(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년08월22일
(11) 등록번호 10-1890959
(24) 등록일자 2018년08월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/554 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
C07D 285/36 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7013810
(22) 출원일자(국제) 2011년11월08일
심사청구일자 2016년11월03일
(85) 번역문제출일자 2013년05월29일
(65) 공개번호 10-2014-0032952
(43) 공개일자 2014년03월17일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2011/051335
(87) 국제공개번호 WO 2012/064266
국제공개일자 2012년05월18일
(30) 우선권주장
1051165-7 2010년11월08일 스웨덴(SE)
61/410,957 2010년11월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2003106482 A1*
WO2003022286 A1*
WO2002050051 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(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

전체 청구항 수 : 총 15 항 심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 **간질환 치료를 위한 ＩＢＡＴ 억제제**

(57) 요 약

본 발명은 간 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 특정 IBAT 억제제들에 대한 것이다. 그것은 또한 이들 IBAT 억제제들을 포함하는 조성물들, 장애들의 치료 방법 및 상기 물질들 또는 조성물들을 포함하는 키트에 대한 것이다.

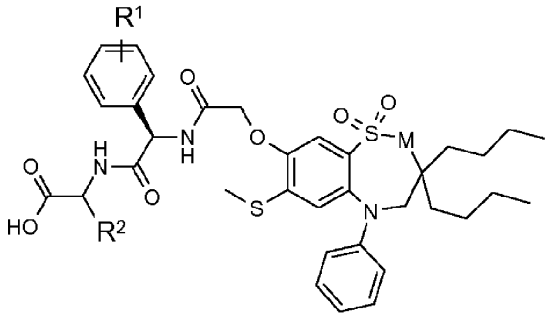
명 세 서

청구범위

청구항 1

알라질레스 증후군 (ALGS), 점진적 가족성 간내 담즙울체 (PFIC), 원발담즙성간경변 (PBC), 일차성 경화성 담관염 (PSC), 비알코올성 지방간염 (NASH), 간세포암 및 담즙 울체성 간질환의 가려움증의 군으로부터 선택되는 간질환의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 화학식 II의 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물을 포함하는 약학적 조성물:

<화학식 II>



이때,

M 은 CH2 또는 NH이고;

R^1은 H 또는 하이드록시이고;

R^2는 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 $-CH_2CH_2SCH_3$이다.

청구항 2

제 1항에 있어서,

화학식 II의 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 -Dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-a-[N-(carboxymethyl)carbamoyl] benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1 ,2,5-benzothiadiazepine);

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)-a-[N'-((S)-1 -carboxyethyl) carbamoyl] benzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1 ,5-benzothiazepine);

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)-a-[N-((S)-1 -carboxypropyl) carbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1 ,2,5-benzothiadiazepine);

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);

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-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);

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카르복시-2-메틸티오에틸)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-methythioethyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1 ,2,5-benzothiadiazepine);

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);

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);

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);

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);

1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-a-[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)-a-[N'-((S)-1-carboxypropyl)carbamoyl]-4-hydroxybenzyl} carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepine);

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);

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);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(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)으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

화학식 II의 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 (1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-?-[N-((S)-1-carboxypropyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine) 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

화학식 II의 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 (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) 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물인 약학적 조성물.

청구항 5

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

알라질레스 증후군 (ALGS)의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 6

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

점진적 가족성 간내 담즙울체 (PFIC)의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 7

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

원발담즙성간경변 (PBC)의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 8

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

일차성 경화성 담관염 (PSC)의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 9

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

비알코올성 지방간염 (NASH)의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 10

제 1항 또는 제 2항에 있어서,

간세포암의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 11

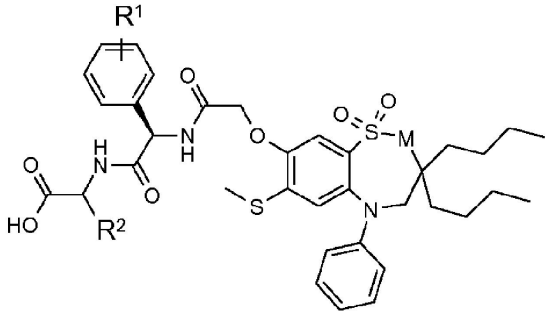
제 1항 또는 제 2항에 있어서,

담즙 울체성 간질환의 가려움증의 예방 또는 치료에 사용되기 위한 약학적 조성물.

청구항 12

화학식 II의 화합물:

<화학식 II>



이때,

M은 CH_2 또는 NH이고;

R^1은 H 또는 하이드록시이고;

R^2는 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 $-CH_2CH_2SCH_3$임

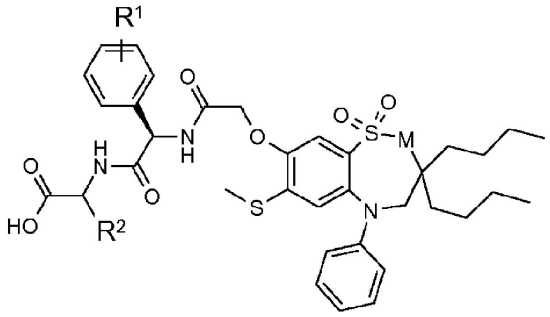
또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물을 포함하는,

알라질레스 증후군 (ALGS), 점진적 가족성 간내 담즙울체 (PFIC), 원발담즙성간경변 (PBC), 일차성 경화성 담관염 (PSC), 비알코올성 지방간염 (NASH), 간세포암 및 담즙 울체성 간질환의 가려움증의 군으로부터 선택되는 간질환의 예방 또는 치료에 있어, 우르소데옥시콜산과 조합하여 동시 또는 연속적 투여를 위한 약학적 조성물.

청구항 13

화학식 II의 화합물:

<화학식 II>



이 때

M은 CH_2 또는 NH이고;

R^1은 H 또는 하이드록시이고;

R^2는 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 $-CH_2CH_2SCH_3$임

또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물을 포함하는,

알라질레스 증후군 (ALGS), 점진적 가족성 간내 담즙울체 (PFIC), 원발담즙성간경변 (PBC), 일차성 경화성 담관염 (PSC), 비알코올성 지방간염 (NASH), 간세포암 및 담즙 울체성 간질환의 가려움증의 군으로부터 선택되는 간질환의 예방 또는 치료에 있어, 노르(nor)-우르소데옥시콜산과 조합하여 동시 또는 연속적 투여를 위한 약학적 조성물.

청구항 14

제 12항 또는 제 13항에 있어서,

화학식 II의 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 (1,1-dioxo-3,3-dibutyl-5-phenyl-7-methylthio-8-(N-{(R)-?-[N-((S)-1-carboxypropyl) carbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine) 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물인 약학적 조성물.

청구항 15

제 12항 또는 제 13항에 있어서,

화학식 II의 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 (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) 또는 그것의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 또는 이러한 염의 용매화합물인 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 간 질환의 예방 및/또는 치료에 있어, 특정 IBAT 억제제에 대한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 회장 담즙산 수송체(Ileal bile acid transporter)(IBAT)는 위장관(GI tract)로부터 담즙산의 재흡수를 위한 주된 메커니즘이다. 이 메커니즘의 부분적 또는 전체적인 차단은 소장벽, 간문맥, 간실질, 간내 담도계(intrahepatic biliary tree), 담낭을 포함하는 간외 담도계(extrahepatic biliary tree)에 담즙산의 농도가 낮게 되는 결과를 야기한다.

[0003] IBAT 메커니즘의 부분적 또는 전체적 차단이 이익이 되는 질병들은 주된 경로생리적 결함을 갖거나, 혈청 및 상기 기관들 내에 너무 높은 농도의 담즙산의 증상을 갖거나 야기하는 것일 수 있다. WO 2008/058630은 지방 장애와 관련된 간 질환의 치료에 있어, 특정 회장 담즙산 수송체(IBAT)의 효과를 기재하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 간 질환의 예방 및/또는 치료에 있어, 특정 IBAT 억제제에 대한 것이다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 화학식 (I)의 IBAT 억제제 화합물에 대한 것이다.

발명의 효과

[0006] 본 발명은 간 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 특정 IBAT 억제제들에 대한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

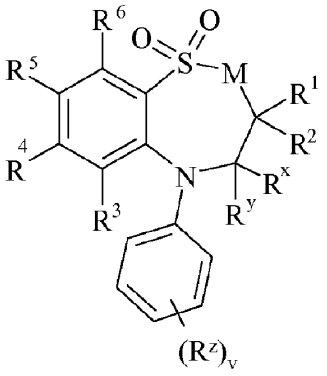
[0007] 본 발명의 개요

[0008] 본 발명은 간 질환의 예방 및/또는 치료에 있어, 특정 IBAT 억제제에 대한 것이다.

[0009] 본 발명의 자세한 설명

[0010] 본 발명은 화학식 (I)의 IBAT 억제제 화합물에 대한 것이다.

[0011] <화학식 (I)>



[0012]

[0013] 이 때,

[0014] M은 CH_2, NH이다.

[0015] R1 및 R2 중 하나는 수소 또는 C_{1-6}알킬로부터 선택되고, 나머지는 C_{1-6}알킬로부터 선택된다.

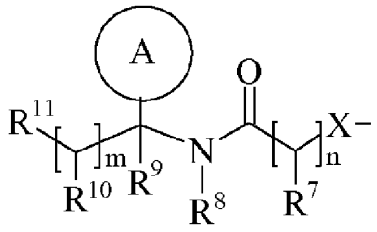
[0016] R^x 및 R^y는 수소, 하이드록시, 아미노, 머캅토(mercapto), C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시, N-(C_{1-6}알킬)아미노, N,N-(C_{1-6}알킬)2아미노, C_{1-6}알킬$S(O)_a$로부터 독립적으로 선택되고, 이 때 a는 0 내지 2이다.

[0017] R^z는 할로(halo), 니트로, 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}알킬$S(O)_a$로 이 때 a는 0 내지 2, C_{1-6}알콕시카보닐, N-(C_{1-6}알킬)설파모일 및 N,N-(C_{1-6}알킬)$_2$설파모일로부터 선택되고;

[0018] v는 0-5이고;

[0019] R4 및 R5 중 하나는 화학식 (IA)의 그룹이고:

[0020] <화학식 (IA)>



[0021]

[0022] R^3 및 R^6 및, R^4 및 R^5 중 나머지는 수소, 할로, 니트로, 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)2아미노, C_{1-4}알카노일아미노, N-(C_{1-4}알킬)카바모일, N,N-(C_{1-4}알킬)$_2$카바모일, C_{1-4}알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2, C_{1-4}알콕시카보닐, N-(C_{1-4}알킬)설파모일 및 N,N-(C_{1-4}알킬)$_2$설파모일로부터 독립적으로 선택되고; 이 때, R^3 및 C^6 및, R^4 및 R^5 중 나머지는 하나 또는 그 이사의 R16에 의하여 탄소가 선택적으로 치환될 수 있고;

[0023] X는 -O-, -N(R^a)-, -S(O)$_b$- 또는 -CH(R^a)-이고; 이때, R^a는 수소 또는 C_{1-6}알킬이고 b는 0-2이고;

[0024] 고리(ring) A는 아릴(aryl) 또는 헤테로아릴(heteroaryl)이고; 이때, 고리 A는 R^{17}로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

[0025] R^7은 수소, C_{1-4}알킬, 카보사이클릴(carbocyclyl) 또는 헤테로사이클릴이고;이때 R^7은 R^{18}로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

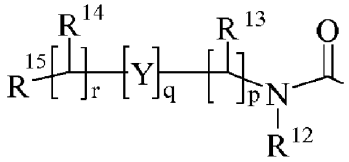
[0026] R^8은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0027] R^9는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0028] R^{10}은 수소, C_{1-4}알킬, 카보사이클리 또는 헤테로사이클릴이고; 이때, R^{10}은 R^{19}로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

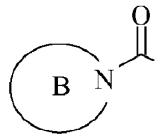
[0029] R^{11}은 카르복시, 설포(sulpho), 설피노(sulphino), 파스포노(phosphono), -P(0)(OR^c)(OR^d), -P(0)(OH)(OR^c), -P(0)(OH)(R^d) 또는 -P(0)(OR^c)(R^d)이고, 이때, R^c 및 R^d는 C1-6알킬로부터 독립적으로 선택되고;또는 R11은 화학식 (IB) 또는 (IC)의 그룹이고:

[0030] <화학식 (IB)>



[0031]

[0032] <화학식 (IC)>



[0033]

[0034] 이때,

[0035] Y는 -N(R^n)-, -N(R^n)C(0)-, -N(R^n)C(0)(C$R^s$$R^t$)$_v$N($R^n$)C(0)-, -O-, 및 -S(0)$_a$-이고;이때, a는 0-2이고, v는 1-2이고, R^s 및 R^t는 수소 또는, R^{26}에 의하여 선택적으로 치환된 C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택되고 R^n은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0036] R^{12}는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0037] R^{13} 및 R^{14}는 수소, C1-4알킬, 카르보사이클릴(carbocyclyl) 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 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0038] R^{15}는 카르복시, 설포, 설피노, 포스포노, -P(0)(OR^e)(OR^f), -P(0)(OH)(OR^e),-P(0)(OH)(R^e) 또는 -P(0)(OR^e)(R^f)이고, 이때 R^e 및 R^f는 C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0039] p는 1-3이고; 이때 R^{13}의 값들은 서로 같거나 다를 수 있고;

[0040] q는 0-1이고;

[0041] r은 0-3이고; 이때 R^{14}의 값들은 서로 같거나 다를 수 있고;

[0042] m은 0-2이고; 이때 R^{10}의 값들은 서로 같거나 다를 수 있고;

[0043] n은 1-3이고; 이때 R^7의 값들은 서로 같거나 다를 수 있고;

[0044] 고리 B는 R^{23}으로부터 선택된 하나의 그룹에 의하여 탄소에 치환된 질소 연결(link)된 헤테로사이클릴이고, 그리고 선택적으로 추가적으로 탄소에 하나 또는 그 이상의 R^{24}에 의하여 치환되고;그리고 만약 상기 질소 연결된 헤테로사이클릴이 -NH- 모이어티(moiety)를 포함하는 경우, 상기 질소는 R^{25}로부터 선택된 그룹에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고;

[0045] R^{16}, R^{17} 및 R^{18}은 할로, 니트로, 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)2아미노, C_{1-4}알카노일아미노, N-(C_{1-4}알킬)카바모일, N,N-(C_{1-4}알킬)$_2$카바모일, C_{1-4}알킬S(0)$_a$로 a는 0 내지 2, C_{1-4}알콕시카보닐, N-(C_{1-4}알킬)설파모일 및 N,N-(C_{1-4}알킬)2설파모일로부터 독립적으로 선택되고; 이때, R^{16}, R^{17} 및 R^{18}은 하나 또는 그 이상의 R^{21}에 의하여 탄소에 선택적으로 독립적으로 치환될 수 있고;

[0046] R^{19}, R^{20}, R^{24} 및 R^{26}은 할로, 니트로, 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)2카바모일, C_{1-4}알킬S(0)$_a$로 이때 a는 0 내지 2, C_{1-4}알콕시카보닐, N-(C_{1-4}알킬)설파모일, N,N-(C_{1-4}알킬)2설파모일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 벤질옥시카보닐아미노, 설포, 설피노, 아미디노(amidino), 포스포노, -P(0)(OR^a)(OR^b), -P(0)(OH)(OR^a), -P(0)(OH)(R^a) 또는 -P(0)(OR^a)(R^b)로부터 독립적으로 선택되고, 이때 R^a 및 R^b는 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 선택적으로, 독립적으로 치환될 수 있고;

[0047] R^{21} 및 R^{22}는 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이도(ureido), 아미노, 니트로, 카르복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐(vinyl), 알릴(allyl), 에티닐, 메톡시카보닐, 포르밀(formyl), 아세틸, 포름아미도(formamido), 아세틸아미노, 아세톡시(acetoxy), 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오(methylthio), 메틸설피닐(methylsulphinyl), 메실(mesyl), N-메틸설파모일 및 N,N-디메틸설파모일로부터 독립적으로 선택되고;

[0048] R^{23}은 카르복시, 설포, 설피노, 포스포노, -P(0)(OR^9)(OR^h), -P(0)(OH)(OR^9), -P(0)(OH)(R^9) 또는 -P(0)(OR^9)(R^h)이고 이때 R^9 및 R^h는 C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0049] 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 선택되고;

[0050] 또는 간 질환의 예방 및 치료에 사용하기 위하여 그것의 약학적으로 서용가능한 염, 이러한 염의 용매 화합물(solvate) 또는 그것들의 프로드러그(prodrug)이다.

