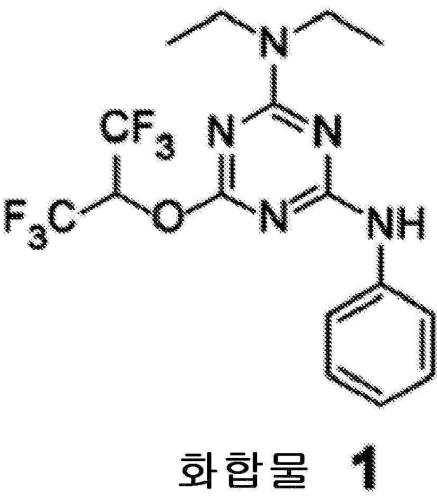
도면13d



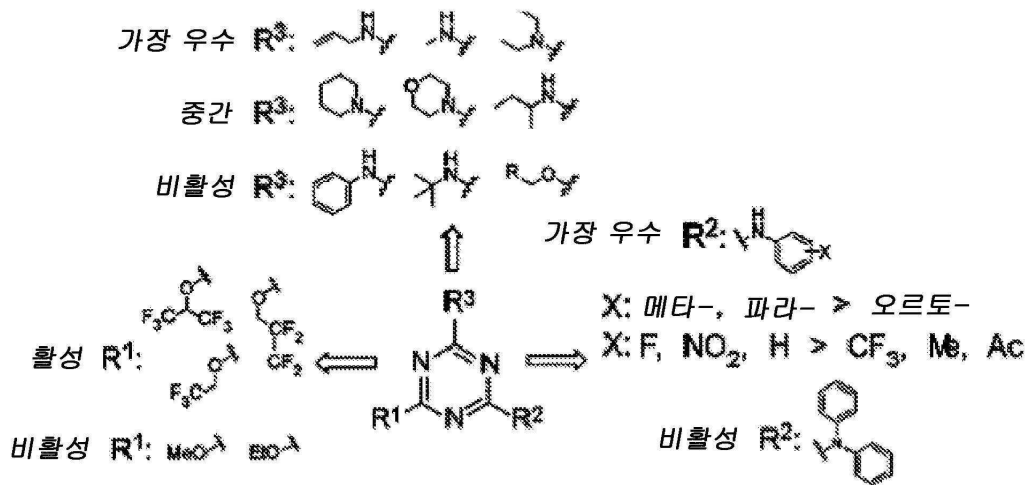
도면13e



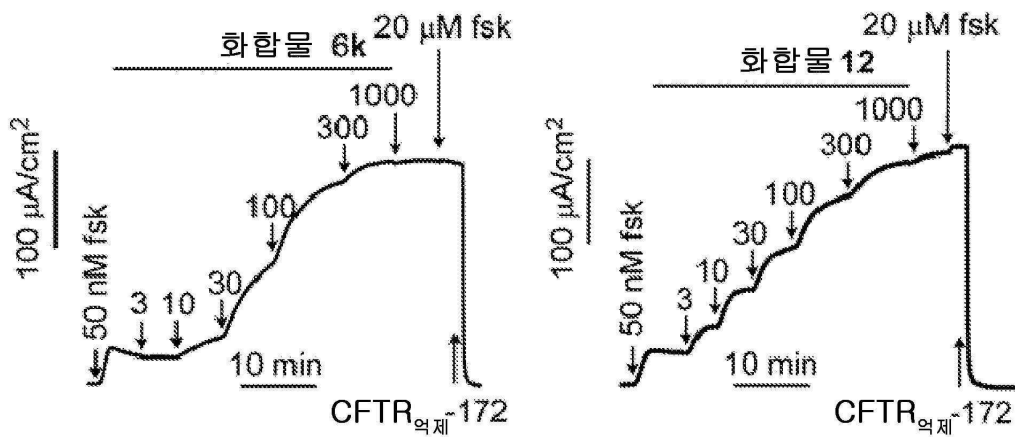
도면14a



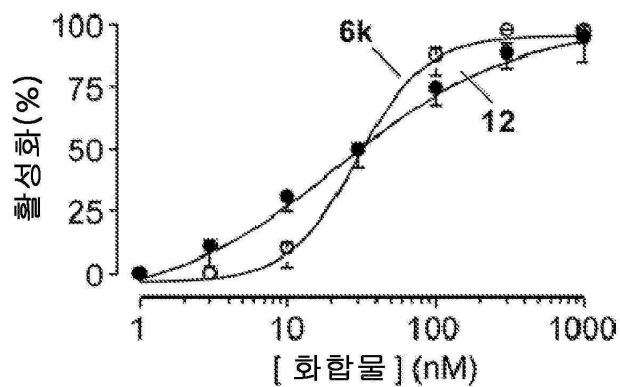
도면14b



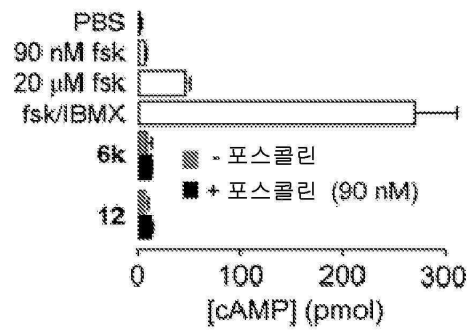
