



등록특허 10-2444366



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월19일  
(11) 등록번호 10-2444366  
(24) 등록일자 2022년09월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/444* (2006.01) *A61K 31/7034* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/444* (2013.01)  
*A61K 31/7034* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7037797
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월02일  
심사청구일자 2020년05월29일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월27일
- (65) 공개번호 10-2019-0026687
- (43) 공개일자 2019년03월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/035628
- (87) 국제공개번호 WO 2017/210526  
국제공개일자 2017년12월07일
- (30) 우선권주장  
62/345,086 2016년06월03일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
KR1020100050499 A\*  
WO2016040860 A1\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
케모센트릭스, 임크.  
미국 캘리포니아 산카를로스 인더스트리얼 로드  
835 스위트 600 (우: 94070)

(72) 발명자  
미아오 젠후아  
미국, 캘리포니아 95129, 산 호세, 다트무어 웨이  
6891  
차로 이스라엘  
미국, 캘리포니아 94043, 마운틴 뷰, 모드 애버뉴  
850

(74) 대리인  
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 민경난

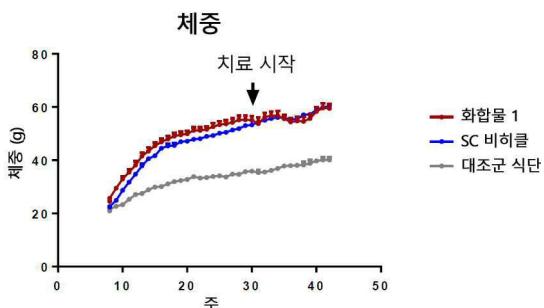
## (54) 발명의 명칭 간 섬유화 치료 방법

## (57) 요약

CCR2 길항제를 사용한 간 섬유증 치료 방법이 제공된다. 간 섬유증은 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 신종 간경변, 비간경변성 간 섬유증, 제2형 당뇨병 (T2DM) 또는 대사 증후군 (MS)에 관련될 수 있다.

## 대 표 도 - 도1

도 1: HFD/프럭토스-유도 NASH 모델에서 체중 변화



(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 1/16* (2018.01)

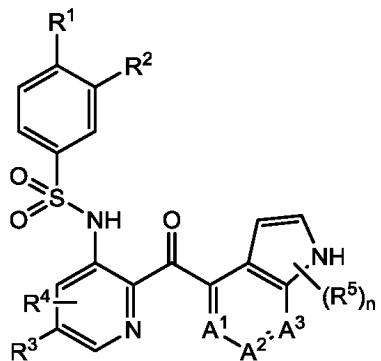
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 환자의 간 섬유증 치료용 약제학적 조성물:



화학식 I

여기서

$R^1$ 은 할로겐이고;

$R^2$ 는  $C_{1-6}$  할로알킬이고;

$R^3$ 는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^4$ 는 수소이고;

$n$ 은 0이고;

$A^1$  및  $A^2$ 는  $-CH-$ 이고, 그리고  $A^3$ 은  $-N-$ 임.

#### 청구항 2

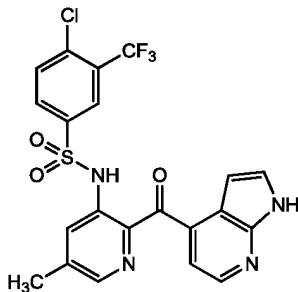
삭제

#### 청구항 3

삭제

**청구항 4**

청구항 1에 있어서, 화합물은



또는 이의 제약학적으로 허용가능한 염인, 약제학적 조성물.

**청구항 5**

청구항 1에 있어서, 간 섬유증은 비알콜성 지방간염 (NASH)과 관련이 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 6**

청구항 1에 있어서, 간 섬유증은 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)과 관련이 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 7**

청구항 1에 있어서, 간 섬유증은 신종 간경변, 원발성 담즙성 담관염, 원발성 경화성 담관염, 담도 폐쇄증, 담즙정체성 간 질환, 만성 간 질환, C형 간염 감염, 알콜성 간 질환, 고콜레스테롤혈증, 그리고 고지혈증 중 하나 이상과 관련이 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 8**

청구항 1에 있어서, 간 섬유증은 비간경변성 간 섬유증인, 약제학적 조성물.

**청구항 9**

청구항 5에 있어서, NASH는 제2형 당뇨병 (T2DM)과 관련이 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 10**

청구항 5에 있어서, NASH는 대사 증후군 (MS)과 관련이 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 농도를 낮추는, 약제학적 조성물.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 아스파테이트 아미노전이효소 (AST) 농도를 낮추는, 약제학적 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 간 섬유증을 감소시키는, 약제학적 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

본 출원은 2016년 6월 3일 출원된, 발명의 명칭이 “간 섬유증 치료 방법”인 미국 가출원 번호 제62/345,086호에 대해, 35 U.S.C. § 119(e)의 이익을 주장하며, 상기 특허는 그 전체가 참조 문헌으로 포함된다.

[0002]

본 발명은 CCR2 길항제를 사용한 간 섬유증 치료 방법을 기재한다. 간 섬유증은 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질병 (NAFLD), 신종 간경변, 비간경변성 간 섬유증, 제2형 당뇨병 (T2DM) 또는 대사 증후군 (MS)에 관련될 수 있다.

### 배경 기술

[0003]

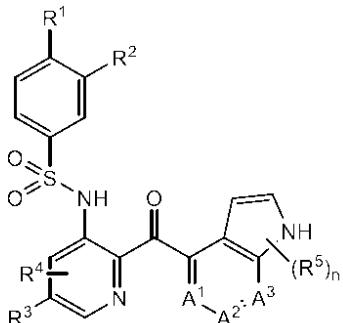
간 섬유증(liver fibrosis)은 대부분의 유형의 만성 간 질환에서 발생하는 콜라겐을 포함한 세포 외 매트릭스 단백질의 고도한 축적으로부터 발생한다. 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)은 간에서 지방 축적 (지방 침윤)을 특징으로 하는 의학적 병태이다. NAFLD 환자의 최대 85%가 당뇨 또는 내당능 장애(impaired glucose tolerance)를 가지고 있다. 비알콜성 지방간염 (NASH)은 간 염증 (지방간염)과 함께 지방 침윤이 존재하는 가장 심각한 형태의 NAFLD이다. NASH는 미국인의 2 대지 5%에 영향을 미친다.

[0004] NASH 및 NAFLD 모두는 비만율이 증가함에 따라 더욱 흔해지고 있다. 비만은 또한 당뇨 및 고혈압 콜레스테롤에도 영향을 미치므로, NASH 환자의 건강을 더욱 복잡하게 만들 수 있다. 현재, 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질병 (NAFLD), 신종 간경변, 비간경변성 간 섬유증, 제2형 당뇨병 (T2DM) 또는 대사 증후군 (MS)에 관련될 수 있는 간 섬유증에 대한 보다 나은 치료가 필요하다.

[0005] CCR2 길항제는 미국 특허 8,519,135, 7,622,583, 7,884,110, 및 8,093,247 및 미국 특허 공개공보 2006/0173019에 기재되어 있다.

### 발명의 내용

[0006] 본 발명은 환자에게서 간 섬유증을 치료하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 유 효량의 화학식 (I)의 화합물:



[0007]

[0008] 화학식 I

[0009] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서

[0010] R<sup>1</sup>은 할로겐 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0011] R<sup>2</sup>는 수소, 할로겐, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 또는

[0012] -CN<sup>o</sup>이고;

[0013] R<sup>3</sup>는 수소, 할로겐, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0014] R<sup>4</sup>는 수소, 할로겐, 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

[0015] 각각의 R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OH, 또는 -NH<sub>2</sub><sup>o</sup>이고;

[0016] n은 1, 2, 또는 3<sup>o</sup>이고;

[0017] A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, 및 A<sup>3</sup> 각각은 -CH- 또는 -N-이며, A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, 또는 A<sup>3</sup> 중 적어도 하나는

[0018] -N-이다.

### 도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 HFD/프력토스-유도 NASH 모델에서 체중 변화를 도시한다.

도 2는 HFD/프력토스-유도 NASH 모델에서 혈청 ALT 및 AST 농도를 도시한다.

도 3은 FHD/프력토스-유도 NASH 모델에서 비히클 또는 화합물 1으로 치료되는 동물의 시리우스, 레드-염색된 간 부분의 대표적인 이미지를 도시한다.

도 4는 HFD/프력토스-유도 NASH 모델에서 화합물 1 또는 비히클로 치료되는 동물의 시리우스 레드 염색의 백분율을 도시한다.

도 5는 MCD-유도 NASH 모델에서 혈청 ALT 및 AST 농도를 도시한다.

도 6은 MCD-유도 NASH 모델에서 화합물 1, CVC 또는 비히클으로 치료되는 동물의 시리우스 레드 양성 영역의 백분율을 도시한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

약어 및 정의

[0021]

달리 언급되지 않는 한, 본 발명의 화합물, 조성물, 방법 및 과정을 기재할 때, 다음의 용어는 다음의 의미를 가진다.

[0022]

“알킬”은, 그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로서 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 지정된 탄소 원자의 수를 가지는 선형, 사이클릭, 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있다 (즉, C<sub>1-8</sub>은 1 내지 8개 탄소 원자를 의미).

알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, t-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸, (사이클로헥실)메틸, 사이클로프로필메틸, 바이사이클로[2.2.1]헵테인, 바이사이클로[2.2.2]옥테인, 등을 포함한다. 알킬 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다. 치환된 알킬의 예로는 할로알킬, 싸이오알킬, 아미노알킬, 등을 포함한다.

