(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0052678
(43) 공개일자 2018년05월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/63 (2006.01) *A61K 31/16* (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) *A61K 31/4418* (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 213/63 (2013.01)
A61K 31/16 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7009912
(22) 출원일자(국제) 2016년09월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년04월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/052270
(87) 국제공개번호 WO 2017/049173
국제공개일자 2017년03월23일
(30) 우선권주장
62/219,430 2015년09월16일 미국(US)

(71) 출원인
메타크린, 인크.
미국 캘리포니아 92121 샌디에고 스위트 씨 쏘렌토 밸리 블러바드 3985
(72) 발명자
스미쓰 니콜라스 디
미국 92109 캘리포니아주 샌디에고 베릴 스트리트 1204
고벡 스티븐 피
미국 92129 캘리포니아주 샌디에고 비아 산틸라나 13216
나가사와 죠니 와이
미국 92127 캘리포니아주 샌디에고 바몰로 코트 15083
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 131 항

(54) 발명의 명칭 **파네소이드 X 수용체 아고니스트 및 이의 용도**

(57) 요 약

파네소이드 X 수용체 아고니스트인 화합물, 이러한 화합물을 제조하는 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 의약, 및 파네소이드 X 수용체 활성과 연관된 병태, 질환 또는 장애의 치료에 있어서 이러한 화합물을 사용하는 방법이 본원에 기재된다.

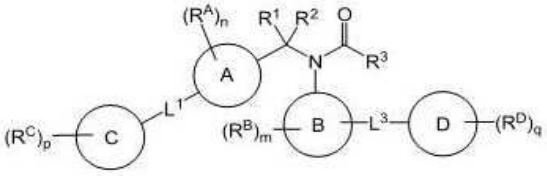
(52) CPC특허분류
A61K 31/4412 (2013.01)
A61K 31/4418 (2013.01)
C07D 207/12 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (I)

상기 식에서,

R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬 및 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬을 형성하거나;

R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐(C=O)을 형성하고;

R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12}기로 치환되고;

각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴, 및 $-L^5$-L^6-R^{13}으로부터 독립적으로 선택되고;

L^5는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{10}$-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-(CH_2)_r$- 또는 $-(OCH_2CH_2)_r$-이고, r은 1, 2, 3 또는 4이고;

L^6은 부재하거나, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 아릴렌, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴렌이고;

R^{13}은 H, 할로겐, $-N(R^{10})_2$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

고리 A는 단환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^A는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고;

X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

고리 C는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^C는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

고리 B는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^B는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

L^3은 $-X^2-L^4-$ 또는 $-L^4-X^2-$이고;

X^2는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

L^4는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

고리 D는 페닐, 이환형 탄소환, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬, 단환형 헤테로아릴 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$,

$-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{10}은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되거나;

동일한 N 원자 상의 2개의 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

각각의 R^{11}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

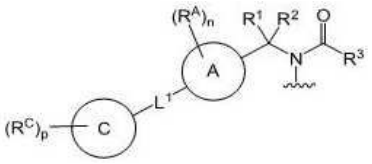
m은 0, 1 또는 2이고;

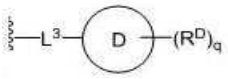
n은 0, 1 또는 2이고;

p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

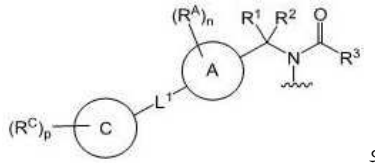
청구항 2

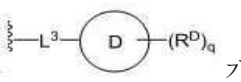
제1항에 있어서, R^1 및 R^2가 H 및 D로부터 각각 독립적으로 선택되고; 고리 B가 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기 

와 

가 고리 B 상에서 1,3-관계로 존재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 및 R^2가 H 및 D로부터 각각 독립적으로 선택되고; 고리 B가 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기 

와 

가 고리 B 상에서 1,4-관계로 존재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

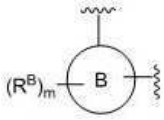
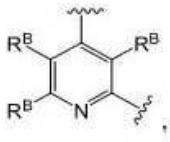
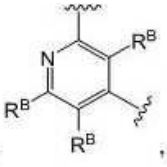
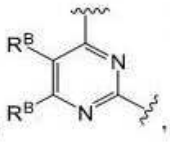
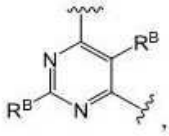
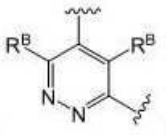
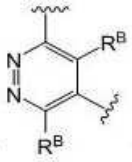
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,  가  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

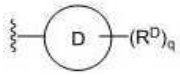
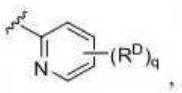
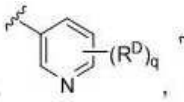
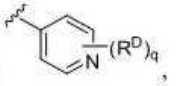
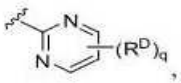
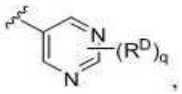
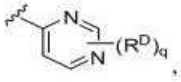
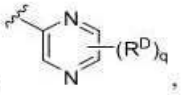
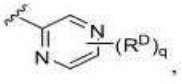
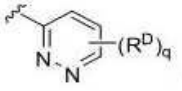
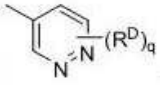
청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D가 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

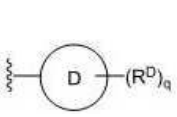
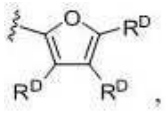
청구항 8

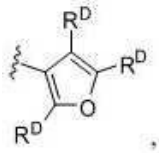
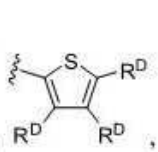
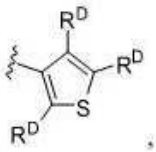
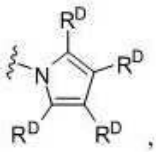
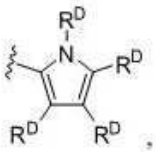
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D가 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

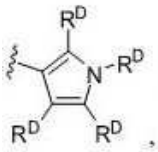
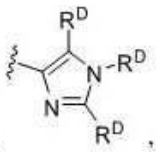
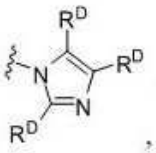
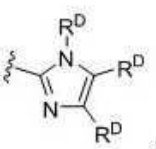
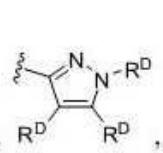
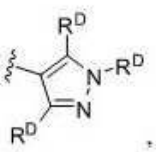
청구항 9

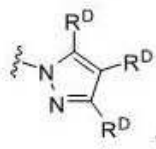
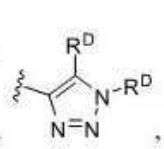
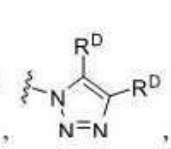
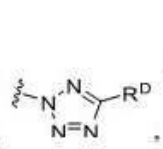
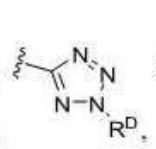
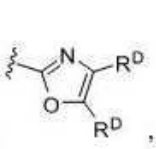
제8항에 있어서,  가  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

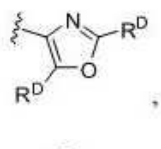
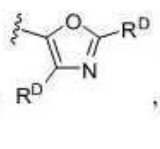
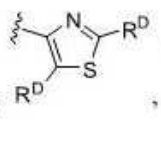
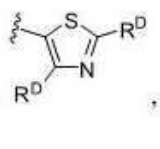
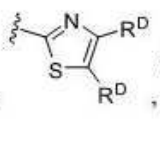
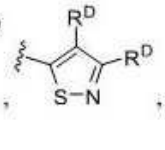
청구항 10

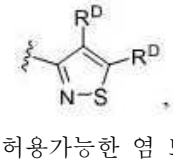
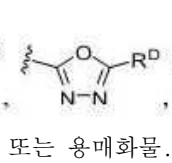
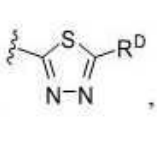
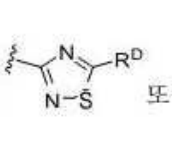
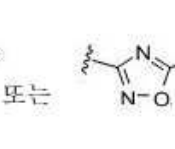
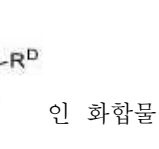
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  가 ,

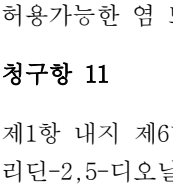
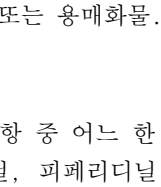
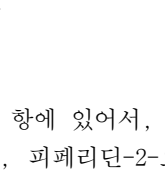
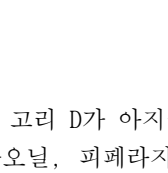
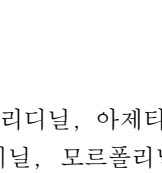
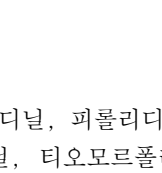
, , , , ,

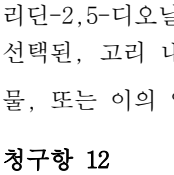
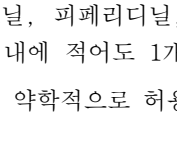
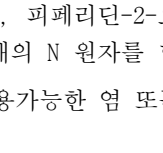
, , , , , ,

, , , , , ,

, , , , , ,

, , , , , ,

, , , , , ,

, , , , 또는

인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 D가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피롤리딘오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피페리디닐, 피페리딘-2-오닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, L^3이 $-X^2-L^4-$ 또는 $-L^4-X^2-$이고; X^2가 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고; L^4가 부재하거나 $-CH_2-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, L^3이 부재하거나, -O-, -S-, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}-CH_2-$ 또는 $-CH_2-NR^{10}-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L^3이 부재하거나, -O-, -S-, -CH=CH-, -C≡C- 또는 $-NR^{10}$-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 15

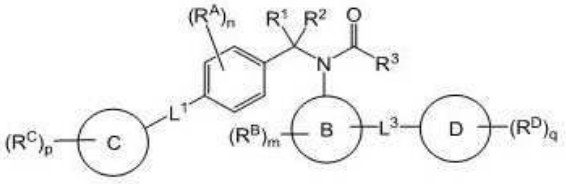
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐 또는 C_3-C_8사이클로알킬인 단환형 탄소환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

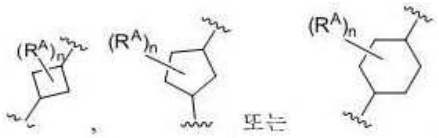


화학식 (II)

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된 단환형 C_3-C_8사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 19

제18항에 있어서, 고리 A가 

인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

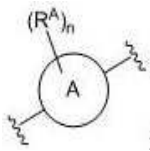
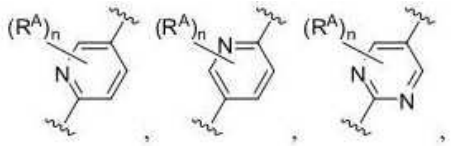
청구항 20

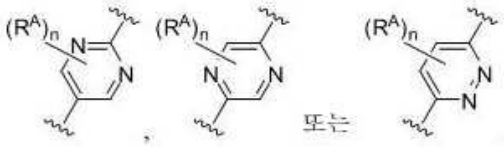
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 1개 내지 4개의 N 원자 및 0개 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환, 또는 0개 내지 4개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 21

제20항에 있어서, 고리 A가 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌 또는 피리다지닐렌으로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 22

제21항에 있어서,  가 

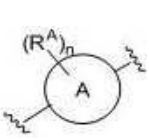
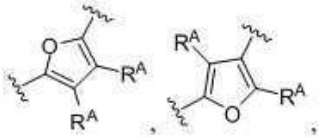


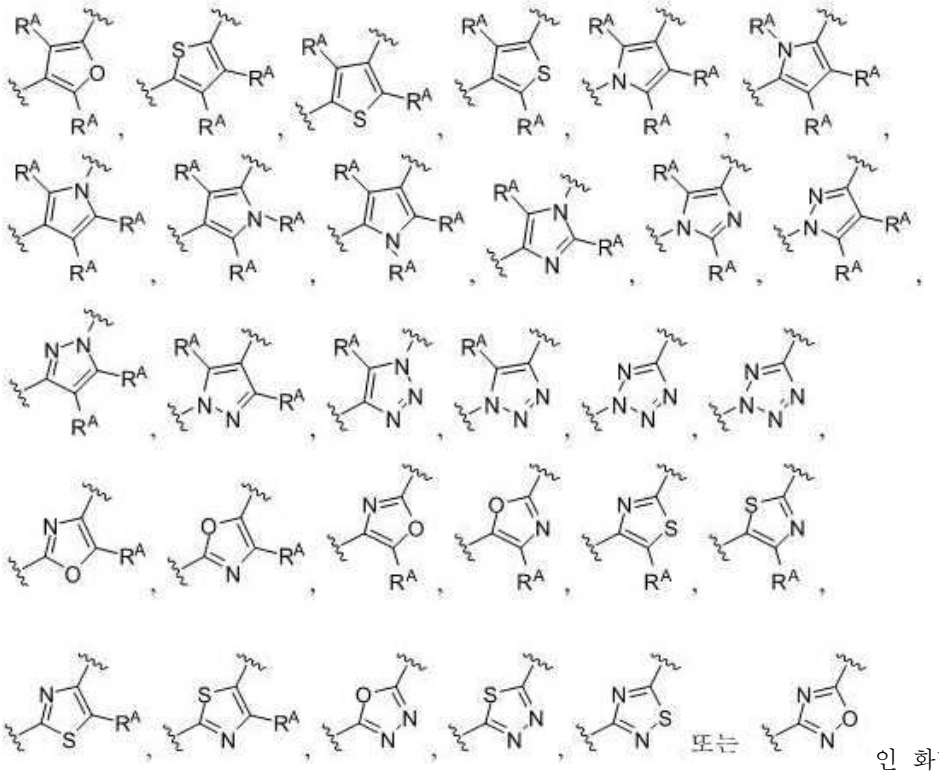
인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 23

제20항에 있어서, 고리 A가 푸라닐렌, 티에닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 티아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 피라졸릴렌, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴렌, 이속사졸릴렌, 이소티아졸릴렌, 옥사디아졸릴렌 및 티아디아졸릴렌으로부터 선택된 단환형 5원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 24

제20항 또는 제23항에 있어서,  가 



인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1이 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고; L^2가 부재하거나 $-CH_2-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염 또는 용매화물.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 부재하거나, -O-, -S-, -S-CH_2-, -CH_2-S-, -CH_2-, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^{10}-, -NR^{10}C(=O)-, -NR^{10}S(=O)$_2$-, -NR^{10}-, -NR^{10}-CH_2- 또는 -CH_2-NR^{10}-인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

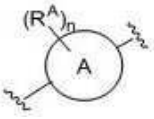
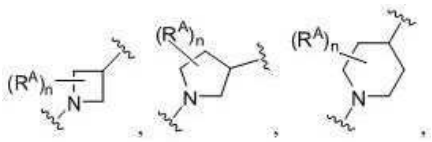
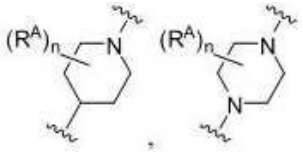
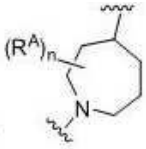
청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 부재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 28

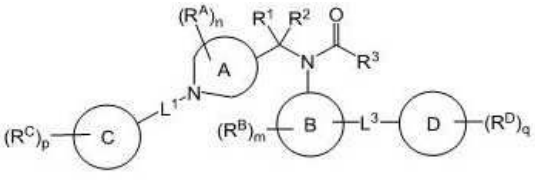
제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 29

제28항에 있어서,  가   또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 30

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기 화학식 (III)의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (III)

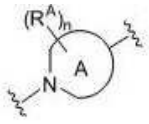
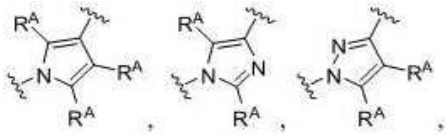
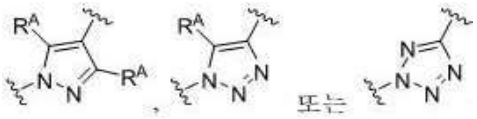
상기 식에서,

고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 헤테로환 또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 이환형 헤테로환이다.

청구항 31

제30항에 있어서, 고리 A가 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

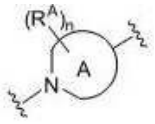
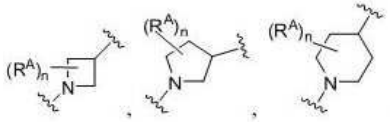
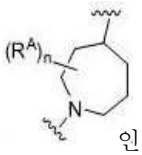
청구항 32

제31항에 있어서,  가 구조   또는 를 가진, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

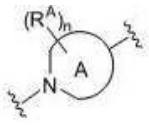
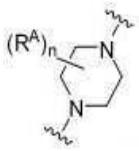
청구항 33

제30항에 있어서, 고리 A가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 34

제33항에 있어서,  가  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 35

제30항 또는 제33항에 있어서,  가  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1이 부재하거나, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NR^{10}C(=O)-$ 또는 $-NR^{10}S(=O)_2-$이고; L^2가 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 37

제36항에 있어서, L^1이 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1이 부재하거나, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-$이고; L^2가 부재하거나 $-CH_2-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된 단환형 탄소환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

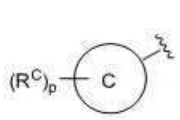
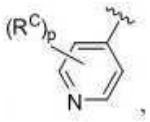
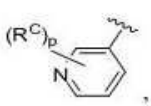
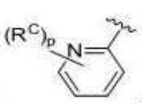
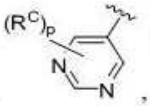
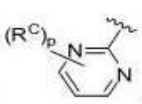
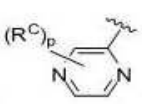
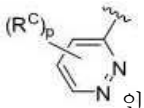
청구항 40

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

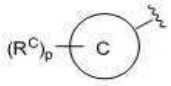
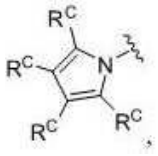
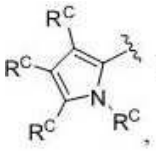
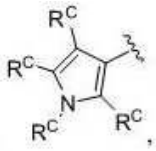
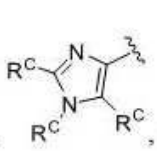
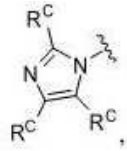
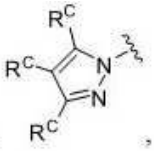
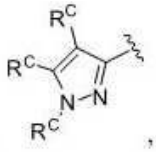
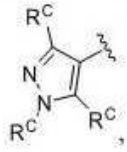
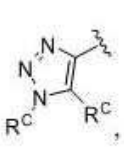
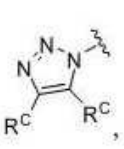
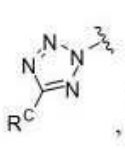
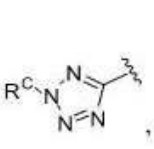
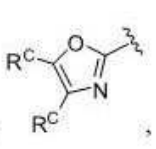
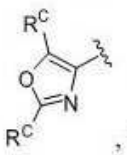
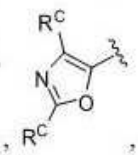
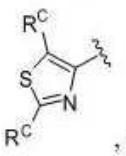
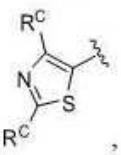
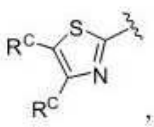
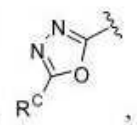
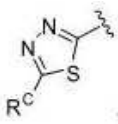
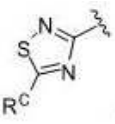
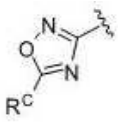
청구항 41

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 트리아지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 42

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,  가 , , , , ,  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 43

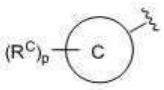
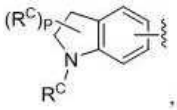
제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,  가 , , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

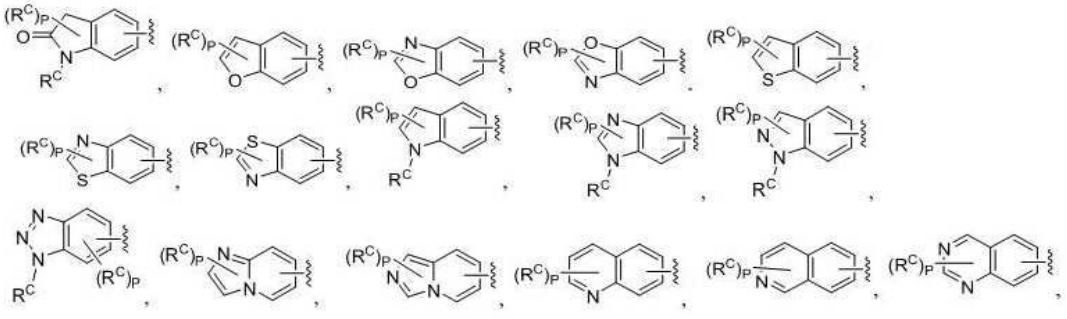
청구항 44

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 아자인돌리지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 아자인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 아자벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 아자벤

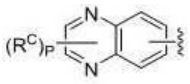
즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 아자벤즈이속사졸릴, 벤조푸라닐, 아자벤조푸라닐, 벤조티에닐, 아자벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 아자벤조티아졸릴 및 푸리닐로부터 선택된 이환형 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 45

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,  가 ,



또는



인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 46

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리딘오닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐로부터 선택된 단환형 헤테로사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

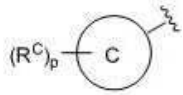
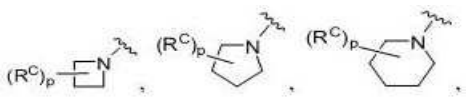
청구항 47

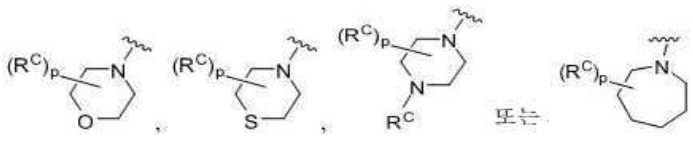
제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 48

제47항에 있어서, 고리 C가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 49

제47항에 있어서,  가 ,



또는

인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3이 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐, ,  및 아다만틸로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 이소-프로필, 이소-부틸, tert-부틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 또는 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 53

제1항에 있어서,

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-((4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드;

N-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-페녹시페닐)사이클로헥산카복스아미드;

메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-사이클로헥산카복스아미도)페닐)사이클로부탄카복실레이트;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)에틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메틸피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

메틸 5-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-사이클로헥산카복스아미도)페닐)니코티네이트;

(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-4-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시티오펜-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-에틸피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피리미딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(5-메톡시피리딘-3-일)벤즈아미드;

3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-페닐벤즈아미드;

메틸
3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-사이클로헥산카복스아미도)벤즈아미도)벤조에이트;

3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(피리딘-4-일)벤즈아미드;

3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(피리딘-2-일)벤즈아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

트랜스-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

트랜스-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

트랜스-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

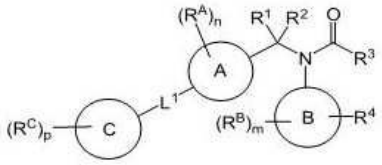
트랜스-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

트랜스-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드; 또는

트랜스-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시피페리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 54

하기 화학식 (IV)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (IV)

상기 식에서,

R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬을 형성하거나;

R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐(C=O)을 형성하고;

R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되고;

각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴, 및 $-L^5$-L^6-R^{13}으로부터 독립적으로 선택되고;

L^5는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{10}$-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-(CH_2)_r$- 또는 $-(OCH_2CH_2)_r$-이고, r은 1, 2, 3 또는 4이고;

L^6은 부재하거나, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 아릴렌, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴렌이고;

R^{13}은 H, 할로겐, $-N(R^{10})_2$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

고리 A는 단환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^A는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$,

$-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고;

X^1은 부재하거나, -O-, -S-, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

고리 C는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^C는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

고리 B는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

각각의 R^B는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

R^4는 C_2-C_{10}알케닐이거나;

R^4는 $-N(R^9)_2$, -(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬렌)$-N(R^9)_2$, $-NR^9-C(R^7)(R^8)-CO_2R^{10}$, $-NR^9-$(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬렌)$-N(R^9)_2-$ 또는 $-L^3-Y$이고;

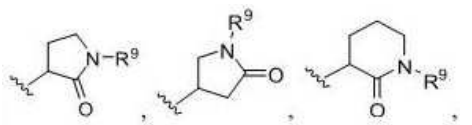
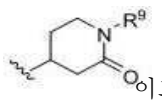
L^3은 $-C(R^5)(R^6)-$ 또는 $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$이고;

R^5 및 R^7은 H, D, C_1-C_4알킬 및 C_3-C_6사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

R^5 및 R^7은 개재 원자와 함께 이중 결합을 형성하거나;

R^5 및 R^7은 개재 원자와 함께 에폭사이드, 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬을 형성하고;

R^6 및 R^8은 H, D, C_1-C_4알킬 또는 C_3-C_6사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

Y는 $-CH_2N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$,  또는 이고;

각각의 R^9는 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로환, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$ 또는 $-C(=O)N(R^{10})_2$로부터 독립적으로 선택되거나;

동일한 N 원자 상의 2개의 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

각각의 R^{10}은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되거나;

동일한 N 원자 상의 2개의 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

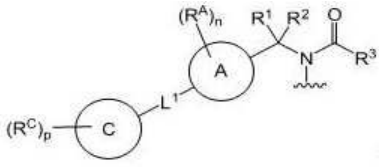
각각의 R^{11}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

m은 0, 1 또는 2이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

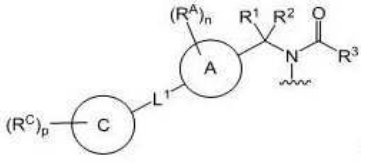
p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 55

제54항에 있어서, R^1 및 R^2가 H 및 D로부터 각각 독립적으로 선택되고; 고리 B가 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기 

와 R^4는 고리 B 상에서 1,3-관계로 존재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 56

제54항에 있어서, R^1 및 R^2가 H 및 D로부터 각각 독립적으로 선택되고; 고리 B가 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기 

와 R^4는 고리 B 상에서 1,4-관계로 존재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

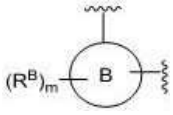
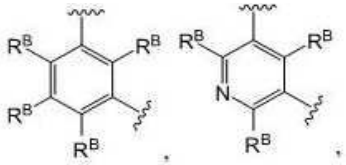
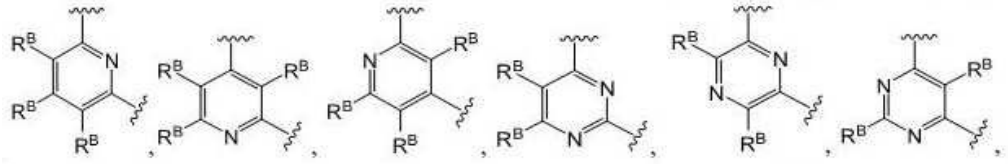
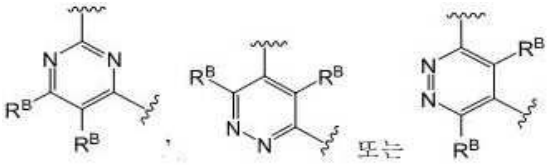
청구항 58

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 단환형 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 59

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 B가 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 60

제54항 또는 제55항에 있어서,  가    또는 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 61

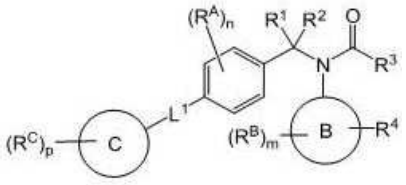
제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 단환형 탄소환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 페닐 또는 C_3-C_8사이클로알킬인 단환형 탄소환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:

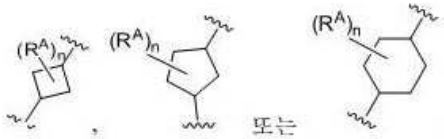


화학식 (V)

청구항 64

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된 C_3-C_8사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 65

제64항에 있어서, 고리 A가  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 66

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 A가 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

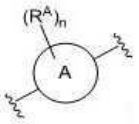
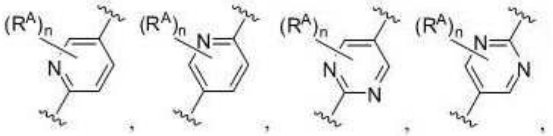
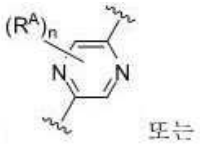
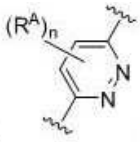
청구항 67

제66항에 있어서, 고리 A가 1개 내지 4개의 N 원자 및 0개 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환, 또는 0개 내지 4개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 68

제66항에 있어서, 고리 A가 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌 및 피리다지닐렌으로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

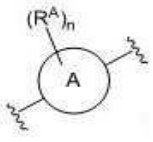
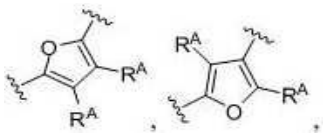
청구항 69

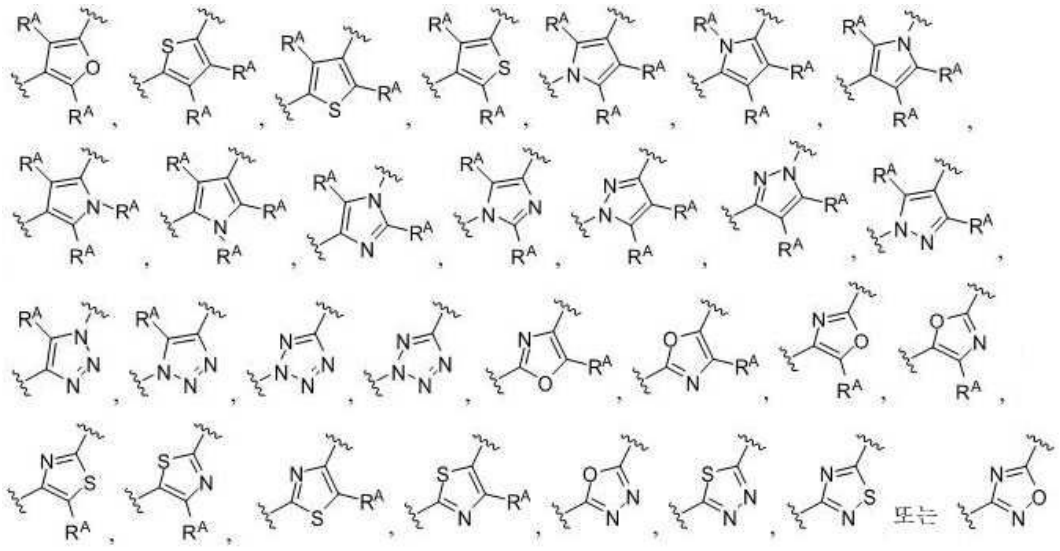
제66항에 있어서, 가    또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 70

제66항에 있어서, 고리 A가 푸라닐렌, 티에닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 티아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 피라졸릴렌, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴렌, 이속사졸릴렌, 이소티아졸릴렌, 옥사디아졸릴렌 및 티아디아졸릴렌으로부터 선택된 단환형 5원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 71

제66항 또는 제70항에 있어서, 가  



인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 72

제54항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1이 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고; L^2가 부재하거나 $-CH_2-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 73

제54항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 부재하거나, -O-, -S-, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}-CH_2-$ 또는 $-CH_2-NR^{10}-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 74

제54항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 부재하는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

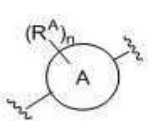
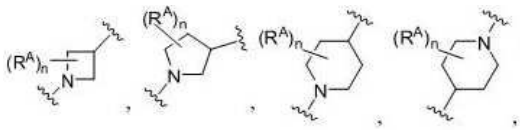
청구항 75

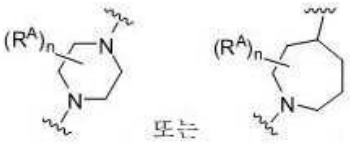
제66항에 있어서, 고리 A가 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 76

제75항에 있어서, 고리 A가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 77

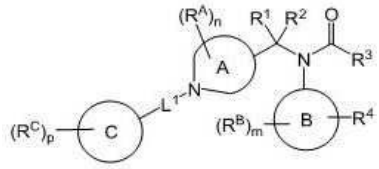
제76항에 있어서,  가 



인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 78

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물이 화학식 (II)의 구조를 갖는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물:



화학식 (VI)

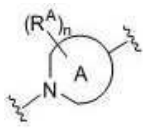
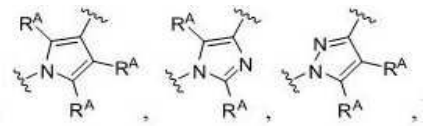
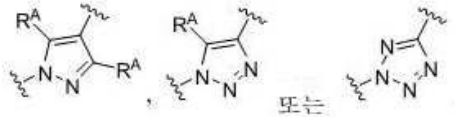
상기 식에서,

고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 헤테로환 또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 이환형 헤테로환이다.

청구항 79

제78항에 있어서, 고리 A가 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

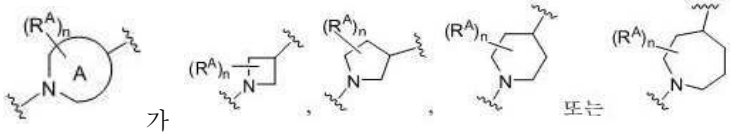
청구항 80

제78항에 있어서,  가 구조   를 가진, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

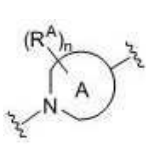
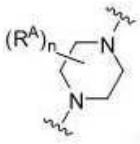
청구항 81

제78항에 있어서, 고리 A가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 82

제81항에 있어서,  가 인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 83

제78항 또는 제81항에 있어서,  가  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 84

제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, L^1이 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1이 부재하거나, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NR^{10}C(=O)-$ 또는 $-NR^{10}S(=O)_2-$이고; L^2가 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 85

제84항에 있어서, L^1이 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1이 부재하거나, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-$이고; L^2가 부재하거나 $-CH_2-$인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 86

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된 단환형 탄소환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

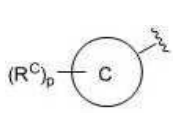
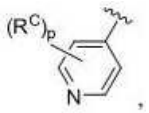
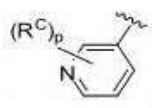
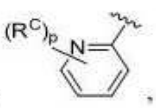
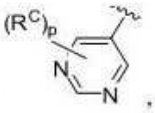
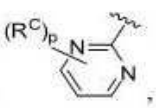
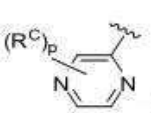
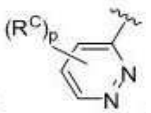
청구항 87

제54항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 페닐인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

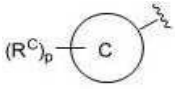
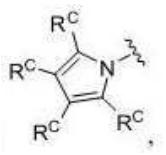
청구항 88

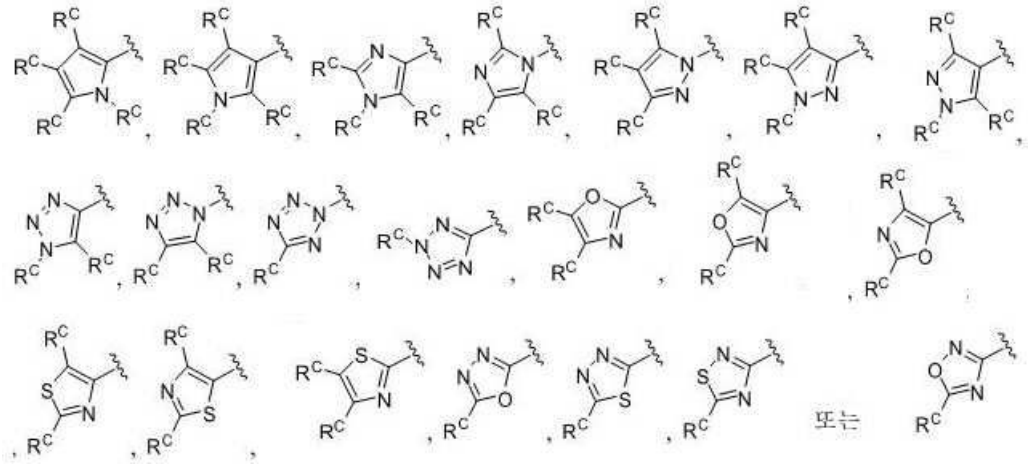
제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 트리아지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 89

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,  가 , , , , ,  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 90

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,  가 .

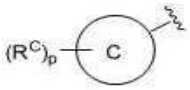


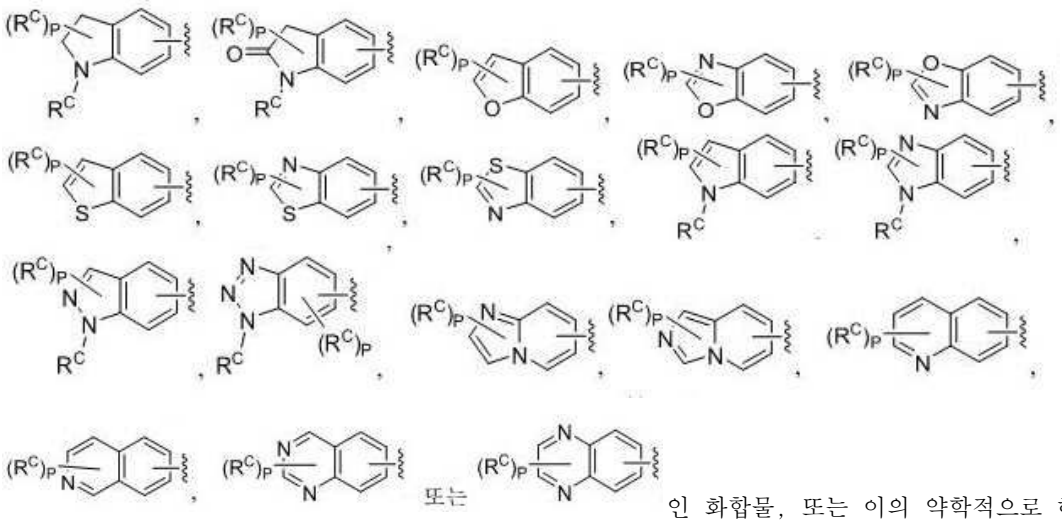
인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 91

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 아자인돌리지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 아자인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 아자벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 아자벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 아자벤즈이속사졸릴, 벤조푸라닐, 아자벤조푸라닐, 벤조티에닐, 아자벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 아자벤조티아졸릴 및 푸리닐로부터 선택된 이환형 헤테로아릴인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 92

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서,  가



인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

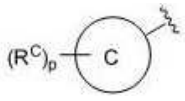
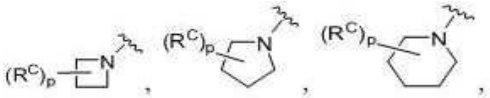
청구항 93

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리딘오닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐로부터 선택된 단환형 헤테로환인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 94

제54항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 C가 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 95

제94항에 있어서,  가  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 96

제54항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3이 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

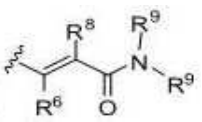
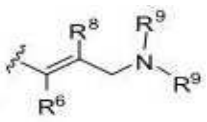
청구항 97

제54항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3이 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

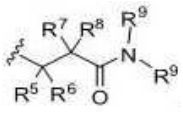
청구항 98

제54항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐,  및 아다만틸로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

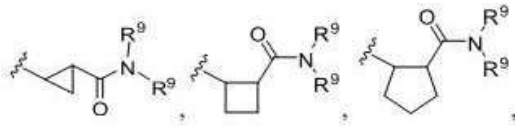
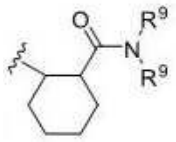
청구항 99

제54항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

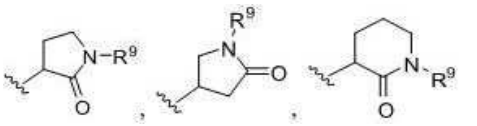
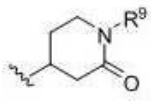
청구항 100

제54항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 101

제100항에 있어서, R^4가  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 102

제54항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 $-L^3-Y$이고; L^3이 $-CH_2-$이고; Y가  또는  인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 103

제54항에 있어서,

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-메톡시에틸)아미노)-페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-(디메틸아미노)-에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(이소부틸아미노)-페닐)사이클로헥산카복스아미드;

N-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드;

메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-사이클로헥산카복스아미도)페닐)아미노)아세테이트;

메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-사이클로헥산카복스아미도)페닐)(메틸)아미노)아세테이트;

메틸 3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-사이클로헥산카복스아미도)벤질카바메이트;

(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드;

(*E*)-*N*-(3-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드;

(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)-사이클로헥산카복스아미드;

(*Z*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)-사이클로헥산카복스아미드;

N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-비닐페닐)-사이클로헥산카복스아미드; 또는

(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아

미드인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 105

제104항에 있어서, 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 코 투여, 피부 투여 또는 눈 투여에 의해 포유동물에게 투여되도록 제제화된 약학 조성물.

청구항 106

제104항에 있어서, 정제, 환제, 캡슐, 액체, 현탁액, 겔, 분산액, 용액, 에멀전, 연고 또는 로션의 형태로 존재하는 약학 조성물.

청구항 107

대상체에서 간 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 치료 유효량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 알코올성 또는 비알코올성 간 질환인 방법.

청구항 109

제107항에 있어서, 간 질환 또는 병태가 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 담즙정체, 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인 방법.

청구항 110

제107항에 있어서, 알코올성 간 질환 또는 병태가 지방간(지방증), 간경변증 또는 알코올성 간염인 방법.

청구항 111

제108항에 있어서, 비알코올성 간 질환 또는 병태가 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)인 방법.

청구항 112

제108항에 있어서, 비알코올성 간 질환 또는 병태가 간내 담즙정체 또는 간외 담즙정체인 방법.

청구항 113

대상체에서 대사 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 치료 유효량으로 상기 대상체의 위장관에 투여함으로써, 장에서 파네소이드(farnesoid) X 수용체(FXR)를 활성화시키고 상기 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 114

제113항에 있어서, 식이에 의해 유발된 체중 증가를 감소시키거나 예방하는 방법.

청구항 115

제113항 또는 제114항에 있어서, 대상체에서 대사율을 증가시키는 방법.

청구항 116

제115항에 있어서, 대사율을 증가시키는 것이 대상체에서 산화적 인산화를 향상시키는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 117

제113항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에서 글루코스 및/또는 지질 항상성을 개선하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 118

제113항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 대사 장애가 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 이상지질혈증 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 119

제113항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 대사 장애가 인슐린 비의존성 당뇨병인 방법.

청구항 120

제113항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 식이에 의해 유발된 체중 증가로부터 보호하거나, 염증을 감소시키거나, 열발생을 향상시키거나, 간에서의 인슐린 민감성을 향상시키거나, 간 지방증을 감소시키거나, 갈색 지방 조직(BAT)의 활성화를 촉진하거나, 혈당을 감소시키거나, 체중 감소를 증가시키거나, 이들의 임의의 조합을 나타내는 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 간에서의 인슐린 민감성을 향상시키고 갈색 지방 조직(BAT) 활성화를 촉진하는 방법.

청구항 122

제113항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, 글루카곤 유사 펩티드(GLP) 아고니스트, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드의 유사체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 123

대상체의 장 영역에서 염증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 치료 유효량으로 상기 대상체의 위장관에 투여함으로써, 장에서 FXR 수용체를 활성화시키고 이에 의해 상기 대상체의 장 영역에서 염증을 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 124

제123항에 있어서, 염증이 괴사성 장염, 위염, 궤양성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 위장염, 방사선에 의해 유발된 장염, 가막성 대장염, 화학요법에 의해 유발된 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비-궤양성 소화불량(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 수술 후 염증, 위 발암 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 병태와 연관된 것인 방법.

청구항 125

제124항에 있어서, 치료 유효량의 항생제 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 대상체에서 가막성 대장염과 연관된 염증을 치료하거나 예방하는 방법.

청구항 126

제123항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드, 다른 항염증 또는 면역조절 요법, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드의 유사체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 127

대상체에서 세포 증식 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제103항 중 어느 한 항의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 치료 유효량으로 상기 대상체의 위장관에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 128

제127항에 있어서, 세포 증식 질환이 선암종인 방법.

청구항 129

제127항에 있어서, 선암종이 대장암인 방법.

청구항 130

제129항에 있어서, 선암종을 치료하는 것이 선암종의 크기, 선암종의 부피, 선암종의 수 또는 선암종으로 인한 악액질을 감소시키거나, 선암종의 진행을 지연시키거나, 대상체의 생존을 증가시키거나, 이들의 조합을 나타내는 것인 방법.

