(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년09월28일
(11) 등록번호 10-1890960
(24) 등록일자 2018년08월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*A61K 31/554* (2006.01) *A61K 31/785* (2006.01)
*A61K 9/52* (2006.01) *A61P 1/12* (2006.01)
*A61P 1/16* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7014589
(22) 출원일자(국제) 2011년11월08일
심사청구일자 2016년11월03일
(85) 번역문제출일자 2013년06월05일
(65) 공개번호 10-2013-0135264
(43) 공개일자 2013년12월10일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2011/051336
(87) 국제공개번호 WO 2012/064267
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
1051164-0 2010년11월08일 스웨덴(SE)
*(뒷면에 계속)*
(56) 선행기술조사문헌
WO2002032428 A1*
*(뒷면에 계속)*
전체 청구항 수 : 총 17 항

(73) 특허권자
**알비레오 에이비**
스웨덴 413 46 예테보리 아르비드 발그렌스 바케 20
(72) 발명자
**길베르, 퍼-패란**
스웨덴, 에스-431 69 뫼른달, 쇠데맘스가탄 22
**그라프너, 한스**
스웨덴, 에스-252 84 헬싱보리, 콘술른스 뵈그 16
**스타르케, 잉마르**
스웨덴, 에스-413 01 예테보리, 프리핑스가탄 8씨
(74) 대리인
**특허법인 대아**

심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **ＩＢＡＴ 억제제 및 담즙산 바인더를 포함하는 약학적 조합물**

## *(57) 요 약*

본 발명은 회장 담즙산 수송 시스템(IBAT)에 억제 효과를 갖는 물질 및 IBAT 억제제; 이것의 장내분비 펩타이드 또는 인핸서; 디펩티딜-펩티다제-IV 억제제; 비구아니딘; 인크레틴 미메틱; 티아졸리디논; PPAR 아고니스트; HMG Co-A 환원효소 억제제; 담즙산 바인더; 및 TGR5 수용체 모듈레이터;로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 작용 물질을 포함하는 결합에 대한 것으로, 이때 상기 IBAT 억제제 화합물 및 적어도 하나의 다른 작용 물질은 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여된다.

(56) 선행기술조사문헌
WO2003106482 A1
WO2000038728 A1
WO2012064268 A1
WO2000062810 A1
WO2003022286 A1*
WO2003061663 A1
US20100130472 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
(30) 우선권주장
61/410,955 2010년11월08일 미국(US)
61/414,915 2010년11월18일 미국(US)

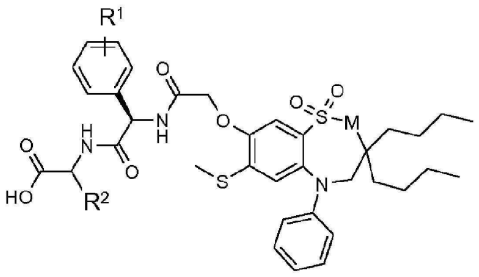
# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

i) 화학식 II의 IBAT 억제제를 포함하는 약학적 조성물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물: 및

<화학식 II>



이 때

M은 $-CH_2$ 또는 NH이고;

$R^1$은 H 또는 OH이고; 그리고

$R^2$는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2-S-CH_3$임

ii) 콜레스티라민, 콜레스티폴 또는 콜레세벨람으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 결장 방출을 위하여 제형화된 담즙산 바인더를 포함하는 약학적 조성물

을 포함하고,

알라길레스 증후군 (ALGS), 점진성 가족성 간내 담즙울체 (PFIC), 원발담즙성간경변 (PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), 비알코올성 지방간염(NASH), 간암 및 담즙울체성 간 질환의 가려움증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 간 질환의 치료에의 사용을 위한 키트로,

이때 IBAT 억제제 및 담즙산 바인더를 포함하는 약학적 조성물들은 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여되는

키트.

### 청구항 2

제 1항에 있어서,

약학적 조성물들은 결장에서 담즙산 바인더 및 소장에서 IBAT 억제제를 전달하기 위하여 디자인되는 키트.

### 청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물은

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4, 5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오-에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1, 5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 및

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 키트.

**청구항 4**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오 -8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 이러한 염의 용매화합물인 키트.

**청구항 5**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)카바모일]메틸}-카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 이러한 염의 용매화합물인 키트.

**청구항 6**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

알라길레스 증후군 (ALGS)의 치료에의 사용을 위한 키트.

**청구항 7**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

점진성 가족성 간내 담즙울체 (PFIC)의 치료 또는 예방에의 사용을 위한 키트.

**청구항 8**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

원발담즙성간경변 (PBC)의 치료 또는 예방에의 사용을 위한 키트.

**청구항 9**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

원발성 경화성 담관염(PSC)의 치료 또는 예방에의 사용을 위한 키트.

**청구항 10**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

비알코올성 지방간염(NASH)의 치료 또는 예방에의 사용을 위한 키트.

**청구항 11**

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

간암의 치료 또는 예방에의 사용을 위한 키트.

**청구항 12**

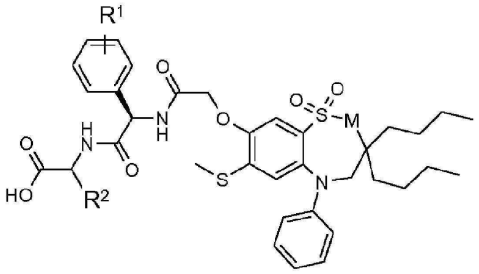
제 1항 또는 제 2항에 있어서,

담즙울체성 간 질환의 치료 또는 예방에의 사용을 위한 키트.

**청구항 13**

화학식 II의 IBAT 억제제 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염: 및

<화학식 II>



이 때

M은 $-CH_2$ 또는 NH이고;

$R^1$은 H 또는 OH이고; 그리고

$R^2$는 H, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2SCH_3$, 또는 $-CH_2CH_2-S-CH_3$임

콜레스티라민, 콜레스티폴 또는 콜레세벨람으로 구성되는 군으로부터 선택되는 담즙산 바인더를 포함하고,

이때 담즙산 바인더는 코어 내에 있으며 결장 내 방출을 위하여 제조되고 그리고 IBAT 억제제는 말단 빈 창자 또는 근위 회장에서 즉시 방출 또는 지연된 방출을 위하여 제조된 외부층 내 있는,

알라길레스 증후군 (ALGS), 점진성 가족성 간내 담즙울체 (PFIC), 원발담즙성간경변 (PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), 비알코올성 지방간염(NASH), 간암 및 담즙울체성 간 질환의 가려움증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 간 질환의 치료에의 사용을 위한 약학적 제제.

**청구항 14**

제 13항에 있어서,

제제는

(i) 담즙산 바인더를 포함하는 내측 코어;

(ii) 코어 위로 결장 방출층;

(iii) 상기 결장 방출층 위로 IBAT 억제제 층; 및

(iv) 외측 보호 코팅

을 포함하는 약학적 제제.

**청구항 15**

제 13항 또는 제 14항에 있어서,

IBAT 억제제층은

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4, 5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]벤질}카바모일메

톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오-에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1, 5-벤조티아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀;

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 및

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학적 제제.

**청구항 16**

제 13항 또는 제 14항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오 -8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 이러한 염의 용매화합물인 약학적 제제.

**청구항 17**

제 13항 또는 제 14항에 있어서,

화학식 (II)의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시-메틸)카바모일]메틸}-카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀, 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물 또는 이러한 염의 용매화합물인 약학적 제제.

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 회장 담즙산 수송체 시스템(ileal bile acid transport system) (IBAT)에 억제 효과를 갖는 물질 및 담즙산 바인더와 같은 적어도 하나의 다른 활성 물질을 포함하는 조합에 대한 것이다.

### *배 경 기 술*

[0002] 높은 농도의 총 콜레스테롤 및 낮은 농도의 리포프로틴(lipoprotein) 콜레스테롤와 관련된 고지혈 질환은 관상 동맥성 심장 질병(coronary heart disease) 및 특히 동맥경화(artherosclerosis)의 주요한 위험 요인이다. 장관(intestinal tract)의 내강(lumen) 내 담즙산의 순환의 방해는 콜레스테롤 레벨을 감소시키는 것으로 발견되었다. 콜레스테롤 농도를 감소시키는, 전에 밝혀진 치료들은 예컨대, HMG-CoA 환원효소 억제제들, 바람직하게는 심바스틴(simvastin) 및 플루바스틴(fluvastin)과 같은 스타틴(statins)들로 치료, 또는 수지와 같은 담즙산 바인더로 치료하는 것을 포함한다. 종종 사용되는 담즙산 바인더들은 예컨대, 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스티폴(cholestipol) 및 콜레세벨람(colesevelam)이다. 최근 제안된 하나의 치료는 회장 담즙산 수송체 시스템(IBAT)에 억제 효과를 갖는 물질들로 치료하는 것을 포함한다.

[0003] 위장관(gastro-intestinal tract)으로부터 담즙산의 재흡수는 정상적인 생리학적 경로이며, 이는 회장 담즙산 수송(ileal bile acid transport) (IBAT)이라 불리는 활성(active) 수송(transport) 메커니즘에 의하여 회장에서 주로 일어난다. IBAT 억제제들은 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)의 치료에 사용될 수 있다. 예컨대, "Interaction of bile acids and 콜레스테롤 with nonsystemic agents having hypocholesterolemic properties", Biochemica et Biophysica Acta, 1210 (1994) 255 - 287 참조. 따라서, 이러한 억제적 IBAT 활성을 갖는 적절한 화합물들은 또한 고지혈 질병의 치료에 유용하다.

[0004] 이러한 IBAT 활성을 갖는 몇몇의 화학적 화합물들은 최근 기재되어왔는데, 예컨대, WO 93/16055 및 WO 96/16051에 기재된 저지질혈증 벤조티아제핀(hypolipidemic benzothiazepine) 화합물들; WO 94/18183에 기재된 축합된(condensed) 1,4-티아제핀(thiazepines); WO 94/18184에 기재된 서로 다른 헤테로사이클릭 화합물들;및 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxides described in WO 96/05188에 기재된 1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드들(1,4-benzothiazepine-1,1-dioxides) 참조. 나아가; WO 96/08484; WO 97/33882에 기재된 담즙산 재흡수 억제제들, WO 98/07449, WO 98/03818, WO 98/40375, WO 99/35135, WO 9964409, , WO 99/64410, WO 00/01687, WO 00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO 00/38725, WO00038726, WO 00/38727, WO00/38728, WO00/38729, WO01/68096, WO 01/66533, WO 02/50051, WO 02/32428, WO 03/020710, WO 03/022825, WO 03/022830, WO 03/022286, WO 03/061663, WO 03/091232, WO 03/09106482, WO 04/006899, WO 04/076430, WO 07/009655,WO 07009656, WO 08/058630, EP 864582, EP 489423, EP 549 967, EP 573 848, EP 624 593, EP 624 594, EP 624 595, EP 624 596, EP 0864582, EP 1173205.

[0005] 일반적으로, 약학적 약 물질들은 소장 윗쪽(upper small intestine)에서 흡수되고, 그러므로 통상적인 경구 제형으로 투여할 때, 적은 양만이 회장에 도달할 것이다. 약학적 제형의 구성에 상관없이, 그것은 예너대, IBAT의 억제제인 활성 화합물의, 상기 화합물의, 예컨대 회장 내인, 신체의 작용점(site of action)과의 접촉을 제공하여야 한다. 상기 선행기술문헌들은 기재된 IBAT 억제제 화합물들의 약학적 제형에 적합한 일반 용어들을 기재한다. 그러나, 이러한 문헌들 중 어느 것도 작용점에 직접 또는 인접하여 활성 물질들을 방출시키는 것을 하게 하

는 특정 방법을 기재하고 있지 않다. 활성 약물과 작용점 간의 접촉은 서로 다른 방법들로 확립될 수 있다.

[0006] 효과적인 IBAT 억제제에 의하여 수행되는 소장으로부터 담즙산의 재흡수의 억제는 위장관의 낮은 부분들(결장)의 담즙산들의 증가된 수준을 이끈다. 말단 영역의 이러한 담즙산 농도의 증가는 환자에게 설사 및 불편함을 야기시킬 수 있다. 본 발명은 결장의 유리 담즙산들의 농도를 최소화하는 새로운 접근을 제공하며, 이로써 IBAT 억제제와 함께 담즙산 바인더의 병용투여(co-administration)에 의한 부작용 사례의 잠재적 위험을 감소시킨다. 그러나, IBAT 억제제 및 담즙산 바인더의 조합은 전에 새로운 IBAT 억제제 화합물을 기재한 상기 특허 출원들에서 제안되었다. 이러한 전에 기재된 조합들의 목적은 치료의 콜레스테롤 저하 약효를 증강시시키는 것이었다. EP1173205는 이러한 조합이 IBAT 억제제 치료와 연계된 설사의 잠재적 위험을 최소화하는데 사용될 수 있다고 기재하고 있다.

## *발명의 내용*

### *해결하려는 과제*

[0007] 본 발명의 목적은 동시의, 분리된 또는 연속적인 투여를 위한, IBAT 억제제 및 담즙산 바인더를 포함하는 조합을 제공하는 것이다.

### *과제의 해결 수단*

[0008] 본 발명은 회장 담즙산 수송 시스템(IBAT)에 억제 효과를 갖는 물질 및 IBAT 억제제; 이것의 장내분비 펩타이드 또는 인핸서; 디펩티딜-펩티다제-IV 억제제; 비구아니딘; 인크레틴 미메틱; 티아졸리디논; PPAR 아고니스트; HMG Co-A 환원효소 억제제; 담즙산 바인더; 및 TGR5 수용체 모듈레이터;로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 작용 물질을 포함하는 조합에 대한 것으로, 이때 상기 IBAT 억제제 화합물 및 적어도 하나의 다른 작용 물질은 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여된다.

### *발명의 효과*

[0009] 이러한 조합은 환자를, 설사와 같은, 결장 내 담즙산의 과다에 의하여 야기되는  임의의 가능한 부작용으로부터 보호할 것이다.

### *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0010] 발명의 개요

[0011] 본 발명의 목적은 동시의, 분리된 또는 연속적인 투여를 위한, IBAT 억제제 및 담즙산 바인더를 포함하는 조합을 제공하는 것이다. 이러한 조합은 환자를, 설사와 같은, 결장 내 담즙산의 과다에 의하여 야기되는  임의의 가능한 부작용으로부터 보호할 것이다. 만약 담즙산의 수송이 IBAT 억제제에 의하여 차단된다면, 담즙산은 결장에 높아져, IBAT 억제제에 의한 치료에 의하여 야기되는 바라지 않은 부작용으로서 분비성 설사를 유도할 수 있다.

[0012] 제공된 병용 요법에서, 예컨대 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스티폴(cholestipol) 또는 콜레세벨람(colesevelam)과 같은 수지인 담즙산 바인더는 담즙산 바인더의 직장 방출과 함께 제형으로 투여될 수 있다. 직장 방출 제제는 담즙산 농도가 높은 창자(intestine)의 더 근위 부위에서 내강 내용물들에 대한 담즙산 바인더의 보호를 제공할 것이다. 이러한 제제는 제제가 결장에 도달하기 전에 담즙산들의 담즙산 바인더에 대한 결합을 방지할 것이다. 이로써, 최대한의 담즙산 결합 능력(capacity)이 결장에서 수득되고, 설사와 같은, 임의의 가능한 위장 부작용을 피할 수 있다. 이렇게 하여, IBAT 억제제 화합물로 한 치료 때문에 결장 내 존재하는 임의의 추가적인 양의 담즙산이, 담즙산 바인더에 결합할 것이며, 상기 담즙산 바인더는 바람직하게는 직장 내로 전달되고, 이로써 설사와 같은 임의의 가능한 부작용들을 피하게 되고, 담즙산의 최대한의 분비가 얻어질 것이다(IBAT의 IBAT 차단은 더 많은 담즙산들을 결장으로 넘어가게 하고, 여기서 그것들은 담즙산 바인더에 결합하

여, 결장으로부터 담즙산 바인더의 수동적 흡수가 없도록 야기할 것이다). 결장의 담즙산 바인더들의 방출은 바인더로부터 약리 효과를 달성하는데 필요한 용량을 감소시킬 것이다.

[0013] 본 발명의 나아간 측면은 증가된 약효가 결장의 콘쥬게이트되지 않은(unconjugated)담즙산들과 결합함으로써 달성되고, 결장에서의 흡수를 가능하게 할 수 있다. 이는 담즙산 레벨을 더 감소시키고 담즙산 합성을 위한 콜레스테롤의 사용이 증가하도록 이끄며,이는 혈장 내 콜레스테롤의 낮은 레벨을 야기한다.

[0014] 나아가, 담즙산의 결장 자극 효과가 제한되는데, 이는 설사의 발생이 감소하도록 이끈다. 게다가, 소장 내 지용성 비타민들 A, D, E 및 K의 흡수에 영향을 미치지 않고, 담즙산 염들은 더 큰 정도로 용출된다. 한 예에 따르면, 증가된 약효는, 실험예 1-14의 화합물들을 포함하는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 IBAT 억제제를 이용함으로써 수득된다.

[0015] 발명의 자세한 설명

[0016] 본 발명의 한 측면은 결장 내 담즙산 바인더 및 소장 내 IBAT 억제제를 전달하도록 디자인된 조합이며, 상기 조합은 IBAT 억제제 및 담즙산 바인더의 동시의, 분리된, 또는 연속적인 투여를 위하여 의도된다.

[0017] <u>IBAT 억제제 화합물들</u>

[0018] 본 발명의 IBAT 억제제 화합물로서 적합한 활성 성분들은 IBAT 억제 물성을 위하여 스크리닝 시 활성을 보인 것들이다. 문헌에는 IBAT 억제제들이 자주 서로 다른 명칭들로 언급된다. IBAT 억제제들이 여기에 언급될 때, 이 용어는 문헌들에서 하기와 같이 알려진 화합물들 역시 포함하는 것으로 이해된다: i) 회장 정점 나트륨-상호의존성 담즙산 수송체(ileal apical sodium co-dependent bile acid transporter)(ASBT) 억제제들; ii) 담즙산 수송체(bile acid transporter)(BAT) 억제제들; iii) 회장 나트륨/담즙산 상호수송체 시스템 억제제; iv) 정점 나트륨-담즙산 상호수송체 억제제들; v) 회장 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제들; vi) 담즙산 재흡수(bile acid reabsorption)(BARI's) 억제제들;및 vii) 나트륨 답즙산 수송체(sodium bile acid transporter)(SBAT) 억제제들;이때 이것들은 IBAT의 억제에 의하여 작용한다.

[0019] 이러한 화합물들의 적절한 예들은 "본 발명의 배경 및 선행기술"이라는 제목 하 상기 언급된 문헌들에서 발견될 수 있다.

[0020] 본 발명의 IBAT 억제제 화합물로서 특히 적합한 활성 성분들은 벤조티아제핀들(benzothiazepines)을 포함하며, 더욱 특히 IBAT 억제 물성들을 위한 스크리닝에서 활성을 보인 벤조티에핀(benzothiepines), 1,4-벤조티아제핀(1,4-benzothiazepines), 1,5-벤조티아제핀(1,5-benzothiazepines), 1,2,5-벤조티아디아제핀(1,2,5-benzothiadiazepines)을 포함한다.

[0021] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직한 IBAT 억제제들은 WO 02/50051, WO 03/02286 및 WO 03/106482의 것들이다.

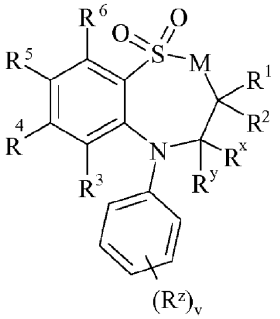
[0022] 다른 유용한 담즙산 억제제들은 WO9932478, WO0168637, WO03022804, WO0001687 and US 2010/0130472 A1에 기재되어 있고, 이들 중 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-디부틸-7-(디메틸아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥시도-1-벤조티에핀-5-일]페녹시]부틸]4-아자-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 메탄 설포네이트(1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-dibutyl-7-(dimethylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-4-hydroxy-1,1-dioxido-1-benzothiepin-5-

yl]phenoxy]butyl]4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane methane sulfonate)

[0023] 본 발명의 한 측면은 하기를 포함하는 조합이다:

[0024] (i) 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물(solvate), 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그

[0025] <화학식 (I)>



[0026]

[0027] 이때:

[0028] M 는 $CH_2$, NH

[0029] R1 및 R2 중 하나는 수소 또는 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고, 나머지 하나는 $C_{1-6}$알킬로부터 선택되고;

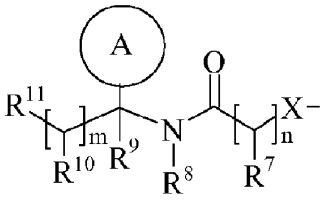
[0030] Rx 및 Ry는 수소, 하이드록시, 아미노, 머캅토(mercapto), $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알콕시, N-($C_{1-6}$알킬)아미노, N,N-($C_{1-6}$알킬2)아미노, $C_{1-6}$알킬S(O)a로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 독립적으로 선택되고

[0031] Rz는 할로, 나이트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일(sulphamoyl), $C_{1-6}$알킬, $C_{2-6}$알케닐, $C_{2-6}$알키닐, $C_{1-6}$알카노일, $C_{1-6}$알카노일옥시, N-($C_{1-6}$알킬)아미노, N,N-($C_{1-6}$알킬)$_2$아미노, $C_{1-6}$알카노일아미노, N-($C_{1-6}$알킬)카바모일, N,N-($C_{1-6}$알킬)$_2$카바모일, $C_{1-6}$알킬S(O)$_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것, $C_{1-6}$알콕시카르보닐, N-($C_{1-6}$알킬)설파모일 및 N,N-($C_{1-6}$알킬)$_2$설파모일로부터 선택되고;

[0032] v는 0-5이고;

[0033] R4 및 R5 중 하나는 화학식 (IA)의 그룹이고:

[0034] <화학식 (IA)>



[0035]

[0036] $R^3$ 및 $R^6$ 및, $R^4$ 및 $R^5$ 중 나머지는 수소, 할로, 나이트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, $C_{1-4}$알킬, $C_{2-4}$알케닐, $C_{2-4}$알키닐, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$알카노일, $C_{1-4}$알카노일옥시, N-($C_{1-4}$알킬)아미노, N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$아미노, $C_{1-4}$알카노일아미노, N-($C_{1-4}$알킬)카바모일, N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$카바모일, $C_{1-4}$알킬S(O)$_a$

로 이때 a는 0 내지 2인 것, $C_{1-4}$알콕시카르보닐, N-($C_{1-4}$알킬)설파모일 및 N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$설파모일로부터 독립적으로 선택되고; 이때 $R^3$ 및 $R^6$, 및 $R^4$ 및 $R^5$ 중 나머지는 하나 또는 그 이상의 $R^{16}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고;

[0037] X는 -O-, -N(Ra)-, -S(O)b- 또는 -CH(Ra)-이고; 이때 Ra는 수소 또는 $C_{1-6}$알킬이고 b는 0-2이고;

[0038] 고리(ring) A는 아릴(aryl) 또는 헤테로아릴(heteroaryl)이고; 이때 고리 A는 $R^{17}$로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

[0039] $R^7$은 수소, $C_{1-4}$알킬, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 $R^7$은 R18로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

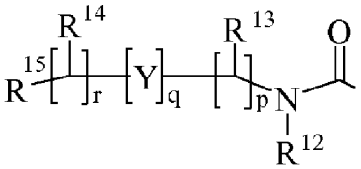
[0040] $R^8$은 수소 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

[0041] $R^9$는 수소 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

[0042] $R^{10}$은 수소, $C_{1-4}$알킬, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 이때 $R^{10}$은 $R^{19}$로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

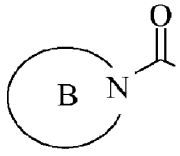
[0043] $R^{11}$은 카르복시, 설포(sulpho), 설피노(sulphino), 포스포노(phosphono), P(O)($OR^c$)($OR^d$), P(O)(OH)($OR^c$), P(O)(OH)($R^d$) 또는 P(O)($OR^c$)($R^d$)이고 이때 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;또는 $R^{11}$은 화학식 (IB) 또는 (IC)의 그룹이고:

[0044] <화학식 (IB)>



[0045]

[0046] <화학식 (IC)>



[0047]

[0048] 이때:

[0049] Y는 -N($R^n$)-, -N($R^n$)C(O)-, -N($R^n$)C(O)($CR^sR^t$)$_v$N($R^n$)C(O)-, -O-, 및 S(O)a-이고; 이때 a는 0-2이고, v는 1-2이고, $R^s$ 및 $R^t$는 수소 또는 $R^{26}$에 의하여 선택적으로 치환되는 $C_{1-4}$알킬로부터 독립적으로 선택되고 $R^n$은 수소 또는 $C_{1-4}$알킬이고;