[0051] 본 발명에 따라 사용되는 화합물들은 간 테스트들(혈청 아미노 트랜스페라제(serum amino transferase)들) 및 간 조직학을 개선하고, 하이드록시프롤린(hydroxyproline) 함량 및 호중구 침몰들(infiltrating neutrophils) 및 간세포 증식(proliferating hepatocytes) 및 담관세포들(cholangiocytes)을 상당히 감소시킨다.

[0052] 문헌에서, IBAT 억제제들은 자주 다른 명칭들로 언급된다. 여기서 IBAT 억제제가 언급될 때에는 이 용어는 하기와 같이 문헌 내 알려진 화합물들을 포함하는 것으로 이해된다: i) 회장 선단 나트륨-상호의존성 담즙상 수송체(ileal apical sodium co-dependent bile acid transporter)(ASBT) 억제제; ii) 담즙산 수송체(BAT) 억제제; iii) 회장 나트륨/담즙상 상호수송체 시스템 억제제; iv) 선단 나트륨-담즙산 상호수송체 억제제; v) 회장 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제; vi) 담즙산 재흡수(BARI's) 억제제; 및 vii) 나트륨 담즙상 수송체(SBAT) 억제제; 이때 이것들은 IBAT의 억제에 의하여 작용한다.

[0053] 이 명세서에서, 용어 "알킬(alkyl)"은 직쇄 및 측쇄 알킬 그룹들을 포함하나, "프로필"과 같은 개개의 알킬 그룹에 대하여는 직쇄 버젼에만 대하여 특정된다. 예를 들어, "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(straight chained) 버젼에 대하여만 특정되고, '이소프로필'과 같은 개별적인 측쇄(branched chain)에 대하여는 측쇄 버젼에 대하여만 특정된다. 유사한 방식이 다른 라디칼들에도 적응되며, 예컨대 "페닐C_{1-6}알킬"은 페닐C_{1-4}알킬, 벤질, 1-페닐에틸 및 2-페닐에틸을 포함할 것이다. "할로(halo)"라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 가리킨다.

[0054] 선택적인 치환기들이 "하나 또는 그 이상의" 그룹들로부터 선택될 때, 그것은 이 정의가 특정된 그룹들 중 하나로부터 선택된 모든 치환기들 또는 특정된 그룹들의 둘 또는 그 이상으로부터 선택된 치환기들을 포함하는 것으로 이해된다.

[0055] "헤테로아릴("heteroaryl)"은 3-12 원자들을 포함하는, 완전히 불포화된 하나 또는 두개 원인 고리이고, 이때 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 만약 별도로 특정된 것이 없으면, 이는 탄소 또는 질소 연결될 수 있다(linked). 바람직하게는, "헤테로아릴"은 완전히 불포화된, 5 또는 6개 원자를 포함하는 단일고리(monocyclic ring) 또는 9 또는 10개 원자를 포함하는 이중고리(bicyclic ring)를 가리키며, 이 때 적어도 하나의 원자는 질소, 황, 또는 산소로부터 선택되고, 이때 만약 별도로 특정된 것이 없으면 이는 탄소 또는 질소 연결될 수 있다. 본 발명의 다른 측면에서, "헤테로아릴"은 완전히 불포화된, 5 또는 6개 원자들을 포함하는 단일고리 또는 8, 9 또는 10개 원자들을 포함하는 이중고리를 가리키며, 이때 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 만약 별도로 특정하지 않으면 이는 탄소 또는 질소 연결될 수 있다. 용어 "헤테로아릴"의 예들 및 적절한 가치(values)는 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) 및 퀴놀릴(quinolyl)이다. 바람직하게는 용어 "헤테로아릴:"은 티에닐 또는 인돌릴을 가리킨다.

[0056] "아릴"은 3-12 원자들을 포함하는, 완전히 불포화된, 단일 또는 이중고리 탄소 고리이다. 바람직하게는 "아릴"은 5 또는 6개 원자들을 포함하는 단일고리 또는 9 또는 10개 원자들을 포함하는 이중고리이다. "아릴"의 적절한 값들은 페닐 또는 나프틸(naphthyl)을 포함한다. 특히 "아릴"은 페닐이다.

[0057] "헤테로사이클릴"은 포화된, 부분적으로 포화되거나 불포화된, 3-12 개 원자들을 포함하는 단일 또는 이중고리이며, 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 만약 별도로 특정되지 않으면 이는 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, 이 때 -CH2- 그룹은 -C(O)- 또는 선택적으로 산화되어 S-산화물들을 형성할 수 있는 고리 황 원자(ring sulphur atom)에 의하여 선택적으로 대체될 수 있다. 바람직하게는 "헤테로사이클릴"은 포화된,

부분적으로 포화된 또는 불포화된, 5 또는 6개 원자들을 포함하는 단일 또는 이중고리이고, 여기서 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소로부터 선택되고, 이는 별도로 특정되지 않으면, 탄소 또는 질소 연결되고, 이때 -CH2- 그룹은 -C(O)- 또는 선택적으로 산화되어 S-산화물(들)을 형성할 수 있는 고리 황 원자에 의하여 선택적으로 대체될 수 있다. 용어 "헤테로사이클릴"의 예들 및 적절한 값들은 티아졸리디닐(thiazolidinyl), 피롤리디닐(pyrrolidinyl), 피롤리닐(pyrrolinyl), 2-피롤리도닐(2-pyrrolidonyl), 2,5-디옥소피롤리디닐(2,5-dioxopyrrolidinyl), 2-벨조옥사졸리노닐(2-benzoxazolinonyl), 1,1-디옥소테트라하이드로티에닐(1,1-dioxotetrahydrothienyl), 2,4-디옥소이미다졸리디닐(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-벤조디옥소릴(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-옥소테트라하이드로퓨라닐(2-oxotetrahydrofuranyl), 테트라하이드로퓨라닐(tetrahydrofuranyl), 2,3-디하이드로벤조퓨라닐(2,3-dihydrobenzofuranyl), 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.

[0058] "카르보사이클릴(carbocyclyl)"은 포화된, 부분적으로 포화된 또는 불포화된, 3-12개 원자들을 포함하는 단일 또는 이중 탄소 고리이고, 이때 -CH2- 그룹은 -C(O)-에 의하여 선택적으로 대체될 수 있다. 바람직하게는 "카르보사이클릴"은 5 또는 6 원자들을 포함하는 단일고리 또는 9 또는 10개 원자들을 포함함는 이중고리이다. "카르보사이클릴"을 위한 적절한 값들은 사이클로프로필(cyclopropyl), 사이클로부틸(cyclobutyl), 1-옥소사이클로펜틸(1-oxocyclopentyl), 사이클로펜틸(cyclopentyl), 사이클로펜테닐(cyclopentenyl), 사이클로헥실(cyclohexyl), 사이클로헥세닐(cyclohexenyl), 페닐(phenyl), 나프틸(naphthyl), 테트라리닐(tetralinyl), 인다닐(indanyl) 또는 1-옥소인다닐(1-oxoindanyl)을 포함한다. 특히 "카르보사이클릴"은 사이클로프로필(cyclopropyl), 사이클로부틸(cyclobutyl), 1-옥소사이클로펜틸(1-oxocyclopentyl), 사이클로펜틸(cyclopentyl), 사이클로펜테닐(cyclopentenyl), 사이클로헥실(cyclohexyl), 사이클로헥세닐(cyclohexenyl), 페닐(phenyl) 또는 1-옥소인다닐(1-oxoindanyl)이다.

[0059] "C_{1-6}알카노일옥시(C_{1-6}alkanoyloxy)" 및 "C_{1-4}알카노일옥시(C_{1-4}alkanoyloxy)"는 아세톡시(acetoxy)이다. "C_{1-6}알콜시카보닐(alkoxycarbonyl)" 및 "C_{1-4}알콕시카보닐"의 예들은 메톡시카르보닐, 에톡시카르본리, n-및 i-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}알킬S(0)$_a$로 이때 a는 0 내지 2"이고 "C_{1-4}알킬S(0)a로 이때 a는 0 내지 2"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"는 디-N-메틸아미노, 디-(N-에틸)아미노 및 N-에틸-N-메틸아미노를 포함한다. "C_{2-6}알케닐" 및 "C_{2-4}알케닐"의 예들은 비닐(vinyl), 알릴(allyl) 및 1-프로페닐(1 -propenyl)을 포함한다. "C_{2-6}알키닐" 및 "C_{2-4}알키닐"의 예들은 에티닐(ethynyl), 1-프로피닐(1-propynyl) 및 2-프로피닐(2-propynyl)을 포함한다. "N-(C_{1-6}알킬)설파모일" 및 N-(C_{1-4}알킬)설파모일"의 예들은 N-(C_{1-3}알킬)설파모일(N-(C_{1-3}alkyl)sulphamoyl), N-(메틸)설파모일(N-(methyl)sulphamoyl) 및 N-(에틸)설파모일(N-(ethyl)sulphamoyl)을 포함한다. "N-(C_{1-6}알킬)2설파모일" 및 "N-4

알킬)2설파모일(N-4alkyl)2sulphamoyl)"의 예들은 N,N-(디메틸)설파모일(N,N-(dimethyl)sulphamoyl) 및 N-(메틸)-N-(에틸)설파모일(N-(methyl)-N-(ethyl)sulphamoyl)을 포함한다. "N-(C_{1-6}알킬)카바모일" 및 "N-(C_{1-4}알킬)카바모일"의 예들은 메틸아미노카보닐(methylaminocarbonyl) 및 에틸아미노카보닐(ethylaminocarbonyl)이다. "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}알콕시카보닐아미노"의 예들은 에톡시카본리아미노(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)우레이도의 예들은 N-메틸우레이도(N-methylureido) 및 N-에틸우레이도(N-ethylureido)이다. "N,N-(C_{1-6}알킬)2우레이도의 예들은 N,N-디메틸우레이도(N,N-dimethylureido) 및 N-메틸-N-에틸우레이도(N-methyl-N-ethylureido)이다. "N-(C_{1-6}알킬)-N-(C_{1-6}알킬)우레이도의 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)우레이도의 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.

[0060] 본 발명의 화합물의 적절하게 약학적으로 허용가능한 염은 예컨대, 충분히 염기인 본 발명의 화합물의 산-첨가 염으로, 예컨대 무기 또는 유기산, 예컨대 염산(hydrochloric), 브롬화수소산(hydrobromic), 황산(sulphuric), 인산(phosphoric), 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic), 시트르산(citric) 또는 말레산(maleic acid)과 함께 예컨대 산-첨가 염이다.

[0061] 추가로, 충분히 산성인 본 발명의 화합물의 적절히 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨 또는 칼륨 염, 알칼리토금속 염, 예컨대 칼슘 또는 마그네슘 염, 암모늄 염 또는 생리학적으로-허용가능한 양이온을 제공하는 유기 염기를 갖는 염, 예컨대 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 모르폴린 또는 트리스-(2-하이드록시에틸)아민이다.

[0062] 화학식 1의 화합물들은 인체 또는 동물 신체 내에서 분해되어 화학식 (I)의 화합물을 제공하는 프로드러그(pro-drug)의 형태로 투여될 수 있다.

[0063] 프로드러그의 예들은 화학식 (I)의 화합물의 인비보 가수분해가능한 에스터들 및 인 비보 가수분해가능한 아마이드들을 포함한다.

[0064] 카르복시 또는 하이드록시 그룹을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 인 비보 가수분해가능한 에스터는, 예컨대, 인체 또는 동물 신체 내에서 가수분해되어 부모(parent) 산 또는 알코올을 생산하는, 약학적으로 허용 가능한 에스터이다. 카르복시에 대한 적절한 약학적으로 허용가능한 에스터들은 C_{1-6}알콕시메틸 에스터들, 예컨대 메톡시메틸, C_{1-6}알카노일옥시메틸 에스터들 예컨대 피발로일옥시메틸(pivaloyloxymethyl), 프탈리딜(phthalidyl) 에스터들, C_{3-8}사이클로알콕시카르보닐옥시C_{1-6}알킬 에스터들 예컨대 1-사이클로헥실카르보닐옥시에틸(cyclohexylcarbonyloxyethyl);1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸(1,3-dioxolen-2-onylmethyl) 에스터들 예컨대 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2오닐메틸(5-methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl); 및 C_{1-6}알콕시카르보닐옥시에틸 에스터들 예컨대 1-메톡시-카르보닐옥시에틸(1-methoxy-carbonyloxyethyl)을 포함하고, 본 발명의 화합물의 임의의 카르복시 그룹에서 형성될 수 있다.

[0065] 하이드록시 그룹을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 인 비보 가수분해가능한 에스터는 포스페이트 에스터들과 같은 무기 에스터들 및 α-아실옥시알킬(acyloxyalkyl) 에터들(ethers) 및 에스터의 인 비보 가수분해의 결과로서 분해되어 부모 하이드록시 그룹을 제공하는 관련된 화합물들을 포함한다. α-아실옥시알킬 에터들의 예들은 아세톡시메톡시(acetoxymethoxy) 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시(2,2-dimethylpropionyloxy-methoxy)를 포함한다. 하이드록시를 위한 인 비보 가수분해가능한 에스터를 형성하는 그룹들의 선택은 알카노일, 벤조일,

페닐아세틸 및 치환된 벤종리 및 페닐아세틸, (알킬 카르보네이트 에스터들을 제공하기 위하여)알콕시카르보닐, 디알킬카르바모일 및 N(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일(카르바메이트를 제공하기 위함), 디알킬아미노아세트리 및 카르복시아세틸을 포함한다. 벤조일 상 치환기들의 예들은 메틸렌 그룹을 통하여 고리 질소로부터 벤조일 고리의 3- 또는 4- 위치로 결합(linked)된 모르폴리노(morpholino) 및 피페라지노(piperazino)를 포함한다.

[0066] 카르복시 그룹을 포함하는 화학식 ((I)의 화합물의 인 비보 가수분해가능한 아마이드의 적절한 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. 화학식 (I)의 특정 화합물들은 예컨대, 수화된(hydrated) 형태와 같은 용매화되지 않은 형태와 마찬가지로 용매화된 것으로 존재할 수 있다는 것으로도 이해된다. 본 발명은 IBAT 억제 활성을 갖는 모든 그렇나 용매화된 형태들을 포함한다는 것으로 이해된다.

[0067] R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 및 R^6의 바람직한 값들은 하기와 같다. 이러한 값들은 앞서 또는 앞으로 정의된 예, 주장, 정의들 중 적절한 임의의 것과 사용될 수 있다.

[0068] 바람직한 R^1 및 R^2는 C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0069] 더욱 바람직하게는 R^1 및 R^2는 에틸 또는 부틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0070] 더욱 바람직하게는 R^1 및 R^2는 에틸, 프로필 또는 부틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0071] 본 발명의 한 측면에서 특히 R^1 및 R^2는 모두 부틸이다.

[0072] 본 발명의 더 나아간 측면에서 특히 R^1 및 R^2는 모두 프로필이다.

[0073] 본 발명의 다른 측면에서 특히 R^1 및 R^2 중 하나는 에틸이고 나머지 하나는 부틸이다.

