(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516153
(P2025-516153A)
(43)公表日　令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｋ	*31/554 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/554	
Ａ６１Ｋ	*31/4995(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4995	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全41頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-562134(P2024-562134)
(86)(22)出願日　令和5年4月24日(2023.4.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月12日(2024.12.12)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/060601
(87)国際公開番号　WO2023/203248
(87)国際公開日　令和5年10月26日(2023.10.26)
(31)優先権主張番号　2250486-4
(32)優先日　令和4年4月22日(2022.4.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
スウェーデン(SE)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　509100737
アルビレオ・アクチボラグ
スウェーデン国ＳＥ－４１３　４６，イエテボリ，アーヴィッド・ヴァルグレンス・バッケ　２０
(74)代理人　100108453
弁理士　村山 靖彦
(74)代理人　100188558
弁理士　飯田 雅人
(74)代理人　100110364
弁理士　実広 信哉
(72)発明者　ヤン・マットソン
スウェーデン・４２９・３３・クラヴィク・クラヴィクスヴェーゲン・１３７
(72)発明者　エリック・リンドストローム
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＳＢＴ阻害剤の皮下投与

(57)【要約】
本発明は、肝臓又は腎臓の疾患又は障害の治療における使用のための頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)阻害剤であって、皮下投与される頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)阻害剤に関する。そのような投与は、腎臓におけるASBTも標的としており、したがって、胆汁酸循環のより強力な阻害を必要とする肝臓又は腎臓の疾患及び状態の治療に、例えば、胆道閉塞、又は胆汁流の障害若しくは欠陥を含む胆汁うっ滞性の肝臓の疾患及び状態の治療に有用であり得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
肝臓又は腎臓の疾患又は障害の治療における使用のためのASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩であって、ASBT阻害剤が、皮下投与される、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩。
【請求項２】
ASBT阻害剤の経口投与後に、臨床的に関連するレベルで腎臓のASBTを阻害しない、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項３】
ASBT阻害剤の経口投与後に、10%未満全身吸収される、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項４】
エロビキシバット、オデビキシバット、マラリキシバット、ボリキシバット及びリネリキシバットからなる群から選択される、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤又は医薬として許容されるそれらの塩。
【請求項５】
エロビキシバットである、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩。
【請求項６】
肝臓又は腎臓の疾患又は障害が、胆汁酸依存性の疾患又は障害である、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項７】
肝臓又は腎臓の疾患又は障害が、胆汁流の障害又は欠陥を含む、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項８】
肝臓又は腎臓の疾患又は障害が、胆汁うっ滞を含む、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項９】
肝臓の疾患又は障害が、PFIC 2型である、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項１０】
肝臓の疾患又は障害が、BSEP3欠損症を含む、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項１１】
肝臓又は腎臓の疾患又は障害が、胆道閉塞を含む、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項１２】
肝臓の疾患又は障害が、葛西手術後の胆道閉鎖及び肝臓移植後の胆道閉鎖を含む胆道閉鎖である、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項１３】
肝臓の疾患又は障害が、急性胆管炎又は閉塞性胆管炎である、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項１４】
肝臓の疾患又は障害が、悪性胆道閉塞、例えば胆管癌、膵臓がん、胆嚢がん又は結腸がんに起因する悪性胆道閉塞である、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項１５】
腎臓の疾患又は障害が、胆血性腎症、慢性腎症、高ビリルビン血症、閉塞性黄疸の腎機能障害、腎臓におけるミトコンドリア機能の加齢性障害、腎臓の炎症、急性腎損傷(AKI)、腎虚血/再灌流傷害(IRI)、慢性腎疾患(CKD)、多発性嚢胞腎(PKD)、関節拘縮-腎機能障害-胆汁うっ滞(ARC)症候群、家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラー

ゼ(LCAT)欠損症、慢性腎不全、末期腎疾患(ESRD)、腎臓における近位尿細管損傷、1型肝腎症候群、2型肝腎症候群、及び慢性肝疾患の急性増悪からなる群から選択される、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項１６】

腎臓の疾患又は障害が、胆血性腎症である、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項１７】

患者が、経口投与される非全身吸収性ASBT阻害剤による治療も受ける、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項１８】

患者が、経口投与される非全身吸収性ASBT阻害剤による治療に応答しない、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項１９】

患者が、経口投与される非全身吸収性ASBT阻害剤による治療に対する耐容性がない、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２０】

1日1回投与される、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２１】

対象が、IBAT阻害剤の皮下投与後に血清中胆汁酸濃度の低減を示す、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２２】

血清中胆汁酸濃度の低減が、ベースラインに対して少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%又は少なくとも90%である、請求項21に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２３】

対象が、IBAT阻害剤の皮下投与後に尿中胆汁酸の増加を示す、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２４】

尿中胆汁酸の増加が、ベースラインに対して少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%である、請求項23に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２５】

対象が、ASBT阻害剤の皮下投与後に肝臓パラメータの改善を示す、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２６】

肝臓パラメータが、血清中総ビリルビンレベル、血清中アルカリホスファターゼ(ALP)レベル、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベル及び血清中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)レベルからなる群から選択される、請求項25に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２７】

少なくとも4週間、少なくとも8週間、少なくとも12週間、少なくとも16週間、少なくとも20週間、少なくとも24週間、少なくとも28週間、少なくとも32週間、少なくとも36週間、少なくとも40週間、又は少なくとも48週間のASBT阻害剤の皮下投与後に、肝臓パラメータの改善が生じる、請求項25に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２８】

対象が、ASBT阻害剤の皮下投与後に、腎臓損傷分子-1(KIM-1)の相対的mRNA発現の低減を示す、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項２９】

KIM-1の相対的mRNA発現の低減が、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%である、請求項28に記載の使用のためのASBT阻害剤。

【請求項３０】

対象が、ASBT阻害剤の皮下投与後に、リポカリン-2(LCN2)の相対的mRNA発現の低減を示す、請求項1に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【請求項３１】
LCN2の相対的mRNA発現の低減が、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%である、請求項30に記載の使用のためのASBT阻害剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、2022年4月22日に出願したスウェーデン特許出願第2250486-4号(この開示は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている)の優先権を主張するものである。
【０００２】
本発明は、肝臓又は腎臓の疾患又は障害の治療における使用のための頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)阻害剤であって、皮下投与される頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)阻害剤に関する。そのような投与は、腎臓におけるASBTも標的としており、したがって、胆汁酸循環のより強力な阻害を必要とする肝臓又は腎臓の疾患及び状態の治療に、例えば、胆道閉塞、又は胆汁流の障害若しくは欠陥を含む胆汁うっ滞性の肝臓の疾患及び状態の治療に有用であり得る。
【背景技術】
【０００３】
肝疾患は、多数の異なる疾患を含み、それらは、ウイルス感染(肝炎等);肥満、及びアルコールの乱用;遺伝的欠陥;免疫系の異常(例えば、一次胆汁性胆管炎、一次硬化性胆管炎及び自己免疫性肝炎を引き起こす);並びに様々ながんを含めた、種々の要因によって引き起こされ得る。治療せずに放置すると、肝疾患は、肝臓に重篤な損傷を引き起こし(例えば、肝硬変)、最終的に肝不全をもたらすおそれがある。
【０００４】
幾つかの肝疾患では、胆汁酸が疾患進行に関与している。胆汁酸は、脂質、栄養素及びビタミンの腸管吸収及び輸送に重要な役割を果たす生理的界面活性剤である。それは、核内及び膜結合受容体、並びに脂質、グルコース及びエネルギー代謝を調節する細胞シグナル伝達経路を活性化するシグナル伝達分子でもある。胆汁酸は、肝臓内でコレステロールから合成され、混合ミセルとして胆嚢に貯蔵されるステロイド酸である。消化中に、十二指腸は、胆嚢の収縮を引き起こすホルモンの放出を誘発し、それによって小腸内に胆汁酸が放出され、そこで胆汁酸によって脂溶性ビタミン及びコレステロールの吸収が可能になる。胆汁酸は、回腸に到達すると、腸から再吸収され、門脈血中に分泌されて門脈循環を介して肝臓に戻る。このように胆汁酸の90%超が再循環され、肝臓に戻る。これらの胆汁酸は、次いで肝細胞の類洞側細胞膜を横断して輸送され、小管膜を横断して胆汁中に再分泌される。この初回の通過で、胆汁酸の75～90%が肝細胞に取り込まれ、一回の腸肝循環が完了する。肝臓で除去されなかった一部の胆汁酸は体循環に入り、そこで遊離胆汁酸は腎糸球体によって濾過され、近位尿細管で効率的に回収され、体循環中に戻される。興味深いことに、小管膜を横断して胆汁中に分泌される胆汁酸の大半は再循環プールに由来し、10%未満が新規肝合成から生じる。回腸で再吸収されなかったわずかの胆汁酸は、結腸に到達する。腸管腔内で、一次胆汁酸(コール酸及びケノデオキシコール酸)は、腸内細菌の作用の下で、主にステロイド核の一重又は二重の脱ヒドロキシル反応によって、二次胆汁酸(デオキシコール酸及びリトコール酸)に転化される。腸管吸収されなかった胆汁酸は、その後糞便中に排泄される。
【０００５】
人体における胆汁酸の輸送(腸肝循環)は、溶質輸送体タンパク質であるSLC10ファミリーのメンバーの作用によって、特に、肝細胞の類洞側細胞膜に発現するNa^+-タウロコール酸共輸送ポリペプチド(NTCP、肝臓胆汁酸輸送体(LBAT)とも呼ばれる;遺伝子記号S

LC10A1)、並びに回腸の腸細胞、近位尿細管細胞、胆管上皮、大胆管細胞及び胆嚢上皮細胞の頂端膜に発現する頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT、ISBT、ABAT又はNTCP2;遺伝子記号SLC10A2)によって制御される。肝臓内で、胆汁酸は、肝臓胆汁酸輸送体(LBAT)によって門脈血から効率的に抽出され、胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP;遺伝子記号ABCB11)によって小管膜を横断して再分泌される。回腸での胆汁酸の再吸収は、回腸では一般に回腸胆汁酸輸送体(IBAT)と呼ばれる頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)によって処理される。LBAT及びASBTは両方とも、溶質1分子当たり2つ以上のNa^+イオンを移動させる起電性ナトリウム-溶質共輸送体として機能する。

【０００６】

総じて、効率的な輸送系は、一定の胆汁酸プールの維持を助け、それによって腸内で十分に高レベルの抱合胆汁酸を確保して、脂質の吸収を促進すると共に、小腸の細菌負荷を低減する。この系はまた、糞便及び尿中への胆汁酸損失を最小限に抑え、潜在的に細胞毒性の界面活性剤を排除することによって腸及び肝胆道区画を保護する(Kosters及びKarpen (Xenobiotica 2008、第38巻、1043～1071頁);Chiang (J. Lipid Res. 2009、第50巻、1955～1966頁);及びDawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011、第201巻、169～203頁)によって概説される通りである)。

【０００７】

肝臓でコレステロールを胆汁酸に変換することによる胆汁酸プールの大きさの調節は、コレステロール恒常性に重要な役割を果たすことが見出されており、これは、コレステロールを体から排出する主要な経路に相当する。肝臓は、内在性及び生体異物化合物を体から除去するのに不可欠な役割を果たしている。コレステロール及びビリルビン等の内在性化合物並びにそれらの代謝産物を体から排出し、それによって脂質及び胆汁酸の恒常性を維持するには、正常な肝胆汁分泌及び腸肝循環が必要とされる。(Kosters及びKarpen、Xenobiotica 2008、第38巻、1043～1071頁)。

【０００８】

種々の理由により、肝臓から十二指腸への胆汁流が障害又は遮断され、それによって、肝臓における胆汁酸の蓄積に至る胆汁うっ滞が引き起こされる可能性がある。胆汁うっ滞は、肝臓内で生じ得るか(肝内胆汁うっ滞)、又は胆汁流を制限する胆石、嚢胞、及び腫瘍等の、胆管における閉塞によって引き起こされ得る(肝外若しくは閉塞性胆汁うっ滞)。胆汁うっ滞は、血清中胆汁酸レベルの急激な上昇につながるおそれがあり、黄疸及びそう痒を引き起こすことがある。

【０００９】

回腸での胆汁酸の再吸収を阻害することができる多数の化合物(すなわち、ASBT又はIBAT阻害剤)が、過去数十年の間に発見されてきた;例えば、WO 97/33882、WO 02/50051、WO 03/022286、WO 2008/058628、WO 2011/137135及びWO 2019/234077を参照されたい。これらの化合物の大半は、経口投与後に全身吸収されない。ASBT阻害剤化合物は、脂質異常性代謝障害及び胃腸疾患の治療が最初に企図された(便秘等;例えば、WO 2004/089350を参照されたい)一方、ASBT阻害剤が肝疾患の治療にも使用できることが後に発見された;例えば、WO 2012/064266、WO 2013/063512及びEP 1535913を参照されたい。2つのASBT阻害剤、すなわち、PFIC、及びPFICにおけるそう痒の治療のためのBylvay(商標)(オデビキシバット)、並びにアラジール症候群におけるそう痒の治療のためのLivmarli(商標)(マラリキシバット)が、胆汁うっ滞性肝疾患の治療について最近承認された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】WO 97/33882

【特許文献２】WO 02/50051

【特許文献３】WO 03/022286

【特許文献４】WO 2008/058628

【特許文献５】ＷＯ ２０１１/１３７１３５
【特許文献６】ＷＯ ２０１９/２３４０７７
【特許文献７】ＷＯ ２００４/０８９３５０
【特許文献８】ＷＯ ２０１２/０６４２６６
【特許文献９】ＷＯ ２０１３/０６３５１２
【特許文献１０】ＥＰ １５３５９１３
【特許文献１１】ＷＯ ９３/１６０５５
【特許文献１２】ＷＯ ９４/１８１８３
【特許文献１３】ＷＯ ９４/１８１８４
【特許文献１４】ＷＯ ９６/０５１８８
【特許文献１５】ＷＯ ９６/０８４８４
【特許文献１６】ＷＯ ９６/１６０５１
【特許文献１７】ＷＯ ９８/０３８１８
【特許文献１８】ＷＯ ９８/０７４４９
【特許文献１９】ＷＯ ９８/４０３７５
【特許文献２０】ＷＯ ９９/３５１３５
【特許文献２１】ＷＯ ９９/６４４０９
【特許文献２２】ＷＯ ９９/６４４１０
【特許文献２３】ＷＯ ００/０１６８７
【特許文献２４】ＷＯ ００/４７５６８
【特許文献２５】ＷＯ ００/６１５６８
【特許文献２６】ＷＯ ００/３８７２５
【特許文献２７】ＷＯ ００/３８７２６
【特許文献２８】ＷＯ ００/３８７２７
【特許文献２９】ＷＯ ００/３８７２８
【特許文献３０】ＷＯ ００/３８７２９
【特許文献３１】ＷＯ ０１/６６５３３
【特許文献３２】ＷＯ ０１/６８０９６
【特許文献３３】ＷＯ ０２/３２４２８
【特許文献３４】ＷＯ ０３/０２０７１０
【特許文献３５】ＷＯ ０３/０２２８２５
【特許文献３６】ＷＯ ０３/０２２８３０
【特許文献３７】ＷＯ ０３/０６１６６３
【特許文献３８】ＷＯ ０３/０９１２３２
【特許文献３９】ＷＯ ０３/１０６４８２
【特許文献４０】ＷＯ ２００４/００６８９９
【特許文献４１】ＷＯ ２００４/０７６４３０
【特許文献４２】ＷＯ ２００７/００９６５５
【特許文献４３】ＷＯ ２００７/００９６５６
【特許文献４４】ＷＯ ２００８/０５８６３０
【特許文献４５】ＷＯ ２０２０/１６１２１６
【特許文献４６】ＷＯ ２０２０/１６１２１７
【特許文献４７】ＷＯ ２０２１/１１０８８４
【特許文献４８】ＷＯ ２０２１/１１０８８５
【特許文献４９】ＷＯ ２０２１/１１０８８６
【特許文献５０】ＷＯ ２０２１/１１０８８７
【特許文献５１】ＷＯ ２０２２/０２９１０１
【特許文献５２】ＤＥ １９８２５８０４
【特許文献５３】ＥＰ ８６４５８２
【特許文献５４】ＥＰ ４８９４２３