[0050] $R^{12}$는 수소 또는 C1-4알킬이고;

[0051] $R^{13}$ 및 $R^{14}$는 수소, $C_{1-4}$알킬, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 q가 0일 때, $R^{14}$는 하이드록시로부터 추가적으로 선택될 수 있고 이때 $R^{13}$ 및 $R^{14}$는 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0052] $R^{15}$는 카르복시, 설포, 설피노, 포스포노, P(O)($OR^e$)($OR^f$), P(O)(OH)($OR^e$), P(O)(OH)($R^e$) 또는 P(O)($OR^e$)($R^f$)이고 이때 $R^e$ 및 $R^f$는 $C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0053] p는 1-3이고; 이때 $R^{13}$의 값(values)들은 같거나 다를 수 있고;

[0054] q는 0-1이고;

[0055] r은 0-3이고; 이때 $R^{14}$의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0056] m은 0-2이고; 이때 $R^{10}$의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0057] n은 1-3이고; 이때 $R^7$의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0058] 고리 B는 하나 또는 그 이상의 $R^{24}$에 의하여 탄소에 선택적으로 추가적으로 치환되고, $R^{23}$으로부터 선택된 하나의 그룹에 의하여 탄소에 치환된, 질소 결합된(linked) 헤테로사이클릴이고;그리고 이때 만약 상기 질소 연결된 헤테로사이클릴이 -NH- 모이어티(moiety)를 포함하면, 그 질소는 $R^{25}$로부터 선택되는 그룹에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고;

[0059] $R^{16}$, $R^{17}$ 및 $R^{18}$은 할로, 나이트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카르복시, 카바모일(carbamoyl), 머캅토(mercapto), 설파모일(sulphamoyl), $C_{1-4}$알킬, $C_{2-4}$알케닐, $C_{2-4}$알키닐, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$알카노일, $C_{1-4}$알카노일옥시(alkanoyloxy), N-($C_{1-4}$알킬)아미노, N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$아미노, $C_{1-4}$알카노일아미노, N-($C_{1-4}$알킬)카바모일, N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$카바모일, $C_{1-4}$알킬$(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것, $C_{1-4}$알콕시카보닐, N-($C_{1-4}$알킬)설파모일 및 N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$설파모일로부터 독립적으로 선택되고; 이때 $R^{16}$, $R^{17}$ 및 $R^{18}$은 하나 또는 그 이상의 $R^{21}$에 의항 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0060] $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{24}$ 및 $R^{26}$은 할로, 나이트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, $C_{1-4}$알킬, $C_{2-4}$알케닐, $C_{2-4}$알키닐, $C_{1-4}$알콕시, $C_{1-4}$알카노일, $C_{1-4}$알카노일옥시, N ($C_{1-4}$알킬)amino, N,N ($C_{1-4}$알킬)2amino, $C_{1-4}$알카노일아미노, N ($C_{1-4}$알킬)카바모일, N,N ($C_{1-4}$알킬)2카바모일, $C_{1-4}$알킬S(O)a로 이때 a는 0 내지 2인 것, $C_{1-4}$알콕시카보닐, N ($C_{1-4}$알킬)설파모일, N,N ($C_{1-4}$알킬)2설파모일, 카보사이클릴(carbocyclyl), 헤테로사이클릴, 벤질옥시카보닐아미노(benzyloxycarbonylamino), 설포, 설피노, 아미디노(amidino), 포스포노(phosphono), P(O)($OR^a$)($OR^b$), P(O)(OH)($OR^a$), P(O)(OH)($R^a$) 또는 P(O)(ORa)($R^b$)로부터 독립적으로 선택되고, 이때 $R^a$ 및 $R^b$는 $C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;이때 $R^{19}$, $R^{20}$, $R^{24}$ 및 $R^{26}$은 하나 또는 그 이상의 $R^{22}$에 의하여 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고;

[0061] $R^{21}$ 및 $R^{22}$는 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이도(ureido), 아미노, 나이트로, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸 메톡시, 에톡시, 바이닐(vinyl), 알릴(allyl), 에티닐(ethynyl), 메톡시카보닐(methoxycarbonyl), 포르밀(formyl), 아세틸, 포름아미도(formamido), 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오(methylthio), 메틸설피닐(methylsulphinyl), 메실(mesyl),N-메틸설파모일 및 N,N-디메틸설파모일로부터 독립적으로 선택되고;

[0062] $R^{23}$은 카르복시, 설포, 설피노, 포스포노, P(O)($OR^g$)($OR^h$), P(O)(OH)($OR^g$), P(O)(OH)($R^g$) 또는 P(O)($OR^g$)($R^h$)이고 이때 $R^g$ 및 $R^h$는 $C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0063] $R^{25}$는 $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알카노일, $C_{1-6}$알킬설포닐, $C_{1-6}$알콕시카보닐, 카바모일, N-($C_{1-6}$알킬)카바모일, N,N-($C_{1-6}$알킬)카바모일, 벤질, 벤질옥시카보닐, 벤조일 및 페닐설포닐로부터 선택된다; 및

[0064] (ii) IBAT 억제제; 이들의 장내분비(enteroendocrine) 펩타이드 또는 인핸서(enhancer); 디펩티딜 펩티다제-IV(dipeptidyl peptidase-IV) 억제제; 비구아니딘(biguanidine); 인크레틴 미메틱(incretin mimetic); 티아졸리디논(thiazolidinone); PPAR 아고니스트(agonist); HMG Co-A 환원효소(reductase) 억제제; 담즙산 바인더; 및 TGR5 수용체(receptor) 모듈레이터(modulator);로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 활성 성분 또는, 상기 활성 성분들 중 임의의 하나의 약학적으로 허용가능한 염으로,

[0065] 이때 화학식 (I)의 화합물 및 적어도 하나의 다른 활성 성분은 동시에, 연속적으로, 별도로 투여된다.

[0066] 이 명세서에서, 용어 "알킬"은 직쇄 및 측쇄 사슬(straight and branched chain) 알킬 그룹들을 포함하나 "프로필"과 같은 개별적인 알킬 그룹들에 관해서는 직쇄 사슬 버젼에만 특이적이다. 예컨대, "$C_{1-6}$알킬"은 $C_{1-4}$알킬, $C_{1-3}$알킬, 프로필, 이소프로필 및 t-부틸을 포함한다. 그러나, "프로필"과 같은 개별적인 알킬 그룹에 대하여는 직쇄 사슬 버젼에만 특이적이고, "이소프로필"과 같은 개별적인 측쇄 사슬 알킬 그룹들에 대하여는 측쇄 사슬 버젼에만 특이적이다. 유사한 방식(convention)이 다른 라디칼들에도 적용되는데, 예컨대 "페닐$C_{1-6}$알킬"은 페닐$C_{1-4}$알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함한다. 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 가리킨다.

[0067] "하나 또는 그 이상의" 그룹들로부터 선택되는 선택적인 치환기들에서, 이 정의는 특정된 그룹들 중 하나로부터 선택되는 모든 치환기들 또는 특정된 그룹들 중 둘 또는 그 이상으로부터 선택되는 치환기들을 포함한다.

[0068] "헤테로아릴(heteroaryl)"은 적어도 하나의 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 별도로 특정된 것이 없으면, 이는 탄소 또는 질소 결합된(linked) 것일 수 있는, 3-12 원자들을 포함하는, 완전히 불포화된(unsaturated), 모노 또는 바이사이클릭(bicyclic) 고리이다. 바람직하게는 "헤테로아릴"은 완전히 불포화된, 5 또는 6 원자들을 포함하는 모노사이클릭 고리 또는 9 또는 10 원자들을 포함하는 바이사이클릭 고리로, 이때 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 별도로 특정된 것이 없으면, 이는 탄소 또는 질소 결합된 것일 수 있다. 본 발명의 다른 측면에서, "헤테로아릴"은 완전히 불포화된, 5 또는 6개 원자를 포함하는 모노사이클릭 고리 또는 8, 9 또는 10 개 원자들을 포함하는 바이사이클릭 고리를 가리키며, 이때 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 별도로 특정된 것이 없다면 이는 탄소 또는 질소 결합된 것일 수 있다. 용어 "헤테로아릴(heteroaryl)"의 실시예들 및 적절한 값들은 티에닐(thienyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 피롤릴(pyrrolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 피라닐(pyranyl), 인돌릴(indolyl), 피리미딜(pyrimidyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리딜(pyridyl) 및퀴놀릴(quinolyl)이다. 바람직하게는 용어 "헤테로아릴"은 티에닐 또는 인돌릴이다.

[0069] "아릴"은 완전히 불포화된, 3-12 원자들을 포함하는 모노 또는 바이사이클릭 탄소 고리이다.

[0070] 바람직하게는 "아릴"은 5 또는 6 원자들을 포함하는 모노사이클릭 고리 도는 9 또는 10 원자들을 포함하는 바이사이클릭 고리이다. "아릴"의 적절한 값들은 페닐 또는 또는 나프틸(naphthyl)을 포함한다. 특히 "아릴"은 페닐이다.

[0071] "헤테로사이클릴"은 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된, -12 개 원자들을 포함하는, 모노 또는 바이사이클릭 고리로, 이때 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 별도로 특정된 것이 없으면, 이는 탄소 또는 질소 결합되고, 이때 -CH2- 그룹은 -C(O)-에 의하여 선택적으로 대체되거나 또는 고리 황 원자가

선택적으로 산화되어 S-산화물들을 형성할 수 있다. 바람직하게는 "헤테로사이클릴"은 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된, 5 또는 6개 원자들을 포함하는 하나 또는 바이사이클릭 고리로, 이때 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 별도로 특정된 것이 없으면, 이는 탄소 또는 질소 결합되고, 이때 -CH2- 그룹은 -C(O)-에 의하여 선택적으로 대체될 수 있고, 또는 고리 황 원자는 선택적으로 산화되어 S-산화물(들)을 형성할 수 있다. "헤테로사이클릴"의 예들 및 적절한 값들은 티아졸리디닐(thiazolidinyl),피롤리디닐(pyrrolidinyl), 피롤리닐(pyrrolinyl), 2-피롤리도닐(2-pyrrolidonyl), 2,5-디옥시피롤리디닐(2,5-dioxopyrrolidinyl), 2-벤조옥사졸리노닐(2-benzoxazolinonyl), 1,1-디옥소테트라-하이드로티에닐(1,1-dioxotetra-hydrothienyl), 2,4-디옥소이미다졸리리디닐(2,4-dioxoimidazolidinyl), 2-옥소-1,3,4-(4-트리아졸리닐)(2-oxo-1,3,4-(4-triazolinyl)), 2-옥사졸리디노닐(2-oxazolidinonyl), 5,6-디하이드로우라실릴(5,6-dihydrouracilyl), 1,3-벤조디옥솔릴(1,3-benzodioxolyl), 1,2,4-옥사디아졸릴(1,2,4-oxadiazolyl), 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵틸(2-azabicyclo [2.2.1] heptyl), 4-티아졸리도닐(4-thiazolidonyl), 모르폴리노(morpholino), 2-옥소테트라하이드로퓨라노닐(2-oxotetrahydrofuranyl), 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 2,3-디하이드로-벤조퓨라닐(2,3-dihydro-benzofuranyl), 벤조티에닐(benzothienyl), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 피페리딜(piperidyl), 1-옥소-1,3-디하이드로이소인돌릴(1-oxo-1,3-dihydroisoindolyl), 피페라지닐(piperazinyl), 티오모르폴리노(thiomorpholino), 1,1-디옥소티오모르폴리노(1,1-dioxothiomorpholino), 테트라하이드로피라닐(tetrahydropyranyl), 1,3-디옥소라닐(1,3-dioxolanyl), 호모피페라지닐(homopiperazinyl), 티에닐(thienyl), 이소옥사졸릴(isoxazolyl), 이미다졸릴(imidazolyl), 피롤릴(pyrrolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 1,2,4-트리아졸릴(1,2,4-triazolyl), 1,3,4-트리아졸릴(1,3,4-triazolyl), 피라닐(pyranyl), 인돌릴(indolyl), 피리미딜(pyrimidyl), 티아졸릴(thiazolyl), 피라지닐(pyrazinyl), 피리다지닐(pyridazinyl), 피리딜(pyridyl), 4-피리도닐(4-pyridonyl), 퀴놀릴(quinolyl) 및 1-이소퀴놀로닐(1-isoquinolonyl)이다.

[0072] "카르보사이클릴"은 포화되거나, 부분적으로 포화되거나 또는 불포화된, 3-12개 원자들을 포함하는 모노 또는 바이사이클릭 탄소 고리로; 이때 -CH2- 그룹은 -C(O)-에 의하여 선택적으로 대체될 수 있다. 바람직하게는 "카보사이클릴"은 5 또는 6개 원자를 포함하는 모노 사이클릭 고리 또는 9 또는 10개 원자들을 포함하는 바이사이클릭 고리이다. "카르보사이클릴"에 대한 적절한 값들은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 1-옥소사이클로펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐, 나프틸, 테트라리닐(tetralinyl), 인다닐(indanyl) 또는 1-옥소인다닐(1-oxoindanyl)을 포함한다. 특히 "카르보사이클릴"은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 1-옥소사이클로펜틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 페닐 또는 1-옥소인다닐이다.

[0073]

[0074] "$C_{1-6}$알카노일옥시" 및 "$C_{1-4}$알카노일옥시"의 한 예는 아세톡시이다. "$C_{1-6}$알콕시카르보닐" 및 "$C_{1-4}$알콕시카르보닐"의 예들은 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n- 및 t-부톡시카르보닐을 포함한다. "$C_{1-6}$알콕시" 및 "$C_{1-4}$알콕시"의 예들은 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다. "$C_{1-6}$알카노일아미노" 및 "$C_{1-4}$알카노일아미노"의 예들은 포름아마이도(formamido), 아세트아마이도(acetamido) 및 프로피오닐아미노(propionylamino)를 포함한다. "$C_{1-6}$알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것" 및 "$C_{1-4}$알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것"의 예들은 메틸티오(methylthio), 에틸티오(ethylthio), 메틸설피닐(methylsulphinyl), 에틸설피닐(ethylsulphinyl), 메실(mesyl) 및 에틸설포닐(ethylsulphonyl)을 포함한다. "$C_{1-6}$알카노일" 및 "$C_{1-4}$알카노일"의 예들은 $C_{1-3}$알카노일, 프로피오닐 및 아세틸을 포함한다. "N-($C_{1-6}$알킬)아미노" 및 "N-($C_{1-4}$알킬)아미노"의 예들은 메틸아미노 및 에틸아미노를 포함한다. "N,N-($C_{1-6}$알킬)$_2$아미노" 및 "N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$아미노"의 예들은 디-N-메틸아미노, 디-(N-에틸)아미노 및 N-에틸-N-메틸아미노를 포함한다. "$C_{2-6}$알케닐" 및 "$C_{2-4}$알케닐"의 예들은 바이닐(vinyl), 알릴(allyl) 및 1-프로페닐(1-propenyl)이다. "$C_{2-6}$알키닐" 및 "$C_{2-4}$알키닐"의 예들은 에티닐(ethynyl), 1-프로피닐(1-propynyl) 및 2-프로피닐(2-propynyl)이다. "N-($C_{1-6}$알킬)설파모일" 및 "N-($C_{1-4}$알킬)-설파모일"의 예들은 N-($_{C1-3}$알킬)설파모일, N-(메틸)설파모일 및 N-(에틸)-설파모일이다. "N-($C_{1-6}$알킬)$_2$설파모일" 및 "N-4알킬)$_2$설파모일"의 예들은 N,N-(디메틸)설파모일 및 N-(메틸)-N-(에틸)설파모일이다. "N-($C_{1-6}$알킬)-카바모일" 및 "N-($C_{1-4}$알킬)카바모일"의 예들은 메틸아미노카보닐(methylaminocarbonyl) 및 에틸아미노-카보닐(ethylamino-carbonyl)이

다. "N,N-($C_{1-6}$알킬)2카바모일" 및 "N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$카바모일"의 예들은 디메틸아미노카보닐(dimethylaminocarbonyl) 및 메틸에틸아미노카보닐(methylethylaminocarbonyl)이다. "$C_{1-6}$알콕시-카보닐아미노"의 예들은 에톡시카보닐아미노(ethoxycarbonylamino) 및 t-부톡시카보닐아미노(t-butoxycarbonylamino)이다. "N'-($C_{1-6}$알킬)우레이도"의 예들은 N'-메틸우레이도(N'-methylureido) 및 N'-에틸우레이도(N'-ethylureido)이다. "N-($C_{1-6}$알킬)우레이도"의 예들은 N-메틸우레이도(N-methylureido) 및 N-에틸우레이도(N-ethylureido)이다. "N',N'-($C_{1-6}$알킬)$_2$-우레이도"의 예들은 N',N'-디메틸우레이도(N',N'-dimethylureido) 및 N'-메틸-N'-에틸우레이도(N'-methyl-N'-ethylureido)이다. "N'-($_{C1-6}$알킬)-N-($C_{1-6}$알킬)-우레이도"의 예들은 N'-메틸-N-메틸우레이도(N'-methyl-N-methylureido) 및 N'-프로필-N-메틸우레이도(N'-propyl-N-methylureido)이다. "N',N'-($C_{1-6}$알킬)2-N-($C_{1-6}$알킬)우레이도"의 예들은 N',N'-디메틸-N-메틸우레이도(N',N'-dimethyl-N-methylureido) 및 N'-메틸-N'-에틸-N-프로필우레이도(N'-methyl-N'-ethyl-N-propylureido)이다.

[0075] 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예컨대, 충분히 염기성인, 본 발명의 화합물의 산-첨가 염으로, 예컨대 무기 또는 유기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid), 시트르산 또는 말레산으로 한 예컨대 산-첨가 염이다.

[0076] 게다가, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적절한 약학적으로 허용가능한 염은, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염인, 알칼리금속 염, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 염인, 알칼리토금속 염, 암모늄염, 또는 예컨대, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민으로 된 염인, 생리학적으로 허용가능한 양이온을 제공하는(afford), 유기 염기로 된 염이다.

[0077] IBAT 억제제로서 여기에 언급된 임의의 화합물의 프로드러그(prodrug) 또는 이것과 함께 결합하여 사용되는 화합물은 인체 또는 동물 신체 내에서 분해되어 상기 화합물을 제공하는 약물이다.

[0078] 화학식 (I)의 화합물은 인체 또는 동물 신체 내에서 분해되어 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 프로드러그의 형태로 투여될 수 있다.

[0079] 프로드러그들의 예들은 화학식 (I)의 화합물의 인 비보 가수분해가 가능한 에스터들 및 인 비보 가수분해가 가능한 아마이드(amides)들이다.

[0080] 카르복시 또는 하이드록시 그룹을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 인 비보 가수분해가능한 에스터는, 예컨대, 인체 또는 동물 신체 내에서 가수분해되어 모(parent) 산(acid) 또는 알코올을 생산하는, 약학적으로 허용가능한 에스터이다. 카르복시에 대한 적절한 약학적으로 허용가능한 에스터들은 예컨대 메톡시메틸인 C1-6알콕시메틸 에스터들, 예컨대 피발로일옥시메틸(pivaloyloxymethyl)인 C1-6알카노일옥시메틸 에스터들, 프날리딜(phthalidyl) 에스터들, 예컨대 1-사이클로헥실-카보닐옥시에틸(cyclohexyl-carbonyloxyethyl)인 C3-8사이클로알콕시카보닐옥시C1-6알킬(C3-8cycloalkoxycarbonyloxyC1-6alkyl) 에스터들; 예컨대 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸(5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl)인 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸(1,3-dioxolen-2-onylmethyl) 에스터들;및 예컨대, 1-메톡사-카보닐옥시에틸(1-methoxy-carbonyloxyethyl)인 C1-6알콕시카보닐옥시에틸(C1-6alkoxycarbonyloxyethyl) 에스터들이고, 본 발명의 화합물 내 임의의 카르복시 그룹에 형성될 수 있다.

[0081] 하이드록시 그룹을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 인 비보 가수분해가능한 에스터는 포스페이트(phosphate) 에스터들과 같은 무기 에스터들 및 α-아실옥시알킬 에터들 및 에스터의 인 비보 가수분해의 결과로서 분해되어 모(parent) 하이드록시 그룹을 제공하는 관련 화합물들을 포함한다. α-아실옥시알킬(acyloxyalkyl) 에터들의

예들은 아세톡시메톡시(acetoxymethoxy) 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시(2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy)를 포함한다. 하이드록시를 위한 그룹들을 형성하는 인 비보 가수분해가능한 에스터들의 선택은 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카보닐(알킬 카보네이트 에스터들을 제공하기 위함), 디알킬카바모일 및 N(디알킬아미노에틸)-N-알킬카바모일(카바메이트(carbamates)를 제공하기 위함), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸을 포함한다. 벤조일에의 치환기들의 예들은 메틸렌 그룹을 통하여 고리 질소 원자로부터 벤조일 고리의 3- 또는 4- 위치로 결합된 모르폴리노(morpholino) 및 피페라지노(piperazino)를 포함한다.

[0082] 카르복시 그룹을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 인 비보 가수분해가능한 아마이드의 저절한 값은, 예컨대, N-메틸, N-에틸, N-프로필, N,N-디메틸, N-에틸-N-메틸 또는 N,N-디에틸 아마이드와 같은 N-$C_{1-6}$알킬 또는 N,N-디-$C_{1-6}$알킬 아마이드이다.

[0083] 화학식 (I)의 특정 화합물들은 예컨대, 수화된 형태와 같은 용매화되지 않은 형태와 마찬가지로 용매화된 형태로 존재할 수 있다는 것으로도 이해된다. 본 발명은 IBAT 억제 활성을 갖는, 이러한 용매화된 형태를 모두 포함하는 것으로 이해된다.

[0084] $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$ 및 $R^6$의 바람직한 값들은 하기와 같다. 이러한 값들은 전술 또는 후술하여 정의된 정의, 주장 또는 예들 중 적절한 임의의 것으로 사용될 수 있다.

[0085] 바람직하게는 $R^1$ 및 $R^2$는 C1-4알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0086] 더욱 바람직하게는 $R^1$ 및 $R^2$는 에틸 또는 부틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0087] 더욱 바람직하게는 $R^1$ 및 $R^2$는 에틸, 프로필 또는 부틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0088] 본 발명의 한 측면에서, 특히 $R^1$ 및 $R^2$는 모두 부틸이다.

[0089] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 특히 $R^1$ 및 $R^2$는 모두 프로필이다.

[0090] 본 발명의 또다른 측면에서, 특히 $R^1$ 및 $R^2$ 중 하나는 에틸이고, 나머지 하나는 부틸이다.

[0091] 바람직하게는 $R^X$ 및 $R^Y$는 수소 또는 $C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0092] 더욱 바람직하게는 $R^X$ 및 $R^Y$는 모두 수소이다.

[0093] 바람직하게는 $R^Z$는 할로, 아미노, $C_{1-6}$알킬, $C_{1-6}$알콕시카보닐아미노 또는 N'-($C_{1-6}$알킬)우레이도로부터 선택된다.

[0094] 더욱 바람직하게는 $R^Z$는 클로로, 아미노, t-부틸, t-부톡시카보닐아미노 또는 N'-(t-부틸)우레이도로부터 선택된다.

[0095] 바람직하게는 v는 0 또는 1이다.

[0096] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 v는 0이다.

[0097] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 v는 1이다.

[0098] 본 발명의 한 측면에서 바람직하게는 $R^4$는 화학식 (IA)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0099] 본 발명의 또다른 측면에서 바람직하게는 $R^5$는 화학식 (IA)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0100] 바람직하게는 $R^3$ 및 $R^6$는 수소이다.

[0101] 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 할로, $C_{1-4}$알콕시 또는 $C_{1-4}$알킬S(O)a로 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고; 이때 그 $R^4$ 또는 $R^5$는 하나 또는 그 이상의 $R^{16}$에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고;이때 $R^{16}$은 하이드록시 및 N,NO($C_{1-4}$알킬)$_2$아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0102] 더욱 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오 또는 메실로부터 선택되고;이때 $R^4$ 또는 $R^5$는 하나 또는 그 이상의 $R^{16}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 $R^{16}$은 하이드록시 및 N,N-디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0103] 특히, 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 2-하이드록시에틸티오, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오 또는 메실로부터 선택된다.

[0104] 더욱 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 메틸티오이다.

[0105] 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 수소, 할로, $C_{1-4}$알콕시 또는 $C_{1-4}$알킬S(O)$_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고;이때 그 $R^4$ 또는 $R^5$는 하나 또는 그 이상의 $R^{16}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 $R^{16}$은 하이드록시, 카르복시 및 N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0106] 더욱 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R4 및 R5 중 다른 하나는 수소, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오 또는 메실로부터 선택되고; 이때 그 R4 또는 R5는 하나 또는 그 이상의 R16에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R16은 하이드록시, 카르복시 및 N,N-디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0107] 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 수소, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 카르복시메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 2-하이드록시에틸티오, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오 또는 메실로부터 선택된다.