청구항 131

제127항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서, 화학요법제, 생물제제, 방사선요법제 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 추가 치료 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본원은 전체로서 본원에 참고로 도입되는, 2015년 9월 16일자로 출원된 미국 가특허출원 제62/219,430호의 이익을 주장한다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 파네소이드(farnesoid) X 수용체 아고니스트인 화합물, 이러한 화합물을 제조하는 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 의약, 및 파네소이드 X 수용체 활성과 연관된 병태, 질환 또는 장애의 치료에 있어서 이러한 화합물을 사용하는 방법이 본원에 기재된다.

배 경 기 술

[0005] **발명의 배경**

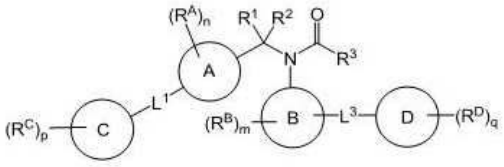
[0006] 파네소이드 X 수용체(FXR)는 간, 장, 신장, 부신 및 지방 조직에서 고도로 발현되는 핵 수용체이다. FXR은 담즙산 합성 및 수송, 지질 대사, 및 글루코스 항상성의 제어에 관여하는 매우 다양한 표적 유전자들을 조절한다. FXR 아고니즘(agonism)은 많은 대사 및 간 병태들에 대한 치료 양식이다.

발명의 내용

[0007] **발명의 요약**

[0008] 한 양태에서, 파네소이드 X 수용체 아고니스트 및 이의 용도가 본원에 기재된다.

[0009] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 파네소이드 X 수용체 아고니스트는 하기 화학식 (I)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



화학식 (I)

[0010]

[0011] 상기 식에서,

[0012] R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬, 또는 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0013] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬을 형성하거나;

[0014] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐(C=O)을 형성하고;

[0015] R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되고;

[0016] 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴, 및 $-L^5$-L^6-R^{13}으로부터 독립적으로 선택되고;

[0017] L^5는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{10}$-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-(CH_2)_r$- 또는 $-(OCH_2CH_2)_r$-이고, r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0018] L^6은 부재하거나, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 아릴렌, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴렌이고;

[0019] R^{13}은 H, 할로겐, $-N(R^{10})_2$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0020] 고리 A는 단환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0021] 각각의 R^A는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-

C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0022] L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고;

[0023] X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

[0024] L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

[0025] 고리 C는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0026] 각각의 R^C는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0027] 고리 B는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0028] 각각의 R^B는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0029] L^3은 $-X^2-L^4-$ 또는 $-L^4-X^2-$이고;

[0030] X^2는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

[0031] L^4는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

[0032] 고리 D는 페닐, 이환형 탄소환, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬, 단환형 헤테로아릴 또는 이환형 헤테로환이고;

[0033] 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0034] 각각의 R^{10}은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되거나;

[0035] 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

[0036] 각각의 R^{11}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

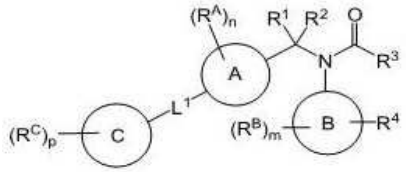
[0037] m은 0, 1 또는 2이고;

[0038] n은 0, 1 또는 2이고;

[0039] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0040] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 파네소이드 X 수용체 아고니스트는 하기 화학식 (IV)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

[0042] 

화학식 (IV)

[0043] 상기 식에서,

[0044] R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0045] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬을 형성하거나;

[0046] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐(C=O)을 형성하고;

[0047] R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되고;

[0048] 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴, 및 $-L^5$-L^6-R^{13}으로부터 독립적으로 선택되고;

[0049] L^5는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{10}$-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-,

-OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-(CH_2)_r-$ 또는 $-(OCH_2CH_2)_r-$이고, r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0050] L^6은 부재하거나, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 아릴렌, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴렌이고;

[0051] R^{13}은 H, 할로겐, $-N(R^{10})_2$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0052] 고리 A는 단환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0053] 각각의 R^A는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0054] L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고;

[0055] X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -C(=O)NR^{10}-, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

[0056] L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

[0057] 고리 C는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0058] 각각의 R^C는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0059] 고리 B는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0060] 각각의 R^B는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0061] R^4는 C_2-C_{10}알케닐이거나;

[0062] R^4는 $-N(R^9)_2$, -(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬렌)-$N(R^9)_2$, $-NR^9-C(R^7)(R^8)-CO_2R^{10}$, $-NR^9$-(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬렌)-$N(R^9)_2$- 또는 $-L^3-Y$이고;

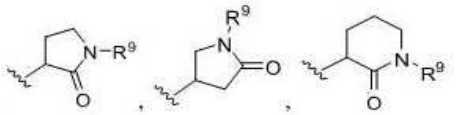
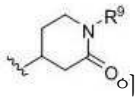
[0063] L^3은 $-C(R^5)(R^6)-$ 또는 $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$이고;

[0064] R^5 및 R^7은 H, D, C_1-C_4알킬 및 C_3-C_6사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0065] R^5 및 R^7은 개재 원자와 함께 이중 결합을 형성하거나;

[0066] R^5 및 R^7은 개재 원자와 함께 에폭사이드, 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬을 형성하고;

[0067] R^6 및 R^8은 H, D, C_1-C_4알킬 또는 C_3-C_6사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0068] Y는 $-CH_2N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$,  또는 이고;

[0069] 각각의 R^9는 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로환, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$ 또는 $-C(=O)N(R^{10})_2$로부터 독립적으로 선택되거나;

[0070] 동일한 N 원자 상의 2개의 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

[0071] 각각의 R^{10}은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되거나;

[0072] 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

[0073] 각각의 R^{11}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

[0074] m은 0, 1 또는 2이고;

[0075] n은 0, 1 또는 2이고;

[0076] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0077] 다양한 변수들에 대해 앞서 기재된 기들의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전체에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 당분야에서 숙련된 자에 의해 선택된다.

[0078] 한 양태에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 코 투여, 피부 투여 또는 눈 투여에 의해 포유동물에게 투여되도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정맥내 투여, 피하 투여 또는 경구 투여에 의해 포유동물에게 투여되도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 경구 투여에 의해 포유동물에게 투여되도록 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 환제, 캡슐, 액체, 현탁액, 겔, 분산액, 용액, 에멀전, 연고 또는 로션의 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 정제, 환제 또는 캡슐의 형태로 존재한다.

[0079] 또 다른 양태에서, FXR 아고니즘으로부터 이익을 얻을 포유동물에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 본

원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 이러한 치료가 필요한 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 대사 병태이다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 간 병태이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 화합물은 정맥내 투여, 피하 투여, 경구 투여, 흡입, 코 투여, 피부 투여 또는 눈 투여에 의해 포유동물에게 투여된다.

[0081] 한 양태에서, 본원에 기재된 질환들 또는 병태들 중 어느 한 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 이러한 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다.

[0082] 한 양태에서, 포유동물에서 대사 또는 간 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 이러한 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 다른 실시양태에서, 대사 또는 간 병태는 FXR 아고니스트에 의해 치료될 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 이외에 제2 치료제를 포유동물에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0083] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에는 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 (a) 포유동물에게 전신 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 흡입에 의해 투여되고/되거나; (e) 코 투여에 의해 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (g) 포유동물에게 국소 투여되고/되거나; (h) 눈 투여에 의해 투여되고/되거나; (i) 포유동물에게 직장 투여되고/되거나; (j) 포유동물에게 비전신 또는 국소 투여되는 추가 실시양태가 있다.

[0084] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에는 화합물이 하루에 1회 포유동물에게 투여되거나 화합물이 하루 전체에 걸쳐 다회 포유동물에게 투여되는 추가 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 단일 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 투약 스케쥴로 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물은 연속 매일 투약 스케쥴로 투여된다.

[0085] 질환 또는 병태의 치료를 포함하는 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에는 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 이외에 적어도 하나의 추가 물질의 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다. 다양한 실시양태에서, 각각의 물질은 동시적 투여를 포함하는 임의의 순서로 투여된다.

[0086] 본원에 개시된 실시양태들 중 임의의 실시양태에서, 포유동물 또는 대상체는 인간이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 인간에게 투여된다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 경구 투여된다.

[0089] 일부 실시양태에서, 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 대상체의 위장관에 투여함으로써, 장에서 파네소이드 X 수용체(FXR)를 활성화시키고 상기 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 흡수는 우선적으로 장 내부로 제한된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않으면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않고 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키고 전달된 화합물의 지속된 전신 혈장 수준을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식이(diet)에 의해 유발된 체중 증가를 감소시키거나 예방한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 대사율을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 대사율을 증가시키는 것은 대상체에서 산화적 인산화를 향상시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 글루코스 및/또는 지질 항상성을 개선하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 식품 섭취 및/또는 지방 소비의 실질적인 변화를 초래하지 않는다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 식욕의 실질적인 변화를 초래하지 않는다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 이상지질혈증 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 대사 장애는 인슐린 비의존성 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 식이에 의해 유발된 체중 증가로부터 보호하거나, 염증을 감소시키거나, 열발생

을 향상시키거나, 간에서의 인슐린 민감성을 향상시키거나, 간 지방증을 감소시키거나, BAT의 활성화를 촉진하거나, 혈당을 감소시키거나, 체중 감소를 증가시키거나, 이들의 임의의 조합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간에서의 인슐린 민감성을 향상시키고 갈색 지방 조직(BAT) 활성화를 촉진한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, 글루카곤 유사 펩티드(GLP) 아고니스트, 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드의 유사체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 대상체의 장 영역에서 염증을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 상기 대상체의 위장관에 투여함으로써, 장에서 FXR 수용체를 활성화시키고 이에 의해 상기 대상체의 장 영역에서 염증을 치료하거나 예방하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물의 흡수는 우선적으로 장 내부로 제한된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않으면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 염증은 괴사성 장염, 위염, 궤양성 대장염, 크론병, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 위장염, 방사선에 의해 유발된 장염, 가막성(pseudomembranous) 대장염, 화학요법에 의해 유발된 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비-궤양성 소화불량(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 수술 후 염증, 위 발암 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 임상적 병태와 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 FXR 표적 유전자는 IBABP, OST α, Per1, FGF15, FGF19, SHP 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료 유효량의 항생제 요법을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하고, 이때 상기 방법은 대상체에서 가막성 대장염과 연관된 염증을 치료하거나 예방한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 치료 유효량의 경구 코르티코스테로이드, 다른 항염증(소염) 또는 면역조절 요법, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드의 유사체 또는 이들의 조합을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 HSL 인산화 및 β3-아드레날린성 수용체 발현을 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 대상체에서의 화합물의 혈청 농도는 이 화합물의 투여 후 그의 EC_{50} 미만으로 유지된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 대상체에서 세포 증식 질환을 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 상기 대상체의 위장관에 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 세포 증식 질환은 선암종이다. 일부 실시양태에서, 선암종은 대장암이다. 일부 실시양태에서, 선암종의 치료는 선암종의 크기, 선암종의 부피, 선암종의 수 또는 선암종으로 인한 악액질을 감소시키거나, 선암종의 진행을 지연시키거나, 대상체의 생존을 증가시키거나, 이들의 조합을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 화학요법제, 생물제제, 방사선요법제 또는 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 추가 치료 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 대상체에서 간 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 치료 유효량의 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태는 알코올성 또는 비알코올성 간 질환이다. 일부 실시양태에서, 간 질환 또는 병태는 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염, 담즙정체, 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 알코올성 간 질환 또는 병태는 지방간(지방증), 간경변증 또는 알코올성 간염이다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 비알코올성 지방간염(NASH) 또는 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 비알코올성 간 질환 또는 병태는 간내 담즙정체 또는 간외 담즙정체이다.

[0093] 포장재; 포장내 내부의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 화합물 또는 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적 활성 대사물질, 약학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 약학적으로 허용가능한 용매화물이 FXR 아고니즘으로부터 이익을 얻을 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 호전을 위해 사용된다는 것을 표시하는 표지를 포함하는 제품이 제공된다.

[0094] 본원에 기재된 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다. 그러나, 본 개시의 사상 및 범위 내에서의 다양한 변화 및 변형이 이 상세한 설명으로부터 당분야에서 숙련된 자에게 자명해질 것이기 때문에, 상세한 설명 및 특정 예는 특정 실시양태를 표시하면서 단지 예시로써 제공된다는 것을 이해해야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0095] **발명의 상세한 설명**

[0096] (FXR 또는 핵 수용체 서브패밀리 1, 군 H, 구성원 4(NR1H4))(OMIM: 603826)로서도 공지된) 핵 호르몬 수용체 파네소이드 X 수용체는 담즙산 대사를 위한 조절제로서 작용한다. FXR은 부신, 신장, 위, 십이지장, 공장, 회장, 결장, 담낭, 간, 대식세포, 및 백색 및 갈색 지방 조직을 포함하는 다양한 조직들에서 발현되는, 리간드에 의해 활성화되는 전사 수용체이다. 담즙산은 담즙산의 장 및 전신 방출이 FXR에 의해 유도된 유전자 발현 네트워크 변화를 유도하도록 FXR에 대한 내재성 리간드로서 작용한다. 담즙산은 콜레스테롤의 일차 산화 생성물이고, 일부 경우 장 내로 분비될 때 콜레스테롤 흡수의 조절제이다. 담즙산으로의 콜레스테롤의 전환을 위한 속도 제한 단계는 사이토크롬 p450 효소 콜레스테롤 7-α-하이드록실라제(CYP7A1)에 의해 촉진되고 간에서 일어난다. FXR의 활성화는 (핵 수용체 서브패밀리 0, 군 B, 구성원 2; 또는 NR0B2로서도 공지된) 간 작은 이종이량체 파트너(SHP)의 발현 수준, 및 마우스의 섬유모세포 성장 인자 15(FGF15) 및 인간의 섬유모세포 성장 인자 19(FGF19)의 장 발현을 증가시킴으로써 CYP7A1의 전사를 억제한다. SHP는 LRH-1과 상호작용하여 비작용성 이종이량체를 형성함으로써 CYP7A1 유전자 발현에 필요한 핵 수용체인 간 수용체 동족체(LRH-1)를 억제한다. 일부 경우, 장으로부터 방출된 FGF15/19는 간에서 섬유모세포 성장 인자 수용체 4를 활성화시켜, Cyp7A1을 억제하는, 미토겐에 의해 활성화되는 단백질 키나제(MAPK) 신호전달 경로의 활성화를 유발한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 담즙산의 상승된 수준은 인슐린 저항성과 연관되어 있다. 예를 들면, 인슐린 저항성은 종종 혈액으로부터의 글루코스의 감소된 흡수 및 간에서의 증가된 드 노보(*de novo*) 글루코스 생성으로 이어진다. 일부 경우, 담즙산의 장 격리는 장 L 세포로부터의 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP1)의 분비를 촉진함으로써 인슐린 저항성을 개선하는 것으로 밝혀졌다. GLP-1은 전구글루카곤 유전자의 전사 생성물로부터 유래된 인크레틴(incretin)이다. 이것은 식품 섭취에 반응하여 방출되고 식욕 및 위장 기능의 제어를 발휘하고, 췌장으로부터의 인슐린 분비를 촉진한다. GLP-1의 생물학적 활성 형태는 전구글루카곤 분자의 선택적 절단으로부터 비롯된 GLP-1-(7-37) 및 GLP-1-(7-36)NH_2를 포함한다. 이러한 경우, 담즙산의 감소된 생성으로 이어지는 FXR의 활성화는 인슐린 저항성의 감소와 상호관련되어 있다.

[0098] 일부 실시양태에서, FXR의 활성화는 췌장 폴리펩티드-폴드, 예컨대, 펩티드 YY(PYY 또는 PYY3-36)의 분비와도 상호관련되어 있다. 일부 경우, 펩티드 YY는 보상 프로세싱에 관여하는 뇌의 영역인 시상하부 및 뇌간 내에서 신경 활성을 조절하는 소화관 호르몬 펩티드이다. 일부 경우, PYY의 감소된 수준은 증가된 식욕 및 체중 증가와 상호관련되어 있다.

[0099] 일부 경우, FXR의 활성화는 간접적으로 혈장 트리글리세라이드의 감소로 이어진다. 혈류로부터의 트리글리세라이드의 제거는 지단백질 리파제(LPL)에 기인한다. LPL 활성은 그의 활성화제 아포지단백질 CII의 유도에 의해 향상되고, 간에서의 그의 억제제 아포지단백질 CIII의 억제는 FXR 활성화 시 일어난다.

[0100] 일부 경우, FXR의 활성화는 에너지 소비, 예컨대, 지방세포 분화 및 기능도 조절한다. 지방 조직은 지방세포 또는 지방 세포를 포함한다. 일부 경우, 지방세포는 갈색 지방 조직(BAT) 또는 백색 지방 조직(WAT)으로 더 분화된다. BAT의 기능은 체열을 발생시키는 것인 반면, WAT는 지방 저장 조직으로서 작용한다.

[0101] 일부 경우, FXR은 장에서 광범위하게 발현된다. 일부 경우, FXR의 활성화는 장에서 FGF19(또는 마우스에서 FGF15)의 발현 및 분비를 유도하는 것으로 밝혀졌다. FGF19는 담즙산 합성을 조절할 뿐만 아니라 글루코스 대사, 지질 대사 및 에너지 소비에 대한 영향도 발휘하는 호르몬이다. 일부 경우, FGF19도 지방세포 기능 및 분화를 조절하는 것으로 관찰되었다. 실제로, 연구는 고지방식을 공급받은 마우스에게의 FGF19의 투여가 에너지 소비를 증가시켰고, 지방세포 분화 및 기능을 조절하였고, 체중 증가를 역전시켰고 인슐린 저항성을 개선하였다는 것을 보여주었다(문헌(Fu et al., "Fibroblast growth factor 19 increases metabolic rate and reverses dietary and leptin-deficient diabetes." Endocrinology 145:2594-2603 (2004)) 참조).

[0102] 일부 경우, 장 FXR 활성은 예컨대, 음식 섭취 동안 마이크로바이옴(microbiome)의 과다성장을 감소시키는 데 관여한다는 것도 확인되었다(Li et al., Nat Commun 4:2384, 2013). 예를 들면, 연구는 FXR의 활성화가 확립된 항균 작용을 가진, 회장 내의 여러 유전자들, 예컨대, *Ang2*, *iNos* 및 *I118*의 증가된 발현과 상호관련되어 있다는 것을 보여주었다(Inagaki et al., Proc Natl Acad Sci U S A 103:3920-3925, 2006).

[0103] (GPBAR2, GPCR19, 담즙산에 대한 막 유형 수용체 또는 M-BAR, 또는 TGR5로서도 공지된) G 단백질-커플링된 담즙산 수용체 1은 담즙산에 대한 세포 표면 수용체이다. 담즙산에 의한 활성화 시, TGR5는 세포내 cAMP의 생성을 유도하고, 그 다음 이 세포내 cAMP는 BAT에서의 데이오디나제(deiodinase)(DIO2)의 활성화로 인해 트리요오도티로닌(triiodothyronine)의 증가를 유발함으로써, 에너지 소비를 증가시킨다.

[0104] 따라서, 일부 실시양태에서, 대사 과정, 예컨대, 담즙산 합성, 담즙산 순환, 글루코스 대사, 지질 대사 또는 인슐린 민감성의 조절은 FXR의 활성화에 의해 조절된다. 나아가, 일부 실시양태에서, 대사 과정, 예컨대, 담즙산 합성, 담즙산 순환, 글루코스 대사, 지질 대사 또는 인슐린 민감성의 조절이상은 대사 질환, 예컨대, 당뇨병 또는 당뇨병 관련 병태 또는 장애, 알코올성 또는 비알코올성 간 질환 또는 병태, 장 염증, 또는 세포 증식성 장애를 야기한다.

[0105] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트로서 활성을 가진 화합물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 FXR 아고니스트는 담즙산, 다른 합성 FXR 리간드 및 다른 천연 FXR 리간드와 구조적으로 상이하다.

[0106] 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 투여함으로써 대사 장애, 예컨대, 당뇨병, 비만, 손상된 글루코스 내성, 이상지질혈증 또는 인슐린 저항성을 치료하거나 예방하는 방법도 본원에 개시된다. 일부 경우, 화합물은 대상체의 GI 관에 투여된다.

[0107] 추가 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 알코올성 또는 비알코올성 간 질환 또는 병태(예를 들면, 담즙정체, 원발성 담즙성 간경변증, 지방증, 간경변증, 알코올성 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 원발성 경화성 담관염(PSC) 또는 상승된 간 효소)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 (예를 들면, GI 관을 통해) 투여함으로써, 이러한 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 추가 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 담즙정체, 간경변증, 원발성 담즙성 간경변증, 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여함으로써, 이러한 질환 또는 병태를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 담즙정체의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여함으로써, 담즙정체를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 원발성 담즙성 간경변증의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여함으로써, 원발성 담즙성 간경변증을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 NASH의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여함으로써, NASH를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 NAFLD의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여함으로써, NAFLD를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다.

[0108] 추가 실시양태에서, 치료 유효량의 FXR 아고니스트를 장 내의 염증 및/또는 세포 증식성 장애, 예컨대, 암의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 (예를 들면, GI 관을 통해) 투여함으로써, 이러한 염증 및/또는 장애를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다.

[0109] 추가 실시양태에서, 대사 과정, 예컨대, 담즙산 합성, 글루코스 대사, 지질 대사 또는 인슐린 민감성, 예를 들면, FGF19(마우스에서 FGF15)의 활성의 증가, GLP-1의 분비의 증가 또는 PYY의 분비의 증가와 연관된 하나 이상의 단백질 또는 유전자를 조절하는 FXR 아고니스트가 본원에 개시된다.

[0110] **대사 장애**

[0111] 일부 실시양태에서, 대사 장애의 치료가 필요한 대상체에서 대사 장애를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 대사 장애의 예방이 필요한 대상체에서 대사 장애를 예방하는 방법도 본원에 기재된다. 일부 경우, 이들 방법들은 치료 유효량의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 이러한 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 경우, 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 위장(GI) 관에서 흡수된다. 추가 경우, GI 관에서 흡수된 하나 이상의 개시된 화합물은 FXR 수용체를 활성화시킴으로써, 대상체에서 대사 장애를 치료하거나 예방한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 전신 노출을 나타낸다. 일부 경우, 개시된 화합물은 장에서 국소 노출을 갖지만, 간에서의 제한된 노출 또는 전신 노출을 가진다. 일부 실시양태에서, 장에서의 개시된 화합물의 국소 노출은 장에서의 FXR 표적 유전자의 조절에 의해 입증될 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 유전자는 SHP, FGF19(FGF15), IBABP, C3, OST α/β를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 화합물의 노출은 장에서 약 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.5%, 또는 그 이상이다. 일부 경우, 개시된 화합물의 노출은 전신 순환에서 약 0.5%, 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 또는 그 이하이다. 일부 실시양태에서, 장 내강에서의 FXR 아고니스트의 노출은 전신 작용으로부터 비롯된 부작용의 기회를 감소시킴으로써, 치료의 안전성 프로파일을 개선한다. 추가 실시양태에서, 개시된 화합물은 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 향상시킨다. 추가 실시양태에서, 개시된 화합물은 FXR에 의해 매개되는 경로에서의 유전자 발현, 예컨대, 간에서 CYP7A1 유전자 발현을 억제하는 FGF19(FGF15)도 조절한다. 일부 경우, 개시된 화합물은 FXR에 의해 매개

되는 경로에서의 유전자 발현을 향상시킨다. 다른 경우, 개시된 화합물은 FXR에 의해 매개되는 경로에서의 유전자 발현을 감소시키거나 억제한다. 일부 경우, 향상은 개시된 화합물의 부재 하에서의 유전자 발현에 비해 장, 간, 신장 또는 다른 조직에서의 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 300%, 500%, 1,000%, 5,000%, 10,000%, 50,000%, 100,000%, 500,000%, 또는 그 이상 더 높은 유전자 발현이다. 일부 경우, 감소는 개시된 화합물의 부재 하에서의 유전자 발현에 비해 장, 간, 신장 또는 다른 조직에서의 약 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 1%, 또는 그 이하 더 낮은 유전자 발현이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전달된 화합물의 전신 혈장 수준을 최소화하면서 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 간 또는 신장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키지 않고 전신 혈장 수준을 최소화면서 장에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 장 및 간에서 FXR 표적 유전자 발현을 실질적으로 향상시키고 전달된 화합물의 지속된 전신 혈장 수준을 제공한다.

[0114] 일부 실시양태에서, 대사 장애는 탄수화물, 지질, 단백질, 핵산 또는 이들의 조합의 정상 대사의 변경을 수반하는 임의의 장애를 지칭한다. 일부 경우, 대사 장애는 핵산, 단백질, 지질 및/또는 탄수화물의 대사의 불균형을 초래하는 대사 경로의 결핍 또는 과잉과 연관되어 있다. 대사에 영향을 미치는 요인은 내분비(호르몬) 제어 시스템(예를 들면, 인슐린 경로, GLP-1을 포함하는 장내분비 호르몬, 옥신토모듈린, PYY 등) 또는 신경 제어 시스템(예를 들면, 뇌의 GLP-1)을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 예시적 대사 장애는 당뇨병, 인슐린 저항성, 이상지질혈증, 간 질환, 염증 관련 장 병태, 세포 증식성 장애 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0115] **당뇨병 및 당뇨병 관련 병태 또는 장애**

[0116] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 FXR 아고니스트를 투여함으로써 (진성) 당뇨병 또는 당뇨병 관련 병태 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 경우, 당뇨병은 II형 당뇨병 또는 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)이다. 일부 경우, 당뇨병 관련 병태 또는 장애는 비만, 손상된 글루코스 내성, 이상지질혈증 및 인슐린 저항성을 포함한다. 일부 경우, 당뇨병 관련 병태 또는 장애는 이차 합병증, 예컨대, 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 지방간 질환, 실명, 담낭 질환 또는 다낭성 난소 질환을 추가로 포함한다. 일부 경우, FXR 아고니스트는 II형 당뇨병, 비만, 손상된 글루코스 내성, 이상지질혈증, 인슐린 저항성 또는 이차 합병증, 예컨대, 죽상동맥경화증, 뇌졸중, 지방간 질환, 실명, 담낭 질환 또는 다낭성 난소 질환의 치료를 위해 투여된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 당뇨병 대상체(예를 들면, II형 당뇨병 대상체)는 25 이상, 30 이상, 35 이상 또는 40 이상의 체질량 지수(BMI), 예컨대, 25 내지 29, 30 내지 34, 또는 35 내지 40의 BMI를 갖는 것을 추가 특징으로 한다.

[0118] 일부 예에서, 본원에 기재된 FXR 아고니스트는 대상체에서의 체중 증가를 감소시키거나 예방한다. 일부 경우, 체중 증가는 식이에 의해 유발된 체중 증가이다. 다른 경우, 체중 증가는 식이와 관련되지 않은, 예컨대, 가족성/유전적 비만 또는 약물치료로부터 비롯된 비만이다. 일부 예에서, 이러한 방법은 대상체에서 체중 증가를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시키거나 예방한다. 일부 경우, 체중 증가는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소되거나 예방된다. 일부 경우, 체중 증가의 감소 또는 예방은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 체중 증가의 감소 또는 예방과 비교된 것이다.

[0119] 유사하게, 일부 경우, FXR 아고니스트는 대상체의 BMI를 감소시킨다. 일부 예에서, 이러한 방법은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에 비해 대상체의 BMI를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 대상체는 과체중이지만 비만이 아니다. 다른 경우, 대상체는 과체중이 아니고 비만도 아니다.

[0120] 일부 경우, FXR 아고니스트의 투여는 혈청 지질의 양을 감소시킨다. 일부 예에서, 혈청 지질의 양의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 또는 그 이상이다. 일부 경우, 혈청 지질의 양의 감소는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30%이다. 일부 경우, 혈청 지질의 양의 감소는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 혈청 지질의 양과 비교된 것이다.

[0121] 일부 예에서, FXR 아고니스트의 투여는 트리글리세라이드(예를 들면, 간 트리글리세라이드) 수준을 감소시킨다. 일부 경우, 트리글리세라이드(예를 들면, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 또는 그 이상이다. 일부 경우, 트리글리세라이드(예를 들면, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30%이다. 일부 경우, 트리글리세라이드(예를 들면, 간 트리글리세라이드) 수준의 감소는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 트리글리세라이드(예를 들면, 간 트리글리세라이드) 수준과 비교된 것이다.

[0122] 일부 예에서, FXR 아고니스트의 투여는 간에서 인슐린에 대한 인슐린 민감성을 증가시킨다. 일부 경우, 인슐린 민감성의 증가는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상이다. 일부 경우, 인슐린 민감성의 증가는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30%이다. 일부 경우, 인슐린 민감성의 증가는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 민감성과 비교된 것이다.

[0123] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트의 투여는 대상체에서 혈청 인슐린의 양을 감소시킨다. 일부 예에서, 혈청 인슐린의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 또는 그 이상이다. 일부 경우, 혈청 인슐린은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 혈청 인슐린 수준의 감소는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 수준과 비교된 것이다.

[0124] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트의 투여는 대상체에서 혈청 글루코스의 양을 감소시킨다. 일부 예에서, 혈청 글루코스의 감소는 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 또는 그 이상이다. 일부 경우, 혈청 글루코스는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 혈청 글루코스 수준의 감소는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 수준과 비교된 것이다.

[0125] 일부 예에서, 본원에 기재된 FXR 아고니스트는 대상체에서 백색 지방 조직의 갈색화를 증가시킨다. 일부 예에서, 대상체에서 백색 지방 조직의 갈색화의 증가율은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에 비해 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상이다.

[0126] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트의 투여는 대상체에서 식품 섭취 및/또는 지방 소비를 실질적으로 변화시키지 않는다. 일부 경우, 식품 섭취 및/또는 지방 소비는 예컨대, 15% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만 감소된다. 일부 실시양태에서, 대상체에서의 실질적인 식욕 변화가 초래되지 않는다. 다른 실시양태에서, 식욕의 감소는 대상체에 의해 보고될 때 최소한이다.

[0127] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트의 투여는 대상체에서 대사율을 증가시킨다. 일부 경우, FXR 아고니스트는 대상체에서 대사율을 증가시킨다. 일부 경우, 대상체에서의 대사율은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 또는 그 이상 증가된다. 일부 경우, 대사율은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30% 증가된다. 일부 경우, 대사율의 증가는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 속도와 비교된 것이다.

[0128] 일부 실시양태에서, 대사의 증가는 조직(예컨대, BAT)에서의 증가된 에너지 소비로 이어지는, 대상체에서의 향상된 산화적 인산화로부터 비롯된다. 이러한 경우, FXR 아고니스트는 BAT의 활성을 증가시키는 데 기여한다. 일부 예에서, BAT의 활성은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 또는 그 이상 증가된다. 일부 경우, BAT의 활성은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 약 10% 내지 약 70%, 또는 약 10% 내지 약 30% 증가된다. 일부 경우, BAT 활성의 증가는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서 관찰된 BAT의 활성과 비교된 것이다.

[0129] **알코올성 간 질환 또는 병태 및 비알코올성 간 질환 또는 병태**

[0130] 알코올성 또는 비알코올성 간 질환 또는 병태를 예방하고/하거나 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 예시적 알코올성 또는 비알코올성 간 질환 또는 병태는 담즙정체, 간경변증, 지방증, 알코올성 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 원발성 경화성 담관염(PSC), 상승된 간 효소 및 상승된 트리글리세라이드 수준을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 알코올성 또는 비알코올성 간 질환의 예방 또는 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 담즙정체, 간경변증,

지방증, 알코올성 간염, 비알코올성 지방간염(NASH), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD) 또는 원발성 경화성 담관염(PSC)의 예방 또는 치료에 사용된다.

[0131] *담즙정체*

[0132] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 담즙정체의 치료에 사용된다. 담즙의 유동에서의 손상 또는 중단인 담즙정체는 일부 경우 간에서의 담즙산 및 다른 독소의 축적으로 인해 간독성을 야기한다. 일부 경우, 담즙정체는 담석증, 임신의 담즙정체, 원발성 담즙성 간경변증(PBC) 및 원발성 경화성 담관염(PSC)을 포함하는 많은 간 질환들의 구성요소이다. 일부 경우, 폐쇄는 담석, 담관 외상, 약물, 하나 이상의 추가 간 질환 또는 암에 기인한다. 일부 경우, 담즙산의 장간 순환은 장으로부터의 지방 및 지용성 비타민의 흡수를 가능하게 하고 간으로부터의 콜레스테롤, 독소 및 대사 부산물, 예컨대, 빌리루빈의 제거를 가능하게 한다. 일부 경우, FXR의 활성화는 소관 담즙 수송제(ABCB11) 및 다중약물 내성 관련 단백질 2(MRP2; ABCC2, cMOAT)의 발현을 유도하고, 담즙산 생합성에 관여하는 유전자, 예를 들면, 스테롤 12α-하이드록실라제(CYP8B1) 및 CYP7A1을 억제한다.

[0133] 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 담즙정체를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 담즙정체는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 담즙정체의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 담즙정체의 수준과 비교된 것이다.

[0134] *원발성 담즙성 간경변증 및 간경변증*

[0135] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 원발성 담즙성 간경변증(PBC)의 치료에 사용된다. PBC는 담즙정체를 초래하는, 간으로부터 담즙산(BA)을 수송하는 담관의 자가면역 파괴로부터 주로 비롯되는 간 질환이다. PBC가 진행됨에 따라, BA의 지속적인 독성 축적은 진행성 간 손상을 야기한다. 만성 염증 및 섬유증은 간경변증으로 진행할 수 있다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 PBC를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, PBC는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, PBC의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 PBC의 수준과 비교된 것이다.

[0136] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 간경변증을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 간경변증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 간경변증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 간경변증의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 간경변증의 수준과 비교된 것이다.

[0137] *비알코올성 지방간 질환 및 비알코올성 지방간염*

[0138] 비알코올성 지방간 질환(NAFLD)은 간 내의 과도한 지방(지방증)과 연관되어 있고, 일부 경우 염증, 세포 사멸 및 섬유증이라는 조직학적 특징에 의해 정의되는 NASH로 진행한다. 일부 경우, 원발성 NASH는 인슐린 저항성과 연관되어 있지만, 이차 NASH는 의학적 또는 수술적 상태, 또는 약물, 예컨대, 타목시펜에 의해 야기된다. 일부 경우, NASH는 진행된 섬유증, 간세포 암종, 또는 간 이식을 요구하는 말기 간 질환으로 진행한다.

[0139] 일부 경우, NASH는 트리글리세라이드(TG) 불균형의 결과로서 발생한다. 예를 들면, 기능이상 지방세포는 염증유발 분자, 예컨대, 사이토카인 및 케모카인을 분비하여, 인슐린 저항성 및 지방세포에서의 지질용해 억제의 실패를 유발한다. 일부 경우, 지방용해 억제의 이 실패는 순환계 내로의 유리 지방산(FFA)의 방출 및 간 내에서의 흡수로 이어진다. 일부 경우, 지질 소적에서의 트리글리세라이드(TG) 형태의 FFA의 과다축적은 산화적 스트레스, 미토콘드리아 기능이상 및 염증유발 분자의 상향조절로 이어진다.

[0140] 일부 경우, FXR의 활성화는 SHP의 활성화를 통해 스테롤 조절 요소 결합 단백질 1c(SREBP1c)를 억제함으로써 용이해진 트리글리세라이드(TG)/지방산(FA) 합성을 억제한다. 일부 경우, FXR은 지단백질 리파제(LPL) 활성을 자극함으로써 TG의 제거도 증가시킬 뿐만 아니라, 신데칸(syndecan) 1(SDC1) 및 VLDL 수용체(VLDLR)를 유도함으로써 잔류물 및 저밀도 지단백질의 간 흡수도 증가시킨다.

[0141] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 비알코올성 지방간염(NASH)의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 NASH를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, NASH는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약

10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, NASH의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 NASH의 수준과 비교된 것이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 NAFLD의 치료에 사용된다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 NAFLD를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, NAFLD는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, NAFLD의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 NAFLD의 수준과 비교된 것이다.

[0143] *지방증*

[0144] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 지방간(지방증)을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 지방증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 지방증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 지방증의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 지방증의 수준과 비교된 것이다.

[0145] *알코올성 간염*

[0146] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 알코올성 간염을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 알코올성 간염을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 알코올성 간염의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 알코올성 간염의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 알코올성 간염의 수준과 비교된 것이다.

[0147] *원발성 경화성 담관염*

[0148] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 원발성 경화성 담관염(PSC)의 치료에 사용된다. PSC는 만성 및 진행성 담즙정체성 간 질환이다. PSC는 진행성 염증, 섬유증 및 간 도관에서의 협착 형성을 특징으로 한다. 공통 증상은 소양증 및 황달을 포함한다. 상기 질환은 염증성 장 질환(IBD)과 강하게 연관되어 있다 - 궤양성 대장염을 가진 환자의 약 5%가 PSC를 가질 것이다. PSC를 가진 환자의 최대 70%는 IBD, 가장 통상적으로 궤양성 대장염도 가진다.

[0149] *추가 알코올성 간 질환 또는 병태 및 비알코올성 간 질환 또는 병태*

[0150] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 간 효소를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 간 효소(예를 들면, 혈청 ALT 및/또는 AST 수준)를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 간 효소의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 간 효소의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 간 효소의 수준과 비교된 것이다.

[0151] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 간 트리글리세라이드를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 간 트리글리세라이드를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 간 트리글리세라이드의 수준은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 간 트리글리세라이드의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 간 트리글리세라이드의 수준과 비교된 것이다.

[0152] **염증성 장 병태**

[0153] 염증성 장 병태를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 개시된다. 예시적 염증성 병태는 괴사성 장염(NEC), 위염, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 가막성 대장염, 위장염, 방사선에 의해 유발된 장염, 화학요법에 의해 유발된 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비-궤양성 소화불량(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 비만치료 수술 후 위장 합병증, 위 발암, 또는 위 또는 장 절제 후 위 발암을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염증성 병태는 NEC이고, 대상체는 신생아 또는 조산된 유아이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 장으로 공급받는 유아 또는 유동식을 공급받는 유아이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 염증성 장 병태를 가진 대상체에게 투여된다. 일부 실시양

태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 괴사성 장염(NEC), 위염, 궤양성 대장염, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 가막성 대장염, 위장염, 방사선에 의해 유발된 장염, 화학요법에 의해 유발된 장염, 위-식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 비-궤양성 소화불량(NUD), 셀리악병, 장 셀리악병, 비만치료 수술 후 위장 합병증, 위 발암, 또는 위 또는 장 절제 후 위 발암을 가진 대상체에게 투여된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체(예컨대, 인간)에서 장의 염증을 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 장 염증을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 장 염증은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 장 염증의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 장 염증의 수준과 비교된 것이다.

[0156] **세포 증식 질환**

[0157] 세포 증식 질환, 예를 들면, 일부 유형의 암을 예방하거나 치료하는 방법도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 선암종, 또는 선상 조직으로부터 유래된 암종 또는 종양 세포가 인식가능한 선상 구조물을 형성하는 암종의 예방 또는 치료에 사용된다. 일부 실시양태에서, 선암종은 세포 배열의 우세한 패턴에 따라 유두상 또는 폐포 선암종으로서 분류되거나, 세포의 특정 생성물에 따라 점액 선암종으로서 분류된다. 일부 경우, 선암종은 예를 들면, 대장, 신장, 유방, 자궁경부, 식도, 위, 췌장, 전립선 또는 폐에서 관찰된다.

[0158] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 장의 암, 예컨대, 대장암, 예를 들면, 결장(대장의 가장 긴 부분)의 조직에서 형성되는 암, 또는 장의 또 다른 부분, 예컨대, 공장 및/또는 회장의 암의 예방 또는 치료에 사용된다. 일부 경우, 대장암은 "결장직장암"으로서도 지칭된다. 일부 경우, 가장 흔한 유형의 대장암은 대장 선암종이다.

[0159] 일부 경우, 암 진행은 체내 암의 병기 또는 정도를 특징으로 한다. 병기분류는 통상적으로 종양의 크기, 림프절 내의 암의 존재, 및 원발성 암 부위 이외의 부위 내의 암의 존재를 기준으로 한다. 대장암의 병기는 I 기, II 기, III 기 및 IV 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 대장 선암종은 임의의 병기의 대장 선암종이다. 다른 실시양태에서, 대장 선암종은 I 기 암, II 기 암 또는 III 기 암이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 FXR 아고니스트는 I 기, II 기, III 기 또는 IV 기 암을 가진 대상체에게 투여된다. 일부 경우, 본원에 기재된 FXR 아고니스트는 I 기, II 기 또는 III 기 대장 선암종을 가진 대상체에게 투여된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 종양 부하(burden)도 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 종양 부하(예컨대, 대장 종양 부하)를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 종양 부하는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 종양 부하의 수준은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 종양 부하의 수준과 비교된 것이다.

[0162] 일부 경우, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 종양 크기 및/또는 부피도 감소시킨다. 일부 경우, FXR 아고니스트는 대상체에서 종양(예컨대, 대장 종양) 크기 및/또는 부피를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 종양 크기는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 종양 크기는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 종양 크기와 비교된 것이다.

[0163] 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 대상체에서 종양으로 인한 악액질의 효과를 감소시킨다. 일부 예에서, FXR 아고니스트는 대상체에서 (예컨대, 대장 종양으로 인한) 악액질의 효과를 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 감소시킨다. 일부 경우, 악액질의 효과는 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 감소된다. 일부 경우, 악액질의 효과는 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 악액질의 효과와 비교된 것이다.

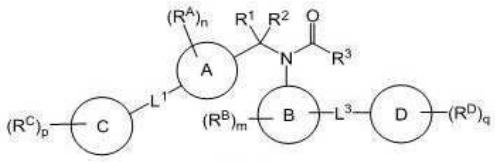
[0164] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 FXR 아고니스트는 종양을 가진 대상체의 생존율을 증가시킨다. 일부 경우, FXR 아고니스트는 대상체에서 종양(예컨대, 대장암)을 가진 대상체의 생존율을 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 또는 그 이상 증가시킨다. 일부 경우, 생존율은 약 5% 내지 약 50%, 약 5% 내지 약 25%, 약 10% 내지 약 20%, 또는 약 10% 내지 약 30% 증가된다. 일부 경우, 생존율

은 FXR 아고니스트로 치료받지 않은 대상체에서의 생존율과 비교된 것이다.

[0165] **화합물**

[0166] 본원에 기재된 화합물(이의 약학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 활성 대사물질 및 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함함)은 파네소이드 X 수용체 아고니스트이다.

[0167] 한 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



화학식 (I)

[0168]

[0169] 상기 식에서,

[0170] R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0171] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬을 형성하거나;

[0172] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐(C=O)을 형성하고;

[0173] R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되고;

[0174] 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴, 및 $-L^5$-L^6-R^{13}으로부터 독립적으로 선택되고;

[0175] L^5는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{10}$-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-(CH_2)_r$- 또는 $-(OCH_2CH_2)_r$-이고, r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0176] L^6은 부재하거나, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 아릴렌, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴렌이고;

[0177] R^{13}은 H, 할로겐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0178] 고리 A는 단환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0179] 각각의 R^A는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0180] L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고;

[0181] X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

[0182] L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

[0183] 고리 C는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0184] 각각의 R^C는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0185] 고리 B는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0186] 각각의 R^B는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0187] L^3은 $-X^2-L^4-$ 또는 $-L^4-X^2-$이고;

[0188] X^2는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

[0189] L^4는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

[0190] 고리 D는 페닐, 이환형 탄소환, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬, 단환형 헤테로아릴 또는 이환형 헤테로환이고;

[0191] 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$,

$-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0192] 각각의 R^{10}은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되거나;

[0193] 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

[0194] 각각의 R^{11}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

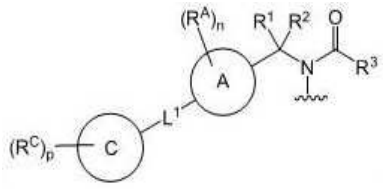
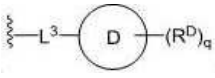
[0195] m은 0, 1 또는 2이고;

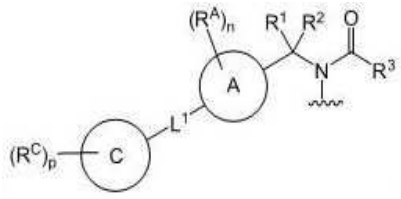
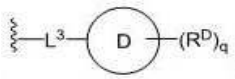
[0196] n은 0, 1 또는 2이고;

[0197] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0198] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0199] 임의의 모든 실시양태들의 경우, 치환기는 나열된 대안물들의 서브세트로부터 선택된다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬 및 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택된다. 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 H, D, F, CH_3 및 CF_3로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 H 또는 D로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 다른 실시양태에서, R^1 및 R^2는 각각 H이다.

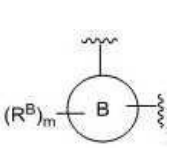
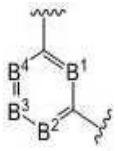
[0200] 일부 실시양태에서, 고리 B는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기  와  는 고리 B 상에서 1,3-관계로 존재한다.

[0201] 일부 실시양태에서, 고리 B는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기  와  는 고리 B 상에서 1,4-관계로 존재한다.

[0202] 일부 실시양태에서, 고리 B는 페닐이다.

[0203] 일부 실시양태에서, 고리 B는 단환형 헤테로아릴이다.