【特許文献５５】EP 549967
【特許文献５６】EP 573848
【特許文献５７】EP 624593
【特許文献５８】EP 624594
【特許文献５９】EP 624595
【特許文献６０】EP 624596
【特許文献６１】EP 0864582
【特許文献６２】EP 1173205
【特許文献６３】EP 1719768
【特許文献６４】EP 3210977
【特許文献６５】WO 2021/110883
【特許文献６６】WO 2022/117778
【特許文献６７】WO 2022/253997
【非特許文献】
【００１１】
【非特許文献１】Kosters及びKarpen (Xenobiotica 2008、第38巻、1043～1071頁)
【非特許文献２】Chiang (J. Lipid Res. 2009、第50巻、1955～1966頁)
【非特許文献３】Dawson (Handb. Exp. Pharmacol. 2011、第201巻、169～203頁)
【非特許文献４】Van Wesselら(J. Hepatol. 2020、第73巻、84～93頁)
【非特許文献５】Fickertら、Hepatology 2013、第58巻、2056～2069頁
【非特許文献６】Kronesら、Dig. Dis. 2015、第33巻、367～375頁
【非特許文献７】Tintiら、Life 2021、第11巻、1200
【非特許文献８】Kronesら、J Hepatol. 2017、第67巻、110～119頁
【非特許文献９】Lalaら、「Liver Function Tests.」StatPearls、StatPearls Publishing、2022年10月5日(PMID:29494096)
【非特許文献１０】Mariottiら、Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2018、第1864巻、1254～1261頁
【非特許文献１１】Poseら、Methods Mol. Biol. 2019、第1981巻、249～257頁
【発明の概要】
【００１２】
これらの及びその他のASBT阻害剤による更なる肝臓及び腎臓の疾患の治療は、現在開発中である。しかし、この分野における最近の開発、及び徐々に増加する承認薬の数にもかかわらず、肝疾患、特により重篤な形態の胆汁うっ滞性肝疾患の治療は、難題のままである。これらの状態に対して、回腸での胆汁酸の再吸収の阻害だけでは、効果的な治療を提供するのに十分でない可能性がある。したがって、肝疾患の治療の改善が継続的に求められている。
【図面の簡単な説明】
【００１３】
【図１】エロビキシバットの皮下(3若しくは10mg/kg)又は静脈内(1mg/kg)投与後のマウスにおけるエロビキシバットの血漿中濃度を示す図である。
【図２】1日目及び5日目におけるエロビキシバットの皮下投与(1mg/kg)後のマウスにおけるエロビキシバットの血漿中濃度を示す図である。
【図３】14日間のビヒクル又は異なる用量のエロビキシバットによるDDCマウスの治療後の血清中胆汁酸の総濃度のプロットである。
【図４】14日間のビヒクル又は異なる用量のエロビキシバットによるDDCマウスの治療後の血清中ビリルビンの総濃度のプロットである。
【図５】14日間のビヒクル又は異なる用量のエロビキシバットによるDDCマウスの治療後の血清中アルカリホスファターゼ(ALP)レベルのプロットである。

【図６】１４日間のビヒクル又は異なる用量のエロビキシバットによるマウスの治療後の腎臓損傷分子-1(KIM-1)の相対的mRNA発現のプロットである(左の棒グラフ-対照;右の棒グラフ-DDC)。
【図７】１４日間のビヒクル又は異なる用量のエロビキシバットによるマウスの治療後のリポカリン-2(LCN2)の相対的mRNA発現のプロットである(左の棒グラフ-対照;右の棒グラフ-DDC)。
【発明を実施するための形態】
【００１４】
第1の態様では、肝臓又は腎臓の疾患又は障害の治療における使用のためのASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩であって、ASBT阻害剤が、皮下投与される、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩が本明細書に提供される。エロビキシバット等のASBT阻害剤の皮下投与は、24時間を超えて持続する一定の曝露で、ASBT阻害剤の高い生物学的利用能をもたらすことが見出されている。これは驚くべきことである。何故なら、同じASBT阻害剤の静脈内投与は、この化合物の迅速なクリアランスをもたらすことが見出されたからである(図1を参照されたい)。
【００１５】
ASBTは、主として回腸で発現されるため(回腸ではIBATと呼ばれることが多い)、ASBT阻害剤は、ほとんどの適応症について全身吸収性である必要はない。実際に、大多数の公知のASBT阻害剤の全身吸収は、非常に低く、例えば10%未満である。しかし、ASBTは、腎臓の近位尿細管細胞でも発現するため、全身吸収性のASBT阻害剤は、腎臓での胆汁酸の再取り込みも阻害する可能性がある。これによって、尿中の胆汁酸レベルが増加し、尿を介する体からの胆汁酸の除去が増大する可能性があると考えられる。したがって、回腸だけでなく腎臓にも効果を発揮する全身吸収性のASBT阻害剤は、回腸だけで効果を発揮する非全身吸収性ASBT阻害剤より大きな胆汁酸レベルの低減につながることが予測される。胆汁流が完全に遮断される閉塞条件(例えば、胆石、腫瘍、又は炎症に起因する)下では、回腸で作用するASBT阻害剤は、利益をもたらさない可能性がある。何故なら、回腸で遮断する胆汁酸の量は非常に限られているからである。対照的に、腎臓のASBTを標的とすることは、胆汁酸排泄を増加させ、肝臓の胆汁酸負荷を低減する代替手段となり得る。したがって、ASBT阻害剤の皮下投与は、閉塞条件下で、ASBT阻害剤の経口投与とは異なり、おそらくより長く持続する胆汁酸調節効果をもたらす可能性がある。そのような効果は、胆汁酸循環のより強力な阻害が必要とされる肝臓及び腎臓の疾患の治療に、又は経口投与が利益をもたらさない可能性がある場合に(すなわち、胆汁流が遮断される場合に)有用であり得る。
【００１６】
ASBT阻害剤
幾つかの実施形態では、本発明における使用のためのASBT阻害剤は、当該ASBT阻害剤の経口投与後に、臨床的に関連するレベルで腎臓のASBTを阻害しない。
【００１７】
幾つかの実施形態では、経口投与後のそのようなASBT阻害剤の全身吸収は、10%未満、例えば9%未満、例えば8%未満、例えば7%未満、又は例えば6%未満である。幾つかの実施形態では、経口投与後のそのようなASBT阻害剤の全身吸収は、5%未満である。幾つかの実施形態では、経口投与後のそのようなASBT阻害剤の全身吸収は、1%未満である。
【００１８】
幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、例えば、WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/66533、WO 01/68096、WO 02/32428、WO 02/50051

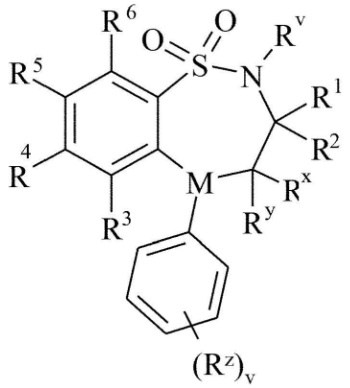
、WO 03/020710、WO 03/022286、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/061663、WO 03/091232、WO 03/106482、WO 2004/006899、WO 2004/076430、WO 2007/009655、WO 2007/009656、WO 2008/058628、WO 2008/058630、WO 2011/137135、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、WO 2021/110884、WO 2021/110885、WO 2021/110886、WO 2021/110887、WO 2022/029101、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP 624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205、EP 1535913、EP 1719768又はEP 3210977に開示されている化合物である。

【００１９】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(I)の化合物:

【００２０】

【化１】



(I)

【００２１】

(式中、

R^vは、水素又は$C_{1\sim6}$アルキルから選択され;

R^1及びR^2の一方は、水素、$C_{1\sim6}$アルキル又は$C_{2\sim6}$アルケニルから選択され、他方は、$C_{1\sim6}$アルキル又は$C_{2\sim6}$アルケニルから選択され;

R^x及びR^yは独立に、水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、N-($C_{1\sim6}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$アミノ、aが0～2である$C_{1\sim6}$アルキル$S(O)_a$からなる群から選択され;

Mは、-N-又は-CH-から選択され;

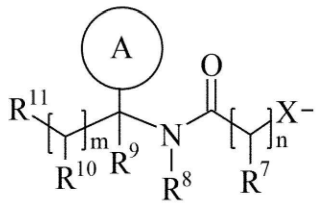
R^zは、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルカノイル、$C_{1\sim6}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1\sim6}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1\sim6}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1\sim6}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1\sim6}$アルキル$S(O)_a$、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1\sim6}$アルキル)スルファモイル及びN,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$スルファモイルからなる群から選択され;

vは、0～5であり;

R^4及びR^5の一方は、式(IA)の基:

【００２２】

【化２】



(IA)

【００２３】

であり、

R^3及びR^6、並びにR^4及びR^5の他方は独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$アルカノイル、$C_{1\sim4}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1\sim4}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1\sim4}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1\sim4}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1\sim4}$アルキルS(O)$_a$、$C_{1\sim4}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1\sim4}$アルキル)スルファモイル及びN,N-($C_{1\sim4}$アルキル)$_2$スルファモイルからなる群から選択され;ここで、R^3及びR^6、並びにR^4及びR^5の他方は、炭素上で1つ又は複数のR^{16}により場合により置換されていてもよく;

Xは、-O-、-N(R^a)-、-S(O)$_b$-又は-CH(R^a)-であり;ここで、R^aは、水素又は$C_{1\sim6}$アルキルであり、bは、0～2であり;

環Aは、アリール又はヘテロアリールであり;ここで、環Aは、R^{17}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されており;

R^7は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり;ここで、R^7は、R^{18}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されており;

R^8は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルであり;

R^9は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルであり;

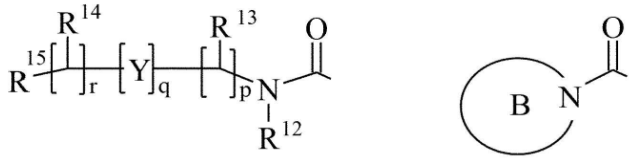
R^{10}は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり;ここで、R^{10}は、R^{19}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されており;

R^{11}は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、

ホスホノ、-P(O)(OR^c)(OR^d)、-P(O)(OH)(OR^c)、-P(O)(OH)(R^d)若しくは-P(O)(OR^c)(R^d)であり、ここで、R^c及びR^dは独立に、$C_{1\sim6}$アルキルから選択されるか;又はR^{11}は、式(IB)若しくは(IC)の基:

【００２４】

【化３】



(IB)

(IC)

【００２５】

(式中、

Yは、-N(R^n)-、-N(R^n)C(O)-、-N(R^n)C(O)(CR^{s}R^t)$_v$N(R^n)C(O)-、-O-、及び-S(O)$_a$-であり;ここで、aは、0～2であり、vは、1～2であり、R^s及びR^tは独立に、水素から、又はR^{26}により場合により置換されている$C_{1\sim4}$アルキルから選択され、R^nは、水素

又は$C_{1～4}$アルキルであり;
R^{12}は、水素又は$C_{1～4}$アルキルであり;
R^{13}及びR^{14}は独立に、水素、$C_{1～6}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルから選択され;qが、0である場合、R^{14}は、更にヒドロキシから選択されてもよく;ここで、R^{13}及びR^{14}は独立に、R^{20}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されていてもよく;
R^{15}は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、
ホスホノ、-P(O)(OR^{e})(OR^{f})、-P(O)(OH)(OR^{e})、-P(O)(OH)(R^{e})又は-P(O)(OR^{e})(R^{f})であり、ここで、R^{e}及びR^{f}は独立に、$C_{1～6}$アルキルから選択され;
pは、1～3であり;ここで、R^{13}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
qは、0～1であり;
rは、0～3であり;ここで、R^{14}の値は、同じであっても異なっていてもよい)
であり、
mは、0～2であり;ここで、R^{10}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
nは、1～3であり;ここで、R^{7}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
環Bは、炭素上でR^{23}から選択される1つの基により置換されている窒素連結ヘテロシクリルであり、炭素上で1つ又は複数のR^{24}により場合により更に置換されており;ここで、前記窒素連結ヘテロシクリルが、-NH-部分を含有する場合、その窒素は、R^{25}から選択される基により場合により置換されていてもよく;
R^{16}、R^{17}及びR^{18}は独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$アルカノイル、$C_{1～4}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1～4}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1～4}$アルキルS(O)$_a$、$C_{1～4}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1～4}$アルキル)スルファモイル及びN,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$スルファモイルからなる群から選択され;ここで、R^{16}、R^{17}及びR^{18}は独立に、炭素上で1つ又は複数のR^{21}により場合により置換されていてもよく;
R^{19}、R^{20}、R^{24}及びR^{26}は独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$アルカノイル、$C_{1～4}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1～4}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1～4}$アルキルS(O)$_a$、$C_{1～4}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1～4}$アルキル)スルファモイル、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$スルファモイル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、ベンジルオキシカルボニルアミノ、($C_{1～4}$アルキル)$_3$シリル、スルホ、スルフィノ、アミジノ、ホスホノ、-P(O)(OR^{a})(OR^{b})、-P(O)(OH)(OR^{a})、-P(O)(OH)(R^{a})又は-P(O)(OR^{a})(R^{b})からなる群から選択され、ここで、R^{a}及びR^{b}は独立に、$C_{1～6}$アルキルから選択され;ここで、R^{19}、R^{20}、R^{24}及びR^{26}は独立に、炭素上で1つ又は複数のR^{22}により場合により置換されていてもよく;
R^{21}及びR^{22}は独立に、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、N-メチルスルファモイル及びN,N-ジメチルスルファモイルからなる群から選択され;
R^{23}は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、
ホスホノ、-P(O)(OR^{g})(OR^{h})、-P(O)(OH)(OR^{g})、-P(O)(OH)(R^{g})又は-P(O)(OR^{g})(R^{h})であり、ここで、R^{g}及びR^{h}は独立に、$C_{1～6}$アルキルから選択され;

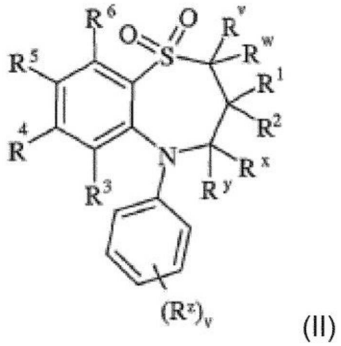
R^{25}は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルカノイル、$C_{1\sim6}$アルキルスルホニル、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、カルバモイル、N-($C_{1\sim6}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1\sim6}$アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル及びフェニルスルホニルからなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００２６】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(II)の化合物:

【００２７】

【化４】



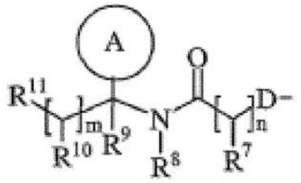
(II)

【００２８】

(式中、
R^{v}及びR^{w}は独立に、水素又は$C_{1\sim6}$アルキルから選択され;
R^{1}及びR^{2}は独立に、$C_{1\sim6}$アルキルから選択され;
R^{x}及びR^{y}は独立に、水素若しくは$C_{1\sim6}$アルキルから選択されるか、又はR^{x}及びR^{y}の一方は、水素若しくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、他方は、ヒドロキシ若しくは$C_{1\sim6}$アルコキシであり;
R^{z}は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルカノイル、$C_{1\sim6}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1\sim6}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1\sim6}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1\sim6}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1\sim6}$アルキルS(O)$_a$、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニルアミノ、ウレイド、N'-($C_{1\sim6}$アルキル)ウレイド、N-($C_{1\sim6}$アルキル)ウレイド、N',N'-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$ウレイド、N'-($C_{1\sim6}$アルキル)-N-($C_{1\sim6}$アルキル)ウレイド、N',N'-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$-N-($C_{1\sim6}$アルキル)ウレイド、N-($C_{1\sim6}$アルキル)スルファモイル及びN,N-($C_{1\sim6}$アルキル)$_2$スルファモイルからなる群から選択され;
vは、0～5であり;
R^{4}及びR^{5}の一方は、式(IIA)の基:

【００２９】

【化５】

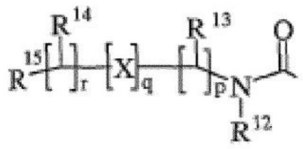


(IIA)

【００３０】

であり、
R^3及びR^6、並びにR^4及びR^5の他方は独立に、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{2\sim4}$アルキニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$アルカノイル、$C_{1\sim4}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1\sim4}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1\sim4}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1\sim4}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1\sim4}$アルキル$S(O)_a$、$C_{1\sim4}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1\sim4}$アルキル)スルファモイル及びN,N-($C_{1\sim4}$アルキル)$_2$スルファモイルからなる群から選択され;
ここで、R^3及びR^6、並びにR^4及びR^5の他方は、炭素上で1つ又は複数のR^{16}により場合により置換されていてもよく;
Dは、-O-、-N(R^a)-、-S(O)$_b$-又は-CH(R^a)-であり;ここで、R^aは、水素又は$C_{1\sim6}$アルキルであり、bは、0～2であり;
環Aは、アリール又はヘテロアリールであり;ここで、環Aは、R^{17}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されており;
R^7は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり;ここで、R^7は、R^{18}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されており;
R^8は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルであり;
R^9は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルであり;
R^{10}は、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルであり;ここで、R^{10}は、R^{19}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されており;
R^{11}は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、テトラゾリル、
-P(O)(OR^c)(OR^d)、-P(O)(OH)(OR^c)、-P(O)(OH)(R^d)及び-P(O)(OR^c)(R^d)からなる群から選択され、ここで、R^c及びR^dは独立に、$C_{1\sim6}$アルキルから選択されるか;又は
R^{11}は、式(IIB)の基:

【００３１】
【化６】

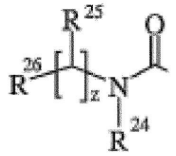


(IIB)

【００３２】
(式中、
Xは、-N(R^q)-、-N(R^q)C(O)-、-O-、又は-S(O)$_a$-であり;ここで、aは、0～2であり、
R^qは、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルであり;
R^{12}は、水素又は$C_{1\sim4}$アルキルであり;
R^{13}及びR^{14}は独立に、水素、$C_{1\sim4}$アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル及びR^{23}からなる群から選択され;ここで、前記$C_{1\sim4}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルは独立に、R^{20}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されていてもよく;
R^{15}は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、テトラゾリル、
-P(O)(OR^e)(OR^f)、-P(O)(OH)(OR^e)、-P(O)(OH)(R^e)及び-P(O)(OR^e)(R^f)からなる群から選択され、ここで、R^e及びR^fは独立に、$C_{1\sim6}$アルキルから選択されるか;又は
R^{15}は、式(IIC)の基:

【００３３】

【化７】

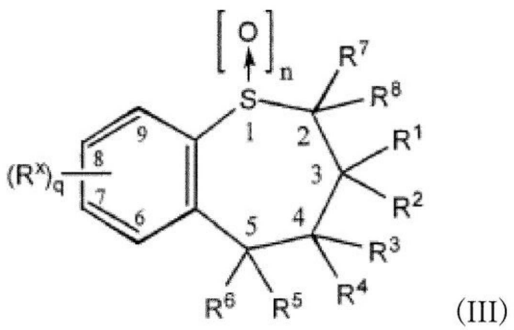


(IIC)

【００３４】

(式中、
R^{24}は、水素又は$C_{1～4}$アルキルであり;
R^{25}は、水素、$C_{1～4}$アルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル及びR^{27}からなる群から選択され;ここで、前記$C_{1～4}$アルキル、カルボシクリル又はヘテロシクリルは独立に、R^{28}から選択される1つ又は複数の置換基により場合により置換されていてもよく;
R^{26}は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、テトラゾリル、
-P(O)(OR^{g})(OR^{h})、-P(O)(OH)(OR^{g})、-P(O)(OH)(R^{g})及び-P(O)(OR^{g})(R^{h})からなる群から選択され、ここで、R^{g}及びR^{h}は独立に、$C_{1～6}$アルキルから選択される)
であり、
pは、1～3であり;ここで、R^{13}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
qは、0～1であり;
rは、0～3であり;ここで、R^{14}の値は、同じであっても異なっていてもよい)
であり、
mは、0～2であり;ここで、R^{10}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
nは、1～3であり;ここで、R^{7}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
zは、0～3であり;ここで、R^{25}の値は、同じであっても異なっていてもよく;
R^{16}、R^{17}及びR^{18}は各々独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$アルカノイル、$C_{1～4}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1～4}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1～4}$アルキルS(O)$_a$、$C_{1～4}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1～4}$アルキル)スルファモイル及びN,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$スルファモイルからなる群から選択され;
ここで、R^{16}、R^{17}及びR^{18}は独立に、炭素上で1つ又は複数のR^{21}により場合により置換されていてもよく;
R^{19}、R^{20}、R^{23}、R^{27}及びR^{28}は各々独立に、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、$C_{1～4}$アルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{2～4}$アルキニル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$アルカノイル、$C_{1～4}$アルカノイルオキシ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$アミノ、$C_{1～4}$アルカノイルアミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)カルバモイル、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$カルバモイル、aが0～2である$C_{1～4}$アルキルS(O)$_a$、$C_{1～4}$アルコキシカルボニル、N-($C_{1～4}$アルキル)スルファモイル、N,N-($C_{1～4}$アルキル)$_2$スルファモイル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、スルホ、スルフィノ、アミジノ、ホスホノ、-P(O)(OR^{a})(OR^{b})、-P(O)(OH)(OR^{a})、-P(O)(OH)(R^{a})又は
-P(O)(OR^{a})(R^{b})からなる群から選択され、ここで、R^{a}及びR^{b}は独立に、$C_{1～6}$アルキルから選択され;ここで、R^{19}、R^{20}、R^{23}、R^{27}及びR^{28}は独立に、炭素上で1つ又は複数のR^{22}により場合により置換されていてもよく;
R^{21}及びR^{22}は独立に、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチ

ニル、メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、N-メチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、N-メチルスルファモイル及びN,N-ジメチルスルファモイルからなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。
【００３５】
幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(III)の化合物:
【００３６】
【化８】



(III)

【００３７】
(式中、
qは、1～4の整数であり;
nは、0～2の整数であり;
R^1及びR^2は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール、及びシクロアルキルからなる群から選択され、
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール、及びシクロアルキルは、OR^9、NR^9R^{10}、$N^+R^9R^{10}R^wA^-$、SR^9、$S^+R^9R^{10}A^-$.$P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_3R^9、CO_2R^9、CN、ハロゲン、オキソ、及び$CONR^9R^{10}$からなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基で場合により置換されており、
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリール、及びシクロアルキルは、場合により、1つ若しくは複数の炭素を、O、NR^9、$N^+R^9R^{10}A^-$、S、SO、SO_2、$S^+R^9A^-$、$P^+R^9R^{10}A^-$、若しくはフェニレンにより置き換えられており、
R^9、R^{10}、及びR^wは独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシ複素環、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択されるか;又は
R^1及びR^2は、それらが結合している炭素と一緒になって、$C_{3～10}$シクロアルキルを形成し;
R^3及びR^4は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルオキシ、アリール、複素環、OR^9、NR^9R^{10}、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、及びSO_3R^9からなる群から選択され、ここで、R^9及びR^{10}は、上記で定義される通りであるか;或いは
R^3及びR^4は一緒になって、=O、$=NOR^{11}$、=S、$=NNR^{11}R^{12}$、$=NR^9$、又は$=CR^{11}R^{12}$を形成し、
ここで、R^{11}及びR^{12}は独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、複素環、カルボキシアルキ

ル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR^9、NR^9R^{10}、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_3R^9、CO_2R^9、CN、ハロゲン、オキソ、及び$CONR^9R^{10}$からなる群から選択され、ここで、R^9及びR^{10}は、上記で定義される通りであり、但し、R^3及びR^4が両方共に、OH、NH_2、及びSHになることはないか、又は
R^{11}及びR^{12}は、それらが結合している窒素若しくは炭素原子と一緒になって、環式環を形成し;
R^5は、1つ又は複数のOR^{13a}で置換されているアリールであり、
ここで、R^{13a}は、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、第四級ヘテロシクリルアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、
R^{13a}は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、複素環、ヘテロアリール、スルホアルキル、第四級複素環、第四級ヘテロアリール、第四級ヘテロシクリルアルキル、第四級ヘテロアリールアルキル、グアニジニル、OR^9、NR^9R^{10}、$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_3R^9、オキソ、CO_2R^9、CN、ハロゲン、$CONR^9R^{10}$、SO_2OM、$SO_2NR^9R^{10}$、$PO(OR^{16})OR^{17}$、$P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$、$S^+R^9R^{10}A^-$、及び$C(O)OM$からなる群から選択される1つ又は複数の基で場合により置換されており、
ここで、A^-は、薬学的に許容されるアニオンであり、Mは、薬学的に許容されるカチオンであり、ここで、R^{16}及びR^{17}は独立に、R^9及びMを構成する置換基から選択され;
R^6は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、第四級複素環、OR^{30}、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、及びSO_3R^9からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、第四級複素環、及び第四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、第四級複素環、第四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、OR^{13}、$NR^{13}R^{14}$、SR^{13}、$S(O)R^{13}$、SO_2R^{13}、SO_3R^{13}、$NR^{13}OR^{14}$、$NR^{13}NR^{14}R^{15}$、NO_2、CO_2R^{13}、CN、OM、SO_2OM、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$C(O)NR^{13}R^{14}$、$C(O)OM$、COR^{13}、$NR^{13}C(O)R^{14}$、$NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$、$NR^{13}CO_2R^{14}$、$OC(O)R^{13}$、$OC(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{13}SOR^{14}$、$NR^{13}SO_2R^{14}$、$NR^{13}SONR^{14}R^{15}$、$NR^{13}SO_2NR^{14}R^{15}$、$P(O)R^{13}R^{14}$、$P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$、$P(OR^{13})OR^{14}$、$S^+R^{13}R^{14}A^-$、及び$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$からなる群から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換されていてもよく、ここで:
A^-は、薬学的に許容されるアニオンであり、Mは、薬学的に許容されるカチオンであり、
前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及び複素環は、OR^7、NR^7R^8、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、SO_3R^7、CO_2R^7、CN、オキソ、$CONR^7R^8$、$N^+R^7R^8R^9A^-$、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、第四級複素環、第四級ヘテロアリール、$P(O)R^7R^8$、$P^+R^7R^8R^9A^-$、及び$P(O)(OR^7)OR^8$からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で更に置換されていてもよく、
ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及び複素環は、場合により、1つ又は複数の炭素を、O、NR^7、$N^+R^7R^8A^-$、S、SO、SO_2、$S^+R^7A^-$、PR^7、$P(O)R^7$、$P^+R^7R^8A^-$、又はフェニレンにより置き換えられていてもよく、R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は独立に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、アリールアルキル、アルキルアリールアルキル、アルキルヘテロアリールアルキル、アルキルヘテロシクリルアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、第四級複素環、第四級ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールアルキル、第四級ヘテロシクリルアルキル、第四級ヘテロアリールアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、及びカルボキシアルキルアミノカルボニルアルキルからなる群から選択され、
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、複素環、及びポリアル

キルは、場合により、1つ又は複数の炭素を、O、NR^9、$N^+R^9R^{10}A^-$、S、SO、SO_2、$S^+R^9A^-$、PR^9、$P^+R^9R^{10}A^-$、$P(O)R^9$、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド、又はポリペプチドにより置き換えられており、
R^{13}、R^{14}、及びR^{15}は、ヒドロキシ、アミノ、スルホ、カルボキシ、アルキル、カルボキシアルキル、複素環、ヘテロアリール、スルホアルキル、第四級複素環、第四級ヘテロアリール、第四級ヘテロシクリルアルキル、第四級ヘテロアリールアルキル、グアニジニル、OR^9、NR^9R^{10}、$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_3R^9、オキソ、CO_2R^9、CN、ハロゲン、$CONR^9R^{10}$、SO_2OM、$SO_2NR^9R^{10}$、$PO(OR^{16})OR^{17}$、$P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$、$S^+R^9R^{10}A^-$、及び$C(O)OM$からなる群から選択される1つ若しくは複数の基で場合により置換されており、
ここで、R^{16}及びR^{17}は独立に、R^9及びMを構成する置換基から選択されるか;又は
R^{13}及びR^{14}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、オキソ、カルボキシ及び第四級塩からなる群から選択される1つ若しくは複数の基で場合により置換されている単環式若しくは多環式複素環を形成するか;又は
R^{14}及びR^{15}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、環式環を形成し;
R^{30}は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、複素環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、アリールアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシヘテロアリール、カルボキシ複素環、カルボアルコキシアルキル、カルボキシアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリルアルキル、及びアルキルアンモニウムアルキルからなる群から選択され;
R^7及びR^8は独立に、水素及びアルキルからなる群から選択され;
1つ又は複数のR^xは独立に、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、ヘテロアリール、ポリエーテル、第四級複素環、第四級ヘテロアリール、OR^{13}、$NR^{13}R^{14}$、SR^{13}、$S(O)R^{13}$、$S(O)_2R^{13}$、SO_3R^{13}、$S^+R^{13}R^{14}A^-$、$NR^{13}OR^{14}$、$NR^{13}NR^{14}R^{15}$、NO_2、CO_2R^{13}、CN、OM、SO_2OM、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$NR^{14}C(O)R^{13}$、$C(O)NR^{13}R^{14}$、$NR^{14}C(O)R^{13}$、$C(O)OM$、COR^{13}、OR^{18}、$S(O)_nNR^{18}$、$NR^{13}R^{18}$、$NR^{18}OR^{14}$、$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、$P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び炭水化物からなる群から選択され、
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、複素環、アシルオキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、第四級複素環、及び第四級ヘテロアリールは、OR^9、NR^9R^{10}、$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_3R^9、オキソ、CO_2R^9、CN、ハロゲン、$CONR^9R^{10}$、SO_2OM、$SO_2NR^9R^{10}$、$PO(OR^{16})OR^{17}$、$P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、$S^+R^9R^{10}A^-$、又は$C(O)OM$で更に置換されていてもよく、
ここで、R^{18}は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、複素環、ヘテロアリール、アルキルからなる群から選択され、
ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、複素環、ヘテロアリール、アルキル、第四級複素環、及び第四級ヘテロアリールは、OR^9、NR^9R^{10}、$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$、SR^9、$S(O)R^9$、SO_2R^9、SO_3R^9、オキソ、CO_2R^9、CN、ハロゲン、$CONR^9R^{10}$、SO_3R^9、SO_2OM、$SO_2NR^9R^{10}$、$PO(OR^{16})OR^{17}$、及び$C(O)OM$からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で場合により置換されており、
ここで、R^xにおいて、1つ又は複数の炭素が、O、NR^{13}、$N^+R^{13}R^{14}A^-$、S、SO、SO_2、$S^+R^{13}A^-$、PR^{13}、$P(O)R^{13}$、$P^+R^{13}R^{14}A^-$、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテル、又はポリアルキルにより場合により置き換えられており、
ここで、前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び炭水化物において、1つ又は複数の炭素が、O、NR^9、$N^+R^9R^{10}A^-$、S、SO、SO_2、$S^+R^9A^-$、PR^9、$P^+R^9R^{10}A^-$、又は$P(O)R^9$により場合により置き換えられており;
ここで、第四級複素環及び第四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル

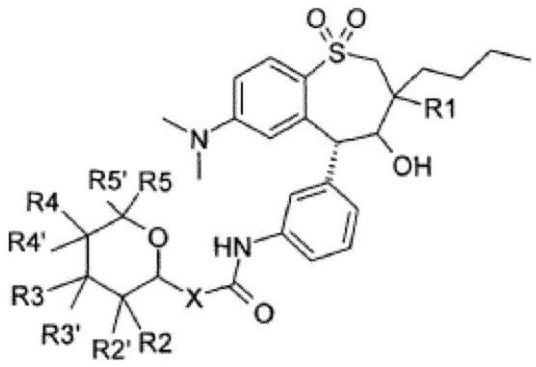
、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、OR^{13}、$NR^{13}R^{14}$、SR^{13}、$S(O)R^{13}$、SO_2R^{13}、SO_3R^{13}、$NR^{13}OR^{14}$、$NR^{13}NR^{14}R^{15}$、NO_2、CO_2R^{13}、CN、OM、SO_2OM、$SO_2NR^{13}R^{14}$、$C(O)NR^{13}R^{14}$、$C(O)OM$、COR^{13}、$P(O)R^{13}R^{14}$、$P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$、$P(OR^{13})OR^{14}$、$S^+R^{13}R^{14}A^-$、及び$N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$からなる群から選択される1つ又は複数の基で場合により置換されている)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００３８】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(IV)の化合物:

【００３９】

【化９】



(IV)

【００４０】

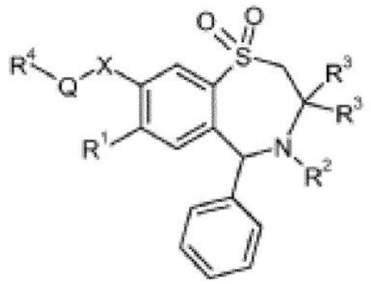
(式中、
Xは、O、NH、CH_2又は結合であり;
R^1は、$C_{1\sim6}$アルキルであり;
R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、R^5及び$R^{5'}$は各々独立に、H、Cl、Br、I、OH、$-(CH_2)-OH$、CF_3、NO_2、N_3、CN、$S(O)_p-R^6$、$O-S(O)_p-R^6$、$C_{1\sim6}$アルキレン$-S(O)_p-R^6$、$C_{1\sim6}$アルキレン$-O-S(O)_p-R^6$、COOH、$COOC_{1\sim6}$アルキル、$CONH_2$、$CONHC_{1\sim6}$アルキル、$CON(C_{1\sim6}アルキル)_2$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル及び$O-C_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、ここで、アルキル水素の1つ又は複数は、フッ素;及びフェニル、$-(CH_2)-$フェニル、$-(CH_2)_n-$フェニル、O-フェニル、$O-(CH_2)_m-$フェニル、$-(CH_2)-O-(CH_2)_m-$フェニルにより置き換えられていてもよく、ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、$O-C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2、$NHC_{1\sim6}$アルキル、$N(C_{1\sim6}アルキル)_2$、SO_2-CH_3、COOH、$COOC_{1\sim6}$アルキル、又は$CONH_2$により1～3回置換されていてもよく;
ここで、常に、R^2、$R^{2'}$、R^3、$R^{3'}$、R^4、$R^{4'}$、R^5、$R^{5'}$の少なくとも1つは、$-O-(CH_2)_m-$フェニル又は$-(CH_2)-O-(CH_2)_m-$フェニルであり、ここで、フェニル環は、F、Cl、Br、I、OH、CF_3、NO_2、CN、OCF_3、$O-C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2、$NHC_{1\sim6}$アルキル、$N(C_{1\sim6}アルキル)_2$、SO_2-CH_3、COOH、$COOC_{1\sim6}$アルキル、$CONH_2$により1～3回置換されていてもよく;
R^6は、H、OH、$C_{1\sim6}$アルキル、NH_2、$NHC_{1\sim6}$アルキル及び$N(C_{1\sim6}アルキル)_2$からなる群から選択され;
nは、2、3、4、5又は6の整数であり;
mは、1、2、3、4、5又は6の整数であり;
pは、0、1又は2の整数である)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００４１】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(V)の化合物:

【００４２】

【化１０】



(V)

【００４３】

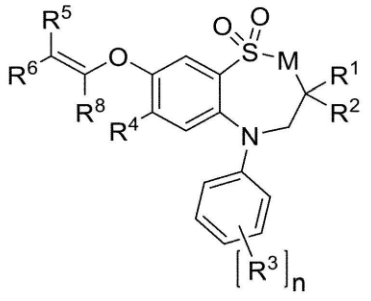
(式中、
R^1は、H、Cl、Br、$N(CH_3)_2$及びメトキシからなる群から選択され;
R^2は、H又はOHであり;
各R^3は独立に、$C_{1～6}$アルキルであり;
Xは、CH_2、C(O)又はCH=CHであり;
Qは、$C_{0～6}$アルキルであり;
R^4は、OH、SO_3H、CO_2H、PO_3H_2、$CONR^5R^5$、NR^5R^5及び$NHC(O)CH_2NR^5R^5$からなる群から選択され;
各R^5は独立に、H、OH、$C_{1～6}$アルキル、$C_{0～6}$アルキルCO_2H、$C_{0～6}$アルキルSO_3H、$C_{0～6}$アルキルPO_3H_2、$C(O)C_{0～6}$アルキルCO_2H、$C(O)C_{0～6}$アルキルSO_3H、$C(O)C_{0～6}$アルキルPO_3H_2及び$CH(R^6)C_{0～6}$アルキルCO_2Hからなる群から選択され;
R^6は、$C_{0～6}$アルキルCO_2H、$C_{0～6}$アルキルOH、$C_{0～6}$アルキルSO_3H及び$C_{0～6}$アルキルPO_3H_2からなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００４４】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(VI)の化合物:

【００４５】

【化１１】



(VI)

【００４６】

(式中、
Mは、-CH_2-及び-NR^7-から選択され;
R^1及びR^2は各々独立に、$C_{1～4}$アルキルであり;
R^3は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N-(アリール-$C_{1～4}$アルキル)アミノ、$C_{1～6}$アルキルカルボニルアミノ、$C_{3～6}$シクロアルキルカルボニルアミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノカルボニル、$C_{1～4}$アルキルオキシカルボニルアミノ、$C_{3～6}$シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、$C_{1～4}$アルキルスルホンアミド及び$C_{3～6}$シクロアルキルスルホンアミドからなる群から選択され;

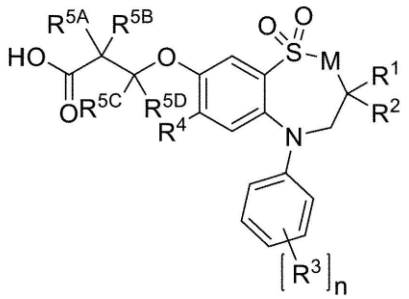
nは、1、2又は3の整数であり;
R^4は、水素、ハロゲン、シアノ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキルオキシ、$C_{1\sim4}$アルキルチオ、$C_{3\sim6}$シクロアルキルチオ、アミノ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)アミノ及びN,N-ジ($C_{1\sim4}$アルキル)アミノからなる群から選択され;
R^5及びR^6の一方は、カルボキシであり、R^5及びR^6の他方は、水素、フルオロ、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{1\sim4}$ハロアルキルからなる群から選択され;
R^7は、水素及び$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択され;
R^8は、水素及び$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００４７】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(VII)の化合物:

【００４８】

【化１２】



(VII)

【００４９】

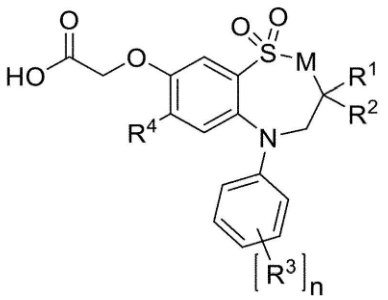
(式中、
Mは、-CH_2-又は-NR^6-であり;
R^1及びR^2は各々独立に、$C_{1\sim4}$アルキルであり;
R^3は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)アミノ、N,N-ジ($C_{1\sim4}$アルキル)アミノ及びN-(アリール-$C_{1\sim4}$アルキル)アミノからなる群から選択され;
nは、1、2又は3の整数であり;
R^4は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキルオキシ、$C_{1\sim4}$アルキルチオ、$C_{3\sim6}$シクロアルキルチオ、アミノ、N-($C_{1\sim4}$アルキル)アミノ及びN,N-ジ($C_{1\sim4}$アルキル)アミノからなる群から選択され;
R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}及びR^{5D}は各々独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、$C_{1\sim4}$アルキル及び$C_{1\sim4}$アルコキシからなる群から選択され;
R^6は、水素及び$C_{1\sim4}$アルキルからなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００５０】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(VIII)の化合物:

【００５１】

【化１３】



(VIII)

【００５２】

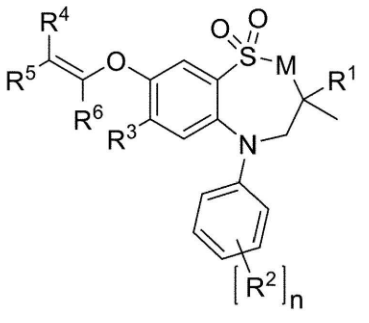
(式中、
Mは、-CH_2-又は-NH-であり;
R^1及びR^2は各々独立に、$C_{1～4}$アルキルであり;
R^3は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノ、及びN-(アリール-$C_{1～4}$アルキル)アミノからなる群から選択され;
nは、1、2又は3の整数であり;
R^4は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキルオキシ、$C_{1～4}$アルキルチオ、$C_{3～6}$シクロアルキルチオ、アミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ及びN,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノからなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００５３】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、式(IX)の化合物:

【００５４】

【化１４】



(IX)

【００５５】

(式中、
Mは、-CH_2-及び-NR^6-から選択され;
R^1は、$C_{1～4}$アルキルであり;
R^2は独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノ、N-(アリール-$C_{1～4}$アルキル)アミノ、$C_{1～6}$アルキルカルボニルアミノ、$C_{3～6}$シクロアルキルカルボニルアミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノカルボニル、N,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノカルボニル、$C_{1～4}$アルキルオキシカルボニルアミノ、$C_{3～6}$シクロアルキルオキシカルボニルアミノ、$C_{1～4}$アルキルスルホンアミド及び$C_{3～6}$シクロアルキルスルホンアミドからなる群から選択され;

nは、1、2又は3の整数であり;
R^3は、水素、ハロゲン、シアノ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキルオキシ、$C_{1～4}$アルキルチオ、$C_{3～6}$シクロアルキルチオ、アミノ、N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ及びN,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノからなる群から選択され;
R^4及びR^5の一方は、カルボキシルであり、R^4及びR^5の他方は、水素、フルオロ、$C_{1～4}$アルキル及び$C_{1～4}$ハロアルキルからなる群から選択され;
R^6は、水素及び$C_{1～4}$アルキルからなる群から選択され;
R^7は、水素及び$C_{1～4}$アルキルからなる群から選択される)
又は医薬として許容されるその塩である。

【００５６】

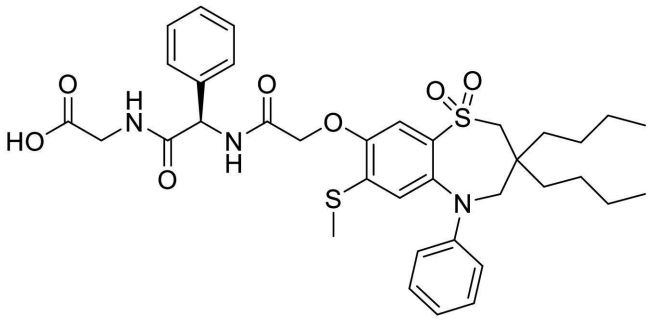
幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-1'-フェニル-1'-[N'-(カルボキシメチル)-カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン;
1,1-ジオキソ-3,3-ジブチル-5-フェニル-7-メチルチオ-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-カルボキシプロピル)カルバモイル]-4-ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン;
1-{[4-({4-[(4R,5R)-3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1λ^6-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ}メチル)フェニル]メチル}-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イウムクロリド;
N-(3-O-ベンジル-6-O-スルホ-β-D-グルコピラノシル)-N'-{3-[(3S,4R,5R)-3-ブチル-7-(ジメチルアミノ)-3-エチル-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1λ^6-ベンゾチエピン-5-イル]フェニル}尿素;
3-({[(3R,5R)-3-ブチル-3-エチル-7-メトキシ-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1λ^6,4-ベンゾチアゼピン-8-イル]メチル}アミノ)ペンタン二酸;
(Z)-3-((3,3-ジブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;
(Z)-3-((3-ブチル-3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-フルオロアクリル酸;
3-((7-ブロモ-3-ブチル-3-エチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)プロパン酸;
3-((3,3-ジブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)-2-ヒドロキシプロパン酸;
3-((3-ブチル-3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)プロパン酸;
3-((3,3-ジブチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)プロパン酸;
3-((3-ブチル-3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,2,5-ベンゾチアジアゼピン-8-イル)オキシ)プロパン酸;
2-((3-ブチル-7-(ジメチルアミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)酢酸;
2-((3-ブチル-3-エチル-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ-1,2,5-チアジアゼピン-8-イル)オキシ)酢酸;及び
(E)-3-((3-ブチル-3-エチル-5-(4-フルオロフェニル)-7-(メチルチオ)-1,1-ジオキシド-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル)オキシ)アクリル酸
からなる群から選択される化合物又は医薬として許容されるその塩である。