[0108] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R4 및 R5 중 다른 하나는 수소, 클로로, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오 또는 이소프로필티오로부터 선택되고;이때 그 R4 또는 R5는 하나 또는 그 이상의 R16에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R16은 하이드록시, 카르복시 및 N,N-디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0109] 본 발명의 또다른 측면에서, 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 수소, 클로로, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 카르복시메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 2-하이드록시에틸티오 또는 2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오로부터 선택된다.

[0110] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 브로모 또는 클로로이다.

[0111] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 $R^4$ 및 $R^5$ 중 다른 하나는 메톡시이다.

[0112] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 고리 A는 아릴(aryl)이다.

[0113] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 고리 A는 헤테로아릴(heteroaryl이다.

[0114] 고리 A가 아릴일 때, 바람직하게는 고리 A는 페닐이다.

[0115] 고리 A가 헤테로아릴일 때, 바람직하게는 고리 A는 티에닐(thienyl) 또는 인돌릴(indolyl)이다.

[0116] 바람직하게는 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 이때 고리 A는 R17로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 R17은 할로, 하이드록시 또는 C1-4알킬로부터 선택되고; 이때 R17은 하나 또는 그 이상의 R21에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고 R21; 이때 R21은 할로로부터 선택된다.

[0117] 바람직하게는 X는 -O이다.

[0118] 더욱 바람직하게는 고리 A는 페닐, 티에닐(thienyl) 또는 인돌릴(indolyl)이고; 이때 고리 A는 할로, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸(trifluoromethyl)로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환된다.

[0119] 특히 고리 A는 펜리, 4-하이드록시페닐(4-hydroxyphenyl), 티엔-2-일(thien-2-yl), 4-트리플루오로-메틸페닐(4-trifluoro-methylphenyl), 3-하이드록시페닐(3-hydroxyphenyl), 2-플루오로페닐(2-fluorophenyl), 2,3-디하이드록시페닐(2,3-dihydroxyphenyl) 또는 인돌-3-일(indol-3-yl)로부터 선택된다.

[0120] 더욱 특히 고리 A는 페닐이다.

[0121] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0122] 이때 고리 A는 $R^{17}$로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{17}$은 할로, 하이드록시, $C_{1-4}$알킬 또는 $C_{1-4}$알콕시로부터 선택되고; 이때 $R_{17}$은 하나 또는 그 이상의 $R_{21}$에 의하여 탄소에 선택적을 치환될 수 있고; 이때 $R_{21}$은 할로로부터 선택된다.

[0123] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 고리 A는 페닐, 티에닐 또는 인돌릴이고;이때 고리 A는 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환된다.

[0124]

[0125] 본 발명의 또다른 측면에서, 특히 고리 A는 페닐, 4-하이드록시페닐, 4-메톡시페닐, 티엔-2-일(thien-2-yl), 4-트리플루오로메틸페닐(4-trifluoromethylphenyl), 3-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐, 2,3-디하이드록시페닐 또는 인돌-3-일(indol-3-yl)로부터 선택된다.

[0126] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 특히 고리 A는 페닐, 4-하이드록시페닐, 4-메톡시페닐, 티엔-2-일, 4-트리플루오로메틸페닐, 3-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디하이드록시페닐 또는 인돌-3-일로부터 선택된다.

[0127] 바람직하게는 $R_7$은 수소, $C_{1-4}$알킬 또는 카보사이클릴이다.

[0128] 더욱 바람직하게는 $R_7$은 수소, 메틸 또는 페닐이다.

[0129] 특히 $R^7$은 수소이다.

[0130] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 $R^8$은 수소이다.

[0131] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^8$은 $C_{1-4}$알킬이다.

[0132] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R^8$은 수소 또는 메틸이다.

[0133] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 $R^9$는 수소이다.

[0134] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^9$는 $C_{1-4}$알킬이다.

[0135] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R_9$는 수소 또는 메틸이다.

[0136] 바람직하게는 $R^{10}$은 수소이다.

[0137] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 $R^{11}$은 수소, 설포(sulpho), 설피노(sulphino), 포스포노(phosphono), $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ 또는 $-P(O)(OR^c)(R^d)$이고, 이때 $R^c$ 및 $R^d$는 $C_{1-6}$알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0138] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{11}$은 화학식 (IB)의 그룹이다 (앞서 기재한 바와 같음).

[0139] 바람직하게는 $R^{11}$은 카르복시, $-P(O)(OH)(OR^c)$ 또는 화학식 (IB)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0140] 더욱 바람직하게는 $R^{11}$은 카르복시, $-P(O)(OH)(OEt)$ 또는 화학식(IB)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0141] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{11}$은 카르복시, 설포, $-P(O)(OH)(OR^c)$이고 이때 $R^c$는 $C_{1-4}$알킬 또는 화학식(IB)의 그룹으로부터 선택된다(앞서 기재한 바와 같음).

[0142] 바람직하게는 Y는 -NH- 또는 -NHC (O)-이다.

[0143] 더욱 바람직하게는 Y는 -NHC (O)-이다.

[0144] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 $R^{12}$는 수소이다.

[0145] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{12}$는 $C_{1-4}$알킬이다.

[0146] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R^{12}$는 수소 또는 메틸이다.

[0147] 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, C1-4알킬 또는 카보사이클릴(carbocyclyl)이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시이다.

[0148] 더욱 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, 메틸 또는 페닐이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 R20은 하이드록시이다.

[0149] 특히 $R^{13}$은 수소, 하이드록시메틸(hydroxymethyl) 또는 페닐이다.

[0150] 더욱 특히 $R^{13}$은 수소 또는 하이드록시메틸이다.

[0151] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, $C_{1-4}$알킬 또는 카보사이클릴(carbocyclyl)이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시, 카르복시, 카보사이클릴(carbocyclyl) 또는 아미노이고; 이때 $R^{20}$은 하나 또는 그 이상의 R22에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{22}$는 하이드록시이다.

[0152] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, 메틸, 에틸, 부틸 또는 페닐이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시, 카르복시, 페닐 또는 아미노이고; 이때 $R^{20}$은 하나 또는 그 이상의 $R^{22}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{22}$는 하이드록시이다.

[0153] 본 발명의 또다른 측면에서, 특히 $R^{13}$은 수소, 하이드록시메틸, 4-아미노부틸, 2-카르복시에틸, 4-하이드록시벤질 또는 페닐이다.

[0154] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, $C_{1-4}$알킬 또는 카보사이클릴이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시, 카르복시, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 아미노이고; 이때 $R^{20}$ 은 하나 또는 그 이상의 $R^{22}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{22}$는 하이드록시이다.

[0155] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, 메틸, 에틸, 부틸 또는 페닐이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시, 카르복시, 페닐, 이미다졸릴(imidazolyl) 또는 아미노이고; 이때 $R^{20}$ 은 하나 또는 그 이상의 $R^{22}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{22}$는 하이드록시이다.

[0156] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 특히 $R^{13}$은 수소, 하이드록시메틸, 4-아미노부틸, 2-카르복시에틸, 4-하이드록시벤질, 이미다졸-5-일메틸(imidazol-5-ylmethyl) 또는 페닐이다.

[0157] 본 발명의 또다른 더 나아간 측면에서, 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, $C_{1-4}$알킬, 카보사이클릴 또는 $R^{23}$이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시, $C_{1-4}$알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0인 것, $C_{1-4}$알콕시, 아미노, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 머캅토이고; 이때 $R^{20}$은 하나 또는 그 이상의 $R^{22}$에 의하여 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{22}$는 하이드록시로부터 선택되고; 그리고 $R^{23}$은 카르복시이다.

[0158] 본 발명의 또다른 더 나아간 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R^{13}$은 수소, 메틸, 에틸, 부틸 또는 페닐 또는 $R^{23}$이고; 이때 $R^{13}$ 은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 $R^{20}$은 하이드록시, 메틸티오(methylthio), 메톡시, 아미노, 이미다졸릴(imidazolyl) 또는 머캅토이고; 이때 $R^{20}$은 하나 또는 그 이상의 $R^{22}$에 의하여 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{22}$은 하이드록시로부터 선택되고; 그리고 $R^{23}$은 카르복시이다.

[0159] 본 발명의 또다른 더 나아간 측면에서, 특히 R13은 수소, 카르복시, 하이드록시메틸, 머캅토메틸(mercaptomethyl), 메톡시메틸(methoxymethyl), 메틸티오틸(methylthiomethyl), 2-메틸티오메틸,

4-아미노부틸, 4-하이드록시벤질, 이미다졸-5-일메틸(imidazol-5-ylmethyl) 또는 페닐이다.

[0160] 다른 측면에서 더욱 특히 $R^{13}$은 메틸티오메틸, 메틸설피닐메틸((methylsulphinylmethyl) 또는 메틸설포닐메틸(methylsulphonylmethyl)이다.

[0161] 바람직하게는 $R^{14}$는 수소이다.

[0162] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{14}$는 수소, C1-4알킬 또는 카보사이클릴(carbocyclyl)로부터 선택되고; 이때 상기 $C_{1-4}$알킬 또는 카보사이클릴은 R20으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; 그리고 R20은 하이드록시이다.

[0163] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 $R^{14}$는 수소, 메틸 또는 페닐로부터 선택되고; 이때 상기 메틸 또는 페닐은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; 그리고 $R^{20}$은 하이드록시이다.

[0164] 본 발명의 또다른 측면에서, 특히 $R^{14}$는 수소, 페닐 또는 하이드록시메틸이다.

[0165] 특히 $R^{15}$는 카르복시 또는 설포이다.

[0166] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 특히 $R^{15}$는 카르복시이다.

[0167] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 특히 $R^{15}$는 설포(sulpho)이다.

[0168] 바람직하게는 R15는 카르복시, 설포(sulpho), -P(O)(ORe)(ORf), -P(O)(OH)(ORe), -P(O)(OH)(Re) 또는 -P(O)(ORe)(Rf)이고 이때 Re 및 Rf는 C1-4알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0169] 더욱 바람직하게는 $R^{15}$는 카르복시, 설포, -P(O)(ORe)($OR^f$), -P(O)(OH)($OR^e$), -P(O)(OH)($R^e$) 또는 -P(O)(ORe)($R^f$)이고 이때 $R^e$ 및 $R^f$는 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0170] 바람직하게는 $R^{15}$는 카르복시, 설포, -P(O)(OEt)(OEt), -P(O)(OH)(OEt), -P(O)(OH)(Me) 또는 -P (O)(OEt)(Me)이다.

[0171] 바람직하게는 R15는 카르복시, 설포, 포스포노(phosphono), -P(O)($OR^e$)($OR^f$), -P(O)(OH)($OR^e$), -P(O)(OH)($R^e$) 또는 -P(O)($OR^e$)($R^f$)이고 이때 $R^e$ 및 $R^f$는 $C_{1-4}$알킬로부터 독립적으로 선택되고 또는 $R^{15}$는 화학식 (IC)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0172] 더욱 바람직하게는 $R^{15}$는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(O)(ORe)(ORf), -P(O)(OH)($OR^e$), -P(O)(OH)($R^e$) 또는 -P(O)($OR^e$)($R^f$)이고 이때 $R^e$ 및 $R^f$는 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택되고 또는 $R^{15}$는 화학식 (IC)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0173] 바람직하게는 $R^{15}$는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(O)(OEt)(OEt), -P (O)(Ot-Bu)(Ot-Bu), -P(O)(OH)(OEt), -P(O)(OH)(Me) 또는 -P(O)(OEt)(Me)이고 또는 R15는 화학식 (IC)의 그룹이다(앞서 기재한 바와 같음).

[0174] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 $R^{15}$는 카르복시이다.

[0175] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{15}$는 설포(sulpho)이다.

[0176] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{15}$는 -P(O)(OH)(OEt)이다.

[0177] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{15}$는 -P(O)(OH)(Me)이다.

[0178] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{15}$는 -P(O)(OEt)(Me)이다.

[0179] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 $R^{24}$는 수소이다.

[0180] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 $R^{24}$는 C1-4알킬이다.

[0181] 바람직하게는 $R^{25}$는 수소이다.

[0182] 바람직하게는 $R^{26}$는 카르복시이다.

[0183] 바람직하게는 p는 1 또는 2이고; 이때 $R^{13}$의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0184] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 p는 1이다.

[0185] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 p는 2이고; 이때 $R^{13}$의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0186] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 더욱 바람직하게는 p는 3이고; 이때 R13의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0187] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 q는 0이다.

[0188] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 바람직하게는 q는 1이다.

[0189] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 r은 0이다.

[0190] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 r은 1이다.

[0191] 본 발명의 또다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 r은 2이고; 이때 $R^{14}$의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0192] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 더욱 바람직하게는 r은 3이고; 이때 $R^{14}$의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0193] 바람직하게는 m은 0이다.

[0194] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 m은 0 또는 1이다.

[0195] 바람직하게는 n은 1이다.

[0196] 본 발명의 또다른 측면에서, 바람직하게는 n은 1 또는 2이다.

[0197] 바람직하게는 z는 1이다.

[0198] 화학식 (IA)의 그룹으로 이때 $R^{7}$은 수소, 메틸 또는 페닐이고, n은 1이고, 고리 A는 페닐, 티에닐(thienyl) 또는 인돌릴(indolyl)이고; 이때 고리 A는 할로, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고, m은 0이고 그리고 $R^{9}$는 카르복시, -P(O)(OH)(ORc) 또는 화학식 (IB)의 그룹이다.

[0199] 화학식 (IA)의 그룹으로 이때: X는 -O-이다.

[0200] 고리 A는 페닐, 티에틸 또는 인돌릴이고; 이때 고리 A는 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 선택되고;

[0201] $R^7$은 수소, 메틸 또는 페닐이고;

[0202] $R^8$은 수소 또는 페닐이고;

[0203] $R^9$은 수소 또는 메틸이고;

[0204] $R^{10}$은 수소이고;

[0205] m은 0-2이고 이때 R10의 값들은 같거나 다를 수 있고; 그리고 R11은 카르복시, -P(O)(OH)(OEt) 또는 화학식 (IB)의 그룹이고 (청구항 1에 기재한 바와 같이);화학식 (IB)의 그룹으로 이때 $R^{10}$은 수소, 하이드록시메틸 또는 페닐이고, p는 1 또는 2이고;이때 R10의 값들은 같거나 다를 수 있고 그리고 $R^{11}$은 카르복시 또는 설포(sulpho)이다.

[0206] 화학식 (IB)의 그룹으로 이때:

[0207] $R^{12}$는 수소 또는 메틸이고;

[0208] $R^{13}$은 수소, 메틸, 에틸, 부틸 또는 페닐 또는 $R^{23}$이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; $R^{20}$은 하이드록시, 메틸티오(methylthio), 메톡시, 아미노, 이미다졸릴 또는 머캅토이고; 이때 $R^{20}$은 하나 또는 그 이상의 하이드록시에 의해 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고; $R^{23}$은 카르복시이고; Y는 -NH- 또는 -NHC (O)-이고; R14는 수소, 메틸 또는 페닐로부터 선택되고; 이때 상기 메틸 또는 페닐은 하나 하이드록시로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; R15는 카르복시, 설포, 포스포노, $-P(O)(OR^e)(OR^f)$, $-P(O)(OH)(OR^e)$, $-P(O)(OH)(R^e)$ 또는 $-P(O)(OR^e)(R^f)$이고 이때 $R^e$ 및 $R^f$는 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택되고 또는 $R^{15}$는 화학식 (IC)의 그룹이다(청구항 1에 기재된 바와 같음);

[0209] p는 1-3이고 이때 R13의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0210] q는 0-1이고; 그리고

[0211] r은 0-3이고 이때 R14의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0212] 화학식 (IC)의 그룹으로 이때

[0213] $R^{24}$는 수소이고;

[0214] $R^{25}$는 수소이고;

[0215] $R^{26}$는 카르복시이고; 그리고

[0216] z는 1이고;

[0217] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 프로드러그.

[0218] 그러므로 본 발명의 더 나아간 측면에서, 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공되고, 이때:

[0219] $R^1$ 및 $R^2$는 에틸 또는 부틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0220] $R^3$ 및 $R^6$는 수소이고;

[0221] $R^4$는 할로, $C_{1-4}$알콕시 또는 $C_{1-4}$알킬S(O)a로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고; 이때 그 $R^4$는 하나 또는 그 이상의 $R^{16}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 $R^{16}$은 하이드록시 및 N,N-($C_{1-4}$알킬)$_2$아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0222] $R^5$는 화학식 (IA)의 그룹이고;

[0223] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 이때 고리 A는 $R^{17}$로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때

[0224] $R^{17}$은 할로, 하이드록시 또는 C1-4알킬로부터 선택되고; 이때 R17은 하나 또는 그 이상의 $R^{21}$에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때'

[0225] $R^{21}$은 할로로부터 선택되고;

[0226] $R^7$은 수소, $C_{1-4}$알킬 또는 카보사이클릴(carbocyclyl)이고;

[0227] $R^{11}$은 카르복시, -P(O)(OH)($OR^c$) 또는 화학식 (IB)의 그룹이고(앞서 기재한 바와 같음);

[0228] $R^{13}$은 수소, $C_{1-4}$알킬 또는 카보사이클릴이고; 이때 $R^{13}$은 $R^{20}$으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때

[0229] $R^{20}$은 하이드록시이고;

[0230] $R^{15}$는 카르복시 또는 설포이고;

[0231] p는 1 또는 2이고; 이때 $R^{13}$의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0232] m은 0이고; 그리고

[0233] n은 1이고;

[0234] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 프로드러그이다.

[0235] 그러므로 본 발명의 추가적인 측면에서, 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공되고 이때:

[0236] $R^1$ 및 $R^2$은 모두 부틸이고 또는 $R^1$ 및 $R^2$ 중 하나는 에틸이고 다른 하나는 부틸이고;

[0237] $R^4$는 메틸티오(methylthio)이고;

[0238] $R^5$는 화학식 (IA)의 그룹이고(앞서 기재한 바와 같음);

[0239] $R^3$ 및 $R^6$는 수소이고;

[0240] 고리 A는 페닐이고;

[0241] $R^7$은 수소이고;

[0242] $R^{11}$은 화학식 (IB)의 그룹이고(앞서 기재한 바와 같음);

[0243] $R^{13}$은 수소 또는 하이드록시메틸이고;

[0244] $R^{15}$는 카르복시 또는 설포이고;

[0245] p는 1 또는 2이고; 이때 $R^{13}$의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0246] m은 0이고;

[0247] n은 1이고;

[0248] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 프로드러그이다.

[0249] 그러므로 본 발명의 추가적인 더 나아간 측면에서, 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공되고 이때,

[0250] R1 및 R2는 에틸 또는 부틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0251] R3 및 R6는 수소이고;

[0252] R4는 할로, C1-4알콕시 또는 C1-4알킬S(O)a로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고; 이때 그 R4는 하나 또는 그 이상의 R16에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R16은 하이드록시 및 N,N-(C1-4알킬)2아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0253] R5 화학식 (IA)의 그룹이고;

[0254] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 이때 고리 A는 R17로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

[0255] R7는 수소, C1-4알킬 또는 카보사이클릴(carbocyclyl)이고;

[0256] R8은 수소 또는 메틸이고;

[0257] R9는 수소 또는 메틸이고;

[0258] R11은 카르복시, -P(O)(OH)(ORc) 또는 화학식 (IB)의 그룹이고(앞서 기재한 바와 같음);

[0259] X는 -NH- 또는 -NHC(O)-이고;

[0260] R12는 수소 또는 메틸이고;

[0261] R13은 수소, C1-4알킬 또는 카보사이클릴이고; 이때 R13은 R20으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

[0262] R14는 수소이고;

[0263] R15는 카르복시 또는 설포이고;

[0264] R17은 할로, 하이드록시, C1-4알킬 또는 C1-4알콕시로부터 선택되고; 이때 R17은 하나 또는 그 이상의 R21에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고;

[0265] R20은 하이드록시, 카르복시, 카보사이클릴 또는 아미노이고; 이때 R20은 하나 또는 그 이상의 R22에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고;

[0266] R21은 할로로부터 선택되고;

[0267] R22은 하이드록시이고;

[0268] p는 1-3이고; 이때 R13의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0269] q은 0-1이고;

[0270] r은 0-3이고; 이때 R14의 값들은 같거나 다를 수 있고; 그리고 이때 만약 q가 1이면, r은 0이 아니고;

[0271] m은 0-2이고; 그리고

[0272] n은 1-3이고;

[0273] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 프로드러그이다.

[0274] 그러므로 본 발명의 또다른 추가적인 더 나아간 측면에서, 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물이 제공되고 이때,

[0275] R1 및 R2은 C1-4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0276] Rx 및 Ry는 모두 수소이고;

[0277] Rz는 할로, 아미노, C1-6알킬, C1-6알킬카보닐아미노(alkoxycarbonylamino) 또는 N'-(C1-6알킬)우레이도로부터 선택되고;

[0278] v는 0 또는 1이고;

[0279] R3 및 R6은 수소이다;

[0280] one of R4 및 R5 중 하나는화학식 (IA)의 그룹이고(앞서 기재한 바와 같음)그리고 다른 하나는 수소, 할로, C1-4알콕시 또는 C1-4알킬S(O)a로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고; 이때 그 R4 또는 R5는 하나 또는 그 이상의 R16에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R16은 하이드록시, 카르복시 및 N,N-(C1-4알킬)2아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0281] X는 -O-이고;

[0282] R7은 수소, 메틸 또는 페닐이고;

[0283] R8 은 수소 또는 메틸이고;

[0284] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 이때 고리 A는 R17로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 R17은 할로, 하이드록시, C1-4알킬 또는 C1-4알콕시로부터 선택되고; 이때 R17은 하나 또는 그 이상의 R21에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R21은 할로로부터 선택되고;

[0285] R9는 수소 또는 메틸이고;

[0286] R10는 수소이고;

[0287] R11은 카르복시, -P(O)(OH)(ORc)이고 이때 Rc는 C1-4알킬 또는 화학식 (IB)의 그룹으로부터 선택되고(앞서 기재한 바와 같음);

[0288] R12는 수소 또는 메틸이고;

[0289] Y는 -NH- 또는 -NHC(O)-이고;

[0290] R13은 수소, C1-4알킬, 카보사이클릴 또는 R23이고; 이때 R13은 R20으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; 이때 R20은 하이드록시, C1-4알킬S(O)a로 a는 0인 것, C1-4알콕시, 아미노, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 머캅토이고; 이때 R20은 하나 또는 그 이상의 R22에 의하여 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고; R22는 하이드록시로부터 선택되고; 그리고 R23은 카르복시이고;

[0291] R14는 수소, C1-4알킬 또는 카보사이클릴로부터 선택되고; 이때 상기 C1-4알킬 또는 카보사이클릴은 R20으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기드렝 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; 그리고 R20은 하이드록시이고;

[0292] R15는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(O)(ORe)(ORf), -P(O)(OH)(ORe), -P(O)(OH)(Re) 또는 -P(O)(ORe)(Rf)이고 이때 Re 및 Rf는 C1-4알킬로부터 독립적으로 선택되고 또는 R15는 화학식 (IC)의 그룹이고(앞서 기재한 바와 같음);

[0293] R24는 수소이고;

[0294] R25는 수소이고;

[0295] R26은 카르복시이고;

[0296] p는 1-3이고; 이때 R13의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0297] q는 0-1이고;

[0298] r은 0-3이고; 이때 R14의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0299] m은 0-2이고; 이때 R10의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0300] n은 1-2이고; 이때 R7의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0301] z는 0-1이고; 이때 R25의 값들은 같거나 다를 수 있고;

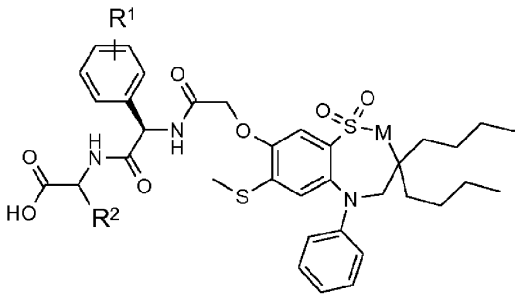
[0302] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 프로드러그이다.

[0303] 본 발명의 또다른 측면에서, 본 발명의 바람직한 화합물들은 예들 중 임의의 하나 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 프로드러그이다.