[0023]

“알콕시”는 -O-알킬을 지칭한다. 알콕시 그룹의 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로포록시 등을 포함한다.

[0024]

“알켄일”은 불포화 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 선형, 사이클릭 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있다. 2-8개의 탄소 원자를 가지는 알켄일 그룹이 바람직하지만, 알켄일은 8개 초과의 탄소 원자를 가질 수 있다. 알켄일 그룹은 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함할 수 있다. 알켄일 그룹의 예로는 에텐일, n-프로펜일, 아이소펜텐일, n-뷰트-2-엔일, n-헥스-3-엔일, 사이클로헥센일, 사이클로펜텐일 등을 포함한다. 알켄일 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0025]

“알카인일”은 불포화 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 선형, 사이클릭 또는 분지형 또는 이의 조합일 수 있다. 2-8개의 탄소 원자를 가지는 알카인일 그룹이 바람직하다. 알카인일 그룹은 1, 2 또는 3개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함할 수 있다. 알카인일 그룹의 예로는 에타인일, n-프로파인일, n-뷰트-2-인일, n-헥스-3-인일 등을 포함한다. 알카인일 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0026]

“아릴”은 단일 고리 (모노사이클릭) 또는 다중 고리 (바이사이클릭)를 가지는 다중불포화된, 방향족 탄화수소 그룹을 지칭하며, 이는 서로 접합되거나, 공유결합될 수 있다. 6-10개의 탄소 원자를 가지는 아릴 그룹이 바람직하며, 이러한 탄소 원자의 수는 예를 들어 C<sub>6-10</sub>으로 지정될 수 있다. 아릴 그룹의 예로는 페닐 및 나프탈렌-1-일, 나프탈렌-2-일, 바이페닐 등을 포함한다. 아릴 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다.

[0027]

“할로” 또는 “할로겐”은, 그 자체 또는 치환체의 일부로서, 클로린, 브로민, 아이오딘, 또는 플루오린 원자를 지칭한다.

[0028]

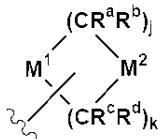
“할로알킬”은, 치환된 알킬 그룹으로서, 모노할로알킬 또는 폴리할로알킬 그룹을 지칭하며, 가장 일반적으로 1-3개의 할로겐 원자로 치환된다. 예로는 1-클로로에틸, 3-브로모프로필, 트라이플루오로메틸 등을 포함한다.

[0029]

“헤테로사이클릴”은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자 (일반적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 포함하는 포화 또는 불포화 비방향족 고리를 지칭한다. 헤테로사이클릴 고리는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 바람직하게, 이러한 그룹은 0-5개의 질소 원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 이러한 그룹은 0-3개의 질소 원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 포함한다. 헤테로사이클 그룹의 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 뷰티로락탐, 빌레로락탐, 이미다졸리딘온, 하이단토인, 다이옥솔레인, 프탈이미드, 피페리딘, 1,4-다이옥세인, 모폴린, 싸이오모폴린, 싸이오모폴린-S-옥사이드, 피페리딘-S,S-다이옥사이드, 피페라진, 피란, 피리돈, 3-피롤린, 싸이오피란, 피론, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로싸이오펜, 퀴누클리딘 등을 포함한다. 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 모노사이클릭이지만, 아릴 또는 헤테로아릴 고리 시스템에 접합되거나 공유 결합될 수 있다.

[0030]

하나의 바람직한 구체예에서, 헤테로사이클릭 그룹은 하기 화학식 (AA)으로 나타낼 수 있으며:



AA

[0031]

[0032]

여기서 화학식 (AA)는  $M^1$  또는  $M^2$  상의 자유 원자가를 통해 결합되며;  $M^1$ 은 0,  $NR^e$ , 또는  $S(O)_1$ 를 나타내며;  $M^2$ 는  $CR^fR^g$ , 0,  $S(O)_1$ , 또는  $NR^e$ 를 나타내며; 1은 0, 1 또는 2이고;  $j$ 는 1, 2 또는 3이고,  $k$ 는 1, 2 또는 3이며, 단,  $j + k$ 는 3, 4, 또는 5이고;  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , 및  $R^g$ 는 수소, 할로겐, 비치환된 또는 치환된  $C_{1-8}$  알킬, 비치환된 또는 치환된  $C_{2-8}$  알켄일, 비치환된 또는 치환된  $C_{2-8}$  알카인일,  $-COR^h$ ,  $-CO_2R^h$ ,  $-CONR^{h,i}$ ,  $-NR^hCOR^i$ ,  $-SO_2R^h$ ,  $-SO_2NR^{h,i}$ ,  $-NSO_2R^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ ,  $-OR^h$ ,  $-Q^1COR^h$ ,  $-Q^1CO_2R^h$ ,  $-Q^1CONR^{h,i}$ ,  $-Q^1NR^hCOR^i$ ,  $-Q^1SO_2R^{28}$ ,  $-Q^1SO_2NR^{h,i}$ ,  $-Q^1NSO_2R^{h,i}$ ,  $-Q^1NR^hR^i$ ,  $-Q^1OR^h$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서  $Q^1$ 는  $C_{1-4}$  알킬렌,  $C_{2-4}$  알켄일 렌 및  $C_{2-4}$  알카일렌으로 구성된 군으로부터 선택되는 구성원이며,  $R^h$  및  $R^i$ 는 수소 및  $C_{1-8}$  알킬로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ ,  $R^g$ ,  $R^h$  및  $R^i$  치환체 각각의 지방족 부분은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 1 내지 3개의 구성원으로 선택적으로 치환된다: 할로겐,  $-OH$ ,  $-OR^n$ ,  $-OC(O)NHR^n$ ,  $-OC(O)NR^nR^o$ ,  $-SH$ ,  $-SR^n$ ,  $-S(O)R^n$ ,  $-S(O)_2R^n$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^n$ ,  $-S(O)_2NR^nR^o$ ,  $-NHS(O)_2R^n$ ,  $-NR^nS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)NHR^n$ ,  $-C(O)NR^nR^o$ ,  $-C(O)R^n$ ,  $-NHC(O)R^o$ ,  $-NR^nC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NHR^n$ ,  $-NHC(O)NHR^n$ ,  $-NR^nC(O)NR^oR^p$ ,  $-NHC(O)NR^nR^o$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^n$ ,  $-NHC_2R^n$ ,  $-NHC_2O_2R^n$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^n$ ,  $-NR^nR^o$ ,  $-NR^nS(O)NH_2$  및  $-NR^nS(O)_2NHR^o$ , 여기서  $R^n$ ,  $R^o$  및  $R^p$ 는 독립적으로 비치환된  $C_{1-8}$  알킬임. 또한,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  및  $R^g$  중 임의의 2개가 조합되어 가교 또는 스파이로 사이클릭 고리 시스템을 형성할 수 있다.

[0034]

하나의 바람직한 구체예에서, 수소가 아닌  $R^a + R^b + R^c + R^d$  그룹의 수는 0, 1 또는 2이다. 더욱 바람직한 구체 예에서,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , 및  $R^g$ 는 수소, 할로겐, 비치환된 또는 치환된  $C_{1-8}$  알킬,  $-COR^h$ ,  $-CO_2R^h$ ,  $-CONR^{h,i}$ ,  $-NR^hCOR^h$ ,  $-SO_2R^h$ ,  $-SO_2NR^{h,i}$ ,  $-NSO_2R^hR^i$ ,  $-NR^hR^i$ , 및  $-OR^h$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되며, 여기서  $R^h$  및  $R^i$ 는 수소 및 비치환된  $C_{1-8}$  알킬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$  및  $R^g$  치환체 각각의 지방족 부분은 다음으로 구성된 군으로부터 선택되는 1내지 3개의 구성원으로 선택적으로 치환된다: 할로겐,  $-OH$ ,  $-OR^n$ ,  $-OC(O)NHR^n$ ,

[0035]

$-OC(O)NR^nR^o$ ,  $-SH$ ,  $-SR^n$ ,  $-S(O)R^n$ ,  $-S(O)_2R^n$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHR^n$ ,  $-S(O)_2NR^nR^o$ ,  $-NHS(O)_2R^n$ ,  $-NR^nS(O)_2R^o$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^n$ ,  $-C(O)NR^nR^o$ ,  $-C(O)R^n$ ,  $-NHC(O)R^n$ ,  $-NR^nC(O)R^o$ ,  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NH_2$ ,  $-NR^nC(O)NHR^n$ ,  $-NHC(O)NHR^n$ ,  $-NR^nC(O)NR^oR^p$ ,  $-NHC(O)NR^nR^o$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^n$ ,  $-NHCO_2R^n$ ,  $-NR^nCO_2R^o$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^n$ ,  $-NR^nR^o$ ,  $-NR^nS(O)NH_2$  and  $-NR^nS(O)_2NHR^o$ , 여기서  $R^n$ ,  $R^o$  및  $R^p$ 는 독립적으로 비치환된  $C_{1-8}$  알킬임.

[0036]

더욱 바람직한 구체예에서,  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$ ,  $R^d$ ,  $R^e$ ,  $R^f$ , 및  $R^g$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬이다. 또 다른 바람직

한 구체예에서, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, 및 R<sup>g</sup> 중 적어도 3개는 수소이다.