[0204] 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴이다.

[0205] 일부 실시양태에서,  는  이고; B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 CR^B 또는 N이고; B^3은 CR^B 또

는 N이고; B^4는 CR^B 또는 N이다.

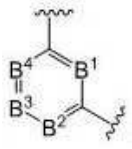
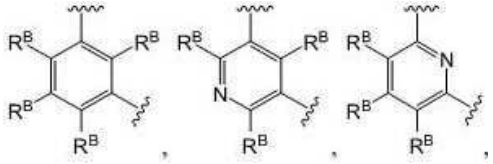
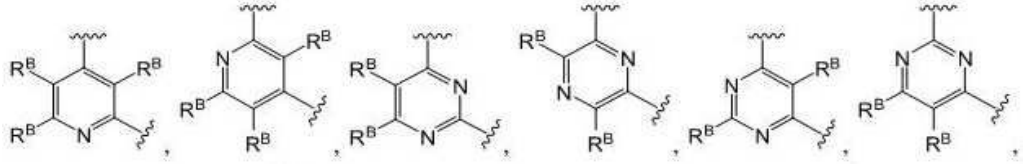
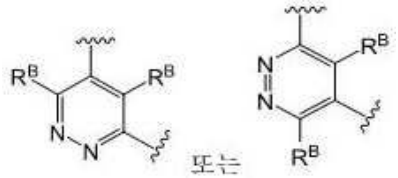
[0206] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B이고; B^2는 CR^B이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B이다.

[0207] 일부 실시양태에서, B^1은 N이고; B^2는 CR^B 또는 N이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B이다.

[0208] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 CR^B이고; B^3은 CR^B 또는 N이고; B^4는 CR^B이다.

[0209] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 CR^B이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B 또는 N이다.

[0210] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 N이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B 또는 N이다.

[0211] 일부 실시양태에서,  는 , ,  또는 이다.

[0212] 일부 실시양태에서, 고리 D는 페닐, 이환형 탄소환, 단환형 N 함유 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이다.

[0213] 일부 실시양태에서, 고리 D는 페닐, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로아릴 또는 이환형 헤테로환이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 고리 D는 페닐 또는 단환형 헤테로아릴이다.

[0215] 일부 실시양태에서, 고리 D는 단환형 헤테로아릴이다.

[0216] 일부 실시양태에서, 고리 D는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴이다.

[0217] 일부 실시양태에서, 고리 D는 페닐, 이환형 탄소환, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬, 단환형 헤테로아릴 또는 이환형 헤테로환이다.

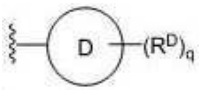
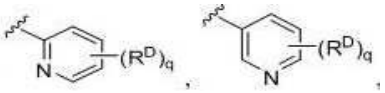
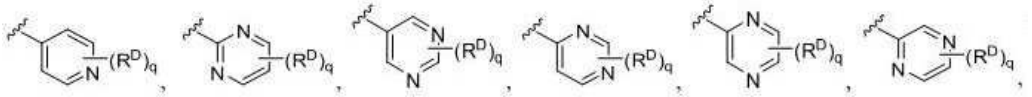
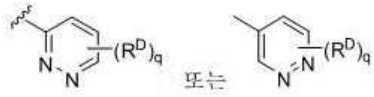
[0218] 일부 실시양태에서, 고리 D는 페닐, 인다닐, 인데닐 또는 나프틸이다.

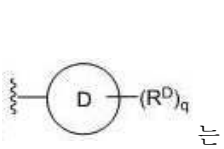
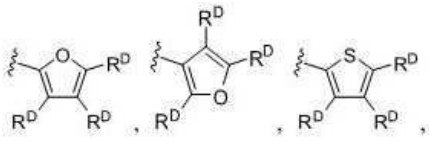
[0219] 일부 실시양태에서, 고리 D는 페닐이다.

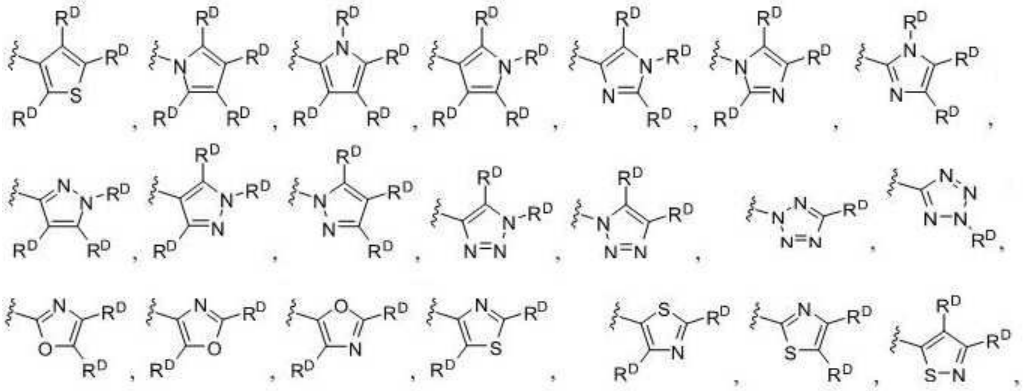
[0220] 일부 실시양태에서, 고리 D는 단환형 N 함유 헤테로환이다.

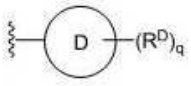
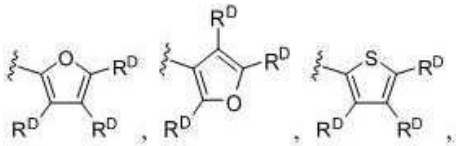
[0221] 일부 실시양태에서, 고리 D는 단환형 N 함유 헤테로아릴이다.

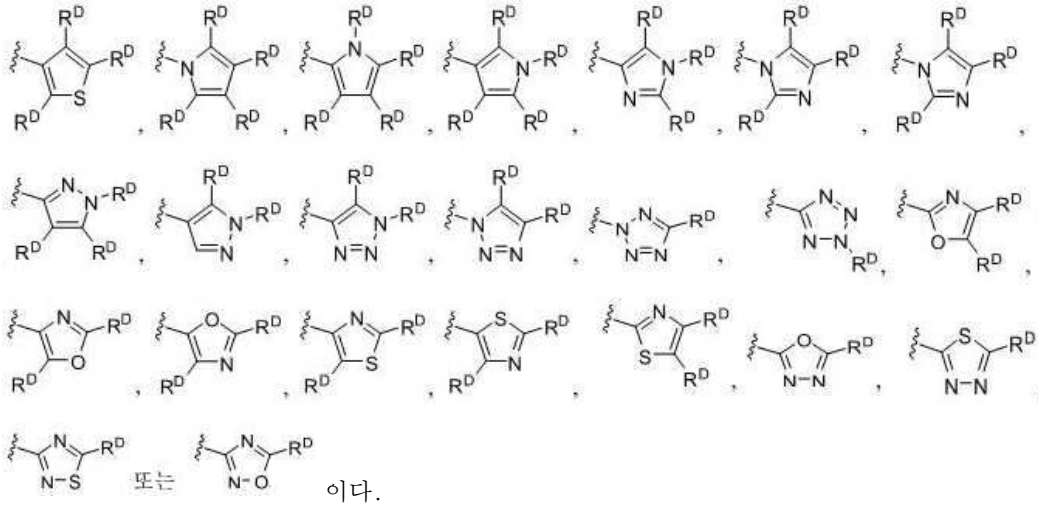
[0222] 일부 실시양태에서, 고리 D는 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 N 함유 헤테로아릴이다.

[0223] 일부 실시양태에서,  는    또는 이다.

[0224] 일부 실시양태에서,  는 

[0225] 

[0226] 일부 실시양태에서,  는 



[0227] 일부 실시양태에서, 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$,

$-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0228] 일부 실시양태에서, 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0229] 일부 실시양태에서, 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0230] 일부 실시양태에서, 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 및 비치환된 또는 치환된 C_3-C_6사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 각각의 R^D는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6플루오로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0231] 일부 실시양태에서, L^3은 $-X^2-L^4-$ 또는 $-L^4-X^2-$이고; X^2는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고; L^4는 부재하거나 $-CH_2-$이다.

[0232] 일부 실시양태에서, L^3은 $-X_2-$이다.

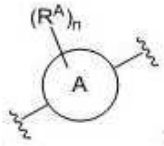
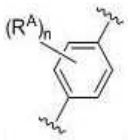
[0233] 일부 실시양태에서, L^3은 부재하거나, -O-, -S-, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}-CH_2-$ 또는 $-CH_2-NR^{10}-$이다.

[0234] 일부 실시양태에서, L^3은 부재하거나, -O-, -S-, -CH=CH-, -C≡C- 또는 $-NR^{10}-$이다.

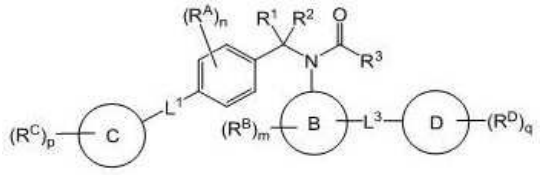
[0235] 일부 실시양태에서, 고리 A는 단환형 탄소환이다.

[0236] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐 또는 C_3-C_8사이클로알킬인 단환형 탄소환이다.

[0237] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다.

[0238] 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0239] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



화학식 (II)

[0240]

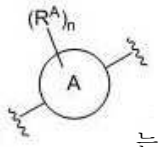
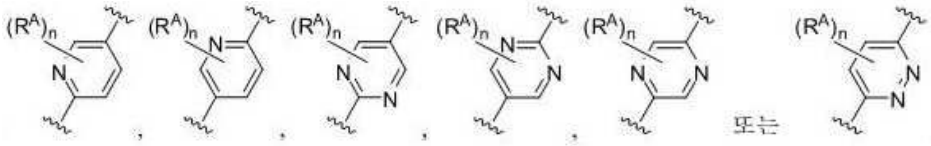
[0241] 일부 실시양태에서, 고리 A는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된 단환형 C_3-C_8사이클로알킬이다.

[0242] 일부 실시양태에서, 고리 A는 단환형 헤테로환이다.

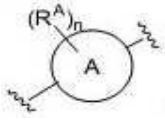
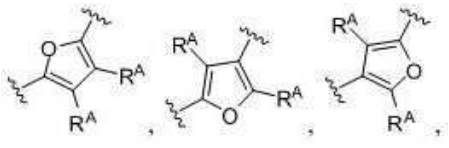
[0243] 일부 실시양태에서, 고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자 및 0개 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

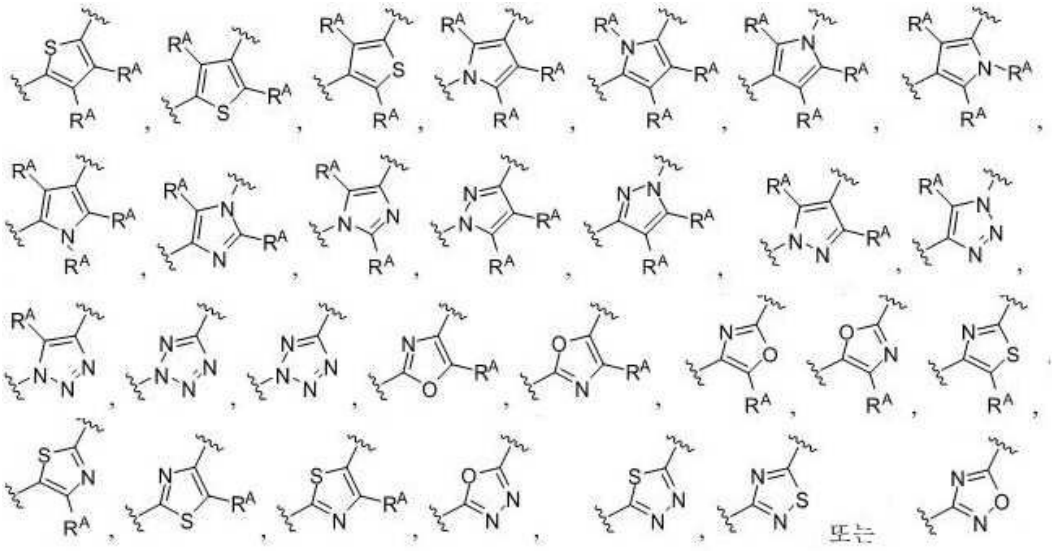
[0244] 일부 실시양태에서, 고리 A는 0개 내지 4개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌 및 피리다지닐렌으로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0246] 일부 실시양태에서,  는  또는 이다.

[0247] 일부 실시양태에서, 고리 A는 푸라닐렌, 티에닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 티아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 피라졸릴렌, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴렌, 이속사졸릴렌, 이소티아졸릴렌, 옥사디아졸릴렌 및 티아디아졸릴렌으로부터 선택된 단환형 5원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0248] 일부 실시양태에서,  는  이다.



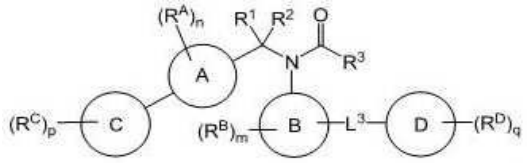
이다.

[0249] 일부 실시양태에서, L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고; L^2는 부재하거나 $-CH_2-$이다.

[0250] 일부 실시양태에서, L^1은 부재하거나, -O-, -S-, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}-CH_2-$ 또는 $-CH_2-NR^{10}-$이다.

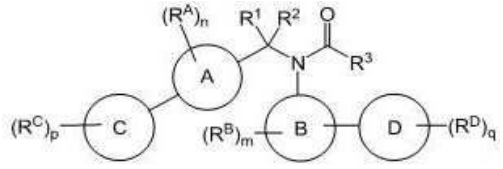
[0251] 일부 실시양태에서, L^1은 부재한다.

[0252] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0253]

[0254] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 가진다:



[0255]

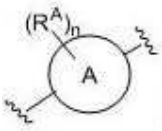
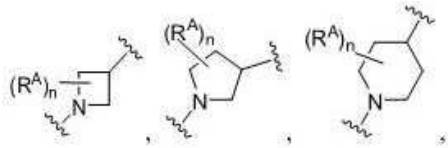
[0256] 일부 실시양태에서, 고리 A는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 C는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고; 고리 B는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고; 고리 D는 페닐, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬 또는 단환형 헤테로아릴이다.

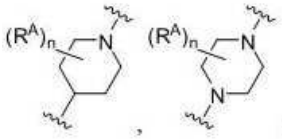
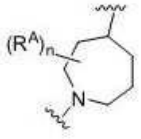
[0257] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐, C_3-C_6사이클로알킬 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 C는 페닐, C_3-C_6사이클로알킬 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 B는 페닐 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 D는 페닐, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬 또는 단환형 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐, C_3-C_6사이클로알킬 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 C는 페닐 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 B는 페닐 또는 단환형 헤테로아릴이고; 고리 D는 페닐, 단환형 N 함유 헤테로사이클로알킬 또는 단환형 헤테로아릴이다.

[0258] 일부 실시양태에서, 고리 A는 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단

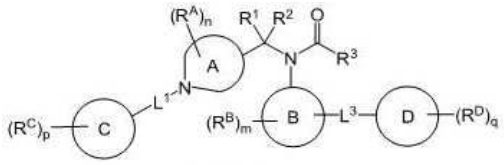
환형 헤테로환이다.

[0259] 일부 실시양태에서, 고리 A는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환이다.

[0260] 일부 실시양태에서,  는 

 또는  이다.

[0261] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

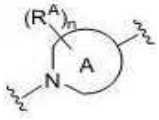
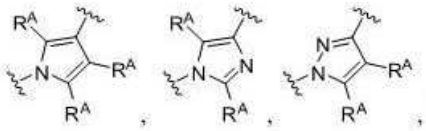
[0262] 

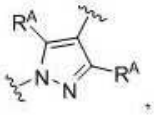
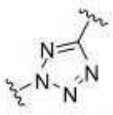
화학식 (III)

[0263] 상기 식에서,

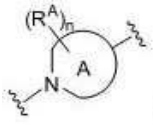
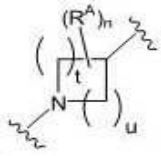
[0264] 고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 헤테로환 또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 이환형 헤테로환이다.

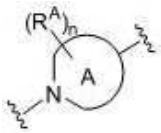
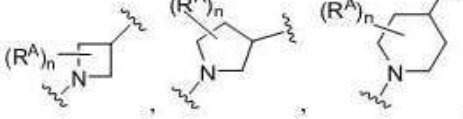
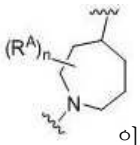
[0265] 일부 실시양태에서, 고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

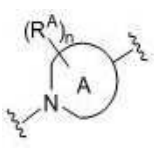
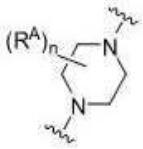
[0266] 일부 실시양태에서,  는 구조 

 또는  를 가진, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌이다.

[0267] 일부 실시양태에서, 고리 A는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환이다.

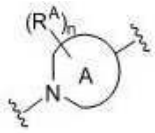
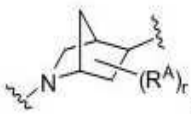
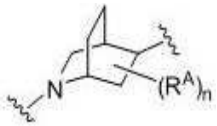
[0268] 일부 실시양태에서,  는  이고, 이때 t는 1, 2 또는 3이고; u는 1, 2 또는 3이다.

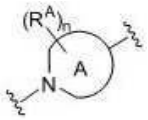
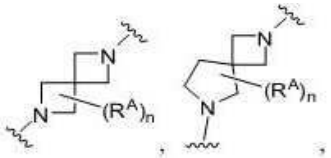
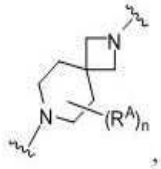
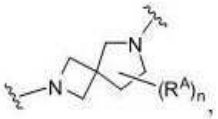
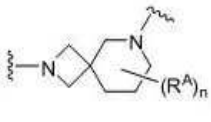
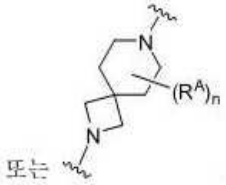
[0269] 일부 실시양태에서,  는  또는  이다.

[0270] 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0271] 일부 실시양태에서, 고리 A는 β-락탐, γ-락탐, δ-락탐 또는 ε-락탐으로부터 선택된, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 헤테로환 또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 이환형 헤테로환이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 고리 A는 융합된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 또는 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0273] 일부 실시양태에서,  는  또는  인 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0274] 일부 실시양태에서,  는  ,  ,  ,  또는  인 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0275] 일부 실시양태에서, L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1은 부재하거나, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NR^{10}C(=O)-$ 또는 $-NR^{10}S(=O)_2-$이고; L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이다.

[0276] 일부 실시양태에서, L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1은 부재하거나, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-$이고; L^2는 부재하거나 $-CH_2-$이다.

[0277] 일부 실시양태에서, 고리 C는 단환형 탄소환 또는 이환형 탄소환이다.

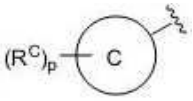
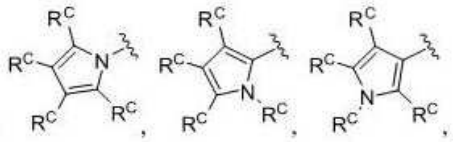
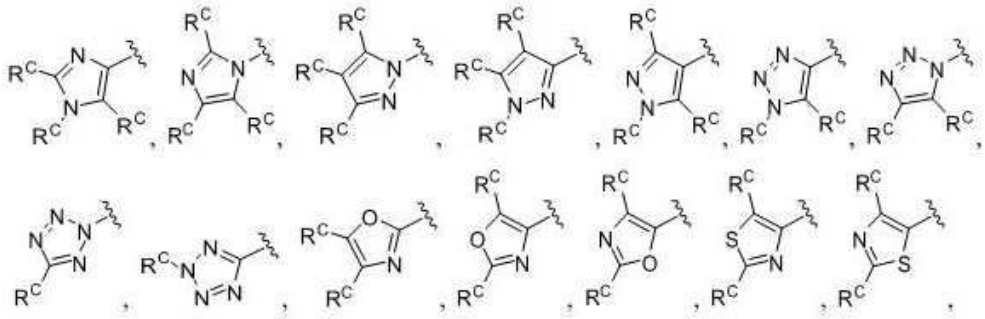
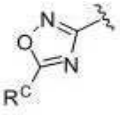
[0278] 일부 실시양태에서, 고리 C는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된 단환형 탄소환이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 고리 C는 페닐이다.

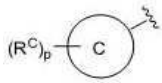
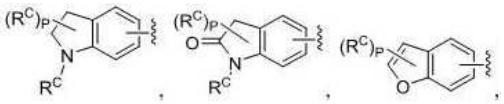
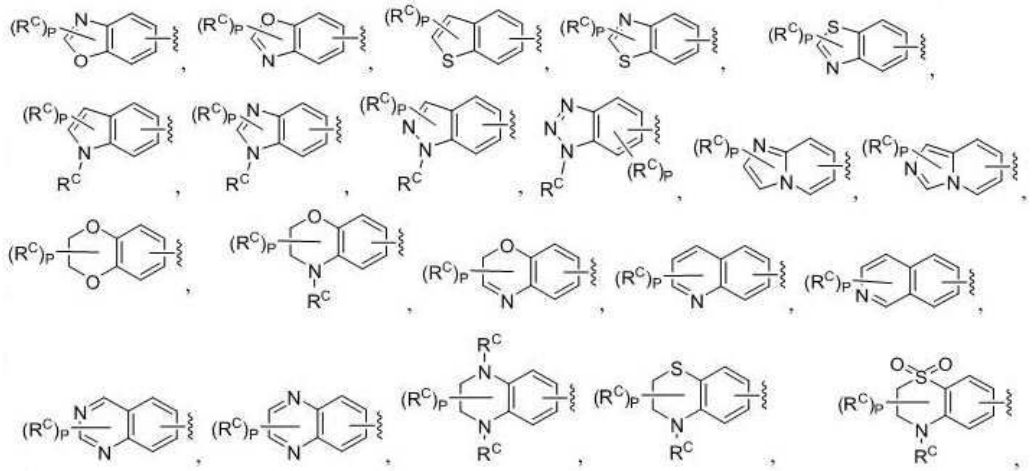
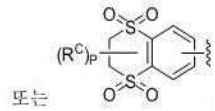
[0280] 일부 실시양태에서, 고리 C는 인다닐, 인데닐 및 나프틸로부터 선택된 이환형 탄소환이다.

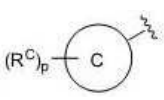
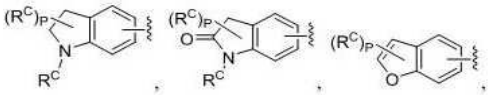
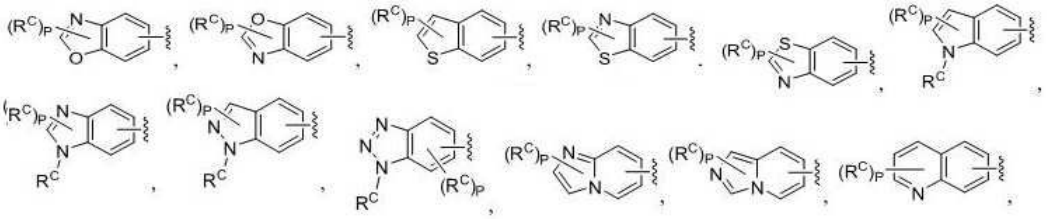
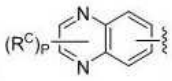
[0281] 일부 실시양태에서, 고리 C는 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이다.

[0282] 일부 실시양태에서, 고리 C는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 트리아지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴이다.

[0283] 일부 실시양태에서,  는   또는  이다.

[0284] 일부 실시양태에서, 고리 C는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 아자인돌리지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 아자인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 아자벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 아자벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 아자벤즈이속사졸릴, 벤조푸라닐, 아자벤조푸라닐, 벤조티에닐, 아자벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 아자벤조티아졸릴 및 푸리닐로부터 선택된 이환형 헤테로아릴이다.

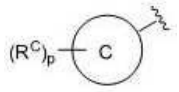
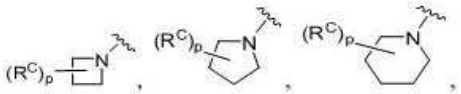
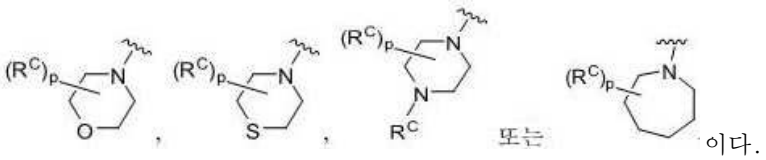
[0285] 일부 실시양태에서,  는   또는  이다.

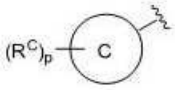
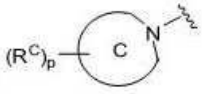
[0286] 일부 실시양태에서,  는   또는  이다.

[0287] 일부 실시양태에서, 고리 C는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리딘오닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐 및 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐로부터 선택된 단환형 헤테로사이클로알킬이다.

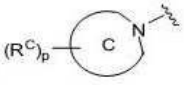
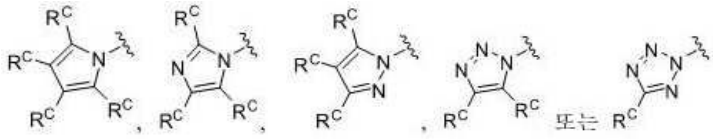
[0288] 일부 실시양태에서, 고리 C는 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0289] 일부 실시양태에서, 고리 C는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬이다.

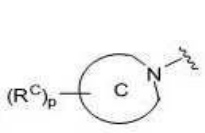
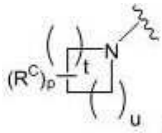
[0290] 일부 실시양태에서,  는   이다.

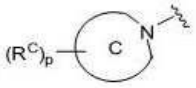
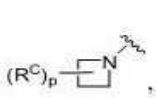
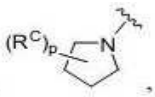
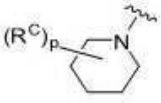
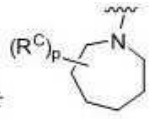
[0291] 일부 실시양태에서,  는  이고, 이때 고리 C는 5원 N 함유 헤테로아릴 또는 N 함유 C_2-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0292] 일부 실시양태에서, 고리 C는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 5원 N 함유 헤테로아릴이다.

[0293] 일부 실시양태에서,  는 구조  를 가진, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌이다.

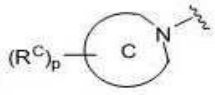
[0294] 일부 실시양태에서, 고리 C는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬이다.

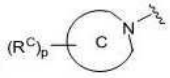
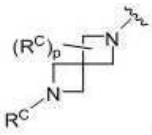
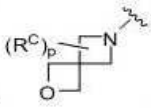
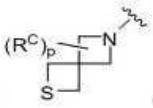
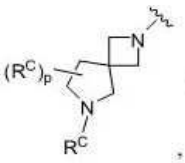
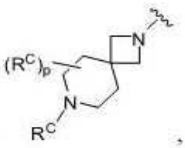
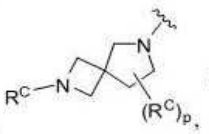
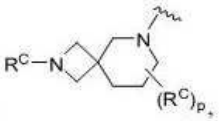
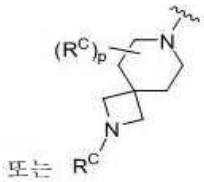
[0295] 일부 실시양태에서,  는  이고, 이때 t is 1, 2 또는 3이고; u는 1, 2 또는 3이다.

[0296] 일부 실시양태에서,  는  ,  ,  또는  이다.

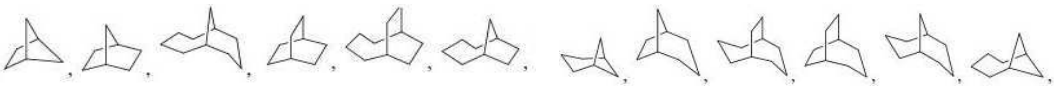
[0297] 일부 실시양태에서, 고리 C는 β-락탐, γ-락탐, δ-락탐 또는 ε-락탐으로부터 선택된, 고리 내에 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0298] 일부 실시양태에서, 고리 C는 융합된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬 또는 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0299] 일부 실시양태에서,  는  또는  인 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0300] 일부 실시양태에서,  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는 인 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

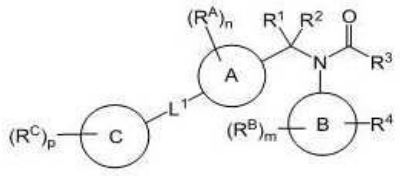
[0301] 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환된다.

[0302] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐,  및 아다만틸로부터 선택된다.

[0303] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3은 이소-프로필, 이소-부틸, tert-부틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥

실, 및 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실이다.

[0304] 또 다른 양태에서, 하기 화학식 (IV)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이 본원에 기재된다:



화학식 (IV)

[0305]

[0306] 상기 식에서,

[0307] R^1 및 R^2는 H, D, F, C_1-C_4알킬 또는 C_1-C_4플루오로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0308] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬을 형성하거나;

[0309] R^1 및 R^2는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐(C=O)을 형성하고;

[0310] R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환되고;

[0311] 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NHC(=O)R^{11}$, $-NHC(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴, 및 $-L^5$-L^6-R^{13}으로부터 독립적으로 선택되고;

[0312] L^5는 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, $-NR^{10}$-, -C(=O)-, -C(=O)NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, $-(CH_2)_r$- 또는 $-(OCH_2CH_2)_r$-이고, r은 1, 2, 3 또는 4이고;

[0313] L^6은 부재하거나, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐렌, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬렌, 비치환된 또는 치환된 아릴렌, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴렌이고;

[0314] R^{13}은 H, 할로겐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이고;

[0315] 고리 A는 단환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0316] 각각의 R^A는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0317] L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고;

[0318] X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-OC(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)O-$, $-NR^{10}C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고;

[0319] L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이고;

[0320] 고리 C는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0321] 각각의 R^C는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0322] 고리 B는 단환형 탄소환, 이환형 탄소환, 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이고;

[0323] 각각의 R^B는 H, D, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-NHS(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알키닐, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0324] R^4는 C_2-C_{10}알케닐이거나;

[0325] R^4는 $-N(R^9)_2$, -(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬렌)-$N(R^9)_2$, $-NR^9-C(R^7)(R^8)-CO_2R^{10}$, $-NR^9-$(치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬렌)-$N(R^9)_2$- 또는 $-L^3-Y$이고;

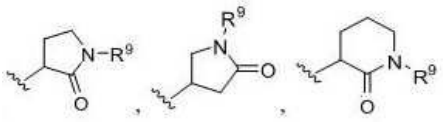
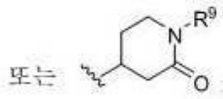
[0326] L^3은 $-C(R^5)(R^6)-$ 또는 $-C(R^5)(R^6)-C(R^7)(R^8)-$이고;

[0327] R^5 및 R^7은 H, D, C_1-C_4알킬 및 C_3-C_6사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되거나;

[0328] R^5 및 R^7은 개재 원자와 함께 이중 결합을 형성하거나;

[0329] R^5 및 R^7은 개재 원자와 함께 에폭사이드, 또는 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬을 형성하고;

[0330] R^6 및 R^8은 H, D, C_1-C_4알킬 또는 C_3-C_6사이클로알킬로부터 각각 독립적으로 선택되고;

[0331] Y는 $-CH_2N(R^9)_2$, $-C(=O)N(R^9)_2$,  또는  이고;

[0332] 각각의 R^9는 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_2-C_6알케닐, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로환, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-C(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$ 또는 $-C(=O)N(R^{10})_2$로부터 독립적으로 선택되거나;

[0333] 동일한 N 원자 상의 2개의 R^9는 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

[0334] 각각의 R^{10}은 H, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되거나;

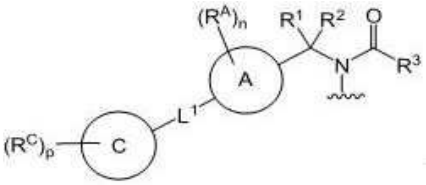
[0335] 동일한 N 원자 상의 2개의 R^{10}은 이들이 부착된 N 원자와 함께 N 함유 헤테로환을 형성하고;

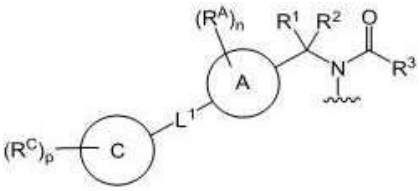
[0336] 각각의 R^{11}은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6플루오로알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된 단환형 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 벤질로부터 독립적으로 선택되고;

[0337] m은 0, 1 또는 2이고;

[0338] n은 0, 1 또는 2이고;

[0339] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

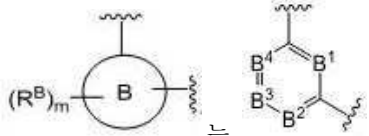
[0340] 일부 실시양태에서, 고리 B는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기  와 R^4는 고리 B 상에서 1,3-관계로 존재한다.

[0341] 일부 실시양태에서, 고리 B는 단환형 탄소환 또는 단환형 헤테로환이고, 이때 기  와 R^4는 고리 B 상에서 1,4-관계로 존재한다.

[0342] 일부 실시양태에서, 고리 B는 페닐이다.

[0343] 일부 실시양태에서, 고리 B는 단환형 헤테로아릴이다.

[0344] 일부 실시양태에서, 고리 B는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 피리다지닐로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴이다.

[0345] 일부 실시양태에서,  는 이고; B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 CR^B 또는 N이고; B^3은 CR^B

또는 N이고; B^4는 CR^B 또는 N이다.

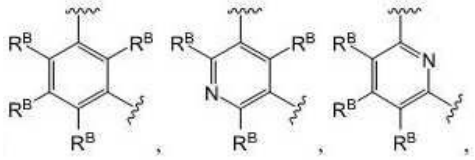
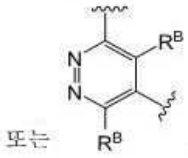
[0346] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B이고; B^2는 CR^B이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B이다.

[0347] 일부 실시양태에서, B^1은 N이고; B^2는 CR^B 또는 N이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B이다.

[0348] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 CR^B이고; B^3은 CR^B 또는 N이고; B^4는 CR^B이다.

[0349] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 CR^B이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B 또는 N이다.

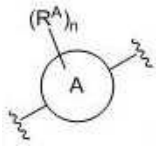
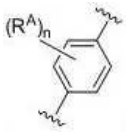
[0350] 일부 실시양태에서, B^1은 CR^B 또는 N이고; B^2는 N이고; B^3은 CR^B이고; B^4는 CR^B 또는 N이다.

[0351] 일부 실시양태에서,  는  또는  이다.

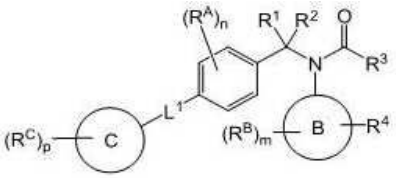
[0352] 일부 실시양태에서, 고리 A는 단환형 탄소환이다.

[0353] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐 또는 C_3-C_8사이클로알킬인 단환형 탄소환이다.

[0354] 일부 실시양태에서, 고리 A는 페닐이다.

[0355] 일부 실시양태에서,  는  이다.

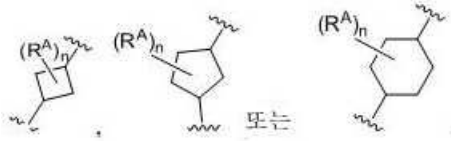
[0356] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 구조를 가진다:



화학식 (V)

[0357]

[0358] 일부 실시양태에서, 고리 A는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸로부터 선택된 C_3-C_8사이클로알킬이다.

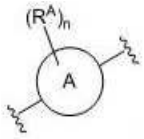
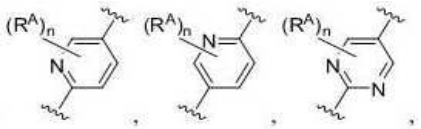
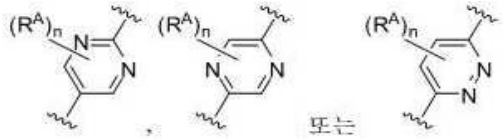
[0359] 일부 실시양태에서, 고리 A는  이다.

[0360] 일부 실시양태에서, 고리 A는 단환형 헤테로환이다.

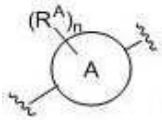
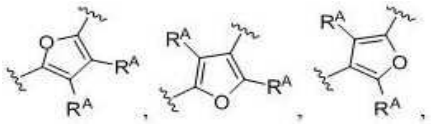
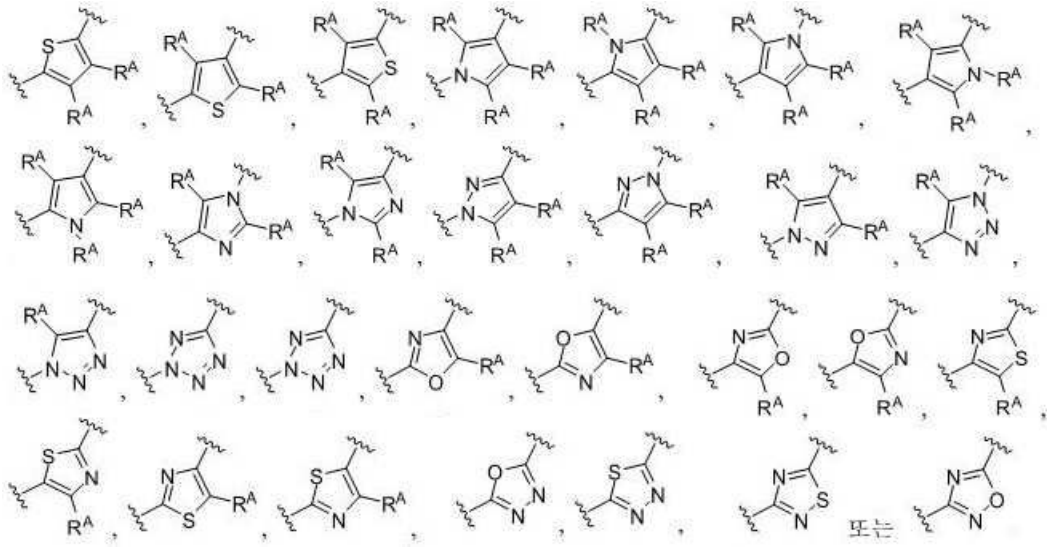
[0361] 일부 실시양태에서, 고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자 및 0개 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0362] 일부 실시양태에서, 고리 A는 0개 내지 4개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 단환형 C_1-C_5헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0363] 일부 실시양태에서, 고리 A는 피리디닐렌, 피리미디닐렌, 피라지닐렌 또는 피리다지닐렌으로부터 선택된 단환형 6원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0364] 일부 실시양태에서,  는   또는 이다.

[0365] 일부 실시양태에서, 고리 A는 푸라닐렌, 티에닐렌, 피롤릴렌, 옥사졸릴렌, 티아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 피라졸릴렌, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴렌, 이속사졸릴렌, 이소티아졸릴렌, 옥사디아졸릴렌 및 티아디아졸릴렌으로부터 선택된 단환형 5원 헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0366] 일부 실시양태에서,  는   이다.

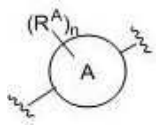
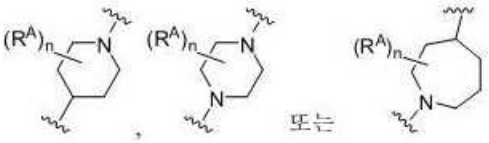
[0367] 일부 실시양태에서, L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1은 부재하거나, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR^{10}-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$ 또는 $-NR^{10}-$이고; L^2는 부재하거나 $-CH_2-$이다.

[0368] 일부 실시양태에서, L^1은 부재하거나, -O-, -S-, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, $-C(=O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(=O)-$, $-NR^{10}S(=O)_2-$, $-NR^{10}-$, $-NR^{10}-CH_2-$ 또는 $-CH_2-NR^{10}-$이다.

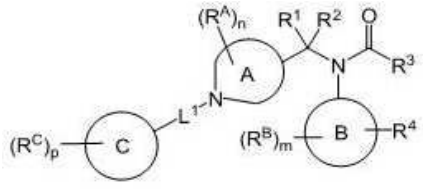
[0369] 일부 실시양태에서, L^1은 부재한다.

[0370] 일부 실시양태에서, 고리 A는 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환이다.

[0371] 일부 실시양태에서, 고리 A는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환이다.

[0372] 일부 실시양태에서,  는   이다.

[0373] 일부 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조를 가진 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다:

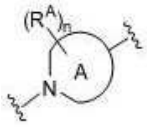
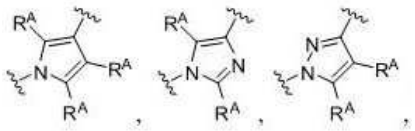
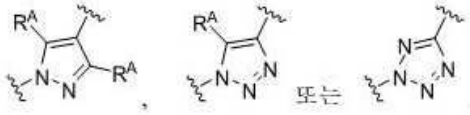


[0374] **화학식 (VI)**

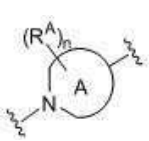
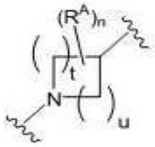
[0375] 상기 식에서,

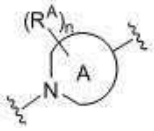
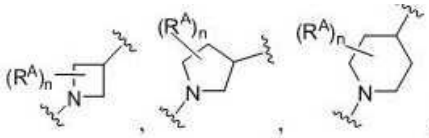
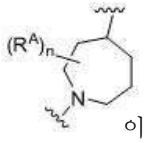
[0376] 고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 헤테로환 또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 이환형 헤테로환이다.

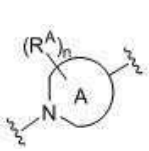
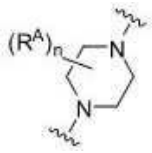
[0377] 일부 실시양태에서, 고리 A는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌인 단환형 헤테로환이다.

[0378] 일부 실시양태에서,  는 구조   를 가진, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴렌이다.

[0379] 일부 실시양태에서, 고리 A는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 아제파닐로부터 선택된, 고리 내에 적어도 1개의 N 원자를 함유하는 단환형 C_2-C_8헤테로사이클로알킬인 단환형 헤테로환이다.

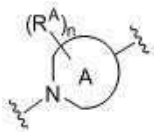
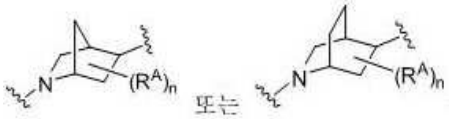
[0380] 일부 실시양태에서,  는  이고, 이때 t는 1, 2 또는 3이고; u는 1, 2 또는 3이다.

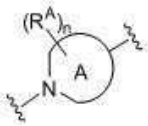
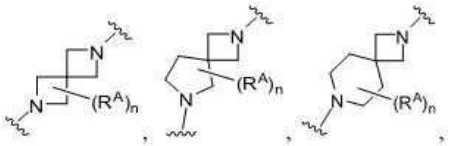
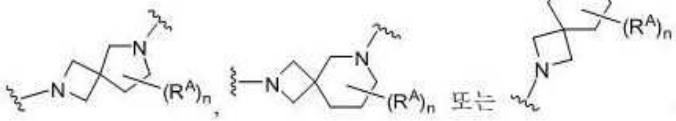
[0381] 일부 실시양태에서,  는  또는  이다.

[0382] 일부 실시양태에서,  는  이다.

[0383] 일부 실시양태에서, 고리 A는 β-락탐, γ-락탐, δ-락탐 또는 ε-락탐으로부터 선택된, 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 단환형 헤테로환 또는 1개 내지 4개의 N 원자를 함유하는 이환형 헤테로환이다.

[0384] 일부 실시양태에서, 고리 A는 융합된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬 또는 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0385] 일부 실시양태에서,  는  인 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0386] 일부 실시양태에서,  는   인 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0387] 일부 실시양태에서, L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1은 부재하거나, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-OC(=O)-$, $-NR^{10}C(=O)-$ 또는 $-NR^{10}S(=O)_2-$이고; L^2는 부재하거나, 치환된 또는 비치환된 C_1-C_4알킬렌이다.

[0388] 일부 실시양태에서, L^1은 $-X^1-L^2-$ 또는 $-L^2-X^1-$이고; X^1은 부재하거나, $-S(=O)_2-$, $-CH_2-$ 또는 $-C(=O)-$이고; L^2는 부재하거나 $-CH_2-$이다.

[0389] 일부 실시양태에서, 고리 C는 단환형 탄소환 또는 이환형 탄소환이다.