[0074] 바람직하게는 R^x 및 R^y는 수소 또는 C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0075] 더욱 바람직하게는 R^x 및 R^y는 모두 수소이다.

[0076] 바람직하게는 R^z는 할로, 아미노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시카르보닐아미노 또는 N-(C_{1-6}알킬)우레이도로부터 선택된다.

[0077] 더욱 바람직학게는 R^z는 클로로, 아미노, t-부틸, t-부톡시카르보닐아미노 또는 N-(t-부틸)우레이도로부터 선택된다.

[0078] 바람직하게는 v는 0 또는 1이다.

[0079] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직학게는 v는 0이다.

[0080] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 v는 1이다.

[0081] 본 발명의 한 측면에서 바람직하게는 R^4는 화학식 (IA)의 그룹이다(전술한 바와 같이). 본 발명의 다른 측면에서 바람직하게는 R^5는 화학식 (IA)의 그룹이다(전술한 바와 같이)

[0082] 바람직하게는 R^3 및 R^6는 수소이다.

[0083] 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5의 나머지는 할로, C_{1-4}알콕시 또는 C_{1-4}알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것에서 선택되고; 이때 R^4 또는 R^5는 ;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 선택된다.

[0084] 더욱 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오 또는 메실로부터 선택되고; 이때 R^4 및 R^5는 하나 또는 그 이상의 R^{16}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R^{16}은 하이드록시 및 N,N-디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0085] 특히, 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 2-하이드록시에틸티오, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오 또는 메실로부터 선택된다.

[0086] 더욱 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 메틸티오이다. 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 수소, 할로, C_{1-4}알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고;이때 R^4 또는 R^5는 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)$_2$아미노로쿠터 독립적으로 선택된다.

[0087] 더욱 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 수소, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오 또는 메실로부터 선택되고;이때 R^4 또는 R^5는 하나 또는 그 이상의 R^{16}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R^{16}은 하이드록시, 카르복실기 및 N,N-디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0088] 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 수소, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 카르복시메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 2-하이드록시에틸티오, 2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오 또는 메실로부터 선택된다.

[0089] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 수소, 클로로, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 에틸티오 또는 이소프로필티오로부터 선택되고;이때 R^4 또는 R^5는 하나 또는 그 이상의 R^{16}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; 이때 R^{16}은 하이드록시, 카르복실기 및 N,N-디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된다.

[0090] 본 발명의 다른 예에서, 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 수소, 클로로, 브로모, 메톡시, 이소프로폭시, 메틸티오, 카르복시메틸티오, 에틸티오, 이소프로필티오, 2-하이드록시에틸티오 또는 2-(N,N-디메틸아미노)에틸티오로부터 선택된다.

[0091] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 브로모 또는 클로로이다.

[0092] 본 발명의 다른 예에서, 더욱 특히 화학식 (IA)의 그룹이 아닌 R^4 및 R^5 중 나머지는 메톡시이다.

[0093] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 고리 A는 아릴이다.

[0094] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 고리 A는 헤테로아릴이다.

[0095] 고리 A가 아릴일 때, 바람직하게는 고리 A는 페닐이다.

[0096] 고리 A가 헤테로아릴일 때, 바람직하게는 고리 A는 티에닐(thienyl) 또는 인돌릴(indolyl)이다.

[0097] 바람직하게는 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;이때 고리 A는 R^{17}로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기에 의하여 선택적으로 치환되괴 이때 R^{17}은 할로, 하이드록시, 또는 Cl 4알킬로부터 선택되고;이때 R^{17}은 하나 또는 그 이상의 R^{21}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고;이때 R^{21}은 할로로부터 선택된다.

[0098] 바람직하게는 X는 -O이다.

[0099] 더욱 바람직하게는 고리 A는 페닐, 티에닐 또는 인돌릴이고; 이때 고리 A는 할로, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환된다.

[0100] 특히 고리 A는 페닐, 4-하이드록시페닐, 티엔-2-일(thien-2-yl), 4-트리플루오로메틸페닐, 3-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐, 2,3-디하이드록시페닐 또는 인돌-3-일(indol-3-yl)로부터 선택된다.

[0101] 더욱 특히 고리 A는 페닐이다.

[0102] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;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 선택적으로 치환될 수 있고;이때 R^{21}은 할로로부터 선택된다.

[0103] 본 발명의 다른 예에서, 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.

[0104] 본 발명의 다른 측면에서, 특히 고리 A는 페닐, 4-하이드록시페닐, 4-메톡시페닐, 티엔-2-일(thien-2-yl), 4-트리플루오로메틸페닐, 3-하이드록시페닐, 2-플루오로페닐, 2,3-디하이드록시페닐 또는 인돌-3-일(indol-3-yl)로부터 선택된다.

[0105] 본 발명의 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 선

택된다.

[0106] 바람직하게는 R^7은 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴(carbocyclyl)이다.

[0107] 더욱 바람직하게는 R^7은 수소, 메틸 또는 페닐이다.

[0108] 특히 R^7은 수소이다.

[0109] 본 발명의 하나의 측면에서, 바람직하게는 R^8은 수소이다.

[0110] 본 발명의 다른 측면에서, 특히 R^8은 C_{1-4}알킬이다.

[0111] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 R^8은 수소 또는 메틸이다.

[0112] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 R^9는 수소이다.

[0113] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^9는 C_{1-4}알킬이다.

[0114] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 R^9는 수소 또는 메틸이다.

[0115] 바람직하게는 R^{10}은 수소이다.

[0116] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 R^{11}은 카르복시, 설포, 설피노, 포스포노, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(OH)(OR^c)$, $-P(O)(OH)(R^d)$ 또는 $-P(O)(OR^c)(R^d)$이고 이때 R^c 및 R^d는 C_{1-6}알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0117] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{11}은 화학식 (IB)의 그룹이다(전술한 바와 같이).

[0118] 바람직하게는 R^{11}은 카르복시, $-P(O)(OH)(OR^c)$ 또는 화학식 (IB)의 그룹이다(전술한 바와 같이). 더욱 바람직하게는 R^{11}은 카르복시, $-P(O)(OH)(OEt)$ 또는 화학식 (IB)의 그룹이다(전술한 바와 같이).

[0119] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{11}은 카르복시, 설포, $-P(O)(OH)(OR^c)$이고, 이때 R^c는 C_{1-4}알킬 또는 화학식 (IB)의 그룹으로부터 선택된다(전술한 바와 같이).

[0120] 바람직하게는 Y는 -NH- or -NHC(O)-이다.

[0121] 더욱 바람직하게는 Y는 NHC(O)-이다.

[0122] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 R^{12}는 수소이다.

[0123] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{12}는 C_{1-4}알킬이다.

[0124] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 R^{12}는 수소 또는 메틸이다.

[0125] 바람직하게는 R^{13}은 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴이고;이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;이때 R^{20}은 하이드록시이다.

[0126] 더욱 바람직하게는 R^{13}은 수소, 메틸 또는 페닐이고; 이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;이때 R^{20}은 하이드록시이다.

[0127] 특히 R^{13}은 수소, 하이드록시메틸 또는 페닐이다.

[0128] 더욱 특히 R^{13}은 수소 또는 하이드록시메틸이다.

[0129] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{13}은 수소, C1-4알킬 또는 카르보사이클릴이고; 이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;이때 R^{20}은 하이드록시, 카르복시, 카르보사이클릴 또는 아미노이고; 이때 R^{20}은 하나 또는 그 이상의 R^{22}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; R^{22}는 하이드록시이다.

[0130] 본 발명의 다른 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.

[0131] 본 발명의 다른 측면에서, 특히 R^{13}은 수소, 하이드록시메틸, 4-아미노부틸, 2-카르복시에틸, 4-하이드록시벤질 또는 페닐이다.

[0132] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 바람직하게는 R^{13}은 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴이고;이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;이때 R^{20}은 하이드록시, 카르복시, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 아미노이고; 이때 R^{20}은 하나 또는 그 이상의 R^{22}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; R^{22}는 하이드록시이다.

[0133] 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 또는 아미노이고; 이때 R^{20}은 하나 또는 그 이상의 R^{22}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고; R^{22}는 하이드록시이다.

[0134] 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.

[0135] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 바람직하게는 R^{13}은 수소, C_{1-4}알킬, 카르보사이클릴 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 0, C_{1-4}알콕시, 아미노, 카르보사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 머캅토이고; 이때 R^{20}은 하나 또

는 그 이상의 R^{22}에 의하여 탄소에 독립적으로 선택적으로 치환될 수 있고; R^{22}는 하이드록시로부터 선택되고 그리고 R^{23}은 카르복시이다.

[0136] 본 발명의 다른 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, 메톡시, 아미노, 이미다졸릴 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.

[0137] 본 발명의 다른 더 나아간 측면에서, 특히 R^{13}은 수소, 카르복시, 하이드록시메틸, 머캅토메틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, 2-메틸티오에틸, 4-아미노부틸, 4-하이드록시벤질, 이미다졸-5-일메틸(imidazol-5-ylmethyl) 또는 페닐이다.

[0138] 다른 측면에서 더욱 특히 R^{13}은 메틸티오메틸, 메틸설피닐메틸 또는 메틸설포닐메틸이다.

[0139] 바람직하게는 R^{14}는 수소이다.

[0140] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{14}는 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴로부터 선택되고;이때 상기 C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; 그리고 R^{20}은 하이드록시이다.

[0141] 본 발명의 다른 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.

[0142] 본 발명의 다른 측면에서, 특히 R^{14}는 수소, 페닐 또는 하이드록시메틸이다. 특히 R^{15}는 카르복시 또는 설포이다.

[0143] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 특히 R^{15}는 카르복시이다.

[0144] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 특히 R^{15}는 설포이다.

[0145] 바람직하게는 R^{15}는 카르복시, 설포, $-P(O)(OR^{e})(OR^{f})$, $-P(O)(OH)(OR^{e})$, $-P(O)(OH)(R^{e})$ 또는 $-P(O)(OR^{e})(R^{f})$이고, 이때 R^{e} 및 R^{f}는 C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0146] 더욱 바람직하게는 R^{15}는 카르복시, 설포,-P(0)(OR^e)(OR^f), -P(0)(OH)(OR^e), -P(0)(OH)(R^e) 또는 -P(0)(OR^e)(R^f)이고, 이때 R^e 및 R^f는 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0147] 바람직하게는 R^{15}는 카르복시, 설포, -P(0)(OEt)(OEt), -P(0)(OH)(OEt), -P(0)(OH)(Me) 또는 -P (0)(OEt)(Me)이다.

[0148] 바람직하게는 R^{15}는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(0)(OR^e)(OR^f), -P(0)(OH)(OR^e), -P(0)(OH)(R^e) 또는 -P(0)(OR^e)(R^f)이고, 이때 R^e 및 R^f는 C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^{15}는 화학식 (IC)의 그룹이다(전술한 바와 같이).

[0149] 더욱 바람직하게는 R^{15}는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(0)(OR^e)(OR^f), -P(0)(OH)(OR^e), -P(0)(OH)(R^e) 또는 -P(0)(OR^e)(R^f)이고, 이때 R^e 및 R^f는 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^{15}는 화학식 (IC)의 그룹이다(전술한 바와 같이).

[0150] 바람직하게는 R^{15}는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(0)(OEt)(OEt), -P (0)(Ot-Bu)(Oi-Bu), -P(0)(OH)(OEt), -P(0)(OH)(Me) 또는 -P(0)(OEt)(Me)이고, 또는 R^{15}는 화학식 (IC)의 그룹이다(전술한 바와 같이).

[0151] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 R^{15}는 카르복시이다.

[0152] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{15}는 설포이다.

[0153] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{15}는 -P(0)(OH)(OEt)이다.

[0154] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{15}는 -P(0)(OH)(Me)이다.

[0155] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{15}는 -P(0)(OEt)(Me)이다.

[0156] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 R^{24}는 수소이다.

[0157] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 R^{24}는 C_{1-4}알킬이다.

[0158] 바람직하게는 R^{25}는 수소이다.

[0159] 바람직하게는 R^{26}은 카르복시이다.

[0160] 바람직하게는 p는 1 또는 2이고;이때 R^{13}의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0161] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 p는 1이다.

[0162] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 바람직하게는 p는 2이고;이때 R^{13}의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0163] 본 발명의 나아간 측면에서, 더욱 바람직하게는 p는 3이고;이때 R^{13}의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0164] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 q는 0이다.

[0165] 본 발명의 나아간 측면에서, 바람직하게는 q는 1이다.

[0166] 본 발명의 한 측면에서, 바람직하게는 r은 0이다.

[0167] 본 발명의 한 측면에서, 더욱 바람직하게는 r은 1이다.

[0168] 본 발명의 다른 측면에서, 더욱 바람직하게 r은 2이고;이때 R^{14}의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0169] 본 발명의 나아간 측면에서, 더욱 바람직하게는 r은 3이고; 이때 R^{14}의 값들은 같거나 다를 수 있다.

[0170] 바람직하게는 m은 0이다.

[0171] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 m은 0 또는 1이다.

[0172] 바람직하게는 n은 1이다.

[0173] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직하게는 n은 1 또는 2이다.

[0174] 바람직학게는 z는 1이다.

[0175] 화학식 (IA)의 그룹으로 이때 R7은 수소, 메틸 또는 페닐이고, n은 1이고, 고리 A는 페닐, 티에닐 또는 인돌릴이고;이때 고리 A는 할로, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고, m은 0이고 R^{9}는 카르복시, -P(0)(OH)(OR^{c}) 또는 화학식 (IB)의 그룹이다.

[0176] 화학식 (IA)의 그룹으로 이때 X는 -O-이다.

[0177] 고리 A는 페닐, 티에닐 또는 인돌릴이고;이때 고리 A는 할로, 하이드록시, 메톡시 또는 트리플루오로메틸로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환된다.

[0178] R^{7}은 수소, 메틸 또는 페닐이고;

[0179] R^{8}은 수소 또는 메틸이고;

[0180] R^{9}는 수소 또는 메틸이고;

[0181] R^{10}은 수소이고;

[0182] m은 0-2이고, 이때 R^{10}의 값들은 같거나 다를 수 있고;그리고 R^{11}은 카르복시, -P(0)(OH)(OEt) 또는 화학식 (IB)의 그룹이고(청구항 제 1항에서 기재한 바와 같이); 화학식 (IB)의 그룹으로 이때 R^{10}은 수소, 하이드록시메틸 또는 페닐이고, p는 1 또는 2이고;이때 R^{10}의 값들은 같거나 다를 수 있고 그리고 R^{11}은 카르복시 또는 설포이다.

[0183] 화학식 (IB)의 그룹으로 이때:

[0184] R^{12}는 수소 또는 메틸이고;

[0185] R^{13}은 수소, 메틸, 에틸, 부틸 또는 페닐 또는 R23이고; 이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고; R^{20}은 하이드록시, 메틸티오, 메톡시, 아미노, 이미다졸릴 또는 머캅토이고;이때 R^{20}은 하나 또는 그 이상의 하이드록시에 의하여 탄소에 독립적 선택적으로 치환이 될 수 있고; R^{23}은 카르복시이고;Y는 -NH- 또는 -NHC (O)-이고; R^{14}는 수소, 메틸 또는 페닐로부터 선택되고; 이때 상기 메틸 또는 페닐은 하이드록시로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고; R^{15}는 카르복시, 설포, 포스포노, -P(0)(OR^{e})(OR^{f}), -P(0)(OH)(OR^{e}), -P(0)(OH)(R^{e}) 또는 -P(0)(OR^{e})(R^{f})이고 이때 R^{e} 및 R^{f}는 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택되거나 또는 R^{15}는 화학식(IC)의 그룹이고(청구항 1에서 기재한 바와

같이);

[0186] p는 1-3이고 이때 R^{13}의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0187] q는 0-1이고;그리고

[0188] r은 0-3이고 이때 R^{14}의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0189] 화학식 (IC)의 그룹으로 이때

[0190] R^{24}는 수소이고;

[0191] R^{25}는 수소이고;

[0192] R^{26}은 카르복시이고;그리고

[0193] z는 1이고;

[0194] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그.

