



등록특허 10-2051030



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년12월02일

(11) 등록번호 10-2051030

(24) 등록일자 2019년11월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/385 (2006.01) A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/54 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7014266

(22) 출원일자(국제) 2012년10월26일

심사청구일자 2017년10월25일

(85) 번역문제출일자 2014년05월27일

(65) 공개번호 10-2014-0084303

(43) 공개일자 2014년07월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/062284

(87) 국제공개번호 WO 2013/063512

국제공개일자 2013년05월02일

(30) 우선권주장

61/553,094 2011년10월28일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문현

KR100990524 B1

(73) 특허권자

투메나 파마수티컬즈, 인코포레이티드

미국, 캘리포니아 92130, 샌디에고, 스위트 110,
12531 하이 블러프 드라이브

(72) 발명자

제두린, 브로니슬라바

미국, 캘리포니아 92014, 텔 마르, 14174 하프 문
베이 드라이브

그레이, 마이클

미국, 캘리포니아 92067, 란초 산타 폴, 피.오.박
스 675614

오도넬, 니얼

미국, 캘리포니아 92024, 엔시니타스, 1046 드워
에비뉴

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 19 항

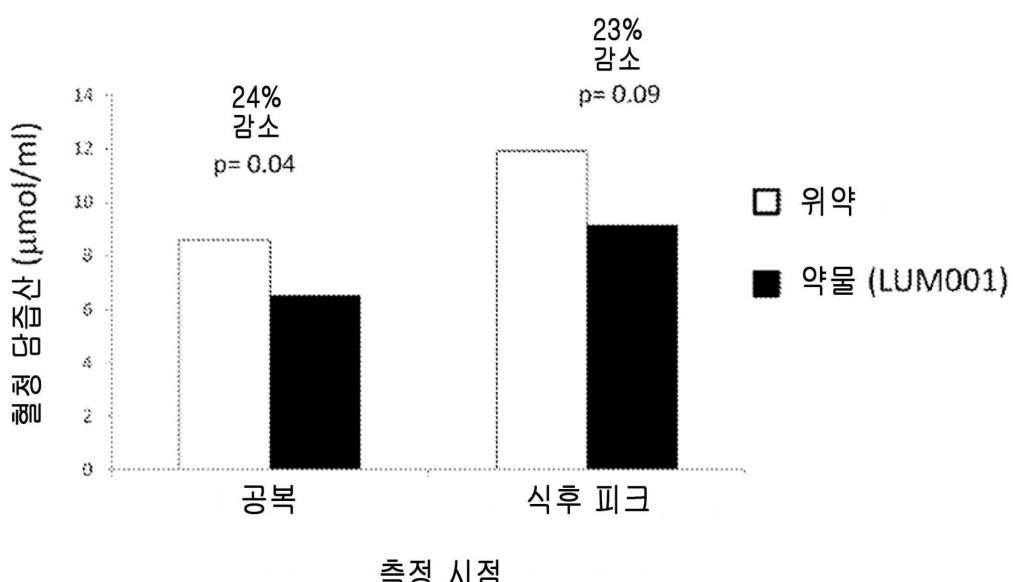
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 소아 담즙율체성 간 질환 치료용 담즙산 재순환 억제제

(57) 요 약

본원에서는, 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여함으로써 소아 담즙율체성 간 질환의 치료에 사용하기 위한 소아 투약제형이 제공된다. 또한, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 간 질환의 치료, 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준의 감소, 소양증의 치료에 사용하기 위한 상기 소아 투약제형이 제공된다.

대 표 도 - 도5



(30) 우선권주장

61/607,487 2012년03월06일 미국(US)

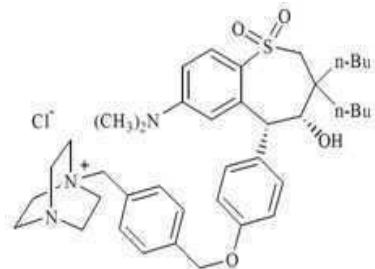
61/607,503 2012년03월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor: ASBTI) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하고, 상기 ASBTI는



또는 이의 약학적으로 허용가능한 대체 염 또는 용매화물인, 소아 담즙율체성 간 질환의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 소아 환자에서 소양증을 치료 또는 예방하기 위한, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 소아 환자에서 소아 과담혈증(hypercholeolemia)을 치료 또는 예방하기 위한, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 소아 환자에서 ASBTI를 투여하기 전의 담즙산 수준과 비교하여 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 감소시키는, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 환자에서 ASBTI를 투여하기 전의 담즙산 수준과 비교하여 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 적어도 20% 감소시키는, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 환자에서 ASBTI를 투여하기 전의 담즙산 수준과 비교하여 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 적어도 30% 감소시키는, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 환자에서 ASBTI를 투여하기 전의 담즙산 수준과 비교하여 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 적어도 40% 감소시키는, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 환자에서 ASBTI를 투여하기 전의 담즙산 수준과 비교하여 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 적어도 50% 감소시키는, 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 황색종, 혈청 지단백질 X, 간 효소, 빌리루빈, 장내세포의 담즙산/염 또는 피사 및/또는 간세포 구조에 대한 손상을 감소시키는, 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 인간 소아 환자에게 투여되는, 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 용액, 시럽, 혼탁액, 엘릭시르, 혼탁액 또는 용액으로 재구성하기 위한 분말, 분산성/발포성 정제, 츄잉 정제, 고무질 캔디, 롤리팝, 냉동 팝, 트로키, 경구 박 스트립, 경구 붕괴 정제, 사세제, 연질 젤라틴 캡슐 및 살포 경구 분말 또는 과립으로부터 선택되는 소아 투약 형태로 제형화되는, 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, ASBTI의 용량이 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 인, 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 용량이 ASBTI 0.1 내지 20mg을 포함하는, 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 소아 담즙율체성 간 질환이 진행성 가족 간내 담즙율체(PFIC), PFIC 타입 1, PFIC 타입 2, PFIC 타입 3, 알라길(Alagille) 증후군, 두빈-존슨(Dubin-Johnson) 증후군, 담도 폐쇄증, 카사이-후 담도 폐쇄증, 간 이식-후 담도 폐쇄증, 간 이식-후 담즙율체, 간 이식-후 관련 간 질환, 장 장애 관련 간 질환, 담즙산 매개성 간 손상, 소아 원발성 경화성 담관염, MRP2 결핍 증후군, 신생아 경화성 담관염, 소아 폐쇄성 담즙율체, 소아 비-폐쇄성 담즙율체, 소아 간외 담즙율체, 소아 간내 담즙율체, 소아 원발성 간내 담즙율체, 소아 속발성 간내 담즙율체, 양성 재발성 간내 담즙율체(BRIC), BRIC 타입 1, BRIC 타입 2, BRIC 타입 3, 완전 정맥 영양 관련 담즙율체(total parenteral nutrition associated cholestasis), 종양수반 담즙율체(paraneoplastic cholestasis), 스타우퍼(Stauffer) 증후군, 약물 관련 담즙율체, 감염 관련 담즙율체 또는 담석 질환인, 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 소아 담즙율체성 간 질환이 진행성 가족 간내 담즙율체(PFIC), PFIC 타입 1, PFIC 타입 2, 또는 PFIC 타입 3인, 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 소아 담즙율체성 간 질환이 알라길 증후군인, 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 소아 담즙율체성 간 질환이 황달, 소양증, 간경변, 과담혈증, 신생아 호흡 곤란 증후군, 폐 폐렴, 담즙산의 증가된 혈청 농도, 담즙산의 증가된 간 농도, 빌리루빈의 증가된 혈청 농도, 간세포 손상, 간 흉터, 간 장애, 간비대, 황색종, 흡수불량, 비장비대, 설사, 췌장염, 간세포 피사, 거대 세포 형성, 간세포 암, 위장관 출혈, 문맥 고혈압, 청력 손실, 피로, 식욕 상실, 식욕 부진, 특유한 냄새, 진한 소변, 밝은 변색(light stool), 지방변, 성장 장애(failure to thrive) 및/또는 신부전으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 특징으로 하는, 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 소아 환자가 6개월 내지 12세인, 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, ASBTI의 10% 미만이 전신 흡수되는, 조성물.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2011년 10월 28일자로 출원된 미국 가출원번호 제61/553,094호, 2012년 3월 6일자로 출원된 미국 가출원번호 제61/607,487호 및 2012년 3월 6일자로 출원된 미국 가출원번호 제61/607,503호의 이익을 주장하며, 이들은 전체가 본원에서 참조로서 도입된다.

배경 기술

[0003] 소아 담즙울체성 간 질환은 작은 비율의 아동에게 영향을 주지만, 치료에는 매년 상당한 건강관리 비용이 듈다. 현재, 소아 담즙울체성 간 질환의 대부분은 간 이식 및 수술 등의 외과적 고가의 치료를 필요로 한다. 소아 모집단에 적합한 효율적이고 비외과적인 치료는 없다.

[0004] 아동의 치료학적 필요는, 아동에서 약물의 특정 연구를 요구하는 것과 관련하여 성인과 비교하여, 충분히 상이하다는 것이 잘 이해되고 수용된다. 예를 들면, 약물의 고체 투약제형의 경우 투여는 대부분의 성인 환자에 대해 용이하고 간단하지만, 소아 환자 모집단의 경우, 성인용으로 제조된 경우 고체 투약제형의 연하(swallowing)가 문제로 될 수 있다. 또한, 고체 투약량에 사용된 약물은 종종 불쾌한 맛이 있다. 보다 중요하게는, 담즙울체성 간 질환을 표적으로 하는 성인 약물의 경우 투여는 설사 및 장 불쾌감 등의 부작용을 일으킬 수 있다. 이러한 문제는 안전상의 위험을 갖고 순응성에 영향을 미친다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 소아 담즙울체성 간 질환에 대한 소아 약물의 효과적 및 수용가능한 형태가 요구되고 있다.

과제의 해결 수단

[0006] 본원에서는 소아 담즙울체성 간 질환 또는 소아 담즙울체를 치료 또는 개선시키는 조성물 및 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 본원에서는, 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor; ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙울체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙울체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 표면 나트륨 의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙울체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙울체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다.

[0007] 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 용량을 포함하는 소아 투약제형이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 본원에 기재된 임의의 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 본원에 기재된 임의의 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 제2 제제를 포함하는 소아 투약제형이 제공된다.

[0008] 본원에서는 소양증을 치료 또는 개선시키는 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 소아 담즙울체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물

의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다.

[0009] 본원에서는 소아 과담혈증(hypercholeolemia)을 치료 또는 개선시키는 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 과담혈증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소아 과담혈증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 과담혈증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소아 과담혈증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다.

[0010] 본원에서는 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 수준 또는 농도 또는 간 담즙산 수준 또는 농도를 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 또는 간 담즙산을 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 수준 또는 농도 또는 간 담즙산 수준 또는 농도를 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 또는 간 담즙산을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0011] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은, 본원에 제공된 조성물의 투여 전의 수준 또는 대조군 대상체와 비교하여, 혈청 또는 간 담즙산 수준을 적어도 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% 또는 10% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 혈청 또는 간 담즙산 수준을 적어도 30% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 혈청 또는 간 담즙산 수준을 적어도 25% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 혈청 또는 간 담즙산 수준을 적어도 20% 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 혈청 또는 간 담즙산 수준을 적어도 15% 감소시킨다.

[0012] 본원에서는 황색종을 치료 또는 개선시키는 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 황색종을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 황색종을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 황색종을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다.

[0013] 일부 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 황색종을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 지단백질 X 수준 또는 농도를 감소시키는 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 지단백질 X를 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 황색종을 앓고 있는 소아 환자에게 비전신 투여하

는 것을 포함하는, 혈청 지단백질 X 수준 또는 농도를 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 지단백질 X를 감소시키는 방법이 제공된다.

[0014] 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 조성물의 치료적 유효량을 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 빌리루빈, γ -글루타밀 트랜스펩티다제 또는 γ -글루타밀 트랜스퍼라제(GGT)의 혈청 수준, 또는 알칼리 포스파타제, ALT 및 AST 등의 간 효소를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 빌리루빈, 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 또는 감마-글루타밀 트랜스퍼라제(GGT)의 혈청 수준, 또는 알칼리 포스파타제, ALT 및 AST 등의 간 효소를 감소시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 비전신 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다.

[0015] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 ASBTI 또는 임의의 회복 담즙염 수송체를 억제하는 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 화합물의 사용은 위장관에서 담즙산 염의 재순환을 감소 또는 억제시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법은 장내세포 담즙산/염을 감소시키거나 괴사 및/또는 장 또는 간세포 구조에 대한 손상을 감소시킬 수 있다.

[0016] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 담즙산/염의 내강내 농도를 증가시킴으로써 소아 담즙율체성 간 질환을 치료 또는 개선시키고, 이어서 대변으로 배설되어, 이를 필요로 하는 개체에서 전체 담즙산 및 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 부하를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 내강내 담즙 및/또는 농도를 증가시키는 것은 담즙율체 및/또는 담즙율체성 간 질환에 의해 손상된 개체의 간 및/또는 소장의 완전성의 보호 및/또는 조절을 제공한다.

[0017] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 이를 필요로 하는 개체에서 내강내 농도를 증가시키고/시키거나 담즙산/염의 혈청 농도 또는 간 농도를 감소시킴으로써 소양증을 치료 또는 개선시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 내강내 담즙산 농도를 증가시키는 것은 담즙율체성 간 질환에 의해 손상되는 개체의 간 및/또는 소장의 완전성의 보호 및/또는 조절을 제공한다.

[0018] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 이를 필요로 하는 개체에서 담즙산/염의 내강내 농도를 증가시킴으로써 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 따라 내강내 담즙산 농도를 증가시키는 것은 다즙정체성 간 질환에 의해 손상되는 개체의 간 및/또는 소장의 완전성의 보호 및/또는 조절을 제공한다.

[0019] 특정 실시양태에서, 본원에서는, 소아 담즙율체성 간 질환의 치료에 사용하기 위한 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고, 여기서 ASBTI는 비전신 흡수되거나 비전신 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 소아 담즙율체성 간 질환의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 상기 조성물은 ASBTI 및 약학적으로 허용가능한 부형제의 소아 투약제형을 포함하고, ASBTI는 비전신 흡수되거나 비전신 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 원위 회장, 결장 및/또는 직장으로의 비전신 투여에 적합하다.

[0020] 특정 실시양태에서, 본원에서는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에서 소양증의 치료에 사용하기 위한 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고, 여기서 ASBTI는 비전신 흡수되거나 비전신 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 소양증의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 상기 조성물은 ASBTI 및 약학적으로 허용가능한 부형제의 소아 투약제형을 포함하고, ASBTI는 비전신 흡수되거나 비전신 흡수되도록 제형화된다. 일부 양태에서, 본원에 제공된 조성물은 원위 회장, 결장 및/또는 직장으로의 비전신 투여에 적합하다.

[0021] 특정 실시양태에서, 본원에서는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 소아 환자에서 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도의 저하에 사용하기 위한 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되고, 여기서 ASBTI는 비전신 흡수되거나 비전신 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도의 저하에 사용하기 위한 약학적 조성물이 제공되고, 여기서 상기 조성물은 ASBTI 및 약학적으로 허용가능한 부형제의 소아 투약제형을 포함하고, ASBTI는 비전신 흡수되거나 비전신 흡수되도록 제형화된다.

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 원위 회장, 결장 및/또는 직장으로의 비전신 투여에 적합하다.

[0022] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 ASBTI은 최소 흡수되거나 최소 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 투약제형은 이를 필요로 하는 개체의 원위 회장, 결장 및/또는 직장으로 비전신 투여된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 이를 필요로 하는 개체의 회장, 결장 또는 직장으로 비전신 투여된다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만은 전신 흡수된다. 바람직한 실시양태에서, ASBTI의 10% 미만은 전신 흡수된다. 다른 바람직한 실시양태에서, ASBTI의 5% 미만은 전신 흡수된다. 다른 바람직한 실시양태에서, ASBTI의 1% 미만은 전신 흡수된다.

[0023] 한 가지 측면에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체의 원위 위장관에 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 소아 담즙울체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 한 가지 측면에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체의 원위 위장관에 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 소양증을 치료하는 방법이 제공된다. 한 가지 측면에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체의 원위 위장관에 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 혈청 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 원위 위장관은 공장, 회장, 결장 또는 직장이다. 일부 실시양태에서, 원위 위장관은 회장, 결장 또는 직장이다. 일부 실시양태에서, 원위 위장관은 공장이다. 일부 실시양태에서, 원위 위장관은 회장이다.

[0024] 특정 실시양태에서, 소아 담즙울체성 간 질환은 진행성 가족 간내 담즙울체(PFIC), PFIC 타입 1, PFIC 타입 2, PFIC 타입 3, 알라길(Alagille) 증후군, 두빈-존슨(Dubin-Johnson) 증후군, 담도 폐쇄증, 카사이-후 담도 폐쇄증, 간 이식-후 담도 폐쇄증, 간 이식-후 담즙울체, 간 이식-후 관련 간 질환, 장 장애 관련 간 질환, 담즙산 매개성 간 손상, 소아 원발성 경화성 담관염, MRP2 결핍 증후군, 신생아 경화성 담관염, 소아 폐쇄성 담즙울체, 소아 비-폐쇄성 담즙울체, 소아 간외 담즙울체, 소아 간내 담즙울체, 소아 원발성 간내 담즙울체, 소아 속발성 간내 담즙울체, 양성 재발성 간내 담즙울체(BRIC), BRIC 타입 1, BRIC 타입 2, BRIC 타입 3, 완전 정맥 영양 관련 담즙울체, 종양수반 담즙울체, 스타우퍼(Stauffer) 증후군, 약물 관련 담즙울체, 감염 관련 담즙울체 또는 담석 질환이다. 일부 실시양태에서, 소아 담즙울체성 간 질환은 본원에 기재된 간 질환의 소아 형태이다.

[0025] 특정 실시양태에서, 소아 담즙울체성 간 질환은 황달, 소양증, 간경변, 과담혈증, 신생아 호흡 곤란 증후군, 폐폐렴, 담즙산의 증가된 혈청 농도, 담즙산의 증가된 간 농도, 빌리루빈의 증가된 혈청 농도, 간세포 손상, 간 흉터, 간 장애, 간비대, 황색종, 흡수장애, 비장비대, 설사, 췌장염, 간세포 괴사, 거대 세포 형성, 간세포 암, 위장관 출혈, 문맥 고혈압, 청력 손실, 피로, 식욕 상실, 식욕 부진, 특유한 냄새, 진한 소변, 밝은 변색, 지방변, 성장 장애 및/또는 신부전으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 특징으로 한다.

[0026] 특정 실시양태에서, 소아 환자는 신생아, 조산 신생아, 유아, 영아, 취학전 아동, 학령기 아동, 사춘기전 아동, 사춘기후 아동, 청년 또는 18세 미만의 십대이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자가 신생아, 조산 신생아, 유아, 영아, 취학전 아동 또는 학령기 아동이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 신생아, 조산 신생아, 유아, 영아 또는 취학전 아동이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 신생아, 조산 신생아, 유아 또는 영아이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자가 신생아, 조산 신생아 또는 유아이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 신생아이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 유아이다. 일부 실시양태에서, 소아 환자는 영아이다.

[0027] 특정 실시양태에서, 개체는 연령 2년 미만의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 0 내지 18개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 1 내지 18개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 2 내지 18개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 3 내지 18개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 4 내지 18개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 6 내지 18개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 18 내지 24개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 연령 6 내지 12개월의 유아이다. 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 약 2 내지 10세의 아동이다. 일부의 경우, 개체는 약 10세 이상이다. 일부의 경우, 개체는 약 10 내지 약 17세이다.

[0028] 일부의 경우, 본원에 기재된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 6개월 내지 12세의 아동이다.

[0029] 본원에서는, 특정 실시양태에서, 소아 담즙율체성 간 질환 또는 소양증을 치료하기 위해 또는 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위해 표면 나트륨 의존성 담즙 트랜스(ASBT) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 회복 담즙산 수송체를 억제하는 화합물을 사용하는 치료 방법 및 조성물이 제공된다. 특정 예에서, 본 발명에서 제공되는 화합물의 사용은 위장관에서 담즙산 염의 재순환을 감소시키거나 또는 억제한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은, 장내세포 담즙산/염 및/또는 소아 담즙율체성 간 질환에 의해 유발된 회장 또는 간세포 구조에 대한 손상을 감소시키고/시키거나 장 내충 또는 간의 재생을 가능하게 한다. 일부 실시양태에서, 담즙 수송체 억제제는 비전신 화합물이다. 다른 실시양태에서, 담즙산 수송체 억제제는 비전신 전달된 전신성 화합물이다. 다른 실시양태에서, 담즙산 수송체 억제제는 전신성 화합물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 담즙 수송체 억제제는 장 L-세포에 의한 장내분비 웨პ티드 분비를 증강시킨다.

[0030] 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI는, 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI는, 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI는, 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI는, 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI는, 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI는, 본원에 기재된 바와 같이, 화학식 VI 또는 화학식 VID의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0031] 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 장내분비 웨პ티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

[0032] 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 장내분비 웨პ티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

[0033] 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 장내분비 웨პ티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 장내분비 웨티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 장내분비 웨티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 VI의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙울체성 간 질환을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 VI의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 VI의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙울체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 장내분비 웨티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 화학식 VI의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 비전신 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀, 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-2-하이드록시-1-카복시에틸)카바모일]프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 또는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 1-[5-[3-[3-[(3S,4R,5R)-3-부틸-7-(디메틸아미노)-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥사이도-1-벤조티에핀-5일]-페닐]아미노]-5-옥소펜틸]아미노]-1-데옥시-D-글루시톨; 또는 칼륨((2R,3R,4S,5R,6R)-4-벤질옥시-6-(3-[3-[(3S,4R,5R)-3-부틸-7-(디메틸아미노)-3-에틸-4-하이드록시-1,1-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]티에핀-5-일]-페닐]-우레이도)-3,5-디하이드록시-테트라하이드로-피란-2-일메틸)설페이트 에탄올레이트, 수화물이다. 특정 실시양태에서, ASBTI는 264W94(Glaxo), SC-435(Pfizer), SD-5613(Pfizer) 또는 A3309(Astra-Zeneca)이다.

특정 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법은, 우르소디올, UDCA, 콜레스티르아민/수지, 항히스타민제(예: 하이드록시진, 디펜하이다민), 리팜핀, 날락손, 폐노바르비탈, 드로나비놀(CB1 작용제), 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 콜히친, TPGS-비타민 A, D, E 또는 K로부터 선택된 제2 제제를, 임의로, 담즙산 또는 그의 유사체를 흡수하기 위한 폴리에틸렌 글리콜, 아연 및 수지 또는 봉쇄제와 함께 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은, 감소된 독성을 갖는 담즙산 또는 염 또는 친수성 담즙산, 예를 들면, 우르소디올, 노르우르소디올, 우르소데옥시콜린산, 체노데옥시콜린산, 콜린산, 타우로콜린산, 우르소콜린산, 글리코콜린산, 글리코데옥시콜린산, 타우로데옥시콜린산, 타우로콜레이트, 글리코체노데옥시콜린산 또는 타우로우르소데옥시콜린산으로부터 선택된 제2 제제의 투여를 추가로 포함한다.

특정 실시양태에서, 본원에서는, 용액, 시럽, 혼탁액, 엘리시르, 혼탁액 또는 용액으로 제구성하기 위한 분말, 분산성/발포성 정제, 츄잉 정제, 고무질 캔디, 롤리팝, 냉동 팝, 트로키, 경구 박(thin) 스트립, 경구 붕괴 정제, 사세제, 연질 젤라틴 캡슐 및 살포 경구 분말 또는 과립 등의 소아 투약제형이다.

일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $10 \text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $1 \text{mg}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 $280 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 임의의 용량이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $14 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 임의의 용량이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $175 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $70 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 약 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 내지 약 $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 소아 용량은 $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이다. 일부 실시양태에서, ASBTI

ASBTI의 소아 용량은 t.i.w.로 제공된다.

[0045] 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량 및 담체를 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질병 또는 소양증의 치료 또는 혈청 담즙산 농도의 저하에 사용하기 위한 방법 및 투약제형(예: 경구 또는 직장 투약제형)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에는, 최소 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 담즙율체 및/또는 담즙율체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 최소 흡수된 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 담즙율체 및/또는 담즙율체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, ASBTI 또는 그의 염은 최소 흡수된 ASBTI이다. 특정 실시양태에서, 투약제형은 장용성 제형, 회장 pH 민감성 방출 제형, 또는 좌약 또는 기타 적합한 형태이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 소아 담즙율체성 간 질환 또는 소양증의 치료 또는 혈청 담즙산 농도의 저하에 사용하기 위한 조성물은 적어도 하나의 확산제 또는 습윤제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 흡수 억제제를 포함한다. 일부 경우에, 흡수 억제제는 점막부착제(예를 들면, 점막흡착성 중합체)이다. 특정 실시양태에서, 점막부착제는 메틸 셀룰로오즈, 폴리카보필, 폴리비닐파롤리돈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 장내분비 펩티드 분비 증강제는 흡수 억제제에 공유 결합되어 있다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 장용성 코팅을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 담즙율체, 담즙율체성 간 질환 또는 소양증의 치료에 사용하기 위한 조성물은 담체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 담체는 직장내 적합한 담체이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 좌약, 관장 용액, 직장 발포체 또는 직장 젤로서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 약학적 조성물은 경구 적합한 담체를 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, ASBTI를 포함하는 소아 투약제형은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 개체의 원위 회장, 결장 및/또는 항문에 ASBTI를 전달하는 회장 pH가 민감성 방출 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, ASBTI은 장용 피복 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 ASBTI의 경구 전달은 상기 기술 분야에 공지된 바와 같은 제형을 포함하여, 임의 수의 메카니즘에 의해 위장관으로 약물의 연장된 또는 지속된 전달을 제공한다. 이들은, 이로써 제한되지 않지만, 소장의 pH 변화에 기반하여 투약제형으로부터 pH 민감성 방출, 정제 또는 캡슐의 느린 침식, 상기 제형의 물리적 특성에 기반하여 위장에서의 체류, 위장관의 점막 내총에 대한 투약제형의 생체접착, 또는 투약제형으로부터 활성 약물의 효소적 방출을 포함한다. 의도된 효과는 활성 약물 분자가 투약제형의 조작에 의해 활성 부위(회장)에 전달되는 기간을 연장시키는 것이다. 따라서, 장용 코팅된 및 장용 코팅된 제어된 방출 제형은 본 발명의 범위 내에 있다. 적합한 장용 코팅은 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 및 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸 에스테르의 음이온성 중합체를 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법 및 조성물은 위장관 부작용을 감소시키기 위한 담즙산 봉쇄제 또는 결합제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 불안정성 담즙산 봉쇄제를 포함하고, 여기서 불안정성 담즙산 봉쇄제는 적어도 하나의 담즙산에 대해 개체의 결장 또는 직장에서 낮은 친화성을 갖는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 불안정성 담즙산 봉쇄제는 인간의 결장 또는 항문에서 담즙산을 방출한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 불안정성 담즙산은 대변에서 배설 또는 제거를 위한 담즙산을 봉쇄하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 불안정성 담즙산 봉쇄제는 비전신 불안정성 담즙산이다. 일부 실시양태에서, 비전신 불안정성 담즙산 봉쇄제는 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 미만으로 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 리그닌 또는 변성 리그닌이다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 다양이온 중합체 또는 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 하나 이상의 N-알케닐-N-알킬 아민 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-(N'-알케닐아미노)알킬-아자니움 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-알케닐-아자니움 잔기; 하나 이상의 알케닐 아민 잔기; 콜레스티라민, 콜레스티풀 또는 콜레세벨아모르 또는 이들의 조합을 포함하는 중합체 또는 공중합체이다.

[0049] 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI를 포함하는 소아 투약제형은 음식을 섭취하기 전에 투여된다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, ASBTI를 포함하는 소아 투약제형은 식품 섭취와 함께 또는 이후에 투여된다.

[0050] 몇몇 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 소아 담즙율체성 간 질환, 소양증 또는 상승된 혈청 담즙산 수준 또는 농도를 갖는 개체에서 비타민, 특히 지용성 비타민의 감소된 소화를 보상하기 위해 비타민 보충제의 투여를

추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 비타민 보충제는 지용성 비타민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지용성 비타민은 비타민 A, D, E 또는 K이다.

[0051] 일부 경우, 전술한 임의의 방법에 있어서, ASBTI의 투여는 이를 필요로 개체에서 장내세포 담즙산/염을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 이를 필요로 하는 개체의 회장 장내세포에서 담즙산/염의 축적을 감소시킨다. 일부 경우, 전술한 임의의 방법에 있어서, ASBTI의 투여는 이를 필요로 하는 개체의 대장으로부터 장세포 내로 담즙산/염의 수송을 억제한다. 일부 경우, 전술한 임의의 방법에 있어서, ASBTI의 투여는 이를 필요로 하는 개체에서 회장 류미날 담즙산/염을 증가시킨다. 일부 경우, 전술한 임의의 방법에 있어서, ASBTI의 투여는 이를 필요로 하는 개체에서 소아 담즙율체성 간 질환 또는 상승된 혈청 또는 간 담즙산 농도와 관련된 위장(예: 회장 세포) 또는 간세포(예: 간 세포) 구조에 대한 손상을 감소시킨다. 일부 경우, 전술한 임의의 방법에 있어서, ASBTI의 투여는 담즙율체성 간 질환을 앓고 있는 개체에서 담즙율체 및/또는 담즙율체성 간 질환에 의해 손상된 위장 내층 또는 간 세포를 재생한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 및 우르소디올의 조합을 포함하는 소아 투약제형의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI 및 담즙산 흡수용 수지 또는 봉쇄제의 조합의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소아 담즙율체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 우르소디올, UDCA, 우르소데옥시콜린산, 체노데옥시콜린산, 콜린산, 타우로콜린산, 우르소콜린산, 글리코콜린산, 글리코데옥시콜린산, 타우로데옥시콜린산, 타우로콜레이트, 글리코체노데옥시콜린산, 타우로우르소데옥시콜린산, 콜레스티르아민/수지, 항히스타민제(예를 들면, 하이드록시진, 디펜하이다민), 리팜핀, 날락손, 폐노바르비탈, 드로나비놀(CB1 작용제), 메토트렉세이트, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 콜히친, TPGS-비타민 A, D, E 또는 K로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제를, 임의로, 담즙산을 흡수하기 위한 폴리에틸렌 글리콜, 아연, 수지 또는 봉쇄제와 함께 조합하여 투여된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 부분 외부 담도 전환(partial external biliary diversion; PEBD) 치료를 추가로 포함한다.

[0054] 몇몇 실시양태에서, 본원에서는, 본원에 기재된 임의의 조성물(예: 직장 투여용으로 제형화된 약학적 조성물) 및 직장 또는 결장 내에서 국소 전달을 위한 장치를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 상기 장치는 주사기, 백 또는 가압 용기이다.

도면의 간단한 설명

[0055] 도 1은 대변중 264W94 용량 의존적으로 증가된 담즙산의 경구 투여이다. 대변 담즙산 농도는, 비히클 처리된 랫트와 비교하는 경우, 0.17mg/kg 의 ED₅₀으로 6.5배까지 상승했다. 대변 NEFA는 또한 264W94 처리된 랫트에서 증가했다. 혈장 담즙산 농도는 264W94 처리된 랫트에서 용량 의존적으로 감소했다.

도 2는 상승 용량의 SC-435 및 LUM002의 투여 후에 ZDF 랫트의 혈장 담즙 수준이다. 수컷 ZDF 랫트($n = 4$)에게 2주 동안 1일 1회 경구 위관삽입에 의해 비히클, SC-435(1, 10 또는 30mg/kg) 또는 LUM002(0.3, 1, 3, 10 또는 30mg/kg)을 투여했다. 혈장 담즙산 수준은 2주 말기에 측정했다. 데이터는 평균 \pm SEM 값으로 표시된다.