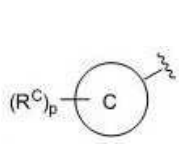
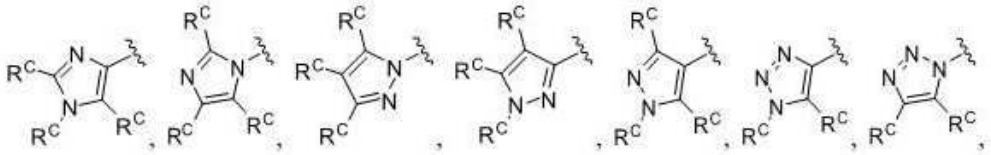
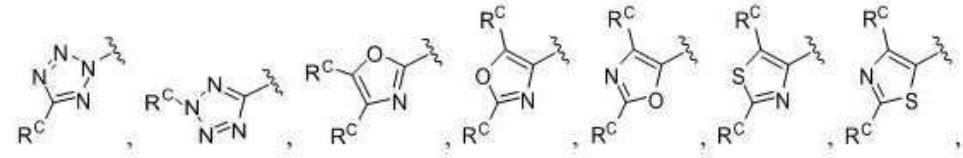
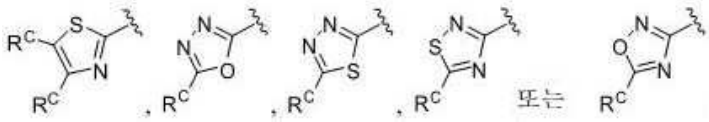
[0390] 일부 실시양태에서, 고리 C는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된 단환형 탄소환이다.

[0391] 일부 실시양태에서, 고리 C는 페닐이다.

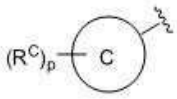
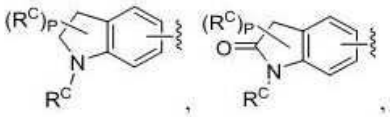
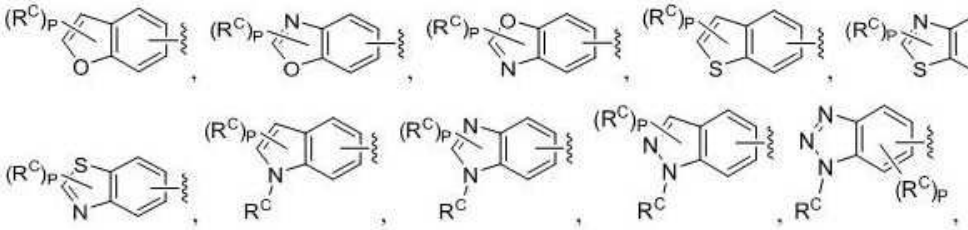
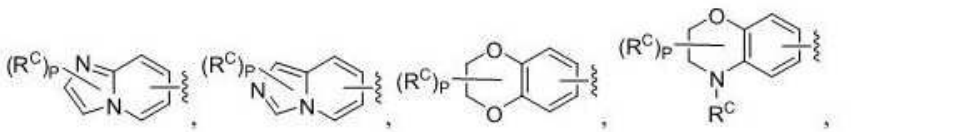
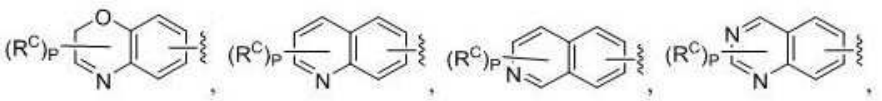
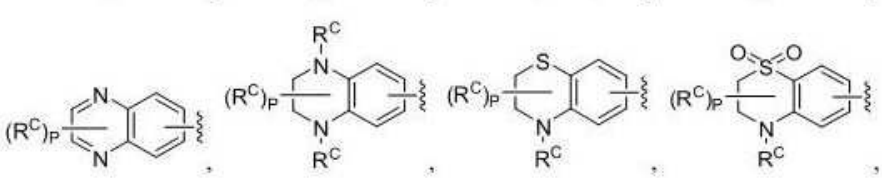
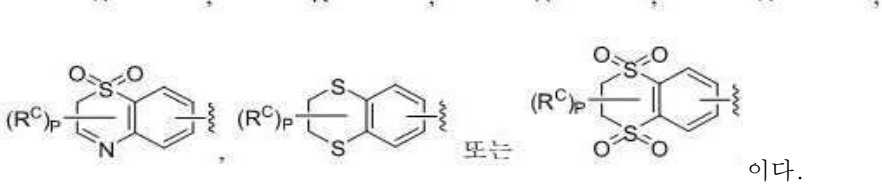
[0392] 일부 실시양태에서, 고리 C는 인다닐, 인데닐 및 나프틸로부터 선택된 이환형 탄소환이다.

[0393] 일부 실시양태에서, 고리 C는 단환형 헤테로환 또는 이환형 헤테로환이다.

[0394] 일부 실시양태에서, 고리 C는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴렌, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 및 트리아지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴이다.

[0395] 일부 실시양태에서,  는     또는 이다.

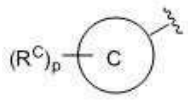
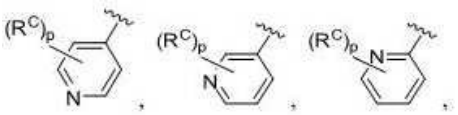
[0396] 일부 실시양태에서, 고리 C는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 프테리디닐, 인돌리지닐, 아자인돌리지닐, 인돌릴, 아자인돌릴, 인다졸릴, 아자인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 아자벤즈이미다졸릴, 벤조트리아졸릴, 아자벤조트리아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 아자벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 아자벤즈이속사졸릴, 벤조푸라닐, 아자벤조푸라닐, 벤조티에닐, 아자벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 아자벤조티아졸릴 및 푸리닐로부터 선택된 이환형 헤테로아릴이다.

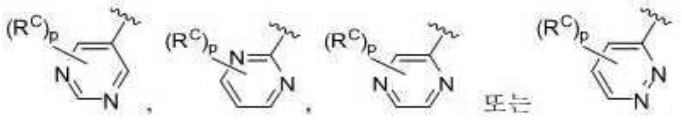
[0397] 일부 실시양태에서,  는       또는 이다.

[0398] 일부 실시양태에서, 고리 C는 푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴,

이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐로부터 선택된 단환형 헤테로아릴이다.

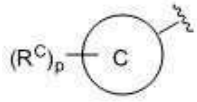
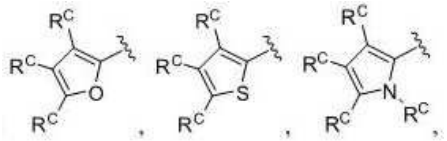
[0399] 일부 실시양태에서, 고리 C는 1개 내지 3개의 N 원자를 함유하는 단환형 6원 헤테로아릴이다.

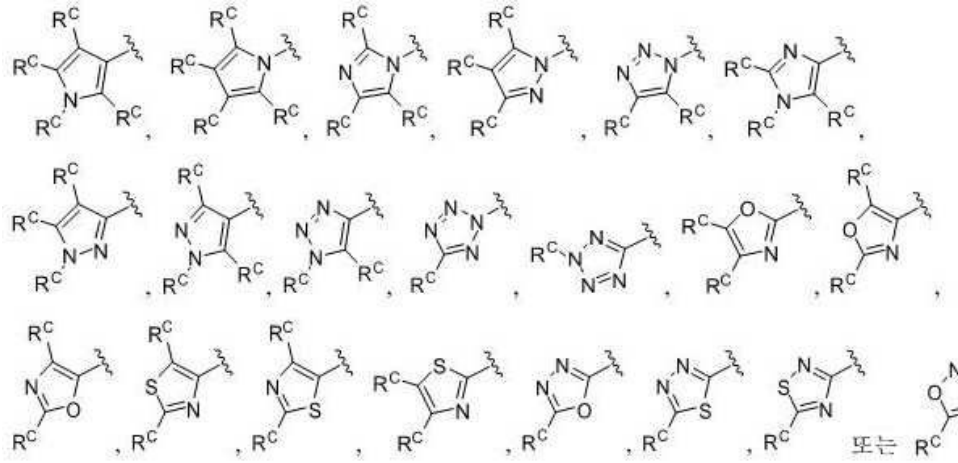
[0400] 일부 실시양태에서,  는 

 또는 이다.

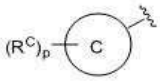
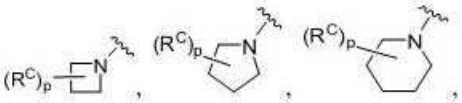
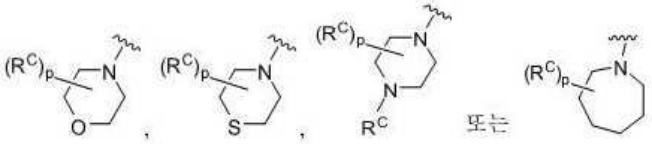
[0401] 일부 실시양태에서, 고리 C는 단환형 5원 C_1-C_4헤테로아릴이다.

[0402] 일부 실시양태에서, 고리 C는 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 또는 티아디아졸릴이다.

[0403] 일부 실시양태에서,  는 

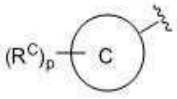
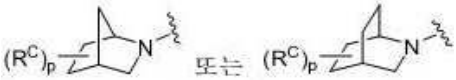


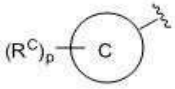
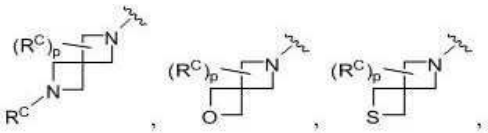
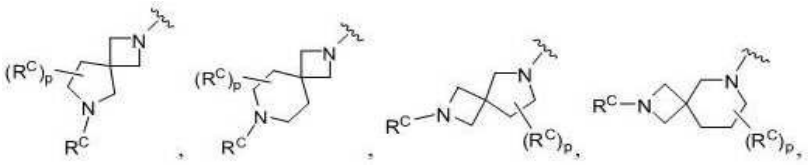
<

[0408] 일부 실시양태에서,  는   또는 이다.

[0409] 일부 실시양태에서, 고리 C는 β-락탐, γ-락탐, δ-락탐 또는 ε-락탐으로부터 선택된, 고리 내에 1개의 N 원자를 함유하는 C_2-C_8헤테로사이클로알킬이다.

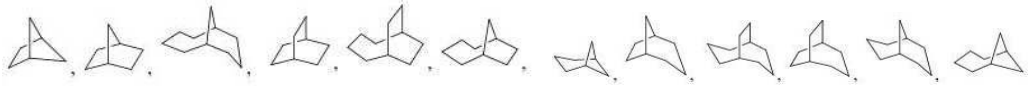
[0410] 일부 실시양태에서, 고리 C는 융합된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬 또는 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0411] 일부 실시양태에서,  는  인 가교된 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0412] 일부 실시양태에서,  는   인 스피로 이환형 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0413] 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 C_1-C_{10}알킬, 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 아릴로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환된다.

[0414] 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 또는 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택되고, 이때 R^3이 치환되는 경우, R^3은 하나 이상의 R^{12} 기로 치환된다.

[0415] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐,  및 아다만틸로부터 선택된다.

[0416] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸, 네오헥실, 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다.

[0417] 일부 실시양태에서, R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, tert-펜틸, 네오펜틸, 이소펜틸, sec-펜틸, 3-펜틸, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2,3-디메틸부틸 또는 네오헥실로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸로부터 선택된다.

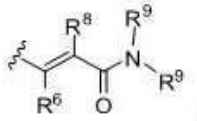
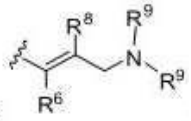
[0418] 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필, 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸, 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실, 치환된 또는 비치환된 페닐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 사이클로프로필이다. 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 사이클로부틸이다. 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 사이클로펜틸이다. 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^3은 치환된 또는 비치환된 페닐이다.

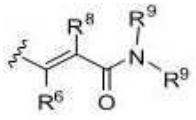
[0419] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}플루오로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴 및 $-L^5-L^6-R^{13}$으로부터 독립적으로 선택된다.

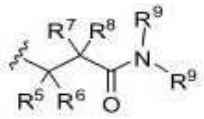
[0420] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-OR^{10}$, $-SR^{10}$, $-S(=O)R^{11}$, $-S(=O)_2R^{11}$, $-S(=O)_2N(R^{10})_2$, $-NR^{10}S(=O)_2R^{11}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{11}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-OC(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, $-NR^{10}C(=O)OR^{11}$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6플루오로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 페닐, 비치환된 또는 치환된 단환형 헤테로아릴 및 $-L^5-L^6-R^{13}$으로부터 독립적으로 선택된다.

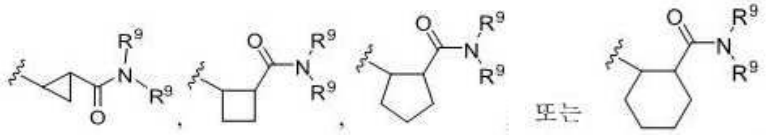
[0421] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 D, 할로겐, -CN, $-OR^{10}$, $-C(=O)R^{11}$, $-OC(=O)R^{11}$, $-CO_2R^{10}$, $-N(R^{10})_2$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(=O)R^{11}$, C_1-C_6알킬, C_1-C_6플루오로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_6헤테로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 페닐, 비치환된 또는 치환된 단환형 헤테로아릴 및 $-L^5-L^6-R^{13}$으로부터 독립적으로 선택된다.

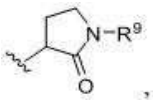
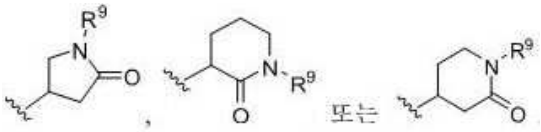
[0422] 일부 실시양태에서, R^{13}은 H, $-N(R^{10})_2$, 할로겐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}알킬, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알케닐, 비치환된 또는 치환된 C_2-C_{10}알키닐, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_{10}헤테로사이클로알킬, 비치환된 또는 치환된 아릴, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로아릴이다.

[0423] 일부 실시양태에서, R^4는  또는  이다.

[0424] 일부 실시양태에서, R^4는  이다.

[0425] 일부 실시양태에서, R^4는  이다.

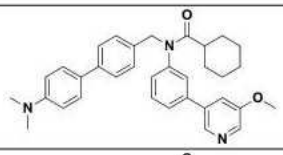
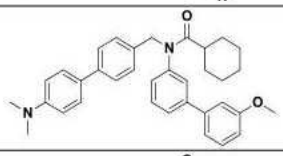
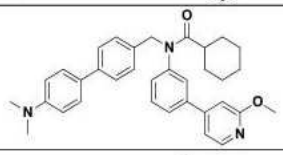
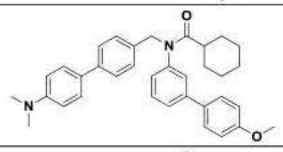
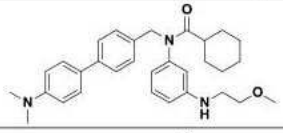
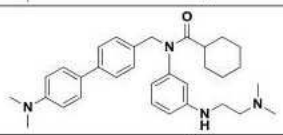
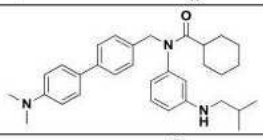
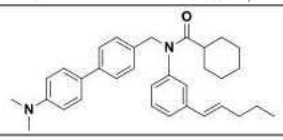
[0426] 일부 실시양태에서, R^4는  이다.

[0427] 일부 실시양태에서, R^4는 $-L^3-Y$이고; L^3은 $-CH_2-$이고; Y는 ,  이다.

[0428] 다양한 변수들에 대해 전술된 기들의 임의의 조합이 본원에서 고려된다. 본 명세서 전체에서, 기 및 이의 치환기는 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 당분야에서 숙련된 자에 의해 선택된다.

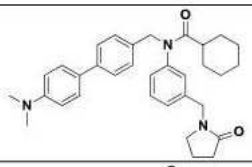
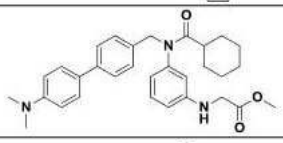
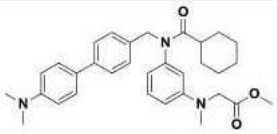
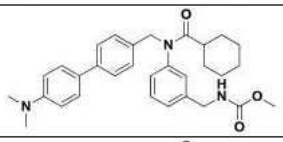
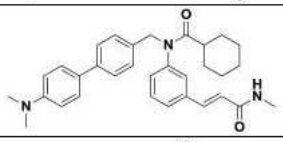
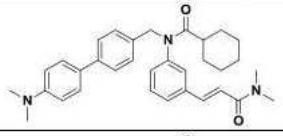
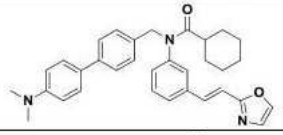
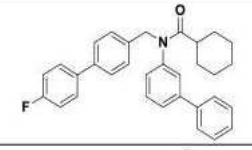
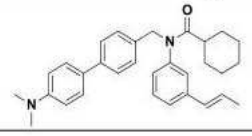
[0429] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하기 표 1 및 표 2에 기재된 화합물들을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

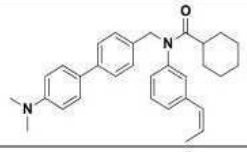
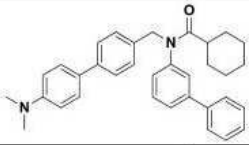
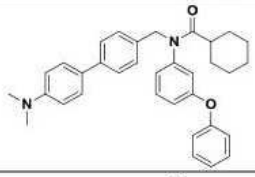
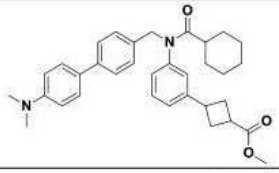
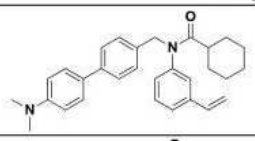
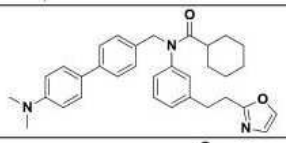
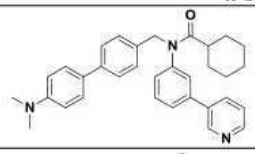
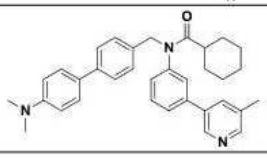
표 1

화합물 번호	구조	화학명
1		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
2		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로헥산카복스아미드
3		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
3.1		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로헥산카복스아미드
4		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
5		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
6		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(이소부틸아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
7		*N*-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드

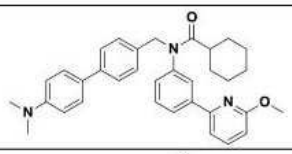
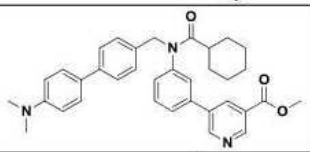
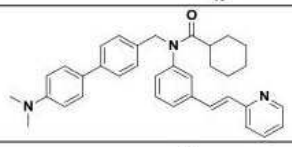
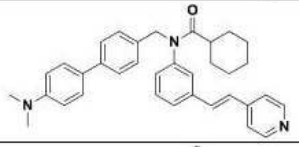
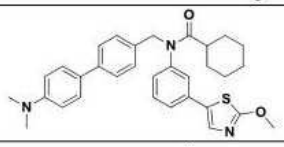
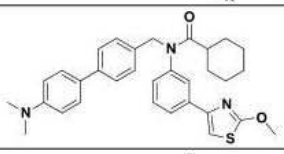
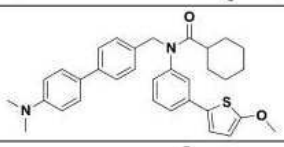
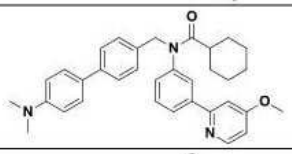
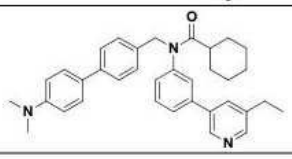
[0430]

[0431]

화합물 번호	구조	화학명
8		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드
9		메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)아미노)아세테이트
10		메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)(메틸)아미노)아세테이트
11		메틸 3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤질카바메이트
12		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
13		(*E*)-*N*-(3-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드
14		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
15		*N*-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-((4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드
16		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

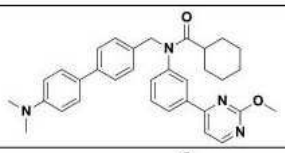
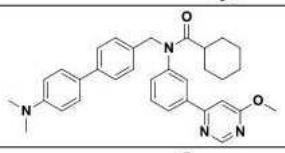
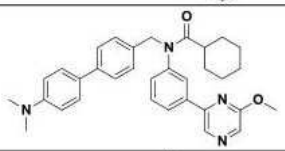
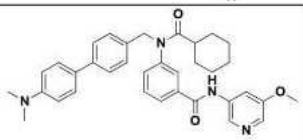
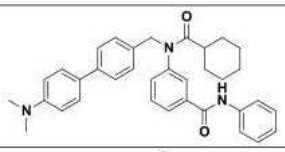
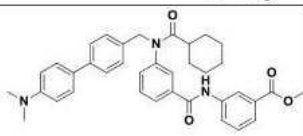
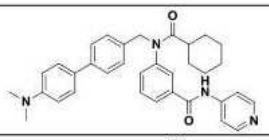
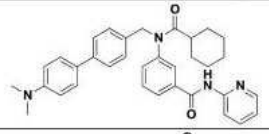
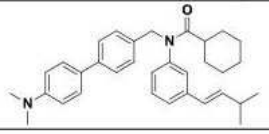
화합물 번호	구조	화학명
17		(*Z*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
18		*N*-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드
19		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-페녹시페닐)사이클로헥산카복스아미드
20		메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)사이클로부탄카복실레이트
21		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-비닐페닐)사이클로헥산카복스아미드
22		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)에틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드
23		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
24		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메틸피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

[0432]

화합물 번호	구조	화학명
25		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
26		메틸 5-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)니코티네이트
27		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
28		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-4-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
29		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
30		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
31		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시티오펜-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
32		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
33		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-에틸피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

[0433]

[0434]

화합물 번호	구조	화학명
34		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
35		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피리미딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
36		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
37		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(5-메톡시피리딘-3-일)벤즈아미드
38		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-페닐벤즈아미드
39		메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤즈아미도)벤조에이트
40		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(피리딘-4-일)벤즈아미드
41		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(피리딘-2-일)벤즈아미드
42		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

[0435]

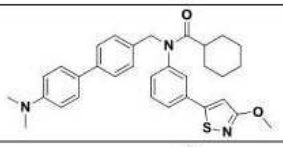
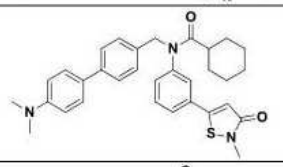
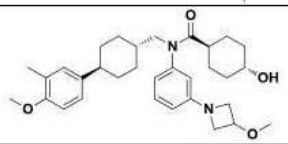
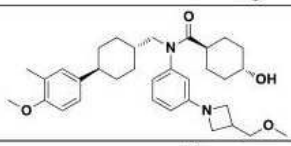
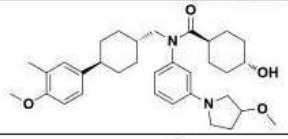
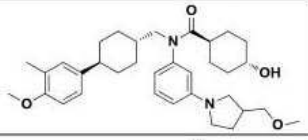
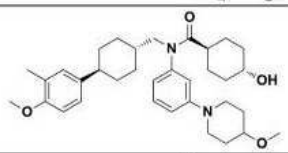
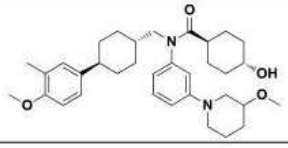
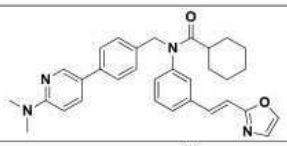
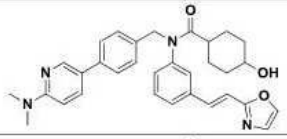
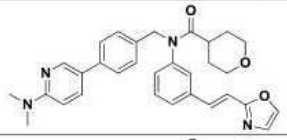
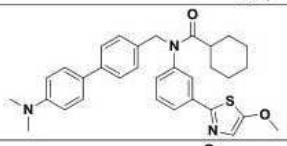
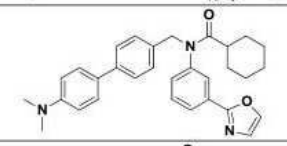
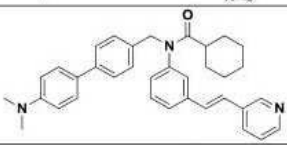
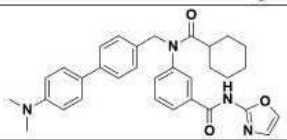
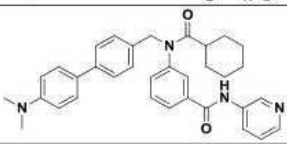
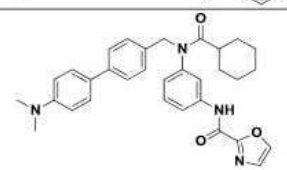
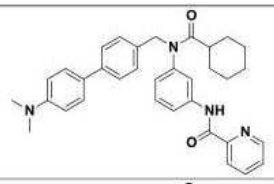
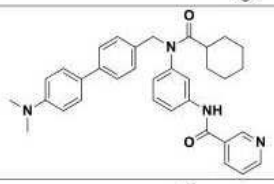
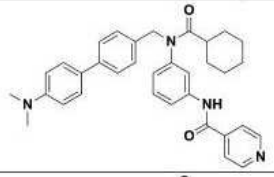
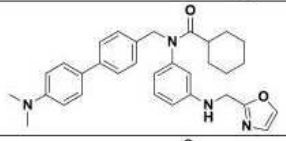
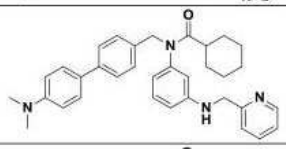
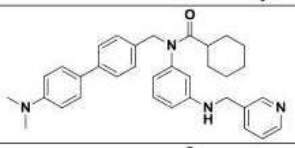
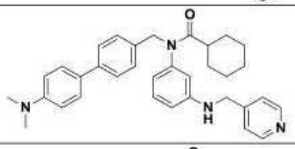
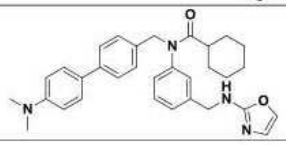
화합물 번호	구조	화학명
43		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
44		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
45		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
46		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
47		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
48		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
49		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
50		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시피페리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

표 2

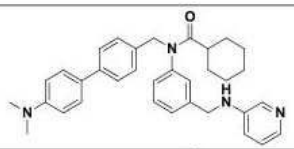
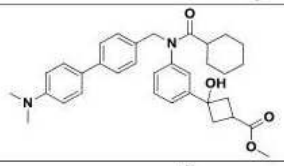
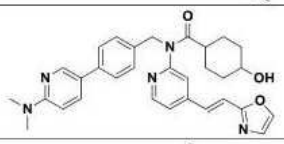
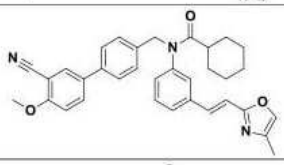
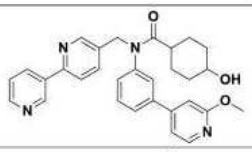
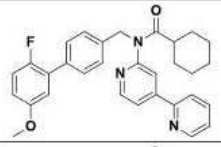
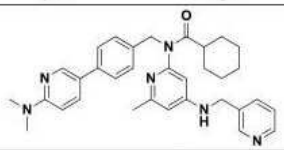
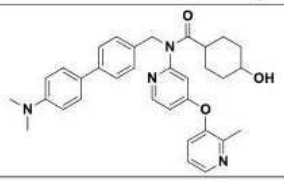
구조	명칭
	(*E*)-*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-4-하이드록시-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)테트라하이드로-2H-피란-4-카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시티아졸-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(옥사졸-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-3-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(옥사졸-2-일)벤즈아미드
	3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-N-(피리딘-3-일)벤즈아미드
	*N*-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)옥사졸-2-카복스아미드

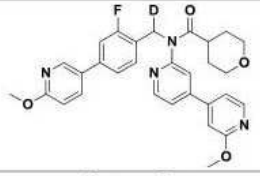
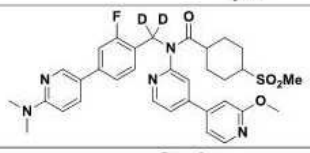
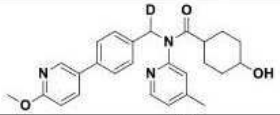
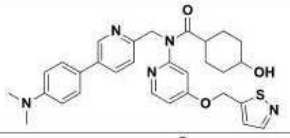
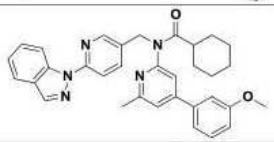
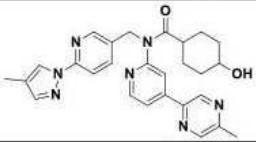
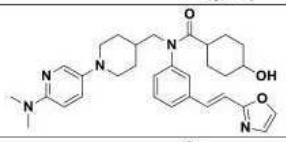
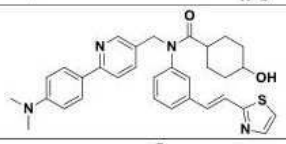
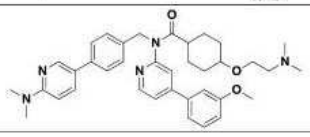
[0436]

[0437]

구조	명칭
	*N*-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)피콜린아미드
	*N*-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)니코틴아미드
	*N*-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)이소니코틴아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((옥사졸-2-일메틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((피리딘-2-일메틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((피리딘-3-일메틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((피리딘-4-일메틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((옥사졸-2-일아미노)메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드

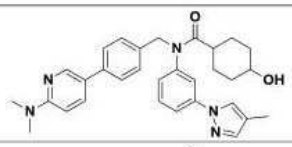
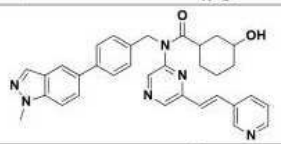
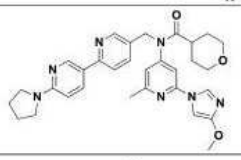
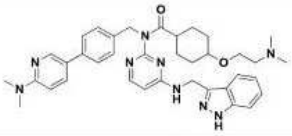
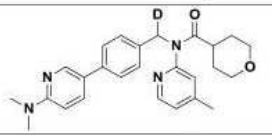
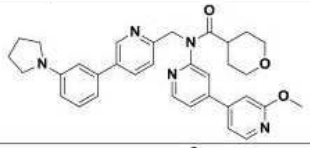
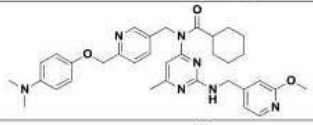
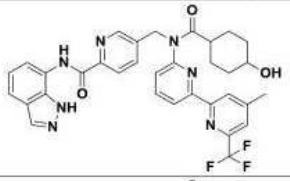
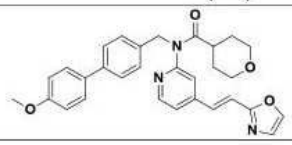
[0438]

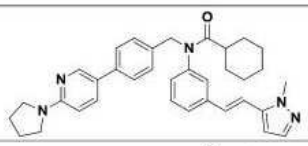
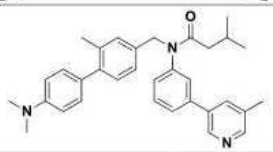
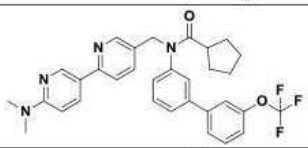
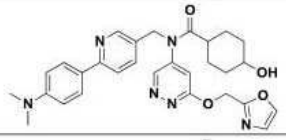
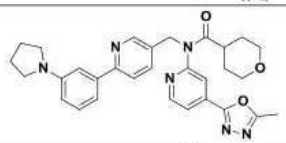
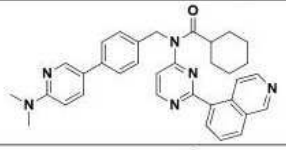
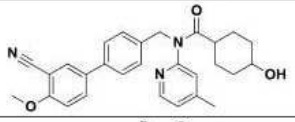
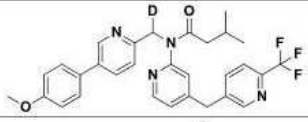
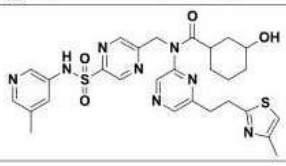
구조	명칭
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((피리딘-3-일아미노)메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트
	(*E*)-*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-4-하이드록시-*N*-(4-(2-(옥사졸-2-일)비닐)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-((3'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(4-메틸옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-([2,3'-비피리딘]-5-일메틸)-4-하이드록시-*N*-(3-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-([2,4'-비피리딘]-2'-일)-*N*-((2'-플루오로-5'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-*N*-(6-메틸-4-((피리딘-3-일메틸)아미노)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(4-((2-메틸피리딘-3-일)옥시)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드

구조	명칭
	*N*-(중수소(2-플루오로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐)메틸)-*N*-(2'-메톡시-[4,4'-비피리딘]-2-일)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	*N*-((4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)-2-플루오로페닐)디중수소메틸)-*N*-(2'-메톡시-[4,4'-비피리딘]-2-일)-4-(메틸설포닐)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(중수소(4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐)메틸)-4-하이드록시-*N*-(4-메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((5-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(4-(이소티아졸-5-일메톡시)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((6-(1*H*-인다졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-*N*-(4-(3-메톡시페닐)-6-메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	4-하이드록시-*N*-((6-(4-메틸-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-3-일)메틸)-*N*-(4-(5-메틸피라진-2-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-((1-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-((6-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-3-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(3-(2-(티아졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-*N*-(4-(3-메톡시페닐)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드

[0439]

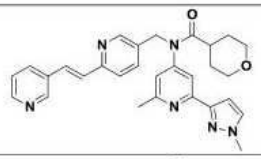
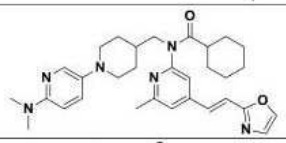
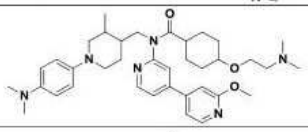
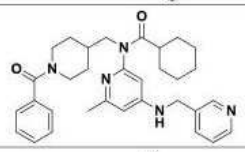
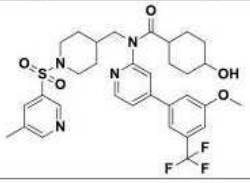
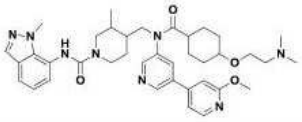
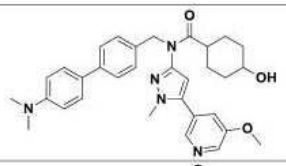
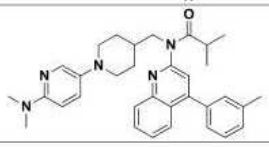
[0440]

구조	명칭
	*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-4-하이드록시-*N*-(3-(4-메틸-1*H*-피라졸-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-3-하이드록시-*N*-(4-(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)벤질)-*N*-(6-(2-(피리딘-3-일)비닐)피라진-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(2-(4-메톡시-1*H*-이미다졸-1-일)-6-메틸피리딘-4-일)-*N*-((6'-(피롤리딘-1-일)-[2,3'-비피리딘]-5-일)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	*N*-(4-(((1*H*-인다졸-3-일)메틸)아미노)피리미딘-2-일)-4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(중수소(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)페닐)메틸)-*N*-(4-메틸피리딘-2-일)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	*N*-(2'-메톡시-[4,4'-비피리딘]-2-일)-*N*-((5-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-2-일)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	*N*-((6-((4-(디메틸아미노)페녹시)메틸)피리딘-3-일)메틸)-*N*-(2-(((2-메톡시피리딘-4-일)메틸)아미노)-6-메틸피리미딘-4-일)사이클로헥산카복스아미드
	5-((4-하이드록시-*N*-(4'-메틸-6'-(트리플루오로메틸)-[2,2'-비피리딘]-6-일)사이클로헥산카복스아미도)메틸)-*N*-(1*H*-인다졸-7-일)피콜린아미드
	(*E*)-*N*-((4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(4-(2-(옥사졸-2-일)비닐)피리딘-2-일)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드

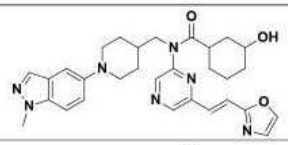
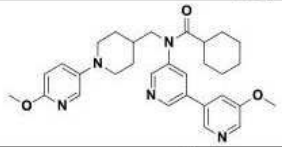
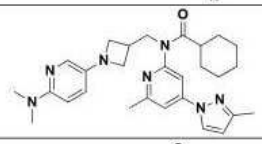
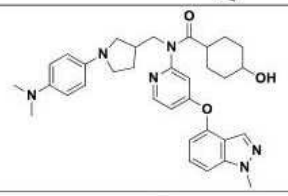
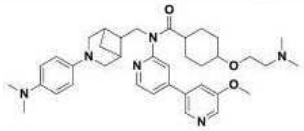
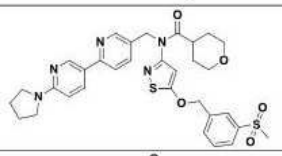
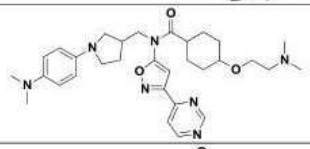
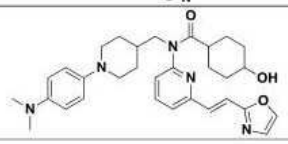
구조	명칭
	(*E*)-*N*-(3-(2-(1-메틸-1*H*-피라졸-5-일)비닐)페닐)-*N*-(4-(6-(피롤리딘-1-일)피리딘-3-일)벤질)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-2-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-3-메틸-*N*-(3-(5-메틸피리딘-3-일)페닐)부탄아미드
	*N*-((6'-(디메틸아미노)-[2,3'-비피리딘]-5-일)메틸)-*N*-(3'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로펜탄카복스아미드
	*N*-((6-(4-(디메틸아미노)페닐)피리딘-3-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(6-(옥사졸-2-일메톡시)피리다진-4-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(4-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피리딘-2-일)-*N*-((6-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-3-일)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	*N*-(4-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)벤질)-*N*-(2-(이소퀴놀린-5-일)피리미딘-4-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((3'-시아노-4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(4-메틸피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(중수소 (5-(4-메톡시페닐)피리딘-2-일)메틸)-3-메틸-*N*-(4-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)메틸)피리딘-2-일)부탄아미드
	3-하이드록시-*N*-((5-(*N*-(5-메틸피리딘-3-일)설파모일)피라진-2-일)메틸)-*N*-(6-(2-(4-메틸티아졸-2-일)에틸)피라진-2-일)사이클로헥산카복스아미드

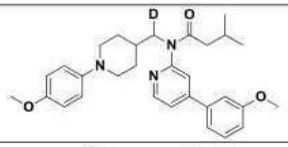
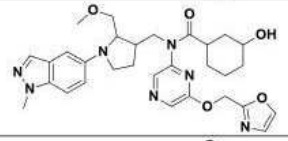
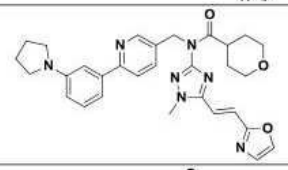
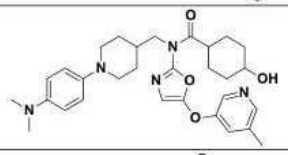
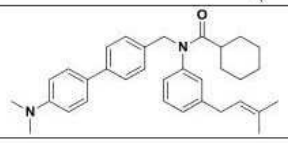
[0441]

[0442]

구조	명칭
	(*E*)-*N*-(2-메틸-6-(1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)피리딘-4-일)-*N*-((6-(2-(피리딘-3-일)비닐)피리딘-3-일)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	(*E*)-*N*-((1-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-*N*-(6-메틸-4-(2-(옥사졸-2-일)비닐)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-*N*-((1-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)메틸)-*N*-(2'-메톡시-[4,4'-비피리딘]-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((1-벤조일피페리딘-4-일)메틸)-*N*-(6-메틸-4-((피리딘-3-일메틸)아미노)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	4-하이드록시-*N*-(4-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)피리딘-2-일)-*N*-((1-((5-메틸피리딘-3-일)설포닐)피페리딘-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드
	4-((4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-*N*-(2'-메톡시-[3,4'-비피리딘]-5-일)사이클로헥산카복스아미도)메틸)-3-메틸-*N*-(1-메틸-1*H*-인다졸-7-일)피페리딘-1-카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(5-(5-메톡시피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-피라졸-3-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((1-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)-*N*-(4-(m-톨릴)퀴놀린-2-일)이소부티르아미드

[0443]

구조	명칭
	(*E*)-3-하이드록시-*N*-((1-(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)피페리딘-4-일)메틸)-*N*-(6-(2-(옥사졸-2-일)비닐)피라진-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(5'-메톡시-[3,3'-비피리딘]-5-일)-*N*-((1-(6-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((1-(6-(디메틸아미노)피리딘-3-일)아제티딘-3-일)메틸)-*N*-(6-메틸-4-(3-메틸-1*H*-피라졸-1-일)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((1-(4-(디메틸아미노)페닐)피롤리딘-3-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(4-((1-메틸-1*H*-인다졸-4-일)옥시)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-*N*-((3-(4-(디메틸아미노)페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)메틸)-*N*-(5-메톡시-[3,4'-비피리딘]-2'-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-(5-((3-(메틸설포닐)벤질)옥시)이소티아졸-3-일)-*N*-((6'-(피롤리딘-1-일)-[2,3'-비피리딘]-5-일)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	4-(2-(디메틸아미노)에톡시)-*N*-((1-(4-(디메틸아미노)페닐)피롤리딘-3-일)메틸)-*N*-(3-(피리미딘-4-일)이속사졸-5-일)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-((1-(4-(디메틸아미노)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(6-(2-(옥사졸-2-일)비닐)피리딘-2-일)사이클로헥산카복스아미드

구조	명칭
	*N*-(중수소(1-(4-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메틸)-*N*-(4-(3-메톡시페닐)피리딘-2-일)-3-메틸부탄아미드
	3-하이드록시-*N*-((2-(메톡시메틸)-1-(1-메틸-1*H*-인다졸-5-일)피롤리딘-3-일)메틸)-*N*-(6-(옥사졸-2-일메톡시)피라진-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	(*E*)-*N*-(1-메틸-5-(2-(옥사졸-2-일)비닐)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-*N*-((6-(3-(피롤리딘-1-일)페닐)피리딘-3-일)메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-4-카복스아미드
	*N*-((1-(4-(디메틸아미노)페닐)피페리딘-4-일)메틸)-4-하이드록시-*N*-(5-((5-메틸피리딘-3-일)옥시)옥사졸-2-일)사이클로헥산카복스아미드
	*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸부트-2-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드

[0444]

[0445] 한 양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재한다. 동일한 유형의 활성을 가진 이 화합물의 활성 대사물질도 본 개시의 범위 내에 포함된다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 비용매화된 형태뿐만 아니라, 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로도 존재할 수 있다. 본원에서 제공된 화합물의 용매화된 형태도 본원에 개시된 것으로 간주된다.

[0446] 본원에서 사용될 때, "약학적으로 허용가능한"은 화합물의 생물학적 활성 또는 성질을 제거하지 않고 상대적으로 독성을 나타내지 않는 물질, 예컨대, 담체 또는 희석제를 지칭하고, 즉 이 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않거나 조성물의 내에 함유된 조성물의 성분들 중 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여된다.

[0447] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 적합한 음이온과 함께 양이온 형태의 치료 활성 물질, 또는 대안적 실시양태에서 적합한 양이온과 함께 음이온 형태의 치료 활성 물질로 구성된 치료 활성 물질의 형태를 지칭한다(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002). 약학적 염은 전형적으로 위액 및 장액에서 비이온성 종보다 더 잘 용해되고 더 빠르게 용해되므로, 고체 제형에서 유용하다. 나아가, 그의 가용성이 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 또 다른 부분에서의 선택적 용해가 가능하고 이 능력은 지연된 및 지속된 방출 거동의 한 양태로서 조작될 수 있다. 또한, 염 형성 분자가 중성 형태와 평형 상태에 있을 수 있기 때문에, 생물학적 막을 통한 통과는 조절될 수 있다.

[0448] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재된 화합물을 산과 반응시켜 "약학적으로 허용가능한 산 부가 염"을 제공함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(즉, 유리 염기 형태)은 염기성을 나타내고 유기 산 또는 무기 산과 반응한다. 무기 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산 및 메타인산을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 유기 산은 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠설폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-설폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥산산); 카프릴산(옥탄산); 탄산; 신남산; 시트르산; 사이클람산; 도데실황산; 에탄-1,2-디설폰산; 에탄설폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산; 글루코헵톤산(D); 글루코산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 젖산(DL); 락토비온산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄설폰산; 모노메틸 푸마레이트, 나프탈렌-1,5-디설폰산; 나프탈렌-2-설폰산; 니코

틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로프리온산; 피로글루탐산(- L); 살리실산; 세박산; 스테아르산; 석신산; 황산; 타르타르산(+ L); 티오시안산; 톨루엔설폰산(*p*); 및 운데실렌산을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0449] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 클로라이드 염, 설페이트 염, 브로마이드 염, 메실레이트 염, 말레에이트 염, 시트레이트 염 또는 포스페이트 염으로서 제조된다.