[0195] 그러므로 본 발명의 나아간 측면에서, 전술한 바와 같이 화학식 (I)의 화합물이 제공되고, 이때:

[0196] R^1 및 R^2는 에틸 또는 부틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0197] R^3 및 R^6는 수소이고;

[0198] R^4는 할로, C_{1-4}알콕시 또는 C_{1-4}알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2이고; 이때 R^4는 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;

[0199] R^5는 화학식 (IA)의 그룹이고;

[0200] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 이때 고리 A는 R^{17}로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;이때

[0201] R^{17}은 할로, 하이드록시 또는 C_{1-4}알킬로부터 선택되고; 이때 R^{17}은 하나 또는 그 이상의 R^{21}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고;이때

[0202] R^{21}은 할로로부터 선택되고;

[0203] R^7은 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴이고;

[0204] R^{11}은 카르복시, -P(O)(OH)(OR^c) 또는 화학식 (IB)의 그룹이고(전술한 바와 같음);

[0205] R^{13}은 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴이고; 이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;이때

[0206] R^{20}은 하이드록시이고;

[0207] R^{15}는 카르복시 또는 설포이고;

[0208] p는 1 또는 2이고; 이때 R^{13}의 값들은 같거나 또는 다르고;

[0209] m은 0이고;그리고

[0210] n은 1이고;

[0211] 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매 화합물, 또는 이들의 프로드러그.

[0212] 그러므로 본 발명의 추가적인 측면에서, 전술한 바와 같이 화학식 (I)의 화합물이 제공되고, 이때:

[0213] R^1 및 R^2는 모두 부틸이거나 또는 R1 및 R2 중 하나는 에틸이고 나머지 하나는 부틸이고;

[0214] R^4는 메틸티오이고;

[0215] R^5는 화학식 (IA)의 그룹이고(전술한 바와 같이);

[0216] R^3 및 R^6는 수소이고;

[0217] 고리 A는 페닐이고;

[0218] R^7은 수소이고;

[0219] R^{11}은 화학식 (IB)의 그룹이고(전술한 바와 같이);

[0220] R^{13}은 수소 또는 하이드록시메틸이고;

[0221] R^{15}는 카르복시 또는 설포이고;

[0222] p는 1 또는 2이고;이때 R^{13}의 값들은 같거나 다르고;

[0223] m은 0이고;

[0224] n은 1이고;

[0225] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그.

[0226] 그러므로 본 발명의 추가로 나아간 측면에서, 전술한 바와 같이 화학식 (I)의 화합물이 제공되고 이때:

[0227] R^1 및 R^2는 에틸 또는 부틸로부터 독립적으로 선택되고;

[0228] R^3 및 R^6는 수소이고;

[0229] R^4는 할로, C_{1-4}알콕시 또는 C_{1-4}알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 선택되고; 이때 R^4는 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;

[0230] R^5는 화학식 (IA)의 그룹이고;

[0231] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 이때 고리 A는 R17로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

[0232] R^7은 수소, C1-4알킬 또는 카르보사이클릴이고;

[0233] R^8은 수소 또는 메틸이고;

[0234] R^9는 수소 또는 메틸이고;

[0235] R^{11}은 카르복시, -P(O)(OH)(OR^c) 또는 화학식 (IB)의 그룹이고(전술한 바와 같이)

[0236] X는 -NH- 또는 -NHC(O)-이고;

[0237] R^{12}는 수소 또는 메틸이고;

[0238] R^{13}은 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴이고; 이때 R^{13}은 R^{20}으로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환되고;

[0239] R^{14}는 수소이고;

[0240] R^{15}는 카르복시 또는 설포이고;

[0241] 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 선택적으로 치환될 수 있고;

[0242] R^{20}은 하이드록시, 카르복시, 카르보사이클릴 또는 아미노이고;이때 R^{20}은 하나 또는 그 이상의 R^{22}에 의하여 탄소에 선택적으로 치환될 수 있고;

[0243] R^{21}은 할로로부터 선택되고;

[0244] R^{22}는 하이드록시이고;

[0245] p는 1-3이고;이때 R^{13}의 값들은 같거나 다를 수 있고,

[0246] q는 0-1이고;

[0247] r은 0-3이고;이때 R^{14}의 값들은 같거나 다를 수 있고;그리고 이때 만약 q가 1이면, r은 0은 아니고;

[0248] m은 0-2이고;그리고

[0249] n은 1-3이고;

[0250] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그.

[0251] 그러므로 본 발명의 다른 추가적인 나아간 관점에서, 전술한 바와 같이 화학식 ((I)의 화합물이 제공되고, 이때:

[0252] R^{1} 및 R^{2}는 C1-4알킬로부터 독립적으로 선택되고;

[0253] R^{x} 및 R^{y}는 모두 수소이고;

[0254] R^{z}는 할로, 아미노, C_{1-6}알킬, C_{1-6}알콕시카르보닐아미노 또는 N-(C_{1-6}알킬)우레이도로부터 선택되고;v는 0 또는 1이고;

[0255] R^{3} 및 R^{6}는 수소이고;

[0256] R^{4} 및 R^{5} 중 하나는 화학식 (IA)의 그룹이고(전술한 바와 같이) 나머지 하나는 수소, 할로, C_{1-4}알콕시 또는 C_{1-4}알킬$S(O)_a$로 이때 a는 0 내지 2인 것으로부터 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, 카르복시 및 N,N-(C_{1-4}알킬)$_2$아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0257] X는 -O-이고;

[0258] R^{7}은 수소, 메틸 또는 페닐이고;

[0259] R^8은 수소 또는 메틸이고;

[0260] 고리 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;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 선택적으로 치환될 수 있고;이때 R^{21}은 할로로부터 선택되고;

[0261] R^9는 수소 또는 메틸이고;

[0262] R^{10}은 수소이고;

[0263] R^{11}은 카르복시, -P(O)(OH)(OR^c)로 이때 R^c는 C_{1-4}알킬 또는 화학식 (IB)의 그룹으로부터 선택되고(전술한 바와 같이);

[0264] R^{12}는 수소 또는 메틸이고;

[0265] Y는 NH- 또는 -NHC(O)-이고;

[0266] R^{13}은 수소, C_{1-4}알킬, 카르보사이클릴 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 0, C_{1-4}알콕시, 아미노, 카르보사이클릴, 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; R^{23}은 카르복시이고;

[0267] R^{14}는 수소, C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴로부터 선택되고;이때 상기 C_{1-4}알킬 또는 카르보사이클릴는 R^{20}으로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 치환기들에 의하여 선택적으로 치환될 수 있고;그리고 R^{20}은 하이드록시이고;

[0268] R^{15}는 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^f는 C_{1-4}알킬로부터 독립적으로 선택되고 또는 R^{15}는 화학식 (IC)의 그룹이고(전술한 바와 같이);

[0269] R^{24}는 수소이고;

[0270] R^{25}는 수소이고;

[0271] R^{26}은 카르복시이고;

[0272] p는 1-3이고;이때 R^{13}의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0273] q는 0-1이고;

[0274] r은 0-3이고; 이때 R^{14}의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0275] m은 0-2이고;이때 R^{10}의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0276] n은 1-2이고;이때 R^7의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0277] z는 0-1이고; 이때 R^{25}의 값들은 같거나 다를 수 있고;

[0278] 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그.

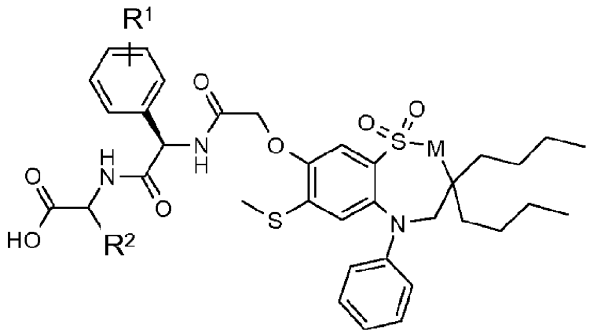
[0279] 본 발명의 다른 측면에서, 본 발명의 바람직한 화합물들은 실시예들 중 임의의 하나 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그이다.

[0280] 본 발명의 다른 측면에서, 본 발명의 바람직한 화합물들은 실시예들 중 임의의 하나 또는 약학적으로 허용가능

한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 그것들의 프로드러그이다.

[0281] 본 발명의 측면은 화학식 (II)의 화합물이다.

[0282] **<화학식 (II)>**



[0283]

[0284] 이때,

[0285] M은 CH_2 또는 NH이고;

[0286] R1은 H 또는 하이드록시이고;

[0287] R2는 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 $-CH_2CH_2SCH_3$이고;

[0288] 간 질환의 예방 또는 치료용이다.

[0289] 본 발명에 따른 유용한 물질의 예들은 하기와 같다:

[0290] 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),

[0291] 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),

[0292] 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),

[0293] 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),

[0294] 1,1-디옥소-3,3-디뷰리-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),

[0295] 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),

[0296] 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)ca rbamoyl]benzyl}carbamoylmethoxy)-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1 ,2,5-benzothiadiazepine),

[0297] 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)ca rbamoyl]-4-hydroxybenzyl}carbamoylmethoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,5-benzothiadiazepine),

[0298] 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),

[0299] 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}ca rbamoylmethoxy)-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1 ,2,5-benzothiadiazepine),

[0300] 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),

[0301] 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),

[0302] 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카르복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이

드록시벤질}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)및

[0303] 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).

[0304] 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물들은 카이랄 중심들 및/또는 기하학적 이성질체 중심들(E- 및 Z-아이소머들)을 가질 수 있고, 그리고 본 발명은 IBAT 억제 활성을 갖는 이러한 모든 광학, 부분입체이성질체(diastereoisomers) 및 기하학적 아이소머들을 포함하는 것으로 이해된다. 본 발명은 IBAT 억제 활성을 갖는 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물들의 임의의 그리고 모든 토토머 형태에 대한 것이다.

[0305] 본 발명은 또한 상기 화학식 I 및 II의 화합물들의, 그리고 이들의 명확히 언급된 그리고 가능한 토토머 형태의, 모든 비율의, 광학적 및/또는 기하학적 순물질 또는 혼합물과 같은 본 발명의 화합물들의 모든 가능한 아이소머들에 대한 것이다.

[0306] 특정 예에서, 여기 기재된 화합물들은 하나 또는 그 이상의 카이랄 중심들을 갖는다. 이러한 모든 입체이성질체들(stereoisomers)은 여기에 예상되어 있다(envision). 다양한 예에서, 여기에 기재된 화합물들은 광학활성 또는 라세미 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물들은 라세미, 광학-활성, 구조이성질체(regioisomeric) 및 입체이성질체(stereoisomeric) 형태들 또는 여기에 기재된 약학적으로 유용한 물성들을 갖는 이들의 조합들을 포함하는 것으로 이해된다. 광학적으로 활성인 형태의 제조는 제한되지 않는 예들에 의하는 것, 재결정화 기술에 의한 라세미 형태의 분해에 의하여, 광학적으로 활성인 시작 물질들로부터 합성에 의하여, 카이랄 합성에 의하여, 또는 카이랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리에 의하는 것을 포함하는, 임의의 적합한 방식으로 달성된다. 어떠한 예들에서, 하나 또는 그 이상의 아이소머들의 혼합물들은 여기에 기재된 약학적 화합물로서 이용된다. 특정 예들에서, 여기 기재된 화합물들은 하나 또는 그 이상의 카이랄 중심들을 포함한다. 이들 화합물들은 거울상체들(enantiomer) 및/또는 부분입체이성질체들(diastereomer)의 혼합물의 분리 및/또는 거울상체선택적(enantioselective) 합성을 포함하는 임의의 수단에 의하여 제조된다. 이들의 화합물들 및 아이소머들의 분해는 제한되지 않는 예의 방법에 의해, 화학적 공정들, 효소적 공정들, 분획 결정화, 증류, 크로마토그래피 등을 포함하는 임의의 수단에 의하여 달성된다.

[0307] 화합물들은 산이 없거나(free-acid) 또는 염기가 없는(free-base) 형태, 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 존재할 수 있다. 특정 예들에서, 여기 기재된 화합물은 용매화되지 않거나 용매화된 형태로 존재하고, 이때 용매화된 형태들은 임의의 약학적으로 허용가능한 용매, 예컨대 물, 에탄올 등을 포함한다.

[0308] 본 발명은 나아가, 간 질환의 예방 및/또는 치료용인, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 적어도 하나의 IBAT 억제제를 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0309] 본 발명의 한 측면은 간 질환의 치료용 의약의 제조용인 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물의 용도이다.

[0310] 화학식 I 또는 화학식 II)의 IBAT 억제제는, 간 질환의 예방 및/또는 치료법을 위한 의약의 제조에서, 여기에 기재된, 적어도 하나의 다른 약학적으로 활성인 화합물들과 함께 사용될 수 있다.

[0311] 간 질환들

[0312] 간 질환들은 여기에서, 간의 그리고 췌장 간문맥(pancreas portal vein), 간 유조직(parenchyma), 간내 담도계(intrahepatic biliary tree), 간외 담도계(extrahepatic biliary tree) 및 담낭(gall bladder)과 같은 이와 연결된 기관의 임의의 담즙산(Bile Acid)(BA) 의존성 질환으로서 정의된다.

[0313] 회장 담즙산 수송체(IBAT)는 위장관(GI tract)으로부터 답즙산의 재흡수를 위한 주된 메커니즘이다. 상기 메커니즘의 부분적 또는 전체적 차단은 소장벽, 간문맥, 간 유조직, 간내 담도계, 간외 담도계, 및 담낭 내 담즙산의 낮은 농도를 야기할 것이다. IBAT 메커니즘의 부분적 또는 전체적 차단으로부터 이익이 될 수 있는 질병들은 주된 경로생리적 결점을 갖거나, 혈청 및 상기 기관들 내 담즙산들의 너무 높은 농도의 증상을 야기하거나 갖는 것들일 수 있다.

[0314] 본 발명의 일 측면은 간 유조직; 간의 유전성 대사 이상; 바일러(Byler) 증후군; 대뇌건 또는 다발성 황색종과 같은 담즙산(BA) 합성의 주도니 결함; 젤위거 증후군(ellweger's syndrome), 신생아 간염(neonatal hepatitis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 간의 징후들(manifestations), ALGS(알라질레스(Alagilles) 증후군), PFIC (점진적 가족성 간내 담즙울체(progressive familial intrahepatic cholestasis)), 자가면역간염(autoimmune hepatitis), 원발담즙성간경변(primary biliary cirrhosis)(PBC), 간 섬유증(liver fibrosis), 비알콜성 지방간 질환, NAFLD/NASH, 문맥 고혈압(portal hypertension), 약물 때문 또는 임신 동안 황달에서와 같은 일반적인 담즙 분비 중지(general cholestasis), PFIC1와 같은 담즙 분비 중지의 유전적 형태와 같은 간내 또는 간외 담즙 분비 중지, 일차성 경화성 담관염(Primary sclerosing cholangitis), 담석 및 총담관결석증(choledocholithiasis), 담도계의 차단을 야기하는 악성 종양, 담즙 분비 중지/황달 때문인 (긁음, 가려움) 증상들, 췌장염, 점진성 담즙 분비 중지를 야기하는 만성 자가면역 간질환 또는 담즙 울체성(cholestatic) 간질환의 가려움증과 같은 2차적 결함의 예방 또는 치료용인, 앞서 정의한 대로 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이다.

[0315] 본 발명의 한 측면은 전술한 바와 같이, 간 장애(hepatic disorder) 또는 간 관련 질환(hepatic related condition), 지방간, 간 지방증(hepatic steatosis), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH), 알코올성 간염(alcoholic hepatitis), 급성 지방간(acute fatty liver), 임신 중 지방간(fatty liver of pregnancy), 약물-유도된 간염(drug-induced hepatitis), 철 과부하 장애(iron overload disorders), 간 섬유증(hepatic fibrosis), 간경변(hepatic cirrhosis), 간세포암(hepatoma), 바이러스성 간염(viral hepatitis) 및 췌장, 담도, 간의 암(tumor) 및 신생물 종양(neoplasma) 관련 문제들의 예방 또는 치료용인, 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물이다.