도면15a



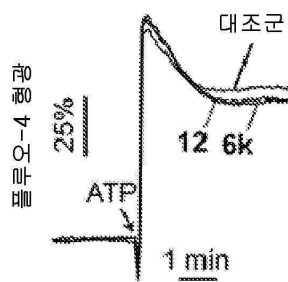
도면15b



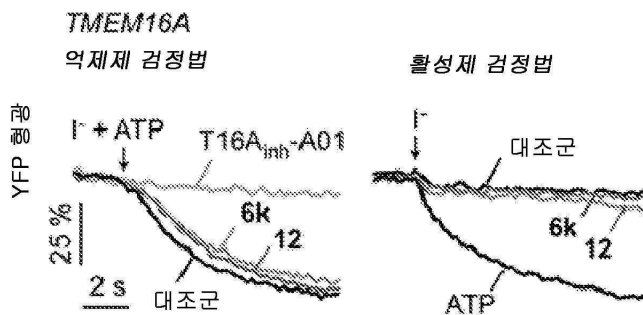
도면16a



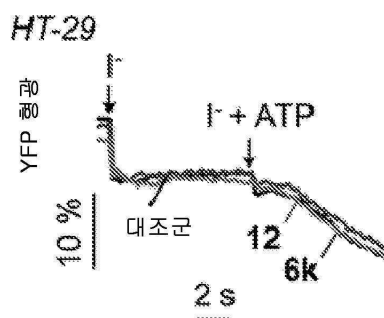
도면16b



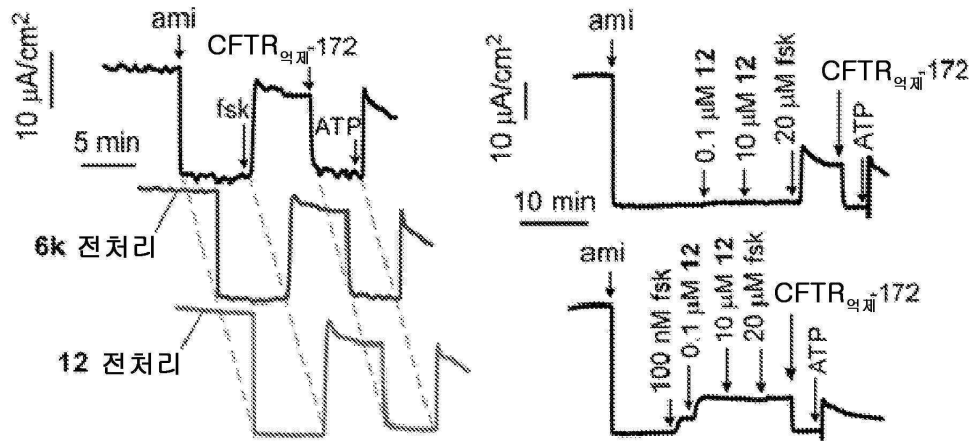
도면16c