[0450] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 본원에 기재된 화합물을 염기와 반응시켜 "약학적으로 허용가능한 염기 부가 염"을 제공함으로써 수득된다.

[0451] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 산성을 나타내고 염기와 반응한다. 이러한 상황에서, 본원에 기재된 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 또는 알루미늄 이온에 의해 대체된다. 일부 경우, 본원에 기재된 화합물은 유기 염기, 예컨대, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민(그러나, 이들로 한정되지 않음)과 배위결합한다. 다른 경우, 본원에 기재된 화합물은 아미노산, 예컨대, 아르기닌, 라이신 등(그러나, 이들로 한정되지 않음)과 함께 염을 형성한다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 함께 염을 형성하는 데 사용되는 허용가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물은 나트륨 염, 칼슘 염, 칼륨 염, 마그네슘 염, 메글루민 염, N-메틸글루카민 염 또는 암모늄 염으로서 제조된다.

[0452] 약학적으로 허용가능한 염의 언급은 용매 부가 형태를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하고, 화합물을 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 등으로 단리하거나 정제하는 과정 동안 형성된다. 수화물은 용매가 물일 때 형성되고, 알코올화물은 용매가 알코올일 때 형성된다. 본원에 기재된 화합물의 용매화물은 본원에 기재된 과정 동안 편리하게 제조되거나 형성된다. 추가로, 본원에서 제공된 화합물은 임의적으로 비용매화된 형태뿐만 아니라 용매화된 형태로도 존재한다.

[0453] 본원에 기재된 방법 및 제제는 본원에 기재된 화합물의 *N*-산화물(적절한 경우), 결정성 형태(다형체로서도 공지되어 있음) 또는 약학적으로 허용가능한 염의 사용뿐만 아니라, 동일한 유형의 활성을 가진 이 화합물의 활성 대사물질의 사용도 포함한다.

[0454] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 유기 라디칼(예를 들면, 알킬 기, 방향족 고리) 상의 부위는 다양한 대사 반응에 민감하다. 유기 라디칼 상에의 적절한 치환기의 도입은 이 대사 경로를 감소시킬 것이거나, 최소화할 것이거나 제거할 것이다. 특정 실시양태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거나 제거하기 위한 적절한 치환기는 단지 예로써 할로겐, 중수소, 알킬 기, 할로알킬 기 또는 중수소알킬 기이다.

[0455] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 동위원소(예를 들면, 방사성 동위원소)에 의해 표지되거나 발색단 또는 형광 모이어티, 생체발광 표지, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하나 이들로 한정되지 않는 또 다른 수단에 의해 표지된다.

[0456] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량 수와 상이한 원자 질량 또는 질량 수를 가진 원자에 의해 대체된다는 사실을 제외하고 본원에서 제시된 다양한 식들 및 구조들로 언급된 화합물들과 동일한, 동위원소에 의해 표지된 화합물을 포함한다. 본 화합물 내로 도입될 수 있는 동위원소의 예로는 수소, 탄소, 질소, 산소, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl을 포함한다. 한 양태에서, 동위원소에 의해 표지된 본원에 기재된 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소, 예컨대, ^{3}H 및 ^{14}C가 도입되어 있는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 어세이에서 유용하다. 한 양태에서, 동위원소, 예컨대, 중수소에 의한 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들면, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 용량 요구로부터 비롯된 일부 치료적 장점을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 하나 이상의 수소 원자는 중수소에 의해 대체된다.

[0457] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 입체중심을 갖고, 각각의 입체중심은 독립적으로 R 또는 S 배열로 존재한다. 본원에서 제공된 화합물은 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 회전장애이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물도 포함한다. 본원에서 제공된 화합물 및 방법은 모든 시스(cis) 이성질체, 트랜스(tran) 이성질체, 신(syn) 이성질체, 안티(anti) 이성질체, 엔트게겐(entgegen)(E) 이성질체 및 추잠멘(zusammen)(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물도 포함한다.

[0458] 원하는 경우, 개별 입체이성질체는 입체선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체이성질체의 분리와 같은 방법에 의해 수득된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 화합물의 라세미체 혼합물을 광학적 활성 분할제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체이성질체성 화합물/염을 형성하고 부분입체이성질체를 분리하고 광학적 순수 거울상이성질체를 회수함으로써 그의 개별 입체이성질체로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 거울상이성질체의 분할은 본원에 기재된 화합물의 공유 부분입체이성질체성 유도체를 사용함으로써 수행된다. 또 다른 실시양태에서, 부분입체이성질체는 가용성의 차이에 기반한 분리/분할 기법에 의해 분리된다. 다른 실시양태에서, 입체이성질체의 분리는 크로마토그래피, 부분입체이성질체성 염의 형성 및 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 분리, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행된다(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981). 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.

[0459] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 프로드러그로서 제조된다. "프로드러그"는 생체 내에서 모 약물로 전환되는 물질을 지칭한다. 프로드러그는 일부 상황에서 모 약물보다 투여하기에 더 용이하기 때문에 종종 유용하다. 프로드러그는 예를 들면, 경구 투여에 의해 생체이용될 수 있는 반면, 모 약물은 그러하지 않다. 프로드러그는 수송제에 대한 기질일 수 있다. 추가로 또는 대안적으로, 프로드러그는 약학 조성물에서 모 약물에 비해 개선된 가용성도 가진다. 일부 실시양태에서, 프로드러그의 디자인은 효과적인 수용성을 증가시킨다. 제한 없이 프로드러그의 일례는 에스테르("프로드러그")로서 투여된 후 활성체를 제공하도록 대사적으로 가수분해되는, 본원에 기재된 화합물이다. 프로드러그의 추가 예는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)이고, 이때 상기 펩티드는 활성 모이어티를 드러내도록 대사된다. 일부 실시양태에서, 생체내 투여 시, 프로드러그는 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태의 화합물로 화학적으로 전환된다. 일부 실시양태에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 과정을 통해 효소에 의해 생물학적, 약학적 또는 치료적 활성 형태의 화합물로 대사된다.

[0460] 본원에 기재된 화합물의 프로드러그는 에스테르, 에테르, 카보네이트, 티오카보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, 삼차 아민의 사차 유도체, N-만니히(Mannich) 염기, 쉬프(Schiff) 염기, 아미노산 접합체, 포스페이트 에스테르 및 설포네이트 에스테르를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 예를 들면, 본원에 참고로 각각 도입되는 문헌(Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396); 문헌(Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191); 및 문헌(Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38)을 참조한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물에서 하이드록실 기는 프로드러그를 형성하는 데 사용되고, 이때 하이드록실 기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르 등 내로 도입된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물에서 하이드록실 기는 프로드러그이고, 이때 하이드록실은 생체 내에서 대사되어 카복실산 기를 제공한다. 일부 실시양태에서, 카복실 기는 생체 내에서 대사되어 카복실산 기를 제공하는 에스테르 또는 아미드(즉, 프로드러그)를 제공하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 알킬 에스테르 프로드러그로서 제조된다.

[0461] 본원에 기재된 화합물의 프로드러그 형태는 청구범위 내에 포함되고, 이때 프로드러그는 본원에 기재된 바와 같이 생체 내에서 대사되어 본원에 기재된 화합물을 생성한다. 일부 경우, 본원에 기재된 화합물들 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 프로드러그이다.

[0462] 부가 또는 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 필요로 하는 유기체에게 투여되었을 때 대사되어, 원하는 치료 효과를 포함하는 원하는 효과를 생성하는 데 사용되는 대사물질을 생성한다.

[0463] 본원에 개시된 화합물의 "대사물질"은 화합물이 대사될 때 형성된, 그 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사물질"은 화합물이 대사될 때 형성된, 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다. 본원에서 사용될 때, 용어 "대사되는"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정 전체(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉진되는 반응을 포함하나 이들로 한정되지 않음)를 지칭한다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특정 구조적 변경을 생성할 수 있다. 예를 들면, 사이토크롬 P450은 다양한 산화 반응들 및 환원 반응들을 촉진하는 반면, 유리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 유리 설프하이드릴 기로의 활성화된 글루쿠론산 분자의 전달을 촉진한다. 본원에 개시된 화합물의 대사물질은 임의적으로 화합물을 숙주에게 투여하고 숙주로부터의 조직 샘플을 분석함으로써 확인되거나, 시험관 내에서 화합물을 간 세포와 함께 항온처리하고 생성된 화합물을 분석함으로써 확인된다.

[0464] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 위장관으로부터의 흡수 후 크게 감소된 FXR 아고니스트 활성을 가진 대사물질로 신속히 대사된다.

[0465] 부가 또는 추가 실시양태에서, 화합물은 혈장에서 신속히 대사된다.

[0466] 부가 또는 추가 실시양태에서, 화합물은 장에 의해 신속히 대사된다.

[0467] 부가 또는 추가 실시양태에서, 화합물은 간에 의해 신속히 대사된다.

[0468] **화합물의 합성**

[0469] 본원에 기재된 화합물은 본원에 기재된 방법과 함께 표준 합성 기법을 이용하거나 당분야에서 공지된 방법을 이용함으로써 합성된다.

[0470] 달리 표시되어 있지 않은 한, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법 및 약학의 통상적인 방법들이 이용된다.

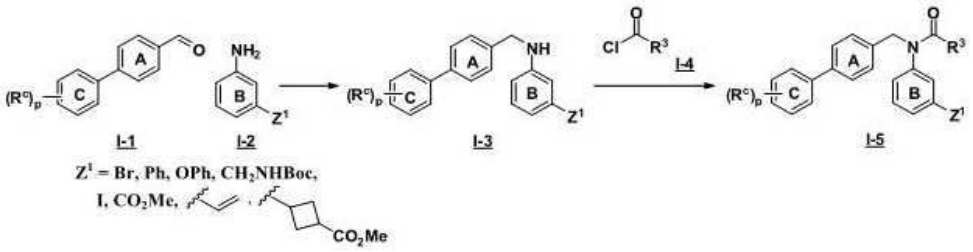
[0471] 화합물은 예를 들면, 문헌(March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc)에 기재된 유기 화학 기법과 같은 표준 유기 화학 기법을 이용함으로써 제조된다. 본원에 기재된 합성 변환을 위한 대안적 반응 조건, 예컨대, 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변경뿐만 아니라, 상이한 화학적 시약 및 다른 반응 조건이 사용될 수 있다. 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 입수될 수 있거나 용이하게 제조된다.

[0472] 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나 상기 제조를 기술하는 참고문헌을 제공하는 적합한 참고 교재 및 논문은 예를 들면, 문헌("Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York); 문헌(S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983); 문헌(H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972); 문헌(T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992); 및 문헌(J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley Interscience, New York, 1992)을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 제조에 유용한 반응물의 합성을 상세히 기술하거나 이 제조를 기술하는 참고문헌을 제공하는 추가 적합한 참조 교재 및 논문은 예를 들면, 문헌(Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3 527-29074-5); 문헌(Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5); 문헌(Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4); 문헌(March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2); 문헌(Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1); 문헌(Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9); 문헌(Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0); 문헌(Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2); 문헌("Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes); 문헌("Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes); 및 문헌("Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes)을 포함한다.

[0473] 본원에 기재된 화합물은 하기 반응식 1 내지 12에 기재된 일반적인 합성 경로에 의해 제조된다.

[0474] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 1에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0475] **반응식 1**



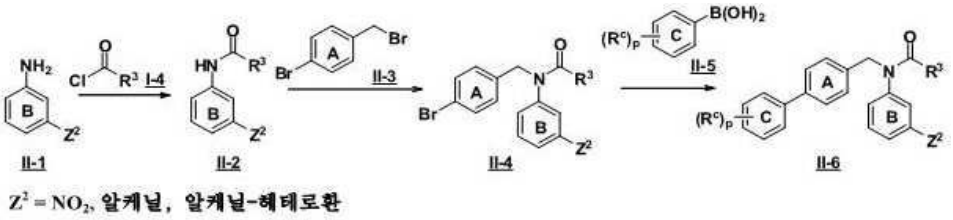
[0476]

[0477] 반응식 1에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다. 일부 실시양태에서, Z^1은 반응식 1에 나타낸 바와 같은 치환기이다. 일부 실시양태에서, Z^1은 할로, 아릴, -O-아릴, $-CH_2(NH)(R)$, CO_2R, 알케닐 또는 사이클로알킬이고; R은 알킬, 예컨대, Me 또는 Boc이다.

[0478] 반응식 1에 나타낸 바와 같이, 화합물 I-3은 알데하이드 I-1 및 아민 I-2를 환원성 아민화 조건 하에 놓이게 함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 먼저 알데하이드 I-1 및 아민 I-2를 약 5분 내지 약 1시간 동안 실온에서 산성 조건, 예컨대, DCE 중의 AcOH 하에서 처리한 후, 약 15분 내지 약 1시간 동안 적절한 온도, 예컨대, 실온에서 적합한 시간 동안 적절한 환원제, 예컨대, $NaBH(OAc)_3$을 첨가한다. 일부 실시양태에서, 아실 클로라이드 I-4를 사용한 아미노 I-3의 아실화는 화합물 I-5를 제공한다. 적합한 아실화 조건은 약 15분 내지 약 2시간 동안 적절한 시간 및 온도, 예컨대, 약 0℃에서 적합한 용매, 예컨대, DCM 중의 TEA 또는 피리딘을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 온도는 약 2시간 내지 약 10시간 동안 약 0℃ 내지 실온이다.

[0479] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 2에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0480] **반응식 2**



[0481]

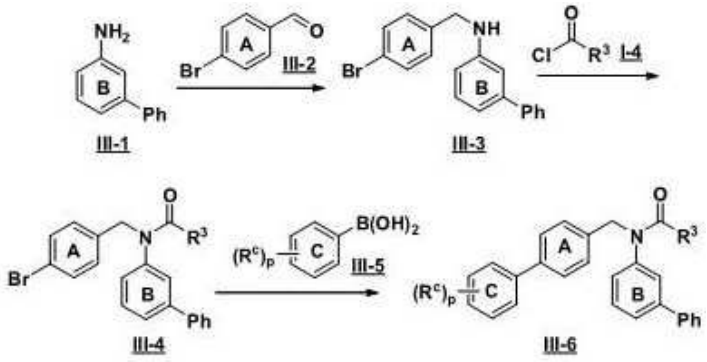
[0482] 반응식 2에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다.

[0483] 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 화합물 II-2는 일부 실시양태에서 아미노 II-1로부터 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 아실 클로라이드 I-4를 사용한 아미노 II-1의 아실화는 화합물 II-2를 제공한다. 적합한 아실화 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적합한 용매, 예컨대, DCM 또는 ACN 중의 TEA 또는 피리딘을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 온도는 약 0℃에서 약 1시간 및 이어서 실온에서 약 11시간이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 0℃ 내지 실온이다. 일부 실시양태에서, 화합물 II-4는 적합한 시간 동안 적합한 온도에서 적합한 염기 및 적합한 용매, 예컨대, ACN, THF 또는 DMF와 함께 벤질 브로마이드 II-3을 사용하여 II-2를 N-알킬화함으로써 제조된다. 적합한 염기는 Cs_2CO_3 및 NaH을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 벤질 브로마이드 II-3을 첨가하기 전에 적절한 온도에서 적절한 시간 동안, 예컨대, 약 0℃에서 약 0.5시간 동안 화합물 II-2를 적합한 염기로 전처리한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 온도는 약 3시간 내지 약 12시간 및 약 90℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 온도는 약 2.5시간 및 약 0℃ 내지 실온이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 온도는 약 24시간 및 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 화합물 II-6은 브로마이드 II-4와 보론산 II-5의 팔라듐-촉진된 가교커플링으로부터 제조된다. 일부 실시양태에서, R^C가 $-N(R^{10})_2$이고, p가 1이고, R^{10}이 메틸인 경우, II-5는 유리 아민 또는 각각의 염의 형태로

존재한다. 가교커플링에 적합한 팔라듐 촉매는 적절한 시간 동안 적합한 온도에서 적절한 염기를 가진 적합한 용매, 예컨대, DMF, 디옥산/H_2O, THF 및 EtOH/H_2O 중의 $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Na_2CO_3, Cs_2CO_3, CsF 또는 $NaHCO_3$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 75℃, 약 80℃, 약 90℃ 또는 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 5시간, 약 12시간 또는 약 24시간이다.

[0484] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 3에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0485] **반응식 3**



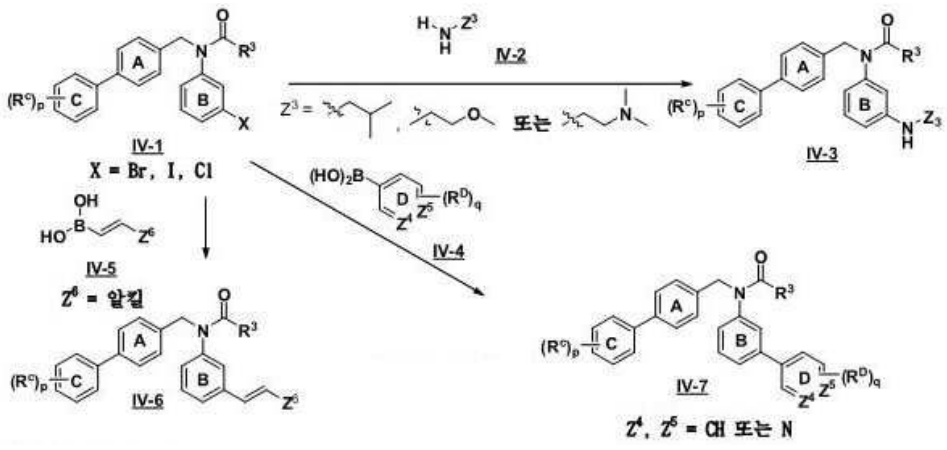
[0486]

[0487] 반응식 3에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 -F이고, p는 1이다.

[0488] 반응식 3에 나타낸 바와 같이, 화합물 III-3은 알데하이드 III-2 및 아민 III-1을 환원성 아민화 조건 하에 놓이게 함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 먼저 알데하이드 III-2 및 아민 III-1을 산성 조건, 예컨대, DCE 중의 AcOH 하에 놓이게 한 후, 적절한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대, 실온에서 약 1시간 동안 적절한 환원제, 예컨대, $NaBH(OAc)_3$을 첨가한다. 일부 실시양태에서, 아실 클로라이드 I-4를 사용한 아미노 III-3의 아실화는 화합물 III-4를 제공한다. 적합한 아실화 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안, 예컨대, 약 0℃에서 약 1시간 동안 적합한 용매, 예컨대, DCM 중의 TEA 또는 피리딘을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 화합물 III-6은 브로마이드 III-4와 보론산 III-5의 팔라듐-촉진된 가교커플링으로부터 제조된다. 가교커플링에 적합한 팔라듐 촉매는 적절한 시간 동안 적합한 온도에서 적절한 염기를 가진 적합한 용매, 예컨대, DMF 중의 $Pd(dppf)Cl_2$을 포함하나 이것으로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1시간이다.

[0489] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 4에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0490] **반응식 4**



[0491]

[0492] 반응식 4에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부

실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R^D는 -OMe이고, q는 1이다. 일부 실시양태에서, Z^6은 n-프로필이다. 일부 실시양태에서, X는 브로모이다. 일부 실시양태에서, X는 요오도이다. 일부 실시양태에서, X는 클로로이다.

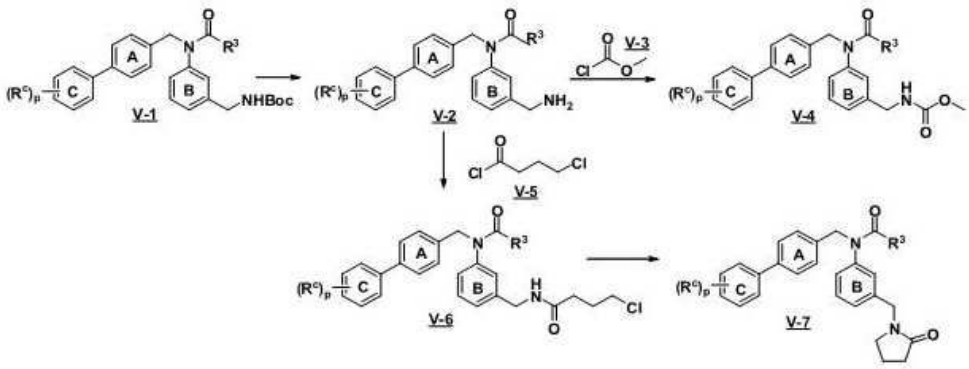
[0493] 일부 실시양태에서, 적절한 가교커플링 파트너와의 팔라듐-촉진된 가교커플링 화학반응을 통해 할라이드 **IV-1**을 더 작용화한다. 일부 실시양태에서, 할라이드 **IV-1**을 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 아민 **IV-2**와 반응시켜 **IV-3**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 아민 **IV-2** 대신에 아민 **IV-2**의 하이드로클로라이드 염을 사용한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd_2(dba)_3$이다. 가교커플링에 적합한 리간드의 예로는 SPhos, TrixiePhos 및 XantPhos가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 PhMe이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 K_3PO_4이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 3시간이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 18시간 내지 약 26시간이다.

[0494] 일부 실시양태에서, 할라이드 **IV-1**을 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 보론산 **IV-4**와 반응시켜 **IV-7**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(dppf)Cl_2$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 2시간 내지 약 22시간이다.

[0495] 일부 실시양태에서, 할라이드 **IV-1**을 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 보론산 **IV-5**와 반응시켜 **IV-6**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(dppf)Cl_2$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 K_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 5시간이다.

[0496] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 5에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0497] **반응식 5**



[0498]

[0499] 반응식 5에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다.

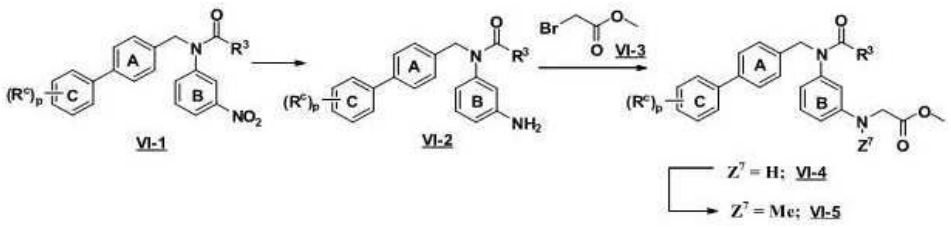
[0500] 일부 실시양태에서, **V-1**을 적절한 산성 조건 하에 놓이게 하여 **V-2**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 산성 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서, 예컨대, 약 0.5시간 동안 실온에서 적합한 용매, 예컨대, DCM 중의 TFA이다. 일부 실시양태에서, **V-2**를 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 염기 및 용매의 존재 하에서 메틸 클로로포르메이트 **V-3**과 반응시켜 **V-4**를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 TEA이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 동안 적절한 온도는 약 0.25시간 동안 약 0℃이다.

[0501] 대안적으로, 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 염기 및 용매의 존재 하에서 **V-2**를 아실 클로라이드 **V-5**와 반응시켜 **V-6**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 TEA이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 동안 적절한 온도는 약 0.25시간 동안 약 0℃이다. 일부 실시양태에서, **V-6**을 염기성 조건 하에서 더 처리하여 환형화된 **V-7**을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 NaH이

다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 동안 적절한 온도는 약 0.25시간 동안 약 0℃이다.

[0502] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 6에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0503] **반응식 6**

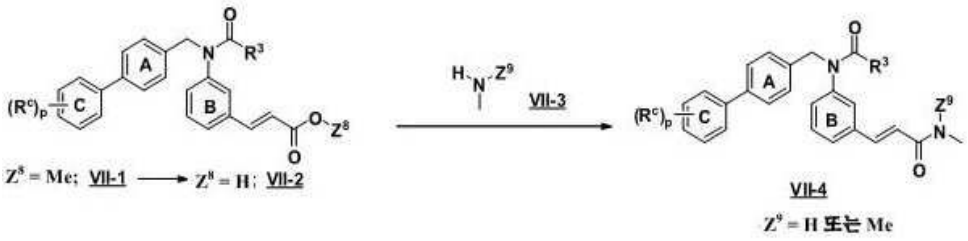
[0504] 

[0505] 반응식 6에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다.

[0506] 일부 실시양태에서, 반응식 6에 나타낸 바와 같이, VI-2는 VI-1의 환원으로부터 제조된다. 환원에 적합한 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 용매 중의 10% Pd/C와 함께 H_2(50 psi)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 MeOH이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 실온이고, 적절한 시간은 약 24시간이다. 일부 실시양태에서, 염기성 조건 하에서 VI-2를 VI-3과 더 반응시켜 VI-4를 제공한다. 적합한 염기성 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 용매 중의 $NaHCO_3$을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 75℃이고, 적절한 시간은 약 6시간이다. 일부 실시양태에서, 제1 단계를 위해 적절한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대, 실온에서 약 2시간 동안 적합한 용매, 예컨대, MeOH 중의 AcOH와 함께 CH_2O를 사용하고 제2 단계를 위해 적절한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대, 실온에서 약 16시간 동안 환원제, 예컨대, $NaBH_3CN$을 사용하는 2-단계 처리를 통해 VI-4를 더 N-알킬화하여 VI-5를 제공한다.

[0507] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 7에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0508] **반응식 7**

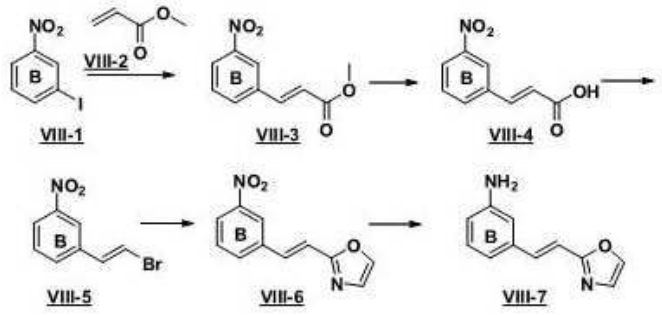
[0509] 

[0510] 반응식 7에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다.

[0511] 대안적으로, VII-1을 염기성 조건 하에 놓이게 하여 VII-2를 제공할 수 있다. 적합한 염기성 조건은 적절한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대, 실온에서 약 2시간 동안 적합한 용매 중의 NaOH(1M)의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 THF/MeOH이다. 일부 실시양태에서, VII-4는 적절한 온도에서 적합한 시간 동안 적합한 용매 중의 적합한 아민의 존재 하에서 VII-2를 아민 VII-3 및 커플링제로 처리함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, VII-3을 첨가하기 전에 적합한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대, 실온에서 1시간 동안 화합물 VII-2를 커플링제로 전처리한다. 일부 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 일부 실시양태에서, 아민 염기는 iPr_2NEt이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 아민 VII-3을 첨가한 후에 반응을 실온에서 약 0.5시간 동안 진행시킨다.

[0512] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용된 중간체는 반응식 8에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0513] **반응식 8**

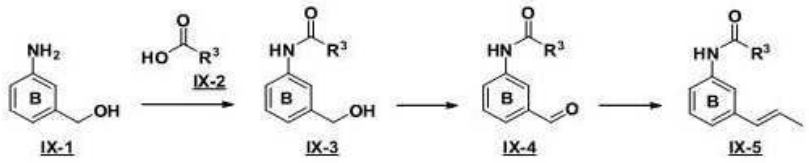


[0514]

[0515] 반응식 8에서, B 고리는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 화합물 VIII-3은 요오다이드 VIII-1과 아크릴레이트 VIII-2의 팔라듐-촉진된 헥크(Heck) 가교커플링으로부터 제조된다. 팔라듐-촉진된 가교커플링에 적합한 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 리간드 및 염기 및 용매와 함께 적절한 팔라듐 공급원, 예컨대, Pd_2dba_3을 포함한다. 일부 경우, 적합한 리간드는 P(*o*-톨릴)$_3$이다. 일부 경우, 적합한 염기는 TEA이다. 일부 경우, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 경우, 적절한 온도는 약 80℃ 또는 약 90℃이다. 일부 경우, 적절한 반응 시간은 약 5시간 내지 약 12시간이다. 일부 실시양태에서, 화합물 VIII-3을 염기성 조건 하에 놓이게 하여 산 VIII-4를 제공한다. 적합한 염기성 조건의 예로는 적합한 시간 동안 적합한 온도에서, 예컨대, 약 12시간 동안 실온에서 적합한 용매, 예컨대, THF 중의 LiOH의 사용이 있으나 이것으로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, VIII-5는 적합한 온도에서 적절한 시간 동안, 예컨대, 실온에서 약 16시간 동안 적합한 용매, 예컨대, DCM 중의 $PhI(OAc)_2$ 및 Et_4NBr로 VIII-4를 처리함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, VIII-6은 적합한 시간 동안 적합한 온도에서, 예컨대, 약 12시간 동안 약 120℃에서 적합한 염기 및 용매와 함께 $Pd(OAc)_2$, CuI 및 펜안쓰롤린의 존재 하에서 VIII-5를 옥사졸과 반응시킴으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 적합한 염기는 LiOtBu이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 약 12시간 후 더 많은 옥사졸을 반응에 첨가하고 반응을 약 120℃에서 또 다른 약 12시간 동안 진행시킨다. 일부 경우, VIII-6을 전이 금속 환원 조건 하에 놓이게 하여 아민 VIII-7을 제공한다. 전이 금속에 의해 매개되는 환원에 적합한 반응 조건은 적절한 시간 동안 적절한 온도에서 적합한 용매 혼합물 중의 Fe, NH_4Cl를 포함하나 이것으로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 EtOH 및 H_2O이다. 다른 경우, 적절한 온도는 약 90℃이고 적절한 시간은 약 12시간이다.

[0516] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용된 중간체는 반응식 9에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0517] **반응식 9**



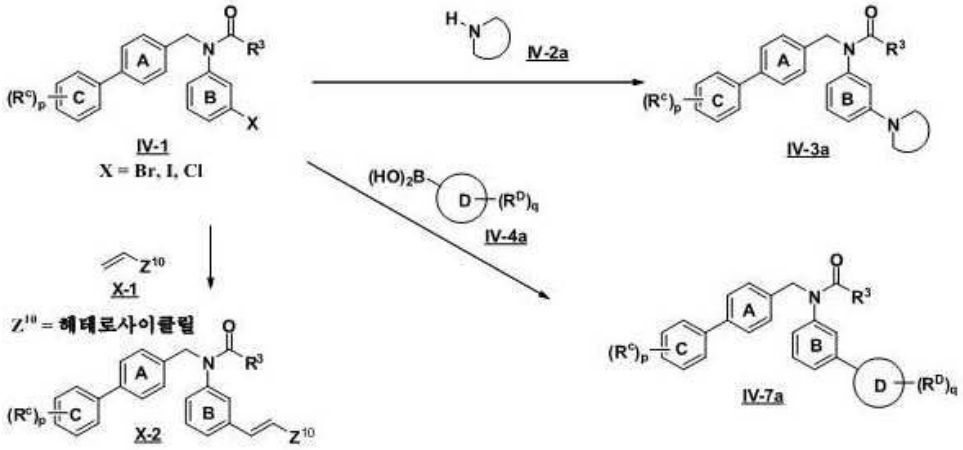
[0518]

[0519] 반응식 9에서, B 고리는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, 아미드 IX-3은 적절한 온도에서 적합한 시간 동안 적합한 용매 중의 적합한 염기의 존재 하에서 아민 IX-1을 산 IX-2 및 커플링제로 처리함으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 커플링제는 HATU이다. 일부 실시양태에서, 염기는 TEA이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도에서 적합한 시간은 실온에서 약 14시간이다. 일부 실시양태에서, IX-4는 적절한 온도에서 적합한 시간 동안 적합한 용매의 존재 하에서 IX-3을 MnO_2으로 산화시킴으로써 수득된다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DCM이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도에서 적합한 시간은 약 80℃에서 약 12시간이다. 일부 실시양태에서, IX-5는 IX-4의 1-탄소 동족체화 반응, 예컨대, 위티그(Wittig) 반응으로부터 수득된다. 일부 실시양태에서, 위티그 반응은 적합한 용매 중의 적절한 염기와 함께 $EtPPh_3^+Br^-$을 사용함으로써 수행된다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 tBuOK이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 알데하이드 IX-4를 첨가하기 전에 적절한 온도에서 적합한 시간 동안, 예컨대, 실온에

서 0.5시간 동안 $EtPPh_3^+Br^-$을 염기와 함께 미리 교반한다. 일부 실시양태에서, IX-4를 첨가한 후에 반응을 약 12시간 동안 실온에서 진행시킨다.

[0520] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 10에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0521] **반응식 10**



[0522]

[0523] 반응식 10에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, X는 브로모이다. 일부 실시양태에서, X는 요오도이다. 일부 실시양태에서, X는 클로로이다. 일부 실시양태에서, IV-2a는 치환된 또는 비치환된 아제티딘, 치환된 또는 비치환된 피롤리딘, 또는 치환된 또는 비치환된 피페리딘이다. 일부 실시양태에서, IV-4a의 D 고리는 6원 헤테로환 또는 5원 헤테로환이다. 일부 실시양태에서, Z^{10}은 6원 헤테로환 또는 5원 헤테로환이다. 일부 실시양태에서, Z^{10}은 2-피리딜 또는 4-피리딜이다.

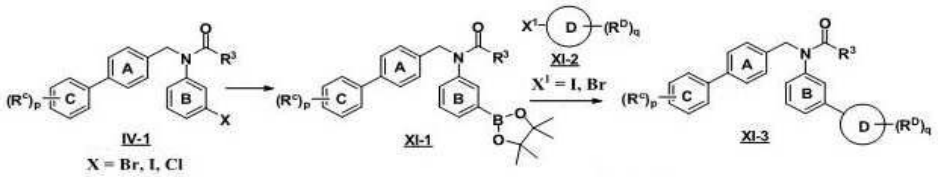
[0524] 일부 실시양태에서, 적절한 가교커플링 파트너를 사용한 팔라듐-촉진된 가교커플링 화학반응을 통해 할라이드 IV-1을 더 작용화한다. 일부 실시양태에서, 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 할라이드 IV-I을 아민 IV-2a와 반응시켜 IV-3a를 제공한다. 일부 실시양태에서, 아민 IV-2a 대신에 아민 IV-2a의 하이드로클로라이드 염을 사용한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(OAc)_2$ 또는 $Pd_2(dba)_3$이다. 가교커플링에 적합한 리간드의 예로는 SPhos, TrixiePhos 및 XantPhos가 있으나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 PhMe이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 K_3PO_4이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 100℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 3시간이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 18시간 내지 약 26시간이다.

[0525] 일부 실시양태에서, 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 할라이드 IV-I을 보론산 IV-4a와 반응시켜 IV-7a를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(dppf)Cl_2$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다.

[0526] 일부 실시양태에서, 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 할라이드 IV-I을 X-1과 반응시켜 X-2를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(OAc)_2$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 리간드는 P(*o*-톨릴)$_3$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Et_3N이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1시간이다.

[0527] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용된 중간체는 반응식 11에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0528] **반응식 11**

[0529] 

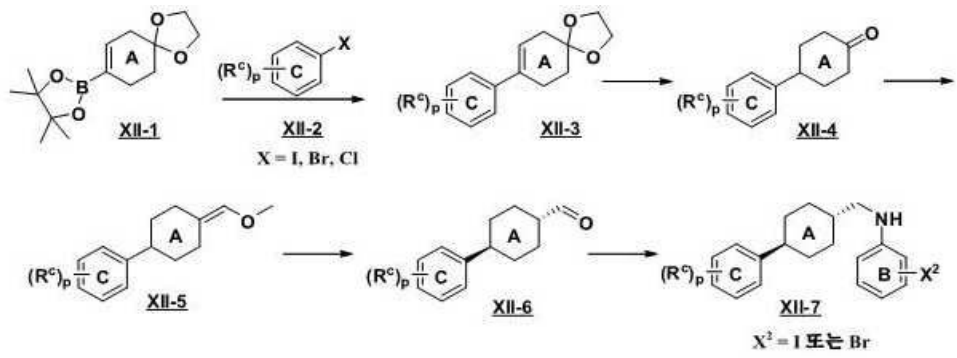
[0530] 반응식 11에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, R^3은 사이클로헥실이다. 일부 실시양태에서, R^C는 $-N(R^{10})_2$이고, p는 1이다. 일부 실시양태에서, X는 브로모이다. 일부 실시양태에서, X는 요오도이다. 일부 실시양태에서, X는 클로로이다. 일부 실시양태에서, XI-2의 D 고리는 6원 헤테로환 또는 5원 헤테로환이다. 일부 실시양태에서, X^1은 브로모 또는 요오도이다.

[0531] 일부 실시양태에서, 적절한 가교커플링 파트너를 사용한 팔라듐-촉진된 가교커플링 화학반응을 통해 할라이드 IV-1을 더 작용화한다. 일부 실시양태에서, 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 할라이드 IV-I을 $(Bpin)_2$와 반응시켜 XI-1을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(dppf)Cl_2$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 KOAc이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 하룻밤이다.

[0532] 일부 실시양태에서, 적절한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건으로 XI-1을 할라이드 XI-2와 반응시켜 XI-3을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐 촉매는 $Pd(dppf)Cl_2$이다. 일부 실시양태에서, 적합한 용매는 디옥산 또는 DMF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기는 Cs_2CO_3이다. 일부 실시양태에서, 적합한 온도는 약 80℃이다.

[0533] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 제조에 사용된 중간체는 반응식 12에 요약된 바와 같이 제조된다.

[0534] **반응식 12**

[0535] 

[0536] 반응식 12에서, 고리 A, B 및 C는 본원에 기재된 바와 같다. 일부 실시양태에서, p는 2이고, R^c는 $-OR^{10}$ 및 치환된 또는 비치환된 C_1-C_6알킬, 예컨대, 메틸로부터 각각 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^{10}은 메틸이다. 일부 실시양태에서, X는 브로모이다. 일부 실시양태에서, X는 요오도이다. 일부 실시양태에서, X는 클로로이다. 일부 실시양태에서, X^2는 브로모이다. 일부 실시양태에서, X^2는 요오도이다.

[0537] 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건 하에서 보론산 에스테르 XII-1을 할라이드 XII-2와 반응시켜 XII-3을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐-촉진된 가교커플링 반응 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 염기, 예컨대 1 M Na_2CO_3 및 적절한 용매와 함께 $Pd(dppf)Cl_2$을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 디옥산이다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간 및 적절한 온도는 약 50℃에서 약 2.5시간이다. 일부 실시양태에서, XII-3을 적합한 팔라듐-촉진된 수소첨가 조건 하에 놓이게 한 후, 적절한 산성 조건 하에서 처리하여 사이클로헥산온 XII-4를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 팔라듐-촉진된 수소첨가 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적합한 용매, 예컨대, EtOAc 중의 수소(1 atm)와 함께 10% Pd/C을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 실온에서 약 4.5시간이다. 일부 실시양태에서, 적절한 산성 조

건은 적절한 온도에서 적합한 시간 동안 물 및 톨루엔 중의 포름산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도에서 적합한 시간은 약 120℃에서 약 4시간이다. 일부 실시양태에서, XII-4를 적합한 1-탄소 동족체화 조건 하에서 반응시켜 XII-5를 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 1-탄소 동족체화 조건은 사이클로헥산온 XII-4를 첨가하기 전에 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적절한 용매와 함께 적절한 염기, 예컨대, NaHMDS를 사용하여 (메톡시메틸)트리페닐 포스포늄 클로라이드[$Ph_3P^+CH_2OCH_3Cl^-$]로 전처리하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 용매는 THF이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도에서 적절한 시간은 약 0℃에서 약 30분이다. 일부 실시양태에서, XII-4를 첨가한 후에 반응을 약 0℃에서 추가 약 30분 동안 계속 진행시킨다. 그 다음, 일부 실시양태에서, XII-5를 적합한 산성 조건 하에 놓이게 하여 시스 알데하이드 XII-6과 트랜스 알데하이드 XII-6의 혼합물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 산성 조건은 약 2시간 동안 약 120℃에서 물/톨루엔 중의 포름산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알데하이드 XII-6을 적절한 염기성 조건 하에 더 놓이게 하여 주로 트랜스 알데하이드 XII-6을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적절한 염기성 조건은 적절한 온도에서 적절한 시간 동안 적합한 용매 혼합물, 예컨대, EtOH 및 PhMe 중의 NaOH를 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도에서 적절한 시간은 실온에서 약 5.5시간이다. 일부 실시양태에서, 결정화 또는 크로마토그래피를 통한 추가 정제는 순수한 트랜스 알데하이드 XII-6을 제공한다. 일부 실시양태에서, 트랜스 알데하이드 XII-6을 적절한 아닐린 화합물과 더 반응시켜 XII-7을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건 하에서 트랜스 알데하이드 XII-6을 적절한 아닐린 화합물과 반응시킨다. 일부 실시양태에서, 적합한 반응 조건은 적합한 시간 동안 적절한 온도에서 적절한 용매, 예컨대, DCM 중의 아세트산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 약 실온이다. 일부 실시양태에서, 적합한 시간은 약 5분 내지 약 1시간이다. 그 다음, 일부 실시양태에서, 반응을 적합한 조건 하에서 더 진행시켜 XII-7을 제공한다. 일부 실시양태에서, 적합한 조건은 적합한 온도에서 적절한 시간 동안 $NaBH(OAc)_3$을 포함한다. 일부 실시양태에서, 적절한 시간은 약 1시간 내지 약 16시간이다. 일부 실시양태에서, 적절한 온도는 실온이다.

[0538] 그 다음, 일부 실시양태에서, XII-7을 적절한 조건 하에 놓이게 하여 X^2가 본원에 기재된 바와 같이 R^B인 화합물을 제공한다. 그 다음, 일부 실시양태에서, XII-7을 적절한 조건 하에 놓이게 하여 B 고리가 반응식 1 내지 11 중 어느 한 반응식, 예컨대, 반응식 1, 2, 4, 10 및 11에 나타낸 바와 같이 치환된 화합물을 제공한다. 그 후, 일부 실시양태에서, XII-7을 적절한 조건 하에 놓이게 하여 X^2가 반응식 1에 기재된 바와 같이 Z^1인 화합물을 제공한다. 그 다음, 일부 실시양태에서, XII-7을 적절한 조건 하에 놓이게 하여 X^2가 반응식 2에 기재된 바와 같이 Z^2인 화합물을 제공한다.

[0539] 일부 실시양태에서, 화합물은 실시예에 기재된 바와 같이 제조된다.

[0540] **일부 용어**

[0541] 달리 명시되어 있지 않은 한, 본원에서 사용된 하기 용어들은 하기 제공된 정의를 가진다. 용어 "포함하는" 및 다른 형태, 예컨대, "포함한다", "포함하고" 및 "포함된"의 사용은 비한정적이다. 본원에서 사용된 단락 제목은 단지 체계화 목적을 위한 것이고 기재된 보호대상을 한정하는 것으로서 해석되어서는 안 된다.

[0542] 본원에서 사용될 때, C_1-C_x는 C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x를 포함한다. 단지 예로써, "C_1-C_4"로서 표기된 기는 모이어티에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것, 즉 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기를 표시한다, 따라서, 단지 예로써, "C_1-C_4 알킬"은 알킬 기에 1개 내지 4개의 탄소 원자가 있다는 것, 즉 알킬 기가 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다는 것을 표시한다.

[0543] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 알킬 기는 분지쇄 또는 직쇄이다. 일부 실시양태에서, "알킬" 기는 1개 내지 10개의 탄소 원자를 가진다(즉, C_1-C_{10}알킬). 본 정의는 수치 범위가 표기되어 있지 않은 용어 "알킬"의 존재도 커버하지만, 수치 범위, 예컨대, "1 내지 10"은 본원에서 등장할 때마다 소정의 범위 내의 각각의 정수를 지칭한다: 예를 들면, "1개 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬 기가 최대 10개의 탄소 원자를 비롯한 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자, 6개의 탄소 원자 등으로 구성된다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 알킬은 C_1-C_6알킬이다. 한 양태에서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸 또는 t-부틸이다. 전형적인 알킬 기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 삼차 부틸, 펜틸, 네오펜틸 또는 헥실을 포함하나 결코 이들로 한정되지 않는

다.

[0544] "알킬렌" 기는 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기 언급된 1가 알킬 기들 중 임의의 1가 알킬 기는 알킬로부터의 제2 수소 원자의 제거에 의해 알킬렌일 수 있다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_6알킬렌이다. 다른 실시양태에서, 알킬렌은 C_1-C_4알킬렌이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌은 1개 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_4 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_3 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개 또는 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1-C_2 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 1개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_1 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 2개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_2 알킬렌). 다른 실시양태에서, 알킬렌은 2개 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다(예를 들면, C_2-C_4 알킬렌). 전형적인 알킬렌 기는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함하나 이들로 한정되지 않는다.

[0545] "중수소알킬"은 알킬의 1개 이상의 수소 원자가 중수소로 대체되어 있는 알킬 기를 지칭한다.

[0546] 용어 "알케닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐 기는 식 $-C(R)=CR_2$를 갖고, 이때 R은 동일할 수 있거나 상이할 수 있는, 알케닐 기의 남은 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알케닐은 에테닐(즉, 비닐) 프로페닐(즉, 알릴), 부테닐, 펜테닐, 펜타디에닐 등으로부터 선택된다. 알케닐 기의 비한정적 예로는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$ 및 $-CH_2CH=CH_2$가 있다.