[0037] “헤테로아릴”은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 방향족 그룹을 지칭하며, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭일 수 있다. 예로는, 페리딜, 페리다진일, 페라진일, 페리미딘일, 트라이아진일, 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 퀴나졸린일, 시놀린일, 프탈라진일, 벤조트리아진일, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조페라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈아이소옥사졸릴, 아이소벤조퓨릴, 아이소인돌릴, 인돌리진일, 벤조트리아진일, 싸이에노페리딘일, 싸이에노페리미딘일, 페라졸로페리미딘일, 이미다조페리딘, 벤조싸이아졸릴, 벤조퓨린일, 벤조싸이엔일, 인돌릴, 아자인돌릴, 아자인다졸릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴, 아이소싸이아졸릴, 페라졸릴, 인다졸릴, 프테리딘일, 이미다졸릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 페롤릴, 싸이아졸릴, 퓨릴 또는 싸이엔일을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 적어도 하나의 아릴고리 질소 원자를 가지는 헤테로아릴 그룹, 예컨대 퀴놀린일, 퀴녹살린일, 퓨린일, 벤즈이미다졸릴, 벤조페라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조싸이아졸릴, 인돌릴, 퀴놀릴, 아이소퀴놀릴 등이다. 바람직한 6-고리 헤테로아릴 시스템은 페리딜, 페리다진일, 페라진일, 페리미딘일, 트라이아진일 등을 포함한다. 바람직한 5-고리 헤테로아릴 시스템은 아이소싸이아졸릴, 페라졸릴, 이미다졸릴, 싸이엔일, 퓨릴, 트라이아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 아이속사졸릴, 옥사다이아졸릴, 싸이아다이아졸릴, 페롤릴, 싸이아졸릴 등을 포함한다.

[0038] 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 임의의 가능한 고리 탄소 또는 헤테로원자에 결합될 수 있다. 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 하나 이상의 고리를 가질 수 있다. 다중 고리가 존재하는 경우, 서로 접합되거나 공유결합될 수 있다. 각각의 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴은 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자(일반적으로 1 내지 5개의 헤테로원자)를 포함해야 한다. 바람직하게, 이러한 그룹은 0-5개의 질소원자, 0-2개의 황 원자 및 0-2개의 산소 원자를 포함한다. 더욱 바람직하게, 이러한 그룹은 0-3개의 질소원자, 0-1개의 황 원자 및 0-1개의 산소 원자를 포함한다. 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴 그룹은, 달리 지시되지 않는 한, 치환되지 않는다. 치환된 그룹에 있어서, 치환은 탄소 또는 헤테로원자에 존재할 수 있다. 예를 들어, 치환이 옥소 (=O 또는 -O<sup>-</sup>)인 경우, 생성된 그룹은 카보닐 (-C(O)-) 또는 N-옥사이드 (-N<sup>+</sup>-O<sup>-</sup>) 중 하나를 가질 수 있다.

[0039] 치환된 알킬, 치환된 알켄일, 및 치환된 알카인일에 적합한 치환체로는 할로겐, -CN, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', 옥소 (=O 또는 -O<sup>-</sup>), -또는', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'' -NO<sub>2</sub>, -NR'C(O)R'', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO<sub>2</sub>R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R''', -NR'''S(O)NR'R'', -NR'''S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R'' R''', -N<sub>3</sub>, 치환된 또는 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴을 포함한다. 가능한 치환체의 수는 0 내지 (2 m'+1)의 범위이며, m'은 탄소 원자 in 이러한 라디칼의 탄소 원자의 전체 수이다.

[0040] 치환된 아릴, 치환된 헤테로아릴 및 치환된 헤테로사이클릴에 적합한 치환체로는 할로겐, -CN, -CO<sub>2</sub>R', -C(O)R', -C(O)NR'R'', 옥소 (=O 또는 -O<sup>-</sup>), -또는', -OC(O)R', -OC(O)NR'R'', -NO<sub>2</sub>, -NR'C(O)R'', -NR'''C(O)NR'R'', -NR'R'', -NR'CO<sub>2</sub>R'', -NR'S(O)R'', -NR'S(O)<sub>2</sub>R'', -NR'''S(O)NR'R'', -NR'''S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -SR', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NR'-C(NHR'')=NR''', -SiR'R'' R''', -N<sub>3</sub>, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알카인일, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 그룹을 짚어한다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소원자와 결합되어 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다(예를 들어, -NR'R'' 은 1-페롤리딘일 및 4-모폴린일을 포함). 게다가, R' 및 R'', R''' 및 R''', 또는 R' 및 R'''는, 부착되는 원자(들)과 함께, 치환된 또

[0041] 상기에서 사용되는 바와 같이, R', R'' 및 R'''는 각각 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알카인일, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 아릴알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴옥시알킬을 포함하는 다양한 그룹을 짚어한다. R' 및 R'' 이 동일한 질소 원자에 부착되는 경우, 질소원자와 결합되어 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다(예를 들어, -NR'R'' 은 1-페롤리딘일 및 4-모폴린일을 포함). 게다가, R' 및 R'', R''' 및 R''', 또는 R' 및 R'''는, 부착되는 원자(들)과 함께, 치환된 또

는 비치환된 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다.

[0042] 아릴 또는 헤테로아릴 고리 중 인접한 원자 상의 치환체 중 2개는 선택적으로 화학식  $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ 의 치환체로 대체될 수 있으며, T 및 U는 독립적으로  $-NR''''-$ ,  $-O-$ ,  $-CH_2-$  또는 단일 결합이며, q는 0 내지 2의 정수이다. 택일적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체 중 2개는 선택적으로 화학식

[0043]  $-A'-(CH_2)_r-B'$ -의 치환체로 대체될 수 있으며, A' 및 B'는 독립적으로  $-CH_2-$ ,  $-O-$ ,  $-NR''''-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR''''-$  또는 단일 결합이며, r은 1 내지 3의 정수이다. 이렇게 형성된 새로운 고리의 단일 결합 중 하나는 선택적으로 이중결합으로 대체될 수 있다. 택일적으로, 아릴 또는 헤테로아릴 고리의 인접한 원자 상의 치환체 중 2개는 선택적으로 화학식  $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 의 치환체로 대체될 수 있으며, s 및 t는 독립적으로 0 내지 3의 정수이며, X는  $-O-$ ,  $-NR''''-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , 또는  $-S(O)_2NR'-$ 이다. R''''는 수소 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬로부터 선택된다.

[0044] “헤테로원자”는 산소 (O), 질소 (N), 황 (S) 및 실리콘 (Si)을 포함한다.

[0045] “자연 동위원소 풍부량 이상”은 자연적으로 측정된 화학적 원소의 동위원소의 풍부함을 지칭한다.

[0046] “약제학적으로 허용되는” 담체, 희석제, 또는 부형제는 제제의 다른 성분과 양립할 수 있으며, 이의 수용자에게 해롭지 않은 담체, 희석제, 또는 부형제이다.

[0047] “약제학적으로-허용되는 염”은 포유동물과 같은 환자에게 투여하기에 허용되는 염 (예컨대, 주어진 투여 용법에 대해 허용되는 포유동물 안정성을 가지는 염)을 지칭한다. 이러한 염은 본 명세서에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환체에 의존하여 약제학적으로-허용되는 무기 또는 유기 염기 및 약제학적으로-허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유도될 수 있다. 본 발명의 화합물이 비교적 산성 작용기를 포함하는 경우, 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시킴으로써, 염기 부가 염이 수득될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염으로는, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 제2 망간, 제1 망간, 포타슘, 소듐, 및 아연 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로-허용되는 유기 염기로부터 유도된 염으로는, 치환된 아민, 사이클릭 아민, 천연 존재 아민 등을 비롯한 1차, 2차, 3차 및 4차 아민의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-다이벤질에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 2-다이에틸아미노에탄올, 2-다이메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 아이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로케인, 퓨린, 세오브로민, 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 트라이프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다. 본 발명의 화합물이 비교적 염기성 작용기를 포함하는 경우, 순수한 또는 적절한 불활성 용매에서 이러한 화합물의 중성 형태를 충분한 양의 원하는 산과 접촉시킴으로써, 산 부가 염이 수득될 수 있다. 약제학적으로-허용되는 산으로부터 유도된 염으로는 아세트산, 아스코브르산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에테인설폰산, 퓨마르산, 글루콘산, 글루코론산, 글루탐산, 히푸르산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 락토바이오닉산, 말레산, 말산, 만델산, 메테인설폰산, 뮤신산, 나프탈렌설폰산, 니코틴산, 질산, 파모인산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다.

[0048] 또한 아미노산의 염, 예컨대, 알지네이트 등, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등과 같은 유기 산의 염이 포함된다 (예를 들어, Berge, S.M. et al., “Pharmaceutical Salts”, J. Pharmaceutical Science, 1977, 66:1-19를 참조). 본 발명의 구체적인 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기 모두를 포함하여, 해당 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있도록 한다.

[0049] 이러한 화합물의 중성 형태는 바람직하게 염을 염기 또는 산과 접촉시키고, 종래의 방식으로 모체 화합물을 단리시킴으로써 재생성된다. 화합물의 모체 형태는 특정 물리적 성질, 예컨대, 극성 용매에서의 용해도에 있어 다양한 염 형태들과 상이할 수 있지만, 그렇지 않으면 염은 본 발명의 목적을 위한 화합물의 모체 형태와 동일하다.

[0050] 염 형태 이외에도, 본 발명은 프로드럭 형태의 화합물을 제공한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 프로드럭은 생리학적 조건하에 용이하게 화학적 변화를 거쳐, 본 발명의 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은, 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 본 발명의 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들어, 프로드럭은 적합한 효소 또는 화학적 시약을 가지는 경피 패치 저장소에 배치되는 경우, 본 발명의 화합물로 느리게 전

환될 수 있다.