[0316] 다른 활성 물질들과의 조합

[0317] 본 발명의 한 측면은 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질과 조합한, 전술한 바와 같은 화학식 (I) 또는 화학식 (II)에 따른 IBAT 억제제이다. 상기 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 IBAT 억제제 화합물일 수 있다.

[0318] L 세포들에 의하여 생산되는 인크레틴 및 호르몬

[0319] 상기 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 L 세포들에 의하여 생산된 인크레틴(Incretine) 또는 호르

몬일 수 있다.

[0320] 본 발명의 한 측면에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 GLP-1 인핸서와 같은 L-세포 내분비 펩타이드 인핸서이다. 본 발명과 관련하여 유용한 GLP-1 인핸서의 예들은 GLP-1, GLP-1 분비 인핸서(secretion enhancer), GLP-1 분해 억제제(degradation inhibitor) 또는 이들의 조합이다.

[0321]

[0322] 본 발명의 한 측면에서, 상기 L-세포 내분비 펩타이드 인핸서는 GLP-2, GLP-2 분비 인핸서(secretion enhancer), GLP-2 분해 억제제(degradation inhibitor) 또는 이들의 조합과 같은 GLP-2 인핸서이다.

[0323] 본 발명의 한 측면에서, L-세포 내분비 펩타이드 인핸서는 옥신토모듈린(oxyntomodulin) 인핸서와 같은 PYY 인핸서이다.

[0324] 인크레틴 미메틱스(Incretin Mimetics)

[0325] 본 발명의 한 측면에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 엑세나타이드(Byetta®)와 같은 인크레틴 미메틱이다.

[0326] 본 발명의 일 측면은 여기 기재한 대로의 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제와 DPP-IV 억제제의 구강 조합(병용)이다.

[0327] 엔테로엔도크린 펩타이드들(Enteroendocrine Peptides)

[0328] 본 발명의 한 측면에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 GLP-1 또는 GLP-1 아나로그(analog)들, 예컨대, 타스포글루타이드(Taspoglutide)®(Ipsen) 등과 같은 엔테로엔도크린 펩타이드(enteroendocrine peptide)이다.

[0329] IBAT 억제제 및 DPP-IV 억제제와 함께 병용 요법

[0330] 본 발명의 한 측면에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 DPP-IV 억제제이다.

[0331] 본 발명의 한 측면은 여기에 기재된 방법과 함께 사용되기에 적합한, IBAT-억제제 및 메트포르민(metformin) 및/또는 시타글립틴(sitagliptin)(Janumet®) 및/또는 DPP-IV 억제제들의 조합으로, 이는 (2S)-1-{2-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]-아세틸}피롤리딘-2-카르보니트릴((2S)-1-{2-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]-acetyl}pyrrolidine-2-carbonitrile)(빌다글립틴)(vildagliptin), (3R)-3-아미노-1-[9-(트리플루오로메틸)-1,4,7,8-테트라자비사이클로[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)(sitagliptin), (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시-1-아다만틸)아세틸]-2-아자비사이클로[-3.1.0]헥산-3-카르보니트릴((1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-amino-2-(3-hydroxy-1-adamantyl)acetyl]-2-azabicyclo[-3.1.0]hexane-3-carbonitrile)(삭사글리틴)(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)(알로글

립틴)(alogliptin)를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0332] TGR5 수용체 모듈레이터들

[0333] 본 발명의 한 측면에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 TGR5 애고니스트(agonist)이다. TGR5 모듈레이터(modulator)들(예컨대 애고니스트들)은 WO 2008/091540, WO 2008/067219 및 미국 특허출원 2008/0221161 내 기재된 화합물들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0334] 티아졸리디네디온(Thiazolidinediones)

[0335] 본 발명의 한 측면에서, 적어도 하나의 다른 치료적으로 활성인 물질은 로지글리타존(Rosiglitazone)(Avandia), 피오글리타존(Pioglitazone)(Actos), 트로글리타존(Troglitazone)(Rezulin), MCC-555, 리보글리타존(rivoglitazone), 시글리타존(ciglitazone) 등과 같은 티아졸리디네디온이다.

[0336] IBAT 억제제, 담즙 션트(Biliary Shunt) 및 DPP-IV 억제제와 함께 병용 요법

[0337] 본 발명의 한 예에서, 여기 기재된 대로 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제는 DPP-IV 억제제 및/또는 담즙 션트와 조합(병용)하여 투여된다. 담즙 션트의 예들은 그 공개가 여기 참조로 포함되는 WO 2007/0050628에 기재된 션트들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0338] 여기 사용된 대로, 용어 "첨가 효과(additive effect)"는 각각의 약물들 단독의 효과의 합과 동일한 둘 (또는 그 이상의) 약학적으로 활성인 약물들의 결합된 효과를 말한다. 시너지 효과는 둘 (또는 그 이상의) 약학적으로 활성인 약물들의 결합된 효과가 각각의 약물 단독의 효과의 합보다 큰 것이다. 하나 또는 그 이상의 전술한 다른 활성 성분들과, 선택적으로 하나 또는 그 이상의 다른 약물학적으로 활성인 물질들과 함께 ASBTI의 임의의 적절한 조합은 여기 기재된 방법들의 범위 내로 생각된다.

[0339] 일부 예들에서, 화합물들의 특정 선택은 비상근의(attending physician)들의 진단 및 각각의 질환에 대한 그들의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 의존한다. 화합물들은 선택적으로 동시에(예컨대, 일제히, 실질적으로 일제히 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 연속하여 투여되고, 이는 질병(disease), 장애(disorder), 또는 질환(condition), 각각의 조건 및 사용되는 화합물들의 실질적 선택에 의존한다. 특정 예에서, 투여 순서 및 치료 프로토콜 동안 각각의 치료적 약물의 투여의 반복 횟수의 결정은 치료되는 질병 및 각각의 질환의 평가에 기초한다.

[0340] 어떠한 예들에서, 치료 조합들 내에서 약이 사용될 때 치료적으로 효과적인 용량은 다양하다. 치료 양생법과 조합하여 사용될 때 다른 약물들과 약들의 치료적으로 효과적인 용량들을 실험적으로 결정하는 방법들은 문헌에 기재되어 있다.

[0341] 여기 기재된 병용 요법들의 어떠한 예들에서, 함께 투약하는 용량들은 사용되는 함께 투여하는 약(co-drug)의 타입, 사용되는 특정 약, 치료되는 질환 또는 질병 등등에 따라 다양하다. 게다가, 하나 또는 그 이상의 생물학적으로 활성인 약물과 함께 투여될 때, 여기 제공된 화합물은 생물학적 활성 약물(들)과 선택적으로 동시에 또는 연속적으로 투여된다. 특정 예들에서, 만약 연속적으로 투여되는 경우, 비상근의는 추가적인 치료적 약물과 조합하여 여기 기재된 치료적 화합물의 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0342] 복합적인 치료적 약물들(multiple therapeutic agents)은 (적어도 하나는 여기에 기재된 치료적 화합물)은 임의의 순서 또는 동시에라도 선택적으로 투여된다. 만약 동시에라면, 상기 복합적인 치료적 약물들은 (단독 알약로서 또는 두 개의 분리된 알약들로서만의 예에 의하여)단독, 통합된 형태 또는 복합 형태들로 선택적으로 제공된다. 특정 예들에서, 치료적 약물들 중 하나는 복합 용량들로 선택적으로 제공된다. 다른 예들에서, 양쪽 다 선택적으로 복합 용량들로서 제공된다. 만약 동시가 아니라면, 복합 용량들 사이의 타이밍은 임의의 적절한 타이밍, 예컨대 0주 초과부터 4주 미만까지이다. 게다가, 복합 방법들, 조성물들 및 제제들(formulation)은 오직 2개 약물들의 용도에만 제한되지 않는다; 복합적 치료적 조합들의 용도는 또한 (둘 또는 그 이상의 여기 기재된 화합물들을 포함하는 것으로) 구상화된다.

[0343] 특정 예들에서, 경감시키려는 질환(들)의 치료, 예방 또는 개선하기 위한 복용량 양생법(dosage regimen)은 요인들의 다양성에 따라 변형된다. 이들 요인들은 나이, 체중, 성별, 식이 및 환자의 의학적 상태와 함께 대상(환자)이 고통받는 장애를 포함한다. 이렇게 하여, 다양한 예들에서, 실질적으로 사용된 용량 양생법은 다양하며 여기 명시된 용량 양생법들로부터 벗어난다.

[0344] 어떠한 예들에서, 여기에 기재된 병용 요법을 이루는 약학적 약물들은 결합된 용량 형태 또는 상당히 동시 투여를 위하여 유도된 분리된 용량 형태로 제공된다. 특정 예들에서, 병용 요법을 이루는 약학적 약물들은 2-단계 투여라 불리는 식이 요법(regimen)에 의하여 투여되는 치료적 화합물과 함께 연속적으로 투여된다. 어떠한 예들에서, 2-단계 투여 식이요법은 활성 약물들의 연속적 투여 또는 분리된 활성 약물들의 공간적-분리된 투여를 필요로 한다. 특정 예들에서, 복합 투여 단계들간의 시간 기간은 제한되지 않는 예들의 방법에 의하여, 몇 분부터 몇 시간까지 다양하며, 효능, 용해성, 생물학적 이용가능성, 혈장 반감기 및 약학적 약물의 동력 프로파일(kinetic profile)과 같은 각각의 약학적 약물의 물성에 의존한다.

[0345] 본 발명은 또한 예컨대, 콜레스티라민(cholestyramine), 콜레스티폴(cholestipol) 및 콜레세벨람(colesevelam)과 같은 수지인 적어도 하나의 담즙산 바인더와 결합하여 여기에 기재된 IBAT 억제제 화합물들에 대한 것이다.

[0346] 담즙산 바인더들(담즙산 금속이온봉쇄제들, 수지들)

[0347] 본 발명의 한 예에서, 앞서 정의한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제는 적어도 하나의 바일산 바인더를 또한 포함하는 약학적 제제로서 투여될 수 있고, 상기 제제는 바일산 바인더를 결장에, 그리고 IBAT 억제제를 소장에 전달하도록 디자인된다.

[0348] 본 발명에 따른 유용한 바일산 바인더들의 예들은 친수성 폴리아크릴 4차 암모늄 음이온 교환 수지인 콜레스티라민(Cholestyramine)이고, 이는 혈중 콜레스테롤 레벨을 감소시키는데 효과가 있다고 알려져 있다. 콜레스티라민 및 콜레스티라민을 포함하는 다양한 조성물들은 예컨대, 영국 특허번호 929,391 및 1,286,949; 및 미국특허번호 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 노보팜(Novopharm), USA Inc (Questrans Light), 어셔-스미스(Upsher-Smith)(PREVALITE (D), 및 아포데콘(Apothecon)으로부터 상업적으로 이용가능하다. 여기에 이용된 대로, "콜레스티라민"은 콜레스티라민, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 임의의 이러한 조성물을 포함한다. 이것들은 또한 퀘스트란(Questrans™)으로 불린다.

[0349] 퀘스트란 라이트 퀘스트란스 라이트(Questran Light Questrans Light)(콜레스티라민)은 과콜레스테롤혈증

(hypercholesterolemia)의 치료용으로 FDA 승인된 비흡수성 음이온 바인딩 수지이다.

[0350] USP 5,693,675 및 5,607,669에 기재된 바와 같이, 소수성 지방족 모이어티를 갖고 아민 폴리머의 제1 아민에 결합한 제1 치환기, 및 지방족 4차 아민-포함 모이어티를 포함하는 아민 폴리머의 제 2 아민에 결합한 제 2 치환기를 갖는 아민 폴리머.

[0351] 하기 반응 산물을 포함하는 알킬화되고 가교 연결(cross link)된 폴리머의 염: (a) 하기로 구성된 그룹들로부터 선택되는 반복 단위를 갖는, 하나 또는 그 이상의 가교 연결된 폴리머들, 또는 염들 및 이들의 코폴리머들:(NR-CH2CH2)n (2) 및 (NR-CH2CH2-NR-CH2CH2-NR-CH2CHOH-CH2)n (3) 이때 n은 양의 정수이고 각각의 R은 독립적으로 H 또는 C1-C8 알킬 그룹이고; (b) 적어도 하나의 지방족 알킬화제, 상기 반응 산물은 하기로 특징된다: (i) 상기 알킬화제와 반응하지 않는 상기 반복 단위 내 질소 원자들 중 적어도 일부; (ii) 상기 알킬화제 형성 4차 암모늄 단위들과 반응하는 상기 반복 단위들 내 질소 원자들의 10 몰 퍼센트 미만;및 (iii) 콜레세벨람(Colesevelam) 및 콜레세벨람 하이드로클로라이드와 같은, 고정된 양성 전하 및 하나 또는 그 이상의 카운터 이온들.

[0352] 본 발명에 따른 유용한 담즙산 바인더들은 콜레스티라민 및 콜레스티폴과 같은 수지들이다. 한 이점은 담즙산 바인더의 용량을 담즙산 바인더를 단독으로 포함하는 단일 치료 내 콜레스테롤을 가진 상태(cholesterolaemia)의 치료용 치료적 용량보다 낮게 유지할 수 있다는 것이다. 담즙산 바인더의 낮은 용량에 의하여, 치료적 용량에 대한 환자의 낮은 저항력에 의하여 야기되는 임의의 가능한 부작용들 또한 피할 수 있다.

[0353] 또다른 유용한 담즙산 바인더는 3,000을 초과하는 분자량을 갖고, 이용가능한 글리코콜린산(glycocholic acid)의, 상기 산의 동일 무게의 수용액에 노출 시 5분 내 적어도 30%의 결합 물성을 갖고, 소화 효소에 불활성인 폴리머 골격(polymer skeleton)을 갖고, 100% 상대 습도에서 공기와 평형 후 65%보다 큰 수분 함량을 갖고, 예컨대 USP 3,383,281에 기재된 콜레스티폴인, 비수용성 비독성 폴리머 아민이다.

[0354] 본 발명의 더 나아간 측면에서, 적절한 담즙산 바인더는 콜레스티라민, 콜레스티폴 또는 콜레세벨람의 하나이다.

[0355] 본 발명의 바람직한 측면은 담즙산 바인더로서 콜레세벨람의 용도이다.

[0356] 본 발명의 조성물들은 나아가 약학적으로 허용가능한 희석재 또는 담체와 공동으로, 예컨대, HMG Co-A 환원효소(reductase) 억제제 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그인 스타틴들을 포함할 수 있다.

[0357] 본 발명의 한 예는 앞서 정의한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그 및 담즙산 바인더 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 그것의 프로드러그를 포함하는 결합된 구강 약학적 제제에 대한 것이고, 상기 제제는 담즙산 바인더를 결장으로 그리고 IBAT 억제제를 소장으로 전달하도록 디자인된다.

[0358] 본 발명의 한 예는 결장에서 방출되기 위하여 만든 담즙산 바인더의 중심부(core)를 포함하고, 앞서 정의한 대로 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제를 포함하는 외층(outer layer)에 의하여 둘러싸인, 말단 공장(distal jejunum) 또는 근위 회장(proximal ileum)에 즉시 방출 또는 지연 방출을 위하여 만들어진 약학적 제제

이다.