[0547] 용어 "알키닐"은 적어도 1개의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬 기의 한 유형을 지칭한다. 한 실시양태에서, 알케닐 기는 식 $-C\equiv C-R$을 갖고, 이때 R은 알키닐 기의 남은 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, R은 H 또는 알킬이다. 일부 실시양태에서, 알키닐은 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등으로부터 선택된다. 알키닐 기의 비한정적 예로는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$ 및 $-CH_2C\equiv CH$가 있다.

[0548] "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 지칭하고, 이때 알킬은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0549] 용어 "알킬아민"은 $-N(\text{알킬})_xH_y$ 기를 지칭하고, 이때 x는 0이고 y는 2이거나, x는 1이고 y는 1이거나, x는 2이고 y는 0이다.

[0550] 용어 "방향족"은 $4n+2\pi$ 전자를 함유하는 비편재화된 π-전자 시스템을 가진 평면 고리를 지칭하고, 이때 n은 정수이다. 용어 "방향족"은 탄소환형 아릴("아릴", 예를 들면, 페닐) 및 헤테로환형 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(예를 들면, 피리딘) 둘 다를 포함한다. 상기 용어는 단환형 또는 융합된-고리 다환형(즉, 인접 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0551] 용어 "탄소환형" 또는 "탄소환"은 고리의 골격을 형성하는 원자들이 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 따라서, 상기 용어는 고리 골격이 탄소와 상이한 적어도 1개의 원자를 함유하는 "헤테로환형" 고리 또는 "헤테로환"으로부터 탄소환형을 구별한다. 일부 실시양태에서, 이환형 탄소환의 2개의 고리들 중 적어도 하나가 방향족이다. 일부 실시양태에서, 이환형 탄소환의 고리 둘 다가 방향족이다. 탄소환은 사이클로알킬 및 아릴을 포함한다.

[0552] 본원에서 사용될 때, 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 원자들 각각이 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 한 양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시양태에서, 아릴은 C_6-C_{10}아릴이다. 아릴 기는 구조에 따라 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌 기)이다.

[0553] 용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 원자들 각각(즉, 골격 원자)이 탄소 원자인 단환형 또는 다환형 지방족 비방향족 라디칼을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 스피로환형 또는 가교된 화합물이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 임의적으로 방향족 고리와 융합되고, 부착점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소이다. 사이클로알킬 기는 3개 내지 10개의 고리 원자를 가진 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 노르보르닐 및 비사이클로[1.1.1]펜틸로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 C_3-C_6사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 단환형 사이클로알킬이다. 단환

형 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 다환형 사이클로알킬은 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐(즉, 비사이클로[2.2.1]헵타닐), 노르보르네닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다.

[0554] 용어 "할로", 또는 대안적으로 "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시양태에서, 할로는 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

[0555] 용어 "할로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 할로겐 원자로 대체되어 있는 알킬을 지칭한다. 한 양태에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6플루오로알킬이다.

[0556] 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체되어 있는 알킬을 지칭한다. 한 양태에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6플루오로알킬이다. 일부 실시양태에서, 플루오로알킬은 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등으로부터 선택된다.

[0557] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 1개 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면, 산소, 질소(예를 들면, -NH-, -N(알킬)-), 황 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 알킬 기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지에 부착된다. 한 양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6헤테로알킬이다.

[0558] 용어 "헤테로환" 또는 "헤테로환형"은 고리(들) 내에 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로서도 공지되어 있음) 및 헤테로사이클로알킬 고리(헤테로지환족 기로서도 공지되어 있음)를 지칭하고, 이때 상기 고리(들) 내의 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 선택되고, 각각의 헤테로환형 기는 그의 고리 시스템 내에 3개 내지 10개의 원자를 갖되, 어떠한 고리도 2개의 인접 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 헤테로환은 단환형, 이환형, 다환형, 스피로환형 또는 가교된 화합물이다. 비방향족 헤테로환형 기(헤테로사이클로알킬로서도 공지되어 있음)는 그의 고리 시스템 내에 3개 내지 10개의 원자를 가진 고리를 포함하고, 방향족 헤테로환형 기는 그의 고리 시스템 내에 5개 내지 10개의 원자를 가진 고리를 포함한다. 헤테로환형 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로환형 기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리딘오닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로환형 기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다. 상기 기들은 가능한 경우 C-부착(또는 C-결합)되거나 *N*-부착된다. 예를 들면, 피롤로부터 유도된 기는 피롤-1-일(*N*-부착됨) 또는 피롤-3-일(C-부착됨) 둘 다를 포함한다. 추가로, 이미다졸로부터 유도된 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(둘 다 *N*-부착됨), 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착됨)을 포함한다. 헤테로환형 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 비방향족 헤테로환은 임의적으로 1개 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 치환된다(예컨대, 피롤리딘-2-온). 일부 실시양태에서, 이환형 헤테로환의 2개의 고리들 중 적어도 하나가 방향족이다. 일부 실시양태에서, 이환형 헤테로환의 고리 둘 다가 방향족이다.

[0559] 용어 "헤테로아릴" 또는 대안적으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴 기를 지칭한다. 헤테로아릴 기의 예시적 예로는 단환형 헤테로아릴 및 이환형 헤테로아릴이 있다. 단환형 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 푸라자닐을 포함한다. 이환형 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 푸린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프

티리딘 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0개 내지 4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1개 내지 4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 0개 내지 4개의 N 원자, 0개 또는 1개의 O 원자 및 0개 또는 1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 고리 내에 1개 내지 4개의 N 원자, 0개 또는 1개의 O 원자 및 0개 또는 1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 단환형 헤테로아릴은 C_1-C_5헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 단환형 헤테로아릴은 5원 또는 6원 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, 이환형 헤테로아릴은 C_6-C_9헤테로아릴이다.

[0560] "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로지환족" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 적어도 1개의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥사졸리딘오닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딘-2-오닐, 피롤리딘-2,5-디티오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피롤리딘오닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-오닐 또는 티아졸리딘-2-오닐이다. 용어 헤테로지환족은 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하나 이들로 한정되지 않는 모든 고리 형태의 탄수화물들도 포함한다. 한 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이다. 또 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C_4-C_{10}헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 0개 내지 2개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리 내에 0개 내지 2개의 N 원자, 0개 내지 2개의 O 원자 및 0개 또는 1개의 S 원자를 함유한다.

[0561] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 결합에 의해 연결된 원자들이 보다 큰 하위구조의 부분인 것으로 간주될 때 2개의 원자들 또는 2개의 모이어티들 사이의 화학적 결합을 지칭한다. 한 양태에서, 본원에 기재된 기가 결합일 때, 언급된 기는 부재함으로써, 남은 확인된 기들 사이에 결합이 형성되게 한다.

[0562] 용어 "모이어티"는 분자의 특정 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자 내에 묻혀있거나 분자에 부착된 화학적 물질로서 인식된다.

[0563] 용어 "임의적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, -NH(알킬), $-N(\text{알킬})_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$알킬, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(알킬), $-C(=O)N(\text{알킬})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2$NH(알킬), $-S(=O)_2N(\text{알킬})_2$, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰 및 아릴설폰으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 기(들)로 임의적으로 치환된다는 것을 의미한다. 일부 다른 실시양태에서, 임의적 치환기는 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)N(C_1$-C_4알킬$)_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(C_1$-C_4알킬), $-S(=O)_2N(C_1$-C_4알킬$)_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알콕시, $-SC_1$-C_4알킬, $-S(=O)C_1$-C_4알킬 및 $-S(=O)_2C_1$-C_4알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 임의적 치환기는 D, 할로겐, -CN, $-NH_2$, -OH, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 치환된 기는 상기 기들 중 1개 또는 2개의 기로 치환된다. 일부 실시양태에서, 지방족 탄소 원자(비환형 또는 환형) 상의 임의적 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.

[0564] 본원에서 사용될 때, 제제, 조성물 또는 성분과 관련하여 용어 "허용가능한"은 치료받는 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 유해한 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

[0565] 본원에서 사용될 때, 용어 "조절한다"는 단지 예로써, 표적의 활성을 향상시키거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 한정하거나 표적의 활성을 연장시키는 것을 포함하는, 표적의 활성을 변경하도록 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 것을 의미한다.

[0566] 본원에서 사용될 때, 용어 "조절제"는 직접적으로 또는 간접적으로 표적과 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 아고니스트, 부분적 아고니스트, 역 아고니스트, 길항제, 분해제 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 조절제는 아고니스트이다.

[0567] 본원에서 사용될 때, 용어 "투여한다", "투여하는", "투여" 등은 화합물 또는 조성물이 원하는 생물학적 작용 부위로 전달될 수 있게 하는 데 이용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경

구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함함), 국소 및 직장 투여를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 당분야에서 숙련된 자는 본원에 기재된 화합물 및 방법과 함께 이용될 수 있는 투여 기법을 알고 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 경구 투여된다.

[0568] 본원에서 사용될 때, 용어 "공-투여" 등은 선택된 치료제를 단일 환자에게 투여하는 것을 포괄하기 위한 것이고, 상기 치료제가 동일한 또는 상이한 투여 경로에 의해, 또는 동일한 또는 상이한 시간에 투여되는 치료법을 포함하기 위한 것이다.

[0569] 본원에서 사용될 때, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시킬, 투여되는 약제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들면, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 요구된, 본원에 개시된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 사례에서 적절한 "유효"량은 용량 상승 연구와 같은 기법의 이용을 통해 임의적으로 결정된다.

[0570] 본원에서 사용될 때, 용어 "향상시킨다" 또는 "향상시키는"은 효능 또는 지속 면에서 원하는 효과를 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상시키는"은 효능 또는 지속 면에서 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용될 때, "향상 유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 향상시키기에 적절한 양을 지칭한다.

[0571] 본원에서 사용될 때, 용어 "약학 조합"은 1종 초과의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 비롯된 생성물을 의미하고 활성 성분의 고정된 조합 및 비고정된 조합 둘 다를 포함한다. 용어 "고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 보조약제 둘 다가 단일 물질 또는 용량의 형태로 환자에게 동시에 투여된다는 것을 의미한다. 용어 "비고정된 조합"은 활성 성분, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 보조약제가 특정 개재 시간 한계 없이 동시에, 함께 또는 순차적으로 별개의 물질로서 환자에게 투여된다는 것을 의미하고, 이때 이러한 투여는 환자의 체내에서 유효 수준의 두 화합물들을 제공한다. 후자는 칵테일 요법, 예를 들면, 3종 이상의 활성 성분들의 투여에도 적용된다.

[0572] 용어 "키트" 및 "제품"은 동의어로서 사용된다.

[0573] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유동물을 포괄한다. 포유동물의 예로는 포유동물 부류의 임의의 구성원을 포함하나 이들로 한정되지 않는다: 인간, 비인간 영장류, 예컨대, 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 종; 농장 동물, 예컨대, 소, 말, 양, 염소, 돼지; 가축 동물, 예컨대, 토끼, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대, 래트, 마우스 및 기니 피그를 포함하는 실험실 동물 등. 한 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0574] 본원에서 사용될 때, 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 완화시키거나, 약화시키거나 호전시키는 것, 추가 증상을 예방하는 것, 질환 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발생을 정지시키는 것, 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴행을 야기하는 것, 질환 또는 병태에 의해 야기된 병태를 경감시키는 것, 또는 질환 또는 병태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중단시키는 것을 포함한다.

[0575] **약학 조성물**

[0576] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물로 제제화된다. 약학 조성물은 활성 화합물이 약학적으로 사용되는 제제로 가공되는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 불활성 성분을 사용함으로써 통상적인 방식에 의해 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의해 좌우된다. 본원에 기재된 약학 조성물의 요약은 예를 들면, 이러한 개시에 대해 본원에 참고로 도입되는 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)); 문헌(Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975); 문헌(Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980); 및 문헌(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999))에서 발견된다.

[0577] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학 조성물 형태로 단독으로 또는 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제와 함께 투여된다. 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 투여는 화합물이 작용 부위로 전달될 수 있게 하는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 가장 적합한 경로는 예를 들면, 수용자의 병태 및 장애에 의해 좌우될 수 있지만, 이들 방법들은 장 경로(경구, 위 또는 십이지장 공급 관, 직장 좌제 및 직장 관장을 포함

함), 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 수질내, 근육내, 골내, 복강내, 척추강내, 혈관내, 정맥내, 유리체내, 경막외 및 피하를 포함하는 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(표피, 피부, 관장, 눈 점적, 귀 점적, 코내, 질을 포함함) 투여를 통한 전달을 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 단지 예로써, 본원에 기재된 화합물은 예를 들면, 수술 동안 국소 주입, 국소 도포, 에컨대, 크림 또는 연고, 주사, 카테터, 또는 이식물에 의해 치료가 필요한 영역에 국소 투여될 수 있다. 투여는 병든 조직 또는 장기의 부위에서 직접적인 주사에 의해 달성될 수도 있다.

[0578] 일부 실시양태에서, 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 소정의 양의 활성 성분을 각각 함유하는 별개의 유닛, 예컨대, 캡슐, 카세제 또는 정제; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 또는 수중유 액체 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성 성분은 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 제공된다.

[0579] 경구 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 만들어진 푸쉬-피트(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질 밀봉된 캡슐도 포함한다. 정제는 임의적으로 하나 이상의 보조 성분을 사용하여 압축하거나 성형함으로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는 임의적으로 결합제, 불활성 희석제, 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합된, 자유 유동 형태, 예컨대, 분말 또는 과립 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축함으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액체 희석제에 의해 보습된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시양태에서, 정제는 코팅되거나 선이 그어지고, 내부의 활성 성분의 느린 또는 조절된 방출을 제공하도록 제제화된다. 경구 투여를 위한 모든 제제들은 이러한 투여에 적합한 용량으로 존재해야 한다. 푸쉬-피트 캡슐은 충전제, 예컨대, 락토스, 결합제, 예컨대, 전분, 및/또는 윤활제, 예컨대, 탈크 또는 스테아르산마그네슘, 및 임의적으로 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대, 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해될 수 있거나 현탁될 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화제가 첨가된다. 적합한 코팅물을 당의정에게 제공한다. 이 목적을 위해, 임의적으로 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티탄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 용량의 상이한 조합을 확인하거나 특징규명하기 위해 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅물에 첨가될 수 있다.

[0580] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여되도록 제제화된다. 주사용 제제는 보존제가 첨가된 유닛 제형, 예를 들면, 앰플 또는 다회 용량 용기 내에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 제제화 물질, 예컨대, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 조성물은 유닛 용량 또는 다회 용량 용기, 예를 들면, 밀봉된 앰플 및 바이알 내에 제공될 수 있고, 사용 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들면, 식염수 또는 멸균 발열원 무함유 물의 첨가만을 요구하는 분말 형태 또는 냉동건조된(동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 앞서 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 즉석 주사 용액 및 현탁액이 제조될 수 있다.

[0581] 비경구 투여를 위한 약학 조성물은 항산화제, 완충제, 정균제, 및 제제가 의도된 수용자의 혈액과 등장성을 갖게 만드는 용질을 함유할 수 있는, 활성 화합물의 수성 멸균 주사 용액 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 멸균 현탁액 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예컨대, 참깨유 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대, 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포좀을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점성을 증가시키는 물질, 예컨대, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의적으로, 현탁액은 적합한 안정화제, 또는 고농축된 용액의 제조를 가능하게 하도록 화합물의 가용성을 증가시키는 물질도 함유할 수 있다.

[0582] 약학 조성물은 데포 제제(조제물)로서 제제화될 수도 있다. 이러한 장기간 작용 제제는 (예를 들면, 피하 또는 근육내) 이식 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물은 적합한 중합체성 또는 소수성 물질(예를 들면, 허용가능한 오일 중의 에멀전으로서) 또는 이온 교환 수지에 의해 제제화될 수 있거나, 잘 용해되지 않는 유도체, 예를 들면, 잘 용해되지 않는 염으로서 제제화될 수 있다.

[0583] 협측 또는 설하 투여를 위해, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지, 향정 또는 겔의 형태를 취할 수 있다. 이러한 조성물은 풍미 기제, 예컨대, 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸쓰 중에 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0584] 약학 조성물은 예를 들면, 통상적인 좌제 기제, 예컨대, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 다른 글리세라이드를 함유하는 직장 조성물, 예컨대, 좌제 또는 체류 관장제로 제제화될 수도 있다.

[0585] 약학 조성물은 국소, 즉 비전신 투여에 의해 투여될 수 있다. 이것은 화합물이 혈류로 유의하게 들어가지 않도록 본 발명의 화합물을 외부에서 표피 또는 구강에 도포하는 것, 및 이러한 화합물을 귀, 눈 및 코 내로 주입하는 것을 포함한다. 대조적으로, 전신 투여는 경구, 정맥내, 복강내 및 근육내 투여를 지칭한다.

[0586] 국소 투여에 적합한 약학 조성물은 피부를 통해 염증 부위에 침투하기에 적합한 액체 또는 반액체 제제, 예컨대, 겔, 도찰제, 로션, 크림, 연고 또는 페이스트, 및 눈, 귀 또는 코에의 투여에 적합한 점적제를 포함한다. 국소 투여의 경우, 활성 성분은 제제의 0.001% 내지 10% w/w, 예를 들면, 1 중량% 내지 2 중량%를 차지할 수 있다.

[0587] 흡입에 의한 투여를 위한 약학 조성물은 취입기, 분사기 가압된 팩, 또는 에어로졸 스프레이를 전달하는 다른 편리한 수단으로부터 편리하게 전달된다. 가압된 팩은 적합한 추진제, 예컨대, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 포함할 수 있다. 가압된 에어로졸의 경우, 용량 유닛은 정량을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 대안적으로, 흡입 또는 취입에 의한 투여의 경우, 약학 제제는 건조 분말 조성물, 예를 들면, 화합물과 적합한 분말 기제, 예컨대, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물의 형태를 취할 수 있다. 분말 조성물은 분말이 흡입기 또는 취입기의 도움으로 투여될 수 있는 유닛 제형, 예를 들면, 캡슐, 카트리지, 젤라틴 또는 블리스터 팩 내에 제공될 수 있다.

[0588] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 앞서 구체적으로 언급된 성분들 이외에 해당 제제의 유형을 유념할 때 당분야에서 통상적인 다른 물질을 포함할 수 있다는 것, 예를 들면, 경구 투여에 적합한 화합물 및 조성물은 풍미제를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0589] **투약 방법 및 치료법**

[0590] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 FXR 아고니스트의 투여로부터 이익을 얻을 포유동물에서 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 이러한 치료가 필요한 포유동물에서 본원에 기재된 질환들 또는 병태들 중 임의의 질환 또는 병태를 치료하는 방법은 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 활성 대사물질, 프로드러그 또는 약학적으로 허용가능한 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 치료 유효량으로 상기 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0591] 추가 치료제와 함께 FXR 아고니스트를 투여하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태, 알코올성 또는 비알코올성 간 질환, 염증 관련 장 병태, 또는 세포 증식성 장애의 치료를 위한 치료제를 포함한다.

[0592] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 일부 치료적 적용에서, 조성물은 질환 또는 병태의 증상들 중 적어도 하나의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로, 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 투여된다. 이 용도에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 의해 좌우된다. 치료 유효량은 용량 상승 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하나 이들로 한정되지 않는 방법에 의해 임의적으로 결정된다.

[0593] 예방적 적용에서, 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 민감하거나 이러한 질환, 장애 또는 병태의 위험에 있는 환자에게 투여된다. 이러한 양은 "예방 유효량 또는 유효 용량"인 것으로 정의된다. 이 용도에서, 정확한 양은 마찬가지로 환자의 건강 상태, 체중 등에 의해 좌우된다. 환자에서 사용될 때, 이 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 경과, 선행 요법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 의해 좌우될 것이다. 한 양태에서, 예방적 치료는 질환 또는 병태의 증상의 재발을 예방하기 위해 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물을, 치료되는 질환의 적어도 한 증상을 이미 경험하였고 현재 차도를 보이는 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0594] 환자의 상태가 개선되지 않는 일부 실시양태에서, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 호전시키거나 다른 방식으로 제어하거나 한정하기 위해 의사의 재량에 따라 만성적으로, 즉 환자의 수명 전체를 포함하는 연장된 기간 동안 화합물이 투여된다.

[0595] 환자의 상태가 개선되는 일부 실시양태에서, 투여되는 약물의 용량은 일정 시간(즉, "휴약기") 동안 일시적으로 감소되거나 일시적으로 중단된다. 특정 실시양태에서, 휴약기의 길이는 단지 예로써 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일 또는 28일 초과의 기간을 포함하는 2일 내지 1년이다. 단지 예로써, 휴약기

동안 용량 감소는 단지 예로써 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% 및 100%를 포함하는 10% 내지 100%이다.

[0596] 일단 환자의 상태가 개선되면, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 그 후, 특정 실시양태에서, 투여 용량 또는 빈도, 또는 이들 둘 다는 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준까지 증상의 함수로서 감소된다. 그러나, 일부 실시양태에서, 환자는 임의의 증상 재발 시 장기적으로 간헐적 치료를 요구한다.

[0597] 이러한 양에 상응하는 소정의 물질의 양은 구체적인 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 대상체 또는 숙주의 고유성(예를 들면, 체중, 성별)과 같은 요인에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고 예를 들면, 투여되는 구체적인 물질, 투여 경로, 치료되는 병태 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는, 사례 주변의 구체적인 환경에 따라 결정된다.

[0598] 그러나, 일반적으로, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 전형적으로 하루에 0.01 mg 내지 5000 mg의 범위 내에 있다. 한 양태에서, 성인 치료를 위해 사용되는 용량은 하루에 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 한 실시양태에서, 원하는 용량은 단회 용량, 또는 동시에 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할된 용량, 예를 들면, 하루에 2회, 3회 또는 4회 이상의 하위용량으로서 편리하게 제공된다.

[0599] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 적절한 1일 용량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 1일 용량 또는 제형 중의 활성 물질의 양은 개별 치료법에 대한 다수의 변수들을 기초로 본원에 표시된 범위보다 더 낮거나 높다. 다양한 실시양태에서, 매일 용량 및 유닛 용량은 사용된 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 병태, 투여 방식, 개별 대상체의 요구, 치료되는 질환 또는 병태의 중증도, 및 의사의 판단을 포함하나 이들로 한정되지 않는 다수의 변수들에 따라 변경된다.

[0600] 이러한 치료법의 독성 및 치료 효능은 LD_{50} 및 ED_{50}의 측정을 포함하나 이들로 한정되지 않는, 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학 절차에 의해 측정된다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이고 LD_{50}과 ED_{50} 사이의 비로서 표현된다. 일부 실시양태에서, 세포 배양 어세이 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간을 포함하는 포유동물에서 사용하기 위한 치료 유효 1일 용량 범위 및/또는 치료 유효 유닛 용량 양을 제제화하는 데에 사용된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 1일 용량 양은 최소 독성으로 ED_{50}을 포함하는 순환 농도의 범위 내에 있다. 일부 실시양태에서, 1일 용량 범위 및/또는 유닛 용량 양은 사용된 제형 및 이용된 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라진다.

[0601] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에는 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 (a) 포유동물에게 전신 투여되고/되거나; (b) 포유동물에게 경구 투여되고/되거나; (c) 포유동물에게 정맥내로 투여되고/되거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여되고/되거나; (e) 포유동물에게 국소 투여되고/되거나; (f) 포유동물에게 비전신 또는 국소 투여되는 추가 실시양태도 있다.

[0602] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에는 (i) 화합물이 하루에 1회 투여되거나; (ii) 화합물이 하루 전체에 걸쳐 포유동물에게 다회 투여되는 추가 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 단회 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다.

[0603] 상기 언급된 양태들 중 임의의 양태에는 (i) 화합물이 단회 용량으로서 연속적으로 또는 간헐적으로 투여되거나; (ii) 다회 투여 사이의 시간이 6시간이거나; (iii) 화합물이 8시간마다 포유동물에게 투여되거나; (iv) 화합물이 12시간마다 포유동물에게 투여되거나; (v) 화합물이 24시간마다 포유동물에게 투여되는 추가 실시양태를 포함하는, 유효량의 화합물의 다회 투여를 포함하는 추가 실시양태가 있다. 추가 또는 대안적 실시양태에서, 방법은 화합물의 투여가 일시적으로 중단되거나 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되는 휴약기를 포함하고; 휴약기의 말기에서 화합물의 투약은 재개된다. 한 실시양태에서, 휴약기의 길이는 2일 내지 1년이다.

[0604] 일부 경우, 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여하는 것이 적절하다.

[0605] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물들 중 한 화합물의 치료 효능은 보조제의 투여에 의해 향상된다(즉, 보조제는 그 자체가 최소 치료 이익을 갖지만, 또 다른 치료제와 조합될 때 환자에 대한 전체 치료 이익은 향상된다). 또는, 일부 실시양태에서, 환자에 의해 경험된 이익은 본원에 기재된 화합물들 중 한 화합물을, 마찬가지로 치료 이익을 가진 또 다른 물질(치료법도 포함함)과 함께 투여함으로써 증가된다.

[0606] 한 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 제2 치료제와 공-투여되고, 이때 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 제2 치료제는 치료되는 질환, 장애 또는 병태의 상이한 양태를 조절함으로써, 치료제 단독의 투여보다 더 큰 전체 이익을 제공한다.

[0607] 임의의 경우, 치료되는 질환, 장애 또는 병태와 관계없이 환자에 의해 경험된 전체 이익은 2종의 치료제들의 이익을 가산한 것일 수 있거나, 환자는 상승작용적 이익을 경험할 수 있다.

[0608] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물이 하나 이상의 추가 물질, 예컨대, 추가 치료 유효 약물, 보조제 등과 함께 투여될 때, 본원에 개시된 화합물의 상이한 치료 유효 용량은 약학 조성물의 제제화 및/또는 치료법에서 사용될 것이다. 조합 치료법에서 사용하기 위한 약물 및 다른 물질의 치료 유효 용량은 활성 물질 그 자체에 대해 전술된 수단과 유사한 수단에 의해 임의적으로 결정된다. 나아가, 본원에 기재된 예방/치료 방법은 독성 부작용을 최소화하기 위해 기계적으로 규칙적인 투약의 이용, 즉 보다 빈번한 보다 낮은 용량의 제공을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 조합 치료법은 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여가 본원에 기재된 제2 물질을 사용한 치료 전, 동안 또는 후에 시작되고 제2 물질을 사용한 치료 동안 또는 제2 물질을 사용한 치료의 종결 후 임의의 시간까지 계속되는 치료법을 포괄한다. 상기 조합 치료법은 조합에서 사용되는 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 제2 물질이 동시에 또는 상이한 시간 및/또는 치료 기간 동안 감소하거나 증가하는 간격으로 투여되는 치료도 포함한다. 조합 치료는 환자의 임상적 관리를 보조하기 위해 다양한 시간에서 시작하고 중단하는 주기적 치료도 포함한다.

[0609] 경감시킬 병태(들)를 치료하거나, 예방하거나 호전시키기 위한 용법은 다양한 요인들(예를 들면, 대상체가 앓고 있는 질환, 장애 또는 병태; 대상체의 연령, 체중, 성별, 식습관 및 의학적 상태)에 따라 변형된다는 것이 이해된다. 따라서, 일부 경우, 실제로 사용되는 용법은 달라지고, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 용법으로부터 벗어난다.

[0610] 본원에 기재된 조합 요법의 경우, 공-투여되는 화합물의 용량은 사용되는 보조약물의 유형, 사용되는 구체적인 약물, 치료되는 질환 또는 병태 등에 따라 달라진다. 추가 실시양태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 공-투여될 때, 본원에서 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0611] 조합 요법에서, 다수의 치료제들(이들 중 하나는 본원에 기재된 화합물들 중 하나임)은 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 투여가 동시적인 경우, 다수의 치료제들은 단지 예로써 단일 형태, 단일화된 형태 또는 다수의 형태로 (예를 들면, 단일 환제로서 또는 2개의 별도의 환제로서) 제공된다.

[0612] 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라 조합 요법도 질환 또는 병태의 발생 전, 동안 또는 후에 투여되고, 화합물을 함유하는 조성물을 투여하는 시기는 달라진다. 따라서, 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 예방제로서 사용되고 질환 또는 병태의 발생을 예방하기 위해 병태 또는 질환을 발생시킬 경향을 가진 대상체에게 연속 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 발병 동안 또는 발병 후 가능한 빨리 대상체에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 질환 또는 병태의 발병이 검출되거나 의심된 후 실행가능한 대로 최대한 빨리 질환의 치료에 필요한 시간 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 치료를 위해 요구된 시간은 달라지고, 치료 시간은 각각의 대상체의 구체적인 요구에 맞도록 조절된다. 예를 들면, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이 화합물을 함유하는 제제는 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.

[0613] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해 추가 치료제와 함께 투여된다.

[0614] 일부 경우, 추가 치료제는 스타틴(statin), 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, GLP 아고니스트, DPP-4 억제제(예컨대, 시타글립틴(sitagliptin), 빌다글립틴(vildagliptin), 삭사글립틴(saxagliptin), 리나글립틴(linagliptin), 아나글프틴(anaglptin), 테넬리글립틴(teneligliptin), 알로글립틴(alogliptin), 게미글프틴(gemiglptin) 또는 두토글피틴(dutoglpitin)), 카테콜아민(catecholamine)(예컨대, 에피네프린(epinephrine), 노르에피네프린(norepinephrine) 또는 도파민(dopamine)), 퍼록시좀 증식제에 의해 활성화되는 수용체(PPAR)-감마 아고니스트(예를 들면, 티아졸리딘디온(TZD)[예컨대, 피오글리타존(pioglitazone), 로시글리타존(rosiglitazone), 리보글리타존(rivoglitazone) 또는 트로글리타존(troglitazone)], 알레글리타자르(aleglitazar), 파르글리타자르(farglitazar), 무라글리타자르(muraglitazar) 또는 테사글리타자르(tesaglitazar)) 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우, 스타틴은 HMG-CoA 리덕타제 억제제이다. 다른 경우, 추가 치료제는 어유, 피브레이트, 비타민, 예컨대, 니아신, 레티노산(예를 들면, 9 시스-

레티노산), 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드 또는 이의 유사체, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 경우, 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드 또는 이의 유사체는 FXR에 대한 표적인 p450s을 포함하는, 많은 효소 반응들에 대한 기질인 NAD^+ 생성을 촉진한다(예를 들면, 문헌(Yang et al., J. Med. Chem. 50:6458-61, 2007) 참조).

[0615] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해 추가 치료제, 예컨대, 스타틴, 인슐린 감작 약물, 인슐린 분비촉진제, 알파-글루코시다제 억제제, GLP 아고니스트, DPP-4 억제제(예컨대, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글프틴, 테넬리글립틴, 알로글립틴, 게미글프틴 또는 두토글피틴), 카테콜아민(예컨대, 에피네프린, 노르에피네프린 또는 도파민), 퍼록시좀 증식제에 의해 활성화되는 수용체(PPAR)-감마 아고니스트(예를 들면, 티아졸리딘디온(TZD)[예컨대, 피오글리타존, 로시글리타존, 리보글리타존 또는 트로글리타존], 알레글리타자르, 파르글리타자르, 무라글리타자르 또는 테사글리타자르) 또는 이들의 조합과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 당뇨병 또는 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료를 위해 추가 치료제, 예컨대, 어유, 피브레이트, 비타민, 예컨대, 니아신, 레티노산(예를 들면, 9 시스-레티노산), 니코틴아미드 리보뉴클레오사이드 또는 이의 유사체, 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0616] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 이상지질혈증의 치료를 위해 스타틴, 예컨대, HMG-CoA 리덕타제 억제제, 어유, 피브레이트, 니아신 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0617] 추가 실시양태에서, FXR 아고니스트는 당뇨병 및 당뇨병 관련 장애 또는 병태의 치료, 예컨대, 상승된 체중의 저하 및/또는 식품 섭취로부터의 상승된 혈당의 저하를 위해 비타민, 예컨대, 레티노산과 함께 투여된다.

[0618] 일부 실시양태에서, 파네소이드 X 수용체 아고니스트는 적어도 하나의 추가 요법과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 글루코스 저하제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 항-비만제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 퍼록시좀 증식제에 의해 활성화되는 수용체(PPAR) 아고니스트(감마, 이중 또는 범), 디펩티딜 펩티다제(IV) 억제제, 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-I) 유사체, 인슐린 또는 인슐린 유사체, 인슐린 분비촉진제, 나트륨 글루코스 공-수송제 2(SGLT2) 억제제, 글루코파지(glucophage), 인간 아밀린(amylin) 유사체, 비구아나이드(biguanide), 알파-글루코시다제 억제제, 메글리티나이드, 티아졸리딘디온 및 설포닐우레아로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 메트포민(metformin), 시타글립틴, 삭사글리트핀(saxaglitpin), 레파글리나이드(repaglinide), 나테글리나이드(nateglinide), 엑세나타이드(exenatide), 리라글루타이드(liraglutide), 인슐린 리스프로(lispro), 인슐린 아스파르트(aspart), 인슐린 글라르긴(glargine), 인슐린 데테미르(detemir), 인슐린 이소판(isophane) 및 글루카곤 유사 펩티드 1, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 지질 저하제이다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파네소이드 X 수용체 아고니스트와 동일한 시간에 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파네소이드 X 수용체 아고니스트보다 덜 빈번하게 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파네소이드 X 수용체 아고니스트보다 더 빈번하게 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파네소이드 X 수용체 아고니스트의 투여 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 추가 요법은 파네소이드 X 수용체 아고니스트의 투여 후에 투여된다.

[0619] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학요법, 소염제, 방사선 요법, 단일클론 항체 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0620] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 알코올성 또는 비알코올성 간 질환의 치료를 위해 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 항산화제, 코르티코스테로이드, 항-종양 괴사 인자(TNF) 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0621] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 알코올성 또는 비알코올성 간 질환의 치료를 위해 추가 치료제, 예컨대, 항산화제, 코르티코스테로이드, 항-종양 괴사 인자(TNF) 또는 이들의 조합과 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 알코올성 또는 비알코올성 간 질환의 치료를 위해 항산화제, 비타민 전구체, 코르티코스테로이드, 항-종양 괴사 인자(TNF) 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0622] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 염증 관련 장 병태의 치료를 위해 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 경우, 추가 치료제는 항생제(예컨대, 메트로니다졸(metronidazole), 반코마이신(vancomycin) 및/또는 피닥소미신(fidaxomicin)), 코르티코스테로이드 또는 추가 항염증 또는 면역조절 요법을 포함한다.

[0623] 일부 경우, FXR 아고니스트는 염증 관련 장 병태의 치료를 위해 추가 치료제, 예컨대, 항생제, 코르티코스테로이드, 또는 추가 항염증 또는 면역조절 요법과 함께 투여된다. 일부 경우, FXR 아고니스트는 염증 관련 장 병태

의 치료를 위해 메트로니다졸, 반코마이신, 피닥소미신, 코르티코스테로이드 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0624] 상기 논의된 바와 같이, 염증은 종종 가막성 대장염과 연관되어 있다. 일부 경우, 가막성 대장염은 세균 과다성장(예컨대, 클로스트리디움 디피실(*C. dificile*) 과다성장)과 연관되어 있다. 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 세균 과다성장과 연관된 염증(예를 들면, 가막성 대장염)의 치료를 위해 항생제, 예컨대, 메트로니다졸, 반코마이신, 피닥소미신 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0625] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 세포 증식성 장애의 치료를 위해 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 화학요법제, 생물제제(예를 들면, 항체, 예를 들면, 베바시주맙(bevacizumab), 세툭시맙(cetuximab) 또는 파니투무맙(panitumumab)), 방사선요법제(예를 들면, FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU, 류코보린(leucovorin), 레고라페닙(regorafenib), 이리노테칸(irinotecan) 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)) 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0626] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 원발성 담즙성 간경변증의 치료를 위해 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시양태에서, 추가 치료제는 우르소데옥시콜산(UDCA)을 포함한다.

[0627] 일부 실시양태에서, FXR 아고니스트는 세포 증식성 장애의 치료를 위해 추가 치료제, 예컨대, 화학요법제, 생물제제, 방사선요법제 또는 이들의 조합과 함께 투여된다. 일부 경우, FXR 아고니스트는 세포 증식성 장애의 치료를 위해 항체(예를 들면, 베바시주맙, 세툭시맙 또는 파니투무맙), 화학요법제, FOLFOX, FOLFIRI, CapeOX, 5-FU, 류코보린, 레고라페닙, 이리노테칸, 옥살리플라틴 또는 이들의 조합과 함께 투여된다.

[0628] **실시예**

[0629] 하기 실시예는 예시 목적으로만 제공되고 본원에서 제공된 청구범위를 한정하기 위한 것이 아니다.

[0630] 달리 표시되어 있지 않은 한, 앞서 및 본 발명의 설명 전체에서 사용될 때 하기 약어들은 하기 의미를 가진 것으로 이해될 것이다:

ACN 또는 MeCN	아세토니트릴
Ac	아세틸
AcOH	아세트산
BINAP	2,2′-비스(디페닐포스피노)-1,1′-비나프탈렌
Bn	벤질
BOC 또는 Boc	*tert*-부틸 카바메이트
t-Bu	*tert*-부틸
Cy	사이클로헥실
DBA 또는 dba	디벤질리덴아세톤
DBU	1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운덱-7-엔
DCE	디클로로에탄($ClCH_2CH_2Cl$)
DCM	디클로로메탄(CH_2Cl_2)
DIPEA 또는 DIEA	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-(*N*,*N*-디메틸아미노)피리딘
DMF	디메틸포름아미드
DMA	*N*,*N*-디메틸아세트아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
Dppf 또는 dppf	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
EEDQ	2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린
eq	당량(들)
Et	에틸
Et_2O	디에틸 에테르
EtOH	에탄올
EtOAc	에틸 아세테이트
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5- b] 피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
LAH	리튬 알루미늄 무수물
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분광측정
Me	메틸
MeOH	메탄올

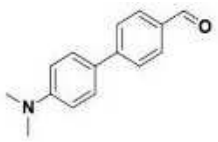
[0631]

MS	질량 분광법
NMM	*N*-메틸-모르폴린
NMP	*N*-메틸-피롤리딘-2-온
NMR	핵 자기 공명
PCC	피리디늄 클로로크로메이트
Ph	페닐
pin	피나콜레이토
i-Pr	*이*소-프로필
RP-HPLC	역상 고압 액체 크로마토그래피
TBS	*tert*-부틸디메틸실릴
TFA	트리플루오로아세트산
TEA	트리에틸아민
TrixiePhos	rac-2-(디-tert-부틸포스피노)-1,1′-비나프틸
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸잔텐

[0632]

[0633] 중간체 1

[0634] 4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-카브알데하이드



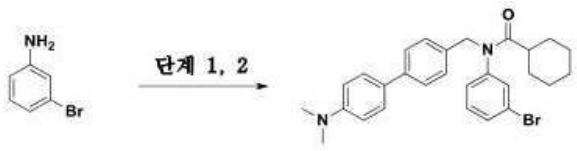
[0635]

[0636] 4-브로모-*N*,*N*-디메틸아닐린(21.28 g, 106.4 mmol), (4-포르밀페닐)보론산(19.09 g, 127.4 mmol), 삼염기성 인산칼륨(67.77 g, 319.4 mmol), 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐(4.38 g, 10.7 mmol), 톨루엔(100 ㎖), 이소-프로판올(100 ㎖) 및 물(100 ㎖)의 혼합물을 진공/질소 주기(3X)로 탈기하였다. 아세트산팔라듐(1.22 g, 5.42 mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(800 ㎖) 및 물(500 ㎖)로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였고, 셀라이트를 DCM(200 ㎖)으로 세척하였다. 층을 분리하였고, 유기 층을 세척하였다(500 ㎖ 물). 모아진 수성 층을 DCM(200 ㎖)으로 추출하였다. 유기 추출물을 모으고 건조하고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 생성된 고체를 15분 동안 1:1 헥산/에틸 아세테이트(400 ㎖)에서 교반하고 여과하여 황색 고체로서 4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-카브알데하이드(21.17 g, 88%)를 제공하였다. 여과액을 농축하고 15분 동안 1:1 헥산/에틸 아세테이트(200 ㎖)에서 교반하고 여과하여 추가 물질(2.30 g, 약 90% 순도, 8%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.96 (s, 6H).

[0637] 중간체 2

[0638] *N*-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)

[0639] 사이클로헥산카복스아미드



[0640]

[0641] 단계 1: 4'-(((3-브로모페닐)아미노)메틸)-*N*,*N*-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-아민

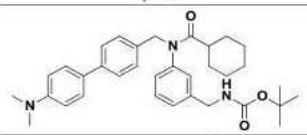
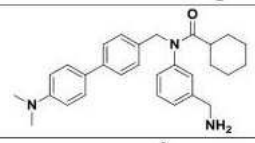
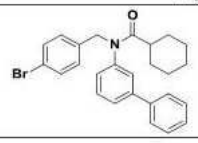
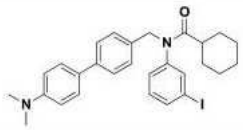
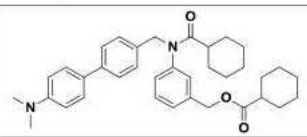
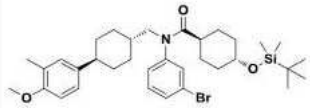
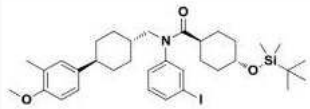
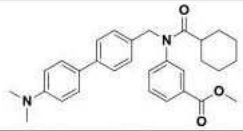
[0642] DCM(50 ㎖) 중의 중간체 1(3.30 g, 14.7 mmol), 3-브로모아닐린(2.4 ㎖, 22 mmol) 및 아세트산(1.7 ㎖, 29.3

mmol)의 용액을 1시간 동안 25℃에서 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(15.5 g, 73.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 11시간 동안 25℃에서 교반하고 포화된 $NaHCO_3$(2X30 mℓ)으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 50:1)로 정제하여 황색 오일로서 4'-(((3-브로모페닐)아미노)메틸)-*N*,*N*-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-아민(4.0 g, 64%)을 제공하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.51-7.60 (m, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 4H), 6.56-6.62 (m, 1H), 4.34 (br s, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.00-3.08 (m, 6H); MS: 381.0 $[M+H]^+$.

[0643] **단계 2: *N*-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸) 사이클로헥산 카복스아미드**

[0644] 사이클로헥산카보닐 클로라이드(2.10 mℓ, 15.8 mmol)를 0℃에서 2시간에 걸쳐 DCM(100 mℓ) 중의 4'-(((3-브로모페닐)아미노)메틸)-*N*,*N*-디메틸-[1,1'-비페닐]-4-아민(4 g, 10.5 mmol) 및 TEA(4.36 mℓ, 31.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 10시간 동안 25℃에서 교반한 후 세척하였다(50 mℓ 물 및 이어서 50 mℓ 염수). 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 50/1)로 정제하여 황색 고체로서 *N*-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드(4.5 g, 84%)를 제공하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.38-7.52 (m, 5H), 7.10-7.22 (m, 4H), 6.88 (d, 1H), 6.73-6.81 (m, 2H), 4.70-4.86 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.12 (br s, 1H), 1.55-1.76 (m, 7H), 1.13-1.23 (m, 1H), 0.90-1.06 (m, 2H); MS: 491.0 $[M+H]^+$.

[0645] 중간체 2에 대해 기재된 절차에 따라 하기 중간체들을 적절한 출발 물질로부터 합성하였다.

중간체	구조	명칭	$[M+H]^+$
2.1		*N*-(3-(아미노메틸)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드	542.3
2.2*		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드	442.3
2.3		*N*-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-(4-브로모벤질)사이클로헥산카복스아미드	
2.4		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-요오도페닐)사이클로헥산카복스아미드	539.6
2.5		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤질 사이클로헥산카복실레이트	553.3
2.6		*트랜스*-*N*-(3-브로모페닐)-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카복스아미드	628.5
2.7		*트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-*N*-(3-요오도페닐)-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)사이클로헥산카복스아미드	676.7
2.8		메틸 3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤조에이트	471.3

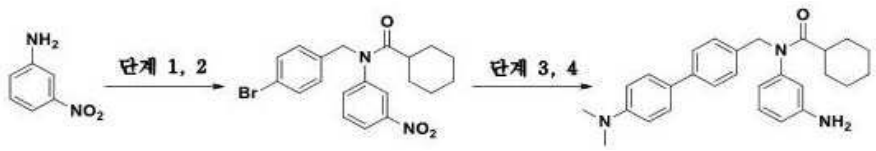
변경된 환원성 아민화 조건: 1.0-1.5 eq. 아닐린; 1.5-5 eq. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드; DCM 또는 DCE; 0.5-2 시간. 변경된 아실화 조건: 1.3-2 eq. 산 클로라이드; 2-4 eq. TEA 또는 피리딘; 0℃ 또는 실온에서 첨가된 산 클로라이드; 0.5-10 시간. *Boc 제거(TFA/DCM)에 의해 중간체 2.1로부터 합성됨.