[0051] “치료학적 유효량”은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 경우 치료를 수행하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0052] 본 명세서에서 사용 시, “치료하는” 또는 “치료”는 환자, 예컨대 포유동물(구체적으로 인간 또는 반려 동물)에게서 질병 또는 의학적 병태를 치료하는 것 또는 이의 치료를 지칭하며, 이는 질병 또는 의학적 병태의 개선, 즉, 환자의 질병 또는 의학적 병태의 제거 또는 이의 퇴행; 질병 또는 의학적 병태를 억제, 예를 들어 환자의 질병 또는 의학적 병태의 진행의 둔화 또는 저지; 또는 환자의 질병 또는 의학적 병태의 증상을 개선; 또는 질병 진행을 예방하는 것을 포함한다.

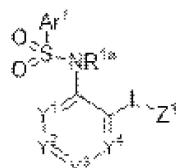
[0053] 본 발명의 특정 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 비롯한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0054] 본 발명의 특정 화합물은 호변 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화합물의 이러한 모든 호변 이성질체 형태가 본 발명의 범위 내에 속하는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명의 특정 화합물은 비대칭 탄소 원자(광학 중심) 또는 이중 결합; 라세미체, 부분입체 이성질체, 기하 이성질체를 가지며, 각각의 이성질체(예를 들어 별도의 거울상 이성질체)는 모두 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0055] 화합물은 임의의 수의 수소 원자가 중수소 ( $^2\text{H}$ ) 동위원소로 대체되도록 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 이러한 화합물을 구성하는 원자 중 하나 이상에서 비정상적 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소의 비정상적 비율은 자연에서 발견되는 양에서 100% 해당 원자로 이루어진 양으로 이루어진 범위로서 정의될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 방사능활성 동위원소, 예를 들어 삼중수소 ( $^3\text{H}$ ), 아이오딘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 또는 탄소-14 ( $^{14}\text{C}$ ), 또는 방사능비활성 동위원소, 예컨대 중수소 ( $^2\text{H}$ ) 또는 탄소-13 ( $^{13}\text{C}$ )를 포함할 수 있다. 이러한 동위원소의 변화는 본 출원 내의 다른 부분에 기재된 것에 추가적인 유용성을 제공 할 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소의 변형은, 방사성의 여부와 관계 없이, 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는, 비제한적으로, 진단 및/또는 영상화 시약으로서, 또는 세포독성/방사성 독성 치료제로서 추가적인 유용성을 발견할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물의 동위원소 변이체는 치료 동안 향상된 안전성, 내약성 또는 효능에 기여할 수 있는 변형된 약물동역학 및 약물 역학 특성을 가질 수 있다.

#### 간 섬유증 치료 방법

[0056] 본 발명은 환자에게서 간 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 Ia의 화합물:



{Ia}

[0057] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서

[0058] Ar<sup>1</sup>은 치환된 또는 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴 및 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 혼테로아릴으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0059] R<sup>1a</sup>는 수소, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알카인일, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 혼테로사이클릴으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0060] Y<sup>1</sup>은 -CR<sup>2a</sup>- , -N-, 및

[0061] -N<sup>+</sup>(O)<sup>-</sup>으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0062] Y<sup>2</sup>는 -CR<sup>2b</sup>- , -N-, 및

[0063] -N<sup>+</sup>(O)<sup>-</sup>으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0064] Y<sup>3</sup>는 -CR<sup>2c</sup>- , -N-, 및

- [0065]  $-N^+(O^-)$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0066] Y<sup>3</sup>는  $-CR^{2c}$ ,  $-N^-$ , 및
- [0067]  $-N^+(O^-)$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0068] R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, 및 R<sup>2c</sup>는 각각 수소, 할로겐, -CN,  $-C(O)R^{3a}$ ,  $-CO_2R^{3a}$ ,
- [0069]  $-C(O)NR^{3a}R^{4a}$ ,  $-OR^{3a}$ ,  $-OC(O)R^{3a}$ ,  $-OC(O)NR^{3a}R^{4a}$ ,  $-SR^{3a}$ ,  $-S(O)R^{3a}$ ,
- [0070]  $-S(O)_2R^{3a}$ ,  $-S(O)_2NR^{3a}R^{4a}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{3a}R^{4a}$ ,  $-NR^{3a}C(O)R^{4a}$ ,  $-NR^{3a}C(O)OR^{4a}$ ,
- [0071]  $-NR^{3a}S(O)_2R^{4a}$ ,  $-NR^{3a}C(O)NR^{4a}R^{5a}$ , 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알카인일, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 및 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0072] R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, 및 R<sup>5a</sup>는 각각 수소, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알카인일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0073] R<sup>3a</sup> 및 R<sup>4a</sup>, R<sup>4a</sup> 및 R<sup>5a</sup> 또는 R<sup>3a</sup> 및 R<sup>5a</sup>는, 부착되는 원자와 함께, 치환된 또는 비치환된 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있고;
- [0074] L은 결합, -O-, -S-,
- [0075]  $-S(O)-$ ,  $S(O)_2-$ ,  $-CR^6R^7-$ ,  $-NR^8-$ ,  $-C(O)-$  and  $-NR^8C(O)-$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0076] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 각각 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알카인일, -CN,  $-OR^9$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-S(O)R^9$ , 및  $-S(O)_2R^9$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0077] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은, 부착되는 탄소 원자와 함께, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고;
- [0078] R<sup>9</sup>은 수소, 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알켄일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알카인일, 치환된 또는 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 및 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴으로 구성된 군으로부터 선택되고;
- [0079] R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C<sub>6-10</sub> 아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알켄일, 및 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-8</sub> 알카인일으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0080]  $-NR^{10}R^{11}$  중 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>는, 질소와 함께, 치환된 또는 비치환된 C<sub>3-8</sub> 사이클로알킬 또는 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴을 형성할 수 있고;
- [0081] R<sup>8</sup>은 수소,  $C(O)R^{12}$ ,  $S(O)_2R^{12}$ ,  $CO_2R^{12}$ , 치환된 또는 비치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알켄일, 및 치환된 또는 비치환된 C<sub>2-6</sub> 알카인일으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0082]  $R^{12}$ 은 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알켄일, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-6}$  알카인일, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된  $C_{6-10}$  아릴, 및 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0083]  $Z^1$ 은 치환된 또는 비치환된  $C_{6-10}$  아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 및

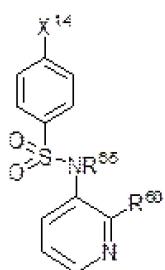
[0084]  $-NR^{13}R^{14}$ 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0085]  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 은 각각 수소, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-8}$  알켄일, 치환된 또는 비치환된  $C_{2-8}$  알카인일, 치환된 또는 비치환된 3- 내지 10-원 헤�테로사이클릴, 치환된 또는 비치환된  $C_{6-10}$  아릴, 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴, 치환된 또는 비치환된 ( $C_{1-4}$  알킬)-(  $C_{6-10}$  아릴), 및 치환된 또는 비치환된 ( $C_{1-4}$  알킬)-(5- 내지 10-원 헤�테로아릴)으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0086]  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 은, 질소와 함께, 치환된 또는 비치환된 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 헤�테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0087]  $Y^4$ 는  $-N-$  및  $-N^+(O)^-$ 으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0088] 일부 구체예에서, 화학식 CC의 화합물은 화학식 (Ia)으로부터 배제되고:



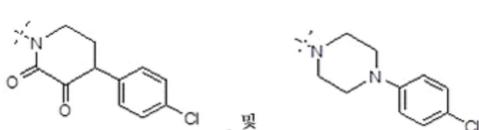
CC

[0089] 여기서  $X^{14}$ 는  $-Cl$ ,  $-NO_2$ ,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-NHC(O)CH_3$ , 및  $-CH_2CH_2-$ (페닐)으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0090]  $R^{65}$ 는 수소, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬, 및 치환된 또는 비치환된

[0091]  $-SO_2$ (페닐)으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0092]  $R^{60}$ 은  $-NR^{61}CH_2CH_2OR^{62}$ ,  $-NR^{61}CH_2CH_2NR^{63}R^{64}$ ,  $-NR^{61}CH_2CH_2SR^{62}$ ,



[0093] [0094] 으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0095] 여기서  $R^{61}$ 은 수소 및 치환된 또는 비치환된 페닐으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0096]  $R^{62}$ 는 치환된 또는 비치환된 페닐, 및 치환된 또는 비치환된  $C_{1-4}$  알킬으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0097]  $R^{63}$  및  $R^{64}$ 는 각각 수소, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬, 치환된 또는 비치환된 페닐, 치환된 또는 비치환된  $-SO_2$ (페닐),  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)C(O)OH$ , 및  $-C(O)_2C(CH_3)_3$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0098] 일부 구체예에서,  $Z^1$ 은 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤�테로아릴이다.

[0099] 일부 구체예에서, L은  $-C(O)-$ 이다.

[0100] 일부 구체예에서,  $Y^1$ 은  $-CR^{2a}-$ ;  $Y^2$ 은  $-CR^{2b}-\circ|$ 고;  $Y^3$ 은  $-CR^{2c}-\circ|$ 고;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , 및  $R^{2c}$ 는 각각 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.

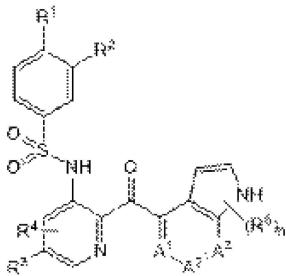
[0101] 일부 구체예에서,  $R^{1a}$ 은 수소 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0102] 일부 구체예에서,  $Ar^1$ 은 치환된 또는 비치환된  $C_{6-10}$  아릴이다.

[0103] 일부 구체예에서,  $Y^4$ 는  $-N-$ 이다.