[0359] 스타틴들

[0360] 본 발명의 다른 측면에서, 예컨대 앞서 정의한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물인 IBAT 억제제 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 HMG Co-A 환원효소 억제제 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염들의 용매화합물들 또는 이들의 프로드러그와 함께 투여될 수 있다. 적절한 HMG Co-A 환원효소 억제제들, 약학적으로 허용가능한 염들, 용매화합물들, 이러한 염들의 용매화합물들 또는 이들의 프로드러그들은 당업계에 잘 알려진 스타틴(statin)들이다. 특정 스타틴들은 플루바스타틴(fluvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 심바스타틴(simvastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 세리바스타틴(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 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그이다. 더욱 특정된 스타틴은 아토르바스타틴 칼슘 염이다. 나아가 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 스타틴은 로수바스타틴 칼슘 염 및 피타바스타틴(HMG Co A 환원효소)이다.

[0361] 본 발명의 추가적인 측면에서, 앞서 전술한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 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 수송체 시스템의 억제에 의하여 야기되는 결장 내 담즙산이 과도해지는 가능한 위험을 피하게 된다. 내장 내(visceral content) 담즙산의 과다는 설사를 일으킬 수 있다. 이렇게 하여, 본 발명은 또한 앞서 정의한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그를 포함하는, 치료 동안 환자의 설사와 같은 가능한 부작용의 치료를 제공한다.

[0362] HMG CoA-환원효소 억제제, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 그것의 작용에 의하여 담즙산 합성에 이용가능한 내생 콜레스테롤을 감소시키고, 앞서 정의한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그와 결합하여 지질 저하(lipid lowering)에 추가적인 효과를 갖는다.

[0363] 상기 조성물은 나아가 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트(agonist) 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[0364] CETP (콜레스테롤 에스터 전달 단백질(cholesteryl ester transfer protein)) 억제제, 예컨대 WO 00/38725 페이지 7, 22줄-페이지 10, 17줄에 기재되고 참조된 것은 여기에 참조로 포함된다.

[0365] 예컨대 SCH 58235와 같은 아제티디온(azetidinon)들인 콜레스테롤 흡수 안타고니스트 및 US 5,767,115에 기재된 것들은 여기 참조로 포함되고;

[0366] 예컨대 사이언스, 282,751 -54, 1998에 기재된 것들인 MTP (마이크로솜 전달 단백질(mcrosomal transfer protein)) 억제제는 여기에 참조로 포함되고;

[0367] 피브릭 액시드(fibric acid) 유도체;예컨대 클로피브레이트(clofibrate), 겜피브로질(gemfibrozil), 페노피브레이트(fenofibrate), 시프로피브레이트(ciprofibrate) 및 벤자피브레이트(bezafibrate);

[0368] 니코틴산 유도체; 예컨대 니코틴산(니아신), 아십목스(acipimox) 및 니세리트롤(niceritrol);

[0369] 예컨대 피노스테롤 화합물은 하기가 있다;

[0370] 프로부콜(Probucol);

[0371] 예컨대 올리스타트(orlistat)(EP 129,748) 및 시부트라민(sibutramine)(GB 2,184,122 및 US 4,929,629)인 항비만 화합물;

[0372] 예컨대 안지오텐신 전환효소(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 작용의 흥분제(adrenergic stimulant), 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker), 이뇨제 또는 혈관신장신경약(vasodilator)인 항고혈압성 화합물;

[0373] 인슐린;

[0374] 글리벤클라마이드(glibenclamide) 및/또는 톨부타미드(tolbutamide)를 포함하는 설포닐우레아(Sulphonylurea)들.

[0375] 비구아니드(Biguanide)들

[0376] 어떠한 예들에서, 추가적인 치료적 약물은 비구아니드이다.

[0377] 어떠한 예들에서, 비구아니드들은 혈중 및/또는 혈장 글루코스 레벨을 감소시킨다.

[0378] 비구아니드들의 예들은 메트포르민(metformin), 부포르민(buformin), 펜포르민(phenformin), 프로구아닐(proguanil) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0379] 아카보스(Acarbose);

[0380] 또는, 선택적으로 약학적으로 허용가능한 희석재 또는 담체와 함께 이러한 치료적 치료를 필요로 하는 인간과 같은 온혈동물에, 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그.

[0381] 안지오텐신 II 안타고니스트들

[0382] 화학식 (I)의 화합물과 결합하여 사용되는 바람직한 안지오텐신 II 안타고니스트들(angiotensin II antagonist), 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염들의 용매 화합물 또는 이들의 프로드러그는 화합물들을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 칸데사르탄(candesartan), 칸데사탄 시렉세틸(candesartan cilexetil), 로잘탄(losartan), 발사르탄(valsartan), 이르베사르탄(irbesartan), 타소사르탄(tasosartan), 텔미사르탄(telmisartan) 및 에프로사르탄(eprosartan). 특히 본 발명에 사용되기 위한 바람직한 안지오텐신 II 안타고니스트들 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 유도체들은 칸데사르탄 및 칸데사르탄 시렉세틸이다.

[0383]

[0384] PPAR 알파 및/또는 감마 및/또는 델타 아고니스트들 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[0385]

[0386] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 IBAT 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그는 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트, 또는 약학적으로 허용가능한 염들, 용매화합물들, 이러한 염들의 용매화합물들 또는 이들의 프로드러그들과 공동으로 투여될 수 있다. 적절한 PPAR 알파 및/또는 감마 아고니스트들, 약학적으로 허용가능한 염들, 용매화합물들, 이러한 염들의 용매화합물들 또는 이들의 프로드러그들은 당업계에 널리 알려져 있다. 이들은 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 (특히 634페이지에 목록으로 된 특허출원들에 기재된 화합물들) 및 J Med Chem, 2000,43,527에 기재된 화합물들을 포함하며, 이것들은 모두 여기에 참조로 포함된다. 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 2433를 가리킨다.

[0387] 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 이들의 약학적으로 허용가능한 염들.

[0388] 한 예에 따르면, 본 발명의 물질들은 하나 또는 그 이상의 당뇨병 치료제 저혈달성 활성 성분들, 콜레스테롤 흡수 억제제, PPAR 델타 아고니스트들, 피브레이트들(fibrates), MTP 억제제들, 담즙산 흡수 억제제들, 폴리머 담즙산 흡착제들, LDL 수용체 인듀서들(receptor inducers), ACAT 억제제들, 항산화제들, 리포프로틸 리파제 억제제들, ATP-시트레이트 리아제(lyase) 억제제들, 스쿠알렌 신세타제 억제제들(squalene synthetase inhibitors), 리포프로틴(a) 안타고니스트들, HM74A 수용체 아고니스트들, 리파제 억제제들, 인슐린들, 설포닐우레아들, 비구아니드들, 메글리티니드들(meglitinides), 티아졸리디네디온들(thiazolidinediones), 알파-글루코시다제 억제제들(alpha-glucosidase inhibitors), 베타 세포들의 ATP-의존성 칼륨 채널에 작용하는 활성 성분들, 글리코겐 포스포릴라제(glycogen phosphorylase) 억제제들, 글루카곤 수용체 안타고니스트들(glucagon receptor antagonists), 글루코키나제 활성화제(activators of glucokinase), 글루코네오제제시스의 억제제들(inhibitors of gluconeogenesis), 프럭토스-1,6-비스포스파타제의 억제제들(inhibitors of fructose-1 ,6-bisphosphatase), 글루코스 수송체 4의 모듈레이터들(modulators of glucose transporter 4), 글루타민-프럭토스-6포스페이트 아미도트랜스페라제의 억제제들(inhibitors of glutamine-fructose-6-phosphate amidotransferase), 디펩티딜펩티다제 IV(dipeptidylpeptidase IV)의 억제제들, 11-베타-하이드록시스테로이드 디하이드로게나제 1(11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1)의 억제제들, 프로틴 티로신 포스파타제 1B(protein tyrosine phosphatase 1B)의 억제제들, 나트륨-의존성 글루코스 수용체(sodium-dependent glucose transporter) 1 또는 2의 모듈레이터들, GPR40의 모듈레이터들, 호르몬-민감성 리파제의 억제제들, 아세틸-CoA 카르복실라제의 억제제들, 포스포엔올피루베이트 카르복시키나제(phosphoenolpyruvate carboxykinase)의 억제제들, 글리코겐 신타제 키나제-3베타(glycogen synthase kinase-3 beta)의 억제제들, 프로틴 키나제 C 베타의 억제제들, 엔도셀린-A 수용체(endothelin-A receptor) 안타고니스트들, I카파B 키나제(I kappaB kinase)의 억제제들, 글루코코르티코이드 수용체(glucocorticoid receptor)의 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, 세고토닌 재흡수 억제제들(serotonin reuptake inhibitors), 혼합된 세로노틴 촉진 및 노르아드레날린 활성 화합물들(mixed serotoninergic and noradrenergic compounds), 5HT 아고니스트들, 봄베신(bombesin) 아고니스트들, 갈라닌(galanin) 안타고니스트들, 성장 호르몬들, 성장 호르몬-방출 화합물들, TRH 아고니스트들, 연합해제 단백질 2 도는 3 모듈레이터들(uncoupling protein 2 or 3 modulators), 렙틴(leptin) 아고니스트들, DA 아고니스트들(브로모크립틴(bromocriptine), 도프렉신(Doprexin)), 리파제/아밀라제 억제제들, PPAR 모듈레이터들, RXR 모듈레이터들 또는 TR-베타 아고니스트들 또는 암페타민들과 함께 사용된다.

[0389] 본 발명의 한 측면은 간 질환의 치료 방법이고, 이에 의하여 앞서 정의한 대로 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제를 이러한 치료가 필요한 개인의 말단 회장(distal ileum)과 접촉하여 가져온다.

[0390] 본 발명의 한 예에서, 앞서 정의한 바와 같이 화학식 (I) 또는 화학식 (II)의 IBAT 억제제는 DPP-IV 억제제, 티아졸리디네디온(thiazolidinedione), 또는 이들의 유사체 또는 TGR5 아고니스트로부터 선택되는 제 2 치료적 약물과 결합하여 투여된다.

[0391] 특정 예들에서, 여기에 기재된 IBAT 억제제 화합물들은 임의의 조합으로 하기의 치료적 약물들 중 하나 또는 그 이상과 결합하거나 결합하여 사용된다:인슐린, 인슐린-미메틱스(insulin-mimetics), DPP-IV 억제제들 또는 TGR5 모듈레이터들.

[0392] 더 나아가 본 발명의 하나 또는 그 이상의 IBAT 억제제들과 결합하는 활성 물질들은 하기 물질들 중 하나 또는 그 이상으로부터 선택될 수 있다:

[0393] 우르소데옥시콜산(Ursodeoxycholic acid); 노르-우르소데옥시콜산(nor-ursodeoxycholic acid); 리팜피신(Rifampicin) 및 US 3,342,810에 기재된 바와 같이 관련된 리파미신 유도체들; 날록손(Naloxone) 및 날트렉손(Naltrexone)과 같은 오피아트(opiat) 안타고니스트들; 5-HT3 수용체 안타고니스트들 및 5 HT2 안타고니스트들과 같은 세로토닌 안타고니스트들, 예컨대, 트라조돈(Trazodone), 네파조돈(Nefazodone), 아목사핀(Amoxapine), 클로자핀(Clozapine); 브롬페니라민(Brompheniramine), 클로페니라민(Chlorpheniramine) 디멘하이드리네이트(Dimenhydrinate), 디펜하이드라민(Diphenhydramine), 독실아민(Doxylamine) 로라타딘(Loratadine) 세티리진(Cetirizine)과 같은 항히스타민; 시탈로프람(Citalopram), 다폭세틴(Dapoxetine), 에스시탈로프람(Escitalopram), 플루옥세틴(Fluoxetine), 플루복사민(Fluvoxamine), 린달핀(lindalpine), 파록세틴(Pparoxetine), 세르트랄린(Sertraline), 지멜리딘(Zimelidine)과 같은 세로토닌 재흡수 억제제들; 예컨대 하이드로코르티손(Hydrocortisone)(Cortisol), 코르티손(Cortisone) 및 아세테이트(acetate), 프레드니손(Prednisone), 프레드니솔론(Prednisolone), 메틸프레드니솔론(Methylprednisolone), 덱사메타손(Dexamethasone), 베타메타손(Betamethasone), 트리암시놀론(Triamcinolone), 베클로메타손(Beclometasone), 플루드로코르티손(Fludrocortisone) 및 아세테이트, 디옥시코르티코스테론(Deoxycorticosterone) 및 아세테이트(DOCA) 알도스테론(Aldosterone)으로부터 선택된 미네랄로코리티코이드(mineralocorticoid)들 및 글루코코르티코이드들(glucocorticoid)과 같은 코르티코스테로이드들(corticosteroids).

[0394] PPAR 델타 아고니스트들의 예들은 GW-501516 (501516, GSK-516, GW-516, GW-1516; 퍼옥시좀 증식 활성화 수용체(peroxisome proliferator-activated receptor) (PPAR)-델타 아고니스트, 및 GW-501516로부터 발전된 몇몇의 다른 화합물들로, GI-262570, GW-0072, GW-7845 및 GW-7647를 포함한다.

[0395] 한 예에 따라, 상기 BAT 억제제는 아트렐루톤(Atreleuton), 엡로티롬(Eprotirome), 로스마피모드(Losmapimod), 에제티미베(Ezetimibe)(SCH58235) 베자피브레이트(Bezafibrate), 페노피브레이트(Fenofibrate), 바게스플라디브(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), 피오글리타존(Pioglitazone), 소델글리타자르(Sodelglitazar), 네토글리타존(Netoglitazone), 인데글리타자르(Indeglitazar), 나베글리타자르(Naveglitazar), 로베글리타존(Lobeglitazone), 알레글리타자르(Aleglitazar), 브로모크립틴(Bromocriptine), 테소펜신(Tesofensine), 모노아민(Monoamine), 알로글립틴(Alogliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 시타글립틴(Sitagliptin), 데나글립틴(Denagliptin), 게미글립틴(Gemigliptin), 리나글립틴(Linagliptin), 두토글립틴(Dutogliptin), 테넬리글립틴(Teneligliptin), LC-150444, 라로피프란트 확정된 방출 니아신(Laropiprant extended release niacin), 심부스타틴 에제티미베(Simvastatin ezetimibe), 로수바스타틴 페노피브레이트(Rosuvastatin fenofibrate), 로수바스타틴 에제티미베(Rosuvastatin ezetimibe) 및 아토르바스타틴 에제티미베(Atorvastatin ezetimibe) 중 하나 또는 그 이상과 결합할 수 있다.

[0396] 트레답티브(Tredaptive), 비토린(Vytorin) 및 세르트리아드(Certriad)와의 결합들이 사용될 수 있다.

[0397] 한 예에 따르면, IBAT 억제제는 전술한 다른 화합물들 중 임의의 하나 또는 그 이상과 결합할 수 있다.

[0398] 한 예에 따르면, 본 발명의 IBAT 억제제들은 임의의 조합인 디펩티딜 펩티다제-IV억제제들(dipeptidyl peptidase-IV-inhibitors), PPAR ɣ 아고니스트들, 스타틴들(statin) 및 담즙산 바인더들로부터 선택된 적어도 하나의 다른 활성 물질들과 결합한다.

[0399] 일 예에 따르면, 본 발명의 IBAT 억제제들은 시타글립틴(Sitagliptin) 및피오글리타존(Pioglitazon)과 같은 적어도 하나의 DPPIV, 적어도 하나의 PPAR ɣ 아고니스트와 결합한다.

[0400] 다른 하나의 예에 따르면, 본 발명의 IBAT 억제제들은 예컨대 시타글립틴 및 심바스타틴인 적어도 하나의 DPPIV 및 적어도 하나의 스타틴과 결합한다.

[0401] 본 발명의 IBAT 억제제들과 결합될 수 있는 또다른 활성 성분은 우르소데옥시콜산이다.