도 3은 상승 복수 경구 용량의 LUM001의 투여, 랜덤화, 이중-맹검, 위약-조절된 연구 후에 건강한 대상체의 혈청 담즙산(SBA) 분석이다. $0.5(n = 16)$, $1.0(n = 8)$, $2.5(n = 8)$, $5.0(n = 8)$ 및 $10(n = 8)\text{mg}$ 투약 그룹으로부터의 데이터가 그래프에 제시되어 있다. 1일에, 혈액을 조식 전후 약 30분, 및 중식 및 석식후 30분에서 기준선 SBA를 위해 채취했다. 샘플은 14일에 수득했다.

도 4는 상승 복수 경구 용량의 LUM001의 투여, 랜덤화, 이중-맹검, 위약-조절된 연구 후에 건강한 대상체의 대변 담즙산 분석이다. 대변 샘플은 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일에 용량-적정 패널, 2.5(2) 및 5mg(2)를 제외한 모든 패널에 대해 수집했다.

도 5는 12세 미만의 아동에서 공복시 혈청 담즙산 수준 및 조식후 피크이다. LUM001은 14일 동안 아침에 1일 1회(QD) 투여했다. 위약 환자는 8.6 mol/L 의 공복 혈청 담즙산 수준 및 11.9 mol/L 의 조식후 피크 혈청 담즙산 수준을 갖는다. LUM001 처리된 환자의 경우, 상기 값은, 24% 및 23% 감소를 나타내는, 각각 6.5 mol/L 및 9.2 mol/L 였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0056]

담즙산/염은 소화 효소의 활성화 및 지방 및 지용성 비타민의 용해에 중요한 역할을 담당하고, 간, 담즙 및 장 질환에 관여하고 있다. 담즙산은 다단계, 다세포기관 경로에 의해 간에서 합성된다. 하이드록실 그룹은 스테로이드 구조 상의 특정 부위에 부가되고, 콜레스테롤 B 환의 이중 결합은 감소되고, 탄화수소 쇄는 상기 쇄의 말단에 카복실 그룹을 야기하는 3개 탄소 원자에 의해 단축된다. 가장 일반적인 담즙산은 콜린산 및 체노데옥시콜린산("1차 담즙산")이다. 간세포로부터 배출되고 담즙을 형성하기 전에, 담즙산은 글리신(글리콜산 또는 글리코체노데옥시콜린산을 생산하기 위해) 또는 타우린(타우로콜린산 또는 타우로체노데옥시콜린산을 생산하기 위해) 중의 하나에 접합되어 있다. 접합된 담즙산은 담즙 염으로 불리우며, 이들의 양친매성 성질은 이들을 담즙산보다 더 효율적 세정제로 되게 한다. 담즙산이 아닌 담즙염은 담즙에서 발견된다.

[0057]

담즙염은 담즙을 형성하도록 간세포에 의해 소관으로 배설된다. 우측 및 좌측 간 관으로의 소관 배수 및 담즙은 방광으로 유동한다. 담즙은 방관으로부터 방출되고, 십이지장으로 이동하며, 이는 지방의 대사 및 분해에 기여한다. 담즙염은 말단 회장에서 재흡수되고, 문맥을 통해 간으로 다시 수송된다. 담즙염은 대변을 통해 배설되기 전에 복수의 장간 순환을 종종 받는다. 작은 비율의 담즙염은 수동 또는 담체 매개된 수송 과정 중의 하나에 의해 근위 장 내로 재흡수될 수 있다. 대부분의 담즙염은 표면 나트륨-의존성 담즙산 트랜스(ASBT)로도 불리우는 나트륨 의존성 표면 배치된 담즙산 수송체에 의해 원위 회장에서 회수된다. 장세포의 기측(basolateral) 표면에서, ASBT의 절단 버전은 문맥 순환으로 담즙산/염의 지향 수송에 관여한다. 장간 순환의 완성은, 주로 나트륨-의존성 담즙산 수송체에 의해 매개되는, 수송 과정에 의해 간세포의 기측 표면에서 발생한다. 장내 담즙산 수송은 담즙염의 장간 순환에 중요한 역할을 한다. 이 과정의 문자 분석은 최근 장내 담즙산 수송의 생물학, 생리학 및 병태생리에 대한 이해에 중요한 발전을 가져왔다.

[0058]

장 내강 내에서, 담즙산 농도는 원위 장 내에서 발생하는 대부분의 재흡수에 따라 변화한다. 담즙산/염은 장내 세균총의 성장을 변경한다. 본원에서는, 장 내강에서 담즙산 농도를 조절하고, 이에 의해 간에서 담즙산 축적에 의해 유발된 간세포 손상을 조절하는 특정 조성물 및 방법이 기재된다.

[0059]

또 다른 측면에서, 본원에 제공된 조성물 및 방법은 장내에서 담즙산 농도를 증가시킨다. 담즙산/염의 농도 증가는, 소아 담즙울체 및/또는 소아 담즙울체성 간 질환(예를 들면, 소양증과 연관된 소아 담즙울체성 간 질환, 또는 상승된 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도와 연관된 소아 담즙울체성 간 질환)에 의해 손상되는 경우, 장의 통합성을 보호 및 조절하는 인자의 후속 분비를 자극한다.

[0060]

또 다른 측면에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 전신 흡수된 제제에 비해 잇점을 갖는다. 본원에 기재된 조성물 및 방법은 전신 흡수되지 않은 ASBT 억제제를 사용한다. 따라서, 조성물은, 전신 흡수와 관련된 독성 및/또는 부작용을 감소시킴으로써 장 내강을 이탈하지 않고서 유효하다. 본원에 기재된 소아 제형은, 유해한 부작용을 감소시키고 순응성을 증가시키기 위해, 종래 성인 투약제형 및 용량에 비해 잇점을 갖는다.

[0061]

또 다른 측면에서, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 장내분비 호르몬 GLP-2 및 PYY의 방출을 자극한다. GLP-2 또는 PYY의 분비 증가는 적응 과정을 조절하고 장내 손상을 감소시키고 박테리아 전좌를 감소시키고 유리 라디칼 산소의 방출을 억제시키고 염증전 사이토kin의 생산을 억제시킴으로써 또는 이들의 임의의 조합에 의해 소아 담즙울체 및/또는 소아 담즙울체성 간 질환을 예방 또는 치료한다.

[0062]

본원에서는, 이를 필요로 하는 개체에서 소아 담즙울체 및/또는 소아 담즙울체성 간 질환을 치료 또는 예방하기 위해 위장(GI) 관에서 활성적인 ASBT 또는 임의의 회복 담즙염 수송체의 억제제의 사용이 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 이를 필요로 하는 개체에서 소양증을 치료 또는 예방하기 위해 위장(GI) 관에서 활성적인 ASBT 또는 임의의 회복 담즙염 수송체의 억제제의 사용이 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 이를 필요로 하는 개체에서 혈청 담즙산 농도 또는 간 담즙산 농도를 저하시키기 위해 위장(GI) 관에서 활성적인 ASBT 또는 임의의 회복 담즙산 수송체의 억제제의 사용이 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 이를 필요로 개체에서 ASBT의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에서, 이러한 담즙산 수송체 억제제는, 생체내에서 상기 화합물의 전신 흡수를 방지, 감소 또는 억제하는 잔기 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 상의 하전 잔기 또는 그룹은 상기 화합물이 위장관으로부터 이탈하는 것을 방지, 감소 또는 억제하고, 전신 흡수에 기인하여 부작용 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 ASBT는 원위 회장으로의 비전신 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBT는 최소 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBT는 이를 필요로 하는 개체의 결장 또는

직장으로 비전신 투여된다.

[0063] 일부 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신에 흡수되지 않는다. 일부 이러한 실시양태에서, 이러한 담즙산 수송체 억제제는, 생체내에서 상기 화합물의 전신 흡수를 방지, 감소 또는 억제하는 잔기 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 상의 하전 잔기 또는 그룹은, 상기 화합물이 위장관으로부터 이탈하는 것을 방지, 감소 또는 억제하고, 전신 흡수에 기인하는 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 원위 회장으로의 비전신 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBTI은 최소 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 이를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장으로 비전신 투여된다.

[0064] 일부 실시양태에서, ASBTI의 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만이 전신 흡수된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI는 원위 위장관(예를 들면, 원위 회장, 결장 및/또는 직장)에서 회복 담즙산 염 수송체에 의한 담즙 염의 제거를 억제한다.

[0065] 일부 예에서, 염 재순환의 억제는 원위 위장관 또는 그의 일부(예를 들면, 원위 소장 및/또는 결장 및/또는 직장)의 내강에서 고농도의 담즙염을 야기한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 원위 위장관은 원위 회장으로부터 항문까지의 영역을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 그의 장내세포 담즙산/염 또는 그의 측적을 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 담즙울체 및/또는 담즙울체성 간 질환과 관련된 간세포 또는 장 구조의 손상을 감소시킨다.

[0066] 포유동물 미생물군집, 담즙산 풀 및 대사 상호작용

[0067] 장 내강에서 담즙산 풀의 통합 대사는 숙주와 미생물군집 공생 사그의 복잡한 생화학적 상호작용에 적합하다.

[0068] 담즙산/염은 다중 효소 조정된 공정에 의해 간에서 콜레스테롤로부터 합성되고, 장에서 식이 지방 및 지용성 비타민의 흡수에 중요하다. 담즙산/염은, 장내 세균에 의해 기저 조직의 침윤 뿐만 아니라, 장내 세균 과증식 및 전좌를 방지하기 위해 장 장벽 기능을 유지하는데 중요한 역할을 한다.

[0069] 정상 조건(즉, 개체가 소아 담즙울체 및/또는 소아 담즙울체성 간 질환을 앓고 있지 않는 경우)에서, 공생 장내 미생물(미생물군락)은 숙주의 대사와 긴밀하게 상호작용하고, 건강의 중요한 결정요인이다. 장 중의 다수의 세균 좋은 담즙산/염을 변형 및 대사시킬 수 있고, 장내 세균총은 대사 및 염증 등의 전신 과정에 영향을 미친다.

[0070] 담즙산/염은 강력한 항균 및 항바이러스 효과를 갖고(결핍은 세균 과증식 및 증가된 탈접합을 유도한다), 보다 적은 회장 재흡수를 유도한다. 동물에서, 접합 담즙산 공급은 박테리아 과증식을 파괴하고, 럼프절로의 세균 전좌를 감소시키고, 내독소혈증을 감소시킨다.

[0071] 따라서, 본원에 기재된 방법 및 조성물은 위장관의 상이한 부분으로 담즙산/염의 치환, 대체 및/또는 전향을 가능하게 하여, 감염 관련된 담즙울체 및/또는 담즙울체성 간 질환을 유발할 수 있는 미생물의 성장에 영향을 미친다(예를 들면, 억제 또는 지연).

[0072] 소아 담즙울체성 간 질환의 분류

[0073] 본원에서 사용된 바와 같이, "담즙울체"는 담즙 형성 및/또는 담즙 유동의 손상을 포함하는 질환 또는 증상을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "담즙울체성 간 질환"은 담즙울체와 관련된 간 질환을 의미한다. 담즙울체성 간 질환은 종종 황달, 피로 및 소양증과 연관되어 있다. 담즙울체성 간 질환의 생물마커는 상승된 혈청 담즙산 농도, 상승된 혈청 알칼리 포스파타제(AP), 상승된 감마-글루타밀트랜스펩티데아제, 상승된 접합 고빌리루빈혈증 및 상승된 혈청 콜레스테롤을 포함한다.

[0074] 담즙울체성 간 질환은 폐쇄성, 종종 간외 담즙울체 및 비폐쇄성 또는 간내 담즙울체의 2개 주요 범주로 임상병리학적으로 분류될 수 있다. 전자에 있어서, 담즙울체는 담즙 유동이 담석 또는 종양에 의해 또는 간외 담도 폐쇄증에서와 같이 기계적으로 차단되는 경우에 일어난다.

[0075] 비폐쇄성 간외 담즙울체를 갖는 후자 그룹은 2개 주요 아그룹으로 또한 분류된다. 제1 아그룹에서, 담즙울체는, 담즙 형성을 촉진하는 것을 포함하여 다수 기능의 비특이적 손상이 예상될 수 있도록, 담즙 분비 및 변형의 공정 또는 담즙의 구성분 합성의 공정이 간세포 손상에서 심각하게 부차적으로 방해되는 경우에 발생한다. 제2 아그룹에서, 간세포 손상의 어떠한 추정된 원인도 확인할 수 없다. 이러한 환자의 담즙울체는 담즙 분비 또는 변형, 또는 담즙 구성분의 합성에서 어느 하나의 단계가 구조적으로 손상되는 경우에 발생한다. 이

러한 담즙율체는 원발성으로 간주된다.

[0076] 따라서, 본원에서는, 담즙율체 및/또는 담즙율체성 간 질환을 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도 및/또는 GLP-1 농도를 증가시키는 것을 포함한다.

[0077] 과담혈증, 및 상승된 수준의 AP(알칼리 포스파타제), LAP(백혈구 알칼리 포스파타제), 감마 GT(감마-글루타밀 트랜스펩티다제) 및 5'-뉴클레오티다제는 담즙율체 및 담즙율체성 간 질환의 생화학적 특징이다. 따라서, 본원에서는, 과담혈증, 및 상승된 수준의 AP(알칼리 포스파타제), LAP(백혈구 알칼리 포스파타제), 감마 GT(감마-글루타밀 트랜스펩티다제 또는 GGT) 및/또는 5'-뉴클레오티다제를 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산 분비에 의해 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하는, 과담혈증, 및 상승된 수준의 AP(알칼리 포스파타제), LAP(백혈구 알칼리 포스파타제), 감마 GT(감마-글루타밀 트랜스펩티다제) 및 5'-뉴클레오티다제를 감소시키는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0078] 소양증은 소아 담즙율체 및 소아 담즙율체성 간 질환과 연관되어 있다. 소양증은 말초 통증 구심성 신경에 작용하는 담즙염으로부터 발생하는 것으로 제안되어 있다. 소양증의 정도는 개체(즉, 일부 개체는 담즙산/염의 높은 수준에 더 민감성이다)에 따라 달라진다. 혈청 담즙산 농도를 감소시키는 제제의 투여는 특정 개체에서 소양증을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본원에서는, 소양증을 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 소양증을 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0079] 소아 담즙율체 및 소아 담즙율체성 간 질환의 또 다른 증상은 접합 빌리루빈의 혈청 농도의 증가이다. 접합 빌리루빈의 상승된 혈청 농도는 황달 및 어두운 소변을 일으킨다. 상승 정도는, 접합 빌리루빈의 혈청 수준과 담즙율체 및 담즙율체성 간 질환의 중증도 사이에는 어떠한 관계도 확립되어 있지 않기 때문에, 진단학적으로 중요하지 않다. 접합 빌리루빈 농도는 거의 30mg/dL 이상을 초과하지 않는다. 따라서, 본원에서는, 접합 빌리루빈의 상승된 혈청 농도를 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 접합 빌리루빈의 상승된 혈청 농도를 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0080] 비접합 빌리루빈의 증가된 혈청 농도는 담즙율체 및 담즙율체성 간 질환의 진단으로 간주된다. 혈청 빌리루빈의 일부는 알부민(델타 빌리루빈 또는 빌리단백질)에 공유 결합된다. 이 분획은 담즙율체성 황달을 갖는 환자에서 전체 빌리루빈의 대부분을 점유할 수 있다. 대량의 델타 빌리루빈의 존재는 장기 지속하는 담즙율체를 나타낸다. 신생아의 제대혈 또는 혈액 중의 델타 빌리루빈은 조산하는 소아 담즙율체/담즙율체성 간 질환의 지표이다. 따라서, 본원에서는, 상승된 혈청 농도의 비접합 빌리루빈 또는 델타 빌리루빈을 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 비접합 빌리루빈 및 델타 빌리루빈의 상승된 혈청 농도를 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0081] 소아 담즙율체 및 담즙율체성 간 질환은 과담혈증을 일으킨다. 대사 담즙율체 동안, 간세포는 담즙염을 유지한다. 담즙염은 간세포로부터 혈청으로 역류되고, 이는 말초 순환시에 담즙염의 농도 증가를 일으킨다. 또한, 문맥 혈액에서 간으로 유입되는 담즙염의 흡수는 불충분하고, 이는 말초 순환으로 담즙염의 유출을 일으킨다. 따라서, 본원에서는, 과담혈증을 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 과담혈증을 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0082] 고지혈증은, 모든 담즙율체성 질환은 아니지만, 일부 담즙율체성 질환의 특징이다. 혈청 콜레스테롤은, 콜레스테롤의 대사 및 분해에 관여하는 순환 담즙염의 감소에 기인하여 담즙율체에서 상승된다. 콜레스테롤 체류는 막 콜레스테롤 함량의 증가 및 막 유동성 및 막 기능의 감소와 관련된다. 추가로, 담즙염은 콜레스테롤의 대사 산물이기 때문에, 콜레스테롤 대사의 감소는 담즙산/염 합성의 감소를 일으킨다. 담즙율체를 갖는 아동에서 관

찰된 혈청 콜레스테롤은 약 1,000mg/dL 내지 약 4,000mg/dL 범위이다. 따라서, 본원에서는, 고지혈증을 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 고지혈증을 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0083] 소아 담즙울체 및 소아 담즙울체성 간 질환을 갖는 개체에서, 황색종은 진피에 과다 순환 콜레스테롤의 침착으로부터 발달한다. 황색종의 발달은 간세포 담즙울체보다 폐쇄성 담즙울체의 보다 많은 특징이다. 평면 황색종은 먼저 눈 주위에서 발생하고, 손바닥 및 발바닥의 주름에서 발생한 다음, 목에서 발생한다. 결절성 황색종은 만성 및 장기간 담즙울체와 관련되어 있다. 따라서, 본원에서는, 황색종을 갖는 개체에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 황색종을 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0084] 만성 담즙울체를 갖는 아동에서, 소아 담즙울체 및 소아 담즙울체성 간 질환의 주요 결과의 하나는 성장 장애이다. 성장 장애는 장으로 담즙염의 감소된 전달의 결과이고, 이는 지방의 비효율적 소화 및 흡수, 및 비타민의 감소된 흡수(비타민 E, D, K 및 A는 담즙울체에서 모두 대사흡수된다.)에 기여한다. 또한, 결장 내로 지방의 전달은 결장 분비 및 설사를 일으킬 수 있다. 성장 장애의 치료는 장쇄 트리글리세라이드, 중쇄 트리글리세라이드 및 비타민을 사용한 식이 치환 및 보충을 수반한다. 일부 담즙울체성 상태를 치료하기 위해 사용되는 우르소데옥시콜린산은 혼합 미셀을 형성하지 않고, 지방 흡수에 영향을 주지 않는다. 따라서, 본원에서는, 성장 장애를 갖는 개체(예: 아동)에서 상피 증식 및/또는 장 내층의 재생 및/또는 장내 순응 공정의 증강을 자극하는 방법 및 조성물이 제공된다. 일부 이러한 실시양태에서, 상기 방법은 장 내강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 추가로, 본원에서는, 대변에서 담즙산을 분비함으로써 전체 담즙산 부하를 감소시키는 것을 포함하여, 성장 장애를 치료하는 방법 및 조성물이 제공된다.

[0085] 소아 담즙울체 및 소아 담즙울체성 간 질환의 증상은 담즙분비 촉진제(예: 우르소디올), 페노바르비톨, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 설린탁, 베자피브레이트, 타목시펜 및 라미부딘으로 치료되었다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 임의의 방법은, 담즙분비 촉진제(예: 우르소디올), 페노바르비톨, 스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 설린탁, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 및 이들의 조합으로부터 선택된 추가의 활성제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은, 담즙분비 촉진제(예: 우르소디올), 페노바르비톨, 스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 설린탁, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 및 이들의 조합을 사용한 치료 비반응성인 개체를 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 담즙분비 촉진제를 사용한 치료에 비반응성인 개체를 치료하는데 사용된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 우르소디올을 사용한 치료에 비반응성인 개체를 치료하는데 사용된다.

[0086]

[0087] 진행성 가족 간내 담즙울체(PFIC)

[0088] PFIC 1

[0089] PFIC 1(또한 바일러 질환 또는 FIC1 결핍으로 공지됨)은 ATP8B1 유전자(또한 FIC1로 지정됨)의 돌연변이와 연관되어 있다. P형 ATPase를 인코딩하는 이 유전자는 인간 염색체 18에 위치하고, 또한 온화한 표현형, 양성 재발 간내 담즙울체 유형 1(BRIC1) 및 그린란드 가족 담즙울체에서 돌연변이된다. FIC1 단백질은 간세포의 소관 막에 위치하지만, 간 내에서는 담관세포에서 발현된다. P형 ATPase는 외엽의 비교에서 혈장 막의 내엽 상에 포스파티딜세린 및 포스타티딜에탄올아민의 농후화를 유지하는데 기여하는 아미노포스포리피드 수송체인 것으로 생각된다. 막 이층에서 지질의 비대칭 분포는 소관 내강에서 고도 담즙염 농도에 대해 보호 역할을 담당한다. 비정상 단백질 기능은 담즙산의 담즙 분비를 간접적으로 방해할 수 있다. 담즙산/염의 비정상 분비는 간세포 담즙산 과부하를 유도한다.

[0090] PFIC-1은 일반적으로 유아(예: 6 내지 18개월 연령)에서 제공한다. 유아는 소양증, 황달, 복부 팽만, 설사, 영

양실조 및 단신의 정후를 나타낼 수 있다. 생화학적으로, PFIC-1을 갖는 개체는 혈청 트랜스아미나제, 상승된 빌리루빈, 상승된 혈청 담즙산 수준 및 낮은 수준의 감마GT를 갖는다. 개체는 또한 간 섬유증을 가질 수 있다. PFIC-1을 갖는 개체는 일반적으로 담관 증식을 갖지 않는다. PFIC-1을 갖는 대부분의 개체는 10세 연령까지 말기 간 질환이 발달한다. 의학적 치료는 PFIC-1의 장기 치료에 유익하다는 것이 입증되지 않았다. 간외 증상(예: 영양실조 및 성장 장애)를 감소시키기 위해, 아동은 종종 중쇄 트리글리세라이드 및 지용성 비타민을 투여 받는다. 우르소디올은 PFIC-1을 갖는 개체에서 효과적인 것으로 입증되지 않았다.

[0091]

본원에서는, 특정 실시양태에서, 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 PFIC-1을 치료하는 방법이 개시된다. 특정 실시양태에서, 이러한 ASBTI 억제제는 전신 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에서, 이러한 담즙산 수송체 억제제는 생체내에서 상기 화합물의 전신 흡수를 방해, 감소 또는 억제하는 잔기 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물에 대한 하천 잔기 또는 그룹은 상기 화합물이 위장관으로부터 이탈하는 것을 방지, 감소 또는 억제하고, 전신 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 다른 일부 실시양태에서, 이러한 ASBTI 억제제는 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 원위 회장에 비전신 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBTI은 최소 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 이를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장으로 비전신 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 제2 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 설린닥, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0092]

PFIC 2

[0093]

PFIC 2(또한 바일러 증후군 또는 BSEP 결핍으로 공지됨)은 ABCB11 유전자(또한 BSEP로 지정됨)의 돌연변이와 연관되어 있다. ABCB11 유전자는 인간 간의 ATP-의존성 소관 담즙염 수출 펌프(BSEP)를 인코딩하고, 인간 염색체 2에 위치한다. 간세포 소관 막에서 발현된 BSEP 단백질은 극단적 농도 구배에 대해 1차 담즙산/염의 주요 수출이다. 이 단백질의 돌연변이는 발병된 환자에서 기재된, 감소된 담즙 담즙염 분비에 관여하고, 이는 지속적 중증 간세포 손상을 갖는 간세포 내에서 감소된 담즙 유동 및 담즙염의 축적을 유도한다.

[0094]

PFIC-2는 일반적으로 유아(예: 6 내지 18개월 연령)에서 존재한다. 유아는 소양증의 증상을 나타낼 수 있다. 생화학적으로, PFIC-2를 갖는 개체는 상승된 혈청 트랜스아미나제, 상승된 빌리루빈, 상승된 혈청 담즙산 수준 및 낮은 수준의 감마GT를 갖는다. 개체는 또한 문맥 염증 및 거대 세포 간염을 가질 수 있다. 또한, 개체는 종종 간세포 암종이 발달한다. 의학적 치료는 PFIC-1의 장기 치료에 대해 유익한 것으로 입증되지 않았다. 간외 증상(예: 영양실조 및 성장 장애)를 감소시키기 위해, 아동은 종종 중쇄 트리글리세라이드 및 지용성 비타민을 투여 받는다. 우르소디올은 PFIC-2를 갖는 개체에서 효과적인 것으로 입증되지 않았다.

[0095]

본원에서는, 특정 실시양태에서, 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 PFIC-2를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 ASBTI 억제제는 전신 흡수되지 않는다. 일부 이러한 실시양태에서, 이러한 담즙산 수송체 억제제는, 생체내에서 상기 화합물의 전신 흡수를 방지, 감소 또는 억제하는 잔기 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 상의 하천 잔기 또는 그룹은 상기 화합물이 위장관으로부터 이탈하는 것을 방지, 감소 또는 억제하고, 전신 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에서, 이러한 ASBTI 억제제는 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 원위 회장으로의 비전신 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBTI은 최소 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 이를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장으로 비전신 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 설린닥, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0096]

PFIC 3

[0097]

PFIC3(또한 MDR3 결핍으로 공지됨)은 염색체 7에 위치된 ABCB4 유전자(또한 MDR3으로 지정됨)의 유전적 결함에 의해 유발된다. 부류 III 다중약물 내성(MDR3) P-당단백질(P-GP)은 간세포의 소관 막에서 담도 인지질(포스파티딜콜린) 분비에 수반된 인지질 운반체이다. PFIC3은 세정제 담즙염이 인지질에 의해 불활성화되지 않는 담즙의 독성을 기인하고, 이는 담즙 소관 및 담도 상피 세포를 유도한다.

- [0098] PFIC-3는 또한 초기 유아기에서 나타난다. PFIC-1 및 PFIC-2와는 반대로, 개체는 상승된 감마GT 수준을 갖는다. 개체는 또한 문맥 염증, 섬유증, 간경변 및 대규모 담관 증식을 갖는다. 개체는 또한 간내 담석 질환이 발달할 수 있다. 우르소디올은 PFIC-3의 치료 또는 개선에 효과적이었다.
- [0099] 본원에서는, 특정 실시양태에서, 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 PFIC-3을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수되지 않는다. 일부 이러한 실시양태에서, 이러한 담즙산 수송체 억제제는, 생체내에서 상기 화합물의 전신 흡수를 방지, 감소 또는 억제하는 잔기 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 상의 하전 잔기 또는 그룹은, 상기 화합물이 위장관으로부터 이탈하는 것을 방지, 감소 또는 억제하고, 전신 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 원위 회장으로의 비전신 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBTI은 최소 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 이를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장으로 비전신 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 셀린탁, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0100] 양성 재발성 간내 담즙울체(BRIC)
- [0101] BRIC 1
- [0102] BRIC1은 간세포의 소관 막에서 FIC1 단백질의 유전적 결함에 의해 유발된다. BRIC1은 일반적으로 정상 혈청 콜레스테롤 및 γ -글루타밀트랜스펩ти다제 수준과 연관되어 있지만, 상승된 혈청 담즙산 염과 연관되어 있다. 잔류 FIC1 발현 및 기능은 BRIC1과 연관되어 있다. 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환에도 불구하고, 대부분의 환자에서는 만성 간 질환으로 진행되지 않는다. 공격하는 동안, 환자는 심각한 황달에 걸리고, 소양증, 지방변 및 체중 감소를 갖는다. 일부 환자는 또한 신결석, 췌장염 및 당뇨병을 갖는다.
- [0103] BRIC 2
- [0104] BRIC2은, 간세포의 소관 막에서 결합 BSEP 발현 및/또는 기능을 유도하는, ABCB11의 돌연변이에 의해 유발된다.
- [0105] BRIC 3
- [0106] BRIC3은, 간세포의 소관 막에서 MDR3의 결합 발현 및/또는 기능과 관련된다. MDR3 결핍 환자는 일반적으로 정상 또는 약간 상승된 담즙산 수준의 존재하에 상승된 혈청 γ -글루타밀트랜스펩티다제 수준을 나타낸다.
- [0107] 두빈-존슨(Dubin-Johnson) 증후군(DJS)
- [0108] DJS는 MRP2의 계승 기능장애로 인해 접합 고빌리루빈혈증을 특징으로 한다. 간 기능은 발병된 환자에서 보존된다. 몇몇 상이한 돌연변이는 이러한 상태와 연관되어 있고, 이는 발병된 환자에서 면역조직화학적으로 검출가능한 MRP2의 완전한 부재 또는 손상된 단백질 돌연변이 및 분류를 일으킨다.
- [0109] 획득 담즙울체성 질환
- [0110] 소아 원발성 경화성 담관염(PSC)
- [0111] 소아 PSC는 대부분의 발병된 환자에서 말기 간 기능부전으로 서서히 진행하는 만성 염증성 간 질환이다. 소아 PSC 염증에서, 대형 및 중형 크기의 간내 및 간외 소관의 섬유증 및 폐색이 지배적이다.
- [0112] 담석 질환
- [0113] 담석 질환은 백인 여성에서 최대 17%의 유병률을 갖는 가장 통상적 및 고가의 소화기 질환 중의 하나이다. 콜

레스테롤 함유 담석은 담석의 주요 형태이고, 콜레스테롤을 갖는 담즙의 과포화는 따라서 담석 형성의 전제조건이다. ABCB4 돌연변이는 콜레스테롤 담석 질환의 병인에 관여할 수 있다.

[0114] 약물 유도된 담즙울체

약물에 의한 BSEP 기능의 억제는, 담즙염의 간 축적 및 후속의 간세포 손상을 유도하는, 약물 유도된 담즙울체의 중요한 메카니즘이다. 몇몇 약물은 BSEP 억제에 연루되어 있다. 에스트로겐 및 프로게스테론 대사물질은 MRP2에 의해 담즙 소관으로의 분비후에 Bsep을 간접적으로 트랜스-억제하지만, 리팜피신, 사이클로스포린, 글리벤클라미드 또는 트로글리타존 등의 이들 약물 대부분은 경쟁 방식으로 ATP-의존성 타우로콜레이트 수송을 직접 시스-억제한다. 또는, MRP2의 약물-매개된 자극은 담즙 조성을 변경함으로써 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환을 촉진할 수 있다.

[0116] 전체 정맥 영양 관련 담즙울체

TPNAC는, 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환이 급속하게 발생하고 고도로 조기 사망과 관련되어 있는 가장 심각한 임상 시나리오 중 하나이다. 통상 시기상조이고 장 절제술을 받은 유아는 성장을 위해 TPN에 의존하고, 통상 6개월 생활 전에, 섬유증, 간경변 및 문맥 고혈압으로 급속하게 진행하는 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환이 빈번히 발달한다. 이들 유아에서 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환 및 생존 기회의 정도는, 자신의 장 점막에서 재발 박테리아 전좌에 의해 개시된 다수의 폐혈증 에피소드와 관련되어 있다. 이들 유아에서 정맥 주사 제형으로부터 담즙울체 효과도 있지만, 폐혈증 매개인자는 변경된 간 기능에 가장 기여하는 것 같다.