[0104] 일부 구체예에서,  $Z^1$ 은 치환된 또는 비치환된 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; L은  $-C(O)-$ 이고;  $Y^1$ 은  $-CR^{2a}-$ ;  $Y^2$ 은  $-CR^{2b}-\circ|$ 고;  $Y^3$ 은  $-CR^{2c}-\circ|$ 고;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , 및  $R^{2c}$ 는 각각 수소, 할로겐, 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고;  $R^{1a}$ 은 수소 또는 치환된 또는 비치환된  $C_{1-8}$  알킬으로 구성된 군으로부터 선택되고;  $Ar^1$ 은 치환된 또는 비치환된  $C_{6-10}$  아릴이고;  $Y^4$ 는  $-N-$ 이다.

[0105] 본 발명은 환자에게서 간 섬유증을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I의 화합물을:



[0106]

화학식 I

[0108] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서

[0109]  $R^1$ 은 할로겐 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0110]  $R^2$ 는 수소, 할로겐,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 또는  $-CN$ 이고;

[0111]  $R^3$ 는 수소, 할로겐, 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0112]  $R^4$ 는 수소, 할로겐, 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

[0113] 각각의  $R^5$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$  알킬,  $-OH$ , 또는  $-NH_2$ 이고;

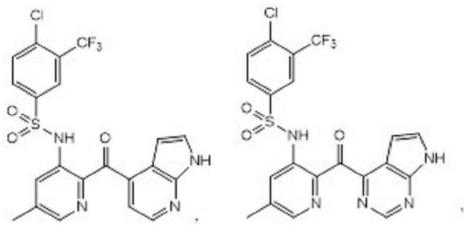
[0114] n은 1, 2, 또는 3 $\circ|$ 고;

[0115]  $A^1$ ,  $A^2$ , 및  $A^3$  각각은  $-CH-$  또는  $-N-$ 이며, 적어도  $A^1$ ,  $A^2$ , 또는  $A^3$  중 하나는  $-N-$ 이다.

[0116] 일부 구체예에서,  $R^1$ 은 할로겐 또는 메틸이고;  $R^2$ 는 할로겐 또는  $C_{1-6}$  할로알킬이고;  $R^3$ 는 할로겐 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^4$ 는 수소이고; n은 0이고;  $A^2$ 은  $-CH-$ 이고;  $A^3$ 는

[0117]  $-N-$ 이다.

[0118] 일부 구체예에서, 화합물은 다음으로 구성된 군으로부터 선택된다:



1

,

2

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

가진다. 일부 구체예에서, 피험자는 제2형 당뇨를 가진다. 일부 구체예에서, 피험자는 제1형 당뇨를 가진다. 일부 구체예에서, 피험자는 대사 증후군 (MS)을 가진다. 일부 구체예에서, 피험자는 이러한 질병 또는 장애 중 하나 이상을 가진다. 일부 구체예에서, 피험자는 이러한 질병 중 하나 이상이 발병할 위험이 있다. 일부 구체예에서, 피험자는 인슐린 저항성을 가진다. 일부 구체예에서, 피험자는 증가한 혈중 글루코스 농도, 고혈압, 높은 콜레스테롤 농도, 높은 트라이글리세라이드 농도를 가지거나, 비만이다. 일부 구체예에서, 피험자는 다낭성 난소 증후군을 가진다.

- [0137] 일부 구체예에서, 치료받는 환자는 간 섬유증 또는 간경변이 발병할 위험이 있다.
- [0138] 일부 구체예에서, 섬유증은 비간경변성 간 섬유증을 포함한다.
- [0139] 일부 구체예에서, 간 섬유증은 진행성이다.
- [0140] 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여된다.
- [0141] 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.
- [0142] 일부 구체예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1일 1회 투여된다.
- [0143] 일부 구체예에서, 상기 방법은 환자에게 하나 이상의 추가적인 치료 화합물을 투여하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0144] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 화합물은 다음으로부터 하나 이상 선택된다: 소듐 글루코스 수송 체-2 억제제(sodium glucose transporter-2 inhibitor), 글루카곤-유사 웨타이드 1 작용제(glucagon-like peptide 1 agonist), 갈락틴-3 억제제(galectin-3 inhibitor), 아미노기 전이효소 자극제(transaminase stimulator), IL-10 작용제(IL-10 agonist), 인슐린 증감제(insulin sensitizer), PPAR 감마 작용제(PPAR gamma agonist), 갑상선 호르몬 수용체 베타 작용제(thyroid hormone receptor beta agonist), 카스파제 억제제(caspase inhibitor), 다이펩타이딜 웨피디아제 IV 억제제(dipeptidyl peptidase IV inhibitor), PPAR 알파 작용제(PPAR alpha agonist); PPAR 델타 작용제(PPAR delta agonist), PPAR 작용제(PPAR agonist), 파네소이드 X 수용체 작용제(farnesoid X receptor agonist), 라이실 옥시다아제 동족체 2 억제제(lysyl oxidase homolog 2 inhibitor), MEKK-5 단백질 키나아제 억제제(MEKK-5 protein kinase inhibitor), 메틸 CpG 결합 단백질 2 조절제(methyl CpG binding protein 2 modulator), 트랜스글루타미나아제 억제제(transglutaminase inhibitor), 미엘린 염기성 단백질 자극제(myelin basic protein stimulator), 클로라이드 채널 자극제(chloride channel stimulator), CCR3 케모카인 길항제(CCR3 chemokine antagonist), CCR5 케모카인 길항제(CCR5 chemokine antagonist), 안지오텐신 II AT-1 수용체 길항제(angiotensin II AT-1 receptor antagonist), SREBP 전사 인자 1 억제제(SREBP transcription factor 1 inhibitor), PDGF 수용체 베타 조절제(PDGF receptor beta modulator), FGF-21 리간드, IL-17 길항제, Rho 관련 단백질 키나아제 2 억제제, 회장 소듐 담즙산 공동수송체 억제제(ileal sodium bile acid cotransporter inhibitor), 스테아로일 CoA 불포화효소-1 억제제(stearoyl CoA desaturase-1 inhibitor), FGF1 수용체 작용제, 클로쏘 베타 자극제(klotho beta stimulator), 결합 조직 성장 인자 리간드 억제제(connective tissue growth factor ligand inhibitor), 지방단백질 리파아제 억제제(lipoprotein lipase inhibitor); SREBP 전사 인자 억제제(SREBP transcription factor inhibitor), FGF-19 리간드, CD3 길항제, 카베올린 1 억제제(caveolin 1 inhibitor), 아밀린 수용체 작용제(amylin receptor agonist); 칼시토닌 작용제(calcitonin agonist), NAD-의존성 탈아세틸화 효소 시르투인 자극제(NAD-dependent deacetylase sirtuin stimulator), PDE 5 억제제(PDE 5 inhibitor), NADPH 산화효소 1 억제제(NADPH oxidase 1 inhibitor), NADPH 산화효소 4 억제제(NADPH oxidase 4 inhibitor), NADPH 산화효소 억제제, 간세포 성장 인자 작용제(hepatocyte growth factor agonist), 인테그린 알파-V/베타-6 길항제(integrin alpha-V/beta-6 antagonist), TGF 베타 길항제(TGF beta antagonist), NAD-의존성 탈아세틸화 효소 시르투인 자극제(NAD-dependent deacetylase sirtuin stimulator), 니코틴산 수용체 1 작용제(nicotinic acid receptor 1 agonist), 페닐alanine hydroxylase stimulator), 막 구리 아민 산화효소 억제제(membrane copper amine oxidase inhibitor), 리보솜 단백질 S6 키나아제-1 억제제(ribosomal protein S6 kinase-1 inhibitor), 고이동성 그룹 단백질 B1 억제제(high mobility group protein B1 inhibitor), TLR-4 길항제, 카텝신 B 억제제(cathepsin B inhibitor), 간세포 성장 인자 리간드(hepatocyte growth factor ligand), 인터페론 감마 리간드(interferon gamma ligand), ACE 억제제, HMG CoA 환원효소 억제제(HMG CoA reductase inhibitor), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.
- [0145] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 화합물은 파네소이드 X 수용체 (FXR) 작용제, 이중 TGR5/FXR 작용

제, PPAR 알파 작용제, PPAR-감마 작용제, PPAR-델타 작용제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 중 하나 이상으로부터 선택된다.