[0402] 한 예에 따르면 본 발명은본 발명의 하나 또는 그 이상의 IBAT 억제제들 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0403] 한 예에 따르면, 본 발명은 실시예 1 , 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1 , 12, 13 및 14의 화합물들 중 하나 또는 그 이상 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0404] 다른 예에 따르면 본 발명은 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 5)의 화합물들 중 하나 또는 그 이상 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0405] 한 예에 따르면 본 발명은 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)(실시예 13)의 화합물들 중 하나 또는 그 이상 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0406] 다른 예에 따르면, 본 발명은 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 화합물들 중 하나 또는 그 이상 및 콜레스티라민 및/또는 콜레세벨람 및/또는 콜레스티폴을 포함하는 조성물에 대한 것이다.

[0407] 담체 및 첨가제들

[0408] 본 발명의 조성물들은 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 더 포함할 수 있다.

[0409] 약학적 조성물들은 예컨대, 첨가제들을 포함하는 하나 또는 그 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체들을 이용

하고 선택된 투여 루트에 의존하여 당업계에 알려진 대로 만들어질 수 있다.

[0410] 담체는 어떠한 예들에서, 약학적으로 허용가능한 첨가제들을 포함하고 화학식 I 및 II 중 임의의 화합물과 같은, 여기 기재된 화합물들과의 양립가능성 및 바람직한 제형의 방출 프로파일 물성에 기초하여 선택된다.

[0411] 본보기인 담체 물질들은 예컨대, 바인더들, 서스펜션화제들, 분해제들, 필링제들, 계면활성제들, 가용화제들, 안정화제들, 윤활제들, 습윤제들, 희석제들을 포함한다.

[0412] 약학적 조성물들 및 담체들은 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 Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)에 기재된다.

[0413] 화학식 I 및 II의 화합물의 혼합물 및 여기에 언급된 아마도 또한 다른 활성 화합물들 , 다른 화학적 성분들, 담체들, 안정화제들, 희석제들, 분산제들, 서스펜션화제들, 농조화제(thickening agent)들, 및/또는 첨가제들은 조성물로 만들어질 수 있다. 특정 예들에서, 여기 기재된 화합물들의 치료적으로 효과적인 양은 치료될 질환, 장애 또는 질병을 갖는 개인에 약학적 조성물로 투여된다. 특정 예들에서, 상기 개인은 인간이다. 여기 기재된 화합물들은 분리되어 또는 하나 또는 그 이상의 추가적인 치료적 약물들과 함께 결합하여 이용된다.

[0414] 특정 예들에서, 여기 기재된 약학적 제제들은, 제한되지 않는 예의 방법에 의하여, 경구, 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 구강, 국소, 직장 또는 경피 투여 루트들에 의하는 것과 같은 복합 투여 루트들 중 하나 또는 그 이상을 포함하는 임의의 방식으로 개인에 투여된다.

[0415] 여기 기재된 약학적 조성물들은 제형으로서 만들어진다. 어떠한 예들에서, 여기 제공된 것과 같은 제형은 여기 기재된 화합물들을 포함하는 개인에의 투여에 적합하다. 특정 예들에서, 적합한 제형은, 제한되지 않는 예들의 방법에 의하여, 수성 경구 현탁액들, 액체들, 겔들, 시럽들, 엘릭시르들(elixir), 슬러리들, 현탁액들, 고형 경구 제형들, 에어로졸들, 통제된 방출 제제들, 발리 녹는 제제들, 포화 제제들(effervescent formulations), 동결건조된(lyophilized) 제제들, 타블렛들, 분말들, 알약들, 당제들(dragees), 캡슐들, 지연 방출(delayed release) 제제들, 연장된 방출 제제들, 박동형(pulsatile) 방출 제제들, 다입자(multiparticulate) 제제들 및 혼합된 즉시 방출 및 통제된 방출 제제들을 포함한다.

[0416] 여기 기재된 약학적 고형 제형은 여기 기재된 추가적인 치료적 화합물 및 양립가능한 담체, 바인더, 충전제(filling agent), 서스펜션화제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 색료, 희석제, 안정화제, 습윤화제, 가소제, 안정화제, 경피흡수 촉진제(penetration enhancer), 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제 또는 이들의 하나 또는 그 이상의 조합과 같은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가물들을 선택적으로 포함한다. 어떠한 측면들에서, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)에 기재된 것과 같은 표준 코팅 공정을 이용하여, 필름 코팅이 화학식 1-11의 화합물의 제조에 제공되었다. 한 예에서, 여기 기재된 화합물은 입자의 형태이며, 화합물의 입자들의 일부 또는 전부는 코팅되어 있다. 특정 예들에서, 여기 기재된 화합물의 입자들의 일부 도는 전부는 마이크로캡슐화되어 있다(microencapsulate). 어떠한 예들에서, 여기 기재된 화합물의 입자들은 마이크로캡슐화되어 있지 않고 코팅되어 있지 않다.

[0417] 치료 방법

[0418] 본 발명은 또한 개인에 본 발명에 따른 조성물 또는 화합물의 유효한 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 치료 및/또는 예방과 같은 것을 필요로 하는, 인간과 같은, 온혈 동물의 간 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에 대한 것이다.

[0419] 이러한 치료를 필요로 하는 개인에 여기 기재된 질환 또는 질병들 중 임의의 것을 치료하기 위한 방법은, 상기 개인에 약학적으로 효과적인 양으로, 여기 기재된 적어도 하나의 IBAT 억제제를 포함하는 약학적 조성물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 N-산화물, 약학적으로 허용가능한 메타볼라이트, 약학적으로 허용가능한 프로드러그, 또는 약학적으로 허용가능한 그것들의 용매화합물을 포함하는 약학적 조성물들의 투여를 수반할 수 있다.

[0420] 제형

[0421] 약학적 고형 제형은 선택적으로 추가적인 치료적 화합물들 및 양립가능한 담체, 바인더, 충전제, 서스펜션제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 색료, 희석제, 안정화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 경피 흡수 촉진제, 습윤제, 소포제, 항산화제, 보존제 또는 이들의 하나 또는 그 이상의 조합과 같은 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제들을 포함할 수 있다. 어떠한 측면들에서, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)에 기재된 것과 같은, 표준 코팅 공정들을 이용하여, 필름 코팅을 화학식 I-II의 화합물의 제조에 제공한다. 한 예에서, 여기 기재된 화합물은 입자의 형태이고 화합물의 입자들의 일부 또는 전부는 코팅된다. 특정 예들에서, 여기 기재된 화합물의 입자들의 일부 또는 전부는 마이크로캡술화되어 있다. 어떠한 예들에서, 여기 기재된 화합물의 입자들은 마이크로캡슐화되어 있지 않고 코팅되어 있지 않다.

[0422] 화학식 I 및 II의 IBAT 억제제는 비만 및/또는 당뇨의 예방 및/또는 치료적 처치를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 이러한 처치를 필요로 하는 개인에 여기 기재된 질환 또는 질병들 중 임의의 것을 치료하는 방법은, 상기 개인에 치료적으로 유효한 양으로, 여기 기재된 적어도 하나의 IBAT 억제제, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 N-산화물, 약학적으로 허용가능한 메타볼라이트, 약학적으로 허용가능한 프로드러그 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 용매화합을를 포함하는 약학적 조성물의 투여를 수반한다.

[0423] 제형은 말단 공장(distal jejunum), 근위 회장(proximal ileum), 말단 회장(distal ileum) 및/또는 직장에 활성 약물의 통제된 방출을 허용하는 매트릭스를 포함한다. 어떠한 예들에서, 제형은 pH 민감성인 폴리머(예컨대, Cosmo Pharmaceuticals로부터의 MMX.TM. 매트릭스)를 포함하고 회장 및/또는 직장에서 활성 약물의 통제된 방출을 가능하게 한다. 통제된 방출에 적합한 이러한 pH 민감성 폴리머들의 예들은 예컨대, 산성 그룹들(예컨대, -COOH, -SO3H)을 포함하고, 장의 염기성 pH(예컨대, 약 6 내지 약 8의 pH)에서 부푸는 예컨대, Carbopol.RTM. 폴리머들 (CAS 번호 9063-87-0;)인 폴리아크릴 폴리머들(예컨대, 메타크릴산 및/또는 메타크릴산 에스터들의 음이온성 폴리머들을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 어떠한 예들에서, 말단 회장에서 통제된 방출에 적합한 제형은 미세 미립자 활성 약물(예컨대, 미분화한 활성 약물)을 포함한다. 어떠한 예들에서, 비효소적으로 분해되는 폴리(디-락타이드-코-글리콜라이드)(poly(dl-lactide-co-glycolide))(PLGA)의 중심체는 IBAT의 말단 회장으로의 이동에 적합하다. 어떠한 예들에서, IBAT를 포함하는 제형은, 회장 및/또는 직장에 위치 특이적 전달을 위하여, 장 폴리머(enteric polymer)(예컨대, Eudragit.RTM. S-100, cas 번호 25086-15-1) 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 메트아크릴산의 음이온성 폴리머들, 메트아크릴산 에스터 또는 이와 같은 것)으로 코팅된다. 어떠한 예들에서, 박테리아 활성화되는 시스템들은 회장으로의 목적한 전달에 적합하다. 미소식물(micro-flora) 활성화된 시스템들의 예들은 활성 약물의 펙틴, 갈락토만난, 및/또는 아조 하이드로겔들 및/또는 글리코사이드 콘쥬게이트들(예컨대, D-갈락토사이드, 베타-D-자일로피라노사이드 또는 이와 같은 것의 콘쥬세이트들)을 포함하는 제형들을 포함한다. 위장의 미소식물 효소들의 예들은 예컨대, D-갈락토시다제, 베타-D-글루코시다제, 알파-L-아라비노프라노시다제, 베타-

D-자일로피라노시다제 등과 같은 박테리아 글리코시다제들을 포함한다.

[0424] 코팅된 단위(unit)들은 경질 젤라틴 캡슐들 내로 채워지거나 또는 충전제들, 바인더들, 붕괴제들, 윤활제들 및 다른 약학적으로 허용가능한 첨가제들과 같은 타블렛 첨가제들과 혼합되어 타블렛으로 압축될 수 있다. 압축된 타블렛은 필름 형성제들로 선택적으로 커버되어 타블렛의 부드러운 표면을 얻게 되고, 나아가 포장 및 이동 동안 타블렛의 기계적 안정성을 증진시킨다. 복합 단위 타블렛 또는 통상적인 타블렛 상 적용될 수 있는 이러한 타블렛 코팅은, 타블렛 외관을 개선하기 위하여, 나아가 접착 방지제(anti-tacking agent), 착색제 및 색소 또는 다른 첨가제들과 같은 첨가제들을 포함할 수 있다.

[0425] 새로운 제제를 위한 적합한 약들은 전술한 문헌들에서 기재한 것과 같은 IBAT 억제제 화합물들이고, 이로써 참조로써 포함된다.

[0426] IBAT 억제제 화합물은, 대신, FDA에 의하여 제안된 바이오약학적 분류 시스템(Biopharmaceutical Classification System)에서 정의된 바와 같이 낮은 투과성 약일 수 있다.

[0427] 본 발명에 따른 병용 요법은 바람직하게는 IBAT 억제제 화합물 및 담즙산 바인더의 동시에, 분리하여, 또는 연속적인 투여를 포함하여야 한다. IBAT 억제제는 바람직하게는 회장 전달을 위하여 만들어질 수 있고, 담즙산 바인더는 바람직하게는 직장 방출을 위한 제제일 수 있다.

[0428] 복용량

[0429] 화학식 (I)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화합물, 이러한 염의 용매 화합물 또는 이들의 프로드러그는 즉, 대략 0.1-100 mg 또는 0.01-50 mg인, 동물의 신체 면적 제곱미터 당 5-5000 mg의 범위 내의 단위 용량으로 정상적으로 온혈 동물에 투여될 것이며, 이는 정상적으로 약학적으로-효과적인 용량을 제공한다. 타블렛 또는 캡슐과 같은 단위 제형은 보통 예컨대, 활성 성분 1-250 mg을 포함한다. 바람직하게는 1-50 mg 범위 내 일일량이 이용된다. 다른 관점에서는, 0.02-20 mg의 범위 내 일일량이 이용된다. 그러나 일일량은 필연적으로 다양할 것이다.

[0430] 따라서 최적의 용량은 임의의 특정 환자를 치료하는 의사에 의하여 결정될 수 있다.

[0431] 치료적 또는 예방적 치료를 위하여 요구되는 용량의 크기는 치료받는 사람, 투여의 특정 루트 및 치료되는 병의 심각성에 따라 필연적으로 다양할 것이다. 예컨대, 범위 내 단위 용량은 1-100, 바람직하게는 1-50이 예상된다. 일일량은 단일 용량으로서 투여되거나 1, 2, 3 또는 더 많은 단위 용량들로 나뉘어 투여될 수 있다.

[0432] 위장관으로 목적한 전달을 갖는 본 발명에 따른 약학적 조성물은, 약 혈장 농도 하 면적 대 시간 곡선(drug plasma concentration versus time curve)(AUV) 또는 7α-하이드록시-4-콜레스텐-3-온(7α-hydroxy-4-cholesten-3-one)(C4)에 의하여 측정될 수 있어, 예컨대 혈청 콜레스테롤 감소에 의하여 측정되어, 치료적 효과를 유지하거나 심지어 증가시키면서도, 감소된 전신성(systemic) 노출을 제공한다.

[0433] IBAT 억제제 및 담즙산 바인더를 포함하는 복합 요법은 바람직하게는 레진의 5g 미만, 더욱 바람직하게는 2g 미만과 같은, 담즙산 바인더의 낮은 일일량을 포함한다. 담즙산 바인더의 직장 방출로 제형은 지연 방출 제제를 위하여 전술한 원칙 중 임의의 것에 의하여 만들어질 수 있다.

[0434] IBAT 억제제 및 담즙산 바인더를 포함하는 병용 요법은, 레진의 5 g 미만, 그리고 더욱 바람직하게는 4, 3, 2 또는 1 g 미만과 같은 담즙산 바인더의 낮은 일일량을 포함할 수 있다. 적절한 범위들은 매일 0,1-5 g, 0.5-4 g, 1-3 g, 2-4 g, 2-3 g일 수 있다. 담즙산 바인더의 직장 방출인 제형은 지연 방출 제제를 위한 전술한 원칙들 중 임의의 것에 의하여 만들어질 수 있다.

[0435] 타블렛은 직장 전달 제제 내 1-1000 mg, 예컨대 200-800 mg, 10-400mg, 10-200mg 또는 20-80 mg의 산 바인더의 내부 코어(inner core) 및 IBAT 억제제의 1 -100 mg, 5-50 mg 예컨대 1 -20 mg의 외층(outer lamina)로 구성될 수 있다.

[0436] IBAT 억제제 및/또는 담즙산 바인더의 일일량은 단일 용량으로 또는 1,2,3 또는 그 이상의 단위 용량으로 나뉘어 투여될 수 있다.

[0437] 결장 방출 제제 내 400 mg의 콜레세벨람(colesevelam)으로 하루 3 회 복용하는 것은 직장에 담즙산의 적절한 결합(binding)을 제공할 것인데, 이는 총 루미날(luminal) 부피가 약 100 ml로 노출되는데, 이는 250 내지 300 ml의 소장에서 허용되는 약동학 계산 부피에 따른 것이기 때문이다. 인간들의 총 내장(gut) 내 담즙산 흡수를 차단하기 위한, 매일 권장되는 총 용량은 3750 mg/일(day)이다.

[0438] 키트

[0439] 나아가, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물을 포함하는 키트 및 또한 사용을 위한 설명에 대한 것이다.

[0440] 본 발명의 나아간 측면에 따르면, 본 발명에 따른 IBAT 억제제 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그를 포함하는 키트, 및 사용 설명이 제공된다.

[0441] 본 발명의 나아간 관점에 따르면, 본 발명에 따른 IBAT 억제제 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그, 및 병용 사용을 위한, 앞서 언급한 물질들 중 임의의 것, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그를 포함하는 키트가 제공된다.