[0304] 본 발명의 한 측면은 하기를 포함하는 조합이다:

[0305] (i) 화학식 II의 화합물

[0306] <화학식 II>

[0307] 

[0308] 이때

[0309] M은 -CH2 또는 NH이고;

[0310] R1은 H 또는 OH이고; 그리고

[0311] R2는 H, -CH3, -CH2CH3, -CH2CH2CH3, -CH2CH2CH2CH3, -CH(CH3)2, -CH2CH(CH3)2, -CH(CH3)CH2CH3, -CH2OH, CH2OCH3, -CH(OH)CH3, -CH2SCH3, 또는 -CH2CH2-S-CH3이고; 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염;및

[0312] (ii) IBAT 억제제; 이들의 장내분비 펩타이드 또는 인핸서; 디펩티딜 펩티다제-IV 억제제; 비구아니딘;인크레틴 미메틱; 티아졸리디논(thiazolidinone); PPAR 아고니스트(agonist); a HMG Co-A 환원효소 억제제(HMG Co-A 환원효소 억제제); 담즙산 억제제; 및 TGR5 수용체 모듈레이터; 또는 상기 활성 성분들 중 임의의 하나의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 활성 성분;

[0313] 이때 화학식 (II)의 화합물 및 적어도 하나의 다른 활성 성분은 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여된다.

[0314] 본 발명의 하나의 측면은 하기를 포함하는 조합이다:

[0315] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1. 2. 5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-(carboxymethyl)carbamoyl] benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1. 2. 5-benzothiadiazepine);

[0316] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-carboxyethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmethoxy)-2, 3,4, 5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine);

[0317] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxypropyl) carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0318] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0319] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxypropyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0320] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오-에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxy-2-methylthio-ethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0321] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0322] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0323] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxybutyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0324] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxyethyl) carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0325] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1, 5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3, 3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-carboxypropyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4, 5-tetrahydro-1, 5-benzothiazepine);

[0326] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0327] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine);

[0328] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl) carbamoyl] methyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine

[0329] (1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl) carbamoyl] methyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine);

[0330] 으로부터 선택되는 화합물 또는 임의의 이러한 화합물의 약학적으로 허용가능한 염;및

[0331] (ii) IBAT 억제제; 이들의 장내분비 펩타이드 또는 인핸서; 디펩티딜 펩티다제-IV 억제제; 비구아니딘; 인크레틴 미메틱; 티아졸리디논(thiazolidinone); PPAR 아고니스틀; HMG Co-A 환원효소 억제제; 담즙산 억제제; 및 TGR5 수용체 모듈레이터; 로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 활성 성분, 또는 상기 활성 성분들 중 임의의 하나의 약학적으로 허용가능한 염;

[0332] 이때 화학식 (I)의 화합물 및 상기 적어도 하나의 다른 활성 성분은 동시에, 연속적으로 또는 별도로 투여된다.

[0333] 화학식 (I)의 화합물들은 카이랄 중심들(chiral centres) 및/또는 기하이성질체(geometric isomeric) 중심들(E- 및 Z-이성질체들)을 가질 수 있고, 그리고 본 발명은 IBAT 억제 활성을 갖는, 모든 이러한 광학적(optical), 부분입체이성질체들(diastereoisomers) 및 기하이성질체들을 포함하는 것으로 이해된다.

[0334] 본 발명은, IBAT 억제 활성을 갖는 화학식 (1)의 화합물들의 임의의 그리고 모든 토토머 형태들에 대한 것이다.

[0335] 본 발명은 또한 화학식 I 및 II의 상기 화합물들 및 특별히 언급된 것들 및 가능한 토토머 형태들의 광학적 및/또는 기하학적, 순물질 또는, 모든 비율의, 혼합물로서와 같은, 본 발명의 화합물들의 모든 가능한 이성질체들에 대한 것이다.

[0336] 어떠한 예들에서, 여기 기재된 화합물들은 하나 또는 그 이상의 카이랄 중심들을 갖는다. 보통 말하는, 모든 입체이성질체들(stereoisomer)은 여기에 예상된다. 다양한 예들에서, 여기에 기재된 화합물들은 광학적으로 활성 또는 라세미(racemic) 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물들은 여기에 기재된 치료적으로 유용한 물성을 갖는 라세미, 광학활성, 위치이성질체(regioisomeric) 및 입체이성질체(stereoisomeric) 형태, 또는 이들의 조합을 포함하는 것으로 이해된다. 광학적으로 활성인 형태의 제조는 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분리(resolution)에 의한, 광학적으로 활성인 시작 물질들로부터의 합성에 의한, 카이랄 합성에 의한, 또는 카이랄 고정상(chiral stationary phase)을 이용한 크로마토그래피 분리(separation)에 의한 것을 포함하는, 제한되지 않는 실시예들의 방법에 의하는 것을 포함하는 임의의 적절한 방식으로 달성된다. 일부 예들에서, 하나 또는 그 이상의 이성질체의 혼합물들은 여기에 기재된 치료적 화합물로서 사용된다. 어떠한 예들에서, 여기에 기재된 화합물들은 하나 또는 그 이상의 카이랄 중심들을 포함한다. 이들 화합물들은 에나티오선택적(enantioselective) 합성 및/또는 거울상체들(enantiomer) 및/또는 부분입체이성질체들(diastereomer)의 혼합물의 분리를 포함하는 임의의 수단들에 의하여 제조된다. 화합물들 및 이들의 이성질체들의 분리는 화학적 공정, 효소적 공정, 분별결정(fractional crystallization), 증류, 크로마토그래피 기타 같은 종류의 것을 포함하는, 제한되지 않는 예의 방법에 의한, 임의의 수단에 의하여 달성된다.

[0337] 본 발명의 IBAT 억제제 화합물과 결합하여 사용하기 위한 화합물들

[0338] 담즙산 바인더들(담즙산 금속이온봉쇄제들(sequestrant), 수지들)

[0339] 하기 담즙산 바인더들은 본 발명에 따라 사용될 수 있다

[0340] 혈중 콜레스테롤 레벨을 감소시키는데 효과적이라고 알려진, 친수성 폴리아크릴(polyacrylic) 4차 암모늄 음이온 교환 수지인 콜레스티라민(cholestyramine).콜레스티라민, 및 콜레스티라민을 포함하는 다양한 조성물들은 예컨대, 영국 특허 번호 929,391 및 1,286,949; 및 미국 특허번호 3,383,281; 3,308,020; 3,769, 399; 3,846,541; 3,974,272; 4,172,120; 4,252,790; 4,340,585; 4,814,354; 4,874, 744; 4,895,723; 5,695,749; 및 6,066,336에 기재되어 있다. 콜레스티라민은 Novopharm, USA Inc (Questrans Light), Upsher-Smith (PREVALITE (D) 및 Apothecon으로부터 상업적으로 이용가능한다.여기에 사용된 대로, "콜레스티라민"은 콜레스티라민, 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염들을 포함하는 임의의 이러한 조성물을 포함한다. 퀘스트란스(Questrans)™

[0341] 퀘스트란 라이트 퀘스트란스 라이트(Questran Light Questrans Light)(콜레스티라민)은 과콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)의 치료용으로 FDA 승인된 비흡수성 음이온 결합 수지이다.

[0342] 소수성 지방족(aliphatic) 모이어티(moiety)를 포함하며, 아민 폴리머의 첫 번째 아민에 결합한, 첫 번째 치환기, 및 USP 5,693,675 및 5,607,669에 기재된 대로 지방족 4차 아민-포함 모이어티를 포함하는, 아민 폴리머의 두 번째 아민에 결합한, 두 번째 치환기를 갖는 아민 폴리머.

[0343] 하기의 반응 산물을 포함하는 알킬화되고 가교결합된(cross linked) 폴리머의 염: (a) 하기로 구성되는 군으로부터 선택되는 반복 단위(repeat unit)를 갖는, 하나 또는 그 이상의 가교결합된 폴리머들, 또는 이들의 염들 및 코폴릴머들 (NR-CH2CH2)n (2) 및 (NR-CH2CH2-NR-CH2CH2-NR-CH2CHOH-CH2)n (3) n은 양의 정수 및 각각의 R은, 독립적으로, H 또는 C1-C8 알킬 그룹이고; (b) 적어도 하나의 지방족 알킬화제, 상기 반응산물은 하기로 특징된다: (i) 상기 알킬화제와 반응하지 않은, 상기 반복 단위들 내 질소 원자들 중 적어도 일부; (ii) 4차 암모늄 단위들을 형성하는, 상기 알킬화제와 반응하는 상기 반복 단위들 내 질소 원자들의 10 몰(mol) 퍼센트 미만(less than);및 (iii) 콜레세벨람(Colesevelam) 및 콜레세벨람 하이드로클로라이드(colesevelam hydrochloride)와 같은, 고정된 양전하(fixed positive charge) 및 하나 또는 그 이상의 반대이온들(counter ion).

[0344] 병용 요법(combination therapy)과 같은 것을 위한 적절한 담즙산 바인더들은 콜레스티라민(cholestyramine) 및 콜레스티폴(cholestipol)과 같은 수지들이다.한 이점은 담즙산 바인더의 용량이 오로지 담즙산 바인더만 포함하는 단일 치료 내 콜레스테롤 혈증 치료용 치료적 용량보다 낮게 유지될 수 있다는 것이다. 담즙산 바인더의 낮은 용량에 의하여, 치료적 용량에 대한 환자의 좋지 못한 저항력(poor tolerance)에 의하여 일어나는 임의의 가능한 부작용들을 또한 피할 수 있다.

[0345] 또다른 유용한 담즙산 바인더는 3,000을 초과하는(in excess) 분자량을 갖고, 이용가능한 글리코콜린산(glycocholic acid)의, 상기 산의 동일한 중량의 수용성 용액에 노출되는 때 5분 이내에, 적어도 30%의 결합 물성을 갖고, 소화 효소들에 불활성인 폴리머 골격(skeleton)을 갖고, 100% 상대 습도에서 공기와 평형 후 65%보다 큰 물 함량을 갖는, 비수용성(water insoluble) 비독성 폴릴머 아민, 달걀, USP 3,383,281에 기재된 콜레스티폴이다.

[0346] 본 발명의 더 나아간 측면에서 적절한 담즙산 바인더는 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스티폴(cholestipol) 또는 콜레세벨람(colesevelam) 중 하나이다.

[0347] 본 발명의 바람직한 측면은 콜레세벨람의 담즙산 바인더로의 이용이다.

[0348] 본 발명의 IBAT 억제제 화합물과 결합한 이용을 위한 다른 활성 화합물들

[0349] 본 발명의 추가로 더 나아간 측면에 따르면, 병용 요법이 제공되고, 이는 유효한 양의 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그, 및 담즙산 바인더의 투여를 포함하고, 이때 상기 제제는 하기로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 하기 약물과 동시, 연속 적 또는 별도의 투여로 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다:

[0350] 스타틴들

[0351] 본 발명의 다른 측면에서, IBAT 억제제 화합물, 예컨대 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그와 공동을 투여될 수 있다. 적절한 HMG Co-A 환원효소 억제제들, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그들운 당업계에 잘 알려진 스타틴들(statin)이다.

[0352] 특정 스타틴들은 플루바스타틴(fluvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 심바스타틴(simvastatin), 아토르바스사타틴(atorvastatin), 세리바스사틴(cerivastatin), 베르바스타틴(bervastatin), 달바스타틴(dalvastatin), 메바스타틴(mevastatin) 및 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R, 5S)-3,5-디하이드록시헵트-6-에노익 액시드((E)-7- [4- (4- fluorophenyl)-6-isopropyl-2- [methyl (methylsulphonyl) amino] pyrimidin-5-yl] (3R, 5S)-3,5- dihydroxyhept-6-enoic acid (로수바스타틴(rosuvastatin)), 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그이다. 특정 스타틴은 아토르바스타틴, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그이다. 더욱 특정한 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘 염이다. 더 나아간 특정 스타틴은 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일](3R, 5S)-3,5-디하이드록시헵트-6-에노익 액시드((E)-7- [4- (4- fluorophenyl)-6-isopropyl-2- [methyl (methylsulphonyl) amino] pyrimidin-5-yl] (3R, 5S)-3,5- dihydroxyhept-6-enoic acid)(로수바스타틴)), 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그이다. 다른 특정 스타틴들은 로수바스타틴 칼슘 염 및 피타바스타틴(pitavastatin), (HMG CoA 환원효소 억제제)이다.

[0353] 본 발명의 추가적인 측면에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 HMG Co-A 환원효소 억제제, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그, 및/또는 담즙산 바인더와 공동으로 투여될 수 있고, 이로써 회장 담즙산 수송 시스템의 억제에 의하여 야기되는 결장의 담즙산들의 과다의 가능한 위험을 피한다. 내장 내용물 내 담즙산들의 과다는 설사를 야기할 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그를 포함하는 치료 동안 환자에게서 설사와 같은 가능한 부작용의 치료를 제공할 수 있다.

[0354] HMG CoA-환원효소 억제제, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는, 그 작용에 의하여 담즙산 합성을 위하여 이용가능한 내생(endogenous) 콜레스테롤을 감소시키고, 화학식 (I)의 화합물, or 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그와 결합하여 지방 저하(lipid lowering)에 추가적인 효과를 갖는다.

[0355] CETP (콜레스테롤 에스터 수송 단백질(cholesteryl ester transfer protein)) 억제제, 예컨대 여기에 참조로 포함된 WO 00/38725 7페이지 22줄 - 10페이지, 17줄에 기재되고 참조된 것들.

[0356] 콜레스테롤 흡수 안타고니스트(antagonist) 예컨대 여기에 참조로 포함된, SCH 58235 및 US 5,767,115에 기재된 것들과 같은 아제티디논들(azetidinones);

[0357] MTP (마이크로솜 수송 단백질(microsomal transfer protein)) 억제제 예컨대 여기에 참조로 포함된, Science, 282,751-54,1998에 기재된 것들;

[0358] 피브르산(fibric acid) 유도체; 예컨대 클로피브레이트(clofibrate), 겜피브로질(gemfibrozil), 페노피브레이트(fenofibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate) 및 베자피브레이트(bezafibrate);

[0359] 니코틴산(nicotinic acid) 유도체, 예컨대, 니코틴산(니아신(niacin)), 아시피목스(acipimox) 및 니세리트롤(niceritrol);

[0360] 피토스테롤(phytosterol) 화합물로 예컨대 스타놀들(stanols);

[0361] 프루부콜(Probucol);

[0362] 항비만 화합물로 예컨대 올리스타트(orlistat)(EP 129,748) 및 시부트라민(sibutramine)(GB 2,184,122 및 US 4,929,629);

[0363] 항고혈압 화합물(antihypertensive compound)로 예컨대 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme)(ACE) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 안타고니스트, 아드레날린 효능 차단제(adrenergic blocker), 알파 아드레날린 효능 차단제, 베타 아드레날린 효능 차단제, 혼합된 알파/베타 아드레날린 효능 차단제, 아드레날린 흥분제(adrenergic stimulant), 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker), 이뇨제(diuretic) 또는 혈관확장제(vasodilator);

[0364] 인슐린;

[0365] 글리벤클라미드(glibenclamide) 및/또는 톨부타미드(tolbutamide)를 포함하는 설포닐우레아들(Sulphonylureas);

[0366] 비구아니드들(Biguanides)

[0367] 다른 활성 화합물은 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨을 낮출 수 있는 비구아니드일 수 있다. 비구아니드들의 예들은 부포르민(buformin), 메트포르민(metformin), 펜포르민(phenformin), 프로구아닐(proguanil) 또는 그 밖에 유사한 것들을 포함하나 이에 제한된는 것은 아니다.

[0368] 아카보스(Acarbose);

[0369] 또는, 이러한 치료적 처치를 필요로 하는 사람과 같은, 온혈 동물에 약학적으로 허용가능한 희석재 또는 담체와 함께 선택적으로 함께, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그.

[0370] ACE 억제제들

[0371] 화학식 (I)의 화합물과 결합하여 사용될 수 있는, 활성 메타볼라이트들(metabolites)을 포함하는, 특정 ACE 억제제들 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 하기 화합물들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다:알라세프릴(alacepril), 알라트리프릴(alatriopril), 알티프릴 칼슘(altiopril calcium), 안코벤닌(ancovenin), 베나제프릴(benazepril), 베나제프릴 하이드로클로라이드(benazepril hydrochloride), 베나제프릴라트(benazeprilat), 벤조일캅토프릴(benzoylcaptopril), 캅토프릴(captopril), 캅토프릴-시스테인(captopril-cysteine), 캅토프릴-글루타티온(captopril- glutathione), 세라나프릴(ceranapril), 세라노프릴(ceranopril), 세로나프릴(ceronapril), 실라자프릴(cilazapril), 실라자프릴라트(cilazaprilat), 델라프릴(delapril), 델라프릴-디액시드(delapril-diacid), 에날라프릴(enalapril), 에나랄프릴라트(enalaprilat), 에나프릴(enapril), 에피캅토프릴(epicaptopril), 포록시미틴(foroxymithine), 포스페노프릴(fosfenopril), 포세노프릴(fosenopril), 포세노프릴 나트륨(fosenopril sodium), 포시노프릴(fosinopril), 포시노프릴 나트륨(fosinopril sodium), 포시노프릴라트(fosinoprilat), 포시노프릴릭 액시드(fosinoprilic acid), 글리코프릴(glycopril), 헤모핀-4(hemorphin-4), 이드라프릴(idrapril), 이미다프릴(imidapril), 인돌라프릴(indolapril), 인돌라프릴라트(indolaprilat), 리벤자프릴(libenzapril), 리시노프릴(lisinopril), 리슈민 A(lyciumin A), 리슈민 B(lyciumin B), 믹산프릴(mixanpril), 모액시프릴(moexipril),

모엑시프릴라트(moexiprilat), 모벨티프릴(moveltipril), 뮤라신 A(muracein A), 뮤라신 B(muracein B), 뮤라신 C(muracein C), 펜토프릴(pentopril), 페린도프릴(perindopril), 페린도프릴라트(perindoprilat), 피발로프릴(pivalopril), 피보프릴(pivopril), 퀴나프릴(quinapril), 퀴나프릴 하이드로클로라이드(quinapril hydrochloride), 퀴나프릴라트(quinaprilat), 라미프릴(ramipril), 라미프릴라트(ramiprilat), 스피라프릴(spirapril), 스피라프릴 하이드로클로라이드(spirapril hydrochloride), 스피라프릴라트(spiraprilat), 스피로프릴(spiropril), 스피로프릴 하이드로클로라이드(spiropril hydrochloride), 테모카프릴(temocapril), 테모카프릴 하이드로클로라이드(temocapril hydrochloride), 테프로타이드(teprotide), 트란돌라프릴(trandolapril), 트란돌라프릴라트(trandolaprilat), 우티바프릴(utibapril), 자비기프릴(zabicipril), 자비시프릴라트(zabiciprilat), 조페노프릴(zofenopril) 및 조페노프릴라트(zofenoprilat. 본 발명에 사용되기 위한 바람직한 ACE 억제제들은 라미프릴(ramipril), 라미프릴라트(ramiprilat), 리시노프릴(lisinopril), 에날라프릴(enalapril) 및 에날라프릴라트(enalaprilat)이다. 본 발명에 사용되기 위한 더욱 바람직한 ACE 억제제들은 라미프릴(ramipril), 라미프릴라트(ramiprilat)이다.

[0372] 안지오텐신 II 안타고니스트들

[0373] 화학식 (I)의 화합물과 결합하여 사용되기 위한 바람직한 안지오텐신(angiotensin) II 안타고니스트들, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 하기 화합물들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 칸데사르탄(candesartan), 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil), 로사르탄(losartan), 발사르탄(valsartan), 일베사르탄(irbesartan), 타소사르탄(tasosartan), 텔미사르탄(telmisartan) 및 엡로사르탄(eprosartan). 특히 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 안지오텐신 II 안타고니스트들 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체들은 칸데사르탄(candesartan) 및 칸데사르탄 실렉세틸(candesartan cilexetil)이다.

[0374] PPAR 알파 및/또는 감마 및/또는 델타 안타고니스트들

[0375] 본 발명의 다른 측면에서, IBAT 억제제 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는, PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트(agonist), 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그와 공동으루 투여될 수 있다. 적절한 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트들, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그들은 당업계에 잘 알려져 있다. 이들은 여기에 참조로서 모두 포함되는 WO 01/12187, WO 01/12612, WO 99/62870, WO 99/62872, WO 99/62871, WO 98/57941, WO 01/40170, J Med Chem, 1996,39,665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10 (5), 623-634 (in particular the compounds described in the patent applications listed on page 634) 및 J Med Chem, 2000,43,527에 기재된 화합물들을 포함한다.

[0376] 특히 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트는 WY-14643, 클로피브레이트(clofibrate), 페노피브레이트(fenofibrate), 베자피브레이트(bezafibrate), GW 9578, 트로글리타존(troglitazone), 피오글리타존(pioglitazone), 로지글리타존(rosiglitazone), 에글리타존(eglitazone), 프로글리타존(proglitazone), BRL-49634, KRP-297, JTT-501, SB 213068, GW 1929, GW 7845, GW 0207, L-796449, L-165041 및 GW 2433을 언급한다.

[0377] 특히 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트는 (S)-2-에톡시-3-[4-(2-{4-메탄설포닐옥시페닐}에톡시)페닐]프로파노익 액시드((S)-2-ethoxy-3- [4- (2- {4- methanesulphonyloxyphenyl} ethoxy) phenyl] propanoic acid) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 언급한다.

[0378] 다른 유용한 활성 물질들은 당뇨병 치료제들(antidiabetics), 저혈당 활성 성분들(hypoglycaemic active

ingredients), 콜레스테롤 흡수 억제제들(cholesterol absorption inhibitors), PPAR 델타 아고니스트들, 피브레이트들(fibrates), MTP 억제제들, 담즙산 흡수 ㅇ억제제들, 폴리머 담즙산 흡착제들(polymeric bile acid adsorbents), LDL 수용체 인듀서들(inducers), ACAT 억제제들, 항산화제들, 리포프로틴 리파제(lipoprotein lipase) 억제제들, ATP-시트레이트 리아제(lyase) 억제제들, 스쿠알렌 합성효소 억제제들(squalene synthetase inhibitors), 리포프로틴 안타고니스트들(lipoprotein(a) antagonists), HM74A 수용체 아고니스트들(agonists), 리파제(lipase) 억제제들, 인슐린들, 설포닐우레아(sulfonylureas), 비구아나이드들(biguanides), 메글리티나이드들(meglitinides), 티아졸리딘디온들(thiazolidinediones), 알파-글루코시다제(alpha-glucosidase) 억제제들, 베타 세포들의 ATP-의존성 포타슘 채널에 작용하는 활성 성분들, 글리코겐 포스포릴라제(phosphorylase) 억제제들, 글루카곤 수용체 안타고니스트들, 글루코키나제(glucokinase) 액티베이터들 , 글루코스 신합성(gluconeogenesis) 억제제들, 프럭토스-1,6-비포스파타제(fructose-1,6-bisphosphatase) 억제제들, 글루코스 수송체(glucose transporter) 4의 모듈레이터들(modulator), 글루타민-프럭토스-6-포스페이트 아미도트랜스페라제(glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase)의 억제제들, 디펩티딜펩티다제(dipeptidylpeptidase) IV의 억제제들, 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 1(11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1)의 억제제들, 단백질 티로신 포스파타제 1B(protein tyrosine phosphatase 1B)의 억제제들, 나트륨-의존성 글루코스 수송체(transporter) 1 또는 2의 모듈레이터들, GPR40의 모듈레이터들, 호르몬-민감성 리파제의 억제제들, 아세틸-CoA 카르복실라제(carboxylase)의 억제제들, 포스포에놀피루베이트 카르복시키나제(phosphoenolpyruvate carboxykinase)의 억제제들, 글리코겐 신타제(synthase) 키나제(kinase)-3 베타의 억제제들, 단백질 키나제 C 베타의 억제제들, 엔도텔린-A 수용체(endothelin-A receptor) 안타고니스트들, I 카파B 키나제의 억제제들, 글루코코르티코이드(glucocorticoid) 수용체의 모듈레이터들, CART 아고니스트들, NPY 아고니스트들, MC4 아고니스트들, 오렉신(orexin) 아고니스트들, H3 아고니스트들, TNF 아고니스트들, CRF 아고니스트들, CRF BP 안타고니스트들, 우로코르틴(urocortin) 아고니스트들, 베타 3 아고니스트들, CB1 수용체 안타고니스트들, MSH (멜라노사이트-자극 호르몬(melanocyte-stimulating hormone)) 아고니스트들, CCK 아고니스트들, 세로토닌 재흡수 억제제들, 혼합된 세로토닌촉진성(serotoninergic) 및 노르아드레날린성(noradrenergic) 화합물들, 5HT 아고니스트들, 봄베신(bombesin) 아고니스트들, 갈라닌(galanin) 안타고니스트들, 성장 호르몬들, 성장 호르몬-방출(releasing) 화합물들, TRH 아고니스트들, 비커플링 단백질(uncoupling protein) 2 또는 3 모듈레이터들, 렙틴(leptin) 아고니스트들, DA 아고니스트들(브로모크립틴(bromocriptine), 도프렉신(Doprexin)), 리파제/아밀라제(lipase/amylase) 억제제들, PPAR 모듈레이터들, RXR 모듈레이터들 또는 TR-베타 아고니스트들 또는 암페타민들(amphetamines)일 수 있다.