[0146] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 화합물은 다음 중 하나 이상으로부터 선택된다: 다파글리플로진 프로페인다이올(dapagliflozin propanediol), 다파글리플로진, 리라글루타이드(liraglutide), GR-MD-02, 세마글루타이드(semaglutide), 세니크리비록(cenicriviroc), F-351, 페그-일로데카킨(peg-ilodecakin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid), 콜레세브이람(colesevelam), 피오글리타존(pioglitazone), VK-2809, 엠리카산(emricasan), 리나글립틴(linagliptin), 엘라피브라노(elafibranor), DS-102, Px-102, Px-103, GS-4997, 심투주맙(simtuzumab), DUR-928, 머캡타민(mercaptamine), 올레속심(olesoxime), 코비프로스톤(cobiprostone), 베르틸리무밥(bertilimumab), MDV-4463, 이르베사르탄(irbesartan), GS-9674, BOT-191, MGL-3196, BMS-986171, PEG-FGF21, LJN-452, CF-102, KD-025, 볼릭시벳(volixibat), 볼릭시벳 포타슘 에탄올레이트 수화물, 아람콜(aramchol), 티펠루카스트(tipelukast), NGM-313, FG-3019, CAT-2003, NGM-282, TRX-318, IONIS-DGAT2Rx, IMM-124-E, RG-125, 노르우르소데옥시콜산(norursodeoxycholic acid), KBP-042, 류신, 메트포르민/metformin), 실데나필(sildenafil), A-4250, GKT-831, BB-3, 사로글리타자르(saroglitazar), BG-00011, 알리포젠 티파보벡(alipogene tiparvovec), MB-12066, 베타인 무수물(betaine anhydrous), ARI-3037MO, 헤파스템(HepaStem), PXS-4728A, CIGB-500, 올티프라즈(oltipipraz), 오메가-3 카복실산(omega-3 carboxylic acids), 다파글리플로진, 레모글리플로진 에타보네이트(remogliflozin etabonate), 레모글리플로진, LC-280126, JKB-121, DWP-10292, VBY-376, VBY-825, 이코사펜트 에틸 에스터(icosapent ethyl ester), 푸젠 화유 캡슐(Fuzheng Huayu capsule), 인터페론 감마(interferon gamma), 아세틸 살리실산(acetylsalicylic acid), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 에나라프릴(enalapril), 아토르바스타틴(atorvastatin), NC-101, TCM-606F, 오베틱ول릭산(obeticholic acid), INT-767, GNF-5120, 크립토키논-D(cryptochinone-D), 펙사라민(fexaramine), 캐프릴릭 트라이글리세라이드(caprylic triglyceride), 에보글립틴(evogliptin), GM-CT-01, 고용량 비타민 E (> 400 iU/d) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[0147] 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 화합물은 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염과 동시에 투여될 수 있거나, 상이한 시간 및 상이한 빈도를 비롯하여 개별적으로 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 치료 화합물은 임의의 공지된 경로, 예컨대 경구로, 정맥 내로, 근육내로, 비강으로, 피하로, 질 내로, 직장 내로, 등에 의해 투여될 수 있고; 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 임의의 종래의 경로에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 치료 화합물 및 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 경구 투여된다.

[0148] 2종 이상의 의약품과 병용하는 경우, 각 의약품의 복용량은 독립적으로 사용될 때의 의약품의 복용량과 보통 동일하지만, 의약품이 다른 의약품의 신진 대사를 방해하는 경우, 각 의약품의 복용량은 적절하게 조정된다. 각 의약품은 동시에 투여되거나, 예를 들어 12 시간, 24 시간, 36 시간 미만의 시간 간격으로 개별적으로 투여될 수 있다. 캡슐과 같은 본 명세서에 기재된 투여 형태는, 적절한 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 등이다. 특히, 투여 형태는 예를 들어, 1일 1회 또는 2회로 투여된다. 더욱 더 구체적으로, 투여 형태는 1일 1회로 투여된다.

[0149] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 인슐린 민감성을 개선한다.

[0150] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 내당성을 개선한다.

[0151] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간트라이글리세라이드 축적을 낮춘다.

[0152] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 농도를 낮춘다.

[0153] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 아스파테이트 아미노전이효소 (AST) 농도를 낮춘다.

[0154] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간콜라겐 함량을 낮춘다.

- [0155] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간대식세포 함량을 낮춘다.
- [0156] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 지방 조직 대식세포 함량을 낮춘다.
- [0157] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 망지방 조직 함량을 낮춘다.
- [0158] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간콜레스테롤 농도를 낮춘다.
- [0159] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 빌리루빈 농도를 낮춘다.
- [0160] 일부 구체예에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 간섬유증을 감소시킨다.
- [0161] CCR2 활성을 조절하는 화합물
- [0162] 본 발명은 CCR2 활성을 조절하는 화합물을 제공한다. 케모카인 수용체는 케모카인과 같은 세포 외 리간드와 상호작용을 하며, 리간드에 대한 세포 반응, 예컨대, 주화성, 증가한 세포 내 칼슘 이온 농도, 등을 매개하는 내재성 막 단백질이다. 그러므로, 케모카인 수용체 기능의 조절, 예컨대, 케모카인 수용체 리간드 상호 작용의 방해는, 케모카인 수용체 매개의 반응을 조절하고, 케모카인 수용체 매개의 병태 또는 질병을 치료 또는 예방할 것이다. 케모카인 수용체 기능의 조절은 기능의 유도 및 억제 모두를 포함한다. 달성되는 조절의 유형은 화합물의 특성, 즉, 길항제 또는 전적, 부분적 또는 역작용제에 의존할 것이다.
- [0163] 본 명세서에 제공되는 화합물은 케모카인 수용체과 하나 이상의 관련 리간드 사이의 상호 작용을 방해하는 것으로 여겨지지만, 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니다. 특히, 화합물이 CCR2 및 CCR2 리간드, 예컨대 MCP-1 사이의 상호 작용을 방해하는 것으로 여겨진다. 본 발명에 고려되는 화합물로는 본 명세서에 제공되는 예시적인 화합물 및 이의 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0164] 본 발명의 화합물은 특이적으로 케모카인 수용체 기능을 조절하거나 억제함으로써 T-세포 수송을 부적절하게 방해하는 것으로 여겨진다. 본 발명에 고려되는 화합물로는 본 명세서에 제공되는 예시적인 화합물 및 이의 염, 그리고 미국 특허 8,519,135, 미국 특허 공개 공보2006/0173019, 미국 특허 7,622,583, 미국 특허 7,884,110 및 미국 특허 8,093,247에 제공되는 화합물을 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 상기 모든 문헌은 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다.
- [0165] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CCR5를 억제하지 않는다.
- [0166] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CCR5 보다 CCR2의 선택적 억제제이다.
- [0167] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CCR5 억제보다 CCR2 억제에 대해 10배 이상의 선택성을 가진다.
- [0168] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CCR5 억제보다 CCR2 억제에 대해 100배 이상의 선택성을 가진다.
- [0169] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 CCR2의 선택적 억제제이다.
- [0170] 조성물
- [0171] 약제학적으로 허용되는 조성물은, 경구 또는 비강 스프레이, 등으로서, 다른 동물 경구, 직장내, 비경구, 수조내, 질내, 복강내, 국소적 (분말, 연고, 또는 점안약에 의한), 협측으로 인간에게 투여될 수 있다.
- [0172] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리서를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 활성 화합물(들) 이외에도, 액체 투여 형태는 기술 분야에서 흔히 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 에멀전화제, 예컨대 에틸 알코올, 아이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-뷰틸렌 글리콜, 다이메틸폼아마이드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로페ю릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 보조제 예컨대 습윤제, 유화 및 혼탁제, 감미, 향

미, 및 향료제를 포함할 수 있다.

[0173] 주사용 제제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 혼탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 기술 분야 내 공지된 기법에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 비독성 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 내의 멸균 주사용 용액, 혼탁액 또는 에멀젼, 예를 들어, 1,3-뷰테인다이올 내의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비허를 및 용매 중에는 물, 렇거액, U.S.P. 및 등장성 소듐 클로라이드 용액이 있다. 또한, 멸균, 고정 오일은 용매 또는 혼탁 매체로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여 합성된 모노- 또는 다이글리세라이드를 비롯한 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사용 제품에 포함될 수 있다. 주사용 제제는 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용하기 전, 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매체에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0174] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 보통 바람직하다. 이는 열악한 수용해성을 가지는 결정질 또는 비정질 물질의 액체 혼탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 상기 화합물의 흡수 속도는 이후 용출 속도에 의존하며, 결과적으로, 결정 크기 및 결정 형태에 의존할 수 있다. 택일적으로, 비경구 투여된 화합물 형태의 지연된 흡수는 화합물을 비허클에 용해시키거나 혼탁시킴으로써 달성된다. 주사용 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락타이드-폴리글리콜라이드에 화합물의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 형성된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용된 특정 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예로는 폴리(오쏘에스터) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제제는 또한 생체 조직과 배합 가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 상기 화합물을 봉입함으로써 제조될 수 있다.

[0175] 직장 또는 질 투여용 조성물은 바람직하게 좌제이며, 이는 주위 온도에서 고체이지만 체온에서 액체이며, 직장 또는 질강에서 녹아 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 가령, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본 발명의 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0176] 경구 투여용 고체 투약 형태에는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 그러한 고체 투여 형태에, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 소듐 시트레이트 또는 다이칼슘 포스페이트 및/또는 a) 충전제 또는 중량제 예컨대 전분, 락토스, 슈크로스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리바이닐피롤리딘온, 슈크로스, 및 아카시아, c) 보습제 예컨대 글리세롤, d) 봉해제 예컨대 아가--아가, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알진산, 특정 실리케이트, 및 소듐 카보네이트, e) 용액 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4차 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡착제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 클레이, 및 i) 활택제 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설레이트, 및 이의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0177] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 약제학적 제제화 분야에서 공지된 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 다른 코팅을 이용하여 제조될 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내포하는(embedding) 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜, 등과 같은 그러한 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0178] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 나노기술을 사용하여 제제화될 수 있다. 나노 입자는 다른 입자보다 큰 표면 대 질량비, 양자 특성, 다른 화합물을 흡착하고 운반 할 수 있는 능력과 같은 고유의 특성을 기반으로 의료 목적에 있어서 매력적이다. 나노 입자는  $0.1 \mu\text{m}$  또는  $100 \text{ nm}$  미만의 치수를 가질 수 있다. 택일적으로, 약제학적 조성물은 입자 상에 충분한 양의 약물을 로딩하기 위해 필요에 따라 상대적으로 큰 ( $>100 \text{ nm}$ 의 크기의) 나노 입자를 포함할 수 있다. 또한, 약물 전달에 있어서, 조작된 입자가 담체로서 사용될 수 있을 뿐만 아니라, 약물 그 자체 또한 나노 스케일로 제제화되어, 그 자체가 담체로서 기능할 수 있다. 조작된 나노 입자의 조성물은 달라질 수 있다. 원료 물질은 인지질, 지질, 젖산, 텍스트란, 키토산과 같은 생물학적 기원일 수 있고, 다양한 중합체, 탄소, 실리카, 및 금속과 같은 더욱 화학적 특성을 가질 수 있다. 특히, 중합체 기원

의 조작된 나노 입자 분야에서, 화학적 조성의 가능성이 매우 넓다. 예를 들어, Martins et al., Nanoparticle Drug Delivery Systems: Recent Patents and Applications in Nanomedicine, Recent Patents on Nanomedicine, 2013, 3(2), pp. 1 - 14을 참조한다.