[0118] 알라길(Alagille) 증후군

알라길 증후군은 간 및 기타 기관에 영향을 미치는 유전 질환이다. 이는 종종 유아(예: 3 내지 5세 연령) 내지 유아기(예: 6 내지 18개월 연령) 동안 나타나고, 10세 이후에 안정화될 수 있다. 증상은 만성 진행성 담즙울체, 담관감소증, 황달, 소양증, 황색증, 선천성 심장 질환, 간내 담관의 부족, 불충분한 선형 성장, 호르몬 내성, 후방 태생환(embyrotoxon), 악센펠트(Axenfeld) 이상, 망막 색소 변성증, 동공 이상, 심잡음, 심방 충격 결손, 심실 충격 결손, 동맥관 개존증 및 팔로 4장증(Tetralogy of Fallot)을 포함할 수 있다. 알라길 증후군으로 진단된 개체는 우르소디올, 하이드록시진, 콜레스티라민, 리팜피신 및 페노바르비톨로 치료되어 왔다. 지용성 비타민을 흡수하는 감소된 능력에 기인하여, 알라길 증후군을 갖는 개체는 고용량 종합비타민이 추가로 투여된다.

본원에서는, 특정 실시양태에서, ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 비전신 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체에서 알라길 증후군을 치료하는 방법이 개시된다. 특정 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에서, 이러한 담즙산 수송체 억제제는, 생체내에서 상기 화합물의 전신 흡수를 방지, 감소 또는 억제하는 잔기 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 상의 하전 또는 그룹은 상기 화합물이 위장관으로부터 이탈하는 것을 방지, 감소 또는 억제하고, 전신 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에서, 이러한 ASBT 억제제는 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 원위 회장으로의 비전신 전달을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, ASBTI은 최소 흡수된다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 이를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장으로 비전신 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 2차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부데소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 설린다, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의 조합의 치료적 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0121] 담도 폐쇄증

담도 폐쇄증은 간 내부 또는 외부의 담관이 정상 개구부를 갖지 않는 유아에서 생명을 위협하는 상태이다. 담도 폐쇄증에서, 담즙은 포획 및 축적되고, 간을 손상시킨다. 손상은 흉터, 간 조직의 손실 및 간경변을 유도한다. 치료를 하지 않으면, 간은 결국 기능하지 않고 유아는 삶을 지속하기 위해 간 이식을 필요로 한다. 2가지

유형의 담도 폐쇄증은 태아 및 주산기(perinatal)이다. 태아가 자궁에 있는 동안, 태아 담도 폐쇄증이 나타난다. 주산기 담도 폐쇄증은 훨씬 더 일반적이고, 출산후 2 내지 4주까지 명백하게 나타나지 않는다.

[0123] 카사이-후 담도 폐쇄증

담도 폐쇄증은 카사이 절차로 불리우는 수술 또는 간 이식으로 치료된다. 카사이 절차는 일반적으로 담도 폐쇄증에 대한 최초의 치료이다. 카사이 절차 동안, 소아과 의사는 유아의 손상된 담즙관을 제거하고, 이들을 교체하기 위해 소장의 루프를 제공한다. 카사이 절차는 담즙 유동을 복원하고 담도 폐쇄증에 의해 유발된 다수의 문제를 해결할 수 있지만, 수술은 담도 폐쇄증을 치료하지 않는다. 카사이 절차가 실패할 경우, 유아는 통상 1 내지 2년 이내에 간 이식을 필요로 한다. 수술이 성공적인 후에도, 담도 폐쇄증을 갖는 대부분의 유아는 수년에 걸쳐 서서히 간경변이 발달하고, 성인기에 간 이식을 필요로 한다. 카사이 절차 후의 가능한 합병증은 복수, 박테리아 담관염, 문맥 고혈압 및 소양증을 포함한다.

[0125] 간 이식후 담도 폐쇄증

폐쇄가 완료되면, 간 이식이 유일한 방법이다. 간 이식은 일반적으로 담도 폐쇄증의 치료에서 성공적이지만, 간 이식은 기관 거부반응 등의 합병증을 가질 수 있다. 또한, 기증자 간은 이용할 수 없게 될 수 있다. 또한, 일부 환자에서, 간 이식은 담도 폐쇄증의 치료에 성공적이지 않을 수 있다.

[0127] 황색종

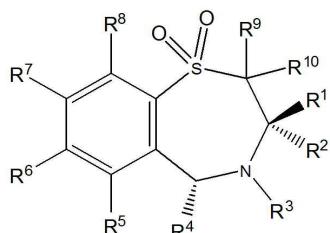
황색종은 특정 지방이 피부의 표면 아래에 축적되는 담즙울체성 간 질환 관련 피부 상태이다. 담즙울체는 지단백질 X라 지칭되는 혈액 비정상적 지질 입자의 형성을 초래하는 지질 대사의 다양한 교란을 유도한다. 지단백질 X는 간으로부터 혈액으로 담즙 지질의 역류에 의해 형성되고, 정상적 LDL과 같이 신체를 통해 세포로 콜레스테롤을 전달하는 LDL 수용체에 결합하지 않는다. 지단백질 X는 간 콜레스테롤 생산을 5배 증가시키고, 간에 의해 혈액으로부터 지단백질 입자의 정상 제거를 차단한다.

[0129] 화합물

일부 실시양태에서, 본원에서는, 원위 회장, 결장 및/또는 직장을 포함하는 원위 위장(GI) 관에서 담즙산 재생을 감소시키거나 억제하는 ASBT 억제제가 제공된다. 특정 실시양태에서, ASBTI는 전신 흡수된다. 특정 실시양태에서, ASBTI는 전신 흡수되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 기재된 ASBTI는 비전신 변형되거나 치환된다(예: -L-K 그룹으로). 일부 실시양태에서, 임의의 ASBT 억제제는 하나 이상의 하전된 그룹(예: K) 및 임의로, 하나 이상의 링커(예: L)로 변형되거나 치환되고, 여기서 L 및 K는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0131] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체이다:

[0132] [화학식 I]



[0134] 상기 화학식 I에서,

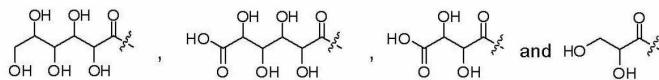
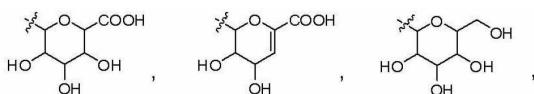
[0135] R¹은 직쇄 C₁₋₆ 알킬 그룹이고;

[0136] R^2 는 직쇄 C_{1-6} 알킬 그룹이고;

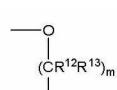
[0137] R^3 은 수소 또는 그룹 OR^{11} 이고, 여기서 R^{11} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카보닐 그룹이고;

[0138] R^4 는 피리딜 또는 임의로 치환된 폐닐 또는 $-L_z-K_z\circ$ 이고; 여기서 z 는 1, 2 또는 3이고; 각각의 L 은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노 알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬이고; 각각의 K 는 전신 흡수를 방해하는 부분이고;

[0139] R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 할로겐, 시아노, R^5 -아세틸리드, OR^{15} , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $NHCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$, $NHSO_2R^{15}$, OCH_2OR^{15} , $OCH=CHR^{15}$, $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$, $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$, $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ 및 $-W-R^{31}$ 로부터 선택되고, 여기서 W 는 O 또는 NH이고, R^{31} 은



[0140]로부터 선택되고, 여기서 p 는 1 내지 4의 정수이고, n 은 0 내지 3의 정수이고, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, 및 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나; 또는



[0142] R^6 및 R^7 은 결합하여 그룹 $\text{---O---(CR}^{12}\text{R}^{13})_m\text{---O---}$ 를 형성하고, 여기서 R^{12} 및 R^{13} 은 상기 정의된 바와 같고, m 은 1 또는 2이고;

[0143] R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택된다.

[0144] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0145] R^1 이 직쇄 C_{1-6} 알킬 그룹이고;

[0146] R^2 가 직쇄 C_{1-6} 알킬 그룹이고;

[0147] R^3 이 수소 또는 그룹 OR^{11} 이고, 여기서 R^{11} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 그룹 또는 C_{1-6} 알킬카보닐 그룹이고;

[0148] R^4 가 임의로 치환된 폐닐이고;

[0149] R^5 , R^6 및 R^8 이 독립적으로 수소, 임의로 불소로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로겐 또는 하이드록시로부터 선택되고;

[0150] R^7 이 할로겐, 시아노, R^{15} -아세틸리드, OR^{15} , 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬, COR^{15} , $CH(OH)R^{15}$, $S(O)_nR^{15}$, $P(O)(OR^{15})_2$, $OCOR^{15}$, OCF_3 , OCN , SCN , $HNCN$, CH_2OR^{15} , CHO , $(CH_2)_pCN$, $CONR^{12}R^{13}$, $(CH_2)_pCO_2R^{15}$, $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$, CO_2R^{15} , $NHCOCF_3$,

$\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$, $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$, $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 로부터 선택되고;

[0151] 여기서 n , p 및 R^{12} 내지 R^{15} 는 상기 정의된 바와 같고, 단 R^5 내지 R^8 중의 적어도 두 개는 수소가 아닌 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체이다.

[0152] 본원에 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0153] R^1 이 칙쇄 C_{1-6} 알킬 그룹이고;

[0154] R^2 가 칙쇄 C_{1-6} 알킬 그룹이고;

[0155] R^3 이 수소 또는 그룹 OR^{11} 이고, 여기서 R^{11} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 그룹 또는 C_{1-6} 알킬카보닐 그룹이고;

[0156] R^4 가 치환되지 않은 페닐이고;

[0157] R^5 가 수소 또는 할로겐이고;

[0158] R^6 및 R^8 이 독립적으로 수소, 임의로 불소로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로겐 또는 하이드록시로부터 선택되고;

[0159] R^7 이 OR^{15} , $\text{S(O)}_n\text{R}^{15}$, OCOR^{15} , OCF_3 , OCN , SCN , CHO , $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$, $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 로부터 선택되고;

[0160] 여기서 p 는 1 내지 4의 정수이고, n 은 0 내지 3의 정수이고, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0161] R^9 및 R^{10} 이 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체이다.

[0162] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0163] R^1 이 메틸, 에틸 또는 n -프로필이고;

[0164] R^2 가 메틸, 에틸, n -프로필, n -부틸 또는 n -펜틸이고;

[0165] R^3 이 수소 또는 그룹 OR^{11} 이고, 여기서 R^{11} 은 수소, 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알킬카보닐 그룹이고;

[0166] R^4 가 치환되지 않은 페닐이고;

[0167] R^5 가 수소이고;

[0168] R^6 및 R^8 이 독립적으로 수소, 임의로 불소로 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 할로겐 또는 하이드록시로부터 선택되고;

[0169] R^7 이 OR^{15} , $\text{S(O)}_n\text{R}^{15}$, OCOR^{15} , OCF_3 , OCN , SCN , CHO , $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$, $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 및 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 로부터 선택되고;

[0170] 여기서 p 는 1 내지 4의 정수이고, n 은 0 내지 3의 정수이고, R^{12} , R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소 및 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고;

[0171] R^9 및 R^{10} 이 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는 C_{1-6} 알킬로부터 선택되는 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및

생리학적 작용성 유도체이다.

[0172] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

[0173] R¹이 메틸, 에틸 또는 n-프로필이고;

[0174] R²가 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 n-펜틸이고;

[0175] R³이 수소 또는 그룹 OR¹¹이고, 여기서 R¹¹은 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬카보닐 그룹이고;

[0176] R⁴가 치환되지 않은 페닐이고;

[0177] R⁵가 수소이고;

[0178] R⁶이 C₁₋₄ 알킬, 할로겐 또는 하이드록시이고;

[0179] R⁷이 OR¹⁵이고; 여기서 R¹⁵는 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬이고;

[0180] R⁸이 수소 또는 할로겐이고;

[0181] R⁹ 및 R¹⁰이 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되는 화합물, 및 그의 염, 용매화물 및 생리학적 작용성 유도체이다.

[0182] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

(3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아졸-4-올 1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아졸-4-올 1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-7-브로모-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-7-브로모-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올 1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-7,8-디올 1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-7-올 1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 8-올 1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 8-올 1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4,8-디올;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 8-티올 1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-술폰산 1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8,9-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

(3R,5R)-3-부틸-7,8-디에톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

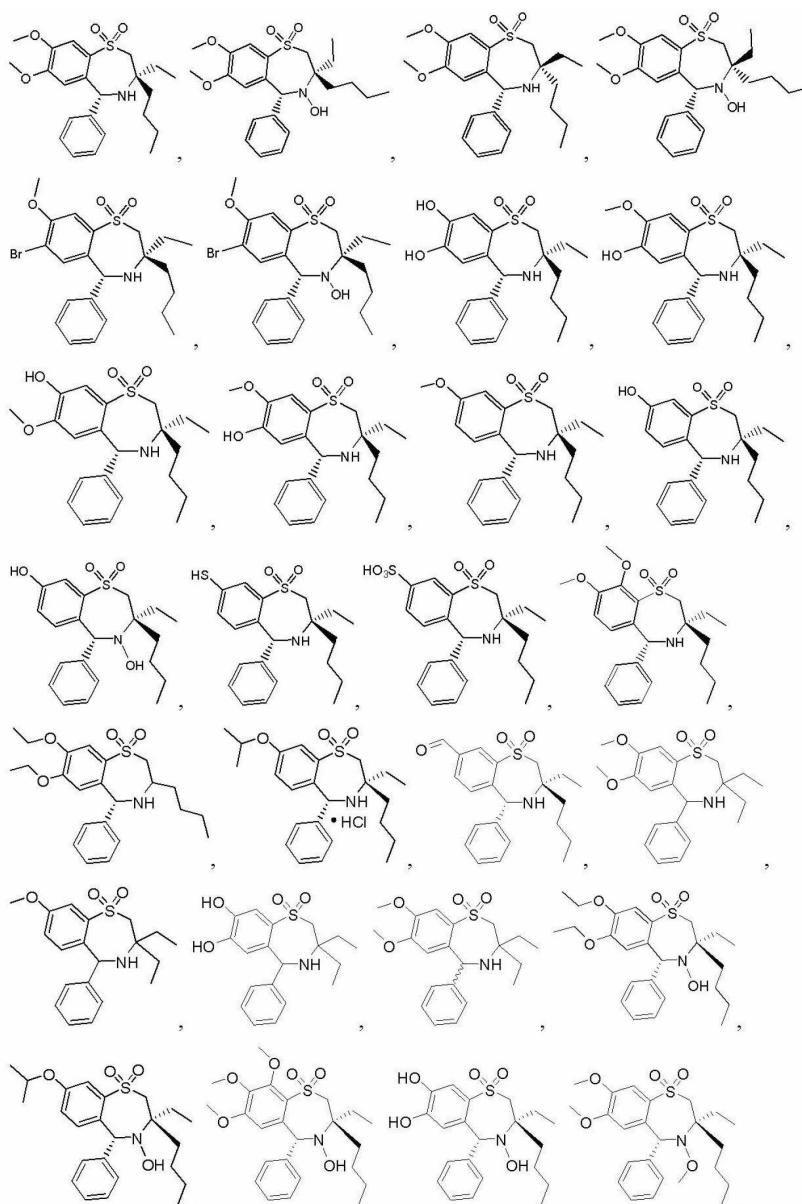
(±)-트랜스-3-부틸-8-에톡시-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;

(±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-이소프로록시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드 하이드로클로라이드;

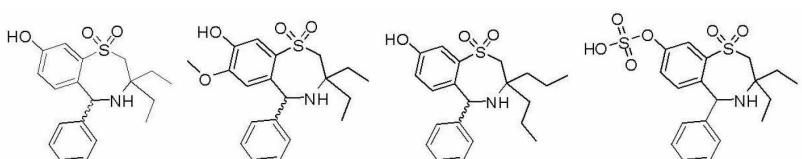
- [0201] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-카브알데히드-1,1-디옥사이드;
- [0202] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;
- [0203] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;
- [0204] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4,8-디올 1,1-디옥사이드;
- [0205] (RS)-3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;
- [0206] (±)-트랜스-3-부틸-8-에톡시-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아졸-4-올 1-디옥사이드;
- [0207] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-이소프로포시-5-페닐-1,4-벤조티아졸-4-올 1,1-디옥사이드;
- [0208] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8,9-트리메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아졸-4-올 1,1-디옥사이드;
- [0209] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4,7,8-트리올 1,1-디옥사이드;
- [0210] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4,7,8-트리메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-1,1-디옥사이드;
- [0211] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 8-올 1,1-디옥사이드;
- [0212] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 8-올 1,1-디옥사이드;
- [0213] 3,3-디부틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 8-올 1,1-디옥사이드;
- [0214] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1,1-디옥소-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-일 황산수소; 또는
- [0215] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1,1-디옥소-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-일 황산수소이다.

[0216]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은



[0217]



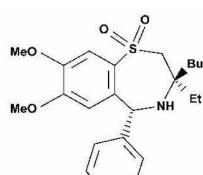
[0218]



[0219]

또는

이다.

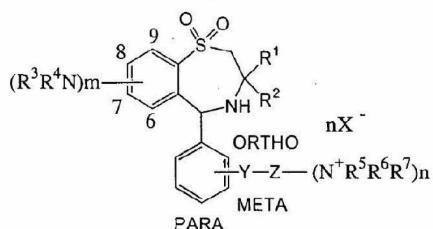


[0220]

상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은

이다.

[0221] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다음으로 도시된 구조가 아니다:



[0222]

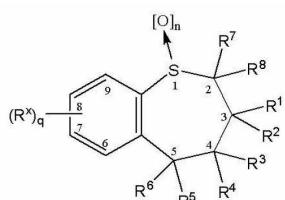
[0223] 상기 식에서,

[0224] m은 1 또는 2의 정수이고,

[0225] R³ 및 R⁴는 서로 상이할 수 있고, 각각 탄소수 1 내지 5의 알킬 그룹을 나타낸다.

[0226] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다:

[0227] [화학식 II]



[0228]

[0229] 상기 화학식 II에서,

[0230] q는 1 내지 4의 정수이고;

[0231] n은 0 내지 2의 정수이고;

[0232] R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 디알킬아미노, 알킬티오, (폴리알킬)아릴 및 사이클로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 알킬아릴, 아릴알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 디알킬아미노, 알킬티오, (폴리알킬)아릴 및 사이클로알킬은 임의로 OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, SR⁹, SRR⁹A⁻, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, 할로겐, 옥소 및 CONR⁹R¹⁰으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

[0233] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 알콕시, 알콕시알킬, (폴리알킬)아릴 및 사이클로알킬은 임의로 0, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, 또는 페닐렌에 의해 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,

[0234] 여기서, R⁹, R¹⁰ 및 R^w는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬 및 알킬암모늄알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나; 또는

[0235] R¹ 및 R²는 이들이 결합된 탄소와 함께 C₃-C₁₀ 사이클로알킬을 형성하고;

[0236] R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실옥시, 아릴, 헤�테로사이클, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹ 및 SO₃R⁹로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R⁹ 및 R¹⁰은 위에서 정의된 바와 같거나; 또는

[0237] R³ 및 R⁴는 함께 =O, =NOR¹¹, =S, =NNR¹¹R¹², =NR⁹, 또는 =CR¹¹R¹²이고, 여기서 R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤�테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, OR⁹, NR⁹R¹⁰, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, CO₂R⁹, CN, 할로겐, 옥소 및 CONR⁹R¹⁰으로 이루어진

그룹으로부터 선택되고, 여기서 R⁹ 및 R¹⁰은 위에서 정의된 바와 같고, 단 R³ 및 R⁴는 둘다 OH, NH₂ 및 SH일 수 없거나, 또는 R¹¹ 및 R¹²는 이들이 결합되어 있는 질소 또는 탄소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고;

[0238] R⁵ 및 R⁶은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, OR⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹ 및 -L_z-K_z로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0239] 여기서 z는 1, 2 또는 3이고; 각각의 L은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬이고; 각각의 K는 전신 흡수를 방해하는 부분이고;

[0240] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 4차 헤�테로사이클 및 4차 헤�테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 할로겐, 옥소, R¹⁵, OR¹³, OR¹³R¹⁴, NR¹³R¹⁴, SR¹³, S(O)R¹³, SO₂R¹³, SO₃R¹³, NR¹³OR¹⁴, NR¹³NR¹⁴R¹⁵, NO₂, CO₂R¹³, CN, OM, SO₂OM, SO₂NR¹³R¹⁴, C(O)NR¹³R¹⁴, C(O)OM, CR¹³, P(O)R¹³R¹⁴, P⁺R¹³R¹⁴R¹⁵A⁻, P(OR¹³)OR¹⁴, S⁺R¹³R¹⁴A⁻ 및 N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 치환될 수 있고,

[0241] 여기서 A⁻는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클은 OR⁷, NR⁷R⁸, S(O)R⁷, SO₂R⁷, SO₃R⁷, CO₂R⁷, CN, 옥소, CONR⁷R⁸, N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, P(O)R⁷R⁸, P⁺R⁷R⁸R⁹A⁻ 및 P(O)(OR⁷)OR⁸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 추가로 치환될 수 있고,

[0242] 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클은 임의로 O, NR⁷, N⁺R⁷R⁸A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁷A⁻, PR⁷, P(O)R⁷, P⁺R⁷R⁸A⁻, 또는 페닐렌에 의해 대체된 하나 이상의 탄소를 가질 수 있고, R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로아릴, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 4차 헤�테로아릴알킬 및 -G-T-V-W로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0243] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 헤�테로사이클 및 폴리알킬은 임의로 O, NR⁹, N⁺R⁹R¹⁰A⁻, S, SO, SO₂, S⁺R⁹A⁻, PR, P⁺R⁹R¹⁰A⁻, P(O)R⁹, 페닐렌, 탄수화물, C₂-C₇ 폴리올, 아미노산, 켙티드 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,

[0244] 각각의 G, T 및 V는 독립적으로 결합, -O-, -S-, -N(H)-, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, -O-알킬, -N(H)-알킬, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐알킬, 알키닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 카복시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 카보알콕시알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬이고,

[0245] W는 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 4차 헤�테로아릴알킬, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, OS(O)₂OM, 또는 S⁺R⁹R¹⁰A⁻이고,

[0246] R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 설포알킬, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, OR⁹, NR⁹R¹⁰, N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₃R⁹, 옥소, CO₂R⁹, CN, 할로겐, CONR⁹R¹⁰, SO₂OM, SO₂NR⁹R¹⁰, PO(OR¹⁶)OR¹⁷, P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻, S⁺R⁹R¹⁰A⁻ 및 C(O)OM으로

이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0247] 여기서, R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 R^9 및 M으로 구성된 치환체로부터 선택되거나; 또는

[0248] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬 및 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0249] R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0250] 하나 이상의 R^x 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아실옥시, 아릴, 아릴알킬, 할로겐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 헤테로아릴, 폴리에테르, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$, SO_3R^{13} , $S^{+}R^{13}R^{14}A^{-}$, $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$, C(O)OM, COR¹³, OR¹⁸, $S(O)_nNR^{18}$, $NR^{13}R^{18}$, $NR^{18}R^{14}$, $N^{+}R^{9}R^{11}R^{12}A^{-}$, $P^{+}R^{9}R^{11}R^{12}A^{-}$, 아미노산, 웨티드, 폴리웨티드 및 탄수화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0251] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 폴리알킬, 헤�테로사이클, 아실옥시, 아릴알킬, 할로알킬, 폴리에테르, 4차 헤�테로사이클 및 4차 헤�테로아릴은 OR^9 , NR^9R^{10} , $N^{+}R^{9}R^{11}R^{12}A^{-}$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , 옥소, CO_2R^9 , CN, 할로겐, CONR⁹R¹⁰, SO_2OM , $SO_2NR^{9}R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^{+}R^{9}R^{11}R^{12}A^{-}$, $S^{+}R^{9}R^{10}A^{-}$ 또는 C(O)M으로 추가로 치환될 수 있고,

[0252] R^{18} 은 아실, 아릴알콕시카보닐, 아릴알킬, 헤�테로사이클, 헤테로아릴 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0253] 여기서, 아실, 아릴알콕시카보닐, 아릴알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로아릴, 알킬, 4차 헤�테로사이클 및 4차 헤�테로아릴은 임의로 OR^9 , NR^9R^{10} , $N^{+}R^{9}R^{11}R^{12}A^{-}$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , 옥소, CO_2R^9 , CN, 할로겐, CONR⁹R¹⁰, SO_3R^9 , $SO_2NR^{9}R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$ 및 C(O)OM으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고,

[0254] R^x 에 있어서, 하나 이상의 탄소는 임의로 O, NR^{13} , $N^{+}R^{13}R^{14}A^{-}$, S, SO, SO_2 , $S^{+}R^{13}A^{-}$, PR^{13} , $P(O)R^{13}$, $P^{+}R^{13}R^{14}A^{-}$, 폐닐렌, 아미노산, 웨티드, 폴리웨티드, 탄수화물, 폴리에테르 또는 폴리알킬로 대체되고,

[0255] 상기 폴리알킬, 폐닐렌, 아미노산, 웨티드, 폴리웨티드 및 탄수화물에서, 하나 이상의 탄소는 임의로 O, NR^9 , $R^9R^{10}A^{-}$, S, SO, SO_2 , $S^{+}R^{9}A^{-}$, PR^9 , $P^{+}R^{9}R^{10}A^{-}$ 또는 $P(O)R^9$ 로 대체되고;

[0256] 여기서, 4차 헤�테로사이클 및 4차 헤�테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 아릴알킬, 할로겐, 옥소, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C(O)OM, COR¹³, $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^{+}R^{13}R^{14}R^{15}A^{-}$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^{+}R^{13}R^{14}A^{-}$ 및 $N^{+}R^{9}R^{11}R^{12}A^{-}$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0257] 단, R^5 및 R^6 은 둘다 수소 또는 SH일 수 없고;

[0258] 단, R^5 또는 R^6 이 폐닐이면, R^1 또는 R^2 중의 하나만 H이고;

[0259] 단, q가 1이고, R^x 가 스티릴, 아닐리도 또는 아닐리노카보닐이면, R^5 또는 R^6 중의 하나만이 알킬이다.

[0260] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은

[0261] q가 1 내지 4의 정수이고;

[0262] n^o 2이고;

- [0263] R^1 및 R^2 가 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노 및 알킬티오로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알콕시, 디알킬아미노 및 알킬티오는 임의로 OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , SO_2R^9 , CO_2R^9 , CN, 할로겐, 옥소 및 $CONR^9R^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;
- [0264] 각각의 R^9 , R^{10} 이 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클 및 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0265] R^3 및 R^4 가 독립적으로 H, 알킬, 아실옥시, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 및 SO_2R^9 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 위에서 정의된 바와 같고;
- [0266] R^{11} 및 R^{12} 가 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤�테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, 할로겐, 옥소 및 $CONR^9R^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 위에서 정의된 바와 같고, 단 R^3 및 R^4 는 둘다 OH, NH₂ 및 SH일 수 없거나, 또는
- [0267] R^{11} 및 R^{12} 가 이들이 결합되어 있는 질소 또는 탄소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고;
- [0268] R^5 및 R^6 이 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클 및 $-L_z-K_z$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0269] 여기서 z는 1 또는 2이고; 각각의 L은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬이고; 각각의 K는 전신 흡수를 방해하는 부분이고;
- [0270] 여기서, 알킬, 아릴, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클은 알킬, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 할로겐, 옥소, OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , SO_2R^{13} , $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM 및 CR^{13} 으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 치환될 수 있고,
- [0271] 여기서 A^- 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고,
- [0272] R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 가 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로아릴, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴 및 4차 헤�테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , 옥소, CO_2R^9 , CN, 할로겐 및 $CONR^9R^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되거나; 또는
- [0273] R^{14} 및 R^{15} 가 이들이 결합된 질소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤�테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬 및 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0274] R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소 및 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0275] 하나 이상의 R^x 가 독립적으로 H, 알킬, 아실옥시, 아릴, 아릴알킬, 할로겐, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로아릴, OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)_2R^{13}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $NR^{14}C(O)R^{13}$ 및 COR^{13} 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

- [0276] 단, R^5 및 R^6 이 둘다 수소 또는 SH일 수 없고;
- [0277] 단, R^5 또는 R^6 이 페닐이면, R^1 또는 R^2 중의 하나만 H이고;
- [0278] 단, q가 1이고, R^x 가 스티릴, 아닐리도 또는 아닐리노카보닐이면, R^5 또는 R^6 중의 하나만이 알킬인 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다.
- [0279] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은
- [0280] q가 1이고;
- [0281] n이 2이고;
- [0282] R^x 가 $N(CH_3)_2O$ 이고;
- [0283] R^7 및 R^8 이 독립적으로 H이고;
- [0284] R^1 및 R^2 가 알킬이고;
- [0285] R^3 이 H이고, R^4 가 OH이고;
- [0286] R^5 가 H이고, R^6 이 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, OR^9 , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 및 $-L_z-K_z$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0287] 여기서 z는 1, 2 또는 3이고; 각각의 L은 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아미노알킬 그룹, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬이고; 각각의 K는 전신 흡수를 방해하는 부분이고;
- [0288] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 4차 헤�테로사이클 및 4차 헤�테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 할로겐, 옥소, R^{15} , $OR^{13,14}$, $NR^{13,14}R'$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, C(O)OM, CR¹³, P(O)R¹³R¹⁴, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 및 $N^+R^{11}R^{12}A^-$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 치환될 수 있고,
- [0289] 여기서 A^- 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클은 OR^7 , NR^7R^8 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , SO_3R^7 , CO_2R^7 , CN, 옥소, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8A^-$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8R^9A^-$ 및 $P(O)(OR^7)OR^8$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 추가로 치환될 수 있고,
- [0290] 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤�테로사이클은 임의로 O, NR^7 , $N^+R^7R^8A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^7A^-$, PR^7 , $P(O)R^7$, $P^+R^7R^8A^-$, 또는 페닐렌에 의해 대체된 하나 이상의 탄소를 가질 수 있고, R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤�테로사이클, 헤�테로아릴, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 4차 헤�테로아릴알킬 및 $-G-T-V-W$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0291] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 헤�테로사이클 및 폴리알킬은 임의로 O, NR^9 , $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^9A^-$, PR, $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, 페닐렌, 탄수화물, C_2-C_7 폴리올, 아미노산, 캡티드 또는 폴리펩티드로 대체된 하

나 이상의 탄소를 갖고,

[0292] 각각의 G, T 및 V는 독립적으로 결합, -O-, -S-, -N(H)-, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, -O-알킬, -N(H)-알킬, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐알킬, 알키닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 카복시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 카보알콕시알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬이고,

[0293] w는 4차 헤테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 4차 헤�테로아릴알킬, $\text{N}^+ \text{R}^9 \text{R}^{11} \text{R}^{12} \text{A}^-$, $\text{P}^+ \text{R}^9 \text{R}^{10} \text{R}^{11} \text{A}^-$, $\text{OS(O)}_2 \text{OM}$ 또는 $\text{S}^+ \text{R}^9 \text{R}^{10} \text{A}^- \text{o}$ 고,

[0294] R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤�테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬 및 알킬암모늄알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0295] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤�테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, OR^9 , $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, SR^9 , $\text{S(O)}\text{R}^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, 할로겐, 옥소 및 $\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 위에서 정의된 바와 같고, 단 R^3 및 R^4 는 둘다 OH, NH₂ 및 SH일 수 없고, 또는

[0296] R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 결합되어 있는 질소 또는 탄소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고;

[0297] R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 설포알킬, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, OR^9 , $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, $\text{N}^+ \text{R}^9 \text{R}^{11} \text{R}^{12} \text{A}^-$, SR^9 , $\text{S(O)}\text{R}^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , 옥소, CO_2R^9 , CN, 할로겐, $\text{CONR}^9 \text{R}^{10}$, SO_2OM , $\text{SO}_2\text{NR}^9 \text{R}^{10}$, $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$, $\text{P}^+ \text{R}^9 \text{R}^{10} \text{R}^{11} \text{A}^-$, $\text{S}^+ \text{R}^9 \text{R}^{10} \text{A}^-$ 및 $\text{C(O)}\text{OM}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고,

[0298] 여기서, R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 R^9 및 M으로 구성된 치환체로부터 선택되거나; 또는

[0299] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤�테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬 및 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다.