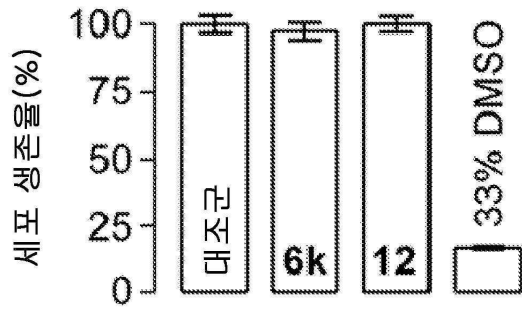
도면16d



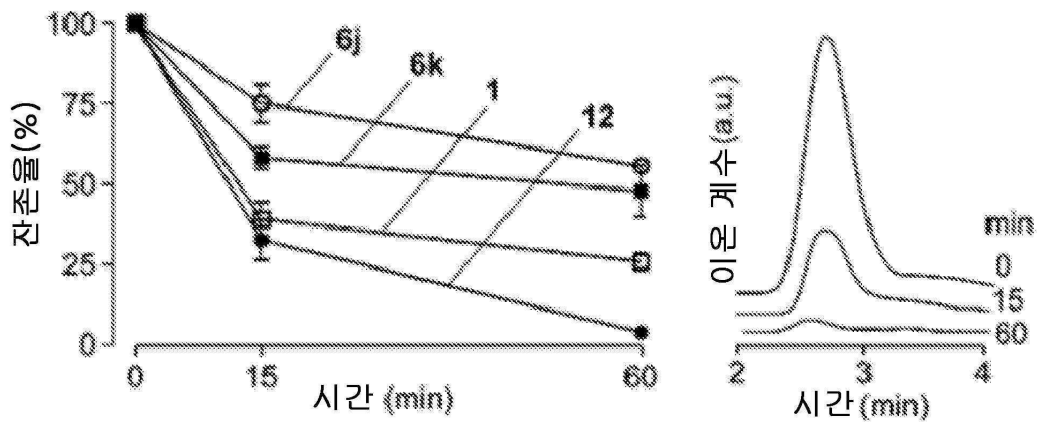
도면16e



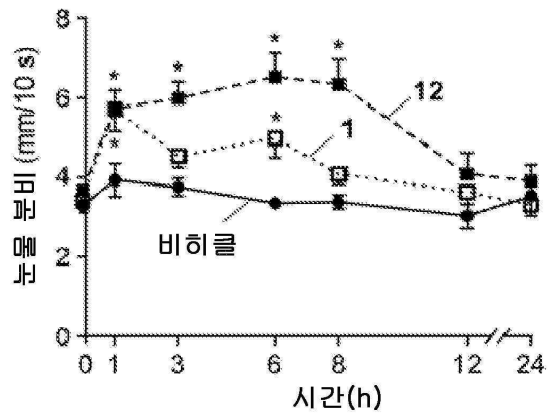
도면17a



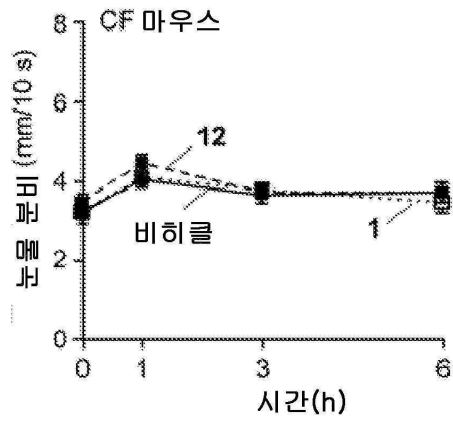
도면17b



도면18a



도면18b



도면18c