[0179] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 또한 상기 언급된 하나 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당, 캡슐, 환제 및 과립제의 고체 투여 형태는 약제학적 제제화 분야에서 공지된 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 다른 코팅을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물을 적어도 하나의 불활성 희석제 예컨대 슈크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상적인 실시에서, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어, 정제 윤활제 및 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스와 같은 타정 보조제를 포함 할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이는 선택적으로 불투명화제를 포함할 수 있으며, 또한 장관의 특정 부분에서, 선택적으로, 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 내포하는(embedding) 조성물의 예로는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

[0180] 본 발명의 화합의 외용 또는 경피 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 화합물은 멀균 조건하에서 약제학적으로 허용되는 담체와, 및 필요할 수도 있는 임의의 보존제 또는 완충제와 혼합될 수 있다. 안과용 제제, 점이제, 및 점안제도 또한 본 발명의 범위 내로 고려된다. 게다가, 본 발명은 체내로 화합물의 제어된 전달을 제공하는, 부가된 장점을 가지는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해 또는 분산시킴으로써 제조된다. 흡수 촉진제가 피부를 통한 화합물의 유입을 증가시키도록 또한 사용될 수 있다. 속도는 속도 제어 막을 제공하거나, 폴리머 매트릭스 또는 젤에 화합물을 분산시켜 제어될 수 있다.

[0181] 본 발명의 화합물 및 조성물은 경구, 비경구 (예컨대, 근육 내, 복강 내, 정맥 내, ICV, 복강 내 주사 또는 주입, 피하 주사, 또는 이식), 흡입, 비강, 질, 직장, 설하, 또는 국소 투여 경로에 의해 투여될 수 있으며, 종래의 비독성의 약제학적으로 허용되는 담체, 아쥬반트 및 각 투여 경로에 적절한 비히클을 포함하는, 적합한 투약 단위 제제로, 단독으로 또는 함께 제제화될 수 있다. 본 발명은 또한 데포 제제로 본 발명의 화합물 및 조성물을 투여하는 것을 고려한다.

[0182] 케모카인 수용체 조절을 필요로 하는 병태의 치료 또는 예방에서, 화학식 (I), (Ia)의 화합물, 화합물 1, 2, 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 적절한 복용량 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 kg 당 약 0.001 내지 100 mg이며, 이는 단일 또는 다중 투여로 투여될 수 있다. 바람직하게, 복용량 수준은 하루 약 0.01 내지 약 25 mg/kg; 더욱 바람직하게 하루 약 0.05 내지 약 10 mg/kg일 것이다. 적합한 복용량 수준은 하루 약 0.01 내지 25 mg/kg, 하루 약 0.05 내지 10 mg/kg, 또는 하루 약 0.1 내지 5 mg/kg일 것이다. 상기 범위 내에서, 복용량은 하루 0.005 내지 0.05, 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0, 또는 5.0 내지 50 mg/kg일 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게 1.0 내지 1000 밀리그램의 활성 성분, 특히 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 80.0, 90.0, 100.0, 110.0, 120.0, 130.0, 140.0, 150.0, 160.0, 170.0, 180.0, 190.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 밀리그램의 활성 성분을 포함하는 정제의 형태로 제공되어, 치료되는 환자에 대한 복용량을 증상에 맞게 조절한다. 화합물은 1일 1회 내지 4 회, 바람직하게 1일 1회 또는 2회의 요법으로 투여될 수 있다.

[0183] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 투여량 빈도는 달라질 수 있으며, 이는 사용되는 특정 화합물의 활성, 화합물의 대사 안전성 및 작용 기간, 연령, 체중, 유전 형질, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 형식 및 시간, 배출율, 약물 병용, 특정 병태의 중증도, 및 치료중인 숙주를 포함하는 다양한 인자에 의존 할 것임을 이해해야 한다.

[0184] 본 발명의 화합물 및 조성물은 간 섬유증, NASH, NAFLD, 신종 간경변 및/또는 비간경변성 간 섬유증을 예방 및 치료하기 위한 관련 유용성을 가지는 다른 화합물 및 조성물과 병용될 수 있다. 병용 요법에 사용하기 위한 적절한 약제의 선택은 당업자에 의해 이루어질 수 있다. 치료제의 병용은 다양한 질환의 치료 또는 예방을 수행하기 위해 상승작용적으로 작용할 수 있다. 이러한 접근법을 사용하면, 각 약제의 투여량을 낮추어 치료 효능을 달성할 수 있어, 부작용 가능성을 줄인다.

[0185] 본 발명의 화합물 대 또 다른 활성 성분의 중량비는 달라질 수 있으며, 각 성분의 유효량에 의존할 것이다. 일반적으로, 각 성분의 유효량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들어, 본 발명의 화합물이 제2 치료 화합물과 병용되는 경우, 본 발명의 화합물 대 제2 치료 화합물의 중량비는 일반적으로 약 1000:1 내지 약 1:1000, 바람직하게 약 200:1 내지 약 1:200의 범위일 것이다.

[0186] 또 다른 양태에서, 본 발명은 간 섬유증, NASH, NAFLD, 신종 간경변 및/또는 비간경변성 간 섬유증을 가지는 피험자에게 치료학적 유효량의 임의의 본 발명의 화합물을 투여함으로써, 이러한 병태 또는 질병을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 화합물로는 화학식 (I), (Ia)에 따른 화합물, 화합물 1, 2 또는 3 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 구체예로서 제공되는 화합물, 본 명세서에 구체적인 구조와 함께 제공되는 화합물 및 미국 특허 8,519,135, 미국 특허 공개 공보 2006/0173019, 미국 특허 7,622,583, 미국 특허 7,884,110 및 미국 특허 8,093,247에 제공되는 화합물을 포함하며, 상기 특허는 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다. 상기 화합물은 치료를 필요로 하는 피험자를 치료하기에 유용할 수 있다. 본 명세서에서 “피험자”는 포유동물과 같은 동물을 포함하는 것으로 정의되며, 영장류 (예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 래트, 마우스, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 구체예에서, 피험자는 인간이다.

[0187] 본 명세서에서 사용 시, “치료학적 유효량”라는 어구는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 치료 제공자가 찾고 있는, 세포, 조직, 시스템, 또는 인간과 같은 동물의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어 낼 대상 화합물의 양을 의미한다.

[0188] 하나의 구체예에서, 본 발명은 간 섬유증, NASH, NAFLD, 신종 간경변 및/또는 비간경변성 간 섬유증의 치료 및 예방 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 발명의 화합물 또는 조성물의 유효량을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하며, 이러한 투여는 경구, 비경구, 직장, 경피, 설하, 비강 또는 국소적이다.

#### CCR2 조절제

[0190] 다음의 실시예는 예시를 위해 제공되며, 본 발명을 한정하는 것이 아니다.

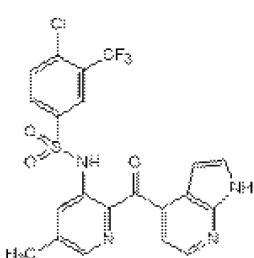
[0191] 본 발명에 개시된 특정 분자는 상이한 광학이성질체 및 부분입체이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 화합물의 모든 변이체는 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0192] 관찰되는 특정 약리학적 반응은 선택된 특정 활성 화합물 또는 약제학적 담체의 존재 여부, 뿐만 아니라 제제의 유형 및 사용되는 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이러한 결과에서 예상되는 변화 또는 차이는 본 발명의 실시에 따라 고려된다.

[0193] 본 발명의 특정 구체예가 본 명세서에 예시되고 상세히 기재되지만, 본 발명은 이에 한정되지 않는다. 상기 상세한 설명은 본 개시의 예시로서 제공되며, 본 개시의 임의의 제한을 구성하는 것으로 해석되어서는 안된다. 수정은 당업자에게는 명백하며, 본 발명의 사상을 벗어나지 않는 모든 수정은 첨부된 청구항의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

#### 실시예

[0195] 화합물 1은 다음과 같다:



[0196]

[0197] CVC는 세니크리비록(cenicriviroc)이다.

[0198] 실시예 1: 고지방 식단 (HFD) 유도 NASH 모델

[0199] 수컷 야생형 (WT) 마우스 C57B1/6를 Jackson Laboratory로부터 수득하여, 6-8 주령에 음용수 중 30% 프력토스를 첨가한 고지방 식단 (D12492, 60 Cal% 지방, Research Diets, New Brunswick, NJ) 또는 제지방 제어 식단 (D12450B, 10 Cal% 지방, Research Diets)을 제공하고, 연구 기간 (16-32 주) 동안 각 식단을 유지하였다. 화합물 1은 1% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 용액으로 제제화하였다 (Sigma-Aldrich, St. Louis, 미국). 마우스에게 화합물 1 또는 비히클을 1일 1회, 30 mg/kg으로 8 주간 피하 투여하였다. 도 1에 도시된 바와 같이, 화합물 1을 사용한 치료는 비히클과 비교하여 체중을 변화시키지 않았다. 도 2에 도시된 바와 같이, 화합물 1은 혈청 ALT 및 AST 농도를 감소시켰다. 간 섬유증의 증증도를 평가하기 위해 시리우스 레드-염색법을 사용하였다. 도 3은 화합물 1 또는 비히클으로 치료되는 동물의 시리우스, 레드-염색된 간 부분의 대표적인 이미지를 도시한

다. 도 4는 화합물 1을 사용한 치료가 비히클과 비교하여 시리우스 염색의 백분율을 감소시켜, 간 섬유증을 감소시킨 것을 도시한다.