[0300] 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은

[0301] q는 1이고;

[0302] n은 2이고;

[0303] R^x 는 $\text{N}(\text{CH}_3)_2 \text{o}$ 고;

[0304] R^7 및 R^8 은 독립적으로 H이고;

[0305] R^1 및 R^2 는 독립적으로 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬이고;

[0306] R^3 은 H이고, R^4 가 OH이고;

[0307] R^5 는 H이고, R^6 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, 할로겐, 옥소, R^{15} , OR^{13} , $\text{OR}^{13} \text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13} \text{R}^{14}$, SR^{13} , $\text{S(O)}\text{R}^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $\text{NR}^{13} \text{OR}^{14}$, $\text{NR}^{13} \text{NR}^{14} \text{R}^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $\text{SO}_2\text{NR}^{13} \text{R}^{14}$, $\text{C(O)}\text{NR}^{13} \text{R}^{14}$, C(O)OM, CR¹³, P(O)R¹³R¹⁴, $\text{P}^+ \text{R}^{13} \text{R}^{14} \text{R}^{15} \text{A}^-$, $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$, $\text{S}^+ \text{R}^{13} \text{R}^{14} \text{A}^-$ 및 $\text{N}^+ \text{R}^{13} \text{R}^{14} \text{R}^{12} \text{A}^-$ 로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환

체 그룹으로 치환된 아릴이고,

[0308] 여기서 \bar{A} 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고, 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클은 OR^7 , NR^7R^8 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , SO_3R^7 , CO_2R^7 , CN, 옥소, $CONR^7R^8$, $N^+R^7R^8A^-$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, $P(O)R^7R^8$, $P^+R^7R^8A^-$ 및 $P(O)(OR^7)OR^8$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 추가로 치환될 수 있고,

[0309] 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클은 임의로 O, NR^7 , $N^+R^7A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^7A^-$, PR^7 , $P(O)R^7$, $P^+R^7A^-$ 또는 폐닐렌에 의해 대체된 하나 이상의 탄소를 가질 수 있고, R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴알킬 및 $-G-T-V-W$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0310] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 헤테로사이클 및 폴리알킬은 임의로 O, NR^9 , $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^9A^-$, PR, $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, 폐닐렌, 탄수화물, C_2-C_7 폴리올, 아미노산, 켙티드 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,

[0311] 각각의 G, T 및 V는 독립적으로 결합, $-O-$, $-S-$, $-N(H)-$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, $-O-$ 알킬, $-N(H)-$ 알킬, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)C(O)-$, $-N(H)C(O)N(H)-$, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알케닐알킬, 알키닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클, 치환되거나 치환되지 않은 카복시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 카보알콕시알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬이고,

[0312] W는 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 4차 헤테로아릴알킬, $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $OS(O)_2OM$ 또는 $S^+R^9R^{10}A^-O$ 고,

[0313] R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬 및 알킬암모늄알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

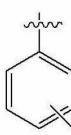
[0314] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, 할로겐, 옥소 및 $CONR^9R^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 위에서 정의된 바와 같고, 단 R^3 및 R^4 는 둘다 OH, NH_2 및 SH일 수 없고, 또는

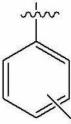
[0315] R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 결합되어 있는 질소 또는 탄소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고;

[0316] R^{13} , R^{14} 및 R^{15} 는 설포알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , 옥소, CO_2R^9 , CN, 할로겐, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $S^+R^9R^{10}A^-$ 및 C(O)OM으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고,

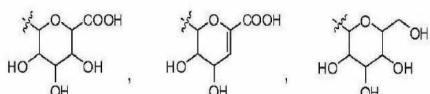
[0317] 여기서, R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 R^9 및 M으로 구성된 치환체로부터 선택되거나; 또는

[0318] R^{14} 및 R^{15} 는 이들이 결합된 질소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬 및 아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다.

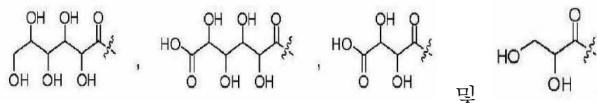
- [0319] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은
- [0320] R^5 및 R^6 은 독립적으로 H, 아릴, 헤테로사이클, 4차 헤테로사이클 및 4차 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0321] 여기서, 아릴, 헤테로아릴, 4차 헤테로사이클 및 4차 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 할로겐, 옥소, OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, COR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, $N^+R^{11}R^{12}A^-$ 및 $-L_z-K_z$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되는 화합물이다.
- [0322] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은
- [0323] R^5 또는 R^6 은 $-Ar-(R^y)_t$ 이고,
- [0324] t는 0 내지 5의 정수이고;
- [0325] Ar은 페닐, 디오페닐, 피리딜, 피페라지닐, 피페로닐, 피롤릴, 나프틸, 푸라닐, 안트라세닐, 쿠놀리닐, 이소쿠놀리닐, 쿠녹살리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴 및 벤조이소티아졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0326] 하나 이상의 R^y 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 할로겐, 옥소, OR^{13} , $OR^{13}R^{14}$, $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, OM, SO_2OM , $SO_2NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)OM$, COR^{13} , $P(O)R^{13}R^{14}$, $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$, $P(OR^{13})OR^{14}$, $S^+R^{13}R^{14}A^-$, $N^+R^{11}R^{12}A^-$ 및 $-L_z-K_z$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0327] 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클은 OR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, SO_2R^{13} , SO_3R^{13} , $NR^{13}OR^{14}$, $NR^{13}NR^{14}R^{15}$, NO_2 , CO_2R^{13} , CN, 옥소, $CONR^{7,8}$, $N^+R^{11}R^{12}A^-$, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, $P(O)R^{7,8}$, $P^+R^{7,8}A^-$ 및 $P(O)(OR^7)OR^8$ 및 페닐렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체 그룹으로 추가로 치환될 수 있고; 여기서
- [0328] 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클은 임의로 O, NR^7 , $N^+R^{7,8}A^-$, S, SO, SO_2 , $S^+R^7A^-$, PR^7 , $P(O)R^7$, $P^+R^{7,8}A^-$ 또는 페닐렌으로 대체된 하나 이상의 탄소를 가질 수 있는 화합물이다.
- [0329] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은
- [0330] R^5 또는 R^6 은 인 화합물이다.
- [0331] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 n이 1 또는 2인 화합물이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R^1 및 R^2 가 독립적으로 H 또는 C_{1-7} 알킬인 화합물이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 각각의 C_{1-7} 알킬이 독립적으로 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 이소부틸인 화합물이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R^3 및 R^4 가 독립적으로 H 또는 OR^9 인 화합물이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R^9 가 H인 화합물이다.

- [0332] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하나 이상의 R^x 가 화학식 II의 벤조 환의 7-, 8- 또는 9-위치에 존재하는 화합물이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 R^x 가 화학식 II의 벤조 환의 7-위치에 존재하는 화합물이다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 하나 이상의 R^x 가 독립적으로 OR^{13} 및 $NR^{13}R^{14}$ 로부터 선택되는 화합물이다.
- [0333] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은
- [0334] q는 1 또는 2이고;
- [0335] n은 2이고;
- [0336] R^1 및 R^2 는 각각 알킬이고;
- [0337] R^3 은 하이드록시이고;
- [0338] R^4 및 R^6 은 수소이고;
- [0339] R^5 는 화학식  $(R^5)_t$ 이고, 여기서 t는 0 내지 5의 정수이고, 하나 이상의 R^y 는 OR^{13} 또는 $OR^{13}R^{14}$ 이고;
- [0340] R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴 및 4차 헤�테로아릴알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0341] 여기서, 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 헤�테로사이클 및 폴리알킬 그룹은 임의로 O, NR^9 , $N^+R^9R^{10}A^-$, S, SO , SO_2 , $S^+R^9A^-$, PR^9 , $P^+R^9R^{10}A^-$, $P(O)R^9$, 폐닐렌, 탄수화물, 아미노산, 펩티드 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,
- [0342] R^{13} 및 R^{14} 는 설포알킬, 4차 헤�테로사이클, 4차 헤�테로아릴, OR^9 , NR^9R^{10} , $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$, SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , 옥소, CO_2R^9 , CN, 할로겐, $CONR^9R^{10}$, SO_2OM , $SO_2NR^9R^{10}$, $PO(OR^{16})OR^{17}$, $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$, $SR^9R^{10}A^-$ 및 $C(O)OM$ 으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환되고, 여기서
- [0343] A^- 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고,
- [0344] R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤�테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬 및 알킬암모늄알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0345] R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤�테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬, OR^9 , NR^9R^{10} , SR^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_3R^9 , CO_2R^9 , CN, 할로겐, 옥소 및 $CONR^9R^{10}$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^9 및 R^{10} 은 위에서 정의된 바와 같고, 단 R^3 및 R^4 는 둘다 OH, NH₂ 및 SH일 수 없고, 또는
- [0346] R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 결합되어 있는 질소 또는 탄소원자와 함께 사이클릭 환을 형성하고;
- [0347] R^{16} 및 R^{17} 은 독립적으로 R^9 및 M으로 구성된 치환체로부터 선택되고;
- [0348] R^7 및 R^8 은 수소이고;
- [0349] 하나 이상의 R^x 는 독립적으로 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노 및 $-W-R^{31}$ 로 이루어진 그룹으로부터

선택되고, 여기서 W는 O 또는 NH이고, R³¹은



[0350]

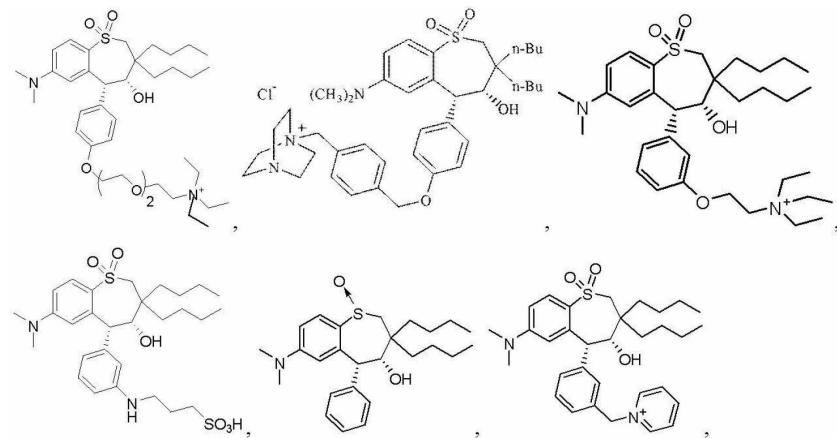


[0351]

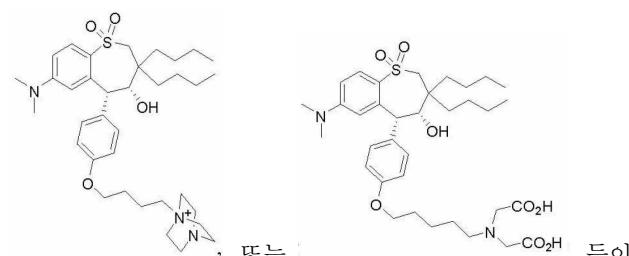
로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭이다.

[0352]

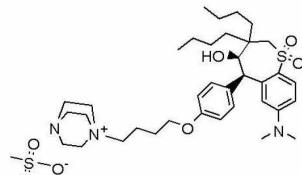
일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은



[0353]



[0354] 또는 등이다.

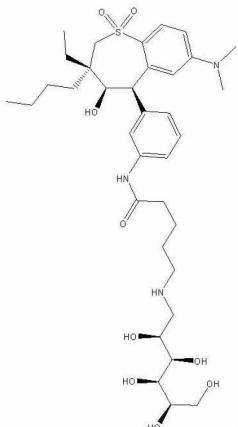


[0355] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은

이다.

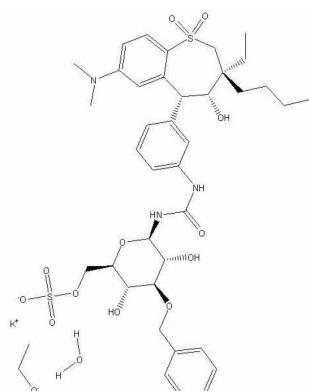
[0356]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화합물 100C의 비 체계적 유사체이다. 본원에 제공된 특정 화합물은 하전된 그룹을 포함하도록 변형되거나 치환된 화합물 100C 유사체이다. 특정 실시양태에서, 화합물 100C 유사체는 암모늄 그룹(예: 사이클릭 또는 비환식 암모늄 그룹)인 하전된 그룹으로 변형되거나 치환된다. 특정 실시양태에서, 암모늄 그룹은 4차 질소를 함유하는 비양성자성 암모늄 그룹이다.



일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 HO . 이다.

일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 1-[5-[(3S,4R,5R)-3-부틸-7-(디메틸아미노)-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥시도-1-벤조티에핀-5-일]페닐]아미노]-5-옥소펜틸]아미노]-1-데옥시-D-글루시톨 또는 SA HMR1741(일명 BARI-1741)이다.

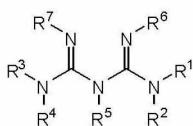


일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 이다.

일부 실시양태에서, 화학식 II의 화합물은 칼륨((2R,3R,4S,5R,6R)-4-벤질옥시-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-부틸-7-디메틸아미노-3-에틸-4-하이드록시-1,1-디옥소-2,3,4,5-테트라하이드로-1H-벤조[b]티에핀-5-일)-페닐]-우레아도}-3,5-디하이드록시-테트라하이드로-페란-2-일메틸)설페이트 에탄올레이트, 수화물 또는 SAR548304B(일명 SAR-548304)이다.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드럭이다:

[화학식 III]



상기 학학식 III에서

각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 $-L-K$ 이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 임의로 R^8 로 치환된 3 내지 8원 화을 형성하고;

각각의 \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 는 독립적으로 H. 하이드롤시, 알킬, 알콜시, $-C(=X)Y\mathbb{R}^8$, $-YC(=X)\mathbb{R}^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알

킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 -L-K이고;

[0367] R^5 는 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬이고;

[0368] 각각의 R^6 , R^7 은 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-C(=X)YR^8$, $-YC(=X)R^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 -L-K이거나; 또는 R^6 및 R^7 은 함께 결합을 형성하고;

[0369] 각각의 X는 독립적으로 NH, S 또는 O이고;

[0370] 각각의 Y는 독립적으로 NH, S 또는 O이고;

[0371] R^8 은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 -L-K이고;

[0372] L은 A_n 이고, 여기서, 각각의 A는 독립적으로 NR^1 , $S(O)_m$, O, $C(=X)Y$, $Y(C=X)$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 각각의 m은 독립적으로 0 내지 2이고; n은 0 내지 7이고;

[0373] K는 전신 흡수를 방해하는 부분이고;

[0374] 단, R^1 , R^2 , R^3 또는 R^4 중의 적어도 하나는 -L-K이다.

[0375] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 -L-K이다. 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 -L-K이다.

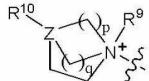
[0376] 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 및 R^7 중의 적어도 하나는 H이다. 특정 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 은 H이고, R^1 , R^2 , R^3 및 R^4 는 알킬, 아릴, 알킬-아릴 또는 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 H이다. 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 및 R^7 은 H이다. 일부 실시양태에서, R^6 및 R^7 은 함께 결합을 형성한다. 특정 실시양태에서, R^5 , R^6 및 R^7 은 H, 알킬 또는 0-알킬이다.

[0377] 일부 실시양태에서, R^1 및 R^3 은 -L-K이다. 일부 실시양태에서, R^1 , R^2 및 R^3 은 -L-K이다. 일부 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 -L-K이다. 일부 실시양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 질소와 함께 3 내지 8원 환을 형성하고, 상기 환은 -L-K로 치환된다. 일부 실시양태에서, R^1 또는 R^2 또는 R^3 또는 R^4 는 임의로 -L-K로 치환된 아릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 또는 R^2 또는 R^3 또는 R^4 는 임의로 -L-K로 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에서, R^1 또는 R^2 또는 R^3 또는 R^4 는 임의로 -L-K로 치환된 알킬-아릴이다. 일부 실시양태에서, R^1 또는 R^2 또는 R^3 또는 R^4 는 임의로 -L-K로 치환된 헤테로알킬이다.

[0378] 일부 실시양태에서, L은 C₁-C₇ 알킬이다. 일부 실시양태에서, L은 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에서, L은 C₁-C₇ 알킬-아릴이다. 일부 실시양태에서, L은 C₁-C₇알킬-아릴-C₁-C₇알킬이다.

[0379] 특정 실시양태에서, K는 비양성자성의 하전된 그룹이다. 일부 특정 실시양태에서, 각각의 K는 암모늄 그룹이다. 일부 실시양태에서, 각각의 K는 사이클릭 비양성자성 암모늄 그룹이다. 일부 실시양태에서, 각각의 K는 비환식 비양성자성 암모늄 그룹이다.

[0380] 특정 실시양태에서, 각각의 K는 다음 구조의 사이클릭 비양성자성 그룹이다:



[0381]

[0382] 특정 실시양태에서, K는 다음 구조의 비환식 비양성자성 암모늄 그룹이다:



[0383]

[0384] 상기 식에서,

[0385] p, q, R⁹, R¹⁰ 및 Z는 상기 정의된 바와 같다.

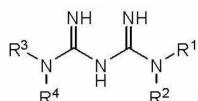
[0386] 특정 실시양태에서, p는 1이다. 다른 실시양태에서, p는 2이다. 추가의 실시양태에서, p는 3이다. 일부 실시양태에서, q는 0이다. 다른 실시양태에서, q는 1이다. 일부 다른 실시양태에서, q는 2이다.

[0387] 상기 화합물은 또한 Cl⁻, Br⁻, I⁻, R¹¹SO₃⁻, (SO³⁻-R¹¹-SO₃⁻), R¹¹CO₂⁻, (CO₂⁻-R¹¹-CO₂⁻), (R¹¹)₂(P=O)O⁻ 및 (R¹¹)(P=O)O₂²⁻로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 음이온성 카운터 이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 카운터 이온은 Cl⁻, Br⁻, I⁻, CH₂CO₂⁻, CH₃SO₃⁻ 또는 C₆H₅SO₃⁻ 또는 CO₂⁻-(CH₂)₂-CO₂⁻이다. 일부 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 1개의 K 그룹과 하나의 카운터 이온을 갖는다. 다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 1개의 K 그룹을 갖고, 화학식 III의 화합물의 두 분자는 하나의 카운터 이온을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 두 개의 K 그룹 및 두 개의 카운터 이온을 갖는다. 일부 다른 실시양태에서, 화학식 III의 화합물은 2개의 암모늄 그룹을 포함하는 하나의 K 그룹 및 두 개의 카운터 이온을 갖는다.

[0388] 화학식 IIIA를 갖는 화합물도 또한 본원에 기재된다:

[0389]

[화학식 IIIA]



[0390]

[0391] 상기 화학식 IIIA에서,

[0392] 각각 R¹ 및 R²는 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 -L-K이거나; 또는 R¹ 및 R²는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 R⁸로 임의로 치환된 3 내지 8원 환을 형성하고;

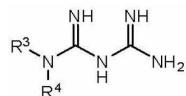
[0393] R³, R⁴, R⁸, L 및 K는 상기 정의된 바와 같다.

[0394] 화학식 IIIA의 화합물의 일부 실시양태에서, L은 A_n이고, 여기서 각각의 A는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬이고, n은 0 내지 7이다. 화학식 IIIA의 화합물의 일부 특정 실시양태에서, R¹은 H이다. 화학식 IIIA의 일부 실시양태에서, R¹ 및 R²는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 임의로 -L-K로 치환된 3 내지 8원 환을 형성한다.

[0395]

화학식 IIIB의 화합물도 또한 본원에 기재된다:

[0396] [화학식 IIIB]



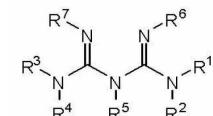
[0397]

[0398] 상기 화학식 IIIB에서,

[0399] 각각 R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, 치환되거나 또는 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴 또는 -L-K이고;[0400] R^1 , R^2 , L 및 K는 상기 정의된 바와 같다.[0401] 화학식 IIIB의 특정 실시양태에서, R^3 은 H이다. 특정 실시양태에서, R^3 및 R^4 는 각각 -L-K이다. 일부 실시양태에서, R^3 은 H이고, R^4 는 하나 또는 두 개의 -L-K 그룹을 함유하는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴이다.

[0402] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 IIIC의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0403] [화학식 IIIC]



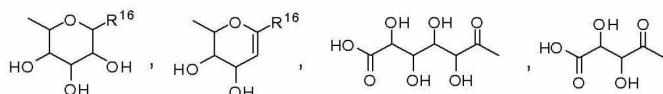
[0404]

[0405] 상기 화학식 IIIC에서,

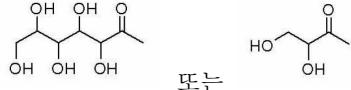
[0406] 각각의 R^1 및 R^2 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 -L-K이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 임의로 R^8 로 치환된 3 내지 8원 환을 형성하고;[0407] 각각의 R^3 , R^4 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 -L-K이고;[0408] R^5 는 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤�ete로사이클로알킬이고;[0409] 각각의 R^6 , R^7 은 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시, $-\text{C}(=\text{X})\text{YR}^8$, $-\text{YC}(=\text{X})\text{R}^8$, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤�ete로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�ete로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤�ete로사이클로알킬 또는 -L-K이거나; 또는 R^6 및 R^7 은 함께 결합을 형성하고;

- [0410] 각각의 X는 독립적으로 NH, S 또는 O이고;
- [0411] 각각의 Y는 독립적으로 NH, S 또는 O이고;
- [0412] R⁸은 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 -L-K이고;
- [0413] L은 A_n이고, 여기서, 각각의 A는 독립적으로 NR¹, S(O)_m, O, C(=X)Y, Y(C=X), 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤�테로사이클로알킬이고; 여기서 각각의 m은 독립적으로 0 내지 2이고; n은 0 내지 7이고;
- [0414] K는 전신 흡수를 방해하는 부분이다.
- [0415] 화학식 I, II 또는 III의 일부 특정 실시양태에서, K는
-
- [0416]
- [0417]로부터 선택된다.
- [0418] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 IV의 화합물 및 그의 염이다:
- [0419] [화학식 IV]
-
- [0420]
- [0421] 상기 화학식 IV에서,
- [0422] R¹은 직쇄 C₁₋₆ 알킬 그룹이고;
- [0423] R²는 직쇄 C₁₋₆ 알킬 그룹이고;
- [0424] R³은 수소 또는 그룹 OR¹¹이고, 여기서 R¹¹은 수소, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬카보닐 그룹이고;
- [0425] R⁴는 피리딜 또는 임의로 치환된 페닐이고;
- [0426] R⁵, R⁶ 및 R⁸은 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 할로겐, 시아노, R¹⁵-아세틸리드, OR¹⁵, 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬, COR¹⁵, CH(OH)R¹⁵, S(O)_nR¹⁵, P(O)(OR¹⁵)₂, OCOR¹⁵, OCF₃, OCN, SCN, NHNCN, CH₂OR¹⁵, CHO, (CH₂)_pCN, CONR¹²R¹³, (CH₂)_pCO₂R¹⁵, (CH₂)_pNR¹²R¹³, CO₂R¹⁵, NHCOCF₃, NH₂SO₂R¹⁵, OCH₂OR¹⁵, OCH=CHR¹⁵, O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵, O(CH₂)_pSO₃R¹⁵, O(CH₂)_pNR¹²R¹³ 및 O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴로부터 선택되고, 여기서 p는 1 내지 4의 정수이고, n은 0 내지 3의 정수이고, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 독립적으로 수소, 및 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬로부터 선택되고;

[0427] R^7 은 화학식



[0428]



[0429] 또는 의 그룹으로부터 선택되고, 여기서 하이드록실 그룹은 아세틸, 벤질 또는 $-(C_1-C_6)-\text{알킬}-R^{17}$ 로 치환될 수 있고, 여기서 알킬 그룹은 하나 이상의 하이드록실 그룹으로 치환될 수 있고;

[0430] R^{16} 은 $-\text{COOH}$, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{아세틸}$, $-\text{COOMe}$ 또는 $-\text{COOEt}$ 이고;

[0431] R^{17} 은 H, -OH, -NH₂, -COOH 또는 COOR¹⁸이고;

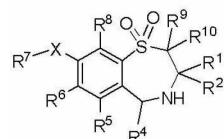
[0432] R^{18} 은 $(C_1-C_4)-\text{알킬}$ 또는 $-\text{NH}-\text{(C}_1-\text{C}_4)-\text{알킬}$ 이고;

[0433] X는 $-\text{NH-}$ 또는 $-\text{O-}\circ$ 이고;

[0434] R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0435] 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVA 또는 화학식 IVB의 구조를 갖는다:

[화학식 IVA]



[0437]

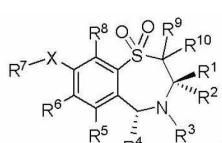
[화학식 IVB]



[0439]

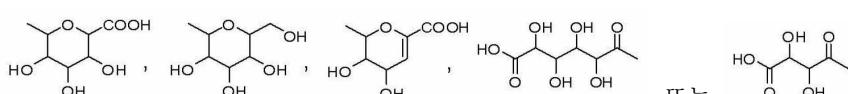
[0440] 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVC의 구조를 갖는다:

[화학식 IVC]



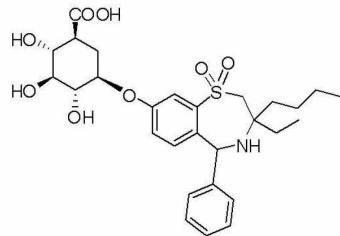
[0442]

[0443] 화학식 IV의 일부 실시양태에서, X는 0이고, R^7 은



[0444]

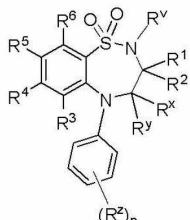
또는 로부터 선택된다.



[0445] 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 이다.

[0446] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이용가능한 카복시 또는 하이드록시 그룹 상에서 형성된 생체내 가수분해가능한 에스테르 또는 아미드 이다:

[0447] [화학식 V]



[0448] 상기 화학식 V에서,

[0449] R^v는 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

[0450] R¹ 및 R² 중의 하나는 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

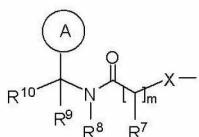
[0451] R^x 및 R^y는 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 머캅토, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다)로부터 선택되고;

[0452] R³는 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카바모일, C₁₋₆알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₆알콕시카보닐, N-(C₁₋₆알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일로부터 선택되고;

[0453] n은 0 내지 5이고;

[0454] R⁴ 및 R⁵ 중의 하나는 화학식 VA의 그룹이고:

[0455] [화학식 VA]



[0456] [0457] R³ 및 R⁶, 및 R⁴ 및 R⁵ 중의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카바모일, C₁₋₆알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₆알콕시카보닐, N-(C₁₋₆알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일로부터 선택되고;

[0459] 여기서, R^3 및 R^6 , 및 R^4 및 R^5 중의 다른 하나는 탄소 상에서 하나 이상의 R^{17} 로 임의로 치환될 수 있고;

[0460] X는 $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)_b-$ 또는 $-CH(R^a)-\circ$ 이고; 여기서 R^a 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, b는 0 내지 2이고;

[0461] 환 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 환 A는 탄소 상에서 R^{18} 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

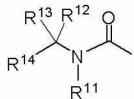
[0462] R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서 R^7 은 탄소상에서 R^{19} 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 또한 상기 헤�테로사이클릴이 $-NH-$ 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R^{20} 으로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환될 수 있고;

[0463] R^8 은 수소 또는 C_{1-6} -알킬이고;

[0464] R^9 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0465] R^{10} 은 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 하이드록시아미노카보닐, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알카닐, C_{2-10} 알콕시, C_{1-10} 알카노일, C_{1-10} 알카노일옥시, $N-(C_{1-10}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 아미노, $N,N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_3$ 암모니오, C_{1-10} 알카노일아미노, $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 카바모일, C_{1-10} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 설파모일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 설파모일아미노, C_{1-10} 알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴 C_{1-10} 알킬, 헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴 C_{1-10} 알킬, 카보사이클릴-(C_{1-10} 알킬렌)_p- R^{21} -(C_{1-10} 알킬렌)_q- 또는 헤�테로사이클릴-(C_{1-10} 알킬렌)_r- R^{22} -(C_{1-10} 알킬렌)_s-이고; 여기서 R^{10} 은 탄소상에서 R^{23} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 또한 상기 헤�테로사이클릴이 $-NH-$ 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R^{24} 로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^{10} 은 화학식 VB의 그룹이고:

[0466] [화학식 VB]



[0467]

[0468] 상기 화학식 VB에서,

[0469] R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0470] R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소, 할로, 카바모일, 설파모일, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알카닐, C_{2-10} 알카닐, C_{1-10} 알카노일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 카바모일, C_{1-10} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 설파모일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 설파모일아미노, 카보사이클릴 또는 헤�테로사이클릴로부터 선택되고;

[0471] 여기서 R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 탄소상에서 R^{25} 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 상기 헤�테로사이클릴이 $-NH-$ 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R^{26} 으로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0472] R^{14} 는 수소, 할로, 카바모일, 설파모일, 하이드록시아미노카보닐, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알카닐, $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 카바모일, C_{1-10} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 설파모일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬) $_2$ 설파모일아미노, 카보사이클릴,

카보사이클릴C₁₋₁₀알킬, 혼테로사이클릴, 혼테로사이클릴C₁₋₁₀알킬, 카보사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_p-R²⁷-(C₁₋₁₀알킬렌)_q- 또는 혼테로사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀알킬렌)_s-로부터 선택되고;

[0473] 여기서 R¹⁴는 탄소상에서 임의로 R²⁹로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 혼테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R³⁰으로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R¹⁴는 화학식 VC의 그룹이고:

[0474] [화학식 VC]



[0475]

[0476] 상기 화학식 VC에서,

[0477] R¹⁵는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0478] R¹⁶은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고; 여기서 R¹⁶은 탄소상에서 R³¹로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0479] R¹⁵ 및 R¹⁶은 이들이 결합되어 있는 질소와 함께 혼테로사이클릴을 형성하고; 여기서 상기 혼테로사이클릴은 탄소상에서 하나 이상의 R³⁷에 의해 임의로 치환될 수 있고; 상기 혼테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R³⁸로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0480] m은 1 내지 3이고; 여기서 R⁷의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0481] R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ 및 R³⁷은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 하이드록시아미노카보닐, 아미디노, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알키닐, C₁₋₁₀알콕시, C₁₋₁₀알카노일, C₁₋₁₀알카노일옥시, N-(C₁₋₁₀알킬)아미노, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂아미노, N,N,N-(C₁₋₁₀알킬)₃암모니오, C₁₋₁₀알카노일아미노, N-(C₁₋₁₀알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂카바모일, C₁₋₁₀알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), N-(C₁₋₁₀알킬)설파모일, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂설파모일, N-(C₁₋₁₀알킬)설파모일아미노, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂설파모일아미노, C₁₋₁₀알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C₁₋₁₀알킬, 혼테로사이클릴, 혼테로사이클릴C₁₋₁₀알킬, 카보사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_p-R³²-(C₁₋₁₀알킬렌)_q- 또는 혼테로사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_r-R³³-(C₁₋₁₀알킬렌)_s-로부터 선택되고;

[0482] 여기서 R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹, R³¹ 및 R³⁷은 독립적으로 탄소상에서 임의로 하나 이상의 R³⁴로 치환될 수 있고; 상기 혼테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R³⁵로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0483] R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² 또는 R³³은 독립적으로 -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- 또는 -C(O)NR³⁶-으로부터 선택되고;

[0484] 여기서 R³⁶은 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, x는 0 내지 2이고;

[0485] p, q, r 및 s는 독립적으로 0 내지 2로부터 선택되고;

[0486] R³⁴는 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에티닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오, 메틸설피닐, 메실, N-메틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, N-메틸설파모일아미노 및 N,N-디메틸설파모일아미

노로부터 선택되고;

- [0487] R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} , R^{35} 및 R^{38} 은 독립적으로 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;

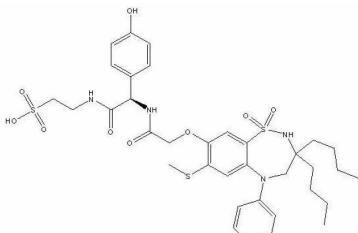
- [0488] 여기서, "헤테로아릴"은 적어도 하나의 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 3 내지 12개의 원자를 함유하는 완전 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 이 헤�테로아릴은 달리 특정되지 않는 한, 탄소 또는 질소 결합될 수 있고;

- [0489] "헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 원자가 질소, 황 및 산소로부터 선택되는 3 내지 12개의 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화되거나 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 이 헤테로사이클릴은 달리 특정되지 않는 한, 탄소 또는 질소 결합될 수 있고, 여기서 $-\text{CH}_2-$ 그룹은 임의로 $-\text{C}(\text{O})-$ 그룹에 의해 대체 될 수 있고, 환원 원자는 임의로 산화되어 S-옥사이드를 형성할 수 있고;

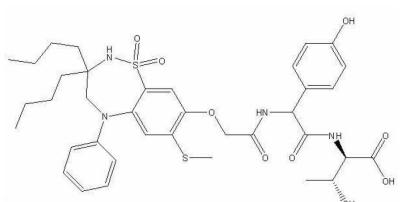
- [0490] "카보사이클릴"은 3 내지 12개의 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화되거나 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 탄소 화이고, 여기서 $-\text{CH}_2-$ 그룹은 $-\text{C}(=\text{O})-$ 그룹으로 임의로 대체될 수 있다.