[0379] PPAR 델타 아고니스트들의 예들은 GW-501516 (501516, GSK-516, GW-516, GW-1516; 페록시좀 프로라이퍼레이터-활성화된 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor)(PPAR)-델타 아고니스트, 및 GW-501516, including GI-262570, GW-0072, GW-7845 및 GW-7647로부터 개발된 몇몇의 다른 화합물들이다.

[0380] 한 예에 따르면 IBAT 억제제는 하나 또는 그 이상의 아트렐루톤(Atreleuton), 엡로티롬(Eprotirome), 로스마피모드(Losmapimod), 에제티미베( Ezetimibe)(SCH58235), 베자피브레이트(Bezafibrate), 페노피브레이트(Fenofibrate), 바레스플라디브(Varespladib), 다라플라디브(Darapladib), 로미타피드(Lomitapide), 임플리타피드(Implitapide), 로지글리타존(Rosiglitazone), 달체트라피브(Dalcetrapib), 아나세트라피브(Anacetrapib), 로르카세린(Lorcaserin), 다파글리플로진(Dapagliflozin), 카나글리플로진(Canagliflozin), 세르글리플로진(Sergliflozin), ASP-1941, 올리스타트(Orlistat), 엑세나티드(Exenatide), 리라글루티드(Liraglutide), 타스포글루티드(Taspoglutide), 툴라글루티드(Tulaglutide), 프람린티드(Pramlintide), 릭시세나티드(Lixisenatide), 알비글루티드(Albiglutide), 피오글리타존(Pioglitazone), 소델글리타자르(Sodelglitazar), 네토글리타존(Netoglitazone), 인데글리타자르(Indeglitazar), 나베글리타자르(Naveglitazar), 로베글리타존(Lobeglitazone), 알레글리타자르(Aleglitazar), 브로모크립틴(Bromocriptine), 테소펜신(Tesofensine), 알로글립틴(Alogliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 시타글립틴(Sitagliptin), 데나글립틴(Denagliptin), 게미글립틴(Gemigliptin), 리나글립틴(Linagliptin), 두토글립틴(Dutogliptin), 테넬리글립틴(Teneligliptin), LC-150444, 라로피프란트 확장된 방출 니아신(Laropiprant extended release niacin), 심바스타틴 에제티미베(Simvastatin ezetimibe), 로수바스사틴 페노피브레이트(Rosuvastatin fenofibrate), 로수바스타틴 에제티미베(Rosuvastatin ezetimibe) 및 아토르바스타틴 에제티미베(Atorvastatin ezetimibe)와 결합할 수 있다.

[0381] 트레답티브(Tredaptive), 비토리신(Vytorin) 및 세르트리아드(Certriad)와의 결합들도 사용될 수 있다.

[0382] 한 예에 따르면 본 발명의 IBAT 억제제들은 디펩티딜 펩티다제(dipeptidyl peptidase)-IV-억제제들, 스타틴들, PPAR γ 아고니스트들, 임의의 결합(combination)인 스타틴들 및 담즙산 바인더들로부터 선택되는 적어도 하나의 다른 활성 물질과 결합된다.

[0383] 한 예에 따르면 본 발명의 IBAT 억제제들은 시타글립틴(Sitagliptin) 및 피오글리타존(Pioglitazon)과 같은 적어도 하나의 DPPIV, 적어도 하나의 PPAR γ 아고니스트과 결합한다.

[0384] 다른 하나의 예에 따르면 본 발명의 IBAT 억제제들은 예컨대 시타글립틴 및 심바스타틴인 적어도 하나의 스타틴 및 적어도 하나의 DPPIV와 결합한다.

[0385] 특정 예들에서, 화합물들의 용도는 위장관의 담즙산 염들의 리사이클링(recycling)을 감속시키거나 억제한다. 일부 예들에서, 그 담즙 수송 억제제들은 비시스템적인(non-systemic) 화합물들이다. 다른 예들에서, 상기 담즙산 수송체 억제제들은 시스템적인(systemic) 화합물들이다. 어떠한 예들에서, 여기에 기재된 담즙 수송 억제제는 장내분비(enteroendocrine) 펩타이드들의 L-세포 분비(secretion 를 증강시킨다. 특정 예들에서, 장내분비 펩타이드들의 증가된 L-세포 분비는 포만 및/또는 음식 섭취(칼로리 섭취)의 감소 및 그 이후의 체중 감량의 유도와 관련된다. 일부 예들에서, 장내분비 펩타이드들의 증가된 L-세포 분비는 과혈당인 사람 내 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨의 감소와 관련된다. 일부 예들에서, 장내분비 펩타이드들의 증가된 L-세포 분비는 증가도니 인슐린 민감성(sensitivity)과 관련된다.

[0386] 여기에 제공된 것은 본 발명의 IBAT 억제제와, 이를 필요로 하는 개체(individual)의 말단 회장(distal ileum)을 접촉시키는 단계를 포함하는, 비만 또는 당뇨의 치료 방법이다.

[0387] 상기 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제와 이를 필요로 하는 개체의 말단 회장을 접촉시키는 것은 a. 개체의 음식 섭취를 감소시키거나; b. 개체내 포만을 유도하거나; c. 개체 내 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨들을 감소시키거나; d. 개체 내 대사이상(metabolic disorder)을 치료하거나; e. 개체의 체중을 감소시키거나; f. 개체의 말단 위장관 내 L-세포들을 자극하거나; g. 개체 내 말단 위장관 내 L-세포들의 부근에서 담즙산들 및 이들의 염들의 농도를 증가시키거나; h.개체 내 장내분비(enteroendocrine) 펩타이드 분비를 증강시키거나; 또는 i. 이들의 임의의 조합이다.

[0388] 한 예에 따르면 IBAT 억제제는 상기 언급된 다른 화합물들 중 하나 또는 그 이상의 임의의 것과 결합할 수 있다.

[0389] 일부 예들에서, IBAT 억제제는 시스템적으로 흡수되지 않는다. 일부 다른 예들에서, IBAT 억제제는 시스템적으로 흡수된다.

[0390] 일부 예들에서, 상기 전술한 방법들은 나아가 DPP-IV 억제제, 비구아니드(biguanide), 인크레틴 미메틱(incretin mimetic), 티아졸리딘디온(thiazolidinedione), GLP-1 또는 이들의 아날로그(analog) 및 TGR5 아고니스트로부터 선택되는 두 번째 물질(agent)의 투여를 포함한다. 일부 예들에서, 상기 두 번째 물질은 DPP-IV 억제제이다.

[0391] 상기 방법들의 일부 예들에서, 상기 개체는 비만이거나 또는 병적으로 과체중인 개체이다. 상기 방법들의 일부 예들에서, 상기 개체는 당뇨가 있는 개체이다. 상기 방법들의 일부 예들에서, 상기 개체는 당뇨가 없는(non-diabetic) 개체이다.

[0392] 여기에 제공되는 것은 이를 필요로하는 개체에의 IBAT 억제제 및 DPP-IV 억제제의 결합의 치료적으로 효과적인 양의 투여를 포함하는 비만 및/또는 당뇨의 치료 방법들이다. 여기에 제공되는 것은 이를 필요로하는 개체에의 IBAT 억제제 및 TGR5 아고니스트의 결합의 치료적으로 효과적인 양의 투여를 포함하는 비만 및/또는 당뇨의 치료 방법들이다. 여기에 제공되는 것은 이를 필요로하는 개체에의 IBAT 억제제 및 티아졸리딘디온(thiazolidinedione)의 결합의 치료적으로 효과적인 양의 투여를 포함하는 비만 및/또는 당뇨의 치료 방법들이다. 여기에 제공되는 것은 이를 필요로하는 개체에의 IBAT 억제제 및 인크레틴 미믹(incretin mimic)의 결합의 치료적으로 효과적인 양의 투여를 포함하는 비만 및/또는 당뇨의 치료 방법들이다. 여기에 제공되는 것은 이를 필요로하는 개체에의 IBAT 억제제 및 GLP-1 또는 그 아날로그의 결합의 치료적으로 효과적인 양의 투여를 포함하는 비만 및/또는 당뇨의 치료 방법들이다. 여기에 제공되는 것은 이를 필요로하는 개체에의 IBAT 억제제 및 비구아니드(biguanide)의 결합의 치료적으로 효과적인 양의 투여를 포함하는 비만 및/또는 당뇨의 치료 방법들이다.

[0393] 일부 예들에서, 여기에 기재된 방법들은 이를 필요로 하는 개체에서 식품 섭취(칼로리적 섭취)를 감소시킨다. 일부 예들에서, 여기에 기재된 방법들은 이를 필요로 하는 개체에서 포만을 유도한다. 일부 예들에서, 여기에 기재된 방법들은 이를 필요로 하는 개체에서 대사 이상을 치료한다. 일부 예들에서, 여기에 기재된 방법들은 이를 필요로 하는 개체에서 체중을 감량시킨다. 일부 예들에서, 여기에 기재된 방법들은 이를 필요로 하는 개체의 위장관의 L-세포들을 자극한다. 일부 예들에서, 여기에 기재된 방법들은 개체에서 말단 위장관의 L-세포들의 부근에서 담즙산 및 그 염들의 농도를 증가시킨다.

[0394] 여기에 제공된 것은 이를 필요로 하는 개체에의 IBAT 억제제의 투여를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 식품 섭취를 감소시키는 방법으로, 이때 상기 IBAT 억제제는 개체의 말단 회장(distal ileum)에서 전달되거나 비시스템적으로 방출된다.

[0395] 여기에 제공된 것은 이를 필요로 하는 개체에의 IBAT 억제제의 투여를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 순환하는 혈중 또는 혈장 글루코스 레벨들을 감소시키는 방법으로, 이때 상기 IBAT 억제제는 개체의 말단 회장(distal ileum)에서 전달되거나 비시스템적으로 방출된다.

[0396] 여기에 제공된 것은 이를 필요로 하는 개체에의 IBAT 억제제의 투여를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 인슐린 분비를 증가시키는 방법으로, 이때 상기 IBAT 억제제는 개체의 말단 회장(distal ileum)에서 전달되거나 비시스템적으로 방출된다.

[0397] 여기 기재된 방법들은 이를 필요로 하는 개체 내 장내분비 펩타이드 분비를 증강시킨다. 이러한 예들의 일부에서, 상기 장내분비 펩타이드는 GLP-1, GLP-2, PYY, 옥신토모듈린(oxyntomodulin) 또는 이들의 조합이다.

[0398] 일부 예들에서 IBAT 억제제와 이를 필요로 하는 개체의 말단 회장을 접촉시키는 것은, IBAT 억제제와 개체의 말단 회장의 접촉 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에서 약 2 배부터 약 6배까지로, 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨을 증가시킨다.

[0399] 일부 예들에서 IBAT 억제제와 이를 필요로 하는 개체의 말단 회장을 접촉시키는 것은, IBAT 억제제와 개체의 말단 회장의 접촉 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 글루코스 레벨에 비교하여 적어도 30%로 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 글루코스 레벨을 감소시킨다.

[0400] 일부 예들에서 IBAT 억제제와 이를 필요로 하는 개체의 말단 회장을 접촉시키는 것은, IBAT 억제제와 개체의 말단 회장의 접촉 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 글루코스 레벨에 비교하여 적어도 24시간 동안, 개체의 감소된 혈중 및/또는 혈장 내 글루코스 레벨을 유지시킨다.

[0401] 일부 예들에서, IBAT 억제제는 경구투여된다. 일부 예들에서, IBAT 억제제는 IBAT 억제제를 개체의 말단 회장 및/또는 결장 및/또는 직장으로 전달하는 회장-pH 민감성 방출 제제로서 투여된다. 일부 예들에서, IBAT 억제제는 장용 피복 제제(enterically coated formulation)로서 투여된다.

[0402] 전술한 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제는 여기 기재한대로 화학식 I의 화합물이다. 전술한 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제는 여기 기재한대로 화학식 II의 화합물이다.

[0403] 전술한 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제는 식품 섭취 전에 투여된다. 전술한 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제는 식품 섭취 전 약 60분 미만에 투여된다. 전술한 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제는 식품 섭취 전 약 30분 미만에 투여된다. 전술한 방법들의 일부 예들에서, IBAT 억제제는 식품 섭취 후에 투여된다.

[0404] 여기에 제공되는 것은 IBAT 억제제와 이를 필요로 하는 개체의 말단 회장을 접촉시키는 단계를 포함하는, 울혈성 심부전(congestive heart failure), 심실 기능 장애(ventricular dysfunction), 독성 과혈증(toxic hypervolemia), 다낭포성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 손상된 장 상태(impaired bowel integrity), 단장 증후군(short bowel syndrome), 위염(gastritis), 위궤양(peptic ulcer), 또는 과민성 대장 질환(irritable bowel disease)의 예방 및/또는 치료 방법들이다. 일부 예들에서, 상기 방법들은 나아가 DPP-IV 억제제, TGR5 아고니스트, 비구아니드(biguanide), 인크레틴 미메틱, 또는 GLP-1 또는 이들의 아날로그의 투여를 포함한다. 여기에 제공되는 것은 IBAT 억제제와 이를 필요로 하는 개체의 말단 회장을 접촉시키는 단계를 포함하는, 방사선 장염(radiation enteritis)의 예방 및/또는 치료 방법들이다. 일부 예들에서, 상기 방법들은 나아가 DPP-IV 억제제, TGR5 아고니스트, 비구아니드, 인크레틴 미메틱, 또는 GLP-1 이들의 아날로그의 투여를 포함한다.

[0405] 여기에 제공되는 것은 IBAT 억제제, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체 내 칼로리적 섭취를 감소시키기 위한 조성물들로, 이때 상기 IBAT 억제제는 개체의 말단 회장에 전달되거나 비시스템적으로 방출된다.여기에 제공되는 것은 IBAT 억제제, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체 내 순환하는 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨을 감소시키기 위한 조성물들로, 이때 상기 IBAT 억제제는 개체의 말단 회장에 전달되거나 비시스템적으로 방출된다. 여기에 제공되는 것은 IBAT 억제제, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 이를 필요로 하는 개체 내 인슐린 분비를 증가시키기 위한 조성물들로, 이때 상기 IBAT 억제제는 개체의 말단 회장에 전달되거나 비시스템적으로 방출된다. 상기 언급한 예들 중 임의의 것에서, 상기 조성물들은 나아가 DPP-IV 억제제, TGR5 아고니스트, 비구아니드, 인크레틴 미메틱, 또는 GLP-1 또는 이들의 아날로그를 포함한다.

[0406] 일부 예들에서, 여기에 제공되는 것은 음식 섭취(칼로리적 섭취)의 감소를 위한 또는 순환하는 혈중 또는 혈장 글루코스 레벨을 감소시키기 위한 IBAT 억제제들로, 이때 상기 IBAT 억제제는 경구 투여에 따라 시스템적으로 흡수되지 않는다. 이러한 예들 중 일부에서, 상기 IBAT 억제제는, 여기 기재된 바와 같이, 화학식 I, II의 화합물이다. 이러한 예들 중 일부에서, 상기 IBAT 억제제는, 회장으로 그것을 방출시키는 제제 내에 그것이 존재함으로써, 흡수되는 것이 예방된다. 이러한 예들 중 일부에서, 상기 IBAT 억제제는, DPP-IV 억제제, 비구아니드,

티아졸리딘디온(thiazolidinedione), 인크레틴 미메틱, GLP-1 또는 이들의 아날로그, 또는 TGR5 아고니스트부터 선택된 두 번째 치료적 물질과 결합하여 투여된다.

[0407] IBAT 억제제들 및 다른 활성 물질들을 모두 포함하는, 여기에 언급된 모든 물질들은 또한 적용 가능한 약학적으로 허용가능한 염들 및 에스터들의 형태로 사용될 수 있다.

[0408] L 세포들에 의하여 생산되는 인크레틴들 및 호르몬들

[0409] 한 예에서 다른 활성 성분들은 L 세포들에 의하여 생산되는 인크레틴들(Incretines) 및/또는 호르몬들이 될 수 있다.

[0410] 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 L-세포 내분비 펩타이드 인핸서(enhancer)이다. 일부 예들에서, 상기 L-세포 내분비 펩타이드 인핸서는 GLP-1 인핸서이다. 일부 예들에서, 상기 GLP-1 인핸서는 GLP-1, GLP-1 분비 인핸서, GLP-1 분해 억제제와 같은 것 또는 이들의 조합이다. 특정 예들에서, 증강된 GLP-1 농도는 인간 대상(subject)에서 음식 섭취의 감소 및/또는 위 배출(gastric emptying)의 감소를 제공한다.

[0411] 일부 예들에서, 상기 L-세포 내분비 펩타이드 인핸서는 GLP-2 인핸서이다. 특정 예들에서, 상기 GLP-2 인핸서는 GLP-2, GLP-2 분비 인핸서, GLP-2 분해 억제제와 같은 것, 또는 이들의 조합이다. 특정 예들에서, 증강된 GLP-2 분비는 위 배출을 억제하고, 창자 투과성(intestinal permeability)을 감소시킨다. 일부 예들에서, 증강된 GLP-2 분비는 위산 분비를 억제한다. 일부 예들에서, 증강된 GLP-2 분비는 위장관의 염증을 감소시키거나 예방한다(위장염(gastrointestinal enteritis)). 일부 예들에서, 증강된 GLP-2 분비는 위장 조직들(예컨대, 방사선 장염)에 대한 상처를 재생 및/또는 치유시킨다.

[0412] 일부 예들에서, the L-세포 내분비 펩타이드 인핸서는 PYY 인핸서이다. 일부 예들에서, PYY의 증강된 분비는 배고픔의 감각의 감소를 제공한다. 일부 예들에서, 상기 L-세포 내분비 펩타이드 인핸서는 옥신토모듈린(oxyntomodulin) 인핸서이다. 옥신토모듈린의 증강된 분비는 식사(meal)-촉진된 위액 분비(gastric secretion)를 억제한다.

[0413] 인크레틴 미메틱들(Incretin Mimetics)

[0414] 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 인크레틴 미메틱(incretin mimetic)이다. 일부 예들에서, 인크레틱 미믹은 췌장의 식품 섭취에 대한 반응을 증가시킨다. 일부 예들에서, 여기 기재된 화합물들 중 임의의 것과 결합하여 인크레틴 미메틱의 투여는 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨들을 낮춘다. 인크레틴 미메틱들의 예들은 엑세나타이드(exenatide)를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다(Byetta.RTM.).

[0415] 치료를 위한 현재 사용되는 하나의 치료는 엑세나타이드(exenatide)(Byetta.RTM.)의 피하 주사이다. 일부 예들에서, IBAT 억제제 및 DPP-IV 억제제의 경구 조합은 혈장 글루코스 레벨들을 감소시키는데 엑세나타이드의 주사와 동등하거나 더 효과적이다. 일부 예들에서, IBAT 억제제 및 DPP-IV 억제제의 경구 조합은 글루코스-저하 약들의 주사와 관련된 불편함을 감소시키거나 제거한다.

[0416] 내분비성(Enteroendocrine) 펩타이드들

[0417] 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 내분비성 펩타이드이다. 일부 예들에서, 내분비성 펩타이드들 인슐린 저항성을 뒤바꾸고(reverse) 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨들을 낮춘다. 추가적인 치료적 물질들로서 투여되는 내분비성 펩타이드들의 예들은 타스포글루타이드.(Taspoglutide.RTM.)(Ipsen)과 같은 GLP-1 또는 GLP-1 아날로그들 또는 이와 같은 것들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0418] IBAT 억제제 및 DPP-IV 억제제로 병용 요법

[0419] 특정 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 L-세포 내분비성 펩타이드들의 분해를 억제한다. 어떠한 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 DPP-IV 억제제이다. 특정 예들에서, 이를 필요로 하는 개체에의 IBAT 억제제의 투여는 GLP-1의 분비를 증강시키고; IBAT 억제제와 결합한 DPP-IV 억제제의 투여는 GLP-1의 분해를 감소시키거나 억제하여 이로써 GLP-1의 증강된 레벨들의 치료적 이익을 연장시킨다. 일부 예들에서, IBAT 억제제의 투여는 개체의 체중을 감소시킨다. 일부 예들에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는 개체의 체중을 감소시킨다.

[0420] 또다른 치료는 메트포르민(metformin) 및 시타글립틴(sitagliptin) (Janumet.RTM.)의 결합이다. 30 mg/kg의 시타글립티온(sitagliption)과 결합하여 메트포르민 0, 3, 30, 100, 300 mg/kg 용량들의 용량들에서, 혈장 글루코스 농도들의 감소들이 3 시간들부터 약 6시간 투여 후까지 관찰된다. 일부 예들에서, IBAT 억제제와 시타글립틴의 결합은 메트포르민 및 시타글립틴의 결합(약 6시간들)에 비교하여, 더 긴 지속 시간 동안(예컨대, 적어도 24시간) 혈장 글루코스 농도들을 유지한다. 일부 예들에서 IBAT 억제제 치료는 메트포르민 치료 및/또는 DPP-IV 억제제 치료와 관련된 부작용들을 제거한다.

[0421] 여기 기재된 방법들의 사용에 적합한 DPP-IV 억제제들은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다: (2S)-1-{2-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸}피롤리딘-2-카보니트ㅌ릴((2S)-1-{2-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile)(빌다글립틴(vildagliptin)), (3R)-3-아미노-1-[9-(트리플루오로메틸)-1,4,7,8-테트라자바이사이클로[4.3.0]노나-6,8--디엔-4-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온((3R)-3-amino-1-[9-(trifluoromethyl)-1,4,7,8-tetrazabicyclo[4.3.0]nona-6,8- -dien-4-yl]-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-1-one)(시타글립틴(sitagliptin)), (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시-1-아다만틸)아세틸]-2-아자바이사이클로[- 3.1.0]헥산-3-카보니트릴(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantyl)acetyl]-2-azabicyclo[- 3.1.0]hexane-3-carbonitrile)(삭사글립틴(saxagliptin)),및 2-({6-[(3R)-3-아미노피페리딘-1-일]-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로피리미디-n-1(2H)-일}메틸)벤조니트릴(2-({6-[(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidi- n-1(2H)-yl}methyl)benzonitrile)(알로글립틴(alogliptin)).

[0422] 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여, 약 1.1 배부터 약 30 배까지 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1 레벨을 증가시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여, 약 1.1 배부터 약 20 배까지 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1 레벨을 증가시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여, 약 1.5 배부터 약 10 배까지 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1 레벨을 증가시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여, 약 2 배부터 약 8 배까지 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1 레벨을 증가시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여, 약 2 배부터 약 6 배까지 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1 레벨을 증가시킨다. 일부 예들에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전

개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여 DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여 이후 약 2 배부터 약 3 배까지의 GLP-1 레벨의 증가는 이용될 수 있다. 일부 예들에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 개체의 혈중 및/또는 혈장 내 GLP-1 레벨에 비교하여 DPP-IV 억제제와 결합한, 여기 기재된 ASBT 억제제의 투여 이후 약 3 배부터 약 8 배까지의 GLP-1 레벨의 증가는 이용될 수 있다.

[0423] 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 특정 예들에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 혈중 및/또는 혈장 당 레벨에 비교하여, 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들을 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80% 감소시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들에 비교하여 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들을, 적어도 20% 감소시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는 DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들에 비교하여, 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들을 적어도 30% 감소시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는 DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여 전 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들에 비교하여 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들을 적어도 40% 감소시킨다.

[0424] 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 메트포르민의 투여로 혈중 및/또는 혈장의 당(sugar) 레벨들 내 감소와 비교하여 더 긴 시간 동안(예컨대 적어도 24시간들)혈중 및/또는 혈장의 당 레벨들을 감소시킨다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 일회량의 투여는, DPP-IV 억제제와 결합한 메트포르민의 일회량의 투여로 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들의 감소에 비교하여, 감소된 혈중 및/또는 혈장 당 레벨들을 적어도 6 시간들, 적어도 12 시간들, 적어도 14 시간들, 적어도 16 시간들, 적어도 18 시간들, 적어도 20 시간들, 적어도 24 시간들, 적어도 30 시간들, 적어도 36 시간들 또는 적어도 48 시간들 동안 지속시킨다.

[0425] 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는 정상 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1 레벨에 비교하여, 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1의 더 높은 레벨들을 야기한다. 여기 기재된 방법들 중 임의의 것의 일부 예에서, DPP-IV 억제제와 결합한 IBAT 억제제의 투여는 메트포르민 및/또는 DPP-IV 억제제로 치료를 받는 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1의 레벨들에 비교하여, 개체의 혈중 및/또는 혈장의 GLP-1의 더 높은 레벨 들을 야기한다.