[0200] 실시예 2: 메치오닌-콜린 결핍 (MCD) 유도 NASH 모델

수컷 야생형 (WT) 마우스 C57Bl/6를 Jackson Laboratory으로부터 수득하고, 8주령에 8주 동안 MCD 식단 (MP Biomedicals, #960439) 또는 제지방 제어 식단을 제공하였다. 화합물 1은 1% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 용액으로 제제화하였다 (Sigma-Aldrich, St. Louis, 미국). 마우스에게 화합물 1 또는 비히클을 1일 1회, 30 mg/kg으로 8 주간 피하 투여하였다. 화합물 1은 높은 전신 수준을 유지하기 위해 피하 투여되었다. CVC 화합물 (세니크리비록)은 1% 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 중 용액으로 제제화되었고, 경구로 30 mg/kg로 테스트하였다. 화합물 1 및 CVC 모두에 있어서, 잔여 약물 수준은 IC<sub>50</sub> 이상이었다. 도 5는 화합물 1이 혈청 ALT 농도를 현저히 감소시키는 반면, CVC는 그렇지 않음을 도시한다. 도 6은 화합물 1이 시리우스 레드-양성 염색을 감소시켜, 간 섬유증을 감소시키는 반면, CVC는 그렇지 않음을 도시한다.

[0202] 실시예 3: 조직병리학적 분석

포르말린으로 고정하고, 파라핀으로 포매된 간 일부 해마톡실린(hematoxylin) & 에오신(eosin) (H&E)을 사용하여 시리우스 레드 피크로시리우스 레드 (#365548, Sigma)로 개별적으로 염색하고 간 섬유증의 중증도를 평가하였다. 모든 병리학적 평가는 병리학자에 의해 무작위 및 맹검 기준으로 수행하였다. 콜라겐 표면 밀도는 Image J (NIH)를 사용하여 정량화하였다. 동물 당 두 개의 시리우스 레드-염색된 슬라이드를 상이한 깊이에서 추출하였고, 콜라겐 정량화를 위해 동물 당 전체 36개의 이미지에 대해 슬라이드 당 무작위로 18개의 이미지를 추출하였다.

[0204] 실시예 4: 혈청 및 조직 분석

간 효소를 Antech GLP (Morrisville, NC)으로 분석하였다. 인슐린을 Ultrasensitive로 측정하였다. 마우스 인슐린 ELISA 키트 (Crystal Chem Inc: #90080); 혈당 및 인슐린 농도를 약간 절식 (14-16 시간) 이후 측정하였다. 인슐린 민감성은 인슐린 저항성의 항상성 모델 평가 (HOMA-IR)에 의해 결정하였다. 트라이글리세라이드 열량측정 분석 키트 (Cayman Chemical Company: #10010303), 유리 지방산 정량화 키트, (Abcam, ab65341) 및 콜레스테롤 정량화 키트 (Abcam, ab65359)를 사용하여 혈청 및 간에서 지질을 측정하였다.

[0205] 실시예 5: CCR5 이동 분석

종래의 이동 분석을 사용하여 MIP1b를 통해 매개되는 이동을 차단하는 잠재적인 수용체 길항제의 효능을 결정하였다. 이러한 분석은 5 μm의 기공 크기의 폴리카보네이트 멤브레인을 가지는 ChemoTX<sup>(R)</sup> (Neuroprobe) 마이크로챔버 시스템을 사용하여 통상적으로 수행하였다. CCR5 발현 세포 (IL-2 립프구 또는 L1.2CCR5 세포)를 GS-6R Beckman 원심분리기에서 1000 RPM으로 세포 혼탁액을 원심분리하여 수집하였다. 세포 펠릿을 5x10<sup>6</sup> 세포/mL으로 주화성 완충액 (0.1% BSA를 함유하는 HBSS)에 재현탁시켰다. 원하는 농도의 테스트 화합물을 주화성 완충액에서 연속 희석함으로써 10 mM 저장 용액으로부터 제조하였다. 동일한 부피의 세포 및 화합물을 혼합하고 실온에서 15분간 배양하였다. 그 후, 20 μl의 혼합물을 하부 챔버에 위치한 MIP1b 리간드 (0.1nM MIP1b 단백질) 29 μl로 이동 마이크로챔버의 다공성 멤브레인으로 옮겼다. 37도 섭씨 (90 분)에서 배양한 후, 필터 상단에서 세포 방울을 제거하여 분석을 종료하였다. 멤브레인을 통해 이동된 세포를 정량하기 위해, 7X CyQUANT<sup>(R)</sup> (ThermoFisher) 용액 5 μl를 하부 챔버 내의 각 웰에 첨가하고, 형광 신호를 Spectrafluor Plus 형광 플레이트 판독기 (TECAN, Durham, NC)에서 측정하였다. 억제의 정도는 화합물-처리된 세포와 처리되지 않은 세포 사이의 이동 신호를 비교함으로써 결정되었다. IC<sub>50</sub> 계산은 Graphpad Prism (Graphpad Software, San Diego, CA)를 사용하여 비선형 제곱 퇴행 분석에 의해 추가적으로 수행하였다.

[0206] 표 1에 예시된 바와 같이, 화합물 1, 2, 및 3은 CCR5를 억제하지 않는 반면, CVC는 잠재적 CCR5 억제제이다.

[0207] 표 1. CCR5 IC<sub>50</sub>

### 표 1

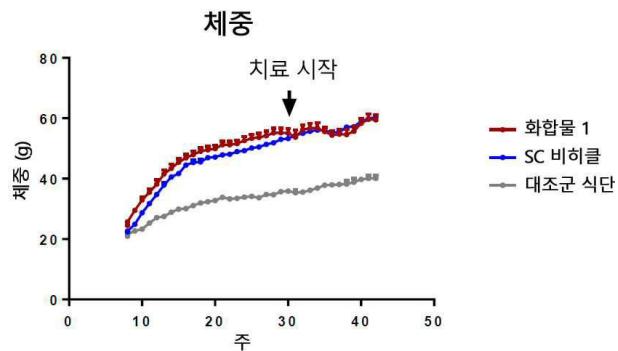
	CCR5 IC <sub>50</sub>
화합물 1	>5 μM
화합물 2	>20 μM

화합물 3 CVC (세니크리비록)	>20 $\mu$ M 1nM
-----------------------	--------------------

## 도면

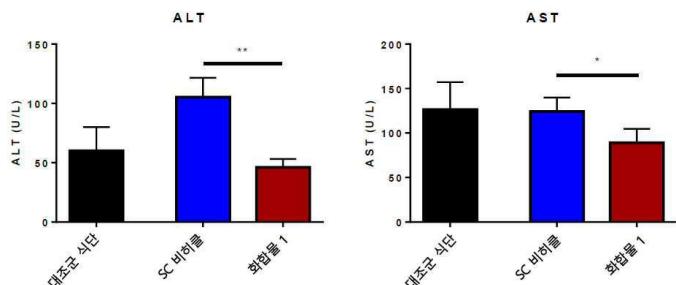
### 도면1

도 1: HFD/프럭토스-유도 NASH 모델에서 체중 변화



### 도면2

도 2: HFD/프럭토스-유도 NASH 모델에서 혈청 ALT 및 AST 농도



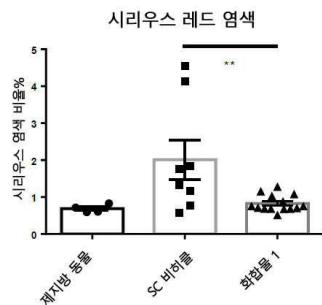
### 도면3

도 3: HFD/프럭토스-유도 NASH 모델에서 비히클 또는 화합물 1으로 치료되는 동물의 시리우스, 레드-염색된 간 부분의 대표적인 이미지.



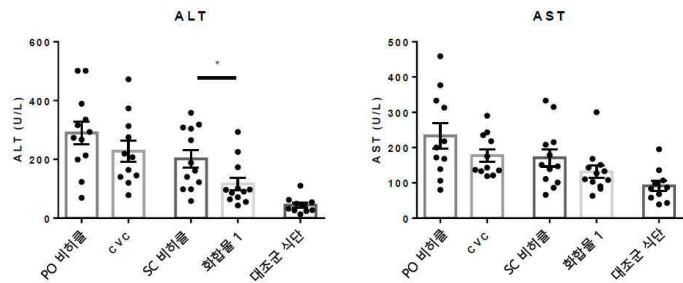
## 도면4

도 4: HFD/프력토스-유도 NASH 모델에서 화합물 1 또는 비히클로 치료되는 동물의 시리우스 레드 염색의 백분율.



## 도면5

도 5: MCD-유도 NASH 모델에서 혈청 ALT 및 AST 농도



## 도면6

도 6: MCD-유도 NASH 모델에서 화합물 1, CVC 또는 비히클로 치료되는 동물의 시리우스 레드 양성 영역의 백분율.