- [0491] 일부 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(R)-1-카복시-2-메틸티오-에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시부틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시프로필)카바모일]-벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀, 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-2-하이드록시-1-카복시에틸)카바모일]프로필}카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(S)-1-카복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(카복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 또는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-(R)-a-[N-(카복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 또는 그의 염이다.

- [0492] 일부 실시양태에서, 화학식 V의 화합물은

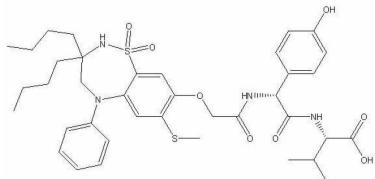


四



四

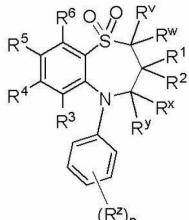
- [0493]



[0494] . 이다.

[0495] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 VI의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 이러한 염의 용매화물, 또는 그의 이용가능한 카복시 또는 하이드록시 그룹 상에서 형성된 생체내 가수분해가능한 에스테르, 또는 그의 이용가능한 카복시 상에서 형성된 생체내 가수분해가능한 아미드이다:

[0496] [화학식 VI]



[0497]

[0498] 상기 화학식 VI에서,

[0499] R^v 및 R^w는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

[0500] R¹ 및 R² 중의 하나는 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, 다른 하나는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

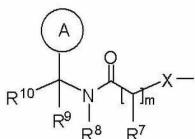
[0501] R^x 및 R^y는 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되거나, 또는 R^x 및 R^y 중의 하나는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고, 다른 하나는 하이드록시 또는 C₁₋₆알콕시이고;

[0502] R^z는 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카바모일, C₁₋₆알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₆알콕시카보닐, N-(C₁₋₆-알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일로부터 선택되고;

[0503] n은 0 내지 5이고;

[0504] R⁴ 및 R⁵ 중의 하나는 화학식 VIA의 그룹이고:

[0505] [화학식 VIA]



[0506]

[0507] R³ 및 R⁶, 및 R⁴ 및 R⁵ 중의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설파모일, C₁₋₆알킬, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알카닐, C₁₋₆알카노일, C₁₋₆알카노일옥시, N-(C₁₋₆알킬)아미노, N,N-(C₁₋₆알킬)₂아미노, C₁₋₆알카노일아미노, N-(C₁₋₆알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₆알킬)₂카바모일, C₁₋₆알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₆알콕시카보닐, N-(C₁₋₆알킬)설파모일 및 N,N-(C₁₋₆알킬)₂설파모일로부터 선택되고;

[0508] 여기서, R³ 및 R⁶, 및 R⁴ 및 R⁵ 중의 다른 하나는 탄소 상에서 하나 이상의 R¹⁷로 임의로 치환될 수 있고;

[0509] X는 $-O-$, $-N(R^a)-$, $-S(O)_b-$ 또는 $-CH(R^a)-o-$ 이고; 여기서 R^a 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, b는 0 내지 2이고;

[0510] 환 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 환 A는 탄소 상에서 R^{18} 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

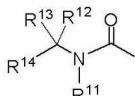
[0511] R^7 은 수소, C_{1-6} 알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서 R^7 은 탄소상에서 R^{19} 로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 또한 상기 헤테로사이클릴이 $-NH-$ 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R^{20} 으로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환될 수 있고;

[0512] R^8 은 수소 또는 C_{1-6} -알킬이고;

[0513] R^9 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0514] R^{10} 은 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 하이드록시아미노카보닐, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 알카노일, C_{1-10} 알카노일옥시, $N-(C_{1-10}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂아미노, $N,N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₃암모니오, C_{1-10} 알카노일아미노, $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂카바모일, C_{1-10} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂설파모일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂설파모일아미노, C_{1-10} 알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴 C_{1-10} 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 C_{1-10} 알킬, 카보사이클릴-(C_{1-10} 알킬렌)_p $-R^{21}-$ (C_{1-10} 알킬렌)_q- 또는 헤테로사이클릴-(C_{1-10} 알킬렌)_r $-R^{22}-$ (C_{1-10} 알킬렌)_s-이고; 여기서 R^{10} 은 탄소상에서 R^{23} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 또한 상기 헤테로사이클릴이 $-NH-$ 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R^{24} 으로부터 선택된 그룹으로 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R^{10} 은 화학식 VIB의 그룹이고:

[0515] [화학식 VIB]



[0516]

[0517] 상기 화학식 VIB에서,

[0518] R^{11} 은 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0519] R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설파모일, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 알카노일, C_{1-10} 알카노일옥시, $N-(C_{1-10}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂아미노, C_{1-10} 알카노일아미노, $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂카바모일, C_{1-10} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂설파모일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂설파모일아미노, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0520] 여기서 R^{12} 및 R^{13} 은 독립적으로 탄소상에서 R25로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴이 $-NH-$ 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R^{26} 으로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0521] R^{14} 는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 하이드록시아미노카보닐, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐, C_{1-10} 알콕시, C_{1-10} 알카노일, C_{1-10} 알카노일옥시, $N-(C_{1-10}$ 알킬)아미노, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂아미노, $N,N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₃암모니오, C_{1-10} 알카노일아미노, $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂카바모일, C_{1-10} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모일, $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)₂설파모일, $N-(C_{1-10}$ 알킬)설파모

일아미노, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂설파모일아미노, C₁₋₁₀알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C₁₋₁₀알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C₁₋₁₀알킬, 카보사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_p-R²⁷-(C₁₋₁₀알킬렌)_q- 또는 헤테로사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_r-R²⁸-(C₁₋₁₀알킬렌)_s-로부터 선택되고;

[0522] 여기서 R¹⁴는 탄소상에서 임의로 R²⁹로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R³⁰으로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는 R¹⁴는 화학식 VIC의 그룹이고;

[0523] [화학식 VIC]



[0524] 상기 화학식 VIC에서,

[0526] R¹⁵는 수소 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0527] R¹⁶은 수소 또는 C₁₋₆알킬이고; 여기서 R¹⁶은 탄소상에서 R31로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0528] n은 1 내지 3이고; 여기서 R⁷의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0529] R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ 또는 R³¹은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 하이드록시아미노카보닐, 아미디노, C₁₋₁₀알킬, C₂₋₁₀알케닐, C₂₋₁₀알키닐, C₁₋₁₀알콕시, C₁₋₁₀알카노일, C₁₋₁₀알카노일옥시, (C₁₋₁₀알킬)₃실릴, N-(C₁₋₁₀알킬)아미노, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂아미노, N,N,N-(C₁₋₁₀알킬)₃암모니오, C₁₋₁₀알카노일아미노, N-(C₁₋₁₀알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂카바모일, C₁₋₁₀알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), N-(C₁₋₁₀알킬)설파모일, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂설파모일, N-(C₁₋₁₀알킬)설파모일아미노, N,N-(C₁₋₁₀알킬)₂설파모일아미노, C₁₋₁₀알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C₁₋₁₀알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C₁₋₁₀알킬, 카보사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_p-R³²-(C₁₋₁₀알킬렌)_q- 또는 헤테로사이클릴-(C₁₋₁₀알킬렌)_r-R³³-(C₁₋₁₀알킬렌)_s-로부터 선택되고;

[0530] 여기서 R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²³, R²⁵, R²⁹ 또는 R³¹은 독립적으로 탄소상에서 임의로 하나 이상의 R³⁴로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하는 경우, 상기 질소는 R³⁵으로부터 선택된 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0531] R²¹, R²², R²⁷, R²⁸, R³² 또는 R³³은 독립적으로 -O-, -NR³⁶-, -S(O)_x-, -NR³⁶C(O)NR³⁶-, -NR³⁶C(S)NR³⁶-, -OC(O)N=C-, -NR³⁶C(O)- 또는 -C(O)NR³⁶-으로부터 선택되고;

[0532] 여기서 R³⁶은 수소 또는 C₁₋₆알킬로부터 선택되고, x는 0 내지 2이고;

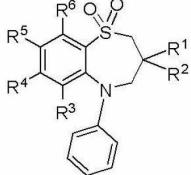
[0533] p, q, r 및 s는 독립적으로 0 내지 2로부터 선택되고;

[0534] R³⁴는 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에티닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오, 메틸설피닐, 메실, N-메틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, N-메틸설파모일아미노 및 N,N-디메틸설파모일아미노로부터 선택되고;

[0535] R^{20} , R^{24} , R^{26} , R^{30} 또는 R^{35} 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알카노일, C_{1-6} 알킬설포닐, C_{1-6} 알콕시카보닐, 카바모일, $N-(C_{1-6}$ 알킬)카바모일, $N,N-(C_{1-6}$ 알킬)카바모일, 벤질, 벤질옥시카보닐, 벤조일 및 페닐설포닐로부터 선택된다.

[0536] 일부 실시양태에서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VID의 구조 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는다:

[화학식 VID]

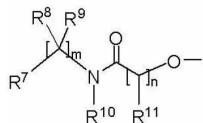


[0538]

[0539] 상기 화학식 VID에서,

[0540] R^1 및 R^2 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; R^4 및 R^5 중의 하나는 화학식 VIE의 그룹이고:

[화학식 VIE]



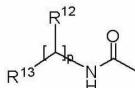
[0542]

[0543] R^3 및 R^6 및 R^4 및 R^5 중의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 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)₂카바모일, C_{1-4} 알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C_{1-4} 알콕시카보닐, $N-(C_{1-4}$ 알킬)설파모일 및 $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)₂설파모일로부터 선택되고;

[0544] 여기서 R^3 및 R^6 및 R^4 및 R^5 중의 다른 하나는 탄소상에서 하나 이상의 R^{14} 로 임의로 치환될 수 있고;

[0545] R^7 은 카복시, 설포, 설파노, 포스포노, $-P(O)(OR^a)(OR^b)$, $P(O)(OH)(OR_a)$, $-P(O)(OH)(R^a)$ 또는 $P(O)(OR^a)(R^b)$ 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 C_{1-6} 알킬로부터 선택되거나; 또는 R^7 은 화학식 VIF의 그룹이고:

[화학식 VIF]



[0547]

[0548] R^8 및 R^9 는 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬 또는 포화된 사이클릭 그룹이거나, 또는 R^8 및 R^9 는 함께 C_{2-6} 알킬렌을 형성하고; 여기서 R^8 및 R^9 또는 R^8 및 R^9 는 함께 독립적으로 탄소상에서 R^{15} 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있고, 상기 포화된 사이클릭 그룹이 $-NH-$ 부분을 함유할 경우, 상기 질소는 하나 이상의 R^{20} 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0549] R^{10} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고; 여기서 R^{10} 은 탄소상에서 임의로 R^{24} 로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환되고;

[0550] R^{11} 은 수소, C_{1-4} 알킬, 카보사이클릴 또는 혜테로사이클릴이고; 여기서 R^{11} 은 탄소상에서 R^{16} 으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 또한 상기 혜테로사이클릴이 $-NH-$ 부분을 함유할 경우, 상기 질소는 하나 이

상의 R²¹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0551] R¹²는 수소 또는 C₁₋₄알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서 R¹²는 탄소상에서 R¹⁷로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 또한 상기 헤�테로사이클릴이 -NH- 부분을 함유할 경우, 상기 질소는 하나 이상의 R²²에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0552] R¹³은 카복시, 설포, 설피노, 포스포노, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(OH)(OR^c), -P(O)(OH)(R^c) 또는 -P(O)(OR^c)(R^d)o고, 여기서 R^c 및 R^d는 독립적으로 C₁₋₆알킬로부터 선택되고;

[0553] m은 1 내지 3이고, 여기서 R⁸ 및 R⁹의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0554] n은 1 내지 3이고, 여기서 R¹¹의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0555] p는 1 내지 3이고, 여기서 R¹²의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0556] R¹⁴ 및 R¹⁶은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설피모일, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알카닐, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알카노일, C₁₋₄알카노일옥시, N-(C₁₋₄알킬)아미노, N,N-(C₁₋₄알킬)₂아미노, C₁₋₄알카노일아미노, N-(C₁₋₄알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂카바모일, C₁₋₄알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₄알콕시카보닐, N-(C₁₋₄알킬)설피모일 및 N,N-(C₁₋₄알킬)₂설피모일로부터 선택되고;

[0557] 여기서 R¹⁴ 및 R¹⁶은 독립적으로 탄소상에서 하나 이상의 R¹⁸에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0558] R¹⁵ 및 R¹⁷은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설피모일, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알카닐, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알카노일, C₁₋₄알카노일옥시, N-(C₁₋₄알킬)아미노, N,N-(C₁₋₄알킬)₂아미노, C₁₋₄알카노일아미노, N-(C₁₋₄알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂카바모일, C₁₋₄알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₄알콕시카보닐, N-(C₁₋₄알킬)설피모일 및 N,N-(C₁₋₄알킬)₂설피모일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 설포, 설피노, 아미디노, 포스포노, -P(O)(OR^e)(OR^f), -P(O)(OH)(OR^e), -P(O)(OH)(R^e) 또는 -P(O)(OR^e)(R^f)로부터 선택되고, 여기서 R^e 및 R^f는 독립적으로 C₁₋₆알킬로부터 선택되고; R¹⁵ 및 R¹⁷은 독립적으로 하나 이상의 R¹⁹에 의해 탄소상에서 임의로 치환될 수 있고, 또한 상기 헤�테로사이클릴이 -NH- 부분을 함유하는 경우, 상기 질소는 하나 이상의 R²³에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0559] R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁵은 독립적으로 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이 아미노 니트로, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설피모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에티닐, 메톡시카보닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오, 메틸설피닐, 메실, N-메틸설피모일 및 N,N-디메틸설피모일로부터 선택되고;

[0560] R²⁰, R²¹, R²², R²³ 및 R²⁶은 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₁₋₄알카노일, C₁₋₄알킬설포닐, 설피모일, N-(C₁₋₄알킬)설피모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂설피모일, C₁₋₄알콕시카보닐, 카바모일, N-(C₁₋₄알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂카바모일, 벤질, 펜에틸, 벤조일, 페닐설포닐 및 페닐이고;

[0561] R²⁴는 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설피모일, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알카닐, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알카노일, C₁₋₄알카노일옥시, N-(C₁₋₄알킬)아미노, N,N-(C₁₋₄알킬)₂아미노, C₁₋₄알카노일아미노, N-(C₁₋₄알킬)카바모일, N,N-(C₁₋₄알킬)₂카바모일, C₁₋₄알킬S(O)_a(여기서, a는 0 내지 2이다), C₁₋₄알콕시카보닐, N-(C₁₋₄알킬)설피모일 및 N,N-(C₁₋₄알킬)₂설피모일, 카보사이클릴, 헤�테로사이클릴로부터 선택되고;

[0562] 여기서 R²⁴는 독립적으로 하나 이상의 R²⁵에 의해 탄소상에서 임의로 치환될 수 있고, 또한 상기 헤�테로사이클릴

이 -NH- 부분을 함유하는 경우, 상기 질소는 하나 이상의 R²⁶에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0563] 임의의 포화된 사이클릭 그룹은 0 내지 4개의 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 3 내지 12개의 원자를 함유하는 완전히 또는 부분적으로 포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 이는 탄소 또는 질소 결합될 수 있고;

[0564] 임의의 헤테로사이클릭은 적어도 하나의 원자가 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 3 내지 12개의 원자를 함유하는 완전히, 부분적으로 포화되거나 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 이는 탄소 또는 질소 결합될 수 있고; -CH₂- 그룹은 임의로 -C(0)-에 의해 대체될 수 있거나 환 황 원자는 임의로 산화되어 S-옥사이드를 형성 할 수 있고;

[0565] 임의의 카보사이클릭은 3 내지 12개의 원자를 함유하는 포화된, 부분적으로 포화되거나 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 탄소 환이고, 여기서 -CH₂- 그룹은 임의로 -C(0)-로 대체될 수 있다.

[0566] 일부 실시양태에서, 화학식 IV의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카복시메틸)카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-a-[N'-(S)-1-카복시프로필]카바모일}-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카복시메틸)카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-a-[N'-(S)-1-카복시에틸]카바모일}벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아디아제핀; 또는 그의 염이다.

[0567] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 화합물은 임의의 적합한 방법을 사용하여 담즙산에 공유 결합된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 사이클로덱스트린 또는 생분해성 중합체(예: 다당류)에 공유 결합된다.

[0568] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 전신 흡수되지 않는다. 또한, 개체의 위장관에서 담즙 염 재순환을 억제하는 화합물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 장 내강으로부터 수송될 수 없고/없거나 ASBT와 상호작용하지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 지방 분해 및/또는 흡수에 영향을 미치지 않거나 최소로 영향을 미친다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 화합물의 치료적 유효량의 투여는 개체에서 위장 장애 또는 락트산 산증을 초래하지 않는다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, ASBT는 원위 회장에서 방출된다. 본원에 기재된 방법과 상용성인 ASBT는 직접 억제제, 알로스테릭 억제제 또는 정점 나트륨-의존성 담즙산 수송체의 부분 억제제일 수 있다.

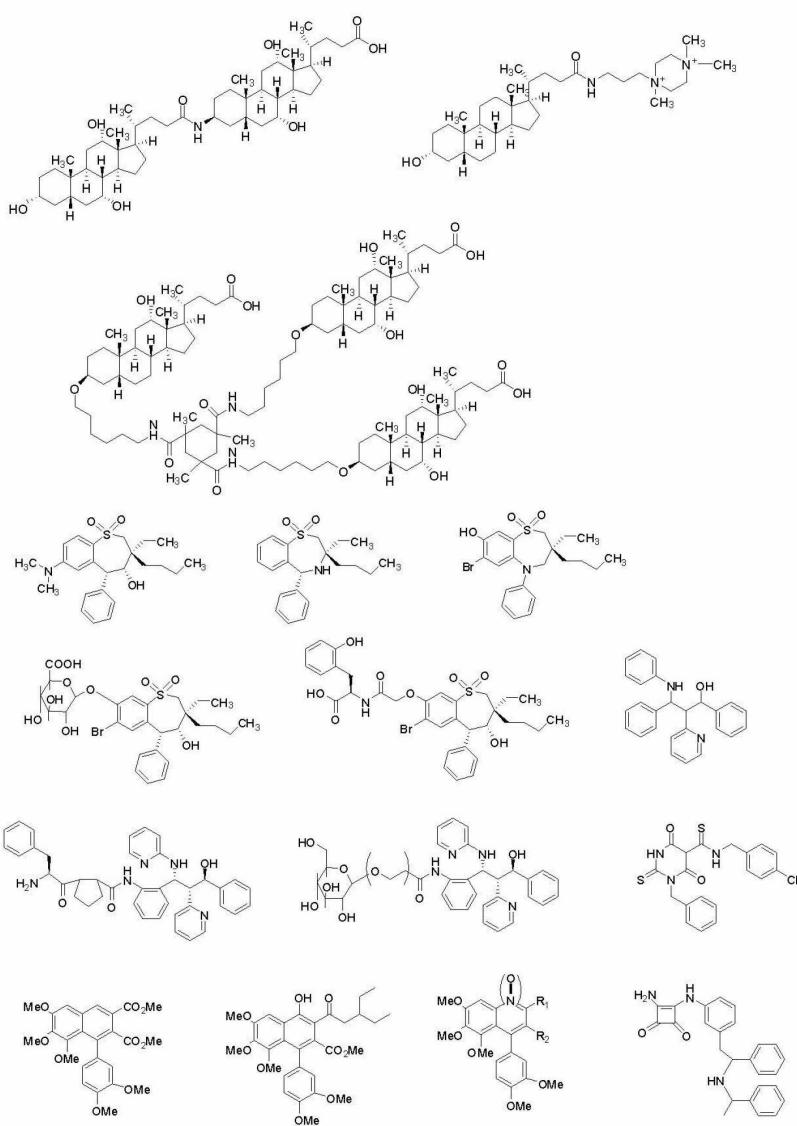
[0569] 특정 실시양태에서, ASBT 또는 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 EP1810689, 미국 특허 제6,458,851호, 제7,413,536호, 제7,514,421호, 미국 특허출원 공개번호 제2002/0147184호, 제2003/0119809호, 제2003/0149010호, 제2004/0014806호, 제2004/0092500호, 제2004/0180861호, 제2004/0180860호, 제2005/0031651호, 제2006/0069080호, 제2006/0199797호, 제2006/0241121호, 제2007/0065428호, 제2007/0066644호, 제2007/0161578호, 제2007/0197628호, 제2007/0203183호, 제2007/0254952호, 제2008/0070888호, 제2008/0070892호, 제2008/0070889호, 제2008/0070984호, 제2008/0089858호, 제2008/0096921호, 제2008/0161400호, 제2008/0167356호, 제2008/0194598호, 제2008/0255202호, 제2008/0261990호, wo 2002/50027호, wo2005/046797호, wo2006/017257호, wo2006/105913호, wo2006/105912호, wo2006/116499호, wo2006/117076호, wo2006/121861호, wo2006/122186호, wo2006/124713호, wo2007/050628호, wo2007/101531호, wo2007/134862호, wo2007/140934호, wo2007/140894호, wo2008/028590호, wo2008/033431호, wo2008/033464호, wo2008/031501호, wo2008/031500호, wo2008/033465호, wo2008/034534호, wo2008/039829호, wo2008/064788호, wo2008/064789호, wo2008/088836호, wo2008/104306호, wo2008/124505호 및 wo2008/130616호에 기재된 화합물이고; 회복 담즙산 수송을 억제하는 본원에 기재된 화합물은 본원에 참조로 인용된다.

[0570] 특정 실시양태에서, ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 wo93/16055호, wo94/18183호, wo94/18184호, wo96/05188호, wo96/08484호, wo96/16051호, wo97/33882호, wo98/38182호, wo99/35135호, wo98/40375호, wo99/64409호, wo99/64410호, wo00/01687호, wo00/47568호, wo00/61568호, DE 제19825804호, wo00/38725호, wo00/38726호, wo00/38727호(2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤조티에핀 1,1-디옥사이드 구조를 갖는 화합물을 포함), wo00/38728호, wo01/66533호, wo02/50051, EP0864582(예: (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-1,1-디옥시도-5-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로-1,4-벤조티아제핀-8-일(β-D-글루코파라노시두론산, wo94/24087호,

wo98/07749호, wo98/56757호, wo99/32478호, wo99/35135호, wo00/20392호, wo00/20393호, wo00/20410호, wo00/20437호, wo01/34570호, wo00/35889호, wo01/68637호, wo01/68096호, wo02/08211호, wo03/020710호, wo03/022825호, wo03/022830호, wo03/0222861호, JP10072371, 미국 특허 번호 제5,910,494호; 제5,723,458호, 제5,817,652호, 제5,663,165호, 제5,998,400호, 제6,465,451호, 제5,994,391호, 제6,107,494호, 제6,387,924호, 제6,784,201호, 제6,875,877호, 제6,740,663호; 제6,852,753호; 제5,070,103호, 제6,114,322호, 제6,020,330호, 제7,179,792호, EP251315, EP417725, EP489-423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, wo04/005247호에 기재된 화합물, 문헌[참조: Drugs of the Future, 24, 425-430(1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, 5837-5852 (2005) and Current Medicinal Chemistry, 13, 997-1016, (2006)]에 IBAT 활성을 갖는 것으로 기재된 화합물이고; 회복 담즙산 수송을 억제하는 본원에 기재된 화합물은 본원에 참조로 인용된다.

[0571]

일부 실시양태에서, ASBT 또는 임의의 회복 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 벤조티아제핀(1,2-벤조티아제핀, 1,4-벤조티아제핀, 1,5-벤조티아제핀 및/또는 1,2,5-벤조티아디아제핀 포함)이다. 일부 실시양태에서, ASBT 또는 임의의 회복 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은, 이로써 한정되지 않지만, S-8921(EP597107, WO93/08155에 개시됨), WO96/05188에 개시된 264W94(GSK); SC-435(1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-디부틸-7-(디메틸아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥시도-1-벤조티아제핀-5-일]페녹시]부틸]4-아자-1-아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 메탄설포네이트 염), SC-635(Searle); 2164U90(3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥사이드); BARI-1741(아벤티스 SA), AZD 7508(아스트라제네카); 바리시바트(11-(D-글루콘아미도)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-하이드록시-3-페닐-2-(2-피리딜)-1-(2-피리딜아미노)프로필]페닐}운데칸아미드) 등, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 다음과 같다:



[0572]

[0573]

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는다. 이와 같이, 모든 입체이성체가 본원에서 예상된다. 각종 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 광학적으로 활성 또는 라세미 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물이 본원에 기재된 치료학적으로 유용한 특성을 포함하는 라세미체, 광학 활성, 레지오이성체 및 입체이성체 형태를 포함한다는 것이 이해된다. 광학 활성 형태의 제조는 비제한적 실시예를 포함하는 임의의 적합한 방식으로, 라세미 형태를 재결정화 기술로 분해에 의해, 광학 활성 출발 물질로부터 합성에 의해, 키랄 합성에 의해 또는 키랄성 정지상을 사용하는 크로마토그래피 분리에 의해 달성한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 이성체의 혼합물은 본원에 기재된 치료학적 화합물로서 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유한다. 이러한 화합물은 거울상이성체선택적 합성 및/또는 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체의 혼합물의 분리를 포함하는 임의의 수단에 의해 제조된다. 화합물 및 그의 이성체의 분해는 비제한적 예로서, 화학적 공정, 효소 공정, 분별 결정화, 중류, 크로마토그래피 등을 포함하는 임의의 수단으로 달성된다.

[0574]

본원에 기재된 화합물 및 상이한 치환체를 갖는 기타 관련 화합물은 본원에 기재된 기술 및 물질을 사용하고, 예를 들면, 문헌[참조: Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)](모두 본원에 참조로 인용됨)에 기재된 바와 같이 합성된다. 본원에 기재된 화합물을 제조하기 위한 일반적인 방법은 본원에 제공된 화학식에서 발견된 다양한 잔기의 도입을 위한 적절한 시약 및 조건을 사용하여 변형된다. 가이드로서, 다음 합성 방법이 사용된다.

[0575]

친핵체와 친전자체의 반응에 의해 공유 결합의 형성

[0576]

본원에 기재된 화합물은 새로운 작용성 그룹 또는 치환체를 형성하기 위해 각종 친전자체 및/또는 친핵체를 사용하여 변형된다. "공유 결합 및 그의 전구체의 예"란 명칭의 표 A는 공유 결합의 선택된 비제한적 예 및 공유 결합을 수득하는 전구체 작용성 그룹을 나열한다. 표 A는 공유 결합을 제공하는 이용가능한 친전자체 및 친핵체 조합의 다양성에 대한 지침으로 사용된다. 전구체 작용성 그룹은 친전자성 그룹 및 친핵성 그룹으로 제시된다.

[0577]

[표 A]: 공유 결합 및 그의 전구체의 예

공유 결합 생성물	친전자체	친핵체
카르복스아미드	활성 에스테르	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 아지드	아민/아닐린
카르복스아미드	아실 할리드	아민/아닐린
에스테르	아실 할리드	알콜/페놀
에스테르	아실 니트릴	알콜/페놀
카르복스아미드	아실 니트릴	아민/아닐린
아민	알데하이드	아민/아닐린
히드라존	알데하이드 또는 케톤	히드라진
옥시	알데하이드 또는 케톤	하이드록실아민
알킬 아민	알킬 할리드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할리드	카르복실산
티오에테르	알킬 할리드	티올
에테르	알킬 할리드	알콜/페놀
티오에테르	알킬 세포네이트	티올
에스테르	알킬 세포네이트	카르복실산
에테르	알킬 세포네이트	알콜/페놀
에스테르	안하이드라이드	알콜/페놀
카르복스아미드	안하이드라이드	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할리드	티올
아릴 아민	아릴 할리드	아민
티오에테르	아지딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	Glycols
카르복스아미드	카르복실산	아민/아닐린
에스테르	카르복실산	알콜
히드라진	히드라지드	카르복실산
N-아실우레아 또는 안하이드라 이드	카르보디이미드	카르복실산
에스테르	디아조알칸	카르복실산
티오에테르	에폭시드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
아모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지널 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스피트 에스테르	포스포아미디트	알콜
실일 에테르	실일 할리드	알콜
알킬 아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카르복실산
에테르	설포네이트 에스테르	알콜
설포아미드	설포닐 할리드	아민/아닐린
설포네이트 에스테르	설포닐 할리드	페놀/알콜

[0578]

[0579] 기재된 반응에서, 반응에서 그들의 불필요한 참여를 피하기 위해, 최종 생성물에서 요구되는 반응성 작용성 그룹, 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시 그룹을 보호하는 것이 필요하다. 보호 그룹은 반응성 잔기의 일부 또는 전부를 차단하고, 이러한 그룹이 보호 그룹이 제거될 때까지 화학 반응에 참여하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서, 각 보호 그룹은 상이한 수단으로 제거될 수 있다고 예상된다. 완전히 다른 반응 조건하에서 분해되는 보호 그룹은 상이한 제거 요건을 충족시킨다.

[0580]

일부 실시양태에서, 보호 그룹은 산, 염기, 환원 조건(예: 가수수분해) 및/또는 산화 조건으로 제거된다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 3급-부틸디메틸실릴과 같은 그룹은 산 불안정성이고, 가수수분해에 의해 제거가능한 CBZ 그룹, 및 염기 불안정성인 Fmoc 그룹으로 보호된 아미노 그룹의 존재하에 카복시 및 하이드록시 반응성 잔기를 보호하기 위해 사용된다. 카복실산 및 하이드록시 반응성 잔기는 산 불안정성 그룹, 예를 들면, 3급-부틸 카바메이트 또는 산 및 염기 안정성이지만 가수분해적으로 제거가능한 카바메이트로 차단된 아민의 존재하에 메틸, 에틸 및 아세탈을 포함하지만, 이로써 한정되지 않는 염기 불안정성 그룹으로 차단된다.