[0426] TGR5 수용체 모듈레이터들

[0427] 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 위장 내강(gastrointestinal lumen) 내 담즙산 수용체들을 조절한다(modulate). 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 위장관에서 담즙산 수용체들(예컨대 TGR5 수용체들 또는 파르네소이드-X(Farnesoid-X) 수용체들)에 고통을 받거나(agonize) 부분적으로 고통을 받는다. 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질dsm 담즙산 아날로그이다. 특정 예들에서 추가적인 치료적 물질 TGR5 아고니스트이다. 특정 예들에서, 여기 기재된 화합물들 중 임의의 것과 결합한 TGR5 아고니스트의 투여는 L-세포들로부터 내분비성 펩타이드들의 분비를 증강시킨다. TGR5 모듈레이터들(modulators)(예컨대, 아고니스트들)은 WO 2008/091540, WO 2008/067219 및 U.S. Appl. No. 2008/0221161에 기재된 화합물들을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0428] 티아졸리딘디온들(Thiazolidinediones)

[0429] 일부 예들에서, 추가적인 치료적 물질은 티아졸리딘디온(thiazolidinedione)이다. 일부 예들에서 티아졸리딘디온들(Thiazolidinediones)은 인슐린 내성을 뒤바꾸고 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨들을 낮춘다. 티아졸리딘디온들의 예들은 로지글리타존(Rosiglitazone)(Avandia), 피오글리타존(Pioglitazone)(Actos), 트로글리타존

(Troglitazone)(Rezulin), MCC-555, 리보글리타존(rivoglitazone), 시글리타존(ciglitazone) 또는 이와 같은 것들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0430] IBAT I 억제제, 담즙 션트 및 DPP-IV 억제제로 병용 요법

[0431] 일부 예들에서, IBAT 억제제는 DPP-IV 억제제 및/또는 담즙 션트(biliary shunt)와 결합하여 투여된다. 담즙 션트들의 예들은 WO 2007/0050628에 기재된 션트들을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니고, 거기 기재된 담즙 션트들의 공개는 여기에 참조로써 포함된다. 이러한 예들 중 일부에서, 담즙 션트는 말단 회장 및/또는 직장 및/또는 결장으로 담즙산들을 이동시켜, 이로써 위장관의 말단 부분에 존재하는 L-세포들의 부근에서 담즙산들의 농도를 증가시킨다. L-세포들의 부근의 담즙산들의 농도의 이러한 증가는 L-세포로부터 GLP-1의 분비를 증가시켜, 이로써 포만 및/또는 배고픔의 감소 및/또는 체중 감소 및/또는 혈장 글루코스 레벨들의 감소 또는 이들의 임의의 조합을 유도한다.

[0432] IBAT 억제제 및 두 번째 활성 성분은 이렇게 이용되어 그 조합은 치료적으로 효과적인 양으로 존재한다. 그 치료적으로 유효한 양은 IBAT 억제제 및 다른 활성 성분(예컨대, DPP-IV 억제제)의 결합의 용도로부터 생기며, 이때 각각은 치료적으로 효과적인 양으로 사용되거나, 또는, 결합된 사용이 치료적으로 효과적이라면, 결합된 사용으로부터 생기는 추가적인 또는 시너지적인 효과의 힘으로, 각각은 준임상의 치료적으로 효과적인 양, 예컨대 만약 단독 사용된다면, 여기 기재된 치료적 목적을 위한 감소된 효과를 제공하는 양으로 사용될 수 있다. 일부 예들에서, IBAT 억제제 및 여기에 기재된 대로의 임의의 다른 활성 성분의 결합된 사용은 그것들의 첨가적인 또는 상승적인(synergistic) 효과 때문에 결합된 사용이 치료적으로 효과적이라면, 상기 IBAT 억제제 또는 다른 활성 성분이 치료적으로 효과적인 양으로 존재하고, 다른 하나는 준임상적으로 치료적으로 효과적인 양으로 존재하는 결합들을 포함한다. 여기에 사용된 대로, 용어 "첨가적인 효과"는 단독으로 제공된 각각의 물질의 효과의 합과 동일한, 두 개(또는 그 이상의) 약학적으로 활성인 물질들의 결합된 효과를 가리킨다. 상승적 효과는 단독으로 제공된 각각의 물질의 효과의 합보다 큰, 두 개(또는 그 이상의) 약학적으로 활성인 물질들의 결합이다. 하나 또는 그 이상의 전술한 다른 활성 성분들 및 선택적으로 하나 또는 srm 이상의 다른 약학적으로 활성인 물질과 함께 ASBIT의 임의의 적합한 결합은 여기 기재된 방법들의 범위 내로 생각된다.

[0433] 화합물들의 특정 선택은 참석한 의사들의 진단 및 개체의 상태에 대한 그들의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 의존한다. 화합물들은 선택적으로 동시에(concurrently)(예컨대, 동시에(simultaneously), 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 연속적으로 투여되며, 이는 질병, 장애, 질환의 성질, 개체의 상태 및 사용한 화합물들의 실제 선택에 의존한다. 특정 예들에서, 투여의 순서, 및 치료 프로토콜 동안 각각의 치료적 물질의 투여의 반복 횟수의 결정은, 치료되는 질병 및 개체의 상태의 평가에 기초한다.

[0434] 일부 예들에서, 치료 조합들에 약물들이 사용될 때 치료적으로-효과적인 복용량은 다양하다.병용 치료 계획(combination treatment regimens)에 사용되기 위한 약물들과 다른 물질들의 치료적으로 효과적인 복용량을 실험적으로 결정하는 방법은 문헌 내 기재되어 있다.

[0435] 여기 기재된 병용 치료들의 일부 예들에서, 함께 투여되는(co-administered) 화합물들의 복용량들은 함께 사용되는 약물(co-drug)의 타입, 사용되는 특정 약물, 질병 또는 치료될 질환 등에 따라 다양하다. 게다가, 하나 또는 그 이상의 생물학적으로 활성인 물질들과 함께 투여될 때, 여기 제공된 화합물은, 선택적으로, 생물학적으로 활성인 물질(들)과 동시에 또는 연속적으로 투여된다. 특정 예들에서, 만약 연속적으로 투여될 때, 참석한 의사는, 첨가되는 치료적 물질과 결합한, 여기 기재된 치료적 화합물의 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0436] 복수의 치료적 물질들(이들 중 적어도 하나는 여기에 기재된 치료적 화합물임)은 선택적으로, 임의의 순서 또는 심지어 동시에 투여된다. 만약 동시에라면, 상기 복수의 치료적 물질들은 선택적으로 일회의, 일원화한

(unified) 형태, 또는 복수 개의 형태들(단일 알약으로 또는 두 개의 분리된 알약들로만의 예에 의하여)로 제공된다. 특정 예들에서, 치료적 물질 중 하나는 선택적으로 복수 용량으로 제공된다. 다른 예들에서, 양자 다 선택적으로 복수 용량(multiple doses)으로서 제공된다. 만약 동시가 아니라면, 복수 용량들 사이의 타이밍은, 예컨대 0 주보다 많은 때부터 4 주보다 적은 때까지, 임의의 적절한 타이밍이다. 게다가, 결합 방법들, 조성물들 및 제제들은 두 물질들만의 사용에 제한되지 않는다: 복수개의 치료적 결합들의 사용 또한 생각된다(여기에 기재된 둘 또는 그 이상의 화합물들을 포함함).

[0437] 경감이 추구되는 질환(들)을 치료, 예방 또는 개선하기 위한 용량 계획은 다양한 요인들과 관련하여 수정된다. 이러한 요인들은 연령, 체중, 성별, 식이 및 대상의 의학적 상태와 함께, 대상이 고통받는 장애를 포함한다. 이와 같이, 다양한 예들에서, 실제로 채택된 용량 계획은 다양하며 여기 제시된 용량 계획들을 벗어난다.

[0438] 일부 예들에서, 여기에 기재된 병용 요법을 만드는 약학적 물질들은 결합된 용량 형태 또는 주로 동시 투여를 위하여 의도된 분리된 형태들로 제공된다. 어떠한 예들에서, 병용 요법을 만드는 약학적 물질들은 연속적으로, 2-단계 투여를 필요로 하는 계획에 의하여 투여되는 어느 하나의 치료적 화합물로, 투여된다. 일부 예들에서, 2-단계 투여 계획은 활성 물질들의 연속적 투여 또는 분리된 활성 물질들의 공간적으로 분리된 투여를 요구한다. 어떠한 예들에서, 제한되지 않는 예들의 방법에 의하여, 투여 단계들 간의 시간 기간은 몇 분들부터 몇 시간까지 다양하며, 이는 예컨대 역가, 가용성, 생물학적 이용가능성, 혈장 반감기 및 약학적 물질의 키네틱 프로파일(kinetic profile)과 같은, 각각의 약학적 물질의 물성들에 의존한다.

[0439] 질병들(Diseases)

[0440] 본 발명의 IBAT 억제제 화합물과 결합하여 사용하기 위한, 언급된 활성 화합물들 중 임의의 하나 또는 그 이상과 함께일 수 있는, 하나 또는 그 이상의 본 발명의 IBAT 억제제 화합물들은 이상지질혈증(dyslipidemic conditions) 및 고지방혈증(hyperlipidemia), 과트라이글리세라이드혈증(hypertrigliceridemia), 고베타지방단백혈증(hyperbetalipoproteinemia)(높은 LDL), 과전베타지단백혈증(hyperprebetalipoproteinemia)(높은 VLDL), 고카일로마이크론혈증( hyperchylomicronemia), 저지단백혈증(hypolipoproteinemia), 과콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), 고리포단백혈증(hyperlipoproteinemia) 및 저알파지단백혈증(hypoalphalipoproteinemia)(낮은 HDL)와 같은 장애들의 치료적 처치의 예방에 사용될 수 있다. 게다가, 이들 화합물들은 아태롬성 동맥경화증(atherosclerosis), 동맥경화증(arteriosclerosis), 부정맥(arrhythmia), 고혈전 질환(hyper-thrombotic conditions), 혈관 기능이상(vascular dysfunction), 내피 기능장애(endothelial dysfunction), 심부전(heart failure), 관동맥성 심장병(coronary heart diseases), 심장혈관계 질병(cardiovascular diseases), 심근경색(myocardial infarction), 협심증(angina pectoris), 말초혈관질환(peripheral vascular diseases), 심장, 판막(valves), 맥관구조(vasculature), 동맥 및 정맥과 같은 심혈관 조직들의 염증, 동맥류(aneurisms), 협착(stenosis), 재협착(restenosis), 혈관 플라그들(vascular plaques), 혈관 지방선조(vascular fatty streaks), 백혈구(leukocyte), 단핵백혈구(monocytes) 및/또는 대식세포 침윤물(macrophage infiltrate), 내막의 비후(intimital thickening), 내측의 얇아짐(medial thinning), 전염성 및 외과적 트라우마(infectious and surgical trauma) 및 혈관 혈전증(vascular thrombosis), 뇌졸중(stroke) 및 일시적인 허혈성 발발(transient ischaemic attacks); 담석, 설사와 같은 서로 다른 임상적 질환들의 예방 및 치료에 유용할 것으로 예상된다.

[0441] 지방산 대사의 장애들 및 글루코스 이용 장애들, 인슐린 저항성이 관련된 장애들. 진성 당뇨병(Diabetes mellitus), 특히 타입 2 당뇨병들로, 그것과 관련된 후유증의 예방을 포함하는 것. 이 관련성 내 특정 측면은 과혈당증(hyperglycaemia), 인슐린 저항성(resistance)의 개선, 글루코스 내성(tolerance)의 개선, 췌장 베타 세포들의 보호, 마크로- 및 마이크로혈관 장애들의 예방이다. 이상지질혈증들(Dyslipidemias) 및 예컨대, 아태롬성 동맥 경화증(atherosclerosis), 관동맥성 심장병(coronary heart disease), 뇌혈관장애(cerebrovascular disorders) 등, 특히 하나 또는 그 이상의 하기 요인들로 특징되는 것들(그러나 이들에 제한되는 것은 아님)과 같은 이것들의 후유증들 : 높은 혈장 트리글리세리드(triglyceride) 농도들, 높은 식후 혈장 트리글리세리드 농

도들, 낮은 HDL 콜레스테롤 농도 낮은 apoA 리로단백질(lipoprotein) 농도들 높은 LDL 콜레스테롤 농도들 작고 조밀한(small dense) LDL 콜레스테롤 입자들, 높은 apoB 리포단백질 농도들, 탈포화 지표(desaturation index)(예컨대 비율 18:1/18:0n-9, 16:1/16:0 n-7 또는 18:1n-9+16:1n-7/16:0 지방산들). 하기와 같은, 대사 증후군(metabolic syndrome) 또는 증후군 X와 관련될 수 있는 다양한 다른 질환들: 증가된 복부 허리 이상지질혈증(increased abdominal girth dyslipidemia) (예컨대 과트라이글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia) 및/또는 낮은 HDL) 인슐린 저항성, 응고항진, 고요산혈증, 마이크로알부민혈증(microalbuminemia), 혈전증(thromboses), 응고항진성(hypercoagulable) 및 부혈전(prothrombotic) 상태(동맥 및 정맥), 높은 혈압, 하기 심근경색(myocardial infarction), 고혈압성 심장 질환(hypertensive heart disease) 또는 심근증(cardiomyopathy)과 같은 심부전(heart failure((그러나 여기에 제한되는 것은 아니다). 간 장애들 및 이와 관련된 질환들, 지방간, 간지방증(hepatic steatosis), 비알코올성 간염, 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH), 알코올성 간염, 급성 지방간, 임신중 지방간, 약물-유도성 간염 철 과부하 장애(iron overload disorders), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 간 경변증(hepatic cirrhosis), 간암 및 바이러스성 간염. 피부 장애들 및 질환들 및 고도 불포화 지방산 습진 여드름(polyunsaturated fatty acids eczema acne)과 관련된 것들, 건선(psoriasis), 반흔 켈로이드(keloid scar) 형성 또는 점액질 막 지방산 조성물(mucous membrane fatty acid composition)과 관련된 다른 질병들의 예방. 1차 과트라이글리세라이드혈증(Primary hypertriglyceridemia) 또는 2차, 고리포단백혈증(hyperlipoproteinemias), 아포리포단백질 결핍(예컨대 apoCII 또는 apoE 결핍). 신생 세포 증식(neoplastic cellular proliferation), 양성 또는 악성 종양 암, 종양형성(neoplasia), 전이(metastases), 발암(carcinogenesis)과 관련된 질병들 또는 질환들. 신경(neurological), 정신(psychiatric) 또는 면역 장애(immune disorders)와 관련된 질병들 또는 질환들 또는 상태들. 염증성 반응 또는 세포 분화가 수반될 수 있는 다른 질병들 및 질환들은 예컨대 하기이다: 예컨대 협심증 또는 심근경색을 포함하는 관상동맥경화증과 같은(그러나 이에 제한되는 것은 아님)아태롬성 동맥 경화증, 뇌졸중, 허혈성 뇌졸중 및 일과성 뇌허혈 발작(transient ischemic attack)(TIA) 말초 폐색증(peripheral occlusive disease), 혈관 재협착(vascular restenosis) 또는 재폐색(reocclusion), 예컨대, 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)과 같은 만성 염증성 장 질환(chronic inflammatory bowel diseases), 췌장염 부비강염(pancreatitis sinusitis), 다른 염증성 질환들(other inflammatory conditions), 망막증(retinopathy), 허혈성 망막병증(ischemic retinopathy), 아디포스 세포 암(adipose cell tumours), 예컨대, 지방육종(liposarcomas)과 같은 지방종성 상피성 암(lipomatous carcinomas), 고형 암(solid tumours) 및 예컨대 (but not restricted thereto), carcinomas of the 위장관, 간, 담도 및 췌장의 상피성 암(carcinomas)과 같은(그러나 이에 제한되는 것은 아님) 신생물(neoplasms), 내분비 종양(endocrine tumours), 폐, 신장 및 요로, 생식관(genital tract)의 상피성 암(carcinomas), 전립성 암종(prostate carcinomas) 등 급성 및 만성 골수증식질환(myeloproliferative disorders) 및 림프종, 혈관형성(angiogenesis), 신경병성(neurodegenerative) 장애, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 파킨슨 병, 예컨대, 건선, 여드름, 다른 피부장애들 및 PPAR에 의하여 조절되는 피부과적 질환들과 같은 홍반-편평(erythemato-squamous) 피부병들(dermatoses), 습진 및 신경피부염(neurodermatitis), 예컨대, 지루성 피부염(seborrheic dermatitis) 또는 광피부염(photodermatitis)과 같은 피부염들(dermatitis), 예컨대, 지루성 각질(seborrheic keratoses), 노인성 각질(senile keratoses), 자외선 각화증(actinic keratosis), 광-유도성 각질(photo-induced keratoses) 또는 모낭각화증(keratosis follicularis)과 같은 각막염(keratitis) 및 각질(keratoses), 켈로이드 및 켈로이드 예방(prophylaxis), 무사마귀(warts), 콘딜로마타(condylomata) 또는 콘딜로마타 아큐미네이트(condylomata acuminate)를 포함하는, 예컨대, 성병 유두종(venereal papillomata)과 같은 인간 파필로마 바이러스(human papilloma viral) (HPV) 감염들, 예컨대 전염성 연속종(molluscum contagiosum)와 같은 바이러스성 무사마귀들, 백반증(leukoplakia), 예컨대, 편평태선(lichen planus)과 같은 구진성 피부병(papular dermatoses), 기저-세포 암종(basal-cell carcinomas)와 같은 피부암, 흑색종(melanomas) 또는 피부 T-세포 림프종(cutaneous T-cell lymphomas), 예컨대, 각피증(keratoderma)과 같은 국부화된 양성 상피 종양(localized benign epidermal tumours), 표피 모반(epidermal naevi), 상(chilblains) 고혈압, 증후군 X, 다낭성 난소 증후군(polycystic ovary syndrome)(PCOS), 천식, 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 골관절염(osteoarthritis), 홍반성 낭창(lupus erythematosus)(LE) 또는 예컨대, 류마티스성 관절염과 같은 염증성 류마티즘(rheumatic) 장애, 맥관염(vasculitis), 소모성(wasting)(악액질(cachexia)), 통풍(gout) 국소빈혈(ischemia)/재관류(reperfusion) 증후군, 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome)(ARDS), 바이러스성 질환 및 감염들(viral diseases and infections), 지질영양이상증(lypodystrophy) 및 지질영양이상증 상태(lipodystrophic conditions), 또한 약물 부작용 영향의 치료용(예컨대 HIV 또는 종양 치료용 의약의 투여 후), (카르니틴 팔미토일 전달 효소(carnitine palmitoyltransferase) I 또는 II 결핍과 같은) 근질환

(myopathies) 및 지질 근질환(lipid myopathies).

[0442] 본 발명의 한 측면은 간 질환의 예방적 또는 치료적 처치에 사용되기 위한, 여기 기재된 대로의 조합이다. 여기 기재된 대로의 조합들이 유용할 수 있는 간 질환들의 예들은 간 유조직(liver parenchyma); 간의 유전된 대사 장애; 바일러 증후군( Byler syndrome); 대뇌건(cerebrotendinous), 또는 황색종증(xanthomatosis)과 같은 담즙산(bile acid)(BA) 합성의 일차 결함(primary defect);젤베거 증후군(Zellweger´s syndrome)과 같은 이차 결함, 신생아 간염(neonatal hepatitis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 간의 징후(manifestation), ALGS (알라길레스 증후군(Alagilles syndrome)), PFIC (점진성 가족성 간내 담즙울체(progressive familial intrahepatic cholestasis)), 자가면역간염, 원발담즙성간경변(primary biliary cirrhosis)(PBC), 간 섬유증(liver fibrosis), 비알코올성 지방산 질환(non alcoholic fatty liver disease), NAFLD/NASH, 문맥압항진증(portal hypertension), 약물에 의한 또는 임신 중 황달과 같은 일반적인 담즙 분비 중지(general cholestasis), PFIC1와 같은 담즙 분비 중지의 유전적 형태들과 같은 간내 및 간외 담즙분비중지(intra and extrahepatic cholestasis), 원발성 경화성 담관염(Primary sclerosing cholangitis), 담석들(gall stones) 및 총담관결석증( choledocholithiasis), 담도계의 차단을 야기하는 악성종양(malignancy), 담즙분비중지/황달 때문인 증상들(긁어내기, 가려움증), 췌장염, 점진적 담즙울체(progressive cholestasis)를 이끄는 만성 자가면역 간질환, 또는 담즙울체성 간 질환(cholestatic liver disease)의 가려움증(pruritus); 간 장애 또는 간 관련 질병; 지방간, 간 지방증(hepatic steatosis) 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH), 알코올성 간염(alcoholic hepatitis), 급성 지방간, 임신성 지방간, 약물-유도성 간염, 철 과부하 장애(iron overload disorders), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 간 경변증(hepatic cirrhosis), 간암(hepatoma), 바이러스성 간염 및 간 및 담도의 종양 및 신생물종양(neoplasmas)과 관련된 문제들을 포함한다.

[0443] 본 발명의 약효 및 약학적 용도

[0444] 본 발명의 다른 특징들에 따르면 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더를 포함하는 경구 약학적 제제가 제공되며, 이때 상기 제제는 인간과 같은 온혈 동물 내 IBAT 억제 효과의 생산에 사용하기 위하여 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다.

[0445] 본 발명의 다른 특징들에 따르면 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더, 및 상기 언급한 다른 활성 화합물들 중 적어도 하나 및 본 발명의 담즙산 바인더를 포함하는 경구 약학적 제제가 제공되고, 이때 상기 제제는 인간과 같은 온혈 동물 내 IBAT 억제 효과의 생산에 사용하기 위하여 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다.

[0446] 본 발명의 다른 특징들에 따르면 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더를 포함하는 경구 약학적 제제가 제공되고, 이때 상기 제제는 인간과 같은 온혈 동물 내 여기 언급된 의학적 징후들(indications) 중 임의의 것의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다.

[0447] 본 발명의 다른 특징들에 따르면 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더, 및 상기 언급한 다른 활성 화합물들 중 적어도 하나 및 본 발명의 담즙산 바인더를 포함하는 경구 약학적 제제가 제공되고, 이때 상기 제제는 인간과 같은 온혈 동물 내 여기 언급된 의학적 징후들(indications) 중 임의의 것의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다.

[0448] 본 발명의 다른 특징들에 따르면 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의

용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더를 포함하는 경구 약학적 제제가 제공되고, 이때 상기 제제는 인간과 같은 온혈 동물 내 여기 언급된 의학적 징후들(indications) 중 임의의 것의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 제약(pharmaceutical)의 제조에 사용하기 위하여 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다.

[0449] 본 발명의 다른 특징들에 따르면 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더, 및 상기 언급한 다른 활성 화합물들 중 적어도 하나 및 본 발명의 담즙산 바인더를 포함하는 경구 약학적 제제가 제공되고, 이때 상기 제제는 인간과 같은 온혈 동물 내 여기 언급된 의학적 징후들(indications) 중 임의의 것의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 제약(pharmaceutical)의 제조에 사용하기 위하여 결장에 담즙산 바인더를 전달하도록 디자인된다.

[0450] 본 발명의 추가적인 특징에서, 이러한 치료를 필요로 하는, 인간과 같은 온혈 동물 내 여기 언급된 의학적 질병들의 치료방법이 제공되고, 이는 상기 동물에 효과적인 양의 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그를 효과적인 양의 담즙산 바인더와 함께 동시에, 연속적으로 또는 별도의 투여로, 투여하는 것을 포함한다.

[0451] 본 발명의 추가적인 특징에서, 이러한 치료를 필요로 하는, 인간과 같은 온혈 동물 내 여기 언급된 의학적 질병들의 치료방법이 제공되고, 이는 상기 동물에 효과적인 양의 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 상기 언급한 다른 활성 화합물들 중 적어도 하나를 효과적인 양의 담즙산 바인더와 함께 동시에, 연속적으로 또는 별도의 투여로, 투여하는 것을 포함한다.

[0452] 약학적 제제들

[0453] 약학적 조성물들은 예컨대 첨가제들 및 보조제들(auxiliaries)을 포함하는, 하나 또는 그 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체들을 이용한 통상적인 방법으로 제조될 수 있고, 이는 약학적 용도에 적합한 제조로 활성 화합물들을 가공처리하는 것을 가능하게 한다. 어떠한 예들에서, 적절한 제제는 선택된 투여 루트(route)에 의존한다. 여기 기재된 약학적 조성물들의 개요는 예컨대, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; 및 Pharmaceutical 제형들 and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)에서 발견된다.

[0454] 여기 사용된 대로의 약학적 조성물은, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 서스펜션화제, 농조화제(thickening agent) 및/또는 다른 첨가제들과 같은 다른 화학적 성분들과 함께, 예컨대, 화학식 I 및 II의 화합물과 같은, 여기 기재된 화합물 및 가능한대로 또한 여기 언급된 다른 활성 화합물들의 혼합물을 가리킨다. 특정 예들에서, 상기 약학적 조성물은 개체 또는 세포에 화합물의 투여를 가능하게 한다. 여기 제공된 용도 또는 치료 방법을 수행하는 특정 예에서, 치료적으로 효과적인 양의 여기 기재된 화합물들은 약학적 조성물로, 치료될 질환, 장애 또는 질병을 갖는 개체에 투여된다. 특정 예들에서, 상기 개체는 인간이다. 여기 논의된 대로, 여기 기재된 화합물들은 단독으로 또는 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료적 물질들과 함께 결합하여 이용된다.