【００５７】

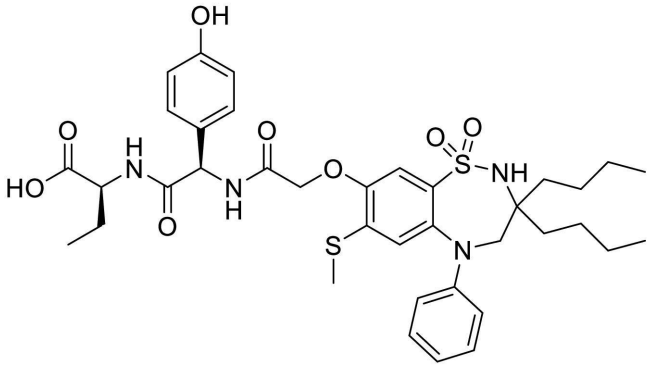
幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、

【００５８】

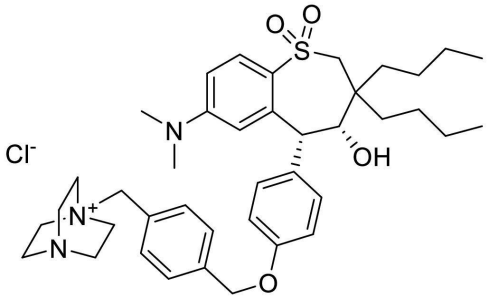
【化１５】



【００５９】
(エロビキシバット)
【００６０】
【化１６】

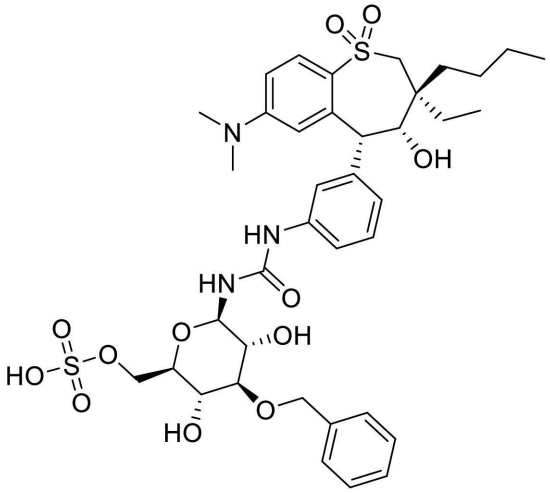


【００６１】
(オデビキシバット)
【００６２】
【化１７】

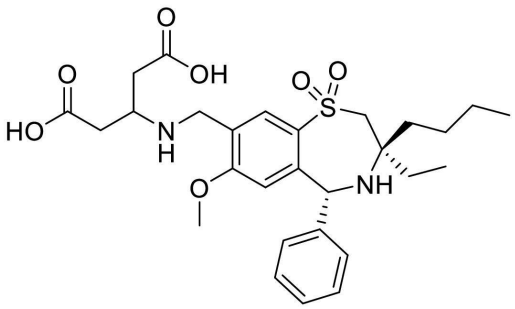


【００６３】
(マラリキシバット)
【００６４】

【化１８】



【００６５】
(ボリキシバット)
【００６６】
【化１９】



【００６７】
(リネリキシバット)
から選択される化合物又は医薬として許容されるその塩である。
【００６８】
幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、エロビキシバット又は医薬として許容されるその塩である。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、オデビキシバット又は医薬として許容されるその塩である。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、マラリキシバット又は医薬として許容されるその塩である。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、ボリキシバット又は医薬として許容されるその塩である。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、リネリキシバット又は医薬として許容されるその塩である。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、エロビキシバット、オデビキシバット、マラリキシバット、ボリキシバット、及びリネリキシバット、又は医薬として許容されるそれらの塩のうちの2つ以上の組合せを含む。
【００６９】
本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。
【００７０】
本明細書で使用される場合、「$C_{1\sim6}$アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状アルキル基を指し、「$C_{1\sim4}$アルキル」という用語は、1～4個の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状アルキル基を指す。$C_{1\sim4}$アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル及びt

ert-ブチルが挙げられる。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「$C_{1～4}$ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義される通りの直鎖状又は分岐状$C_{1～4}$アルキル基であって、1つ又は複数の水素原子がハロゲンで置き換えられたアルキル基を指す。$C_{1～4}$ハロアルキルの例としては、クロロメチル、フルオロエチル及びトリフルオロメチルが挙げられる。

【００７２】

本明細書で使用される場合、「$C_{1～4}$アルコキシ」及び「$C_{1～4}$アルキルチオ」という用語は、分子の残りの部分にそれぞれ酸素又は硫黄原子を通して結合された、直鎖状又は分岐状$C_{1～4}$アルキル基を指す。

【００７３】

本明細書で使用される場合、「$C_{3～6}$シクロアルキル」という用語は、3～6個の炭素原子を有する単環式飽和炭化水素環を指す。$C_{3～6}$シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【００７４】

「アミノ」という用語は、$-NH_2$基を指す。本明細書で使用される場合、「N-($C_{1～4}$アルキル)アミノ」及び「N,N-ジ($C_{1～4}$アルキル)アミノ」という用語は、一方又は両方の水素原子が、直鎖状又は分岐状$C_{1～4}$アルキル基でそれぞれ置き換えられたアミノ基を指す。N-($C_{1～4}$アルキル)アミノの例としては、メチルアミノ、エチルアミノ及びtert-ブチルアミノが挙げられ、N,N-ジ-($C_{1～4}$アルキル)アミノの例としては、ジメチルアミノ及びジエチルアミノが挙げられる。

【００７５】

「アリール」という用語は、6個の炭素原子から構成される芳香族単環式環、又は10個の炭素原子から構成される芳香族二環式環系を示す。アリールの例としては、フェニル、ナフチル及びアズレニルが挙げられる。

【００７６】

本明細書で使用される場合、「N-(アリール-$C_{1～4}$アルキル)アミノ」という用語は、水素原子がアリール-$C_{1～4}$アルキル基で置き換えられたアミノ基を指す。N-(アリール-$C_{1～4}$アルキル)アミノの例としては、ベンジルアミノ及びフェニルエチルアミノが挙げられる。「$C_{1～6}$アルキルカルボニルアミノ」という用語は、水素原子が$C_{1～6}$アルキルカルボニル基で置き換えられたアミノ基を指す。$C_{1～6}$アルカノイルアミノの例としては、アセチルアミノ及びtert-ブチルカルボニルアミノが挙げられる。「$C_{1～4}$アルキルオキシカルボニルアミノ」という用語は、水素原子が$C_{1～4}$アルキルオキシカルボニル基で置き換えられたアミノ基を指す。$C_{1～4}$アルキルオキシカルボニルアミノの例は、tert-ブトキシカルボニルアミノである。「$C_{1～4}$アルキルスルホンアミド」及び「$C_{3～6}$シクロアルキルスルホンアミド」という用語は、水素原子が$C_{1～4}$アルキルスルホニル又は$C_{3～6}$シクロアルキルスルホニル基でそれぞれ置き換えられたアミノ基を指す。

【００７７】

幾つかのASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩は、キラル中心及び/又は幾何異性中心を有することがある(E-及びZ-異性体)。本発明は、ASBT阻害活性を保有するすべてのそのような光学異性体、ジアステレオ異性体及び幾何異性体を包含することが理解されるべきである。本発明は、ASBT阻害活性を保有するありとあらゆる互変異性体も包含する。ある種のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩は、非溶媒和型だけでなく、例えば、水和型等の溶媒和型で存在することもある。本発明は、ASBT阻害活性を保有するすべてのそのような溶媒和型を包含することが理解されるべきである。

【００７８】

本明細書で使用される場合、「医薬として許容される」という用語は、ヒトの医薬用途に適し、一般に安全で無毒であり、生物学的にも他の点でも望ましくないものではない、化合物、材料、組成物及び/又は剤形を指す。

【００７９】

ASBT阻害剤の医薬として許容される適切な塩は、例えば、十分に酸性である当該化合物の塩基付加塩、例えば、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム又はカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウム又はマグネシウム塩)、アンモニウム塩、又は生理学的に許容されるカチオンをもたらす有機塩基との塩、例えば、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリン又はトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩である。

【００８０】

肝臓及び腎臓の疾患

肝疾患は、本明細書で定義される場合、膵臓、門脈、肝実質、肝内胆管系、肝外胆管系、及び胆嚢等の、肝臓及びそれに関係する器官における任意の疾患である。幾つかの実施形態では、肝臓又は腎臓の疾患又は障害は、胆汁酸依存性の疾患又は障害、すなわち、胆汁酸が疾患又は障害の発症又は進行に関与している疾患又は障害である。

【００８１】

幾つかの実施形態では、肝臓又は腎臓の疾患又は障害は、胆汁流の障害又は欠陥を含む。

【００８２】

幾つかの実施形態では、肝臓又は腎臓の疾患又は障害は、胆汁うっ滞を含む。幾つかの実施形態では、胆汁酸の蓄積は、肝外胆管系で生じる(肝外又は閉塞性胆汁うっ滞)。幾つかの実施形態では、胆汁酸の蓄積は、肝内胆管系で生じる(肝内胆汁うっ滞)。

【００８３】

幾つかの実施形態では、肝臓の疾患又は障害は、PFIC 2型である。PFIC-2は、胆汁酸を肝臓外に移動させるBSEP(胆汁酸塩排出ポンプ)として知られるタンパク質をコードする、ABCB11遺伝子の変異に起因する胆汁酸塩分泌の障害によって引き起こされる。PFIC-2を有する対象は、生後数年以内に肝不全を発症することが多く、肝細胞癌として知られる、ある種の肝臓がんを発症するリスクが高い。

【００８４】

Van Wesselら(J. Hepatol. 2020、第73巻、84～93頁)は、ABCB11遺伝子の変異のタイプに基づいてBSEP欠損症を3つのグループに分類した。BSEP1患者は、少なくとも1つのp.D482G(c.1445A〉G)又はp.E297G(c.890A〉G)変異を有する。これらの変異のいずれでも、幾らかのBSEPタンパク質は依然として産生されるが、十分なものではない。BSEP2患者は、少なくとも1つのミスセンス変異を有するが、これはp.D482Gでもp.E297Gでもない。多くの異なる変異がこのグループの患者において存在することが見出されている。最後に、BSEP3患者は、非機能性BSEPタンパク質又はBSEP発現不在に至ることが知られる又は予測される変異を有する。ABCB11遺伝子の変異のタイプは、疾患の重症度に関係しており、BSEP1欠損症は重症度がより低い疾患を引き起こし、BSEP3欠損症は最も重症な疾患を引き起こす。本発明の一部の実施形態では、肝臓の疾患又は障害は、BSEP3欠損症を含む。

【００８５】

幾つかの実施形態では、肝臓の疾患又は障害は、1つ又は複数の胆管の閉塞である、胆道閉塞を含む。胆道閉塞は、胆管の炎症(胆管炎に至る)によって;胆石(総胆管結石症に至る)によって;又は肝臓の(例えば、肝臓がん)、胆道の(胆管癌及び胆嚢がん等)、若しくは膵臓の(膵臓がん)、腫瘍及び新生物によって引き起こされ得る。代替的に、胆道閉塞は、胆道閉鎖等の先天性又は状態によって引き起こされる。胆道閉鎖は、大胆管の部分的若しくは全体的な閉塞を、又は大胆管の完全な非存在さえ伴う、稀な小児肝疾患である。この閉塞又は非存在は、肝臓を損傷する胆汁酸の蓄積に至る胆汁うっ滞を引き起こす。幾つかの実施形態では、胆汁酸の蓄積は、肝外胆管系で生じる。幾つかの実施形態では、胆汁酸の蓄積は、肝内胆管系で生じる。現在のところ、この障害に対する承認された薬物療法は存在しない。現在の標準治療は、閉塞した胆管を除去し、小腸の一部を直接肝臓につなぐ外科手術である、葛西の手技である。それでも、肝臓における胆汁流の障害及び胆汁酸の蓄積に関する問題が典型的に残り、大半の患者は、最終的に肝臓移植が必要となる。した

がって、胆道閉鎖の治療には、葛西手術後の胆道閉鎖及び肝臓移植後の胆道閉鎖の治療も含まれる。

【００８６】

幾つかの実施形態では、肝臓の疾患又は障害は、急性胆管炎及び閉塞性胆管炎等における胆管の炎症に起因する。炎症は、胆石等の胆道の閉塞の結果であることが多いが、例えば、腫瘍又は血液感染によって引き起こされることも、肝臓又は胆嚢の内視鏡検査後に生じることもある。

【００８７】

幾つかの実施形態では、肝臓の疾患又は障害は、悪性胆道閉塞、例えば胆管癌、膵臓がん(例えば、膵臓腺癌)、胆嚢がん又は結腸がんに起因する悪性胆道閉塞である。

【００８８】

ASBT阻害剤は、腎臓において胆汁酸の毒性効果を媒介するのに重要な役割を果たし得る。ASBTは、マウスにおける胆管結紮(BDL)後に強力に下方制御されること、及び腎臓のASBTの阻害は、マウスにおける胆血性腎症を抜本的に改善することが観察されている。したがって、ASBTの阻害は、特に、患者が、進行した肝疾患にも罹患している状態において、腎臓に対する保護効果を有する可能性がある。

【００８９】

幾つかの実施形態では、腎臓の疾患又は障害は、胆汁酸依存性の疾患又は障害、すなわち、胆汁酸が疾患又は障害の発症又は進行に関与している疾患又は障害である。

【００９０】

幾つかの実施形態では、腎臓の疾患又は障害は、胆血性腎症、慢性腎症、高ビリルビン血症、閉塞性黄疸の腎機能障害、腎臓におけるミトコンドリア機能の加齢性障害、腎臓の炎症、急性腎損傷(AKI)、腎虚血/再灌流傷害(IRI)、慢性腎疾患(CKD)、多発性嚢胞腎(PKD)、関節拘縮-腎機能障害-胆汁うっ滞(ARC)症候群、家族性レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ(LCAT)欠損症、慢性腎不全、末期腎疾患(ESRD)、腎臓における近位尿細管損傷、1型肝腎症候群、2型肝腎症候群、及び慢性肝疾患の急性増悪からなる群から選択される。

【００９１】

幾つかの実施形態では、腎臓の疾患又は障害は、閉塞性黄疸を有する患者における腎損傷/不全の状態である、胆血性腎症である。胆汁円柱腎症、胆汁酸腎症、黄疸性ネフローゼ/腎症又は黄疸関連腎症とも呼ばれる胆血性腎症は、黄疸を伴う胆汁うっ滞又は進行した肝疾患における腎機能障害の過小評価されているが重要な原因に相当する。これは、肝硬変、アルコール性脂肪性肝炎、薬物性胆汁うっ滞性肝傷害及び劇症肝炎等の肝疾患の患者における一般的な合併症であり、高い罹患率及び死亡率と関連している。胆血性腎症は、肝臓、腎臓、体循環、尿細管内円柱形成、及び尿細管上皮細胞損傷における血流力学的変化によって特徴付けられるが、根底にある病理生理学的機序は、依然として十分には理解されていない。