[0581]

일부 실시양태에서, 카복실산 및 하이드록시 반응성 잔기는 가수분해적으로 제거가능한 보호 그룹으로 차단되는

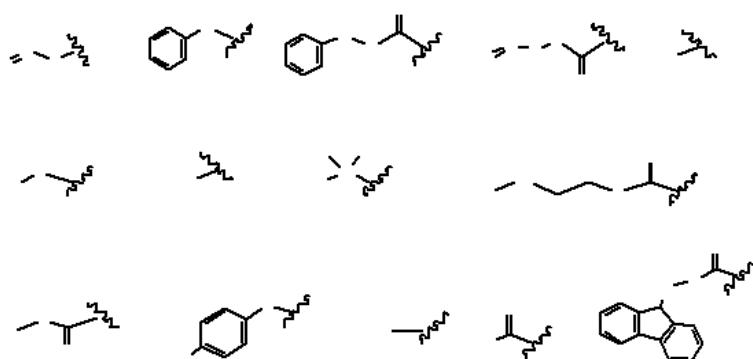
반면, 산과 수소결합할 수 있는 아민 그룹은 염기 불안정성 그룹, 예를 들면, Fmoc로 차단된다. 카복실산 반응성 잔기는 알킬 에스테르로의 전환을 포함하는 본원에 예시된 단순한 에스테르 화합물로 전환시켜 보호되거나, 또는 산화적으로 제거가능한 보호 그룹, 예를 들면, 2,4-디메톡시벤진으로 차단되는 반면, 공존하는 아미노 그룹은 플루오라이드 불안정성 실릴 카바메이트로 차단된다.

[0582]

알릴 차단 그룹은 산- 및 염기-보호 그룹의 존재하에 유용한데, 이는 전자가 안정하고 이후에 금속 또는 파이-산 촉매에 의해 제거되기 때문이다. 예를 들면, 알릴-차단된 카복실산은 산 불안정성 3급-부틸 카바메이트 또는 염기 불안정성 아세테이트 아민 보호 그룹의 존재하에 Pd^0 촉매된 반응으로 탈보호된다. 보호 그룹의 또 다른 형태는 화합물 또는 중간체가 부착된 수지이다. 잔기가 수지에 부착되는 한, 그 작용성 그룹은 차단되고, 반응하지 않는다. 수지로부터 방출되면, 작용성 그룹은 반응시키기 위해 이용가능하다.

[0583]

전형적으로 차단/보호 그룹은 다음으로부터 선택된다:



[0584]

[0585]

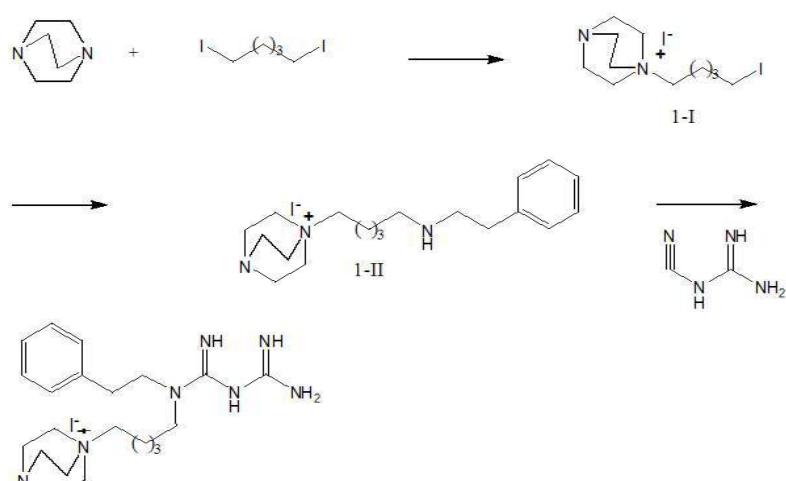
기타 보호 그룹, 및 보호 그룹의 생성 및 이들의 제거에 적용가능한 기술의 상세한 설명은 본원에 참조로 인용된 문헌[참조: Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 기재되어 있다.

[0586]

일부 실시양태에서, ASBTI는, 예를 들면, wo 96/05188호, 미국 특허 제 5,994,391호; 제7,238,684호; 제 6,906,058호; 제6,020,330호; 및 제6,114,322호에 기재된 바와 같이 합성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI는 통상적인 공급원으로부터 이용가능하거나 본원에 개략된 절차를 사용하여 제조된 화합물로부터 출발하여 합성된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 1에 제시된 방법에 따라 제조된다:

[0587]

반응식 1:



[0588]

[0589]

특정 실시양태에서, 합성은 구조식 1-I의 화합물을 제공하기 위해 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄과 4-요오도-1-클로로 부탄과의 반응으로 시작한다. 이러한 화합물은, 예를 들면, 문헌[참조: Tremont, S. J. et al., *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5837-5852]에 제시된 바와 같이 임의의 적합한 방식으로 제조된다. 이어서, 구조식 1-I의 화합물을 펜에틸아민과의 반응에 적용하여 구조식 1-II의 화합물을 제공한다. 이어서, 구조식 1-II의 화

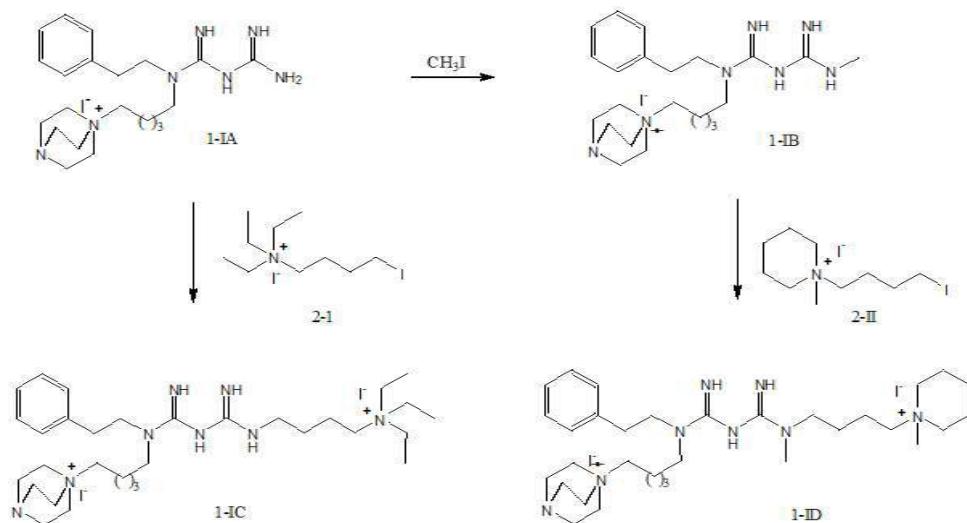
합물을 디시아노디아미드와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0590]

일부 실시양태에서, 화학식 III의 제1 화합물을 이하 반응식 2에 제시된 바와 같이 추가의 반응에 적용하여 화학식 III의 제2 화합물을 제공한다.

[0591]

반응식 2:

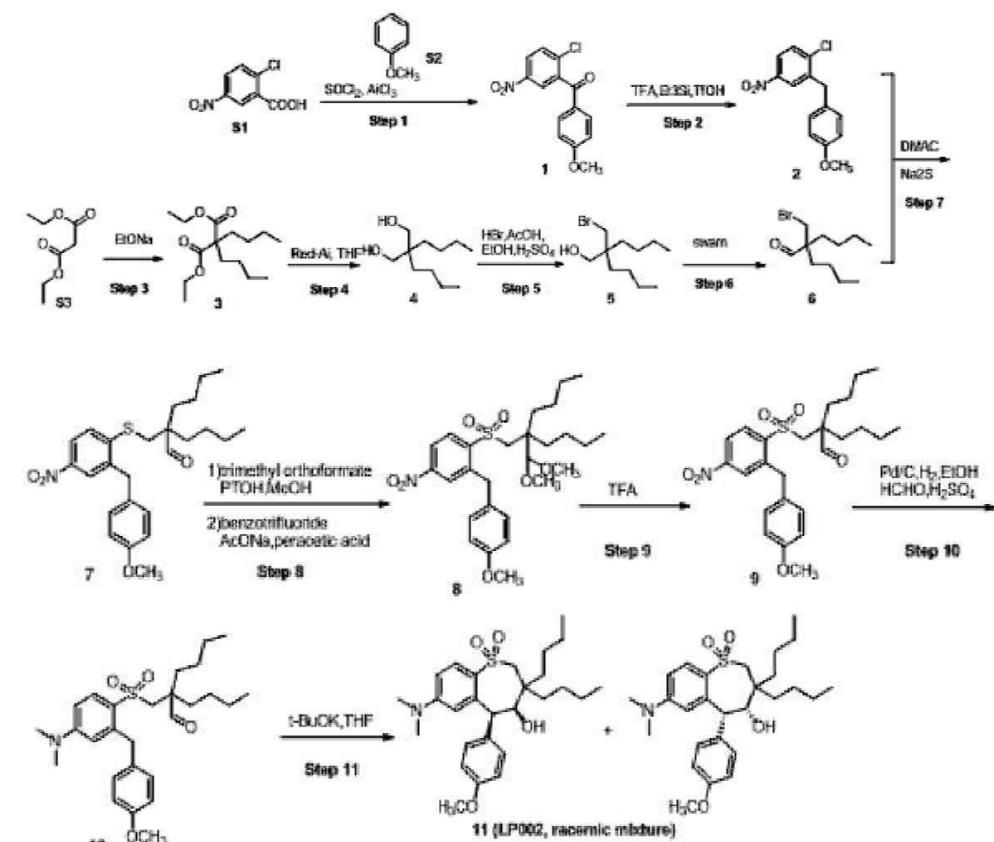


[0592]

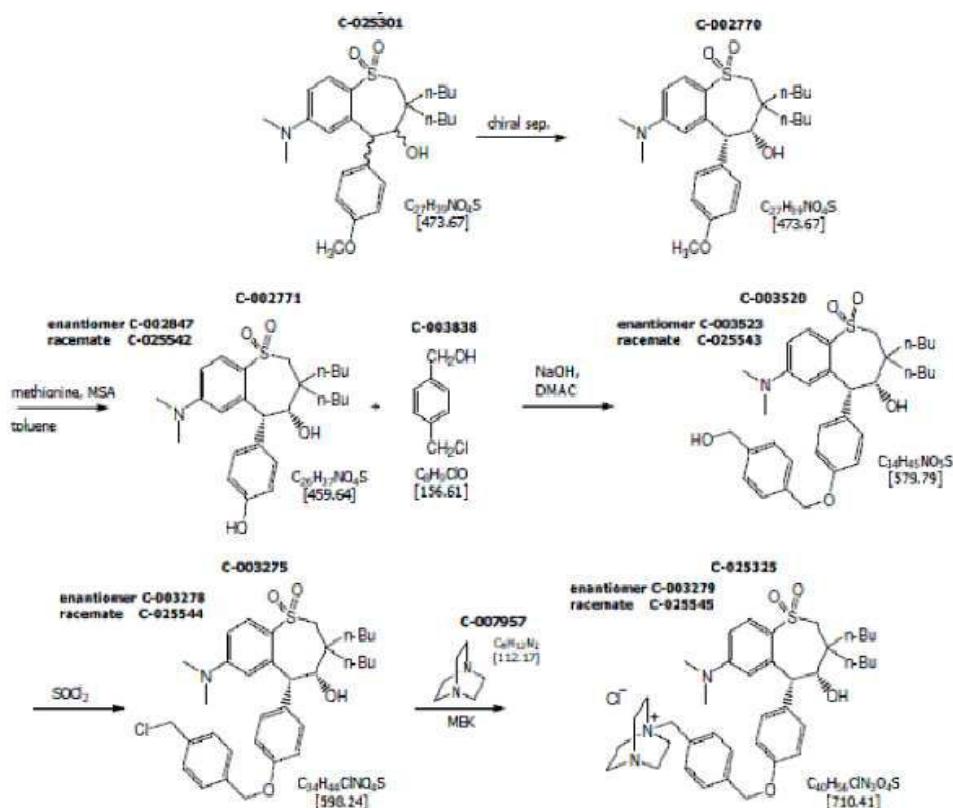
화학식 III의 제1 화합물인 화학식 1-IA의 화합물을 요오도매탄으로 알킬화하여 화학식 III의 제2 화합물인 화학식 1-IB의 화합물을 제공한다. 구조식 2-II의 화합물에 의한 화학식 1-IB의 화합물의 알킬화는 화학식 III의 추가의 화합물인 화학식 IC의 화합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 화학식 III의 제1 화합물인 화학식 1-IA의 화합물을 구조식 2-I의 화합물로 알킬화하여 화학식 III의 제2 화합물인 화학식 1-ID의 화합물을 제공한다.

[0594]

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 반응식 3에 기재된 방법에 따라 제조된다:



[0596]



[0598] 일반적 정의

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "담즙산"은 동물(예: 인간)의 담즙에서 발견되는 스테로이드 산(및/또는 그의 카복실레이트 음이온) 및 그의 염을 포함하고, 비제한적 예로서, 콜산, 콜레이트, 테옥시콜린산, 테옥시콜레이트, 하이드로테옥시콜린산, 하이드로테옥시콜레이트, 글리코콜린산, 글리코콜레이트, 타우로콜린산, 타우로콜레이트, 체노데옥시콜린산, 우르소데옥시콜린산, 우르소디올, 타우로우르소데옥시콜린산, 글리코우르소데옥시콜린산, 7-B-메틸 콜린산, 메틸 리토콜린산, 체노데옥시콜레이트, 리토콜린산, 리토콜레이트 등을 포함한다. 타우로콜린산 및/또는 타우로콜레이트는 본원에서 TCA로 지칭된다. 본원에서 사용된 담즙산에 대한 임의의 참조는 담즙산, 하나 및 단지 하나의 담즙산, 하나 이상의 담즙산 또는 적어도 하나의 담즙산에 대한 참조를 포함한다. 따라서, 용어 "담즙산," "담즙염," "담즙산/염," "담즙산들," "담즙염들" 및 "담즙산들/염들"은, 달리 지시하지 않는 한, 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 본원에서 사용되는 담즙산에 대한 참조는 담즙산 또는 그의 염에 대한 참조를 포함한다. 또한, 약학적으로 허용가능한 담즙산 에스테르는 임의로 본원에 기재된 "담즙산", 예를 들면, 아미노산(예: 글리신 또는 타우린)에 접합된 담즙산/염으로 사용된다. 기타 담즙산 에스테르는, 예를 들면, 치환되거나 치환되지 않은 알킬 에스테르, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로알킬 에스테르, 치환되거나 치환되지 않은 아릴 에스테르, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 에스테르 등을 포함한다. 예를 들면, 용어 "담즙산"은 글리신 또는 타우린과 접합된 콜린산: 각각 글리코콜레이트 및 타우로콜레이트(및 그의 염)을 포함한다. 본원에 사용되는 담즙산에 대한 참조는 자연 또는 합성 제조된 동일한 화합물에 대한 참조를 포함한다. 또한, 본원에 사용되는 성분(담즙산 또는 기타)에 대한 임의의 단수 언급은, 달리 언급하지 않는 한, 이러한 구성분의 하나 및 단지 하나, 하나 이상 또는 적어도 하나에 대한 참조를 포함하는 것으로 이해해야 한다. 유사하게, 본원에 사용되는 성분에 대한 임의의 다수 언급은, 달리 언급하지 않는 한, 이러한 구성분의 하나 및 단지 하나, 하나 이상 또는 적어도 하나에 대한 참조를 포함한다. 더욱이, 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 담즙산/염 모방체 또는 유사체는, 특히 TGR5(GPBAR1, BG37, Axor109) 수용체에서, 담즙산/염의 작용제 신호전달 특성을 모방하는 화합물이다. 그의 예는, 이러한 기재를 위해 본원에서 참조로서 도입되는, WO 2010/014836에 기재된 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담즙산 유사체는 올레노인산, 우르술산 등과 같은 트리터페노이드를 포함한다.

용어 "대상체", "환자" 또는 "개체"는 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 예를 들면, 본원에 기재된 질환을 앓고 있는 포유동물 및 비-포유동물을 지칭한다. 포유동물의 예로는, 이로써 한정되지 않지만, 인간, 침팬지

등의 비-인간 영장류, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지 등의 농장 동물; 토끼, 개 및 고양이 등의 가축; 래트, 마우스 및 기니아 피그 등의 설치류 등을 포함하는 실험 동물이 포함된다. 비-포유동물의 예로는, 이로써 한정되지 않지만, 조류, 어류 등을 포함한다. 본원에 제공된 방법 및 조성물의 한 가지 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

- [0601] 달리 언급하지 않는 한, 명세서 및 청구범위를 포함하여 본 출원에서 사용되는 하기 용어는 하기 정의를 갖고, "소아" 또는 "소아 환자"와 관련하여 신생아(0 내지 4주 연령의 아동), 유아 아동((4주 내지 2세 연령), 아동(2 내지 5세 연령), 아동(6 내지 11세 아동) 및 청소년(12 내지 18세)을 포함한다.
- [0602] 본원에 사용된 용어 "약"은 기재된 값의 10% 이내인 임의의 값을 포함한다.
- [0603] 본원에서 사용되는 용어 "내지"는 상기 범위의 하한치 및 상한치를 포함한 것이다.
- [0604] 본원에서 사용된 용어 "결장"은 막창자, 상행 결장, 간 만곡, 비장 만곡, 하행 결장 및 맹장을 포함한다.
- [0605] 본원에서 사용된 용어 "조성물"은 조성물 및 본원에 기재된 바와 같은 방법으로 투여된 조성물 둘 다의 개시를 포함한다. 더욱이, 일부 실시양태에서, 본 발명의 조성물은 "제형", 본원에 기재된 바와 같은 경구 투약제형 또는 직장 투약제형이거나 이를 포함한다.
- [0606] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 기타 문법적 등가물은 증상을 경감, 억제 또는 감소시키고, 질환 또는 상태 증상의 중증도를 감소 또는 억제시키고, 질환 또는 상태 증상의 빈도를 감소시키고, 질환 또는 상태 증상의 재발을 감소 또는 억제시키고, 질환 또는 상태 증상의 재발을 지연시키고, 질환 또는 상태 증상을 완화 또는 개선시키고, 주요 증상 원인을 개선시키고, 질환 또는 증상을 억제하는 것, 예를 들면, 질환 또는 상태의 발달을 저지하고, 질환 또는 상태를 완화시키고, 질환 또는 상태의 퇴화를 유발하고, 질환 또는 상태에 의해 유발된 상태를 완화시키고, 또는 질환 또는 상태의 증상을 정지시키는 것을 포함한다. 상기 용어는 또한 치료학적 잇점의 달성을 포함한다. 치료학적 잇점이란, 치료되는 주요 질환의 제거 또는 개선, 및/또는 개선이 환자에서 관찰되도록 주요 질환과 관련된 하나 이상의 생리학적 증상의 제거 또는 개선을 의미한다.
- [0607] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방", 및 본원에서 사용된 기타 문법적 등가물은 추가의 증상을 예방하고, 증상의 주요 원인을 예방하고, 질환 또는 상태를 억제하는 것, 예를 들면, 질환 또는 상태의 발달을 저지하는 것을 포함하고, 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 상기 용어는 예방학적 잇점의 달성을 추가로 포함한다. 예방학적 잇점을 위해, 상기 조성물은 특정 질환의 발달 위험이 있는 환자, 질환의 하나 이상의 생리학적 증상을 보고하는 환자, 또는 질환의 재발 위험성이 있는 환자에게 임의로 투여된다.
- [0608] 병용 치료 또는 예방 방법이 고려되는 경우, 본원에 기재된 제제는 조합의 특정 성질에 의해 한정되는 것으로 의도되지 않는다. 예를 들면, 본원에 기재된 제제는 화학적 하이브리드 뿐만 아니라 단일 혼합물로서 필요에 따라 조합하여 투여된다. 후자의 예는 상기 제제가 표적 담체 또는 활성 약제와 공유 결합되어 있는 경우이다. 공유 결합은 다수의 방식, 예를 들면, 이로써 한정되지 않지만, 상업적으로 시판되는 가교결합제의 사용으로 달성을 할 수 있다. 추가로, 병용 치료는 필요에 따라 개별적으로 또는 동시에 투여된다.
- [0609] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적 조합", "추가 치료를 투여하는", "추가 치료제를 투여하는" 등은 하나 이상의 활성 성분의 혼합 또는 조합으로부터 발생하는 약학적 치료를 지칭하고, 활성 성분의 고정 조합 및 비고정 조합 둘 다를 포함한다. 용어 "고정 조합"은 본원에 기재된 적어도 하나의 제제 및 적어도 하나의 보조제가 단일 독립체 또는 용량의 형태로 동시에 환자에게 둘 다 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합"은 본원에 기재된 적어도 하나의 제제 및 적어도 하나의 보조제가 다양한 개체 시간 범위로 개별 독립체로서 동시에, 함께 또는 순차로 투여되는 것을 의미하고, 여기서 이러한 투여는 환자 신체에서 2개 제제 이상의 유효 수준을 제공한다. 일부 예에서, 보조제가 한번에 또는 소정 시간 동안 투여된 후, 상기 제제가 한번에 또는 소정 시간 동안 투여된다. 다른 예에서, 보조제가 소정 기간 동안 투여된 후, 보조제 및 상기 제제 둘 다의 투여를 수반하는 치료가 투여된다. 다른 실시양태에서, 상기 제제가 한번에 또는 소정 기간 동안 투여된 후, 보조제가 한번에 또는 소정 기간 동안 투여된다. 이들은 또한 각테일 치료, 예를 들면, 3개 이상의 활성 성분의 투여에 적용된다.
- [0610] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "동시 투여", "와 조합하여 투여된" 및 이들의 문법적 등가물은 단일 환자에게 선택된 치료제의 투여를 포함하는 것을 의미하고, 상기 제제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 섭생을 포함하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 다른 제제와 동시 투여될 것이다. 이들 용어는, 두 제제 및/또는 이들의 대사물이 동시에 동물에 존재

하도록, 동물에게 2개 이상의 제제의 투여를 포함한다. 이들은 상이한 조성물로 동시 투여, 별개의 조성물로 상이한 시간에서의 투여, 및 또는 두 제제가 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제 및 기타 제제(들)는 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 제제 및 기타 제제(들)는 조성물에서 혼합된다.

[0611] 본원에서 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 예를 들면, 치료되는 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상을 다소 완화시키기 위해 목적하는 결과를 달성하는, 치료되는 적어도 하나의 제제의 충분한 양을 지칭한다. 특정 경우에, 상기 결과는 질환의 정후, 증상, 또는 질환 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 기타 목적하는 변화이다. 특정 경우에, 치료학적 사용을 위한 "유효량"은, 질환의 임상학적으로 유의한 감소를 제공하는데 필요한 본원에 기재된 제제를 포함하는 조성물의 양이다. 임의 개체의 경우에 적절한 "유효" 양은 용량 확대 연구 등의 임의의 적합한 기술을 사용하여 측정된다.

[0612] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 목적하는 생물학적 작용 부위에 제제 또는 조성물의 전달을 가능하게 하는데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이들 방법에는, 이로써 한정되지 않지만, 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함), 국소 및 직장 투여가 포함된다. 본원에 기재된 제제 및 방법과 함께 임의로 사용되는 투여 기술은 문헌[참조: Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.]에서 발견된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제 및 조성물은 경구 투여된다.

[0613] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은, 본원에 기재된 제제의 생물학적 활성 또는 특성을 파괴하지 않고 상대적으로 무독성(즉, 상기 물질의 독성이 상기 물질의 잇점을 상당히 능가하는)인 물질을 지칭한다. 일부 경우에, 약학적으로 허용가능한 물질은, 바람직하지 못한 상당한 생물학적 효과를 야기하거나 함유된 임의의 조성물 성분과 유해한 방식으로 상당히 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여될 수 있다.

[0614] 본원에서 사용된 용어 "담체"는, 일부 경우에, 세포 또는 조직으로 상기 제제의 도입을 촉진하는 비교적 무독성 화학 약품을 지칭한다.

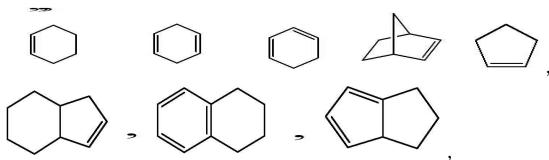
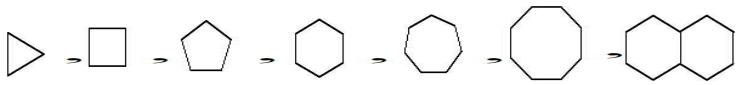
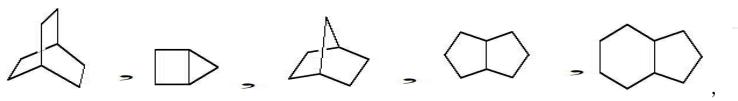
[0615] 본원에서 사용된 용어 "비전신" 또는 "최소 흡수된"은 투여된 화합물의 낮은 전신 생체이용성 및/또는 흡수를 지칭한다. 일부 경우에, 비전신 화합물은 실질적으로 전신 흡수되지 않는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI 조성물은 ASBTI를 원위 회장, 결장 및/또는 직장에 전달하고, 실질적 부분의 ASBTI는 전신 흡수되지 않는다. 일부 실시양태에서, 비전신 화합물의 전신 흡수는 투여량 용량(중량% 또는 mol%)의 <0.1%, <0.3%, <0.5%, <0.6%, <0.7%, <0.8%, <0.9%, <1%, <1.5%, <2%, <3% 또는 <5%이다. 일부 실시양태에서, 비전신 화합물의 전신 흡수는 투여된 용량의 <10%이다. 일부 실시양태에서, 비전신 화합물의 전신 흡수는 투여된 용량의 <15%이다. 일부 실시양태에서, 비전신 화합물의 전신 흡수는 투여된 용량의 <25%이다. 대체 방식에서, 비전신 ASBTI는 전신 ASBTI(예: 화합물 100A, 100C)의 전신 생체이용성과 비교하여 보다 낮은 전신 생체이용성을 갖는 화합물이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 비전신 ASBTI의 생체이용성은 전신 ASBTI(예: 화합물 100A, 100C)의 생체이용성의 <30%, <40%, <50%, <60% 또는 <70%이다.

[0616] 또 다른 대체 방식에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <10%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <20%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <30%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <40%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <50%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <60%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 ASBTI의 투여된 용량의 <70%를 전신 전달하도록 제형화된다. 일부 실시양태에서, 전신 흡수는, 전체 순환 양, 투여후 정화된 양 등을 포함하는, 임의의 적합한 방식으로 결정된다.

[0617] 용어 "ASBT 억제제"는 표면의 나트륨 의존성 담즙 수송 또는 임의의 회복 담즙염 수송을 억제하는 화합물을 지칭한다. 용어 표면 나트륨 의존성 담즙 수송체(ASBT)는 용어 회장 담즙산 수송체(IBAT)와 상호 교환적으로 사용된다.

[0618] 용어 "장내분비 웨პ티드의 분비를 증강하는"는, 예를 들면, 본원에 기재된 임의의 질환 또는 장애를 치료하기 위해, 장내분비 웨პ티드 제제의 충분한 수준 증가를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 증강된 장내분비 웨პ티드 분비는 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환의 증상을 반전 또는 완화시킨다.

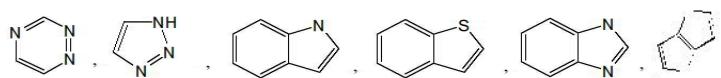
- [0619] 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 약학적으로 허용가능한 염은, 비제한적 예로서, 니트레이트, 클로라이드, 브로마이드, 포스페이트, 설페이트, 아세테이트, 헥사플루오로포스페이트, 시트레이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 프로페오네이트, 부티레이트, 설포살리실레이트, 말레이트, 라우레이트, 말레이트, 푸마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 암소네이트, 파모에이트, p-톨루엔설포네이트, 메실레이트 등을 들 수 있다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염은, 비제한적 예로서, 알칼리 토금속 염(예: 칼슘 또는 마그네슘), 알칼리 금속염(예: 나트륨 의존성 또는 칼륨), 암모늄염 등을 들 수 있다.
- [0620] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 참조된 그룹이 하나 이상의 추가의 그룹(들)으로 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가 그룹(들)은 개별적으로 및 독립적으로 아미드, 에스테르, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로지환식, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설포사이드, 아릴설포사이드, 에스테르로, 알킬설휴론, 아릴설휴론, 시아노, 할로, 알코일, 알코일옥소, 이소시아네이토, 티오시아네이토, 이소티오시아네이토, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 플루오로알킬, 아미노, 알킬-아미노, 디알킬-아미노, 아미도로부터 선택된다.
- [0621] "알킬" 그룹은 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬 그룹에 대한 참조는 "포화 알킬" 및/또는 "불포화 알킬"을 포함한다. 알킬 그룹은, 포화 또는 불포화되든지, 분자, 직쇄 또는 사이클릭 그룹을 포함한다. 단지 예를 들면, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 이소 펜틸, 네오펜틸, 헥실을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬 그룹에는, 이로써 한정되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 포함된다. "저급 알킬"은 C₁-C₆ 알킬이다. "헤테로알킬" 그룹은 알킬 그룹의 탄소중 임의의 하나가 적절한 수의 부착된 수소원자를 갖는 헤테로원자로 치환된다(예: NH 그룹 또는 O 그룹에 CH₂ 그룹).
- [0622] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기 임의의 1가 알킬 그룹은 알킬로부터 두번째 수소원자를 제거함으로써 알킬렌일 수 있다. 한 가지 측면에서, 알킬렌은 C₁-C₁₀ 알킬렌이다. 또 다른 측면에서, 알킬렌은 C₁-C₆ 알킬렌이다. 전형적인 알킬렌 그룹은, 이로써 한정되지 않지만, -CH₂- , -CH(CH₃)- , -C(CH₃)₂- , -CH₂CH₂- , -CH₂CH(CH₃)- , -CH₂C(CH₃)₂- , -CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂- , -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂- 등을 포함한다.
- [0623] "알콕시" 그룹은 알킬이 본원에 정의된 바와 같은 (알킬)O- 그룹을 지칭한다.
- [0624] 용어 "알킬아민"은 -N(알킬)_xH_y를 지칭하고, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같고, x 및 y는 그룹 x=1, y=1 및 x=2, y=0으로부터 선택된다. x가 2인 경우, 알킬 그룹은 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 임의로 사이클릭 환 시스템을 형성한다.
- [0625] "아미드"는 화학식 -C(O)NHR 또는 -NHC(O)R을 갖는 화학 부분이고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로지환식(환 탄소를 탄소를 통해 결합)로부터 선택된다.
- [0626] 용어 "에스테르"는 화학식 -C(=O)OR을 갖는 화학 부분이고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤�테로지환식으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0627] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 방향족 환을 지칭하고, 여기서 환을 형성하는 원자 각각은 탄소원자이다. 본원에 기재된 아릴 환은 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 9개 이상의 탄소원자를 갖는 환을 포함한다. 아릴 그룹은 임의로 치환된다. 아릴 그룹의 예로는, 이로써 한정되지 않지만, 폐닐 및 나프탈레닐을 포함한다.
- [0628] 용어 "방향족"은 4n+2 π 전자를 함유하는 비편재화 π-전자 시스템을 갖는 평면 환을 지칭하고, 여기서 n은 정수이다. 방향족 환은 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 또는 10개 이상의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 화합물은 임의로 치환된다. 용어 "방향족"은 카보사이클릭 아릴("아릴", 예를 들면, 폐닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 그룹(예를 들면, 피리딘) 둘 다를 포함한다. 상기 용어는 모노사이클릭 또는 융합-환 폴리사이클릭(즉, 인접 탄소원자 쌍을 공유하는 환) 그룹을 포함한다.
- [0629] 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 비-방향족 라디칼을 지칭하고, 여기서 환을 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)는 탄소원자이다. 다양한 실시양태에서, 사이클로알킬은 포화되거나 부분 불포화된다. 일부 실시양태에서, 사이클로알킬은 방향족 환과 융합된다. 사이클로알킬 그룹은 3 내지 10개의 환 원자를 갖는 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예시적인 예로는, 이로써 한정되지 않지만, 다음의 부분이 포함된다:

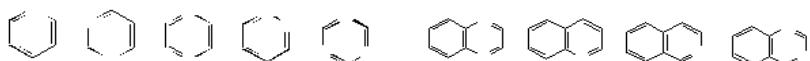


[0633] 모노사이클릭 사이클로알킬에는, 이로써 한정되지 않지만, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이 포함된다.