[0646]

[0647] 중간체 3

[0648] *N*-(3-아미노페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)

[0649] 사이클로헥산카복스아미드

[0650] 

[0651] 단계 1: *N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드

[0652] 트리에틸아민(22 g, 217 mmol)을 0℃에서 아세토니트릴(200 ㎖) 중의 3-니트로아닐린(15 g, 109 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, 사이클로헥산카보닐 클로라이드(23.9 g, 163 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16℃까지 가온하였다. 물(300 ㎖)을 첨가하였고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2X300 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 염수(600 ㎖)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하

였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트; 50/1 내지 5/1)로 정제하여 백색 고체로서 *N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드(15 g, 43%)를 제공하였다. MS: 249.2 $[M+H]^+$.

[0653] **단계 2: *N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0654] 아세토니트릴(100 ㎖) 중의 *N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드(10 g, 40.3 mmol), 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠(10.1 g, 40.3 mmol) 및 Cs_2CO_3(39.4 g, 121 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 환류 온도(오일 중탕기 90 ℃)에서 가열하였다. 물(300 ㎖)을 25℃에서 첨가하였고, 혼합물을 에틸 아세테이트(2X400 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 석유 에테르(20 ㎖)로부터의 재결정화로 정제하여 황색 고체로서 *N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드(8.0 g, 24%)를 제공하였다. MS: 417.1 $[M+H]^+$.

[0655] **단계 3: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드**

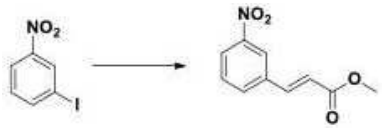
[0656] DMF(50 ㎖) 중의 (4-(디메틸아미노)페닐)보론산(3.56 g, 21.6 mmol), *N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드(6.0 g, 14.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$(2.5 g, 2.16 mmol) 및 Cs_2CO_3(14.1 g, 43.1 mmol)의 혼합물을 진공/질소 주기(3X)로 탈기하고 24시간 동안 75℃에서 교반한 후 15℃까지 냉각시켰다. 물(200 ㎖) 및 DCM(200 ㎖)을 첨가하였고, 혼합물을 DCM(3X100 ㎖)으로 추출하였다. 모아진 유기 층을 염수(2X500 ㎖)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, DCM/메탄올; 10/1)로 정제하여 적색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드(2.8 g, 40%)를 제공하였다. MS: 458.3 $[M+H]^+$.

[0657] **단계 4: *N*-(3-아미노페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산 카복스아미드**

[0658] 탄소상 팔라듐(700 mg, 10%)을 메탄올(160 ㎖) 중의 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-니트로페닐)사이클로헥산카복스아미드(2.8 g, 6.12 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H_2(3X)로 퍼징한 후, 24시간 동안 15℃에서 H_2(50 Psi) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드에 통과시켰고, 여과액을 농축하여 황색 고체로서 *N*-(3-아미노페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드(2.5 g, 86%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50 (dd, 4H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75-6.86 (m, 2H), 6.57-6.66 (m, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.33 (br s, 1H), 4.81-4.90 (m, 2H), 3.71 (br s, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.21-2.38 (m, 1H), 1.54-1.76 (m, 7H), 1.14-1.30 (m, 1H), 0.94-1.11 (m, 2H); MS: 428.3 $[M+H]^+$.

[0659] **중간체 4**

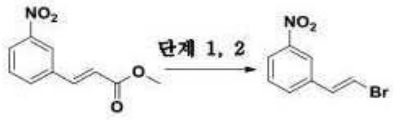
[0660] **(*E*)-메틸 3-(3-니트로페닐)아크릴레이트**

[0661] 

[0662] DMF(300 ㎖) 중의 1-요오도-3-니트로-벤젠(30 g, 120 mmol), 메틸 프로프-2-에노에이트(43 ㎖, 482 mmol), $Pd_2(dba)_3$(5.52 g, 6.02 mmol), P(*o*-톨릴)$_3$(9.17 g, 30.1 mmol) 및 TEA(83 ㎖, 602 mmol)의 혼합물을 진공/질소 주기(3X)로 탈기하고 12시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 물(800 ㎖)로 희석하고 에틸 아세테이트(3X400 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 물(3X800 ㎖)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 메틸 *tert*-부틸 에테르(50 ㎖)를 잔사에 첨가하였고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 진공에서 건조하여 밝은 황색 고체로서 (*E*)-메틸 3-(3-니트로페닐)아크릴레이트(20 g, 74%)를 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.39 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 6.58 (d, 1 H), 3.85 (s, 3H); MS: 208.0 $[M+H]^+$.

[0663] **중간체 5**

[0664] **(*E*)-1-(2-브로모비닐)-3-니트로벤젠**

[0665] 

[0666] **단계 1: (*E*)-3-(3-니트로페닐)아크릴산**

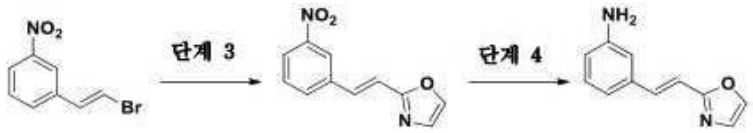
[0667] 수소화리튬 일수화물(2.73 g, 910 mmol)을 THF(200 mℓ) 및 물(200 mℓ) 중의 중간체 4(13.5 g, 65.2mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 25℃에서 교반하고 1 N HCl로 pH=1까지 산성화한 후, 에틸 아세테이트(3X100 mℓ)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 물(100 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하여 백색 고체로서 (*E*)-3-(3-니트로페닐)아크릴산(12 g, 미정제)을 제공하였다. MS: 192.1 $[M-H]^-$.

[0668] **단계 2: (*E*)-1-(2-브로모비닐)-3-니트로벤젠**

[0669] (*E*)-3-(3-니트로페닐)아크릴산(12.0 g, 62.1 mmol)을 DCM(240 mℓ) 중의 디아세톡시요오도벤젠(29 mℓ, 93.2 mmol) 및 테트라에틸암모늄 브로마이드(17.5 mℓ, 93.2 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 25℃에서 교반하였다. 물(100 mℓ)을 첨가하였고, 혼합물을 DCM(2X200 mℓ)으로 추출하였다. 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 MPLC(석유 에테르/에틸 아세테이트; 50/1 내지 10/1)로 정제하여 황색 오일로서 (*E*)-1-(2-브로모비닐)-3-니트로벤젠(2.6 g, 17%)을 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.15-8.19 (m, 2 H), 7.62-7.64 (m, 1 H), 7.52-7.56 (m, 1 H), 7.17-7.21 (d, 1 H), 7.02-6.98 (d, 1 H).

[0670] **중간체 6**

[0671] **(*E*)-3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)아닐린**

[0672] 

[0673] **단계 1: (*E*)-2-(3-니트로스티릴)옥사졸**

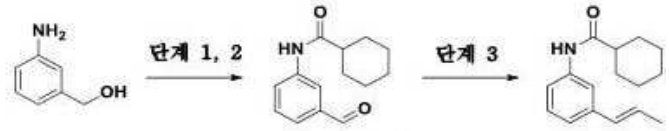
[0674] 리튬 *tert*-부톡사이드(2.29 g, 28.5 mmol), CuI(434 mg, 2.28 mmol), 펜안쓰롤린(616 mg, 3.42 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$(512 mg, 2.28 mmol)을 디옥산(50 mℓ) 중의 중간체 5(2.6 g, 11.4 mmol) 및 옥사졸(3.54 g, 51.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 120℃에서 교반하고 보다 많은 옥사졸(3.54 g, 51.3 mmol)로 재충전하고 추가 12시간 동안 120℃에서 교반하였다. 물(50 mℓ) 및 에틸 아세테이트(100 mℓ)를 첨가하였고, 반응 혼합물을 여과하였다. 층을 분리하였고, 수성 층을 에틸 아세테이트(100 mℓ)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 10/1)로 정제하여 황색 오일로서 (*E*)-2-(3-니트로스티릴)옥사졸(1.3 g, 24%)을 제공하였다. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.30 (s, 1H), 8.10-8.12 (d, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 7.00-7.04 (d, 1H); MS: 217.1 $[M+H]^+$.

[0675] **단계 2: (*E*)-3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)아닐린**

[0676] 염화암모늄(1.48 g, 27.8 mmol) 및 Fe(1.55 g, 27.8 mmol)을 에탄올(200 mℓ) 및 물(50 mℓ) 중의 (*E*)-2-(3-니트로스티릴)옥사졸(1.20 g, 5.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 90℃에서 가열하고 여과하고 농축하여 황색 오일로서 (*E*)-3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)아닐린(1.0 g, 미정제)을 제공하였다.

[0677] **중간체 7**

[0678] **(*E*)-*N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0679] 

[0680] **단계 1: *N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0681] HATU(3.09 g, 8.12 mmol)를 25℃에서 DMF(10 ㎖) 중의 (3-아미노페닐)메탄올(1.0 g, 8.12 mmol), 사이클로헥산카복실산(1.14 g, 8.93 mmol) 및 TEA(1.64 g, 16.2 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10시간 동안 교반하고 물(30 ㎖)로 희석한 후 에틸 아세테이트(3X20 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트; 5/1 내지 1/1)로 정제하여 백색 고체로서 *N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.5 g, 71%)를 제공하였다.

[0682] **단계 2: *N*-(3-포르밀페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0683] 산화망간(IV)(9.32 g, 107.15 mmol)을 THF(15 ㎖) 및 DCM(15 ㎖) 중의 *N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드(2.5 g, 10.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 80℃에서 교반하고 여과하고 농축하여 황색 고체로서 *N*-(3-포르밀페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.5 g, 미정제)를 제공하였다. MS: 232.1 $[M+H]^+$.

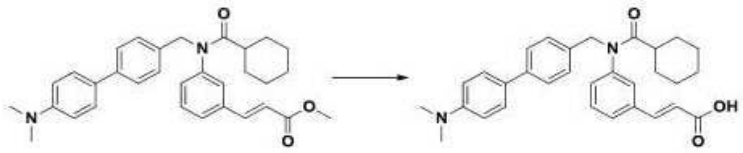
[0684] **단계 3: (*E*)-*N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0685] 칼륨 *tert*-부톡사이드(1.82 g, 16.2 mmol)를 25℃에서 THF(20 ㎖) 중의 (메틸트리페닐포스포라닐)메틸륨 브로마이드(6.02 g, 16.2 mmol)의 용액에 나누어 첨가하였다. 30분 동안 혼합물을 교반한 후, *N*-(3-포르밀페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.5 g, 미정제)를 나누어 첨가하였다. 생성된 혼합물을 12시간 동안 교반하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트; 15/1)로 정제하여 무색 오일로서 (*E*)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.5 g, 92%)를 제공하였다. MS: 244.2 $[M+H]^+$.

[0686] **중간체 8**

[0687] **(*E*)-3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산**

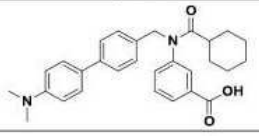
[0688] **카복스아미도)페닐)아크릴산**

[0689] 

[0690] 수성 수산화나트륨(1 N, 23 ㎖, 23 mmol)을 실온에서 (*E*)-메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)아크릴레이트(2.31 g, 4.64 mmol), THF(46 ㎖) 및 메탄올(23 ㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고 농축하고 물(100 ㎖)로 희석하였다. 혼합물을 산성화하고(1 N HCl, pH = 4) 15분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 세척하고(50 ㎖ 물) 건조하여 황색 고체로서 (*E*)-3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산 카복스아미도)페닐)아크릴산(2.22 g, 99%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.46 (br, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.40 (t, 1H), 7.19-7.00 (m, 3H), 6.78 (d, 2H), 6.54 (d, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.46-1.30 (m, 2H), 1.26-1.11 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H); LCMS: 483.7 $[M+H]^+$.

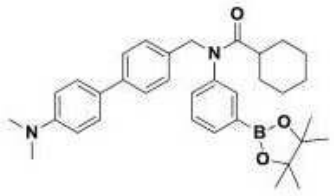
[0691] 중간체 8에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 2.8로부터 하기 중간체를 합성하였다.

[0692]

중간체	구조	명칭	$[M+H]^+$
8.1		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤조산	457.5

[0693] **중간체 9**

[0694] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

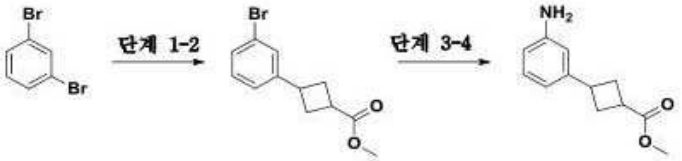


[0695]

[0696] AcOK(3.48 g, 35.46 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(1.04 g, 1.42 mmol)을 N_2 하에서 디옥산(200 mℓ) 중의 중간체 2(7.00 g, 14.24 mmol) 및 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란)(7.23 g, 28.48 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 80℃까지 가열하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 EtOAc(300 mℓ)에 용해시키고 물(100 mℓ X 2)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축한 후, 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)로 정제하여 황색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(5.21 g, 8.44 mmol, 59.30% 수율, 87.28% 순도)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, 1 H), 7.51-7.29 (m, 5 H), 7.25-7.19 (m, 1 H), 7.11 (d, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.71 (d, 2 H), 4.80 (br s, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.12-2.00 (m, 1 H), 1.69-1.42 (m, 7 H), 1.27 (s, 12 H), 1.17-1.03 (m, 1 H), 0.97-0.85 (m, 2 H); MS: 539.5 $[M+H]^+$.

[0697] **중간체 10**

[0698] **메틸 3-(3-아미노페닐)사이클로부탄카복실레이트**



[0699]

[0700] **단계 1: 메틸 3-(3-브로모페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트**

[0701] n-BuLi(2.5 M, 50 mℓ, 127.17 mmol)을 -78℃에서 THF(300 mℓ) 중의 1,3-디브로모벤젠(30.06 g, 127.17 mmol)의 용액에 서서히 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 -78℃에서 교반한 후, -78℃에서 THF(300 mℓ) 중의 메틸 3-옥소사이클로부탄카복실레이트(15.82 g, 123.47 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 2시간 동안 -78℃에서 교반하고 포화된 수성 NH_4Cl(500 mℓ)에 첨가한 후 농축하였다. 남은 수성 층을 EtOAc(1000 mℓ X 2)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 10:1)로 정제하여 황색 오일로서 메틸 3-(3-브로모페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(15.20 g, 47.98 mmol, 38.86% 수율, 90% 순도)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.68 (s, 1 H), 7.52-7.39 (m, 2 H), 7.30-7.24 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.26 (br s, 1 H), 2.98-2.81 (m, 3 H), 2.72-2.56 (m, 2 H); MS: 267.1 $[M-OH]^+$.

[0702] **단계 2: 메틸 3-(3-브로모페닐)사이클로부탄카복실레이트**

[0703] Et_3SiH(20.44 g, 175.78 mmol)를 0℃에서 TFA(300 mℓ) 중의 메틸 3-(3-브로모페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트(10.05 g, 35.25 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 0℃에서 교반하고 실온까지 가온하고 추가 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 EtOAc(1000 mℓ)에 용해시킨 후 포화된 수성 $NaHCO_3$(200 mℓ X 2)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 100:1)로 정제하여 황색 오일로서 메틸 3-(3-브로모페닐)사이클로부탄카복실레이트(5.08 g, 18.87 mmol, 71.5% 수율)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$; 시스 & 트랜스 혼합물): δ 7.40-7.30 (m, 2 H), 7.23-7.09 (m, 2 H), 3.75 (s, 1 H), 3.70 (s, 2 H), 3.44-3.35 (m, 1 H), 3.20-3.04 (m, 1 H), 2.74-2.54 (m, 2 H), 2.46-2.34 (m, 2 H); MS: 269.1 $[M+H]^+$.

[0704] **단계 3: 메틸 3-(3-((디페닐메틸렌)아미노)페닐)사이클로부탄카복실레이트**

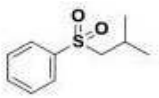
[0705] BINAP(1.19 g, 1.91 mmol), Cs_2CO_3(8.07 g, 24.77 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(905.7 mg, 989.06 μmol)을 실온에서 톨루엔(120 mℓ) 중의 메틸 3-(3-브로모페닐)사이클로부탄카복실레이트(2.66 g, 9.88 mmol) 및 디페닐메탄이민(2.15 g, 11.86 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 N_2 하에서 밤새 100℃에서 교반하고 여과하고 농축하여 황색 오일로서 메틸 3-(3-((디페닐메틸렌)아미노)페닐)사이클로부탄카복실레이트(5.22 g, 미정제)를 제공하였다. MS: 370.1 $[M+H]^+$.

[0706] **단계 4: 메틸 3-(3-아미노페닐)사이클로부탄카복실레이트**

[0707] TFA(110.88 g, 972.46 mmol)를 실온에서 THF(400 mℓ) 중의 메틸 3-(3-((디페닐메틸렌)아미노)페닐)사이클로부탄카복실레이트(7.13 g, 19.30 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 밤새 실온에서 교반하고 농축하고 EtOAc(1000 mℓ)에 용해시킨 후 포화된 수성 $NaHCO_3$(300 mℓ X 2)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 5:1)로 정제하여 황색 오일로서 메틸 3-(3-아미노페닐)사이클로부탄카복실레이트(2.26 g, 10.22 mmol, 52.95% 수율, 92.84% 순도)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 시스 & 트랜스 혼합물): δ 7.16-7.05 (m, 1 H), 6.69-6.47 (m, 3 H), 3.74 (s, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.64 (br s, 2 H), 3.43-3.28 (m, 1 H), 3.17-3.01 (m, 1 H), 2.66-2.52 (m, 2 H), 2.45-2.36 (m, 2 H); MS: 206.1 $[M+H]^+$.

[0708] **중간체 11**

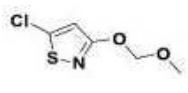
[0709] **(이소부틸설포닐)벤젠**

[0710] 

[0711] 물(7 mℓ) 중의 벤젠설포닐 클로라이드(1.62 g, 9.17 mmol), $NaHCO_3$(1.53 g, 18.16 mmol) 및 Na_2SO_3(2.34 g, 18.53 mmol)의 교반된 혼합물을 질소 하에서 1시간 동안 95℃ 내지 100℃까지 가열하였다. 반응물을 50℃까지 냉각시켰고, n-Bu_4NBr(105.2 mg, 326.33 μmol) 및 1-브로모-2-메틸-프로판(1.41 g, 10.29 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밤새 70℃에서 가열하고 냉각시키고 물(10 mℓ)로 처리한 후 DCM(15 mℓ X 3)으로 추출하였다. 모아진 유기 층을 $MgSO_4$로 건조하고 여과하고 농축한 후 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 3:1)로 정제하여 무색 오일로서 (이소부틸설포닐)벤젠(389.6 mg, 1.96 mmol, 21.43% 수율)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (d, 2 H), 7.67-7.61 (m, 1 H), 7.59-7.52 (m, 2 H), 2.98 (d, 2 H), 2.29-2.14 (m, 1 H), 1.05 (d, 6 H); MS: 199.2 $[M+H]^+$.

[0712] **중간체 12**

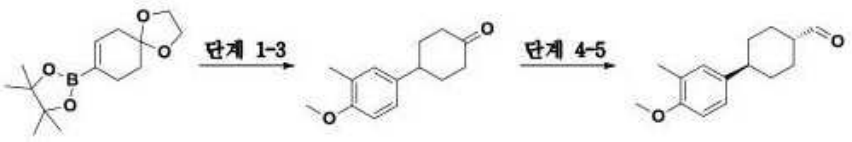
[0713] **5-클로로-3-(메톡시메톡시)이소티아졸**

[0714] 

[0715] THF(40 ㎖) 중의 클로로(메톡시)메탄(5.74 g, 71.3 mmol)의 용액을 0℃에서 THF(80 ㎖) 중의 5-클로로이소티아졸-3-올(4.03 g, 29.73 mmol) 및 DBU(7.07 g, 46.44 mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반하였다. EtOAc(300 ㎖)를 첨가하였고, 용액을 물(100 ㎖)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하고 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 100/1)로 정제하여 황색 오일로서 5-클로로-3-(메톡시메톡시)이소티아졸(701.5 mg, 3.91 mmol, 52.92% 수율)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.59 (s, 1 H), 5.43 (s, 2 H), 3.52 (s, 3 H); MS: 180.1 $[M+H]^+$.

[0716] **중간체 13**

[0717] ***트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카브알데하이드**

[0718] 

[0719] **단계 1: 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔**

[0720] 1,4-디옥사-스피로[4,5]데크-7-엔-8-보론산 피나콜 에스테르(25.0 g, 93.9 mmol), 4-요오도-2-메틸아니솔(28.0 g, 113 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II)(1.38 g, 1.89 mmol), 디옥산(470 ㎖) 및 1 M Na_2CO_3(282 ㎖, 282 mmol)의 혼합물을 3회 진공/N_2 주기로 탈기하고 2.5시간 동안 50℃에서 교반한 후 실온까지 냉각시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ㎖)로 희석하고 포화된 $NaHCO_3$(500 ㎖ X 2)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(200 ㎖)로 역 추출하였다. 모아진 에틸 아세테이트 추출물을 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔(19.9 g, 81%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.21-7.16 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.89-5.84 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.77 (t, 2H); MS: 261.1 $[M+H]^+$.

[0721] **단계 2: 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸**

[0722] 탄소상 팔라듐(10 wt%, 8.08 g, 7.59 mmol)을 N_2 하에서 실온에서 에틸 아세테이트(300 ㎖) 중의 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데크-7-엔(19.8 g, 76.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. N_2 입구를 H_2의 풍선으로 대체하였다. 반응물을 4.5시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 셀라이트를 통해 여과한 후 농축하여 백색 고체로서 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(18.2 g; 13% 케톤을 함유함)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.00-6.95 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.76-1.68 (m, 4H), 1.67-1.55 (m, 4H); MS: 263.1 $[M+H]^+$.

[0723] **단계 3: 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산온**

[0724] 포름산(96%, 14 ㎖, 356 mmol)에 이어 물(2.20 ㎖, 122 mmol)을 N_2 하에서 실온에서 톨루엔(60 ㎖) 중의 8-(4-메톡시-3-메틸페닐)-1,4-디옥사스피로[4.5]데칸(18.2 g)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 120℃에서 가열하고 실온까지 냉각시킨 후 200 ㎖ H_2O 및 200 ㎖ 톨루엔에 부었다. 톨루엔 층을 200 ㎖ H_2O에 이어 200 ㎖ 포화된 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 수성 층을 100 ㎖ 톨루엔으로 역 추출하였다. 모아진 톨루엔 추출물을 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 백색 고체로서 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산온(15.5 g, 2 단계에 걸쳐 88%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.08-7.03 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H); MS: 219.0 $[M+H]^+$.

[0725] **단계 4: 1-메톡시-4-(4-(메톡시메틸렌)사이클로헥실)-2-메틸벤젠**

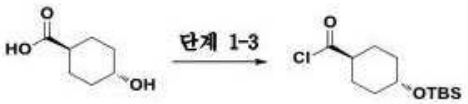
[0726] N_2 하에서 (메톡시메틸)트리페닐 포스포늄 클로라이드(35.74 g, 104.3 mmol)와 THF(260 ml)의 혼합물을 얼음/염수 중탕기에서 -2.2℃까지 냉각시켰다. THF(5 ml)로 린싱하면서 12분에 걸쳐 첨가 깔때기(내부 온도 ≤ 0.6℃)를 통해 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(THF 중의 2 M, 50 ml, 100 mmol)을 적가하였다. 반응물을 30분 동안 교반한 후, 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산온(14.5 g, 66.6 mmol)을 5분에 걸쳐 나누어 첨가하였다(7.3℃까지 발열). THF(20 ml)를 사용하여 잔류 사이클로헥산온을 반응물 내로 린싱하였다. 반응물을 25분 동안 0℃에서 교반한 후 400 ml H_2O 및 400 ml 톨루엔에 부었다. 톨루엔 층을 400 ml H_2O로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 엷은 금색 오일로서 1-메톡시-4-(4-(메톡시메틸렌)사이클로헥실)-2-메틸벤젠(15.6 g, 95%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 6.99-6.94 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.38-1.23 (m, 2H); MS: 247.1 $[M+H]^+$.

[0727] **단계 5: *트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카브알데하이드**

[0728] 포름산(96%, 12.5 ml, 331 mmol)에 이어 물(2.5 ml, 139 mmol)을 N_2 하에서 톨루엔(130 ml)의 중의 1-메톡시-4-(4-(메톡시메틸렌)사이클로헥실)-2-메틸벤젠(16.05 g, 65.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 120℃에서 가열하고 실온까지 냉각시킨 후 350 ml 에틸 아세테이트 및 350 ml H_2O에 부었다. 유기 층을 350 ml H_2O로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 입체이성질체의 1:1 혼합물로서 4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카브알데하이드(15.05 g)를 제공하였다. 수성 수산화나트륨(3.2 M, 31 ml, 99 mmol)을 실온에서 이 혼합물(14.68 g, 63.19 mmol), 톨루엔(60 ml) 및 에탄올(250 ml)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 5.5시간 동안 교반한 후(NMR에 의해 모니터링된 평형) 350 ml H_2O 및 350 ml 에틸 아세테이트에 부었다. 유기 층을 350 ml H_2O로 세척하였고, 수성 층을 150 ml 에틸 아세테이트로 역 추출하였다. 모아진 추출물을 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 고체로서 *트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥산카브알데하이드(10.17 g, 69%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.60 (s, 1H), 7.01-6.97 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 2H); MS: 233.0 $[M+H]^+$.

[0729] **중간체 14**

[0730] ***트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카보닐 클로라이드**

[0731] 

[0732] **단계 1: *트랜스*-*tert*-부틸디메틸실릴 4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카복실레이트**

[0733] *tert*-부틸디메틸실릴클로라이드(31.47 g, 208.8 mmol)를 N_2 하에서 실온에서 트랜스-4-하이드록시-사이클로헥산카복실산(10.03 g, 69.57 mmol), 이미다졸(18.96 g, 278.5 mmol) 및 DMF(140 ml)의 혼합물에 첨가하였다(32℃까지 발열된 반응). 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후 300 ml 디에틸 에테르로 희석하였다. 유기 층을 1 N HCl(2X300 ml)로 세척하고 300 ml 염수로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 투명한 오일로서 *트랜스*-*tert*-부틸디메틸실릴 4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카복실레이트(31.5 g)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.61-3.53 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.26 (s, 6H), 0.06 (s, 6H).

[0734] **단계 2: *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카복실산**

[0735] 물(300 ml) 중의 탄산칼륨(58.01 g, 419.7 mmol)을 N_2 하에서 실온에서 *트랜스*-*tert*-부틸디메틸실릴 4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카복실레이트(31.5 g 미정제, 69.6 mmol), 에탄올(1000 ml) 및 THF(300 ml)의 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 실온에서 교반하고 300 ml가 남을 때까지 농축하고

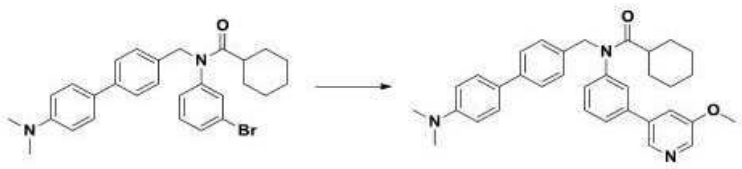
600 ㎖ 염수로 희석한 후 20% $NaHSO_4$(550 ㎖)으로 pH 2 내지 3까지 산성화하였다. 수성 층을 800 ㎖ 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기 층을 800 ㎖ 염수로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 백색 고체로서 *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카복실산(17.3 g, 2 단계에 걸쳐 96%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.30 (br s, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.41-1.29 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0736] **단계 3: *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카보닐 클로라이드**

[0737] 고진공 하에서 환저 플라스크 내의 탄산칼륨(17.69 g, 128 mmol)을, 5분 동안 히트 건(heat gun)을 통해 가열한 후 실온까지 냉각시켰다. (클로로메틸렌)디메틸 이미늄 클로라이드(6.47 g, 50.5 mmol)를 첨가하였고, 반응물을 N_2 하에 배치한 후, 톨루엔(100 ㎖)을 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카복실산(6.51 g, 25.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 30분 동안 교반하였고, 셀라이트를 반응물에 첨가한 후, 톨루엔으로 세척하면서(3X25 ㎖) 셀라이트를 통해 반응물을 여과하였다. 여과액을 부분 농축하여 톨루엔 중의 *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)사이클로헥산카보닐 클로라이드의 용액(18.55 g, 32.8 wt%)을 제공하였다. 이 용액을 즉시 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.66-3.58 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

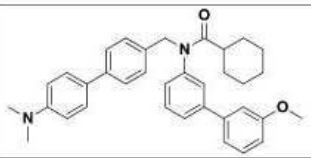
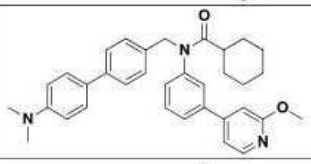
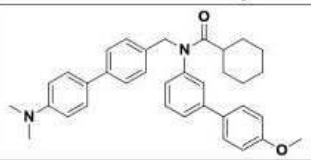
[0738] **화합물 1**

[0739] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0740] 

[0741] 10분 동안 질소를 버블링함으로써 중간체 2(100 mg, 0.20 mmol), (5-메톡시피리딘-3-일)보론산(50 mg, 0.33 mmol), 탄산세슘(199 mg, 0.61 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(16 mg, 0.022 mmol) 및 DMF(2 ㎖)의 혼합물을 탈기하였다. 반응 혼합물을 밤새 80℃에서 가열하고 실온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트(50 ㎖)로 희석하였다. 유기 층을 세척하고(50 ㎖ 포화된 $NaHCO_3$) 건조하고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(45 mg, 43%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.54-7.49 (m, 5H), 7.48 (d, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 6.77 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 4H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H); LCMS: 520.8 $[M+H]^+$.

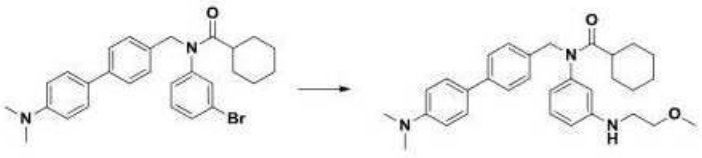
[0742] 화합물 1에 대해 기재된 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
2		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로헥산카복스아미드	519.3
3		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시피리딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	520.2
3.1		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-3-일)사이클로헥산카복스아미드	519.4

[0743] **변경된 반응 조건: 1.5-2 eq 보론산; 3-4 eq Cs_2CO_3; 0.03-.01 M DMF; 70-80℃.**

[0744] **화합물 4**

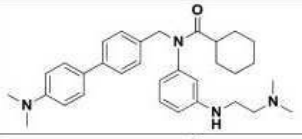
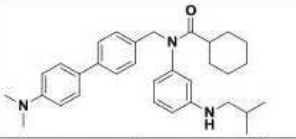
[0745] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0746] 

[0747] 중간체 2(101 mg, 0.21 mmol), K_3PO_4(87 mg, 0.41 mmol), $Pd(OAc)_2$(10 mg, 0.045 mmol), Trixiephos(34 mg, 0.085 mmol) 및 톨루엔(2 ㎖)의 혼합물을 3회 진공/N_2 주기로 탈기하였다. 2-메톡시에틸아민(35 ㎕, 0.40 mmol)을 첨가하였고, 반응물을 18시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트(20 ㎖) 및 물(20 ㎖)로 희석하였다. 수성 층을 추가 에틸 아세테이트(20 ㎖)로 역 추출하였다. 모아진 유기물을 물(30 ㎖)로 세척하고 염수(30 ㎖)로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 10-40% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 화합물을 역상 HPLC(0.1% TFA와 함께 30-51% 아세토니트릴/물)로 재정제하였다. 분획을 건조될 때까지 농축하고 에틸 아세테이트(20 ㎖)로 희석한 후 포화된 $NaHCO_3$(2x20 ㎖)으로 세척하고 염수(20 ㎖)로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 백색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-메톡시에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드(38 mg, 37%)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.53-7.46 (m, 4H), 7.17 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.82 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.12-3.06 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 1H), 1.01-0.87 (m, 2H); LCMS: 486.8 $[M+H]^+$.

[0748] 화합물 4에 기재된 절차에 따라 하기 화합물들을 합성하였다.

[0749]

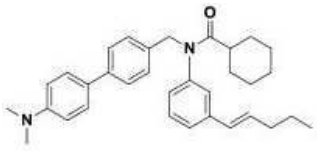
화합물	구조	명칭	[M+H]+
5		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-(디메틸아미노)에틸)아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드	499.8
6*		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(이소부틸아미노)페닐)사이클로헥산카복스아미드	484.8

*XantPhos 및 $Pd_2(dba)_3$은 Trixiephos 및 $Pd(OAc)_2$ 대신에 사용되었다.

[0750] **화합물 7**

[0751] ***N*-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)**

[0752] **사이클로헥산카복스아미드**

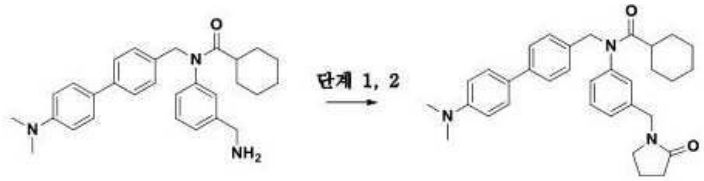
[0753] 

[0754] 디옥산(20 ㎖) 중의 중간체 2(500 mg, 1.02 mmol), (*E*)-펜트-1-엔-1-일보론산(128 mg, 1.12 mmol), K_2CO_3(281 mg, 2.03 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2(74 mg, 0.10 mmol)의 혼합물을 진공/질소 주기(3X)로 탈기하고 5시간 동안 80 ℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 ㎖)로 켄칭한 후 에틸 아세테이트(3X30 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 상을 염수(2X30 ㎖)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하여 밝은 황색 고체로서 (*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(펜트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(45 mg, 9%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.47-7.54 (m, 4H), 7.27-7.38 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.79 (d, 2H), 6.34-6.41 (m, 1H), 6.21-6.30 (m, 1H), 4.83 (br s, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.14 (q, 3H), 1.65 (t, 4H), 1.38-1.55 (m, 5H), 1.06-1.25 (m, 1H), 0.90 (t, 5H); MS: 481.4 $[M+H]^+$.

[0755] **화합물 8**

[0756] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-옥소피롤리딘-1-일)**

[0757] **메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0758] 

[0759] **단계 1: *N*-(3-((4-클로로부탄아미도)메틸)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드**

[0760] 4-클로로부탄오닐 클로라이드(40 ㎕, 0.36 mmol)를 0℃에서 중간체 2.2(105 mg, 0.24 mmol), 트리메틸아민(50 ㎕, 0.36 mmol) 및 DCM(2.4 ㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 DCM(20 ㎖)으로 희석하고 세척하고(2X20 ㎖ 포화된 $NaHCO_3$) 건조하고(Na_2SO_4) 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 *N*-(3-((4-클로로부탄아미도)메틸)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드(84 mg, 65%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.41 (t,

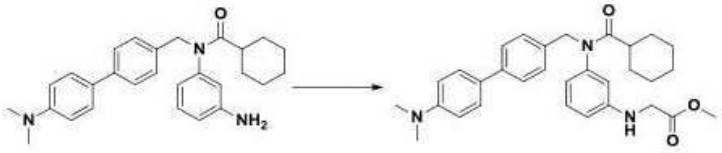
1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.23 (d, 2H), 3.57 (t, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H); LCMS: 546.8 $[M+H]^+$.

[0761] **단계 2: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0762] 수소화나트륨(광유 중의 60% 분산액, 4 mg, 0.10 mmol)을 0℃에서 *N*-(3-((4-클로로부탄아미도)메틸)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드(38 mg, 0.070 mmol) 및 DMF(1 ㎖)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고 물(10 ㎖)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 ㎖)로 추출하였다. 유기 상을 건조하고 (Na_2SO_4) 농축한 후 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-((2-옥소피롤리딘-1-일)메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드(20 mg, 57%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.53-7.45 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 1H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 2H); LCMS: 510.8 $[M+H]^+$.

[0763] **화합물 9**

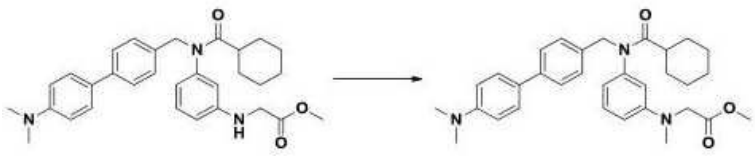
[0764] **메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)아미노)아세테이트**

[0765] 

[0766] 중간체 3(1.0 g, 2.1 mmol), 메틸 2-브로모아세테이트(220 ㎕, 2.31 mmol), $NaHCO_3$(388 mg, 4.62 mmol) 및 DMF(10 ㎖)의 혼합물을 진공/질소 주기(3X)로 탈기하고 6시간 동안 75℃에서 교반하고 물(100 ㎖)로 희석한 후 에틸 아세테이트(3X100 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)아미노)아세테이트(230 mg, 21%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.51 (d, 4H), 7.17 (d, 2H), 7.08 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.27-6.36 (m, 2H), 6.22 (t, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.85 (d, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.94 (s, 6H), 2.20-2.37 (m, 1H), 1.65 (d, 4H), 1.55 (d, 1H), 1.34-1.49 (m, 2H), 1.14 (q, 1H), 0.95 (d, 2H); MS: 500.3 $[M+H]^+$.

[0767] **화합물 10**

[0768] **메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)(메틸)아미노)아세테이트**

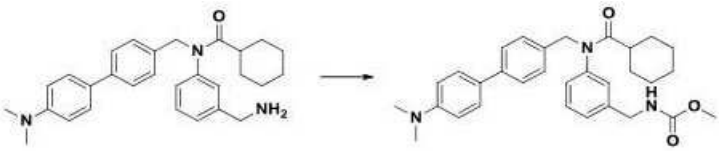
[0769] 

[0770] 메탄올(3 ㎖) 중의 화합물 9(340 mg, 0.68 mmol), 포름알데하이드(250 ㎕, 3.40 mmol) 및 아세트산(19 ㎕, 0.34 mmol)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(128 mg, 2.04 mmol)를 첨가하였고, 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(50 ㎖)로 켄칭한 후, DCM(3X50 ㎖)으로 추출하였다. 모아진 유기 층을 염수(200 ㎖)로 세척하고 농축하고 역상 HPLC로 정제하여 백색 고체로서 메틸 2-((3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)(메틸)아미노)아세테이트

(75 mg, 21%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 (dd, 4H), 7.15-7.27 (m, 3H), 6.80 (d, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.92-3.03 (m, 9H), 2.26 (t, 1H), 1.58-1.75 (m, 7H), 1.13-1.28 (m, 1H), 0.93-1.09 (m, 2H); MS: 514.4 $[M+H]^+$.

[0771] **화합물 11**

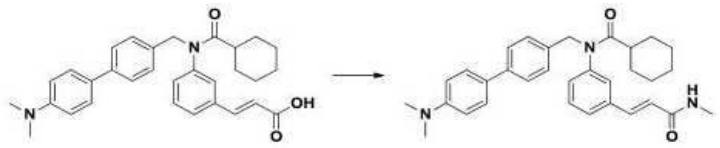
[0772] **메틸 3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤질카바메이트**

[0773] 

[0774] 메틸 클로로포르메이트(16 ㎕, 0.21 mmol)를 0℃에서 중간체 2.2(58 mg, 0.13 mmol), 트리메틸아민(35 ㎕, 0.25 mmol) 및 DCM(1.3 ㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고 DCM(20 ㎖)으로 희석하고 세척하고(2X20 ㎖ 포화된 $NaHCO_3$) 건조하고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 메틸 3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤질카바메이트(45 mg, 68%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 7.69 (t, 1H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.15 (d, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.97-0.82 (m, 2H); LCMS: 500.8 $[M+H]^+$.

[0775] **화합물 12**

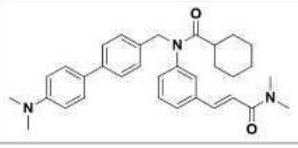
[0776] **(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0777] 

[0778] HATU(83 mg, 0.22 mmol)를 실온에서 중간체 8(95 mg, 0.20 mmol), DIEA(0.07 ㎖, 0.41 mmol) 및 DMF(4 ㎖)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, DIEA(0.17 ㎖, 0.98 mmol) 및 메틸아민 하이드로클로라이드(67 mg, 0.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 물(10 ㎖)로 희석하고 에틸 아세테이트(2X20 ㎖)로 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 세척하고(10 ㎖ 물에 이어 10 ㎖ 염수) 건조하고(Na_2SO_4) 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(48 mg, 49%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.06-8.00 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 5H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.16 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.58 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.68 (d, 3H), 2.23-2.08 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 4H), 1.66-1.47 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.15-1.04 (m, 1H), 0.97-0.82 (m, 2H); LCMS: 496.3 $[M+H]^+$.

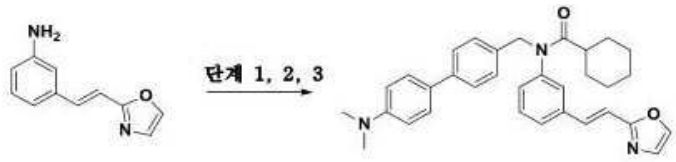
[0779] 화합물 12에 대해 기재된 절차에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

[0780]

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
13		(*E*)-*N*-(3-(3-(디메틸아미노)-3-옥소프로프-1-엔-1-일)페닐)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드	510.2

[0781] **화합물 14**

[0782] **(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0783] 

[0784] **단계 1: (*E*)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0785] 사이클로헥산카보닐 클로라이드(790 ㎕, 5.91 mmol)를 0℃에서 DCM(30 mℓ) 중의 중간체 6(1.0 g, 5.37 mmol) 및 TEA(2.2 mℓ, 16.1 mmol)의 용액에 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 11시간 동안 25℃에서 교반한 후 물(2X20 mℓ)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 1/1)로 정제하여 황색 오일로서 (*E*)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.3 g, 74%)를 제공하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.96-7.00 (d, 1H), 2.01-2.27 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.88-1.89 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.29-1.32 (m, 3H); MS: 297.2 $[M+H]^+$.

[0786] **단계 2: (*E*)-*N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

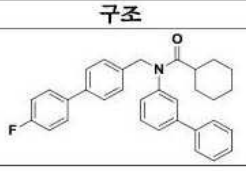
[0787] 탄산세슘(5.72 g, 17.6 mmol)을 아세토니트릴(50 mℓ) 중의 (*E*)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.3 g, 4.4 mmol) 및 1-브로모-4-(브로모메틸)벤젠(2.74 g, 10.97 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 환류 온도에서 가열한 후 농축하였다. 물(50 mℓ)을 첨가하였고, 혼합물을 DCM(100 mℓ)으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 1/1)로 정제하여 황색 오일로서 (*E*)-*N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드(1.8 g, 79%)를 제공하였다. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.65 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 1H), 7.33-7.37 (m, 4H), 7.20-7.26 (d, 1H), 7.05-7.07 (m, 3H), 6.88-6.92 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.52-1.68 (m, 6H), 1.25-1.27 (m, 1H), 0.91-0.96 (m, 3H); MS: 465.0 $[M+H]^+$.

[0788] **단계 3: (*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

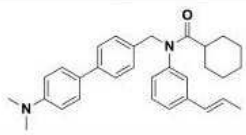
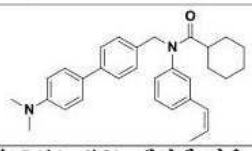
[0789] 탄산나트륨(454 mg, 4.28 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(157 mg, 0.21 mmol)을 디옥산(40 mℓ) 및 H_2O(5 mℓ) 중의 (*E*)-*N*-(4-브로모벤질)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드(500 mg, 1.07 mmol) 및 [4-(디메틸아미노)페닐]보론산 하이드로클로라이드(431 mg, 2.14 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 12시간 동안 100℃에서 가열하고 여과하고 에틸 아세테이트(100 mℓ)로 추출하였다. 유기 층을 물(40 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 3/1)로 정제하여 (*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드(150 mg, 27%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 8.13 (s, 1H), 7.60-7.74 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 5H), 7.40 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.14-7.28 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.76-6.79 (d, 2H), 4.88 (br s, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.23 (m, 1H), 1.58-1.73 (m, 4H), 1.41-1.55 (m, 3H), 1.11-1.19 (m, 1H), 0.93 (d, 2H); MS: 506.3 $[M+H]^+$.

[0790] 화합물 14(단계 3)에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 2.3 및 (4-플루오로페닐)보론산으로부터 하기 화합물을 합성하였다.

[0791]

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
15		*N*-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-((4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드	464.7

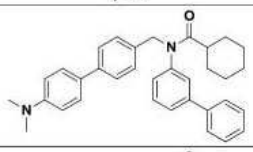
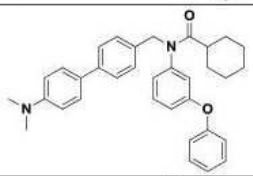
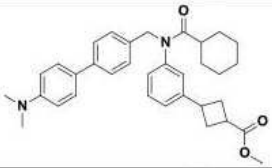
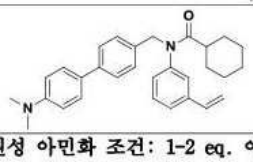
[0792] 화합물 14(단계 2 및 3)에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 7로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
16*		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	453.3
17**		(*Z*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(프로프-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	453.3

*$Pd(PPh_3)_4$은 $Pd(dppf)Cl_2$ 대신에 사용되었다. ** 화합물 16의 정제 동안 단리됨.