【００９２】

毒性胆汁酸は、胆汁うっ滞における腎損傷の発症に役割を果たすことが示唆されている(Fickertら、Hepatology 2013、第58巻、2056～2069頁;Kronesら、Dig. Dis. 2015、第33巻、367～375頁;Tintiら、Life 2021、第11巻、1200)。より低い毒性の胆汁酸であるノルウルソデオキシコール酸は、腎損傷を改善することが示されており、胆血性腎症に対する医療として提案されている(Kronesら、J Hepatol. 2017、第67巻、110～119頁)。現在のところ、この状態に利用可能な特異的な治療は存在しない。

【００９３】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤の皮下投与は、非全身吸収性ASBT阻害剤等のASBT阻害剤の経口投与と、又はLBAT阻害剤の経口投与と組み合わされる。そのような併用治療は、相加又は相乗効果を有することがあり、更に大量の胆汁酸の排泄をもたらすことがある。非全身吸収性ASBT阻害剤の例としては、エロビキシバット、オデビキシバット、マラリキシバット、ボリキシバット及びリネリキシバットが挙げられるが、これらに

限定されない。これらのASBT阻害剤の経口投与後の全身吸収は、10%未満である。適切なASBT阻害剤の更なる例は、例えば、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、WO 2021/110884、WO 2021/110885、WO 2021/110886、WO 2021/110887及びWO 2022/029101に開示されている。適切なLBAT阻害剤の例は、例えば、WO 2021/110883、WO 2022/117778及びWO 2022/253997に開示されている。

【００９４】

幾つかの実施形態では、患者は、経口投与される非全身吸収性ASBT阻害剤による治療に応答しない。ASBT阻害剤の皮下投与は、腎臓のASBTの調節につながるため、ASBT阻害剤の皮下投与は、前記化合物の経口投与よりも強力なASBT調節効果をもたらす可能性があると考えられる。

【００９５】

幾つかの実施形態では、例えば、患者が激しい下痢等の重篤な副作用を経験する場合、患者は、経口投与される非全身吸収性ASBT阻害剤による治療に対する耐容性がない。ASBT阻害剤の皮下投与は、腎臓のASBTの調節ももたらすので、胆汁酸は、糞便中だけでなく、尿中にも排泄される。これは、下痢の発生率の低減につながることが期待される。

【００９６】

肝臓又は腎臓の疾患又は障害の治療を必要とする対象における肝臓又は腎臓の疾患又は障害を治療するための方法であって、治療有効量のASBT阻害剤を対象に皮下投与する工程を含む方法もまた、本明細書に提供される。ASBT阻害剤が皮下投与される肝臓又は腎臓の疾患又は障害の治療のための医薬の製造における、ASBT阻害剤の使用もまた、本明細書に提供される。

【００９７】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、ベースラインに対して少なくとも50%(例えば、少なくとも55%;少なくとも60;少なくとも65%;少なくとも70%;少なくとも75%;少なくとも80%;少なくとも85%;少なくとも90%;又は少なくとも95%)の血清中胆汁酸濃度の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、ベースラインに対して少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%の血清中胆汁酸濃度の低減を示す。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、ベースラインに対して約50%～約95%(例えば、ベースラインに対して約50%～約90%、約50%～約85%、約50%～約80%、約50%～約75%、約50%～約70%、約50%～約65%、約50%～約60%、約50%～約55%、約55%～約95%、約55%～約90%、約55%～約85%、約55%～約80%、約55%～約75%、約55%～約70%、約55%～約65%、約55%～約60%、約60%～約95%、約60%～約90%、約60%～約85%、約60%～約80%、約60%～約75%、約60%～約70%、約60%～約65%、約65%～約95%、約65%～約90%、約65%～約85%、約65%～約80%、約65%～約75%、約65%～約70%、約70%～約95%、約70%～約90%、約70%～約85%、約70%～約80%、約70%～約75%、約75%～約95%、約75%～約90%、約75%～約85%、約75%～約80%、約80%～約95%、約80%～約90%、約80%～約85%、約85%～約95%、約85%～約90%、又は約90%～約95%)の血清中胆汁酸濃度の低減を示す。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸濃度は、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に正常化される。幾つかの実施形態では、血清中胆汁酸濃度は、少なくとも4週間、少なくとも8週間、少なくとも12週間、少なくとも16週間、少なくとも20週間、少なくとも24週間、少なくとも28週間、少なくとも32週間、少なくとも36週間、少なくとも40週間、少なくとも44週間、少なくとも48週間等のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に正常化される。

【００９８】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、ベースラインに対して少なくとも50%(例えば、少なくとも55%;少なくとも60;少なくとも65%;少なくとも70%;少なくとも75%;少なくとも80%;少なくとも85%;少

なくとも90%;又は少なくとも95%)の尿中胆汁酸の増加を示す。幾つかの実施形態では、対象は、ベースラインに対して少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%の尿中胆汁酸の増加を示す。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、ベースラインに対して約50%～約95%(例えば、ベースラインに対して約50%～約90%、約50%～約85%、約50%～約80%、約50%～約75%、約50%～約70%、約50%～約65%、約50%～約60%、約50%～約55%、約55%～約95%、約55%～約90%、約55%～約85%、約55%～約80%、約55%～約75%、約55%～約70%、約55%～約65%、約55%～約60%、約60%～約95%、約60%～約90%、約60%～約85%、約60%～約80%、約60%～約75%、約60%～約70%、約60%～約65%、約65%～約95%、約65%～約90%、約65%～約85%、約65%～約80%、約65%～約75%、約65%～約70%、約70%～約95%、約70%～約90%、約70%～約85%、約70%～約80%、約70%～約75%、約75%～約95%、約75%～約90%、約75%～約85%、約75%～約80%、約80%～約95%、約80%～約90%、約80%～約85%、約85%～約95%、約85%～約90%、又は約90%～約95%)の尿中胆汁酸の増加を示す。

【００９９】

幾つかの実施形態では、胆道閉鎖又は胆血性腎症等の本明細書に列挙した疾患の存在は、胆管閉塞、胆汁うっ滞、炎症、肝線維症、肝硬変の1つ若しくは複数を示す1つ若しくは複数のバイオマーカー、及び/又はそれらのスコアリングシステムによって決定される。幾つかの実施形態では、胆道閉鎖又は胆血性腎症等の本明細書に列挙した疾患の重症度は、胆管閉塞、胆汁うっ滞、炎症、肝線維症、肝硬変の1つ若しくは複数を示す1つ若しくは複数のバイオマーカー、及び/又はそれらのスコアリングシステムによって決定される。幾つかの実施形態では、胆道閉鎖又は胆血性腎症等の本明細書に列挙した疾患の治療の結果は、胆管閉塞、胆汁うっ滞、炎症、肝線維症、肝硬変の1つ若しくは複数を示す1つ若しくは複数のバイオマーカー、及び/又はそれらのスコアリングシステムによって決定される。胆管閉塞、胆汁うっ滞、炎症、肝線維症、肝硬変の1つ若しくは複数を示すバイオマーカー、及び/又はそれらのスコアリングシステムの非限定的な例としては、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、γグルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、血清中ビリルビン、プロトロンビン時間(PT)、国際標準比(INR)、総タンパク質及びアルブミンのレベルが挙げられる(例えば、Lalaら、「Liver Function Tests.」StatPearls、StatPearls Publishing、2022年10月5日(PMID:29494096)を参照されたい(これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれている))。幾つかの実施形態では、対象は、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の投与後に、肝臓パラメータ(バイオマーカー)の改善を示す。幾つかの実施形態では、アルカリホスファターゼ(ALP)のレベルは増加しない。幾つかの実施形態では、アルカリホスファターゼ(ALP)のレベルは減少する。幾つかの実施形態では、酵素の「レベル」は、酵素の濃度、例えば、血液中の濃度を指す。例えば、ALPのレベルは、ユニット/Lと表すことができる。

【０１００】

幾つかの実施形態では、血清中総ビリルビンレベルは、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に減少する。幾つかの実施形態では、総ビリルビンレベルは、少なくとも4週間、少なくとも8週間、少なくとも12週間、少なくとも16週間、少なくとも20週間、少なくとも24週間、少なくとも28週間、少なくとも32週間、少なくとも36週間、少なくとも40週間、少なくとも44週間、少なくとも48週間等のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、ベースラインから約0.5mg/dL～約15.0mg/dL又は約1mg/dL～約10.0mg/dL(例えば、約2.0mg/dL～約10.0mg/dL、約3.0mg/dL～約10.0mg/dL、約4.0mg/dL～約10.0mg/dL、約5.0mg/dL～約10.0mg/dL、約6.0mg/dL～約10.0mg/dL、約7.0mg/dL～約10.0mg/dL、約8.0mg/dL～約10.0mg/dL、約9.0mg/dL～約10.0mg/dL、約1.0mg/dL～約9.0mg/dL、約2.0mg/dL～約9.0mg/dL、約3.0mg/dL～約9.0mg/dL、約4.0mg/dL～約9.

0mg/dL、約5.0mg/dL～約9.0mg/dL、約6.0mg/dL～約9.0mg/dL、約7.0mg/dL～約9.0mg/dL、約8.0mg/dL～約9.0mg/dL、約1.0mg/dL～約8.0mg/dL、約2.0mg/dL～約8.0mg/dL、約3.0mg/dL～約8.0mg/dL、約4.0mg/dL～約8.0mg/dL、約5.0mg/dL～約8.0mg/dL、約6.0mg/dL～約8.0mg/dL、約7.0mg/dL～約8.0mg/dL、約1.0mg/dL～約7.0mg/dL、約2.0mg/dL～約7.0mg/dL、約3.0mg/dL～約7.0mg/dL、約4.0mg/dL～約7.0mg/dL、約5.0mg/dL～約7.0mg/dL、約6.0mg/dL～約7.0mg/dL、約1.0mg/dL～約6.0mg/dL、約2.0mg/dL～約6.0mg/dL、約3.0mg/dL～約6.0mg/dL、約4.0mg/dL～約6.0mg/dL、約5.0mg/dL～約6.0mg/dL、約1.0mg/dL～約5.0mg/dL、約2.0mg/dL～約5.0mg/dL、約3.0mg/dL～約5.0mg/dL、約4.0mg/dL～約5.0mg/dL、約1.0mg/dL～約4.0mg/dL、約2.0mg/dL～約4.0mg/dL、約3.0mg/dL～約4.0mg/dL、約1.0mg/dL～約3.0mg/dL、約2.0mg/dL～約3.0mg/dL、又は約1.0mg/dL～約2.0mg/dL)減少する。例えば、総ビリルビンは、少なくとも24週間のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、少なくとも70%(例えば、およそ99%)低減させることができる。幾つかの実施形態では、総ビリルビンレベルは、少なくとも4週間、少なくとも8週間、少なくとも12週間、少なくとも16週間、少なくとも20週間、少なくとも24週間、少なくとも28週間、少なくとも32週間、少なくとも36週間、少なくとも40週間、少なくとも44週間、少なくとも48週間等のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、ベースラインから約3.0mg/dL、約4.0mg/dL、約5.0mg/dL、約6.0mg/dL、約7.0mg/dL、約8.0mg/dL、又は約9.0mg/dL減少する。例えば、総ビリルビンは、少なくとも24週間のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、少なくとも70%(例えば、およそ99%)低減させることができる。

【0101】

幾つかの実施形態では、血清中アルカリホスファターゼ(ALP)レベルは、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に改善される。幾つかの実施形態では、ALPレベルは、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に減少する。幾つかの実施形態では、ALPレベルは、少なくとも4週間、少なくとも8週間、少なくとも12週間、少なくとも16週間、少なくとも20週間、少なくとも24週間、少なくとも28週間、少なくとも32週間、少なくとも36週間、少なくとも40週間、少なくとも44週間、少なくとも48週間等のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、ベースラインから約50U/L～約175U/L、約50U/L～約150U/L、約50U/L～約125U/L、約50U/L～約100U/L、約50U/L～約75U/L、約75U/L～約175U/L、約75U/L～約150U/L、約75U/L～約125U/L、約75U/L～約100U/L、約100U/L～約175U/L、約100U/L～約150U/L、約100U/L～約125U/L、約125U/L～約175U/L、約125U/L～約150U/L、又は約150U/L～約175U/L減少する。例えば、ALPレベルは、少なくとも24週間のASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、およそ50%、およそ60%又はおよそ70%低減させることができる。

【0102】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、腎臓損傷分子-1(KIM-1)の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、約5%～約100%の間、例えば約10%～約100%、又は例えば約15%～約100%の間の尿中KIM-1の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、少なくとも50%(例えば、少なくとも55%;少なくとも60;少なくとも65%;少なくとも70%;少なくとも75%;少なくとも80%;少なくとも85%;少なくとも90%;又は少なくとも95%)の尿中KIM-1の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、又は少なくとも90%の尿中KIM-1の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、約50%～約95%(例えば、約50%～約90%、約50%～約85%、約50%～約80%、約50%～約75%、約50%～約70%、約50%～約65%、約50%～約60%、約50%～約55%、約55%～約95%、約55%～約90%、

約５５％～約８５％、約５５％～約８０％、約５５％～約７５％、約５５％～約７０％、約５５％～約６５％、約５５％～約６０％、約６０％～約９５％、約６０％～約９０％、約６０％～約８５％、約６０％～約８０％、約６０％～約７５％、約６０％～約７０％、約６０％～約６５％、約６５％～約９５％、約６５％～約９０％、約６５％～約８５％、約６５％～約８０％、約６５％～約７５％、約６５％～約７０％、約７０％～約９５％、約７０％～約９０％、約７０％～約８５％、約７０％～約８０％、約７０％～約７５％、約７５％～約９５％、約７５％～約９０％、約７５％～約８５％、約７５％～約８０％、約８０％～約９５％、約８０％～約９０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９５％、約８５％～約９０％、又は約９０％～約９５％)の尿中KIM-1の相対的mRNA発現の低減を示す。

【０１０３】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、リポカリン-2(LCN2;尿中好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン、又はNGALとしても知られている)の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、約5％～約１００％の間、例えば約１０％～約１００％、又は例えば約１５％～約１００％の間のLCN2の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤又は医薬として許容されるその塩の皮下投与後に、対象は、約５０％～約１００％(例えば、約５０％～約９５％、約５０％～約９０％、約５０％～約８５％、約５０％～約８０％、約５０％～約７５％、約５０％～約７０％、約５０％～約６５％、約５０％～約６０％、約５０％～約５５％、約５５％～約１００％、約５５％～約９５％、約５５％～約９０％、約５５％～約８５％、約５５％～約８０％、約５５％～約７５％、約５５％～約７０％、約５５％～約６５％、約５５％～約６０％、約６０％～約１００％、約６０％～約９５％、約６０％～約９０％、約６０％～約８５％、約６０％～約８０％、約６０％～約７５％、約６０％～約７０％、約６０％～約６５％、約６５％～約９５％、約６５％～約１００％、約６５％～約９５％、約６５％～約９０％、約６５％～約８５％、約６５％～約８０％、約６５％～約７５％、約６５％～約７０％、約７０％～約１００％、約７０％～約９５％、約７０％～約９０％、約７０％～約８５％、約７０％～約８０％、約７０％～約７５％、約７５％～約１００％、約７５％～約９５％、約７５％～約９０％、約７５％～約８５％、約８０％～約１００％、約８０％～約９５％、約８０％～約９０％、約８０％～約８５％、約８５％～約９５％、約８５％～約９０％、約９０％～約１００％、約９０％～約９５％、又は約９５％～約１００％)のLCN2の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、少なくとも約５０％(例えば、少なくとも約５５％;少なくとも約６０;少なくとも約６５％;少なくとも約７０％;少なくとも約７５％;少なくとも約８０％;少なくとも約８５％;少なくとも約９０％;又は少なくとも約９５％)のLCN2の相対的mRNA発現の低減を示す。幾つかの実施形態では、対象は、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、又は少なくとも約９０％のLCN2の相対的mRNA発現の低減を示す。