[0455] 어떠한 예들에서, 여기에 기재된 약학적 조성물들은 경구 또는 구강 투여 루트들과 같은, 제한되지 않는 예의 방법으로, 복수 투여 루트들 중 하나 또는 그 이상을 포함하는, 임의의 방식으로 개체에 투여된다.

[0456] 어떠한 예들에서, 여기 기재된 약학적 조성물은 활성성분들로서 산-없거나 또는 염기-없는 형태로, 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로, 여기에 기재된 하나 또는 그 이상의 화합물들을 포함한다. 일부 예들에서, 여기 기재된 화합물들은 N-산화물로서 이용된다. 일부 상황에서, 여기 기재된 화합물은 토토머로서 존재한다. 모든 토토머들은 여기 존재한느 화합물들의 범위 내에 포함된다. 어떠한 예들에서, 여기 기재된 화합물은 용매화되지 않거나 또는 용매화된 형태로 존재하고, 이때 용매화된 형태들은 임의의 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대, 물, 에탄올 및 이와 같은 것을 포함한다. 여기 제시되는 화합물들의 용매화된 형태들은 또한 여기 기재된 것으로 생각된다.

[0457] 본 발명에 따르면, IBAT 억제제 및 담즙산 바인더는 동시에, 각각 또는 연속해서 투여될 수 있다. 본 발명에 따르면, IBAT 억제제 및 담즙산 바인더는 말단 빈 창자(distal jejunum) 또는 근위 회장(proximal ileum)에 약물을 즉시 또는 지연하여 방출하는 IBAT 억제제 제제 및 결장에 약물을 방출하는 담즙산 바인더 제제를 갖는, 분리된 제제들로 제조될 수 있다.

[0458] 본 발명에 따르면, IBAT 억제제 및 담즙산 바인더는, 코어 내에 있으며 결장에 방출을 위하여 제조된 담즙산 바인더 및 말단 빈 창자 또는 근위 회장에 즉시 방출 또는 지연된 방출을 위하여 제조된 외부층 내 IBAT 억제제를 갖고, 하나의 제제로 결합될 수 있다

[0459] 한 예에 따르면 본 발명의 IBAT 억제제를 하루에 한 번 그리고 담즙산 바인더를 하루에 한 번, 두 번 또는 세 번 투여함으로써 신규한 용량 요법이 제공된다.

[0460] 한 예에 따르면 IBAT 억제제 및 담즙산 바인더는 하루에 한 번, 두 번 또는 세 번 함께 투여된다.

[0461] 한 예에 따르면 IBAT 억제제는 소장에서 그것을 방출하는 제제로 투여된다.

[0462] 한 예에 따르면 담즙산 바인더는 결장에서 그것을 방출하는 제제로 투여된다.

[0463]

[0464] 본 발명의 한 측면은 약학적 결합 제제이며, 이는 하기를 포함한다:

[0465] (i) 담즙산 바인더를 포함하는 내측 코어(core);

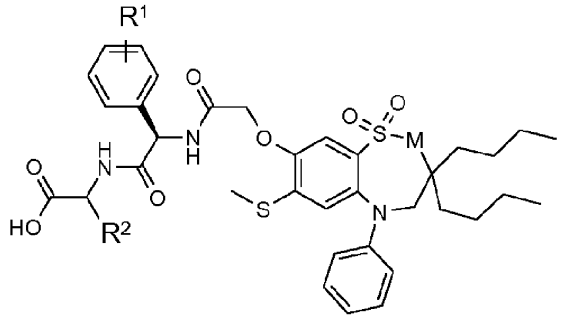
[0466] (ii) 코어 위로(onto) 결장 방출층(layer);

[0467] (iii) 상기 결장 방출층 위로(onto) IBAT 억제제 층;및

[0468] (iv) 외측 보호 코팅.

[0469] 본 발명의 다른 측면에서, IBAT 억제제 층은 화학식 II의 화합물, 또는 그 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0470] <화학식 II>

[0471] 

[0472] 이때

[0473] M은 -CH2 또는 NH이고;

[0474] R1은 H 또는 OH이고; 그리고

[0475] R2는 H, -CH3, -CH2CH3, -CH2CH2CH3, -CH2CH2CH2CH3, -CH(CH3)2, -CH2CH(CH3)2, -CH(CH3)CH2CH3, -CH2OH, CH2OCH3, -CH(OH)CH3, -CH2SCH3, 또는 -CH2CH2-S-CH3.

[0476] 용량 요법 또는 상기 언급된 제제들에서, 상기 산(acid) 바인더는 콜레스벨람(colesvelam)일 수 있고 상기 IBAT 억제제 화학식 I, II의 화합물 또는 하기 실시예 14.

[0477] 서로 다른 방출 요법들을 갖는 제형들은 예컨대 하기 기재된 대로의 서로 다른 방법들로 만들어질 수 있다.

[0478] 말단 빈 창자 또는 회장 및/또는 결장에서 방출

[0479] 특정 예들에서, 제형은 말단 빈 창자, 근위 회장, 말단 회장 및/또는 결장에 활성 물질의 통제된 방출을 하게 하는 매트릭스(예컨대 하이퍼멜로스(hypermellose)를 포함하는 매트릭스)를 포함한다. 일부 예들에서, 제형은 pH 민감성인 폴리머(예컨대 MMX.TM. 매트릭스, Cosmo Pharmaceuticals)를 포함하고 회장 및/또는 결장에 활성 물질의 통제된 방출을 가능하게 한다. 통제된 방출에 적합한 이러한 pH 민감성 폴리머들의 예들은, 산성 그룹들(예컨대 -COOH, -SO3H)을 포함하고 창자의 염기성 pH(예컨대 약 7 내지 약 8의 pH)에서 부푸는, 폴리아크릴 폴리머들(예컨대 메트아크릴산(methacrylic acid)의 음이온성 폴리머들 및/또는 메트아크릴산 에스터들(methacrylic acid esters), 예컨대 Carbopol.RTM. 폴리머들)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 예들에서, 말단 회장에서 통제된 방출에 적합한 제형은 미세미립자(microparticulate) 활성 물질(예컨대 미소화된(micronized) 활성 물질)을 포함한다. 일부 예들에서, 비효소적으로 분해되는 폴리(디-락타이드-코-글리코라이드)(poly(dl-lactide-co-glycolide))(PLGA) 코어는 IBAT 억제제의 말단 회장으로의 전달에 적합하다. 일부 예들에서, IBAT 억제제를 포함하는 제형은, 회장 및/또는 결장으로의 위치 특이적 전달을 위하여, 장의(enteric) 폴리머(예컨대 유드라지트(Eudragit).RTM. S-100 (CAS 번호: 25086-15-1), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 폴리비닐아세테이트 프탈레이트(polyvinylacetate phthalate), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트( hydroxypropylmethylcellulose phthalate), 메트아크릴산(methacrylic acid)의 음이온성 폴리머들, 메트아크릴산 에스터들(methacrylic acid esters) 또는 이와 같은 것)로 코팅된다. 일부 예들에서, 박테리아적으로 활성화된 시스템들은 회장으로의 목표한 전달에 적합하다. 미소식물(micro-flora) 활성화된 시스템들의 예들은 활성 물질의 아밀로즈, 펙틴, 갈락토만난(galactomannan), 및/또는 아조 하이드로겔들(azo hydrogel) 및/또는 글리코사이드 콘쥬게이트들(glycoside conjugates) (예컨대 D-갈락토사이드, 베타-D-자일로피라노사이드(xylopyranoside) 또는 이와 같은 것)을 포함하는 제형들을 포함한다. 위장의 미소식물 효소들의 예들은 예를 들어 D-갈락토시다제, 베타-D-글루코시다제, 알파-L-아라비노퓨라노

시다제, 베타-D-자일로피라노시다제 또는 이와 같은 것과 같은 박테리아 글리코시다제들을 포함한다.

[0480] 통제된 지체 시간(lag time)은 Aliment Pharmacol Ther 1997, 11 (suppl 3): 109-115에 기재된 대로 위장관의 pH 변화, 산화환원 전위 차이들 또는 내강(luminal) 대사 변화들에 의하여 작동될 수 있다. 이러한 통제된 지체 시간은 예컨대 부식(erosion), 용해(dissolution) 때문인 제제의 프로그램화된 분해(disintegration)에 의하여 또는 일반적으로 위장관의 환경과 상호작용하는 제제 내 있는 성분들에 의하여 수득될 수 있었다. 바람직하게는, 제형으로부터 약물 방출은 빈 창자 및 회장 사이의 pH 변화에 의하여 작동될 수 있었다.

[0481] 그 대신에, 제형으로부터 약물 방출은 예컨대 유럽특허출원, 공개 번호 EP-A-0384642에 기재된 것과 같이 크로노그래프로(chronographic) 통제되어 상기 특정된 시간 제한들을 얻을 수 있다.

[0482] 지속된 방출 제제는, 침식 또는 비-침식(eroding) 매트릭스들, 멤브레인-코팅 층들과 같은 임의의 알려진 원칙에 의하여 또는 발산 또는 삼투에 의한 약물 방출에 의하여 만들어질 수 있다. 이러한 제제들을 만들기 위한 적절한 기술들은 예컨대, M. E. Aulton, Pharmaceutics, The science of dosage form design. (1988)에 기재된 것이다.

[0483] 본 발명에서 IBAT 억제제 화합물은 담즙산 바인더와 결합하여 이로써 회장 담즙산 수송 시스템의 억제에 의하여 야기되는 결장의 담즙산 과다의 가능한 위험을 피한다. 내장 내용물 내 담즙산들의 과다는 설사를 야기할 수 있다. 이와 같이, 본 발명은 또한, IBAT 억제제 화합물들을 포함하는 치료 동안 환자에게서 설사와 같은 가능한 부작용의 치료를 제공한다.

[0484] 이러한 병용 요법을 위한 적절한 담즙산 바인더들은 콜레스티르민(cholestyrmine), 콜레스티폴(cholestipol) 또는 콜레세벨람(colesevelam)과 같은, 수지이다. 한 이점은 담즙산 바인더의 복용량이 담즙산 바인더 단독으로 포함하는 단일 치료에서 콜레스테롤혈증의 치료를 위한 치료적 용량보다 낮게 유지할 수 있다는 것이다. 치료적 용량에 대한 환자의 나쁜 내성에 의하여 야기되는 임의의 가능한 부작용들 또한, 담즙산 바인더의 낮은 용량에 의하여 피할 수 있다.

[0485] 담즙산 바인더는 결장 방출을 갖는 제형, 즉, 결장에서 담즙산 바인더의 유효 용량의 전달로 투여된다. 결장에서 담즙산의 과다를 받는 가능한 위험을, IBAT 억제제로 치료함으로써, 결장 방출되는 담즙산 바인더의 함께 투여에 의하여 피할 수 있다. 이와 같이 결장에서 담즙산의 임의의 과다는, 설사를 야기하는 가능한 위험을 갖고, 수지에 결합될 것이다. 담즙산 바인더의 용량은 이러한 결장 방출에 의한 용량의 효과적인 이용 때문에 낮게 유지될 수 있다. 담즙산 바인더의 결장 전달은 담즙산 바인더를 포함하는 코어 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 첨가제들, 및 결장의 전달로 맞춰진 방출 멤브레인을 갖는 상기 코어의 코팅을 포함하는 제제에 의하여 얻어질 수 있다. 결장으로의 이러한 약물의 전달을 얻는 기술들은 예컨대, Drug development and Industrial Pharmacy 1997, 23: 893-913에 기재되어 있다.

[0486] 한 예에 따르면 본 발명은 본 발명의 하나 또는 그 이상의 IBAT 억제제들 및 콜레스티라민(cholestyramin) 및/또는 콜레세벨람(colesevelam) 및/또는 콜레스티폴(cholestipol)을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0487] 한 예에 따르면 본 발명은 하나 또는 그 이상의, 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14의 화합물들 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0488] 다른 예에 따르면 본 발명은 하나 또는 그 이상의, 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페

닐-1'-[N'-(카르복시메틸)-카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)-carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine)(실시예 5)의 화합물 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0489] 다른 예에 따르면 본 발명은 하나 또는 그 이상의, 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine)(Example 13)의 화합물, 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0490] 다른 예에 따르면 본 발명은 하나 또는 그 이상의 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine)(실시예 14)의 화합물 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0491] 코어 물질의 제조

[0492] 단위(unit), 즉 타블렛 또는 각각의 펠렛들을 위한 코어 물질들은 서로 다른 성분들(principles) 에 따라 구성될 수 있다. 코어 물질들은 균일하거나(homogenous) 또는 불균일(heterogeneous)하다. 유효 성분을 포함하는 코어는 한 덩어리의(monolithic) 타블렛들, 캡슐들, 그래뉼들, 펠렛들, 다른 입자들 또는 결정들과 같이 서로 다르게 제조될 수 있다.

[0493] 균일한 코어 물질들과 함께라는 것은, 코어 물질 전반에 걸쳐 작용 물질(active substance)의 균일한 분포를 갖는다는 것을 의미한다.

[0494] 만약 IBAT 억제제 and 담즙산 바인더가 각각 또는 결합하여 제조되는지 여부에 의존하여, 작용 물질들은 선택적으로 나아간 성분들과 혼합하여, 바람직한 조작 및 공정 물성들 및 최종 혼합물에서 작용 물질이 적절한 농도를 수득하게 된다. 이러한 성분들은, 단독 또는 혼합물들 내의, 바인더들, 계면활성제들, 윤활제들, 활주제들(glidant), 필러들, 첨가제들 또는 다른 약학적으로 허용가능한 성분들이 될 수 있다.

[0495] 상기 코어 물질들은 혼합된 성분들의 직접적인 압착에 의하거나 또는 성분들의 그래뉼화 후 그래뉼화된 물질의 압착에 의하여 생산될 수 있다.

[0496] 직접적인 압착에서, 성분들은 통상적인 타블렛 장치를 이용하여 혼합되고 압착된다.

[0497] 그래뉼화를 위하여, 문헌 내 언급된 그래뉼화 방법들의 많은 대체제들, 롤러 압밀화(roller compaction)와 같은 건식 방법들 및, 바인더들을 첨가 또는 첨가하지 않고 그래뉼화 용액들을 이용하는 습식 방법들이 있다. 습식 방법들의 변종은 유동 층(fluid bed)에서 스프레이-그래뉼화를 만드는 것이다.

[0498] 습식 그래뉼화 방법들을 위하여, 유기 용매들, 수성 용액들 또는 순수(pure water)가 사용되어 그래뉼화 용액들을 제조할 수 있다. 환경적 고려 때문에, 혼합물의 조성물 때문에 가능하다면, 순수가 바람직하다.

[0499] 균일한 코어 입자들은 또한 건식 또는 습식 제분(milling), 동결 제분(freeze milling), 공기-분사 원자화(air-jet micronisation), 스프레이 건조, 스프레이 냉각(chilling), 통제된 결정화, 초임계 결정화, 에멀젼 용제 증발(emulsion solvent evaporation) 및 에멀젼 용제 추출과 같은 기술들에 의하여 제조될 수 있다.

[0500] 코어 물질은 또한 압출(extrusion)/구상화 처리(spheronization), 동그랗게 만드는 것(balling) 또는 압착, 서로 다른 공정 기기들의 이용에 의하여 생산될 수 있다.

[0501] 제조된 코어 물질들의 사이즈는, 타블렛 제조를 위하여 약 2 및 20 ㎜ 사이, 바람직하게는 3 및 15 ㎜ 사이이며, 그리고 펠렛 제조를 위하여, 0.001 및 4 ㎜ 사이, 바람직하게는 0.001 및 2 ㎜ 사이이다.

[0502] 제조된 코어 물질은 나아가, 작용 물질을 포함하는 추가적인 성분들과 적층될 수 있고/있거나 나아간 공정에 사용될 수 있다.

[0503] 대체하여, 코어 물질은 작용물질을 포함하지 않는, 예컨대, 시드(seed) 또는 구체(sphere)인, 내측 영역(inner zone)과 함께 불균일할 수 있다. 작용 물질을 포함하는 층, 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 첨가제들은 이 시드 또는 구체를 둘러싼다.

[0504] 상기 시드 또는 구체는 가용성 또는 불용성일 수 있다. 선택적으로, 상기 시드 또는 구체(내측 영역)은 비활성층(inert layer)으로 코팅되어, 작용 물질을 포함하는 층이 상기 시드/구체에 적용되기 전에, 활면(smooth surface)을 제조할 수 있다.

[0505] 불용성 시드/구체들은, 단독 또는 혼합물에서, 서로 다른 산화물들, 셀룰로스들, 유기 폴리머들 및 다른 물질들을 포함할 수 있다. 수용성 시드/구체들은, 단독 또는 혼합물에서, 서로 다른 유기염들, 당들 및 다른 물질들을 포함할 수 있다. 시드들의 크기는 약 0.1 및 2 ㎜ 사이에서 다양할 수 있다. 작용 물질을 포함하는 매트릭스로 적층된 시드들은, 예컨대 그래뉼 또는 스프레이 코팅/적층 기기를 이용하여 분말 또는 용액/현탁액 적층에 의하여 생산된다.

[0506] <u>방출 변형 멤브레인들의 적용 공정들</u>

[0507] 방출 변형(modifying) 멤브레인이, 코팅 팬들, 코팅 과립기들(granulator) 또는 코팅 공정을 위한 물 및/또는 유기 용제를 이용한 유동 베드 장치와 같은 적절한 기구 내 코팅 또는 적층 공정에 의하여 코어 물질, 한 덩어리의 타블렛, 복수 단위들 또는 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐에 적용될 수 있다. 또한 분말-코팅 물질들이 적용될 수 있다. 다른 가능성은 코아세르베이션(coacervation), 유화(emulisification) 및 그 후 추출 또는 증발, 이오노트로픽(ionotropic) 겔화 또는 응고(congealing)에 의한 용매의 제거와 같은, 마이크로캡슐화 기술들에 의하여 코팅을 적용하는 것이다.

[0508] 이러한 변형 방출 멤브레인들은, 말단 소장에 전달을 위한 IBAT 억제제를 포함하는 코어 물질에 적용될 수 있고, 결장에 전달을 위한 담즙산 바인더에도 또한 선택적으로 적용될 수 있다.

[0509] 약학적 첨가제들

[0510] 변형된 방출 코팅들은, 의도된 방출 물성에 도달하기 위하여 주의하여 적정한 용량으로, 하나 또는 그 이상의, 분리하여 또는 약학적으로 허용가능한 성분들의 양립할 수 있는 결합에 의하여 수득될 수 있다. 지연 방출 코팅층으로서, 하기 pH 민감성 폴리머들이 적용될 수 있다:메트아크릴산 코폴리머들, 셀룰로서 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(succinate), 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트(trimellitate), 카르복시메틸 에틸셀룰로스, 셀락(shellac) 또는 다른 적합한 장(enteric) 코팅 층 폴리머(들). 상기 코팅층은 또한 박테리아 분해 또는 다른 필름 형성 폴리머와 혼합 시, 이러한 민감성을 갖는 성분과 같은, pH보다 다른 내강(luminal) 성분에 민감한 필름 형성 폴리머들을 포함할 수 있다. 의도된 영역들에 지연 방출을 제공하는 이러한 성분들의 예들은 하기와 같다: 아조 결합(bond)(들)을 포함하는 폴리머들, 펙틴 및 그 염들, 갈락토만난들, 아밀로스 및 콘드로이틴과 같은 다당류들, 디설파이드(disulphide) 폴리머들 및 글리코사이드(glycoside)들.

[0511] 제제의 지연 방출 코팅 또는 추가 코팅은 약물 방출의 크로노그래프적인(chronographic) 통제 또는 기술적 이유를 위하여 내강에 비민감성인 다른 필름 형성 폴리머들을 포함할 수 있다. 이러한 목적으로 사용되는 물질들은 하기를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다: 단독 또는 혼합물 내 사용되는, 당, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스 나트륨 및 다른 것들.

[0512] 분산제(dispersants), 색료(colorants), 색소(pigments), 추가적인 폴리머들, 예컨대, 폴리(에틸아크릴레잇(ethylacrylat), 메틸메트아크릴레잇(methylmethacrylat)), 접착방지제(anti-tacking), 소포제들과 같은 첨가제들 또한 상기 코팅층 내로 포함될 수 있다. 필름 두께를 증가시키고 코어 물질로 산성 위액(gastric juices)의 확산을 감소시키기 위하여 다른 화합물들이 첨가될 수 있다.

[0513] 상기 코팅층은 또한, 원하는 역학적 물성을 얻기 위하여, 약학적으로 허용가능한 가소제를 포함할 수 있다. 이러한 가소제들은, 예컨대, 트리아세틴(triacetin), 시트르산 에스터들( citric acid esters), 프탈릭 액시드 에스터들(phthalic acid esters), 디부틸 세바케이트(dibutyl sebacate), 세틸 알코올(cetyl alcohol), 폴리에틸렌 글리콜들, 글리세롤 모노에스터들, 폴리소르베이트들(polysorbates) 또는 다른 가소제들 및 이들의 혼합물들이나 이에 제한되는 것은 아니다. 가소제의 양은, 바람직하게는, 선택된 폴리머(들), 선택된 가소제(들) 및 상기 폴리머(들)의 적용된 양과 관련하여 각각의 제조법(formula)에 따라 최적화된다.

[0514] 변형된 방출 멤브레인을 갖는 추가(subsequent) 코팅을 위한 코어들을 포함하는 한 덩어리의(monolithic) 약물로써 또는 코팅된 복수 단위들을 위한 매트릭스로써 타블렛들의 제조에서는, 바인더들, 붕괴제들(disintegrant), 충전제들(bulk agent), 활주제들, 윤활제들 및 수용성 폴리머들과 같은 약물 방출에 영향이 없는 코팅제들, 접착방지제들, 염색제들(colourants), 색소들 및 왁스들과 같은 추가적인 성분들이 적절한 기술적 물성들을 얻기 위하여 필요할 수 있다. 이러한 용도를 위하여 잘 알려진 성분들은 예컨대, "Handbook of pharmaceutical excipients", 2nd edition, 1994, Pharmaceutical Press, London.에 기재되어 있다.

[0515] 최종 제형들의 제조

[0516] 코팅된 단위들은 경질 젤라틴 맵슐 내로 채워지거나 바인더들, 붕괴제들, 윤활제들 및 다른 약학적으로 허용가능한 첨가제들과 같은, 타블렛 첨가제들과 혼합될 수 있고, 타블렛으로 압착될 수 있다. 압착된 타블렛은, 타블렛의 활면을 수득하고, 나아가 포장 및 수송 동안 타블렛의 기계적 안정성을 증진시키기 위하여 필름 형성제로 선택적으로 커버될 수 있다. 복수 단위(multiple unit) 타블렛 또는 통상적인 타블렛에 적용될 수 있는 이러한 타블렛 코팅은 접착방지제들, 염색제들 및 색소들 또는 타블렛 외형을 개선하기 위한 다른 첨가제들과 같은 첨가제들을 더 포함할 수 있다.

[0517] 새로운 제제들을 위한 적합한 약물들은 여기에 참조로서 포함되며, 전술한 문헌들에서 기재된 것과 같은 IBAT 억제제 화합물들이다.

[0518] IBAT 억제제 화합물은 대체하여, FDA에 의하여 제안된 Biopharmaceutical Classification System 내 정의된 대로 낮은 투과성 약물일 수 있다.

[0519] 본 발명에 따른 병용 요법은 IBAT 억제제 화합물 및 담즙산 바인더의 동시에, 각각의 또는 연속적인 투여를 포함하여야 한다. 상기 IBAT 억제제 바람직하게는 회장 전달을 위하여 제조될 수 있고, 상기 담즙산 바인더는 바람직하게는 결장 방출을 위한 제제일 수 있다.

[0520] 복용량

[0521] 적절한 단위 복용량(unit dose)은 환자의 체중, 상태 및 질병의 심각성과 관련하여 다양할 것이다. 상기 복용량은 또한 투여 루트를 비롯하여 심각한 질병의 예방 또는 치료에 사용되는지 여부에 의존할 것이다. 상기 일일량은 일회량(a single dose)으로서 또는 둘 또는 그 이상의 단위 용량으로 나뉘어서 투여될 수 있다. IBAT 억제제의 경구 투여되는 일일량은 바람직하게는 0.1 - 5,000 mg 이내, 예컨대 0.01-1000 mg, 0.1-800 mg와 같고, 더욱 바람직하게는 1 - 500 mg 예컨대 100 - 400 mg이다.