[0793]

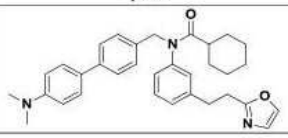
[0794] 중간체 2에 대해 기재된 절차에 따라 적절한 아민으로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
18		*N*-([1,1'-비페닐]-3-일)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미드	489.7
19		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-페녹시페닐)사이클로헥산카복스아미드	505.7
20		메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)사이클로부탄카복실레이트	525.6
21		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-비닐페닐)사이클로헥산카복스아미드	439.6

변경된 환원성 아민화 조건: 1-2 eq. 아세트산; $NaBH_3CN$, MeOH 또는 $NaBH(OAc)_3$, DCM.
변경된 아실화 조건: 1.2-1.5 eq. 산 클로라이드; 2-3 eq. TEA; 0.03-0.1M DCM; 0℃ 또는 실온에서 산 클로라이드 첨가.

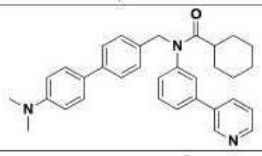
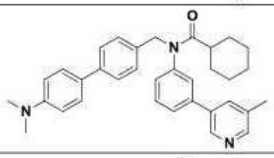
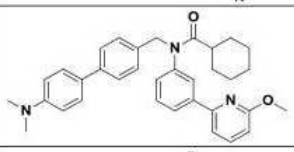
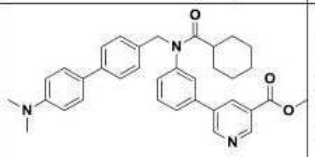
[0795]

[0796] 표준 수소첨가 조건(1 atm H_2, 10% Pd/C, EtOAc, 실온)을 이용하여 화합물 14로부터 하기 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
22		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(옥사졸-2-일)에틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드	508.4

[0797]

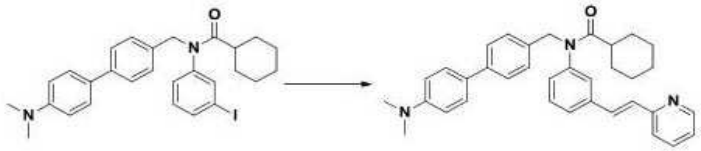
[0798] 표준 스즈키 조건[$Pd(dppf)Cl_2$, Cs_2CO_3, DMF, 80℃]을 이용하여 중간체 2.4 및 적절한 보론산으로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
23		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	490.8
24		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메틸피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	504.8
25		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피리딘-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	520.8
26		메틸 5-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)니코티네이트	548.8

[0799]

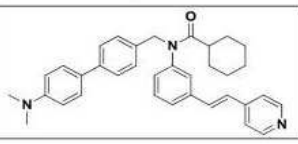
[0800] **화합물 27**

[0801] **(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-2-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0802] 

[0803] 10분 동안 N_2를 버블링함으로써 중간체 2.4(150 mg, 0.279 mmol), 2-비닐피리딘(0.06 mℓ, 0.556 mmol), 아세트산팔라듐(6 mg, 0.027 mmol), 트리(o-톨릴)포스핀(34 mg, 0.112 mmol), 트리에틸아민(1.5 mℓ) 및 DMF(1.5 mℓ)의 혼합물을 탈기하고 1시간 동안 80℃에서 가열한 후 실온까지 냉각시켰다. 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하였고, 용액을 물(2X20 mℓ)로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피에 이은 역상 HPLC로 정제하였다. 생성된 물질을 에틸 아세테이트 및 포화된 $NaHCO_3$으로 유리염기화하여 황색 고체로서 화합물 27(97 mg, 68%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.56 (d, 1H), 7.77 (td, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 6H), 7.40 (t, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.87 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.97-0.82 (m, 2H); LCMS: 516.8 $[M+H]^+$.

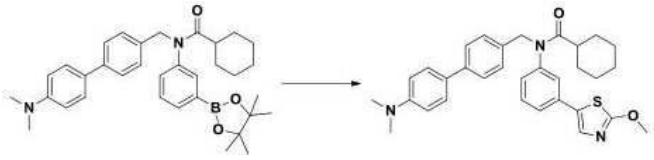
[0804] 화합물 27에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 2.4 및 4-비닐 피리딘으로부터 하기 화합물을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
28		(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-(피리딘-4-일)비닐)페닐)사이클로헥산카복스아미드	516.8

[0805]

[0806] **화합물 29**

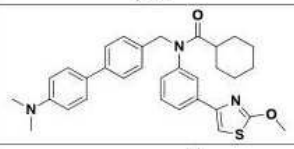
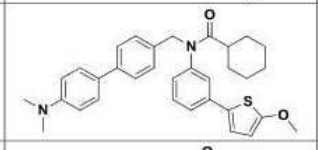
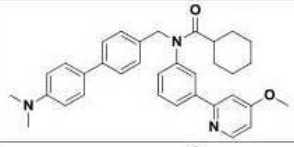
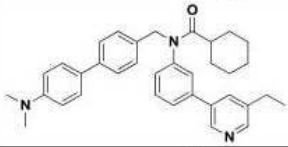
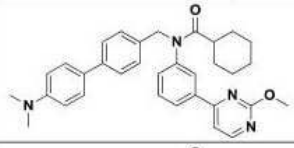
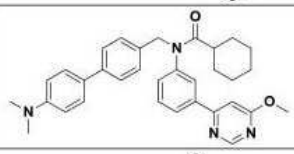
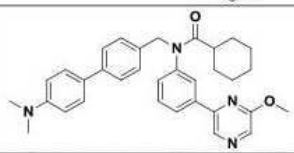
[0807] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**



[0808]

[0809] 10분 동안 N_2를 버블링함으로써 중간체 9(155 mg, 0.288 mmol), 5-브로모-2-메톡시티아졸(89 mg, 0.489 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(20 mg, 0.027 mmol), 탄산세슘(280 mg, 0.862 mmol) 및 DMF(1.5 mℓ)의 혼합물을 탈기하고 2시간 동안 80℃에서 가열한 후 실온까지 냉각시켰다. 에틸 아세테이트를 혼합물에 첨가하였고, 용액을 물(2X20 mℓ)로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 농축하였다. 미정제 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 29(63 mg, 42%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.38 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.17 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.55-1.36 (m, 3H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.98-0.82 (m, 2H); LCMS: 526.5 $[M+H]^+$.

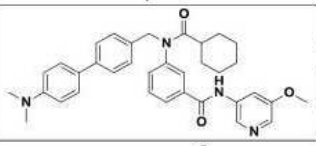
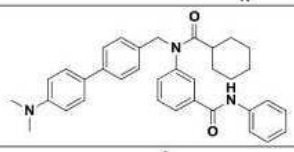
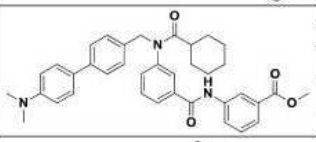
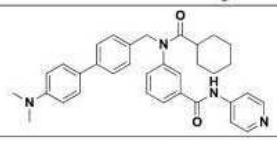
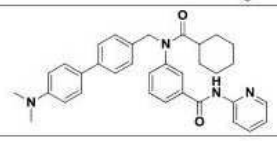
[0810] 화합물 29에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 9 및 적절한 아릴 브로마이드 또는 아릴 요오다이드로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
30		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시티아졸-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	526.3
31		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-메톡시티오펜-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	525.3
32		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(4-메톡시피리딘-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	520.8
33		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(5-에틸피리딘-3-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	518.8
34		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메톡시피리미딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	521.8
35		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피리미딘-4-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	521.6
36		*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(6-메톡시피라진-2-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	521.6

변경된 반응 조건: 0.1-0.2 eq $Pd(dppf)Cl_2$; 3-4 eq. Cs_2CO_3; DMF 또는 디옥산.

[0811]

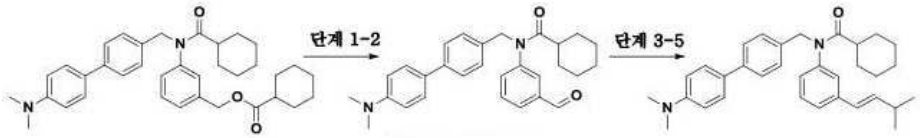
[0812] 표준 HATU 아실화 조건(HATU, iPr_2NEt, DMF, 실온)을 이용하여 중간체 8.1 및 적절한 아민으로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	[M+H]+
37		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(5-메톡시피리딘-3-일)벤즈아미드	563.8
38		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-페닐벤즈아미드	532.7
39		메틸 3-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)벤즈아미도)벤조에이트	590.7
40		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(피리딘-4-일)벤즈아미드	533.6
41		3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)-*N*-(피리딘-2-일)벤즈아미드	533.6

[0813]

[0814] **화합물 42**

[0815] **(*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0816] 

[0817] **단계 1: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0818] NaOH(492.2 mg, 12.31 mmol)을 실온에서 H_2O(20 ㎖) 및 THF(40 ㎖) 중의 중간체 2.5(1.33 g, 2.41 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반한 후 농축하여 THF를 제거하였다. 현탁액을 DCM(100 ㎖)으로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하고 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 2:1)로 정제하여 밝은 황색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드(948.30 mg, 1.82 mmol, 75.57% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49 (m, 4 H), 7.34 (d, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 6.93 (br s, 1 H), 6.82 (d, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 4.69 (d, 2 H), 3.01 (s, 6 H), 2.19 (t, 1 H), 1.82-1.63 (m, 7 H), 1.34-1.16 (m, 1 H), 1.10-0.89 (m, 2 H); MS: 443.2 $[M+H]^+$.

[0819] **단계 2: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-포르밀페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0820] DCM(20 ㎖) 중의 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(하이드록시메틸)페닐)사이클로헥산카복스아미드(823.7 mg, 1.86 mmol)의 혼합물을 격렬히 교반하였다. 데스-마틴(Dess-Martin)(928.9 mg, 2.19 mmol)을 첨가하였고, 시스템을 3회 진공/N_2 주기로 탈기하였다. 혼합물을 N_2 하에서 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 포화된 수성 $NaHCO_3$ 용액(10 ㎖) 및 포화된 수성 $Na_2S_2O_3$ 용액(10 ㎖)을 첨가하였고, 혼합물을 DCM(20 ㎖ X 3)으로 추출하기 전에 30분 동안 교반하였다. 모아진 유기 층을 $MgSO_4$으로 건조하고 여과하고 농축하여 잔사를 제공하였고, 이 잔사를 실리카 겔 상에서의 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 2:1)로 정제하여 밝은 황색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-포르밀페닐)사이클로헥산카복스아미

드(453.20 mg, 1.03 mmol, 55.34% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.89 (s, 1 H), 7.82-7.68 (m, 1 H), 7.45-7.28 (m, 6 H), 7.18-7.05 (m, 3 H), 6.71 (d, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 2.91 (s, 6 H), 2.09-1.95 (m, 1 H), 1.67-1.45 (m, 7 H), 1.12-1.05 (m, 1 H), 0.96-0.84 (m, 2 H); MS: 441.2 $[M+H]^+$.

[0821] **단계 3: 1-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)-3-메틸-2-(페닐설포닐)부틸 아세테이트**

[0822] n-BuLi(2.5 M, 200 ㎕)을 -78℃에서 THF(1 mℓ) 중의 중간체 11(134.2 mg, 676.82 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 -78℃에서 교반한 후, THF(0.5 mℓ) 중의 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-포르밀페닐)사이클로헥산카복스아미드(177.6 mg, 403.10 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 격렬히 교반하고 3시간 동안 -78℃에서 유지하였다. Ac_2O(109.0 mg, 1.07 mmol)를 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 유지하였고, 중탕기를 제거하였고, 반응물을 밤새 실온까지 가온하였다. 반응물을 포화된 수성 NH_4Cl(5 mℓ)으로 켄칭하고 EtOAc(15 mℓ X 3)로 추출하였다. 모아진 유기 층을 $MgSO_4$으로 건조하고 여과하고 농축한 후, 분취-TLC(EtOAc:PE=1:2)로 정제하여 백색 고체로서 1-(3-(*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)-3-메틸-2-(페닐설포닐)부틸 아세테이트(61.6 mg, 90.47 μmol, 22.89% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.77-7.70 (m, 2 H), 7.56-7.49 (m, 1 H), 7.45-7.34 (m, 6 H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 7.05 (t, 2 H), 6.98-6.87 (m, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.75-6.69 (m, 2 H), 6.19 (s, 1 H), 6.02 (d, 1 H), 4.95-4.82 (m, 1 H), 4.61-4.58 (m, 1 H), 3.10-3.05 (m, 1 H), 2.92 (s, 6 H), 2.38-2.23 (m, 1 H), 2.19-2.09 (m, 1 H), 1.96 (s, 3 H), 1.58-1.49 (m, 6 H), 1.11 (d, 6 H), 0.90-0.77 (m, 4 H); MS: 681.4 $[M+H]^+$.

[0823] **단계 4: (*Z*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸-2-(페닐설포닐)부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0824] DBU(128.4 mg, 843.41 μmol)를 THF(2 mℓ) 중의 1-(3-(N-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)사이클로헥산카복스아미도)페닐)-3-메틸-2-(페닐설포닐)부틸 아세테이트(93.2 mg, 136.88 μmol)의 용액에 적가하였다. 용액을 밤새 실온에서 교반하고 농축한 후, 분취-TLC(EtOAc:PE=1:2)로 정제하여 황색 고체로서 (*Z*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸-2-(페닐설포닐)부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(67.8 mg, 109.21 μmol, 79.78% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (d, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.54-7.29 (m, 8 H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 7.09 (d, 2 H), 7.02-6.91 (m, 2 H), 6.83 (br s, 1 H), 6.71 (d, 2 H), 4.80 (br s, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.84-2.74 (m, 1 H), 2.13-1.98 (m, 1 H), 1.70-1.53 (m, 8 H), 1.23-1.09 (m, 2 H), 0.85 (d, 6 H); MS: 621.4 $[M+H]^+$.

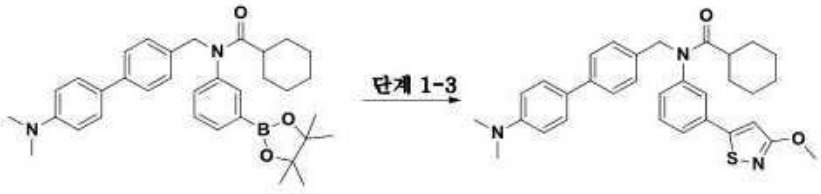
[0825] **단계 5: (*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0826] THF(4 mℓ) 중의 (*Z*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸-2-(페닐설포닐)부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(65.6 mg, 105.66 μmol)와 1,3-디메틸테트라하이드로피리미딘-2(1H)-온(137.8 mg, 1.08 mmol)의 혼합물을 3회 진공/N_2 주기로 탈기하였다. 메탄올(34.8 mg, 1.09 mmol)에 이어 디요오도사마륨(0.1 M, 9.00 mℓ, 0.9 mmol, THF 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에서 2.5시간 동안 실온에서 교반하고 농축하고 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트; 2:1)로 정제하여 밝은 황색 고체로서 (*E*)-*N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메틸부트-1-엔-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(29.3 mg, 60.96 μmol, 57.69% 수율)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 7.46 (dd, 4 H), 7.35-7.22 (m, 2 H), 7.17-7.08 (m, 3 H), 6.90 (d, 1 H), 6.74 (d, 2 H), 6.28 (d, 1 H), 6.21 (dd, 1 H), 4.79 (br s, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 2.42-2.32 (m, 1 H), 2.21-2.08 (m, 1 H), 1.61 (t, 4 H), 1.52-1.31 (m, 3 H), 1.17-1.03 (m, 1 H), 0.98 (d, 6 H), 0.91-0.79 (m, 2 H); MS: 481.4 $[M+H]^+$.

[0827] **화합물 43**

[0828] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아**

미드

[0829] 

[0830] **단계 1: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메톡시)이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0831] $Pd(dba)_2$(644.9 mg, 1.12 mmol), S-Phos(920.9 mg, 2.24 mmol) 및 K_3PO_4(3.57 g, 16.82 mmol)을 디옥산(120 mℓ) 중의 중간체 9(3.02 g, 5.61 mmol) 및 중간체 12(1.51 g, 8.41 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 환류하였고, EtOAc(300 mℓ) 및 물(150 mℓ)을 첨가한 후, 혼합물을 여과하였다. 유기 층을 분리하고 물(150 mℓ)로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하고 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)로 정제하여 황색 오일로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메톡시)이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(2.03 g, 2.04 mmol, 36.36% 수율, 55.79% 순도)를 제공하였다. MS: 556.4 $[M+H]^+$.

[0832] **단계 2: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-하이드록시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

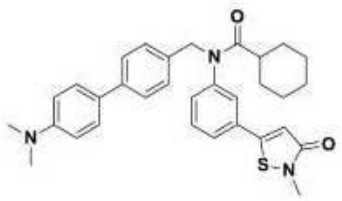
[0833] 농축된 HCl(13.4 mℓ, 12 M, 161.43 mmol)을 실온에서 MeOH(100 mℓ) 중의 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메톡시)이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(2.71 g, 4.88 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고 농축한 후 EtOAc(200 mℓ)에 용해시켰다. 이 혼합물을 수성 $NaHCO_3$ 용액(50 mℓ)으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축한 후, 실리카 겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 2/1)로 정제하여 황색 오일로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-하이드록시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(924 mg, 1.77 mmol, 36.19% 수율, 97.79% 순도)를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.63 (br s, 1 H), 7.70-7.45 (m, 7 H), 7.29-7.13 (m, 3 H), 7.04 (s, 1 H), 6.79 (d, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 2.93 (s, 6 H), 2.15-2.05 (m, 1 H), 1.78-1.59 (m, 4 H), 1.58-1.39 (m, 3 H), 1.22-1.08 (m, 1 H), 0.99-0.82 (m, 2 H); MS: 512.2 $[M+H]^+$.

[0834] **단계 3: *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0835] 디아조메틸(트리메틸)실란(2 M, 1.20 mℓ)을 0℃에서 THF(35 mℓ) 및 MeOH(5 mℓ) 중의 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-하이드록시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(462 mg, 902.91 μmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15시간 동안 실온까지 가온한 후, EtOAc(50 mℓ)를 첨가하였다. 용액을 1 N HCl 용액(30 mℓ)으로 세척하고 $NaHCO_3$ 용액(30 mℓ)으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 농축하여 미정제 물질을 제공하였고, 이 미정제 물질을 분취-HPLC(역상; 물(10 mM NH_4HCO_3)-CH_3CN)로 정제하여 황색 고체로서 *N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(109.4 mg, 207.29 μmol, 22.96% 수율, 99.61% 순도)를 제공하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.78-7.70 (m, 1 H), 7.66-7.56 (m, 6 H), 7.40-7.23 (m, 4 H), 6.87 (d, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.02 (s, 6 H), 2.35-2.20 (m, 1 H), 1.86-1.66 (m, 4 H), 1.65-1.45 (m, 3 H), 1.28-1.16 (m, 1 H), 1.06-0.91 (m, 2 H); MS: 526.3 $[M+H]^+$.

[0836] **화합물 44**

[0837] ***N*-((4'-(디메틸아미노)-[1,1'-비페닐]-4-일)메틸)-*N*-(3-(2-메틸-3-옥소-2,3-디하이드로이소티아졸-5-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**



[0838]

[0839] 화합물 43의 정제 동안 화합물 44를 백색 고체로서 단리하였다(108.8 mg, 205.64 μmol, 22.78% 수율, 99.36% 순도). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.60 (d, 1 H), 7.55-7.41 (m, 6 H), 7.28 (d, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.85-6.74 (m, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 2.92 (s, 6 H), 2.24-2.10 (m, 1 H), 1.74-1.57 (m, 4 H), 1.54-1.35 (m, 3 H), 1.18-1.05 (m, 1 H), 0.95-0.82 (m, 2 H); MS: 526.3 $[M+H]^+$.

[0840] **화합물 45**

[0841] ***트랜스*-4-하이드록시-*N*-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**



[0842]

[0843] **단계 1: *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

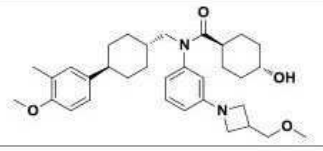
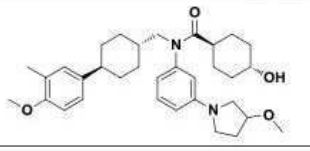
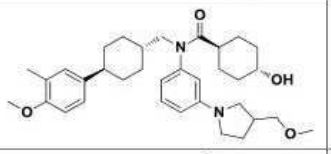
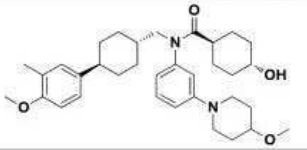
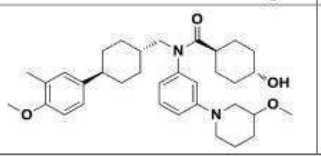
[0844] 중간체 2.6(138 mg, 0.22 mmol), 3-메톡시아제티딘 하이드로클로라이드(32 mg, 0.26 mmol), Cs_2CO_3(215 mg, 0.66 mmol), Xantphos(17 mg, 0.029 mmol), $Pd_2(dba)_3$(8 mg, 0.014 mmol) 및 디옥산(1.5 mℓ)의 혼합물을 3회 진공/N_2 주기로 탈기하고 3시간 동안 100℃에서 교반한 후 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 20 mℓ 포화된 $NaHCO_3$에 붓고 20 mℓ 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 20 mℓ 염수로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하여 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 엷은 황색 포말로서 *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(119 mg, 86%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.25 (t, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 6H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 3H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.92-0.77 (m, 2H), -0.013 (s, 6H); LCMS: 635.7 $[M+H]^+$.

[0845] **단계 2: *트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드**

[0846] 수성 염산(6 N, 0.24 mℓ, 1.4 mmol)을 실온에서 *트랜스*-4-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)-*N*-((트랜스-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(113 mg, 0.178 mmol), THF(1 mℓ) 및 MeOH(1 mℓ)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 45분 동안 교반한 후, 20 mℓ 포화된 $NaHCO_3$과 20 mℓ 에틸 아세테이트의 혼합물에 부었다. 분리된 유기 층을 20 mℓ 포화된 $NaHCO_3$으로 세척하고 20 mℓ 염수로 세척하고 건조하고(Na_2SO_4) 여과하고 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(헥산 중의 40-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 백색 포말로서 *트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드(61 mg, 66%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.25 (t, 1H), 6.98-6.93 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.28 (br s, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64-3.58 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.78-1.67 (m,

6H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.47-1.34 (m, 3H), 1.34-1.22 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.84-0.72 (m, 2H); LCMS: 521.5 $[M+H]^+$.

[0847] 화합물 45에 대해 기재된 절차에 따라 중간체 2.6 또는 2.7 및 적절한 아민으로부터 하기 화합물들을 합성하였다.

화합물	구조	명칭	$[M+H]^+$
46		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메틸)아제티딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	535.9
47		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시피롤리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	535.9
48		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-(메톡시메틸)피롤리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	549.9
49		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(4-메톡시피페리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	549.5
50		*트랜스*-4-하이드록시-*N*-((*트랜스*-4-(4-메톡시-3-메틸페닐)사이클로헥실)메틸)-*N*-(3-(3-메톡시피페리딘-1-일)페닐)사이클로헥산카복스아미드	549.6

[0848]

[0849] **실시예 A-1: 비경구 약학 조성물**

[0850] 주사(피하, 정맥내)에 의한 투여에 적합한 비경구 약학 조성물을 제조하기 위해, 1 내지 1000 mg의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 멸균수에 용해시킨 후 10 ㎖의 0.9% 멸균 식염수와 혼합한다. pH를 조절하기 위해 임의적으로 적합한 완충제뿐만 아니라 임의적 산 또는 염기도 첨가한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적합한 용량 유닛 제형 내로 도입한다.

[0851] **실시예 A-2: 경구 용액**

[0852] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 (임의적 가용화제(들), 임의적 완충제(들) 및 맛 차폐 부형제와 함께) 물에 첨가하여 20 mg/㎖ 용액을 제공한다.

[0853] **실시예 A-3: 경구 정제**

[0854] 20 내지 50 중량%의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 20 내지 50 중량%의 미세결정성 셀룰로스, 1 내지 10 중량%의 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 및 1 내지 10 중량%의 스테아르산마그네슘 또는 다른 적절한 부형제를 혼합함으로써 정제를 제조한다. 정제를 직접적인 압축으로 제조한다. 압축된 정제의 총 중량을 100 내지 500 mg으로 유지한다.

[0855] **실시예 A-4: 경구 캡슐**

[0856] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 10 내지 500 mg의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 전분 또는 다른 적합한 분말 블렌드와 혼합한다. 혼합물을 경구 투여에 적합한 경구 용량 유닛, 예컨대, 경질 젤라틴 캡슐 내로 도입한다.

[0857] 또 다른 실시양태에서, 10 내지 500 mg의 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 크기 4

캡슐 또는 크기 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴) 내에 넣고 캡슐을 밀봉한다.

[0858] **실시예 A-5: 국소 겔 조성물**

[0859] 약학 국소 겔 조성물을 제조하기 위해, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하이드록시프로필 셀룰로스, 프로필렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트 및 정제된 알코올 USP와 혼합한다. 그 다음, 생성된 겔 혼합물을 국소 투여에 적합한 용기, 예컨대, 튜브 내로 도입한다.

[0860] **실시예 B-1: 시험관내 FXR 어세이(PGL3)**

[0861] **시딩**

[0862] CV-1 세포를, DMEM + 10% 차콜 이중-스트립핑된 FBS를 가진 T175 플라스크 내에 2,000,000개 세포의 밀도로 시딩하고 18시간(O/N) 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 항온처리하였다.

[0863] **형질감염**

[0864] 18시간의 항온처리 후, T175 플라스크 내의 배지를 새로운 DMEM + 10% 차콜 수퍼-스트립핑된 혈청으로 교체하였다.

[0865] 형질감염 반응 혼합물을 제조하기 위해, 형질감염 시약(로슈(Roche)로부터의 X-tremeGENE HP, 카탈로그 # 06 366 236 001)을 1:3(DNA ㎍:형질감염 시약 ㎕)의 비로 "A"로 표지된 1.5 ㎖ 미세원심분리 튜브 내에 첨가하였다. 그에 따라 OptiMEM 배지(라이프 테크놀로지스(Life Technologies), 카탈로그 # 31985-062)를 첨가하여 1 ㎖의 총 부피를 제공하였다. 그 다음, 형질감염 반응 혼합물을 짧게 볼텍싱하고 5분 동안 실온에서 항온처리하였다.

[0866] 2 ㎍:2 ㎍:18 ㎍:3 ㎍의 비로 100 ㎕ OptiMEM 및 플라스미드 XPD90Gal pCMXhFXRf1, pCMXhRXRf1 + PGL3-ECRE*6-luc + CMX-YFP를, "B"로 표지된 별도의 1.5 ㎖ 미세원심분리 튜브 내에 첨가하였다. 그 다음, 이 미세원심분리 튜브 "B"를 짧게 볼텍싱하고 5분 동안 실온에서 항온처리하였다.

[0867] 그 다음, "A"로 표지된 튜브 내의 총 부피를 "B"로 표지된 튜브 내로 옮겼다. 그 다음, 혼합물을 짧게 볼텍싱한 후, 형질감염:DNA 복합체를 실온에서 약 15분 내지 20분 동안 항온처리하였다.

[0868] 항온처리 후, 형질감염 시약/DNA 혼합물 복합체를 T175 플라스크 내의 세포에 첨가하였고, 상기 세포를 5% CO_2 하에 37℃에서 8시간(O/N) 동안 항온처리하였다.

[0869] **시험 화합물**

[0870] 96웰 플레이트에서 절반 대수 연속 희석물을 제조하였다. OptiMEM을 희석제로서 사용하였다. 본원에 기재된 화합물들 중 어느 한 화합물을 사용하여 10 mM의 화합물 스톡 용액을 제조하였다. 100 μM의 최종 농도를 위해 제1웰 내에서 최초 1:100 희석물을 제조하였다. 멀티채널 피펫을 이용하여 5 ㎕의 희석된 화합물을 384웰 플레이트에 사중으로 옮김으로써 96웰 플레이트 내의 최종 농도를 제조하였다.

[0871] T175 플라스크 내의 세포를 트립신으로 처리하였고, 세포를 40 ㎖ 페놀 레드 무함유 DMEM + 10% 차콜 수퍼-스트립핑된 FBS에 재현탁하였다. 전형적으로, 1개의 T175 플라스크는 2개의 384웰 플레이트를 시딩하기에 충분하였다. 멀티채널 피펫 또는 384 멀티드롭 분배기를 이용하여 CV-1 세포를 45 ㎕ 세포 현탁액/웰로 시딩하였다. 그 다음, 상기 세포를 밤새 18시간 동안 항온처리하였다.

[0872] **판독**

[0873] 항온처리기로부터 플레이트를 제거한 후, 배지를 플레이트로부터 가볍게 털어 버렸고, 384웰 플레이트를 종이 타월 상에 거꾸로 뒤집어 놓았다. 남은 배지를 약하게 두드려 제거하였다. 그 다음, 멀티채널 피펫 또는 384웰 멀티드롭 분배기를 이용하여 15 ㎕의 용해 완충제를 각각의 웰에 첨가하였다. 진탕기 상에서 실온에서 10분 동안 항온처리한 후, 30 ㎕의 루시퍼라제 완충제를 각각의 웰에 첨가하였다. 퍼킨 엘머 엔비전(Perkin Elmer Envision)을 이용하여 발광 카운트를 즉시 기록하였다.

[0874] FXR 활성을 억제하는 본원에 개시된 화합물의 능력을 정량하였고, 각각의 EC_{50} 값을 측정하였다. 표 3은 본원에 개시된 다양한 화합물들의 활성을 제공한다. Fex = 펙사라민(fexaramine).

표 3

화합물 번호	화합물/Fex
1	+++
2	++
3	+++
4	+++
5	+
6	+
7	++
8	+
9	++
10	+
11	+
12	++
13	+
14	+++
15	+
16	++
17	++
18	+
19	+

여기서, '화합물/Fex'는 펙사라민 대조군의 EC_{50}에 비해 시험 화합물에 대한 EC_{50}의 비를 표시한다. '+++'는 화합물/Fex <10 을 의미하고; '++'는 화합물/Fex >10 & <100 을 의미하고; '+'는 화합물/Fex >100 을 의미한다.

[0875]

[0876] 실시예 B-2: 시험관내 FXR 어세이(TK)

[0877] **시딩**

[0878] CV-1 세포를, DMEM + 10% 차콜 이중-스트립핑된 FBS를 가진 T175 플라스크 내에 2,000,000개 세포의 밀도로 시딩하고 18시간(O/N) 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 항온처리하였다.

[0879] **형질감염**

[0880] 18시간의 항온처리 후, T175 플라스크 내의 배지를 새로운 DMEM + 10% 차콜 수퍼-스트립핑된 혈청으로 교체하였다. 폴리프로필렌 튜브에서, 2500 ㎕ OptiMEM(라이프 테크놀로지스, 카탈로그 # 31985-062)을 hFXR, hRXR, TK-ECRE-luc 및 pCMX-YFP에 대한 발현 플라스미드와 조합하였다. 그 다음, 튜브를 짧게 볼텍싱하고 5분 동안 실온에서 항온처리하였다. 형질감염 시약(로슈로부터의 X-tremeGENE HP, 카탈로그 # 06 366 236 001)을 OptiMEM/플라스미드 혼합물에 첨가하고 볼텍싱하고 20분 동안 실온에서 항온처리하였다. 항온처리 후, 형질감염 시약/DNA 혼합물 복합체를 T175 플라스크 내의 세포에 첨가하였고, 상기 세포를 18시간(O/N) 동안 5% CO_2 하에 37℃에서 항온처리하였다.

[0881] **시험 화합물**

[0882] 화합물을 DMSO로 연속 희석하고 형질감염된 CV-1 세포에 첨가하였다. 그 다음, 상기 세포를 18시간 동안 항온처리하였다. 다음날 세포를 용해시키고 발광에 대해 조사하였다.

[0883] 본원에 개시된 예시적 화합물들에 대한 대표적 데이터는 하기 표에 제시되어 있다.

표 4

화합물 번호	TK hFXR: EC_{50} (μM)
1	+++
2	+
3	+
3.1	+++
4	++
5	+
6	+
7	++
8	+
9	+++
10	+
11	+
12	+
13	+++
14	+++
15	+++
16	++
17	+
18	++
19	+
20	+
21	+
22	+++
23	++
24	++
25	+
26	+
27	+++
28	++
29	+++
30	+
31	+++
32	+
33	++
34	+
35	+++
36	+
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+++
44	+
45	+++
46	+++
47	++

[0884]

화합물 번호	TK hFXR: EC_{50} (μM)
48	++
49	+++
50	+

여기서, '+++'는 EC_{50} ≤3 을 의미하고; '++'는 EC_{50}>3 & <10 을 의미하고; '+'는 EC_{50}≥10 을 의미한다. 페사라민 대조군의 <25%의 최대 효능을 가진 화합물은 '+'로서 분류되었다.

[0885]

[0886] **실시예 B-3: NASH 활성 연구(STZ 모델)**

[0887] 출생한 지 2일 후 200 ㎍의 STZ를 단회 피하 주사한 후, 4주령 후 고지방식(HFD)을 임의로 공급함으로써 NASH를 수컷 C57BL/6에서 유도할 수 있다. HFD를 계속 공급하는 동안, 화합물을 4주 내지 8주 동안 투약하여 NASH에 대한 효과를 측정할 수 있다. 손으로 잡고 사용하는 글루코스 측정기를 이용하여 연구 전체에 걸쳐 공복 글루코스를 측정할 수 있다. 혈청 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) 및 트리글리세라이드(TG)를 임상 화학 분석기로 측정할 수 있다. 트리글리세라이드 E-시험 키트(Wako, 일본 도쿄 소재)를 사용하여 간 조직에서의 TG의 함량을 측정할 수 있다. 조직-TEK O.C.T. 화합물에 매립되고 액체 질소에 즉석 냉동되고 -80℃에서 저장된 조직에 대한 간 박편의 조직학적 분석을 수행할 수 있다. 박편을 절단하고(5 ㎛) 공기

건조하고 아세톤에서 고정시킬 수 있다. 헤마톡실린 및 에오신 염색을 위해, 간 박편을 부앵(Bouin) 용액으로 미리 고정시킨 후 헤마톡실린 및 에오신 용액으로 염색할 수 있다. (대역-3) 간 섬유증의 정도를 시리우스 레드(Sirius red) 염색으로 평가할 수 있다.

[0888] **실시예 B-4: NASH 활성 연구(AMLN 모델)**

[0889] AMLN 식이(DIO-NASH)(D09100301, 리서치 다이어트(Research Diet), 미국 소재)(40% 지방(18% 트랜스-지방), 40% 탄수화물(20% 프럭토스) 및 2% 콜레스테롤)를 사용한 식이 유도에 의해 수컷 C57BL/6 마우스에서 NASH를 유발시킨다. 동물을 29주 동안 상기 식이를 유지한다. 26주의 식이 유도 후, 질환 진행(간지방증 및 섬유증)의 기준 조직학적 평가를 위해 간 생검을 수행하고, 간 섬유증 병기, 지방증 점수 및 체중에 따라 분류하고 치료군으로 무작위적으로 배정한다. 생검으로부터 3주 후, 마우스들을 치료군으로 분류하고 8주 동안 FXR 아고니스트를 사용한 경구 위관영양법으로 매일 투약한다. 연구 말기에, H&E 및 시리우스 레드로 염색된 조직 박편을 조사함으로써 각각 간지방증 및 섬유증을 평가하기 위해 간 생검을 수행한다. 간에서의 총 콜라겐 함량을 콜라겐의 산 가수분해에 의한 하이드록시프롤린 잔기의 비색 측정으로 측정한다. 제조자의 지시에 따라 시판되는 키트(로슈 디아그노스틱스(Roche Diagnostics), 독일 소재)와 함께 자동분석기 Cobas C-111을 이용하여 간 균질화물에서의 트리글리세라이드 및 총 콜레스테롤 함량을 단회 측정으로 측정한다.

[0890] **실시예 B-5: 간내 담즙정체 모델**

[0891] 설치류에서 17a-에티닐에스트라디올(EE2) 치료에 의해 유도된 실험적 간내 담즙정체를 생체내 모델에서 광범위하게 사용하여 에스트로겐에 의해 유도된 담즙정체에 관여하는 기작을 조사한다. 간내 담즙정체를 5일 동안 매일 10 mg/kg 17a-에티닐에스트라디올(E2)의 피하 주사로 성체 수컷 마우스에서 유도할 수 있다. FXR 리간드의 시험을 담즙정체의 E2 유도 동안 화합물의 투여로 수행할 수 있다. 간/신체 중량 비를 평가하고 혈청 총 담즙산을 측정함으로써 담즙정체 효과를 정량할 수 있고, 디아그노스틱 케미칼스 리미티드(Diagnostic Chemicals Ltd.)로부터의 시약 및 대조군, 및 코바스 미라 플러스(Cobas Mira plus) CC 분석기(로슈 디아그노스틱스)를 사용하여 알칼리성 포스파타제 수준을 측정할 수 있다. 조직학 및 유사분열 측정을 위해, 각각의 마우스로부터의 간 샘플을 10% 중성 완충된 포르말린에서 고정시킬 수 있다. 표준 프로토콜을 이용하여 슬라이드를 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하고 구조적 변화에 대해 현미경으로 조사한다. 간세포 증식을 Ki67에 대한 면역조직화학적 염색으로 평가한다.

[0892] **실시예 B-6: 직접적인 표적 유전자 조절**

[0893] 화합물을 급성으로 또는 만성으로 마우스에게 투약하고 투약 후 다양한 시점들에서 조직을 채취함으로써 FXR 리간드에 의한 직접적인 표적 유전자 조절을 평가할 수 있다. RNA를 조직, 예컨대, 회장 및 간으로부터 단리할 수 있고 FXR에 의해 직접적으로 및 간접적으로 조절되는 것으로 문헌에서 공지되어 있는 유전자, 예컨대, SHP, BSEP, IBABP, FGF15, Cyp7a1, Cyp8b1 및 C3의 정량적 PCR 분석을 위해 cDNA로 역전사할 수 있다.

[0894] **실시예 B-7: 마우스 PK 연구**

[0895] 마우스(CD-1, C57BL, 및 식이에 의해 유발된 비만 마우스)에게의 단일 볼루스 정맥내 및 경구 투여 후, 시험 제품으로서 본원에 개시된 화합물들 중 어느 한 화합물의 혈장 약물동력학을 측정한다. DMSO, PEG400, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD)의 비히클 용액에서 정맥내 투여용 시험 제품을 제제화하고 선택된 용량 수준에서 3 ㎖/kg의 용량 부피로 투여한다. 경구 투약 제제를 적절한 경구 투약 비히클(식물성 오일, PEG400, Solutol, 시트레이트 완충제 또는 카복시메틸 셀룰로스)에서 제조하고 선택된 용량 수준에서 5 내지 10 ㎖/kg의 용량 부피로 투여한다. 정맥내 또는 경구 투약 후 소정의 시간 간격을 두면서 볼주머니(cheek pouch) 방법으로 혈액 샘플(대략 0.15 ㎖)을, EDTA를 함유하는 튜브 내로 채취한다. 혈장을 5분 동안 10,000 g에서 혈액의 원심분리로 단리하고, 분취물을 96웰 플레이트 내로 전달하고 분석할 때까지 -60℃ 이하에서 저장한다.

[0896] DMSO 스톡 용액을 DMSO로 농도 범위 내로 희석함으로써 시험 제품의 보정 표준물을 제조한다. 혈장 중의 보정 표준물의 최종 농도가 DMSO 중의 보정 표준물보다 10배 더 낮도록 DMSO 중의 보정 표준물의 분취물을 무경험(naive) 마우스로부터의 혈장과 조합한다. PK 혈장 샘플을 블랭크 DMSO와 조합하여 매트릭스를 일치시킨다. 보정 표준물 및 PK 샘플을, 분석 내부 표준물을 함유하는 빙냉 아세토니트릴과 조합하고 4℃에서 30분 동안 1850 g에서 원심분리한다. 상청액 분획을 LC/MS/MS로 분석하고 보정 곡선에 대해 정량한다. 마이크로소프트 엑셀(버전 2013)을 이용하여 비구획적 분석을 통해 약물동력학 파라미터(곡선하면적(AUC), C_{max}, T_{max}, 제거 반감기($T_{1/2}$), 제거(CL), 분포의 정상 상태 부피(V_{dss}) 및 평균 체류 시간(MRT))를 계산한다.

[0897] **실시예 B-8: 래트 ANIT 모델**

[0898] 본원에 기재된 화합물을 0.01 내지 10 mg/kg의 용량 범위에 걸쳐 담즙정체의 만성 치료 모델에서 평가한다. 담즙정체성 간 장애, 예컨대, 담즙산 흡수불량(예를 들면, 일차 또는 이차 담즙산 설사), 담즙 역류 위염, 교원성 대장염, 림프구성 대장염, 전환 대장염, 미확정성 대장염, 알라질(Alagille) 증후군, 담도폐쇄증, 담관감소증 간 이식 거부, 골수 또는 줄기 세포 이식과 연관된 이식편 대 숙주 질환, 낭성 섬유증 간 질환, 및 모체 영양과 연관된 간 질환의 치료를 위해, 이 모델을 이용하여 FXR 아고니스트, 예를 들면, 본원에 기재된 화합물의 사용의 적합성을 평가한다.

[0899] 본원에 기재된 화합물을 사용한 치료 전에 3일 동안 래트를 0.01 내지 10 mg/kg 용량에서 식품 중의 알파-나프틸이소티오시아네이트(ANIT)(0.1% w/w)로 치료한다("Veh"). 비담즙정체성 대조군은 ANIT를 갖지 않는 표준 음식 식이를 공급받고 비담즙정체성 대조군 동물("대조군")로서 사용된다. 14일의 경구 투약 후, 분석물의 수준에 대해 래트 혈청을 분석한다. LLQ, 정량 하한. 평균 ± SEM; n = 5.

[0900] 간담관 손상 표시자의 수준, 예컨대, 순환 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST), 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 빌리루빈 및 담즙산의 상승된 수준을 래트 혈청에서 측정한다. ANIT 노출은 심각한 담즙정체 및 간세포 손상을 유도한다. 대다수의 이들 표시자들을 개선하는 화합물은 상기 언급된 질환 또는 병태의 치료에 유용하다.

[0901] 간에서의 담즙산의 축적의 감소, 담관에서의 담즙산 배출의 향상 및 담즙산 합성의 억제는 FXR 아고니스트의 약리학적 작용과 일치한다. 혈청 접합된 빌리루빈(간 기능의 직접적인 표시자)의 개선은 개선된 담즙 배출과 함께 담즙정체로부터의 회복을 암시한다.

[0902] 나아가, 문맥혈에서 분비되고 SHP와 상승작용적으로 Cyp7a1 발현을 억제하도록 신호를 간에게 보내는 호르몬인 혈청 FGF15 섬유모세포 성장 인자 15(설치류에서 FGF15; 인간에서 FGF19) 발현에 대한 본원에 기재된 화합물의 효과를 확인하기 위한 분석을 수행한다. FGF15/19의 항-담즙정체성과 함께 FGF15/19의 직접적인 FXR 의존성 유도는 이 성장 인자를 FXR 아고니스트의 표적 맞물림을 검출하기 위한 편리한 혈청 바이오마커로 만든다.

[0903] FGF15 메소 스케일 발견(MSD) 어세이를 이용하여 혈청 FGF15 수준을 정량한다. 예를 들면, R&D 시스템스(AF6755)로부터의 마우스 FGF15 항체를 이 어세이에서 포획 및 검출 항체 둘 다로서 사용한다. MSD SULFO-TAG NHS-Ester를 사용하여 FGF15 항체를 표지한다. MSD 표준 96웰 플레이트를 FGF15 포획 항체로 코팅하고 플레이트를 MSD 차단제 A(R93AA-2)로 차단한다. 플레이트를 PBS + 0.05% Tween 20으로 세척한 후, MSD 희석제 4를 각각의 웰 내에 분배하고 30분 동안 항온처리한다. 25 pi의 보정자 희석물 또는 샘플(혈청 또는 EDTA 혈장)을 각각의 웰 내로 분배하고 실온에서 진탕하면서 항온처리한다.

[0904] 세척 후, 검출 항체를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 진탕하면서 항온처리한다. 세척 및 MSD 판독 완충제(R92TC-2)의 첨가 후, 플레이트를 MSD SECTOR Imager 6000 상에서 판독한다. MSD 데이터 분석 소프트웨어를 이용하여 표준 곡선 및 비공지된 샘플의 도표를 계산한다.

[0905] 본원에 기재된 예 및 실시양태는 단지 예시 목적을 위한 것이고 당분야에서 숙련된 자에게 암시된 다양한 변경들 또는 변화들은 본원의 사상 및 범위 및 첨부된 청구범위 내에 포함될 것이다.