[0442] 본 발명의 나아간 측면에 따라, 하기를 포함하는 키트가 제공된다:

[0443] a) 제 1 단위 제형의 본 발명에 따른 IBAT 억제제 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그;

[0444] b) 제 2 단위 제형의 병용 사용을 위한 앞서 언급한 물질들 중 임의의 것 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화합물, 이러한 염의 용매화합물 또는 이들의 프로드러그;및

[0445] c) 상기 제 1 및 제 2 제형을 포함하는 컨테이너 수단들.

[0446] 하기 고려된 예들은 설명하기 위하여 의도되나, 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다. 여기 언급된 모든 참고들은 그 전체가 참고로서 여기 포함된다.

[0447] 여기에 사용된 대로 "포함하는"이라는 표현은 명시된 항목들을 포함하나 이에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0448] 실시예 1

[0449] 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.

[0450] 화합물은 WO3022286의 실시예 2에 기재된 대로 제조된다.

[0451] 실시예 2

[0452] 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.

[0453] 이 화합물은 WO03106482의 실시예 2에 기재된 대로 제조된다.

[0454] 실시예 3

[0455] 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.

[0456] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 6에 기재된 대로 제조된다.

[0457] 실시예 4

[0458] 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 .

[0459] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 7에 기재된 대로 제조된다.

[0460] 실시예 5

[0461] 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), Mw. 740,94.

[0462] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 29에 기재된 대로 제조된다.

[0463] 실시예 6

[0464] 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.

[0465] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 30에 기재된 대로 제조된다.

[0466] 실시예 7

[0467] 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.

[0468] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 15에 기재된 대로 제조된다.

[0469] 실시예 8

[0470] 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.

[0471] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 26에 기재된 대로 제조된다.

[0472] 실시예 9

[0473] 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.

[0474] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 28에 기재된 대로 제조된다.

[0475] 실시예 10

[0476] 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 .

[0477] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 5에 기재된 대로 제조된다.

[0478] 실시예 11

[0479] 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.

[0480] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 1에 기재된 대로 제조된다.

[0481] 실시예 12

[0482] 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

[0483] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 11에 기재된 대로 제조된다.

[0484] 실시예 13

[0485] 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.

[0486] 이 화합물은 WO3022286의 실시예 27에 기재된 대로 제조된다.

[0487] 실시예 14

[0488] 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.

[0489] 이 화합물은 WO0250051의 실시예 43에 기재된 대로 제조된다.

[0490] 실시예 15

[0491] 약학적 효과 평균 억제 효과(%)

[0492] ISBT Hu HEK 흡수 SPA 13203 IBAT HUM 회장 담즙산 수송체 인간 HEK

[0493] 글리코콜린산(Glycocholic acid) 흡수 방사성-SPA 억제제 IC50 평균 IC50 (nM)이 실시예들 1-14의 화합물들을 위하여 결정되었다.

[0494] 테스트 시스템

[0495] 동물들

[0496] 종 마우스; 스트레인(strain) ApoE 넉아웃; 서브스트레인 C57BL/6;성별 암컷; 동물들의 전체 수: 70; 체중 범위 20 g 내지 22 g; 공급자 Mollegaard's Breeding (Skensved, 덴마크); 식별 방법 ID 카드 (바코드).

[0497] 실험실의 섹션에서 적어도 1주일 적응(Acclimatisation); 아스트라젠카(AstraZeneca)의 동물 자원(Animal Resource); 사육조건 케이지 당 5마리씩(Makrolon III, 7 dm2) 조절된 온도의 방에서 (22 ℃), 상대습도 (40% 내지 60%)그리고 12/12 시간들의 빛/어둠 사이클. 사육 및 실험 기간 동안 R3펠렛(Lactamin, Vadstena, Sweden)에 접근토록 자유 식이. 물, 사육 및 실험 기간 동안 수돗물에 자유 접근.

[0498] 포플러 나무의 베딩 스프링클 베딩(Bedding Sprinkle bedding)(Tapvei, 핀란드).

[0499] 실험 절차들

[0500] 동물들은 비히클(n=3) 또는 실시예 14의 화합물이 실험일의 13:00시 정각에 (0.156 (n=3) , 0.625 (n=3) 또는 2.5 μmol/kg(n=3))이 구강 투여되었다. 30분 후, 추적량의 ^{75}SeHCAT (75Se-호모-타우로-담즙산(cholic acid)) (마우스 당 0.1 mL 당 0.1 mCi)이 각각의 마우스에 구강으로 주어졌다. 75SeHCAT 투여 후 24시간 후, 상기 동물들은 CO_2 흡입으로 죽였다. 희생 시 담낭과 전체 창자를 제거하고, ^{75}SeHCAT 투여 후 24 시간 기간 동안 대변들을 마우스 당 모았다. 대변 및 담낭-창자의 ^{75}SeHCAT의 감마 방사성을 1282 CompuGamma CS Gamma counter (Wallac oy, Turku, Finland)로 분리하여 측정하였다. 각각의 마우스에 ^{75}SeHCAT 투여의 양과 마찬가지로 안정성을 추가적인 ^{75}SeHCAT 부분 표본(aliquot)으로 통제하였으며, 그 후 본 연구의 다른 샘플들과 동일한 실험 공정을 하였다.

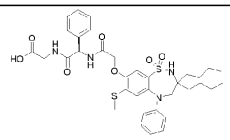
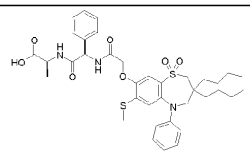
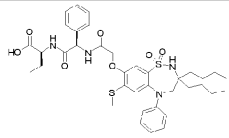
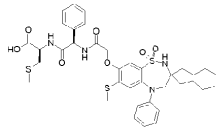
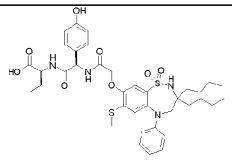
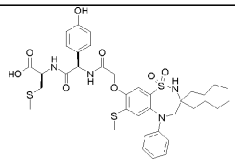
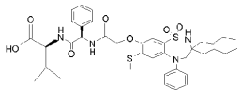
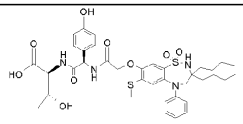
[0501] 데이터 분석

[0502] 대변들 및 담낭-창자 모두로부터 감마 카운트들의 합은 총 회복된 ^{75}SeHCAT로 생각되었으며, 이는 각각의 마우스에 투여된 총 ^{75}SeHCAT의 평균 약 85%였다. ^{75}SeHCAT의 회복된 방사성 중 대변들에서 검출된 ^{75}SeHCAT의 퍼센트는, 체내 침착(body retention)으로서 담낭-창자 내에 비해 대변의 배설로 생각되었다. 75SeHCAT 내장 흡수(intestinal absorption)에 대한 실시예 14의 화합물의 억제 효과가 계산되었으며, 그리고 ^{75}SeHCAT 체내 침착 및 대변의 배설, 및 화합물의 ED50에 이어 용량-효과 커브가 추산되었다.

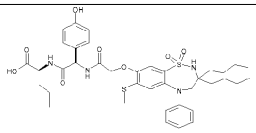
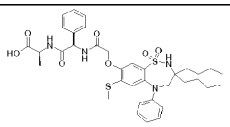
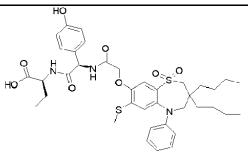
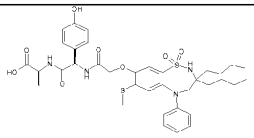
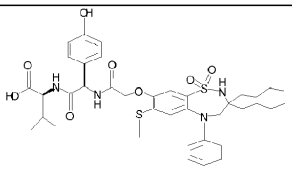
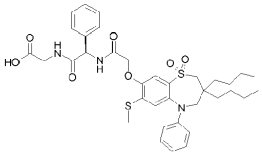
[0503] 결과들

[0504] 0.156의 용량(μ몰/kg)에서 평균 IBAT 억제 효과(%)가 실시예들 1-14의 화합물들에 대하여 결정되었으며, 표 1에 기록되었다.

표 1

실시예	구조	% 억제 0.156 ㎛ol/kg	평균 IC50 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
8.		46	0,11

[0505]

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

[0506]

[0507] 실시예 16

[0508] 일차성 경화성 담관염(Primary sclerosing cholangitis)(PSC)의 인 비보 동물 모델

[0509] 소관 인지질 플립파아제(canalicular phospholipid flippase)를 코드하는 다중약물 저항성(Multidrug resistant) Mdr2 (Abcb4) 유전자의 목표한 붕괴(disruption)를 갖는 유전적 마우스(Mdr2 -/- mice)는 인간 일차성 경화성담관염의 육안으로 보이고 또한 현미경으로 봐야 보이는 특징들을 갖고 자연스럽게 경화성담관염을 발전시킨다. 이들 마우스들 내 담관 손상은 결함이 있는 인지질 분비와 연결되고, 이는 유리된 비-미셀(non-micellar) 담즙산의 증가한 농도를 야기하는데, 이는 그 후 담관 상피 세포(담관세포) 부상, 담관주위염, 소도관 증식 및 결국 경화성 담관염과 함께 관주위 섬유증을 야기한다. 유전자 발현 프로파일링은 Mdr2 -/- 및 인간 PSC 간의 주목할만한 유사성을 드러내었다. 경화성 담관염의 Mdr2-/- 마우스 모델에 유추하여, 다중 약물 저항성 단백질MDR3/ABCB4(설치류 Mdr2/Abcb4의 인간 상동유전자(orthologue)) 결점은 인간의 다양한 담관병증(cholangiopathies)의 발병에 역할을 한다. MDR3 변종들은 PSC, 원발담즙성 간경변(Primary Biliary cirrhosis)(PBC) 및 성인 특발성 담관감소증/담관성 섬유 증식증과 같은 다양한 담관병증의 발명에 조절제(modifier) 유전자로서 역할을 한다.

[0510] Mdr2 -/- 마우스들은 2-4 주 동안 위관 영양에 의하여 실시예 14의 화합물의 일일 경구 용량을 공급받고, 대조군들은 동일한 방식으로 비히클을 투여하였다. 혈청 간 테스트들, 간 조직학 및 섬유증이 탐구되었다. 실시예 14의 화합물은 간 테스트, 간 조직학 및 섬유증을 개선시켰다.

[0511] 실시예 17

[0512] 하기 조성물을 갖는 IBAT 억제제의 지연 방출(분비)를 위한 제제:

[0513] 물질	양/캡슐(mg)
[0514] IBAT 억제제 화합물	
[0515] 실시예 14	10
[0516] 비파레일 스피어(Non pareil spheres)	500
[0517] 에틸 셀룰로스	2
[0518] 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	10
[0519] 유드라지트(Eudragit) L100-55 , CAS No: 25212-88-8	25
[0520] 트리에틸시트레이트	2.4

[0521] 실시예 14의 IBAT 억제제 화합물은 에탄올 99% 내에 에틸 셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스와 함께 용해된다. 혼합물은 그 후 유동화된 베드 장치(fluidized bed apparatus) 내 비파레일 스피어(non-pareil sphere)들로 분무된다. 그 후에, 펠렛들을 건조시키고 공기가 통하게 해(aerate) 잔열 에탄올을 제거하였다. 트리에틸시트레이트와 함께 우드라지트 L100-55 분산은 그 후 유동화된 베드 장치 내 드러그 비드(drug bead)들로 분무된다. 그 뒤, 건조 및 체질(sieving)을 하고 코팅된 비드들은 경질 젤라틴 캡슐 내 충전된다.

[0522] 실시예 18

[0523] 하기 조성물을 갖는 IBAT 억제제의 지연 방출용 제제를 제조한다:

[0524] 성분	양/타블렛(mg)
[0525] IBAT 억제제 화합물	
[0526] 실시예 14	10
[0527] 이산화규소	200
[0528] 프로비돈(Povidone) K-25	20
[0529] 유드라지트(Eudragit) FS30D, CAS no: 26936-24-3	30
[0530] 마이크로크리스탈린(microcrystalline) 셀룰로스	250
[0531] 소듐 스테아릴 푸르마레이트(Sodium stearyl fumarate)	5

[0532]

[0533] 실시예 14의 IBAT 억제제 화합물은 물에 현탁되고, 유동화된 베드 장치 내 미리 정해진 크기의 이산화규소 코어로 분무된다. 약물 펠렛들은 40 ℃에서 오븐 내에서 24시간 동안 건조된다. 그 후, 포비돈(Povidone) K-25의 층이 유동화된 베드 장치 내 에탄올 용액으로부터 비드들에 적용된다. 유드라지트 FS30D 분산의 최종 코트는 그 후 유동호된 베드 내에 적용된다. 코팅된 비드들은 믹서 내 마이크로크리스탈린 셀룰로스(microcrystalline cellulose) 및 소듐 스테아릴 푸르마레이트(sodium stearyl fumarate)와 혼합되고, 그 뒤 타블렛들로 압축된다.

[0534] 실시예 19

[0535] 하기 조성물을 갖는 담즙산 바인더의 직장 방출 및 IBAT 억제제의 즉시 방출을 갖는, IBAT 억제제-콜레세벨람 병용 타블렛이 제조된다:

	성분	양/타블렛(mg)
[0537]	코어(Core)	
[0538]	콜레세벨람 하이드로클로라이드	400
[0539]	마이크로크리스탈린 셀룰로스	150
[0540]	하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	50
[0541]	콜로이드 이산화규소	10
[0542]	마그네슘 스테아레이트(stearate)	5
[0543]	직장 방출층	
[0544]	유드라지트 FS30D	60
[0545]	PlasACRYL T20, CAS no 123-94-4	6
[0546]	IBAT 억제제층	
[0547]	IBAT 억제제 실시예 14	7
[0548]	하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	12
[0549]	크로스카멜로스(Croscarmellose) 소듐	6
[0550]	보호 코팅	
[0551]	하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	12
[0552]	폴리에틸렌 글리콜	2

[0553] 콜레세벨람 하이드로클로라이드(Colesevelam hydrochloride), 마이크로크리스탈린 셀룰로스 및 콜로이드 이산화규소(colloidal silicon dioxide)를 혼합하고, 물에 용해된 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 그래뉼화한다. 그래뉼들을 건조하고, 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate)와 혼합하고 타블렛으로 압축한다. 유드라지트 FS30D(EUDRAGIT FS30D) 분산 및 물은 PlasACRYL T20 내로 젓고, 적절한 코팅 기계를 이용하여 코어 타블렛으로 분무한다. IBAT 억제제, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 크로스카멜로스 소듐(croscarmellose sodium)을 물에 혼합하여 IBAT 억제제 코팅 현탁액을 제조하고, 적절한 코팅 기계를 이용하여 직장 방출층으로 타블렛 코어에 분무한다. 마지막으로 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜의 보호 코팅 용액을 적절한 코팅 기계를 이용하여 타블렛에 분무한다.

[0554] 실시예 20

[0555] 하기 조성물을 갖는 콜레세벨람 직장 방출 타블렛을 제조한다:

	성분	양/타블렛 (mg)
[0557]	코어	

[0558]	콜레세벨람 하이드로클로라이드	400
[0559]	카이크로크리스탈린 셀룰로스	150
[0560]	하이드록시프로필 메틸 셀룰로스	50
[0561]	콜로이드 이산화규소	10
[0562]	마그네슘 스테아레이트	5
[0563]	직장 방출층	
[0564]	아밀로스(Amylose)	30
[0565]	유드라지트(Eudragit) S100	60
[0566]	트리에틸시트레이트	6
[0567]	글리세롤모노스테아레이트	3

[0568] 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 마이크로크리스탈린 셀룰로스 및 콜로이드 이산화규소를 혼합하고, 물에 용해된 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스와 그래뉼화한다. 그래뉼들을 건조하고 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 타블렛으로 압축하였다. 아밀로스(Amylose), 유드라지트 100, 트리에틸시트레이트 및 글리세롤모노스테아레이트(glycerolmonosterate)를 적절한 용매에 용해시키고, 적합한 코팅 기계를 이용하여 타블렛 코어들에 분무한다.