[0634] 용어 "헤테로사이클로"는 O, S 및 N으로부터 각각 선택된 1 내지 4개의 환 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 및 헤테로지환식 그룹을 지칭한다. 특정 예에서, 각각의 헤테로사이클릭 그룹은 그의 환 시스템에 4 내지 10개 원자를 갖고, 단 상기 그룹의 환은 2개의 인접 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹은 이들의 환 시스템에 3개 원자를 갖는 그룹을 포함하지만, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 이들의 환 시스템에 적어도 5개 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클릭 그룹은 벤조-융합된 환 시스템을 포함한다. 3-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 아지리디닐(아지리딘으로부터 유래된)이다. 4-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 아제티디닐(아제티딘으로부터 유래된)이다. 5-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 티아졸릴이다. 6-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피리딜이며, 10원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 퀴놀리닐이다. 비-방향족 헤테로사이클릭 그룹의 예로는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 티옥사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 예로는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈이지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리디닐이다.

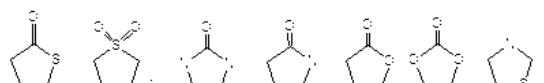
[0635] 용어 "헤테로아릴" 또는 대안적으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 환 헤테로원자를 포함하는 아릴 그룹을 지칭한다. N- 함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 환의 골격 원자 중 적어도 하나가 질소원자인 방향족 그룹을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭이다. 헤테로아릴 그룹의 예로는 다음과 같은 부분 등이 포함된다:





[0638]

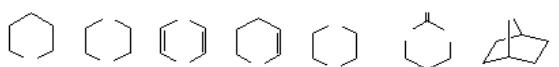
"헤테로지환족" 그룹 또는 "헤테로사이클로" 그룹은, 적어도 하나의 골격 환 원자가 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는, 사이클로알킬 그룹을 지칭한다. 다양한 실시양태에서, 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴이다. 비방향족 헤테로사이클로서 또한 지칭되는 헤테로사이클로 그룹의 예로는 다음 그룹 등이 포함된다:



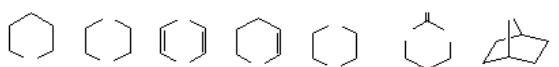
[0640]



[0641]



[0642]



[0642]



[0643]

[0644]

용어 헤테로지환족은 또한, 이로써 한정되지 않지만, 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하는, 탄수화물의 모든 환 형태를 포함한다.

[0645]

용어 "할로" 또는 대안적으로 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0646]

용어 "할로" 및 "할로알콕시"는, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 알킬 및 알콕시 구조를 포함한다. 실시양태에서, 하나 이상의 할로겐이 상기 그룹에 포함되는 경우, 할로겐은 동일하거나 상이하다. 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는, 할로가 불소인, 할로알킬 및 할로알콕시 그룹을 각각 포함한다.

[0647]

용어 "헤테로알킬"은, 탄소 이외의 원원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인, 규소 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 골격 쇄를 갖는 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알ки닐 라디칼을 포함한다. 특정 실시양태에서, 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 그룹의 임의의 내부 위치에 배치된다. 그의 예로는, 이로써 한정되지 않지만, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 이 포함된다. 일부 실시양태에서, 최대 2개의 헤테로원자는 연속적이고, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 이다.

[0648]

"시아노" 그룹은 $-\text{CN}$ 그룹을 지칭한다.

[0649]

"이소시아네이토" 그룹은 $-\text{NCO}$ 그룹을 지칭한다.

[0650]

"티오시아네이토" 그룹은 $-\text{CNS}$ 그룹을 지칭한다.

[0651]

"이소티오시아네이토" 그룹은 $-\text{NCS}$ 그룹을 지칭한다.

[0652]

"알코일옥시"는 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 그룹을 지칭한다.

[0653]

"알코일"은 $\text{RC}(=\text{O})-$ 그룹을 지칭한다.

[0654]

본원에서 사용된 용어 "조절하다"는 (예를 들면, 특정 수준의 증가, 증강 또는 유지)에 대해 일부 효과를 갖는 것을 지칭한다.

[0655]

용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 참조된 그룹이 C_1-C_6 알킬, C_3-C_8 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, C_2-C_6 헤

테로지환족, 하이드록시, C₁-C₆알콕시, 아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬티오, 아릴티오, C₁-C₆알킬설폴사이드, 아릴설폴사이드, C₁-C₆알킬설폰, 아릴설폰, 시아노, 할로, C₂-C₈아실, C₂-C₈아실옥시, 니트로, C₁-C₆할로알킬, C₁-C₆플루오로알킬, C₁-C₆알킬아미노를 포함하는 아미노, 및 이들의 보호된 유도체로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택된 하나 이상의 추가 그룹(들)으로 치환될 수 있는 것을 의미한다. 예를 들면, 임의의 치환체는 L^sR^s일 수 있고, 여기서 각각의 L^s는 독립적으로 결합, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -(C₁-C₆알킬)- 또는 -(C₂-C₆알케닐)-로부터 선택되고; 각각의 R^s는 독립적으로 H, (C₁-C₄알킬), (C₃-C₈사이클로알킬), 헤테로아릴, 아릴, 및 C₁-C₆헤테로알킬로부터 선택된다. 임의로 치환된 비방향족 그룹은 하나 이상의 옥소(=O)로 치환될 수 있다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호 그룹은 당업자에게 공지되어 있고, 문헌[참조: Greene and Wuts, 상기 참조]에서 발견할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 알킬 그룹은 2개의 인접 탄소우연에 결합되는 O(즉, 에폭사이드를 형성)로 임의로 치환될 수 있다.

[0656] 본원에서 사용된 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체 또는 개체에게 목적하는 효과를 제공하는 치료학적 활성제의 충분한 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체 또는 개체에서 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환을 치료하는 ASBTI의 충분한 양을 지칭한다.

[0657] L-세포

[0658] 본 발명자는 장내분비의 L-세포가 수선에 중요한 역할을 하는 것을 발견했다. 상피 장벽은 또한 숙주 방어의 핵심 구성요소이다. 추가의 프로-글루카곤 스플라이싱 생성물, GLP-2는 원위 소장에서 장내분비 L-세포에 의해 분비되고, 대장보다 더 반응성인 소장의 TGF-B(항염증 사이토킨 TGF-B)매개된 공정에서 장내 상처 치유를 개선시키는 것으로 밝혀졌다. GLP-1은 또한 실험 스트레스 및 음식 알레르기에 의해 유도된 장벽 기능장애를 개선하는 것으로 밝혀졌다. 또한, L-세포는 내강 영양분에 의해 활성화되고, TPN에서 관찰된 장벽 타협은 대체로 장내 자극의 부재하에 그의 분비부전을 반영할 수 있다. 또한, GLP-2는 짧은 장 모델에서 관찰된 성장 및 적응에 적어도 부분적으로 관여한다. 따라서, 이상 장내분비 세포(EEC) 기능은 GI 염증 질환에 걸리기 쉽게 할 수 있으며, 본 발명의 실시양태에서 고려된 바와 같이 주요 영양 EEC-미주 경로는 손상된 장에서 표적이다.

[0659] L-세포는, 회장, 결장 및 직장에서 최고 발생과 함께, 십이지장에서 직장까지 장의 상피 층 전체에 걸쳐 산재되어 있다. 이들은 기축 막에 인접하여 위치된 장 내강 및 분비 소낭에 직면하는 표면 미세융모를 갖는, 개방 셀 형태를 특징으로 하고, 따라서 장 내강에서 영양소와 직접 접촉한다. 추가로, L-세포는 소장의 뉴런 및 미세혈관 둘 다에 근접하여 배치되어 있고, 이에 의해 L-세포가 신경 및 호르몬 시그널 둘 다에 의해 영향을 받도록 한다. 글루카곤 유사 펩티드 1(GLP-1) 및 글루카곤 유사 펩티드 2(GLP-2) 뿐만 아니라, L-세포는 또한 펩티드 YY(PYY) 및 글루타메이트를 분비한다. 상기 세포는, 사이토킨 분비의 조절 및/또는 적응 공정의 조절, 소장 손상의 약화, 세균 전좌의 감소, 유리 라디칼 산소 방출의 억제 또는 그의 임의의 조합에 광범위한 역할을 할 뿐만 아니라, 장 생리학의 국소 조정에 관여하는, 그렐린, GIP, 콜레사이토키닌, 소마토스타틴 및 세크레틴을 포함하는 다양한 호르몬을 분비하는 장내분비 세포의 광범위한 부류 중의 하나의 구성원이다. L-세포는 위장관의 원위 부분(예를 들면, 원위 회장, 결장 및 직장)에서 보다 높은 농도로, 위장관에 불균일하게 분포되어 있다.

[0660] 담즙산

[0661] 담즙은 물, 전해질 및, 담즙산, 콜레스테롤, 인지질 및 빌리루빈 등의 다양한 유기 분자를 함유한다. 담즙은 간에서 분비되고, 담즙 방광에 저장되며, 담낭 수축시에, 지방 음식의 섭취에 기인하여, 담즙은 담관을 통해 소장으로 통과한다. 담즙산/염은 소장에서 지방 및 지용성 비타민의 소화 및 흡수에 중요하다. 성인 인간은 매일 담즙 400-800 mL를 생산한다. 담즙의 분비는 2단계로 발생하는 것으로 고려될 수 있다. 먼저, 간세포는 담즙을 소관으로 분비하고, 이로부터 담관으로 유동하며, 이러한 간 담즙은 대량의 담즙산, 콜레스테롤 및 기타 유기 분자를 함유한다. 이어서, 담즙이 담관을 통해 유동함에 따라서, 이는 유관 상피 세포로부터 물, 중탄산 염 농후 분비의 첨가에 의해 변형된다. 담즙은 담낭에 저장 동안 일반적으로 5배 농축되어 있다.

[0662] 담즙의 유동은 금식하는 동안 최저이고, 그의 대부분은 농축을 위해 담낭으로 전환된다. 섭취한 식사로부터 유미즙이 소장으로 유입되면, 산 및 부분적으로 소화된 지방 및 단백질은 콜레시스토키닌 및 세크리틴의 분비를 자극하고, 이들 둘 다는 담즙의 분비 및 유동에 중요하다. 콜레시스토키닌(콜레시스토 = 담낭 및 키닌 = 운

동)은 담낭 및 통상의 담관 수축을 자극하여 장으로 담즙의 전달을 일으키는 호르몬이다. 콜레시스토카닌의 방출에 대한 가장 강력한 자극은 십이지장에서 지방의 존재이다. 세크레틴은 십이지장에서 산에 반응하여 분비되는 호르몬이고, 담즙의 용적을 확장하고, 장 속으로 그의 유동을 증가시키는 중탄산염 및 물을 분비하기 위해 담즙관 세포를 시뮬레이션한다.

[0663] 담즙산/염은 콜레스테롤의 유도체이다. 다이어트의 일환으로 섭취되거나 간 합성으로부터 유래되는 콜레스테롤은 간세포에서 담즙산/염으로 전환된다. 이러한 담즙산/염의 예로서는 콜린산 및 체노데옥시콜린산이 포함되고, 이들은 이어서 아미노산(예: 글리신 또는 타우린)과 접합되어, 소관으로 활성적으로 분비되는 접합된 형태를 제공한다. 인간에서 가장 풍부한 담즙염은 콜레이트 및 데옥시콜레이트이고, 이들은 각각 글리코콜레이트 또는 타우로콜레이트를 제공하기 위해 글리신 또는 타우린과 통상 접합된다.

[0664] 유리 콜레스테롤은 수용액에 실질적으로 불용성이지만, 담즙에서 이는 담즙산/염 및 지질의 존재에 의해 가용성으로 된다. 담즙산/염의 간 합성은 체내에서 콜레스테롤 파괴의 대부분에 기여한다. 인간에서, 콜레스테롤의 약 500mg은 담즙산/염으로 전환되고, 매일 담즙에서 제거된다. 따라서, 담즙으로의 분비는 콜레스테롤의 제거를 위한 주요 경로이다. 대량의 담즙산/염은 매일 소장으로 분비되지만, 비교적 소량은 신체에서 소실된다. 이는 십이지장으로 전달된 담즙산/염의 약 95%가, "장간 재순환"으로 공지된 공정에 의해, 회장 내에서 혈액으로 다시 흡수되기 때문이다.

[0665] 회장으로부터 정맥 혈액은 문맥 정맥 내로 집적 및 따라서 간의 동양혈관(sinusoid)을 통해 이동한다. 간세포는 동양혈관 혈액으로부터 매우 효율적으로 담즙산/염을 추출하고, 전신 순환으로 건강한 간을 거의 이탈하지 않는다. 이어서, 담즙산/염은 소관으로 재분비되는 간세포를 통해 수송된다. 이 장간 순환의 순 효과는 각 담즙염 분자가 단일 소화 단계 동안 약 20배, 종종 2 또는 3배 재사용된다는 것이다. 담즙 생합성은, 평균 성인이 대사 과정에서 사용하는, 콜레스테롤 대략 800mg/일의 절반 이상을 차지하는, 콜레스테롤의 주요 대사 운명을 나타낸다. 비교에 있어서, 스테로이드 호르몬 생합성은 단지 1일당 콜레스테롤 약 50mg을 소모한다. 담즙 염 400mg 이상이 1일당 소장에서 요구 및 분비되고, 이는 담즙염의 재순환에 의해 달성된다. 소장의 상부 영역 내로 분비된 담즙염의 대부분은, 이들이 소장의 하단부에 유화되는 식이 지질과 함께 흡수된다. 이들은 식이 지질로부터 분리되고, 재사용하기 위해 간으로 반환된다. 재순환은 따라서 담즙염 20 내지 30g이 매일 소장으로 분비되도록 할 수 있다.

[0666] 아미노산 접합체는 일반적으로 극성 및 친수성이지만, 담즙산/염은 소수성(지용성) 및 극성(친수성) 잔기를 모두 함유하는 콜레스테롤 유래 부분을 갖는 양친매성이다. 이러한 양친매성 성질은 담즙산/염이 2가지 중요한 기능: 지질 응집체의 유화 및 수성 환경에서 지질의 용해 및 수송을 수행하도록 할 수 있다. 담즙산/염은 지방 소구체가 분해 또는 유화되도록 식이 지방의 입자에 대해 세정 작용을 갖는다. 유화는, 지질 액적의 내부에 접근할 수 없는 리파제에 의해 소화에 이용 가능한 지방의 표면적을 크게 증가시키기 때문에, 중요하다. 또한, 담즙산/염은 지질 담체이고, 미셀을 형성하여 다수의 지질을 용해할 수 있으며, 지용성 비타민의 수송 및 흡수에 중요하다.

[0667] 약학적 조성물 및 사용 방법

[0668] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 대상체 또는 개체에게 장내분비 웨티드 분비 증강제의 전달을 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 조성물은 회장, 직장 및/또는 결장 전달을 위해 제형화된다. 보다 구체적 실시양태에서, 상기 조성물은 직장 및/또는 결장에 비전신 또는 국소 전달을 위해 제형화된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 결장으로의 전달은 S자 결장, 횡행 결장 및/또는 상행 결장으로의 전달을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 더욱 구체적 실시양태에서, 상기 조성물은 직장 및/또는 결장의 비전신 또는 국소 전달을 위해 제형화되고, 직장내로 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 직장 및/또는 대장의 비전신 또는 국소 전달을 위해 제형화되고, 경구 투여된다.

[0669] 일부 실시양태에서, 본원에서는, 개체에서 소아 담즙울체 또는 소아 담즙울체성 간 질환의 증상을 완화시키는 장내분비 웨티드 분비 증강제 및 임의로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0670] 특정 실시양태에서, 상기 조성물은 장내분비 웨티드 분비 증강제 및 흡수 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 흡수 억제제는, 조합되는 (또는 적어도 하나의) 특정 장내분비 웨티드 분비 증강제의 흡수를 억제하는 억제제이다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 장내분비 웨티드 분비 증강제, 흡수 억제제 및 담체(예를 들면, 의도된 투여 방식에 따라 경구 적합한 담체 또는 직장 적합한 담체)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 조성

물은 장내분비 펩티드 분비 증강제, 흡수 억제제, 담체, 및 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제, 장내분비 펩티드, 펩티드 억제제, 확산제 및 습윤제를 포함한다.

[0671] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, S자 결장, 횡행 결장 및/또는 상행 결장을 포함하는, 직장 및/또는 결장에 담즙염 활성 성분의 비전신 전달을 위해 경구 투여된다. 특정 실시양태에서, 경구 투여용으로 제형화된 조성물은, 비제한적 예로서, 장용 코팅된 또는 제형화된 경구 투약제형, 예를 들면, 정제 및/또는 캡슐제이다. 이는, 상기 용어 "대상체" 및 "개체"가 본원에서 상호 교환적으로 사용되고, 예를 들면, 치료를 필요로 하는 인간 및 인간 환자를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0672] 흡수 억제제

[0673] 특정 실시양태에서, 상기 ASBTI의 비전신 전달을 위해 제형화되는 것으로 본원에 기재된 조성물은 흡수 억제제를 추가로 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 흡수 억제제는 담즙산/염 흡수를 억제하는 제제 또는 제제 그룹을 포함한다.

[0674] 적합한 담즙산 흡수 억제제(또한 흡수 억제제로서 본원에서 기재됨)는, 비제한적 예로서, 음이온 교환 매트릭스, 폴리아민, 4차 아민 함유 중합체, 4차 암모늄 염, 폴리알릴아민 중합체 및 공중합체, 콜레세벨람, 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 콜레스타겔(CholestaGel)((클로로메틸)옥시란, 2-프로펜-1-아민 및 N-2-프로페닐-1-데칸아민 하이드로클로라이드)와의 N,N,N-트리메틸-6-(2-프로페닐아미노)-1-헥산아미늄 클로라이드 중합체), 사이클로덱스트린, 키토산, 키토산 유도체, 담즙산에 결합하는 탄수화물, 담즙산에 결합하는 지질, 담즙산에 결합하는 단백질 및 단백질성 물질, 및 담즙산에 결합하는 항체 및 알부민을 포함한다. 적합한 사이클로덱스트린은 담즙산/염에 결합하는 것들, 예를 들면, 비제한적 예로서, -사이클로 텍스트린 및 하이드록시프로필--사이클로덱스트린을 포함한다. 적합한 단백질은, 담즙산/염에 결합하는 것들, 예를 들면, 비제한적 예로서, 소 혈청 알부민, 난 알부민, 카제인, -산 당단백질, 젤라틴, 대두 단백질, 땅콩 단백질, 아몬드 단백질 및 밀 식물성 단백질을 포함한다.

[0675] 특정 실시양태에서, 흡수 억제제 콜레스티라민이다. 특정 실시양태에서, 콜레스티라민은 담즙산과 조합된다. 콜레스티라민, 이온 교환 수지는 디비닐벤젠에 의해 가교결합된 4차 암모늄 그룹을 함유하는 스티렌계 중합체이다. 다른 실시양태에서, 흡수 억제제는 콜레스티톨이다. 특정 실시양태에서, 콜레스티톨은 담즙산과 조합된다. 콜레스티톨, 이온 교환 수지는 디에틸렌트리아민과 1-클로로-2,3-에폭시프로판의 공중합체이다.

[0676] 본원에 기재된 조성물 및 방법의 특정 실시양태에서, ASBTI는 흡수 억제제에 결합되지만, 다른 실시양태에서 ASBTI 및 흡수 억제제는 별도의 문자 실체이다. 특정 실시양태에서, 담즙산, 담즙산 유사체 또는 변형된 담즙산은 본원에 기재된 담즙산 흡수 억제제에 결합되어 있다.

[0677] 콜레스테롤 흡수 억제제

[0678] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 적어도 하나의 콜레스테롤 흡수 억제제를 임의로 포함한다. 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제는, 비제한적 예로서, 에제티미브(SCH 58235), 에제티미 유사체, ACT 억제제, 스티그마스타닐 포스포릴콜린, 스티그마스타닐 포스포릴콜린 유사체, β -락탐 콜레스테롤 흡수 억제제, 설페이트 다당류, 네오마이신, 식물 스포닌, 식물 스텐롤, 피토스타놀 제제 FM-VP4, 시토스타놀, β -시토스테롤, 아실-CoA:콜레스테롤-0-아실트랜스퍼라제(ACAT) 억제제, 아마시미브, 임플리타피드, 스테로이드 글리코사이드 등을 포함한다. 적합한 엔제티미브 유사체는, 비제한적 예로서, SCH 48461, SCH 58053 등을 포함한다. 적합한 ACT 억제제는, 비제한적 예로서, CL-976 등의 트리메톡시 지방산 아닐리드, 3-[데실디메틸실릴]-N-[2-(4-메틸페닐)-1-페닐에틸]-프로판아미드, 멜린아미드 등을 포함한다. β -락탐 콜레스테롤 흡수 억제제는, 비제한적 예로서, (3R-4S)-1,4-비스-(4-메톡시페닐)-3-(3-페닐프로필)-2-아제티디논 등을 포함한다.

[0679] 펩티다제 억제제

[0680] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 상기 조성물은 적어도 하나의 펩티다제 억제제를 임의로 포함한다. 이러한 펩티다제 억제제는, 이로써 한정되지 않지만, 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(DPP-4), 중성 엔도펩티다제 억제제 및 전환 효소 억제제를 포함한다. 적합한 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(DPP-4)는, 비제한적 예로서,

빌다글립티, 2S)-1-{2-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸}파롤리딘-2-카보니트릴, 시타글립틴, (3R)-3-아미노-1-[9-(트리플루오로메틸)-1,4,7,8-테트라아자비사이클로[4.3.0]노나-6,8-디엔-4-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온, 삭사글립틴 및 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시-1-아다만틸)아세틸]-2-아자비사이클로[3.1.0]헥산-3-카보니트릴을 포함한다. 이러한 중성 엔도펩ти다제는, 이로써 한정되지 않지만, 칸독사트리아트 및 에카도트릴을 포함한다.

[0681] 확산제/습윤제

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 확산제를 임의로 포함한다. 일부 실시양태에서, 확산제는 결장 및/또는 직장에서 조성물의 확산을 개선시키기 위해 이용된다. 적합한 확산제는, 비제한적 예로서, 하이드록시에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜, 콜로이드성 이산화규소, 프로필렌 글리콜, 사이클로덱스트린, 미세결정질 셀룰로오즈, 폴리비닐파리돈, 폴리옥시에틸화 글리세라이드, 폴리카보필, 디-n-옥틸 에테르, 세티올(Cetiol™) OE, 지방산 알콜 폴리알킬렌 글리콜 에테르, 아에톡살(Aethoxal™ B), 2-에틸헥실 팔미테이트, 세게소프트(Cegesoft™ C 24) 및 이소프로필 지방산 에스테르를 포함한다.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 습윤제를 임의로 포함한다. 일부 실시양태에서, 습윤제는 결장과 직장에서 조성물의 습윤성을 개선하는데 이용된다. 적합한 습윤제는, 비제한적 예로서, 이온성 또는 비이온성 계면활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 계면활성제는, 비제한적 예로서, SLS, 폴록사마(예: 폴록사마 188), 폴리솔베이트(예: 20 또는 80), 스테아릴 헤타노에이트, 쇠 길이 C₁₂-C₁₈의 포화 지방 알콜의 카프릴/카프린 지방산 에스테르, 이소스테아릴 디글리세롤 이소스테아린산, 나트륨 도데실 살페이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트 및/이소프로필 스테아레이트/이소프로필 팔미테이트 혼합물을 포함한다.

[0684] 비타민

일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 비타민을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

일부 실시양태에서, 비타민은 비타민 A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, 엡산, 판토텐산, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 레티놀, 베타 카로텐, 피리독신, 아스코르브산, 콜레칼시페롤, 시아노코바라민, 토코페롤, 필로퀴논, 메나퀴논이다.

일부 실시양태에서, 비타민은 비타민 A, D, E, K, 레티놀, 베타 카로텐, 콜레칼시페롤, 토코페롤, 필로퀴논 등의 지용성 비타민이다. 바람직한 실시양태에서, 지용성 비타민은 토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트(TPGS)이다.

[0688] 담즙산 봉쇄제/결합제

일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 효소 의존성 담즙산 봉쇄제이다. 특정 실시양태에서, 효소는 박테리아 효소이다. 일부 실시양태에서, 효소는 소장에서 발견되는 농도와 비교하여 인간 결장 또는 직장에서 높은 농도로 발견되는 박테리아 효소이다. 미소-식물 활성화 시스템의 예는 페틴, 갈락토만난 및/또는 아조 하이드로겔 및/또는 활성제의 글리코사이드 접합체(예: D-갈락토사이드, -D-크실로피라노사이드 등의 접합체)를 포함하는 투약제형을 포함한다. 위장관 미소-식물 효소의 예로는, 예를 들면, D-갈락토시다제, -D-글루코시다제, -L-아라비노푸라노시다제, -D-크실로피라노시다제 등의 박테리아 글리코시다제가 포함된다.

특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 시간 의존성 담즙산 봉쇄제이다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10초 봉쇄 후에 담즙산을 방출하거나 분해된다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55초 봉쇄 후에 담즙산을 방출하거나 분해된다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10분 봉쇄 후에 담즙산을 방출하거나 분해된다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 약 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50 또는 55분 봉쇄 후에 담즙산을 방출하거나 분해된다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 봉쇄 후에 담즙산을 방출하거나 분해된다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 1, 2, 3일 봉쇄 후에 담즙산을 방출

하거나 분해된다.

[0691] 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 1차 담즙산에 대해 높은 친화성 및 2차 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다.

[0692] 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 pH 의존성 담즙산 봉쇄제이다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 6 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 6 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 6.5 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.1 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7.1 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.2 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7.2 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.3 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7.3 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.4 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7.4 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.5 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7.5 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.6 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성 및 pH 7.6 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 6 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 6.5 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.1 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.2 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.3 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.4 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.5 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.6 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.7 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.8 초과에서 분해된다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 7.9 초과에서 분해된다.

[0693] 특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 리그닌 또는 변형된 리그닌이다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 다양이온 중합체 또는 공중합체이다. 특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 하나 이상의 N-알케닐-N-알킬아민 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-(N'-알케닐아미노)알킬-아자니움 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-알케닐-아자니움 잔기; 하나 이상의 알케닐-아민 잔기; 또는 이들의 조합을 포함하는 중합체 또는 공중합체이다.

[0694] 일부 실시양태에서, 담즙산 결합제는 콜레스테리라민이고, 콜레스테리라민을 포함하는 다양하는 조성물은, 예를 들면, 미국 특허 제3,383,281호; 제3,308,020호; 제3,769,399호; 제3,846,541; 제3,974,272호; 제4,172,120호; 제4,252,790호; 제4,340,585호; 제4,814,354호; 제4,874,744호; 제4,895,723호; 제5,695,749호; 및 제6,066,336호에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 담즙산 결합제는 콜레스티풀 또는 콜레세벨람이다.

0695] 방법

[0696] 특정 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI의 치료적 유효량의 비전신 투여를 포함하는, 소아 담즙울체 또는 소아 담즙울체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 이를 필요로 하는 개체의, 원위 회장 및/또는 결장 및/또는 직장을 포함하는 위장관을 ASBTI와 접촉시키는 단계를 포함하는, 소아 담즙울체 또는 소아 담즙울체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 본원에서는, 이를 필요로 하는 개체에게 ASBTI의 치료적 유효량의 투여를 포함하는, 개체의, 장내세포 담즙산을 감소시키고, 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환에 의해 유발된 간세포 또는 장 구조의 손상을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0697] 일부 실시양태에서, 본원에서는, 본원에 기재된 임의의 ASBTI의 치료적 유효량을 개체의 회장 또는 결장에 전달하는 것을 포함하는, 개별에서 소아 담즙울체 또는 소아 담즙울체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 일

부 실시양태에서, 본원에서는, ASBTI의 치료적 유효량의 투여를 포함하는, 담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환의 간세포 또는 장 구조 또는 세포에 대한 손상을 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는, 이를 필요로 개체에게 ASBTI의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 장내세포 담즙산/염을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0698] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 개체에게 본원에 기재된 임의의 화합물의 투여시에 담즙염 재순환의 억제를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI은 투여시 전신 흡수된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI는 전신 흡수되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI는 개체에게 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI는 개체의 원위 회장에서 전달 및/또는 방출된다.

[0699] 특정 경우에, 소아 개체의 원위 회장을 ASBTI(예: 본원에 기재된 임의의 ASBTI)와 접촉시키는 것은 담즙산 재흡수를 억제하고 원위 회장 및/또는 결장 및/또는 직장에서 L-세포의 근방에서 담즙산/염 농도를 증가시키고, 이에 의해 장내세포 담즙산을 감소시키고 혈청 및/또는 간 담즙산 수준을 감소시키고 전체 담즙산 부하를 감소시키고/시키거나 담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환에 의해 유발된 회장 구조에 대한 손상을 감소시킨다. 어떠한 특정 이론에 한정되는 것은 아니지만, 혈청 및/또는 간 담즙산 수준을 감소시키는 것은 담즙율체 및/또는 담즙율체성 질환을 완화시킨다.

[0700] 본원에 기재된 화합물의 투여는, 비제한적 예로서, 경구, 장내, 비경구(예: 정맥내, 피하, 근육내), 비강, 구강, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로를 포함하는 임의의 적합한 방식으로 달성된다. 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 조성물은 신생아 또는 유아의 치료에 적절한 방법 또는 제형으로 투여된다. 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 조성물은 신생아 또는 유아를 치료하기 위해 경구 제형(예: 고체 또는 액체)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 소아 투약제형은 용액, 시럽, 혼탁액, 엘리시르, 혼탁액 또는 용액으로 재구성하기 위한 분말, 분산성/발포성 정제, 씹을 수 있는 정제, 롤리팝, 냉동 팝, 트로키제, 경구 박 스트립, 경구 붕괴 정제, 경구 붕괴 스트립, 및 살포 경구 분말 또는 과립으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 아동의 치료에 적절한 방법 또는 소아 투약제형 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 청소년의 치료에 적절한 방법 소아 투약제형 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 신생아 또는 유아의 치료에 적절한 방법 또는 소아 투약제형 제형으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물은 신생아 또는 유아를 치료하기 위해 경구 제형(예: 고체 또는 액체)으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 소아 투약제형은 음식 섭취 전, 음식과 함께 또는 음식 섭취 후에 투여된다.

[0701] 특정 실시양태에서, 화합물 또는 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 치료 용도에서, 조성물은 질환 또는 상태를 앓고 있는 개체에게, 상기 질환 또는 상태의 증상을 치유하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 다양한 예에서, 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 과정, 선행 치료, 개체의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및 치료하는 의사의 판단에 따라 좌우된다.