【０１０４】

製剤

本発明によるASBT阻害剤の皮下投与は、液体水性製剤を必要とする。そのような製剤は、ASBT阻害剤に加えて、可溶化及び安定化賦形剤、例えば塩(例えば、生理食塩水)、緩衝剤、界面活性剤、共溶媒、抗酸化剤並びに保存剤を含み得る。

【０１０５】

緩衝剤としては、塩、例えばリン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩及びフタル酸塩、又はそれらの対応する酸形態、並びにヒスチジン又はトリス(トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)を挙げることができる。液体製剤のpHは、約4～約9の範囲内、より好ましくは約5～約8の範囲内、更により好ましくは約6～7の範囲内である。

【０１０６】

界面活性剤は、カチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤又は非イオン性界面活性剤であってもよい。カチオン性界面活性剤の例としては、臭化セチルトリメチルアンモニウム(臭化セトリモニウム)及び塩化セチルピリジニウムが挙げられるが、これらに限定されない。アニオン性界面活性剤の例としては、ドデシル硫酸ナトリウム(ラウリル硫酸ナトリウム)及びドデシル硫酸アンモニウム(ラウリル硫酸アンモニウム)が挙げられるが、これらに限定されない。非イオン性界面活性剤の例としては、モノオレイン酸グリセロー

ル、モノステアリン酸グリセロール、ポリオキシルヒマシ油(Cremophor EL)、ポロキサマー類(例えば、ポロキサマー407又は188)、ポリソルベート80及びソルビタンエステル類(Tween)が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、界面活性剤は、カチオン性界面活性剤である。

【０１０７】

適切な共溶媒の例としては、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400(PEG400)、N-メチルピロリドン(NMP)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、及びN,N-ジメチルアセトアミド(DMA)が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０８】

適切な抗酸化剤の例としては、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸プロピル及びアスコルビン酸、並びにそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０９】

適切な保存剤の例としては、フェノール、ベンジルアルコール、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビン酸カリウム及び安息香酸ナトリウム、並びにそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１１０】

幾つかの実施形態では、液体製剤中のASBT阻害剤の濃度は、約0.001～約30mg/mLである。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤の濃度は、約0.01～約10mg/mL、例えば約0.01～約1mg/mL、約0.01～約2mg/mL、約0.01～約3mg/mL、約0.01～約4mg/mL、約0.01～約5mg/mL、約0.01～約6mg/mL、約0.01～約7mg/mL、約0.01～約8mg/mL、約0.01～約9mg/mL、約1～約2mg/mL、約1～約3mg/mL、約1～約4mg/mL、約1～約5mg/mL、約1～約6mg/mL、約1～約7mg/mL、約1～約8mg/mL、約1～約9mg/mL、約1～約10mg/mL、約2～約3mg/mL、約2～約4mg/mL、約2～約5mg/mL、約2～約6mg/mL、約2～約7mg/mL、約2～約8mg/mL、約2～約9mg/mL、約2～約10mg/mL、約3～約4mg/mL、約3～約5mg/mL、約3～約6mg/mL、約3～約7mg/mL、約3～約8mg/mL、約3～約9mg/mL、約3～約10mg/mL、約4～約5mg/mL、約4～約6mg/mL、約4～約7mg/mL、約4～約8mg/mL、約4～約9mg/mL、約4～約10mg/mL、約5～約6mg/mL、約5～約7mg/mL、約5～約8mg/mL、約5～約9mg/mL、約5～約10mg/mL、約6～約7mg/mL、約6～約8mg/mL、約6～約9mg/mL、約6～約10mg/mL、約7～約8mg/mL、約7～約9mg/mL、約7～約10mg/mL、
約8～約9mg/mL、約8～約10mg/mL、又は約9～約10mg/mLである。幾つかの実施形態では、液体製剤中のASBT阻害剤の濃度は、約0.2mg/mL、約0.3mg/mL、約0.4mg/mL、約0.5mg/mL、約0.6mg/mL、約0.7mg/mL、約0.8mg/mL、約0.9mg/mL、約1.0mg/mL、約1.2mg/mL、約1.4mg/mL、約1.6mg/mL、約1.8mg/mL又は約2.0mg/mLである。

【０１１１】

用量及び投与頻度

ASBT阻害剤は、通常、ヒト等の温血動物に、約0.1～約1000μg/kg/日、例えば約1μg/kg/日～約1000μg/kg/日、又は例えば約10μg/kg/日～約1000μg/kg/日の範囲の用量で投与されることになる。幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、約20μg/kg/日、約40μg/kg/日、約60μg/kg/日、約80μg/kg/日、約100μg/kg/日、約120μg/kg/日、約140μg/kg/日、約160μg/kg/日、約180μg/kg/日、約200μg/kg/日、約300μg/kg/日、約400μg/kg/日、約500μg/kg/日、約600μg/kg/日、約700μg/kg/日、約800μg/kg/日、約900μg/kg/日、又は約1000μg/kg/日の用量で投与される。

【０１１２】

幾つかの実施形態では、ASBT阻害剤は、約20～約800μg/kg/日の用量で投与され

る。例えば、約２０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約２０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約２０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約２０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約２０～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約２０～約１４０μｇ/ｋｇ/日、約２０～約１２０μｇ/ｋｇ/日、約２０～約１００μｇ/ｋｇ/日、約２０～約８０μｇ/ｋｇ/日、約２０～約６０μｇ/ｋｇ/日、約２０～約４０μｇ/ｋｇ/日、約４０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約４０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約４０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約４０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約４０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約４０～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約４０～約１４０μｇ/ｋｇ/日、約４０～約１２０μｇ/ｋｇ/日、約４０～約１００μｇ/ｋｇ/日、約４０～約８０μｇ/ｋｇ/日、約４０～約６０μｇ/ｋｇ/日、約６０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約６０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約６０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約６０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約６０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約６０～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約６０～約１４０μｇ/ｋｇ/日、約６０～約１２０μｇ/ｋｇ/日、約６０～約１００μｇ/ｋｇ/日、約６０～約８０μｇ/ｋｇ/日、約８０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約８０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約８０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約８０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約８０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約８０～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約８０～約１４０μｇ/ｋｇ/日、約８０～約１２０μｇ/ｋｇ/日、約８０～約１００μｇ/ｋｇ/日、約１００～約８００μｇ/ｋｇ/日、約１００～約６００μｇ/ｋｇ/日、約１００～約４００μｇ/ｋｇ/日、約１００～約２００μｇ/ｋｇ/日、約１００～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約１００～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約１００～約１４０μｇ/ｋｇ/日、約１００～約１２０μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約１２０～約１４０μｇ/ｋｇ/日、約１４０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約１４０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約１４０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約１４０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約１４０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約１４０～約１６０μｇ/ｋｇ/日、約１６０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約１６０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約１６０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約１６０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約１６０～約１８０μｇ/ｋｇ/日、約１８０～約８００μｇ/ｋｇ/日、約１８０～約６００μｇ/ｋｇ/日、約１８０～約４００μｇ/ｋｇ/日、約１８０～約２００μｇ/ｋｇ/日、約２００～約８００μｇ/ｋｇ/日、約２００～約６００μｇ/ｋｇ/日、約２００～約４００μｇ/ｋｇ/日、約４００～約８００μｇ/ｋｇ/日、約４００～約６００μｇ/ｋｇ/日、又は約６００～約８００μｇ/ｋｇ/日のオデビキシバット又は医薬として許容されるその塩である。

【０１１３】

幾つかの実施形態では、ＡＳＢＴ阻害剤は、約１μｇ～約１００ｍｇ、例えば約１０μｇ～約１０ｍｇ、例えば約１００μｇ～約２０００μｇ、又は例えば約２００μｇ～約１５００μｇの範囲の単位用量として投与される。幾つかの実施形態では、ＡＳＢＴ阻害剤は、約１０μｇ～約９ｍｇ、約１０μｇ～約８ｍｇ、約１０μｇ～約７ｍｇ、約１０μｇ～約６ｍｇ、約１０μｇ～約５ｍｇ、約１０μｇ～約４ｍｇ、約１０μｇ～約３ｍｇ、約１０μｇ～約２ｍｇ、約１０μｇ～約１ｍｇ、約１０μｇ～約８００μｇ、約１０μｇ～約６００μｇ、約１０μｇ～約４００μｇ、約１０μｇ～約２００μｇ、約１０μｇ～約１００μｇ、約１０μｇ～約５０μｇ、約５０μｇ～約１０ｍｇ、約５０μｇ～約９ｍｇ、約５０μｇ～約８ｍｇ、約５０μｇ～約７ｍｇ、約５０μｇ～約６ｍｇ、約５０μｇ～約５ｍｇ、約５０μｇ～約４ｍｇ、約５０μｇ～約３ｍｇ、約５０μｇ～約２ｍｇ、約５０μｇ～約１ｍｇ、約５０μｇ～約８００μｇ、約５０μｇ～約６００μｇ、約５０μｇ～約４００μｇ、約５０μｇ～約２００μｇ、約５０μｇ～約１００μｇ、約１００μｇ～約１０ｍｇ、約１００μｇ～約９ｍｇ、約１００μｇ～約８ｍｇ、約１００μｇ～約７ｍｇ、約１００μｇ～約６ｍｇ、約１００μｇ～約５ｍｇ、約１００μｇ～約４ｍｇ、約１００μｇ～約３ｍｇ、約１００μｇ～約２ｍｇ、約１００μｇ～約１ｍｇ、約１００μｇ～約８００μｇ、約１００μｇ～約６００μｇ、約１００μｇ～約４００μｇ、
約１００μｇ～約２００μｇ、約２００μｇ～約１０ｍｇ、約２００μｇ～約９ｍｇ、約２００μｇ～約８ｍｇ、約２００μｇ～約７ｍｇ、約２００μｇ～約６ｍｇ、約２００μｇ～約５ｍｇ、約２００μｇ～約４ｍｇ、約２００μｇ～約３ｍｇ、約２００μｇ～約２ｍｇ、約２００μｇ～約１ｍｇ、約２００μｇ～約８００μｇ、約２００μｇ～約６００μｇ、約２００μｇ～約４００μｇ、約２００μｇ～約１０ｍｇ、約２００μｇ～約９ｍｇ、約４００μｇ～約８ｍｇ、約４００μｇ～約７ｍｇ、約４００μｇ～約６ｍｇ、約４００μｇ～約５ｍｇ、約４００μｇ～約４ｍｇ、約４００μｇ～約３ｍｇ、約４００μｇ～約２ｍｇ、約４００μｇ～約１ｍｇ、約４００μｇ～約８００μｇ、約６００μｇ～約１０ｍｇ、約６００μｇ～約９ｍｇ、約６００μｇ～約８ｍｇ、約６００μｇ～約７ｍｇ、約６００μｇ～約６ｍｇ、約６００μｇ～約５ｍｇ、約６００μｇ～約４ｍｇ、約６００μｇ～約３ｍｇ、約６００μｇ～約２ｍ

g、約６００μｇ～約１ｍｇ、約６００μｇ～約８００μｇ、
約８００μｇ～約１０ｍｇ、約８００μｇ～約９ｍｇ、約８００μｇ～約８ｍｇ、約８００μｇ～約７ｍｇ、約８００μｇ～約６ｍｇ、約８００μｇ～約５ｍｇ、約８００μｇ～約４ｍｇ、約８００μｇ～約３ｍｇ、約８００μｇ～約２ｍｇ、約８００μｇ～約１ｍｇ、約１ｍｇ～約１０ｍｇ、約１ｍｇ～約９ｍｇ、約１ｍｇ～約８ｍｇ、約１ｍｇ～約７ｍｇ、約１ｍｇ～約６ｍｇ、約１ｍｇ～約５ｍｇ、約１ｍｇ～約４ｍｇ、約１ｍｇ～約３ｍｇ、約１ｍｇ～約２ｍｇ、約２ｍｇ～約１０ｍｇ、約２ｍｇ～約９ｍｇ、約２ｍｇ～約８ｍｇ、約２ｍｇ～約７ｍｇ、約２ｍｇ～約６ｍｇ、約２ｍｇ～約５ｍｇ、約２ｍｇ～約４ｍｇ、約２ｍｇ～約３ｍｇ、約３ｍｇ～約１０ｍｇ、
約３ｍｇ～約９ｍｇ、約３ｍｇ～約８ｍｇ、約３ｍｇ～約７ｍｇ、約３ｍｇ～約６ｍｇ、約３ｍｇ～約５ｍｇ、約３ｍｇ～約４ｍｇ、約４ｍｇ～約１０ｍｇ、約４ｍｇ～約９ｍｇ、約４ｍｇ～約８ｍｇ、約４ｍｇ～約７ｍｇ、約４ｍｇ～約６ｍｇ、約４ｍｇ～約５ｍｇ、約５ｍｇ～約１０ｍｇ、約５ｍｇ～約９ｍｇ、約５ｍｇ～約８ｍｇ、約５ｍｇ～約７ｍｇ、約５ｍｇ～約６ｍｇ、約６ｍｇ～約１０ｍｇ、約６ｍｇ～約９ｍｇ、約６ｍｇ～約８ｍｇ、約６ｍｇ～約７ｍｇ、約７ｍｇ～約１０ｍｇ、約７ｍｇ～約９ｍｇ、約７ｍｇ～約８ｍｇ、約８ｍｇ～約１０ｍｇ、約８ｍｇ～約９ｍｇ、又は約９ｍｇ～約１０ｍｇの範囲の単位用量として投与される。幾つかの実施形態では、ＡＳＢＴ阻害剤は、約１００μｇ、約２００μｇ、約３００μｇ、約４００μｇ、約５００μｇ、約６００μｇ、約７００μｇ、約８００μｇ、約９００μｇ、約１０００μｇ、約１１００μｇ、約１２００μｇ、約１３００μｇ、約１４００μｇ、約１５００μｇ、約１６００μｇ、約１７００μｇ、約１８００μｇ、約１９００μｇ、又は約２０００μｇの単位用量として投与される。投与頻度は、１週間に１回又は２回から、１日１回又は複数回、例えば１日２回又は３回まで変動し得る。幾つかの実施形態では、ＡＳＢＴ阻害剤は、１日１回投与される。投与頻度は、更に、治療期間中、一定のままにすることも可変にすることもできる。治療される状態の重症度、治療期間、並びに治療される患者の年齢、体重、性別、食事及び一般的な医学的状態等の、幾つかの要因が、特定の治療に使用されるべき製剤の投与頻度及び有効量に影響を及ぼす可能性がある。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療する」及び「治療すること」という用語は、本明細書に記載する通りの疾患若しくは障害、又はそれらの１つ若しくは複数の症状の後退、緩和、それらの発症の遅延、又はそれらの進行の阻害を指す。幾つかの実施形態では、治療は、１つ又は複数の症状が発症した後に施されてもよい。他の実施形態では、治療は、症状の非存在下で施されてもよい。例えば、治療は、罹患しやすい個体に(例えば、症状の病歴を考慮して、及び/又は遺伝的若しくは他の罹患しやすい要因を考慮して)、症状の発症前に施されてもよい。治療は、症状が解消した後でも、例えば、その再発を予防又は遅延させるために継続されてもよい。