[0522] 위장관 내 목표한 전달을 하는, 본 발명에 따른 약학적 제제는 감소된 시스템적 노출을 제공하는데, 이는, 예컨대 혈청 콜레스테롤 감소에 의하여 측정한 대로, 치료적 효과를 유지하거나 또는 심지어 증가시키는 반면, 그것이 약물 혈장 농도 대 시간 커브(concentration versus time curve)(AUC) 아래 영역으로 측정될 수 있기 때문이다.

[0523] IBAT 억제제 and 담즙산 바인더를 포함하는 병용 요법은 바람직하게는, 수지의 5 g 미만, 그리고 더 바람직하게는 4, 3, 2 미만 또는 1 g 미만과 같은, 담즙산 바인더의 낮은 일일량을 포함한다. 적절한 범위들은 하루에 0,1-5 g, 0.5- 4 g, 1-3 g, 2-4 g, 2-3 g이 될 수 있다. 담즙산 바인더의 결장 방출을 하는 제형은 지연된 바울 제제를 위한 상기 기재한 원리들 중 임의의 것에 의하여 만들어질 수 있다.

[0524] 타블렛은 결장의 전달 제제  내, 1-1000 mg, 예컨대 200-800 mg, 50-400 mg, 10-200 mg 또는 20-80 mg  산(acid) 바인더의 내측 코어 및 1-100 mg, 5-50 mg 예컨대 1-20 mg의 IBAT 억제제를 갖는 외측 층(lamina)으로 구성될 수 있다.

[0525] IBAT 억제제 및/또는 담즙산 바인더의 일일량은 일회량 또는 하나, 둘, 셋 또는 그 이상의 단위 용량들로 나뉘어서 투여될 수 있다.

[0526] 결장 방출 제제 내 콜레세벨람 400 mg을 하루에 3 회 복용하는 것은 담즙산의 적절한 결합을 제공할 것인데, 이는 전체 내강 부피가 소장에 대하여 250 내지 300 ml의, 허용된 약물동력학 계산(pharmacokinetic calculation) 부피에 따른 것인, 약 100 ml로 예상되기 때문이다. 인간의 전체 장에서 담즙산 흡수를 차단하기 위한 콜레세벨람의 하루에 권장되는 총 용량은 3750 mg/일(day)이다.

[0527] 실시예 14로 변비를 치료하기 위하여 예상되는 용량은 10 mg/일이고, 이는 인체 내 담즙산을 저하시키는데 최대 약효가 목표되고, 20 mg/일의 총 용량이 적당하다고 예측되는데, 이는 표 2에 따를 때 결장의 부작용들을 유도

할 것이기 때문이다. 타블렛은 결장 전달 제제 내 400 mg 콜레세벨람의 내측 코어 및 즉시 방출 형태에서, 7 mg의 실시예 14 또는 0.7 mg의 실시예 5, 8 또는 13을 갖는 외측 층(lamina)로 구성될 것이다.

[0528] 본 발명은 또한 이러한 치료 및/또는 예방을 필요로 하는, 인간과 같은 온혈 동물의 고콜레스테롤 혈증(hypercholesterolaemia)의 치료 및/또는 예방 방법에 대한 것으로, 이는 청구항 1-14 중 임의의 것에 따른 조성물의 효과적인 양을 투여하는 단계를 포함한다.

[0529] 본 발명의 더 나아간 측면에 따르면 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그, 및 담즙산 바인더를 포함하는 키트가 제공된다.

[0530] 본 발명은 또한 동일하거나 또는 분리된 약학적 제제 내 IBAT 억제제 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그, 및 담즙산 바인더를 포함하는 키트, 및 또한 가능하게는 사용을 위한 지시에 대한 것이다.

[0531] 하기 생각된(contemplated) 실시예들은 설명하기 위한 것이지만, 어떠한 식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 여기 언급된 모든 참조들은 그 전체가 참조로서 여기에 포함된다.

[0532] 여기에 사용된 대로 "포함하는(comprising)"이라는 표현은 포함하나(include), 언급된 사항으로 한정하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0533] 실시예 1

[0534] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(카르복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-(carboxymethyl)carbamoyl] benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 696,89.

[0535] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 2에 기재된 대로 제조된다.

[0536] 실시예 2

[0537] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시에틸)-카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-carboxyethyl)-carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine), Mw. 709,92.

[0538] 이 화합물은 WO03106482의 실시예 2에 기재된 대로 제조된다.

[0539] 실시예 3

[0540] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)-카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxypropyl)-carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 724,94.

[0541] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 6에 기재된 대로 제조된다.

[0542] 실시예 4

[0543] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxy-2-methylthioethyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 757,01.

[0544] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 7에 기재된 대로 제조된다.

[0545] 실시예 5

[0546] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시프로필)-카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxypropyl)-carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 740,94.

[0547] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 29에 기재된 대로 제조된다.

[0548] 실시예 6

[0549] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오-에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-carboxy-2-methylthio-ethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 773,00.

[0550] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 30에 기재된 대로 제조된다.

[0551] 실시예 7

[0552] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 738,97.

[0553] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 15에 기재된 대로 제조된다.

[0554] 실시예 8

[0555] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-(R)-hydroxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 756,94.

[0556] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 26에 기재된 대로 제조된다.

[0557] 실시예 9

[0558] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시부틸)-카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxybutyl)-carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 754,97.

[0559] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 28에 기재된 대로 제조된다.

[0560] 실시예 10

[0561] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)-카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxyethyl)-carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 710,91.

[0562] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 5에 기재된 대로 제조된다.

[0563] 실시예 11

[0564] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-카르복시프로필)-카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N'-((S)-1-carboxypropyl)-carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine), Mw. 739,95.

[0565] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 1에 기재된 대로 제조된다.

[0566] 실시예 12

[0567] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxyethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 726,91.

[0568] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 11에 기재된 대로 제조된다.

[0569] 실시예 13

[0570] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-carboxy-2-methylpropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine), Mw. 754,97.

[0571] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 27에 기재된 대로 제조된다.

[0572] 실시예 14

[0573] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카르복시메틸)-카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀(1,1-Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-1'-phenyl-1'-[N'-(carboxymethyl)-carbamoyl]methyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine), Mw. 695,90.

[0574] 이 화합물은 WO0250051의 실시예 43에 기재된 대로 제조된다.

[0575] 실시예 15: 약학적 효과 평균 억제 효과(Mean Inhibitory effect)(%)

[0576] ISBT Hu HEK Uptake SPA 13203 IBAT HUM Ileal Bile Acid Transporter Human HEK 글리코콜린산(Glycocholic acid) 흡수 방사성(Radiometric)-SPA 억제제(Inhibitor) IC50 Mean IC50 (nM)가 실시예들 1-14의 화합물들에

대하여 결정되었다.

[0577] 시험 시스템

[0578] 동물들

[0579] 종 마우스; 스트레인(Strain) ApoE 넉아웃; 서브 스트레인(Sub strain) C57BL/6;성별 암컷; 총 마리 수 70; 체중 범위 20 g 내지 22 g; 공급자 Mollegaard's Breeding (Skensved, Denmark); 식별 방법 ID 카드(바 코드).

[0580] 적응(acclimatisation):실험실의 섹션에서 적어도 한 주; AstraZeneca의 동물 자원(Animal Resource) ; 사육 조건: 조절된 온도(22 ℃)로 실내 케이지들에 5마리씩 (five by five) 유지(Makrolon III, 7 $dm^2$), 상대습도 (40% 내지 60%) 및 12/12 시간 명/암 주기. 딜렛(Dilret): 사육 및 실험 기간 동안 R3 펠렛들에 자유 접근 (Lactamin, Vadstena, Sweden) 물: 사육 및 실험 기간 동안 수돗물에 자유 접근.

[0581] 베딩(Bedding): 사시나무 가구의 스프링클 베딩(Sprinkle bedding)(Tapvei, 핀란드).

[0582] 실험 공정들

[0583] 동물들에 실험일에 13:00 정각에 비히클(n=3) 또는 실시예 14의 화합물을 경구 투여하였다(0.156 (n=3) , 0.625 (n=3) 또는 2.5 μmol/kg (n=3)). 30분 후, 추적량(trace amount)의 75SeHCAT (75Se-homo-tauro-cholic acid) (0.1 mCi per 0.1 mL per mouse)을 각각의 마우스에 경구로 제공하였다. 75SeHCAT 투여 후 24시간 후, 동물들을 CO2 흡입으로 죽였다. 희생 시, 담낭 및 전체 창자를 제거하였으며, 75SeHCAT 투여 후 24 시간 동안 각각의 마우스에서 대변들을 수집하였다. 대변들 및 담낭의 75SeHCAT의 감마 방사능을 각각 1282 CompuGamma CS 감마 카운터(Gamma counter)(Wallac oy, Turku, Finland)로 측정하였다. 각각의 마우스에 투여된 75SeHCAT의 양과 함께 안정성이 추가적인 75SeHCAT 부분 표본(aliquot)과 함께 통제되었으며, 본 연구에서 다른 시험된 샘플들도 동일한 실험적 과정을 따랐다.

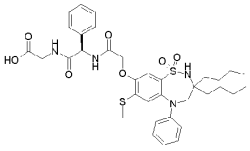
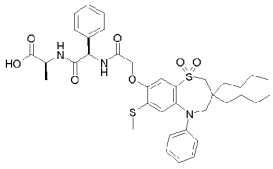
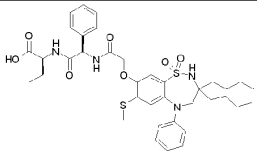
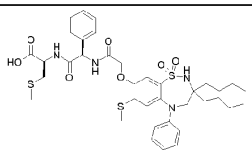
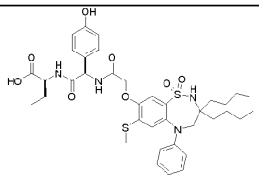
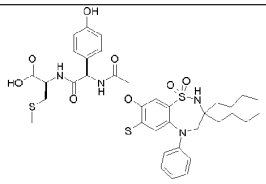
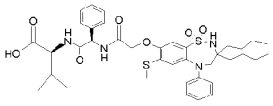
[0584] 데이터 분석

[0585] 대변들 및 담낭-창자 모두로부터의 감마 카운트들(counts)의 합은 총 회복된 75SeHCAT로 생각되었으며, 이는 각각의 마우스에 투여한 총 75SeHCAT의 약 85%로 평균내어졌다. 신체 유지로서 담낭-창자 내 것에 비해, 75SeHCAT의 회복된 방사능의, 대변에서 검출된 75SeHCAT의 퍼센트는 대변 배출로서 생각되었다. 75SeHCAT 창자 흡수에 대한 실시예 14의 화합물의 억제 효과는 75SeHCAT 신체 유지 및 대변 배출에 따라 계산되었으며, 화합물의 ED50는 용량-효과 커브에 따라 추산되었다.

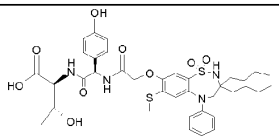
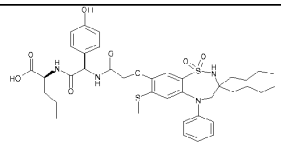
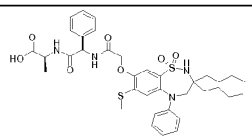
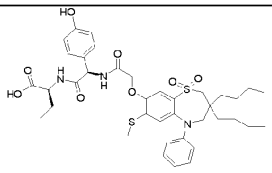
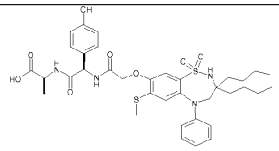
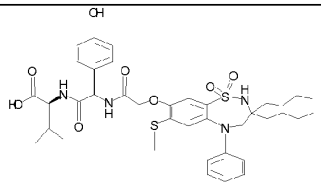
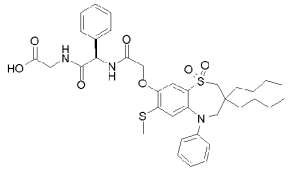
[0586] 결과들

[0587] 용량 ( μmol/kg): 0.156에서 평균 IBAT 억제 효과(%)는 실시예 1-14의 화합물들의 것으로 결정되었으며, 이는 표 1에 기록되었다.

표 1

| 실시예 | 구조 | % 억제<br>**0.156 μmol/kg** | 평균 IC50<br>**nM** |
|---|---|---|---|
| 1. |  | 43 | 0,45 |
| 2. |  | 55 | 0,39 |
| 3. |  | 63 | 0,18 |
| 4. |  | 63 | 0,35 |
| 5. |  | 74 | 0,16 |
| 6. |  | 59 | - |
| 7. |  | 66 | 0,36 |

[0588]

| | | | |
|---|---|---|---|
| 8. |  | 46 | 0,11 |
| 9. |  | 67 | - |
| 10. |  | 68 | 0,2 |
| 11. |  | 63 | 0,15 |
| 12. |  | 63 | 0,3 |
| 13. |  | 68 | 0,13 |
| 14. |  | 28 | 1,2 |

[0589]

[0590] 실시예 16

[0591] 만성 특발성 변비(Chronic Idiopathic Constipation)를 갖는 약 200명 환자들에서, 56일 동안 환자들을 치료하여, 실시예 14의 화합물의 복용량의 범위의, 기(phase) IIb, 이중 맹검의, 무작위의(Randomized), 플라시보-대조군의, 다중심(Multi centre), 복용량 발견(Dose-finding), 약효 및 안전성 연구가 수행되었다. 환자들은 ≥ 20세 연령 및 ≤ 80세 연령의, 신체 용적 지수(body mass index)(BMI) ≥18.5 그러나 <35인 남성 또는 비임신 여성들이었다.

[0592] 실시예 14의 화합물로 한 치료와 관련된 설사 및 복통의 부작용 보고들(adverse event)을 갖는 모든 환자들은 표 2에 제시된다.

표 2

[0593]

| 용량 | | 플라시보 | 5 mg | 10 mg | 15 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 설사 | 환자의 수,(인구의 %) | 2 (4.3) | 4 (8.3) | 5 ( 10.6) | 8 (16.7) |
| 복통 | 환자의 수,(인구의 %) | 0 (0.0) | 5 (10.4) | 5 (10.6) | 13 (27.1) |

[0594] 만성 특발성 변비의 치료 연구에서 설사 및 복통을 갖는 환자의 수

[0595] "콜로세벨람"의 하루 3 번 400 mg의 결장 전달 또한 받는 모순되(Contradictory) 환자들은 결장으로부터 생성되는, 두 개의 담즙산 의존성 부작용들에 증가가 거의 없었다(little increase).

[0596] 이와 같이, 담즙산 바인더 "콜레세벨람"과 함께 결합된 실시예 14의 화합물은 결장으로부터 생기는 담즙산 부작용들을 효과적으로 차단하는 것으로 나타났다.

[0597] 실시예 17

[0598] 하기 조성물을 갖는 IBAT 억제제의 지연 방출용 제제를 제조한다:

[0599] 물질 양/캡슐(mg)

[0600] IBAT 억제제 화합물

[0601] 실시예 14 10

[0602] 비 패레일 구체들(Non pareil spheres) 500

[0603] 에틸 셀룰로스 2

[0604] 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 10

[0605] 유드라지트 L100-55 (CAS No. 25212-88-8) 25

[0606] 트리에틸시트레이트(Triethylcitrate) 2.4

[0607] 활성 약제(active drug)는 에탄올 99% 내 에틸 셀룰로스(Ethyl cellulose) and 하이드록시프로필 셀룰로스(hydroxypropyl cellulose)와 함께 용해된다.

[0608] 상기 혼합물은 그 후 유동층 장치(fluidized bed apparatus)에서 비-패레일 구체들 상에 분무된다. 그 후 펠렛들을 건조하고 공기가 통하게 하여 잔여 에탄올을 제거하였다. 트리에틸 시트레이트의 첨가와 함께 유드라지트(Eudragit) L100-55 분산은 그 후 유동층 장치에서 약물 비드들(drug beads) 상에 분무되었다. 그 뒤에, 건조 및 체로 거른 후, 코팅된 비드들을 경질 젤라틴 캡슐들에 채운다.

[0609] 실시예 18

[0610] 하기 조성물을 갖는 IBAT 억제제의 지연된 방출용 제제를 제조하였다:

| | |
|---|---|
| [0611] 성분 | 양/타블렛 (mg) |
| [0612] | |
| [0613] IBAT 억제제 화합물 | |
| [0614] 실시예 14 | 10 |
| [0615] 이산화규소 | 200 |
| [0616] 포비돈 K-25 | 20 |
| [0617] 유드라지트 FS30D (CAS No 26936-24-3) | 30 |
| [0618] 마이크로크리스탈린 셀룰로스 | 250 |
| [0619] 소듐 스테아릴 푸마레이트 | 5 |

[0620] 활성 약제는 물에 현탁되고 유동층 장치에서 미리 정의된 크기의 이산화규소(Silicon dioxide) 코어 상에 분무된다. 약제 펠렛들은 40 ℃에서 24 시간 동안 건조된다. 그 후, 포비돈(Povidone) K-25 층이 유동화 장치의 에탄올 용액으로부터 비드들 상으로 적용된다. 유드라지트 FS30D 분산의 최종 코팅은 그 후 유동층에서 적용된다. 코팅된 비드들은 믹서에서 마이크로크리스탈린 셀룰로스(microcrystalline cellulose) 및 소듐 스테아릴 푸마레이트(sodium stearyl fumarate)와 혼합되고, 그 후 타블렛으로 압착된다.

[0621] 실시예 19

[0622] IBAT 억제제의 즉시 방출 및 담즙산 바인더의 결장 방출을 갖는, 전술한 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제, 및 콜레세벨람을 포함하는 결합 타블렛이 제조된다.

| | |
|---|---|
| [0623] 성분 | 양/타블렛 (mg) |
| [0624] *코어* | |
| [0625] 콜레세벨람 하이드로클로라이드 | 400 |
| [0626] 마이크로크리스탈린 셀룰로스 | 150 |
| [0627] 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 | 50 |
| [0628] 콜로이드 이산화규소 | 10 |
| [0629] 마그네슘 스테아레이트 | 5 |
| [0630] *결장 방출층* | |
| [0631] 유드라지트 FS30D | 60 |
| [0632] PlasACRYL T20 (CAS No 123-94-4) | 6 |
| [0633] *IBAT 억제제 층* | |
| [0634] 실시예 14의 IBAT 억제제 | 7 |
| [0635] 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 | 12 |
| [0636] 크로스카멜로스 나트륨 | 6 |

[0637] *보호 코팅*

[0638] 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 12

[0639] 폴리에틸렌 글리콜 2

[0640] 콜레세벨람 하이드로클로라이드(Colesevelam hydrochloride), 마이크로크리스탈린 셀룰로스 및 콜로이드 이산화규소가 혼합되고, 물에 용해된 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 그래뉴화된다. 상기 그래뉼들은 건조되고 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate)와 혼합되고 타블렛들로 압착된다. 유드라지트 FS30D 분산 및 물이 PlasACRYL T20로 섞이고, 적절한 코팅 기계를 이용하여 코어 타블렛 상에 분무된다. IBAT 억제제 코팅 현탁액은 상기 IBAT 억제제, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium)를 물에 혼합하여 제조되고, 적절한 코팅 기계를 이용하여 결장 방출층을 갖는 타블렛 상에 분무된다. 최종적으로 하이드록시프로필메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜의 보호 코팅 용액이 적절한 코팅 기계를 이용하여 타블렛들 상에 분무된다.

[0641] 실시예 20

[0642] 하기 조성물을 갖는 콜레세벨람 결장 방출 타블렛이 제조된다:

[0643] 성분 양/타블렛 (mg)

[0644] 코어

[0645] 콜레세벨람 하이드로클로라이드 400

[0646] 마이크로크리스탈린 셀룰로스 150

[0647] 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 50

[0648] 콜로이드 이산화규소 10

[0649] 마그네슘 스테아레이트 5

[0650] 결장 방출 층

[0651] 아밀로스 30

[0652] 유드라지트 S100 60

[0653] 트리에틸시트레이트 6

[0654] 글리세롤모노스테아레이트 3

[0655] 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 마이크로크리스탈린 셀룰로스 및 콜로이드 이산화규소를 혼합하고 물에 용해된 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스로 그래뉼화하였다. 상기 그래뉼들을 건조하고 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 타블렛으로 압착하였다. 아밀로스, 유드라지트 100, 트리에틸시트레이트 및 글리세롤모노스테아레이트(glycerolmonosterate)를 적절한 용매에 용해시키고 적절한 코팅 기계를 이용하여 타블렛 코어 상에 분무하였다.

[0656] 실시예 21

[0657] 이 연구는 4 마리의 수컷 비글(체중 약 10 kg)으로 수행된다. 상업적으로 이용가능한 규정식인 Teklad 2021 Harlan Teklad-Europe, Blackthorn, 잉글랜드산,를 하루에 두 번 같은 양의 물을 추가하여, 동물 당 175 g의

분량으로 공급된다.

[0658] 동물들은 상업적으로 이용가능한 규정식인, GLP-Diet, Dechra Veterinary Products, 덴마크산,을 보상으로 이용한 절차로 훈련된다. 동물 당 사용한 양은 최소한이며, 기록하지 않는다.

[0659] 투여시키는 날들(1일 및 4일)에, 직장 투여 절차(rectal dosing procedure) 동안 동물들은 50 g의 GLP 규정식을 공급받고, 잔여 식사(125g)은 직장 투여 절차 후 1 시간 후에 주어졌다.

[0660] 실시예 5 물질(20% v/v 순수 내 프로필렌 글리콜에 30 mg /kg, 5 mL/kg 현탁)이 최근 체중 데이터에 따라 경구 투여로 투여된다. 모든 그룹들은 콜레스티라민 또는 플라시보의 직장 투여로 결합된 실시예 5 물질을 경구로 받는다.

[0661] 콜레스티라민의 직장 투여(총 1.2-2.2 g, 물에 12 mL 현탁) 및 플라시보 제제(탐색(exploration) 겔)이 투여의 의도된 인간 루트에 따르기 위하여 사용된다. 결장의 근위부로 시험 물질을 적용하기 위하여, 콜레스티라민 및 플라시보는 40 cm 신축성 있는(flexible) 플라스틱 튜브(언노 의학적(unomedical) "공급관")를 이용하여 직장 카테터 설치(catheterisation)에 의하여 공급된다. 치료는 1 일(Day 1) 및 4 일(Day 4)에 수행된다.

[0662] 하기 각각의 투여 경우에, 모든 동물들은 연속하여 6시간의 기간 동안 모니터링된다. 배변(defaecation) 수를 잰다. 대변의 밀도는 브리스톨 스툴 폼 스케일(Bristol Stool form Scale)(7 등급 스케일; 가장 낮은 1, 너트와 같은 분리된 단단한 덩어리(배설하기 어려움); 가장 높은 7, 물기가 많고, 고형 조각이 없는, 전부 액체)를 이용하여 평가한다. 각각의 배변 때를 위하여 배설한 배변들의 양을 하기 등급 시스템에 따라 점수를 매겼다: 1-최소, 2-약간, 3-보통, 4-두드러짐.

[0663] 점수 데이터들은 t-테스트로 분석된다. 중요한 그룹간(inter-group) 차이들이 검출되고, 그 후 그룹의 확인이 편측(one-sided) t-테스트로 수행된다. 모든 테스트에서, 중요도의 레벨은 $p<0.05$로 정의된다.

[0664] 플라시보 및 콜레스티라민 그룹들은 각각 6.7+-0.3, 5.3+-0.6, (평균+-SEM)의 브리스톨 스툴 폼 스케일(BSS) 평균 값을 제공한다. 이 차이는 $p\leq0.05$ 중요도 레벨에서 통계적으로 중요하다. 플라시보 그룹은 물같은 대변을 가지며, 예상대로, 콜레스티라민 그룹은 더 고형인 대변들을 갖는다.

[0665] 플라시보 및 콜레스티라민 그룹은 각각의 배변의 경우에 상기 스케일에 따라 대변들의 하기 양을 배설하고, 각각 3.5+-0.6, 2.3+-0.8, (평균+-SEM)의 평균 값을 제공한다. 이 차이는 $p\leq0.05$ 중요도 레벨에서 통계적으로 중요하다. 플라시보 처리된 그룹은, 중요하지 않더라도, 콜레스티라민 그룹과 비교하여 더 많은 양의 대변을 배설한다. BSS 및 "대변들의 배설 양"의 두 지표들은 콜레스티라민 그룹이 플라시보 그룹에 비하여 결장 재에 더 낮은 유리 담즙산 농도를 갖는다는 것을 가리킨다. 결장 내 담즙산들은 변통 작용(laxative effect)을 갖기 때문에, 이 실험은 담즙산 바인더의 결장 방출이 본 발명에 따라 작용한다는 것을 확인시켜준다.

【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 14

【변경전】

제 12항에

【변경후】

제 13항에