【０１１５】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、本明細書における値又はパラメータであって、その値又はパラメータ自体を対象とする実施形態を含む(及び記載する)値又はパラメータを指す。例えば、「約２０」に言及する記載は、「２０」の記載を含む。数値範囲は、範囲を定義する数を含む。一般に言えば、「約」という用語は、その変数が示す値、その変数が示す値の実験誤差内のすべての値(例えば、平均の９５％信頼区間内)、又はその変数が示す値の１０パーセント以内の、どちらでも大きい方を指す。

【０１１６】

これから以下の実施例によって本発明を説明していくが、これらは、いかなる点においても本発明を限定するものではない。すべての引用文献及び参考文献は、参照により組み込まれている。

【実施例】

【０１１７】

(実施例１)

皮下投与後の血漿中濃度

エロビキシバットを、３若しくは１０ｍｇ/ｋｇの用量で皮下注射として、又は１ｍｇ/ｋｇの用量で静脈内注射として(単回注射)、或いは１日目及び５日目に１ｍｇ/ｋｇの用量で反復皮

下注射として、雄のC57BL/6マウス(n=5)に投与した。エロビキシバットを、70% PEG400;10%エタノール;及び20%水中に製剤化し、皮下で5mL/kg又は静脈内で1mL/kgの投与体積で与えた。血液試料を、皮下投与後0.25、0.5、1、2、4、6、8及び24時間後、並びに静脈内投与後0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8及び24時間後に採取した。血液試料は、伏在静脈から取った。0.2% EDTAを抗凝固薬として使用した。試料は、血漿中のエロビキシバットを推定するために開発された発見グレード(discovery grade)の生物学的分析法によって、LC-MS/MSシステムを使用して分析した。

【0118】

単回の皮下(3又は10mg/kg)及び静脈内(1mg/kg)投与についての結果を図1に示し、反復皮下投与(1日目及び5日目に1mg/kg)についての結果を図2に示す。

【0119】

(実施例2)

胆汁うっ滞性疾患のin vivo動物モデル

3,5-ジエトキシカルボニル-1,4-ジヒドロコリジン(DDC)の長期給餌を、胆汁うっ滞性肝傷害についてのin vivoモデルとして使用した。DDCの長期給餌は、胆道上皮の損傷の一因となる細胆管閉塞に至る管内ポルフィリン栓を生成する。DDCモデルの時間経過は、通常、研究に必要とされる胆管症の重症度に応じた1～6週間の範囲である。マウスにおけるDDCの長期給餌により、(1)細胆管反応を生じさせる胆道区画のリモデリング、(2)細胆管周囲の線維症、及び(3)炎症性浸潤等の、ヒト胆汁うっ滞性疾患の主要な病理組織学的な顕著な特徴が再現される(Mariottiら、Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2018、第1864巻、1254～1261頁;Poseら、Methods Mol. Biol. 2019、第1981巻、249～257頁)。

【0120】

8週齢の雄のC57BL/6J WTマウスを使用した。検疫及び順化期間の完了後、動物を体重に基づいて無作為に実験群に分けた(n=7～9/群)。動物に、表1に示す通り、固形飼料(対照食)、又は固形飼料+0.1% DDC(DDC食)を14日間給餌し、ビヒクル(s.c.)、又は0.3、1.0若しくは3.0mg/kgの用量のASBT阻害剤エロビキシバット(s.c.)で1日1回処置した。動物を7、11及び14日目に秤量した。血液試料を7日目に採取した。11日目に、動物を、糞便採取のためのワイヤー底がある個別のケージに移した。血液、尿、組織試料及び3日間の糞便試料を14日目に採取した。

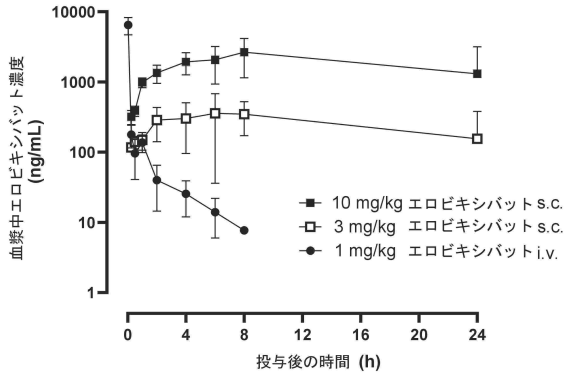
【0121】

【表1】

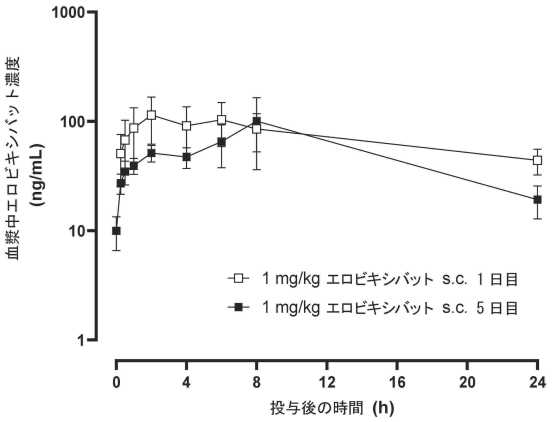
表1

群番号	食餌	薬物	用量	経路	動物の数
1	対照食	ビヒクル		s.c	8
2	対照食	エロビキシバット	0.3 mg/kg	s.c	7
3	対照食	エロビキシバット	1.0 mg/kg	s.c	8
4	対照食	エロビキシバット	3.0 mg/kg	s.c	9
5	DDC食	ビヒクル		s.c	8
6	DDC食	エロビキシバット	0.3 mg/kg	s.c	9
7	DDC食	エロビキシバット	1.0 mg/kg	s.c	9
8	DDC食	エロビキシバット	3.0 mg/kg	s.c	9

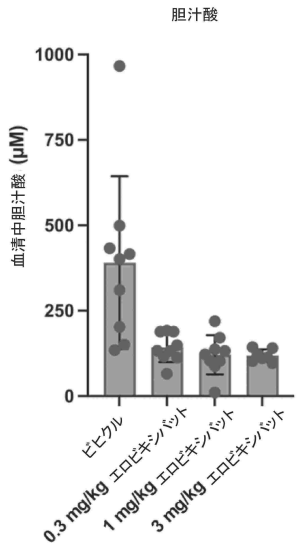
【０１２２】
研究の終了時に測定されるエンドポイントには、糞便中の胆汁酸排泄、尿中及び血清中の胆汁酸濃度及び組成、並びに肝臓状態を反映する血清化学検査値が含まれる。
【０１２３】
血液試料分析は、s.c.エロビキシバット毎日投与による、血清中胆汁酸(図3)及び血清中総ビリルビン(図4)の統計的に有意な低減を示した。レベルは、最も低い用量で低減し、更なる低減は、より高い用量で観察されなかった。血清中アルカリホスファターゼ(ALP)レベルが低減する用量依存的傾向が、s.c.エロビキシバット毎日投与で観察された(図5)。
【０１２４】
図6及び図7は、腎臓近位尿細管細胞損傷のマーカーであるKIM-1(腎臓損傷分子-1)及びLCN2(リポカリン-2)のmRNA発現を示す。KIM-1及びLCN2のmRNA発現は、DDC胆汁うっ滞性マウスにおいて誘導された。KIM-1及びLCN2のmRNA発現は、ビヒクルと比較して、s.c.エロビキシバットで処置されたDDC胆汁うっ滞性マウスにおいて低減されることが観測された。
【図面】
【図１】



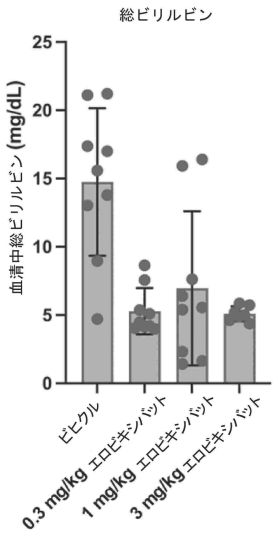
【図２】



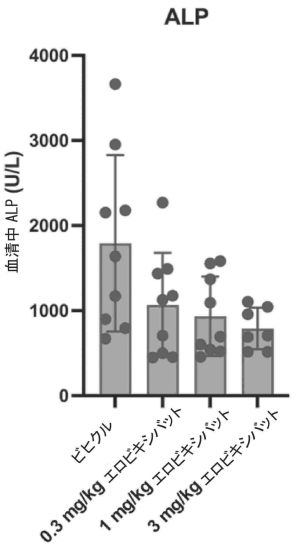
【図３】


胆汁酸
血清中胆汁酸 (μM)
1000
750
500
250
0
ビヒクル
0.3 mg/kg エロビキシバット
1 mg/kg エロビキシバット
3 mg/kg エロビキシバット

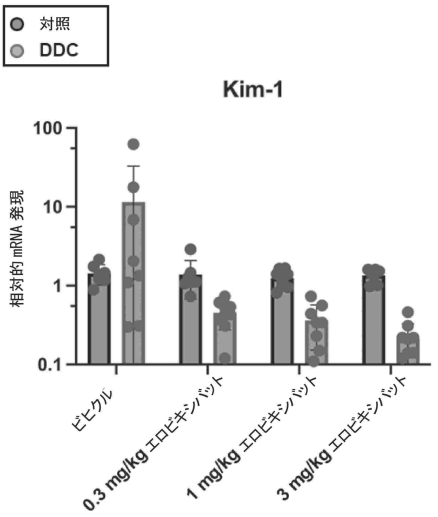
【図４】


総ビリルビン
血清中総ビリルビン (mg/dL)
25
20
15
10
5
0
ビヒクル
0.3 mg/kg エロビキシバット
1 mg/kg エロビキシバット
3 mg/kg エロビキシバット

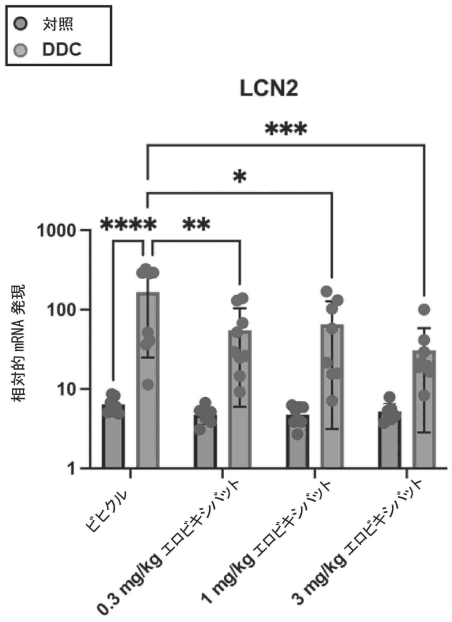
【図５】


ALP
血清中 ALP (U/L)
4000
3000
2000
1000
0
ビヒクル
0.3 mg/kg エロビキシバット
1 mg/kg エロビキシバット
3 mg/kg エロビキシバット

【図６】


対照
DDC
Kim-1
相対的 mRNA 発現
100
10
1
0.1
ビヒクル
0.3 mg/kg エロビキシバット
1 mg/kg エロビキシバット
3 mg/kg エロビキシバット

【図７】


対照
DDC
LCN2
***
*
****
**
1000
100
10
1
相対的 mRNA 発現
ビヒクル
0.3 mg/kg エロビキシバット
1 mg/kg エロビキシバット
3 mg/kg エロビキシバット

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/060601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/55 A61K31/554 A61K31/7042 A61P1/16 A61P13/12
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/063512 A1 (LUMENA PHARMACEUTICALS INC [US]) 2 May 2013 (2013-05-02) pages 10, 11, paragraph [0035] figures 2-5 pages 137, 138; claims 1, 13, 14 page 74, paragraph [0194] page 87, paragraph [0260] page 101, paragraph [0135] -----	1-31
X	US 2020/247768 A1 (GILLBERG PER-GÖRAN [SE] ET AL) 6 August 2020 (2020-08-06) page 1, paragraph [0002] page 6, paragraphs [0138], [0139] page 7, paragraph [0150] page 94, paragraph [1077] pages 6, 7, paragraphs [0141], [0142] -----	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 August 2023	11/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Opravz, Petra

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/060601

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013063512 A1	02-05-2013	AU 2012328526 A1	22-05-2014
		AU 2017213485 A1	31-08-2017
		AU 2019202884 A1	16-05-2019
		BR 112014010223 A2	13-06-2017
		CA 2853285 A1	02-05-2013
		CN 104023727 A	03-09-2014
		CN 107375932 A	24-11-2017
		DK 2771003 T3	17-07-2017
		EA 201490876 A1	28-11-2014
		EA 201891154 A1	28-02-2019
		EP 2771003 A1	03-09-2014
		EP 3266457 A1	10-01-2018
		ES 2633766 T3	25-09-2017
		FI C20230019 I1	24-05-2023
		FR 23C1022 I1	30-06-2023
		HK 1248117 A1	12-10-2018
		IL 232150 A	31-12-2017
		JP 6217938 B2	25-10-2017
		JP 6443950 B2	26-12-2018
		JP 7237544 B2	13-03-2023
		JP 2014532662 A	08-12-2014
		JP 2018030854 A	01-03-2018
		JP 2019055970 A	11-04-2019
		JP 2023022082 A	14-02-2023
		KR 20140084303 A	04-07-2014
		KR 20190134828 A	04-12-2019
		MX 354242 B	20-02-2018
		MX 369466 B	08-11-2019
		NL 301234 I2	26-07-2023
		PL 2771003 T3	31-10-2017
		PT 2771003 T	26-07-2017
		SG 10201407013Q A	30-12-2014
		SG 10201909122Q A	28-11-2019
		SG 11201401849Q A	29-05-2014
		US 2013109671 A1	02-05-2013
		US 2013338093 A1	19-12-2013
		US 2014243281 A1	28-08-2014
		US 2016310518 A1	27-10-2016
		US 2017368085 A1	28-12-2017
		US 2020069715 A1	05-03-2020
		US 2020246366 A1	06-08-2020
		US 2022023296 A1	27-01-2022
		US 2022265649 A1	25-08-2022
		WO 2013063512 A1	02-05-2013
		ZA 201403368 B	25-08-2021
		ZA 201705523 B	30-01-2019
		ZA 201900729 B	27-05-2020
US 2020247768 A1	06-08-2020	US 2020247768 A1	06-08-2020
		US 2021147372 A1	20-05-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/7042(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7042	
Ａ６１Ｋ	*38/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

スウェーデン・４３１・５９・メンダール・エクランダ・ホイド・４６

Ｆターム（参考） 4C084 AA02 AA03 AA17 BA14 BA32 MA66 NA10 NA14 ZA751 ZA752 ZA811 ZA812 ZC412

4C086 AA01 AA02 BC92 CB09 EA07 GA16 MA01 MA04 MA66 NA10 NA14 ZA75 ZA81 ZC41