[0702] 예방적 용도에서, 화합물 또는 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질병, 장애 또는 상태에 민감하거나 특정 질병, 장애 또는 상태의 위험에 있는 개체에게 투여된다. 이러한 용도의 특정 실시양태에서, 투여된 화합물의 정확한 양은 개체의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 추가로, 일부 예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물이 개체에게 투여되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 상기 질환, 장애 또는 상태의 중증도 및 과정, 선행 치료, 개체의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 치료 의사의 판단에 좌우된다.

[0703] 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 선택된 용량의 투여 후에 개체의 상태가 개선되지 않는 특정 예에서, 의사의 재량에 따라, 본원에 기재된 화합물 또는 조성물의 투여는, 만성적, 즉 개체의 질환, 장애 또는 상태의 증상을 완화 또는 달리는 조절 또는 제한하기 위해 개체의 삶 기간 전체를 포함하는 연장된 기간 동안 임의로 투여된다.

[0704] 특정 실시양태에서, 소정 제제의 유효량은 특정 화합물, 질화 또는 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 속성(예: 체중) 등의 하나 이상의 다양한 인자에 의존하여 달라지고, 예를 들면, 치료되는 특정 제제, 투여 경로, 치료되는 상태 및 치료되는 대상체 또는 숙주를 포함하는 주변의 특정 상황에 따라 결정된다. 일부 실시양태에서, 투여 용량은 최대 허용 용량 이하의 것들을 포함한다. 일부 실시양태에서, 투여 용량은 신생아 또는 유아에 의한 최대 허용 용량 이하의 것들을 포함한다.

[0705] 특정 실시양태에서, 1일 약 0.001-1500mg, 1일 약 0.001-5000mg, 약 0.001 내지 약 100mg/일, 약 0.001 내지

약 50mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 30mg/일, 약 0.001 약 10mg/일의 본원에 기재된 화합물이 이들을 필요로 하는 개체에게 투여된다. 다양한 실시양태에서, 목적하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로 또는 동시에 투여되는 분할 용량(또는 단시간에 걸쳐) 또는 적절한 간격, 예를 들면, 1일당 2회, 3회, 4회 또는 그 이상의 서브-용량으로 제공된다. 다양한 실시양태에서, 단일 용량은 약 0.001mg/kg 내지 약 500mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, 단일 용량은 약 0.001, 0.01, 0.1, 1 또는 10mg/kg 내지 약 10, 50, 100 또는 250mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, ASBTI의 단일 용량은 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, ASBTI의 단일 용량은 약 0.001mg/kg 내지 약 50mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, ASBTI의 단일 용량은 약 0.001mg/kg 내지 약 10mg/kg이다. 다양한 실시양태에서, ASBTI의 단일 용량은 6시간마다, 12시간마다, 24시간마다, 48시간마다, 72시간마다, 96시간마다, 5일마다, 6일마다 또는 1주 1회 투여된다.

[0706] 환자의 상태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라, ASBTI는 임의로 연속적 제공되고; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 일정 시간(즉, "휴약 기간") 동안 일시적으로 정지된다. 휴약 길이는 2일 내지 1년 사이에서 임의로 상이하고, 단지 예를 들면, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함한다. 휴약 동안 용량 감소는 10% 내지 100%를 포함하고, 단지 예를 들면, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함한다. 일부 실시양태에서, ASBTI의 전체 단일 용량은 상기된 범위이다.

[0707] 환자 상태의 개선이 발생되면, 필요한 경우, 유지 용량이 투여된다. 이어서, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 이들 둘 다는, 증상의 함수로서, 개선된 질환, 장애 또는 상태가 유지되는 수준까지 감소된다. 일부 실시양태에서, 환자는 증상의 임의의 재발시에 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0708] 특정 경우, 개체의 치료 섭생과 관련하여 다수의 변수가 있고, 이를 권장된 값으로부터의 상당한 이탈도 본원에 기재된 범위 내에서 고려된다. 본원에 기재된 용량은, 비제한적 예로서, 사용되는 화합물의 활성, 치료되는 질환 또는 상태, 투여 방식, 개개 대상체의 요건, 치료되는 질환 또는 상태의 중증도 및 의사의 판단 등의 다수의 변수에 따라 임의로 변경된다.

[0709] 독성 및 이러한 치료 섭생의 치료 효과는, 세포 배양 또는 실험 동물에서 약학적 절차에 의해 임의로 결정되고, 이로써 한정되지 않지만, LD₅₀ (모집단의 50% 치사 용량) 및 ED₅₀(모집단의 50% 치료적 유효 용량)을 포함한다. 독성과 치료 효과 사그의 용량 비율은 치료 지수이고, LD₅₀ 및 ED₅₀ 사그의 비율로 나타낼 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 특정 실시양태에서, 세포 배양 분석 및 동물 연구로부터 수득된 데이터는 인간에서 사용하기 위한 용량 범위의 처방에 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 용량은 최소 독성을 갖는 ED₅₀을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 상기 용량은 사용된 투약제형 및 사용된 투여 경로에 따라 상기 범위에서 임의로 변경된다.

[0710] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 비전신 ASBTI(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등의 비전신 부분을 포함하는 ASBTI)의 치료적 유효량의 전신 노출은, 임의의 전신 흡수된 ASBTI(예: 화합물 100A, 100C)의 치료적 유효량의 전신 노출과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 비전신 ASBTI(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등의 비전신 부분을 포함하는 ASBTI)의 치료적 유효량의 AUC는, 임의의 전신 흡수된 ASBTI(예: 화합물 100A, 100C)의 AUC와 비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 감소된다.

[0711] 일부 실시양태에서, 전신 흡수되지 않는 화학식 I의 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등의 비전신 부분을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 치료적 유효량의 전신 노출은 화합물 100A의 치료적 유효량의 전신 노출과 비교하여 감소된다. 일부 실시양태에서, 전신 흡수되지 않는 화학식 I의 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등의 비전신 부분을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 치료적 유효량의 AUC는, 화합물 100A의 치료적 유효량의 AUC와 비교하여, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에서, 전신 흡수되지 않는 화학식 I의 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등의 비전신 부분을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 치료적 유효량의 AUC는, 화합물 100A의 치료적 유효량의 AUC와 비교하여, 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에서, 전신 흡수되지 않는 화학식 I의 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등의 비전신 부분을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 치료적 유효량의 AUC는, 화합물 100A의 치료적 유효량의 AUC와 비교하여, 약 75% 감소된다.

[0712] 일부 실시양태에서, 전신 흡수되지 않는 화학식 II의 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 L-K 또는 기타 그룹 등

비교하여, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 감소된다.

[0718] 예를 들면, 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 치료적 유효량의 Cmax는, 화합물 100C의 치료적 유효량의 Cmax와 비교하여, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에서, 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 치료적 유효량의 Cmax는, 화합물 100C의 치료적 유효량의 Cmax는 비교하여, 약 25% 감소한다. 특정 실시양태에서, 화학식 III, IIIA 또는 IIIB의 화합물의 치료적 유효량의 Cmax는, 화합물 100C의 치료적 유효량의 Cmax와 비교하여, 약 50% 감소된다. 다른 양태에서, 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 치료적 유효량의 Cmax는, 화합물 100C의 치료적 유효량의 Cmax는 비교하여, 약 75% 감소된다.

[0719] 특정 실시양태에서, 투여된 약학적 조성물은 담즙염, 담즙산 유사체 또는 담즙염 유사체, 흡수 억제제 및 담체(예를 들면, 의도된 투여 방식에 따라 경구 적합한 담체 직장 적합한 담체)의 치료적 유효량을 포함한다. 특정 실시양태에서, 사용 또는 투여된 약학적 조성물은 담즙염, 담즙산 유사체 또는 담즙염 유사체, 흡수 억제제, 담체, 및 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제, 장내분비 웨პ티드, 웨 티다제 억제제, 확산제 및 습윤제를 포함한다.

[0720] 특정 실시양태에서, 직장 투여형의 제조에 사용되거나 직장 투여되는 약학적 조성물은 담즙염, 담즙산 유사체 또는 담즙염 유사체, 흡수 억제제, 직장 적합한 담체, 임의로 콜레스테롤 흡수 억제제, 임의로 장내분비 웨პ티드, 임의로 웨 티다제 억제제, 임의로 확산제 및 임의로 습윤제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 직장 투여된 조성물은 항문직장 반응을 유발한다. 특정 실시양태에서, 항문직장 반응은 결장 및/또는 직장(예를 들면, 결장 및/또는 직장의 상피 층에서)에서 세포(예: L-세포)에 의한 하나 이상의 장내분비의 분비 증가이다. 일부 실시양태에서, 항문직장 반응은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 동안 지속한다. 다른 실시양태에서, 항문직장 반응은 24시간 내지 48시간 동안 지속하지만, 다른 실시양태에서 항문직장 반응은 48시간 초과의 기간 동안 지속한다.

[0721] 다른 특정 실시양태에서, 경구 투약제형의 제조에 사용되거나 경구 투여된 약학적 조성물은 담즙염, 담즙산 유사체, 담즙염 유사체, 흡수 억제제, 경구 적합한 담체, 임의로 콜레스테롤 흡수 억제제, 임의로 장내분비 웨პ티드, 임의로 웨 티다제 억제제, 임의로 확산제 및 임의로 습윤제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 경구 투여된 조성물은 항문직장 반응을 유발한다. 특정 실시양태에서, 항문직장 반응은 결장 및/또는 직장(예를 들면, 결장 및/또는 직장의 상피 층에서)에서 세포에 의한 하나 이상의 장내분비 분비의 증가이다. 일부 실시양태에서, 항문직장 반응은 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간 동안 지속한다. 다른 실시양태에서, 항문직장 반응은 24시간 내지 48시간 동안 지속하지만, 다른 실시양태에서 항문직장 반응은 48시간 초과의 기간 동안 지속한다.

[0722] 투여 경로 및 용량

[0723] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및 본원에 기재된 방법으로 투여된 조성물은 담즙산 재흡수를 억제하거나, 혈청 또는 간 담즙산 농도를 감소시키기 위해 제형화된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 직장 또는 경구 투여를 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 이러한 제형은 각각 직장 또는 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 직장 및/또는 결장(S자 결장, 횡행 결장 또는 상행 결장)에 대한 조성물의 국소 전달을 위한 장치와 조합된다. 특정 실시양태에서, 직장 투여를 위해, 본원에 기재된 조성물은 관장제, 직장 젤, 직장 밸포체, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 서방형 관장제로서 제형화된다. 일부 실시양태에서, 경구 투여를 위해, 본원에 기재된 조성물은 결장에 대한 경구 투여 및 장용성 전달을 위해 제형화된다.

[0724] 특정 실시양태에서, 본원에 설명된 조성물 또는 방법은 비전신적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 원위 회장, 결장 및/또는 직장에 ASBTI를 전달하고, 비전신적(예를 들면, 장내분비 웨პ티드 분비 증강제의 실질적인 부분은 전신 흡수되지 않는다)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 조성물은 원위 회장, 결장 및/또는 직장에 ASBTI를 전달하고, 비전신적(예를 들면, 장내분비 웨პ티드 분비 증강제의 실질적인 부분은 전신 흡수되지 않는다)이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 직장 조성물은 원위 회장, 결장 및/또는 직장에 ASBTI를 전달하고, 비전신적(예를 들면, 장내분비 웨პ티드 분비 증강제의 실질적인 부분은 전신 흡수되지 않는다)이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 비전신 조성물은 ASBTI의 80%w/w 미만을 전신 전달한다. 특

정 실시양태에서, 본원에 기재된 비전신 조성물은 ASBTI의 70%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 60%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 60%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 50%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 40%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 25%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 20%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 10%w/w 미만을 전신 전달한다. 특정 실시양태에서, 비전신 조성물은 ASBTI의 5%w/w 미만을 전신 전달한다. 일부 실시양태에서, 전신 흡수는, 전체 순환 양, 투여 후의 정화된 양 등을 포함하는 임의의 적합한 방식으로 결정된다.

[0725] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형은 1일 1회 이상 투여된다. 다른 실시양태에서, ASBTI 함유 제형은 적어도 1일 2회 투여되고, 특정 실시양태에서, ASBTI 함유 제형은 적어도 1일 3회 투여된다. 특정 실시양태에서, ASBTI 함유 제형은 1일 5회 투여된다. 이는, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI 함유 조성물의 투여 섭생은 이러한 환자의 연령, 성별 및 식이 요법 등의 다양한 요인을 고려하여 결정되는 것으로 이해되어야 한다.

[0726] 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 1 mM 내지 약 1 M 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 1 mM 내지 약 750 mM의 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 1 mM 내지 약 500 mM의 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 5 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 10 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 25 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 50 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 100 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제형으로 투여된 ASBTI의 농도는 약 200 mM 내지 약 500 mM 범위이다.

[0727] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 우르소디올(예를 들면, 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환을 치료하기 위해)의 치료적 유효량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 우르소디올은 기타 치료 담즙산 또는 염을 치환할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.01mg 내지 약 10mg의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1mg 내지 약 500mg의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1mg 내지 약 100mg의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1mg 내지 약 50mg의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1mg 내지 약 10mg의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.5mg 내지 약 10mg의 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1 mmol 내지 약 1 mol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.01 mmol 내지 500 mmol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1 mmol 내지 약 100 mmol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.5mmol 내지 약 30 mmol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.5 mmol 내지 약 20 mmol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 1 mmol 내지 약 10 mmol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.01 mmol 내지 약 5 mmol의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 또는 본원에 기재된 방법은 우르소디올 약 0.1 mmol 내지 약 1 mmol의 투여를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 특정 담즙산/염은 상이한 역할을 갖고, 투약은 이에 따라 임의로 조정된다. 천연 담즙산/염의 TGR5 작용제의 TGR5 형질감염된 CHO 세포에서의 조사는 하기 효능 등급: 리토콜린산(LCA) > 데옥시콜린산(DCA) > 무로콜린산(Muro-CA) > 라고데옥시콜린산(라고-DCA) > 체노데옥시콜린산(CDCA) > 콜린산(CA) > 하이오데옥시콜린산(HDCA) > 우르소데옥시콜린산(UDCA)을 나타내고, TGR5 형질감염된 CHO 세포에 대한 분석은 UDCA에 대한 EC₅₀(μM)이 36.4이고, 타우로CA(TCA) 4.95 및 LCA 0.58인 것을 입증한다.

[0728] 특정 실시양태에서, 원위 위장관(예를 들면, 원위 회장, 결장 및/또는 직장)을 표적화함으로써, 본원에 기재된 조성물 및 방법은 감소된 용량의 장내분비 콘티드 분비 증강제(예를 들면, 원위 위장관을 표적화하지 않는 경구

용량과 비교하여)로 효능(예를 들면, 미생물 성장의 감소 및/또는 담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환의 완화)을 제공한다.

[0729] 직장 투여 제형

[0730] 직장 및/또는 결장에 대한 본원에 기재된 화합물의 비전신 전달을 위한 본원에 기재된 약학적 조성물은 직장 관장제, 직장 발포체, 직장 젤, 직장 좌약 등의 직장 투여용으로 제형화된다. 이러한 제형의 성분은 본원에 기재되어 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 약학적 조성물 및 조성물은 본원에 기재된 제형이거나 이를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시양태에서, 직장 제형은 직장 관장제, 발포체, 젤 또는 좌약을 포함한다.

[0731] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형 중의 액체 담체 비허를 또는 공용매는, 비제한적 예로서, 정제수, 프로필렌 글리콜, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-프로펜-3-올(알릴 알콜), 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 2-메틸-2-프로판올, 포름아미드, 메틸 포름아미드, 디메틸 포름아미드, 에틸 포름아미드, 디에틸 포름아미드, 아세트아미드, 메틸 아세트아미드, 디메틸 아세트아미드, 에틸 아세트아미드, 디에틸 아세트아미드, 2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리돈, N-에틸-2-피롤리돈, 테트라메틸 우레아, 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논, 프로필렌 카보네이트, 1,2-부틸렌 카보네이트, 2,3-부틸렌 카보네이트, 디메틸 설폭사이드, 디에틸 설폭사이드, 혼합아미드, 포스포르아미드, 피루브산 알데히드 디메틸아세탈, 디메틸이소소르비드 및 이들의 조합을 포함한다.

[0732] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 안정화제는, 이로써 한정되지 않지만, 폴리옥시에틸렌 포화 지방산의 부분 글리세라이드를 포함한다.

[0733] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용된 계면활성제/유화제는, 비제한적 예로서, 세토스테아릴 알콜과, 폴리옥시에틸렌 지방산으로 에스테르화된 솔비탄과의 혼합물, 폴리옥시에틸렌 지방산 에테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 지방산, 설페이트화 지방산, 포스페이트화 지방산, 설포석시네이트, 양쪽성계면활성제, 비이온성 폴록사며, 비이온성 메록사풀, 석유 유도체, 지방족 아민, 폴리실록산 유도체, 솔비탄 지방산 에스테르, 라우레트-4, PEG-2 라우 레이트, 나이트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나이트륨 설포석시네이트, 코코암포프로파이오네이트, 폴록사며 188, 메록사풀 258, 트리에탄올아민, 디메티콘, 폴리솔베이트 60, 솔비탄 모노스테아레이트, 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 이들의 조합을 포함한다.

[0734] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용된 비이온성 계면활성제는, 비제한적 예로서, 인지질, 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴록사며(예: 폴록사며 188), 폴리솔베이트, 나이트륨 디옥틸설포석시네이트, Brij™-30(라우레트-4), Brij™-58(세테스-20) 및 Brij™-78(스테아레이트-20), Brij™-721(스테아레이트-21), Crillet-1(폴리솔베이트 20), Crillet-2(폴리솔베이트 40), Crillet-3 (폴리솔베이트 60), Crillet 45 (폴리솔베이트 80), Myrij-52(PEG-40 스테아레이트), Myrij-53(PEG-50 스테아레이트), 플루로닉™ F77(폴록사며 217), 플루로닉™ F87(폴록사며 237), 플루로닉™ F98(폴록사며 288), 플루로닉™ L62(폴록사며 182), 플루로닉™ L64(폴록사며 184), 플루로닉™ F68(폴록사며 188), 플루로닉™ L81(폴록사며 231), 플루로닉™ L92(폴록사며 282), 플루로닉™ L101(폴록사며 331), 플루로닉™ P103(폴록사며 333), Pluracare™ F 108 NF(폴록사며 338) 및 Pluracare™ F 127 NF(폴록사며 407) 및 이들의 조합을 포함한다. 플루로닉™ 폴리머는 BASF, 미국 및 독일에서 상업적으로 구매할 수 있다.

[0735] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용된 음이온성 계면활성제는, 비제한적 예로서, 나이트륨 라우릴설페이트, 나이트륨 도데실설페이트(SDS), 암모늄 라우릴설페이트, 알킬설페이트 염, 알킬 벤젠설포네이트 및 이들의 조합을 포함한다.

[0736] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 양이온성 계면활성제는, 비제한적 예로서, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 혼합아미드, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 기타 알킬트리메틸암모늄 염, 세틸피리디늄 클로라이드, 폴리에톡실화 우지 및 이들의 조합을 포함한다.

[0737] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용된 증점제는, 비제한적 예로서, 천연 다당류, 반합성 고분자, 합성 고분자 및 이들의 조합을 포함한다. 천연 다당류는, 비제한적 예로서, 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아, 아라비아 고무, 트라가칸트 겉, 펙틴, 텍스트란, 젤란 및 크산탄 겉을 포함한다. 반합성 증점제는, 비제한적 예로서, 세틸로오즈 에스테르, 변성 전분, 변성 세틸로오즈, 카복시메틸 세틸로오즈, 메틸 세틸로오즈, 에틸 세틸로오즈, 하이드록시에틸 세틸로오즈, 하이드록시프로필 세틸로오즈 및 하이드록시프로필 세틸로오즈를 포함한다.

필 메틸셀룰로오즈를 포함한다. 합성 중합체는, 비제한적 예로서, 폴리옥시알킬렌, 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴 아미드, 폴리아크릴레이트, 카복시폴리메틸렌(카보머), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴록사머를 포함한다. 기타 중점체는, 비제한적 예로서, 폴리옥시에틸렌글리콜 이소스테아레이트, 세틸 알콜, 폴리글리콜 300 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜, 콜라겐, 젤라틴 및 지방산(예: 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 팔미톨산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산 등)을 포함한다.

- [0738] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 킬레이트제는, 비제한적 예로서, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 또는 그의 염, 포스페이트 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0739] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 직장 제형에 사용되는 킬레이트제 또는 제제의 농도는 적합한 농도, 예를 들면, 약 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%(w/v)이다.
- [0740] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용된 보존제는, 비제한적 예로서, 파라벤, 아스코르빌 팔미테이트, 벤조산, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로로부탄올, 에틸렌디아민, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 부틸 파라벤, 프로필파라벤, 모노티오글리세롤, 페놀, 페닐에틸 알콜, 프로필파라벤, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로페온이트, 나트륨 포름알데히드 셀록실레이트, 나트륨 메타비설파이트, 소르브산, 이산화황, 말레산, 프로필 갈레이트, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 클로르헥시딘 아세테이트, 클로르헥시딘 글루코네이트, 소르빈산, 칼륨 솔비톨, 클로로부탄올, 페녹시에탄올, 세틸파리디늄 클로라이드, 페닐머큐린 니트레이트, 티메로솔 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0741] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 산화방지제는, 비제한적 예로서, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 아황산나트륨, 중아황산나트륨, 나트륨 포름알데히드 셀록실레이트, 칼륨 메타바이설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 산소, 퀴논, t-부틸 하이드로퀴논, 에리토르빈산, 올리브(Olea europaea) 오일, 웬타나트륨 페네테이트, 웬테틴산, 토코페롤, 토코페롤 아세테이트 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0742] 약학적으로 허용가능한 보존제는 4차 암모늄 염(예: 벤즈알코늄 클로라이드), 알콜(예: 벤질 알콜), 유기산 또는 염 및 그의 유도체(예: 벤조산, 나트륨 벤조에이트, 소르빈산, 칼륨 소르베이트, 나트륨 프로페오네이트), 파라벤(예: 메틸 파라하이드록시벤조에이트, 프로필 파라하이드록시벤조에이트, 에틸 파라하이드록시벤조에이트 또는 부틸 파라하이드록시벤조에이트), 아쿠아 보존제; 클로르헥시딘 디아세테이트, -디글루코네이트를 포함한다. 본 발명의 조성물의 사용 목적을 감안할 때, 보존제는 바람직하게는 소아 용도에 적합하다. 바람직한 보존제는 파라벤(예: 메틸 파라하이드록시벤조에이트, 프로필 파라하이드록시벤조에이트, 에틸 파라하이드록시벤조에이트 또는 부틸 파라하이드록시벤조에이트, 특히 메틸 파라하이드록시벤조에이트 또는 프로필 파라하이드록시벤조에이트)이다. 보존제는 재구성시 예비농축 조성물 또는 액체 조성물에서 충분한 항균 활성을 제공하기 위해 농축하여 조성물에 존재한다. 바람직하게는, 재구성된 생성 액체 조성물 중의 보존제의 농도는 사용되는 실제 보존제에 따라 약 3%(W/W) 이하, 더 바람직하게는 약 2%(W/W) 이하, 더 바람직하게는 약 2.5%(W/W) 이하 범위이다.
- [0743] 본 발명의 조성물은 또한 하나 이상의 산화방지제, 예를 들면, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 비설파이트, 나트륨 티오설페이트, 아스코르브산, BHA(부틸하이드록시아니솔), BHT(부틸하이드록시톨루엔), 비타민 E, 프로필갈레이트, 아스코르빌 팔미테이트, 또는 착물 형성제, 예를 들면, EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산), 시트르산, 타르타르산, 나트륨-헥사메타포스페이트 등을 함유할 수 있다. 본 발명의 조성물의 사용 목적을 감안할 때, 산화방지제 또는 착물 형성제는 바람직하게는 소아 용도에 적합하다. 바람직한 산화방지제는 BHA, BHT, 비타민 E 또는 프로필갈레이트이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 직장 제형에 사용되는 산화방지제 또는 산화방지제들의 농도는 목적하는 결과를 달성하기에 충분한 양, 예를 들면, 약 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.4% 또는 0.5%(w/v)이다.
- [0744] 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 윤활제는, 비제한적 예로서, 천연 또는 합성 지방 또는 오일(예를 들면, 트리스-지방산 글리세레이트 등)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제로는, 비제한적 예로서, 글리세린(또한 글리세린, 글리세롤, 1,2,3-프로판트리올 및 트리하이드록시프로판으로 지칭됨), 폴리에틸렌 글리콜(PEG는), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리이소부텐, 폴리에틸렌 옥사이드, 베헨산, 베헤닐 알콜, 솔비톨, 만니톨, 락토스, 폴리디메틸실록산 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0745] 특정 실시양태에서, 점막부착 및/또는 생체부착 중합체는 직장 또는 결장 점막에 걸쳐 장내분비 펩티드 분비 증

강제의 흡수를 억제하기 위해 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용된다. 생체부착 또는 점막부착 중합체는, 비제한적 예로서, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 폴리에틸렌 옥사이드 단독중합체, 폴리비닐 에테르-말레산 공중합체, 메틸 셀룰로오즈, 에틸 셀룰로오즈, 프로필 셀룰로오즈, 하이드록시에틸 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오즈, 카복시메틸셀룰로오즈, 폴리카보필, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 렉틴, 크산탄 겸, 알기네이트, 나트륨 알기네이트, 폴리아크릴산, 키토산, 히알루론산 및 그의 에스테르 유도체, 비닐 아세테이트 단독중합체, 칼슘 폴리카보필, 젤라틴, 천연 겸, 카라야, 트라가칸트, 알긴, 키토산, 전분, 펙틴 및 이들의 조합을 포함한다.

[0746] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 완충제/pH 조절제는, 비제한적 예로서, 인산, 일염기성 인산나트륨 또는 인산칼륨, 트리에탄올아민(TRIS), BICINE, HEPES, Trizma, 글리신, 히스티딘, 아르기닌, 리신, 아스파라긴, 아스파르트산, 글루타민, 글루탐산, 탄산염, 중탄산염, 칼륨 메타포스페이트, 인산칼륨, 일염기성 나트륨 아세테이트, 아세트산, 아세테이트, 시트르산, 나트륨 시트레이트 무수물, 나트륨 시트레이트 2수화물 및 그의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 산 또는 염기는, pH를 조정하기 위하여 첨가된다. 적합한 산 또는 염기는, 비제한적 예로서, HCl, NaOH 및 KOH를 포함한다.

[0747] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 직장 제형에 사용된 완충제 또는 제제의 농도는 생리적으로 바람직한 pH를 달성하거나 유지하기에 충분한, 예를 들면, 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.8%, 0.9% 또는 1.0%(W/W)이다.

[0748] 본원에 기재된 조성물 및/또는 제형에 사용되는 긴장성 개질제는, 비제한적 예로서, 염화나트륨, 염화칼륨, 인산나트륨, 만니톨, 솔비톨 또는 글루코즈를 포함한다.

소아 투약 제형 및 조성물

[0750] 본원에서는, 특정 양태에서, 본원에 기재된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함하는 소아 투약 제형 또는 조성물이 제공된다. 특정 경우에, 약학적 조성물은 ASBT 억제제(예를 들면, 본원에 기재된 임의의 ASBTI)를 포함한다.

[0751] 특정 실시양태에서, 적합한 투약제형은, 비제한적 예로서, 수성 또는 비수성 경구 분산액, 액체, 젤, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 혼탁액, 용액, 조절된 방출 제형, 신속 용융 제형, 밤포성 제형, 동결건조 제형, 저작성 정제, 구미 캔디(gummy candy), 경구 붕해 정제, 혼탁액 또는 용액으로 재구성하기 위한 분말, 살포 경구 분말 또는 과립, 당의정, 지연 방출 제형, 서방성 제형, 박동성 방출 제형, 복합 제형, 및 혼합된 즉시 방출 및 조절 방출 제형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 소아 투약제형이 용액, 시럽, 혼탁액, 엘릭시르, 혼탁액 또는 용액으로 재구성하기 위한 분말, 분산성/벤포성 정제, 저작성 정제, 구미 캔디, 롤리팝, 냉동 팝, 트로키, 경구 박 스트립, 경구 붕괴 정제, 사세제 및 살포 경구 분말 또는 과립으로부터 선택되는 약학적 조성물이 제공된다.

[0752] 다른 측면에서, 본원에서는, 적어도 하나의 부형제는 향미제 또는 감미제인 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는 코팅이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 분무-건조, 습식 과립화 및 마이크로 캡슐화에 의해 미각 중성 폴리머를 사용한 약물 입자의 코팅; 용융 왁스 및 기타 약학적 보조제의 혼합물의 용융 왁스를 사용한 코팅; 수성 폴리머 분산액의 착물화, 응집 또는 응고에 의한 약물 입자의 포착; 수지 및 무기 지지체 상에 약물 입자의 흡착; 및 고체 분산으로부터 선택된 미각-차폐 기술이 제공되고, 여기서 약물 및 하나 이상의 미각 중성 화합물은 용융 및 냉각되거나, 용매 증발에 의해 공-침전된다. 일부 실시양태에서, 본원에서는, 폴리머 또는 매트릭스를 조절하는 속도로 약물 입자 또는 과립을 포함하는 지연 또는 서방출 제형이 제공된다.

[0753] 적합한 감미제는 슈크로즈, 글루코즈, 프리토즈 또는 강력 감미제, 즉 슈크로즈와 비교하는 경우에 높은 감미력을 갖는 제제(예를 들면, 슈크로즈보다 적어도 10배 더 단맛)를 포함한다. 적합한 강력 감미제는 아스파탐, 사카린, 나트륨 또는 칼륨 또는 칼슘 사카린, 아세설팜 칼륨, 슈크랄로스, 알리탐, 자일리톨, 사이클라 메이트, 네오메이트, 네오헤스페리딘 디하이드로칼콘 또는 이들의 혼합물, 타우마틴, 팔라티닛, 스테비오사이드, 레바우디오사이드, 마그나스위트(R)를 포함한다. 감미제의 전체 농도는 재구성시에 액체 조성물을 기준으로 하여 실질적으로 0 내지 약 300mg/ml 범위일 수 있다.

[0754] 수성 매질을 사용한 재구성시에 액체 조성물의 기호성을 증가시키기 위해, 하나 이상의 미각-차폐제는 ASBT 억제제의 미각을 차폐하기 위해 조성물에 첨가될 수 있다. 미각-차폐제는 감미제, 향미제 또는 이들의 조합일 수

있다. 미각-차폐제는 통상 전체 약학적 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1중량% 또는 5중량% 이하로 제공한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 감미제(들) 및 향미제(들) 둘 다를 포함한다.

[0755] 향미제는 조성물의 미각 또는 향을 향상시킬 수 있는 물질이다. 적합한 천연 또는 합성 향미제는 표준 참조 도서[참조: Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients, 3rd edition (1995)]로부터 선택될 수 있다. 본원에 기재된 제형에 유용한 향미제 및/또는 감미제의 비제한적 예는, 예를 들면, 아카시아 시럽, 아세설팜 K, 알리탐, 아니스, 사과, 아스파르탐, 바나나, 바이에른 크림, 베리, 블랙 커런트, 버터스코치, 칼슘 시트레이트, 캄포르, 카라멜, 체리, 체리 크림, 초콜릿, 신나몬, 풍선껌, 감귤류, 감귤류 편치, 감귤 크림, 솜사탕, 코코아, 콜라, 차가운 체리, 시원한 감귤, 사이클라메이트, 실라메이트, 텍스트로즈, 유칼립투스, 유체놀, 프로토즈, 과일 편치, 생강, 글리시르헤티네이트, 글리시르히자(감초) 시럽, 포도, 자몽, 꿀, 이소말트, 레몬, 라임, 레몬 크림, 모노암모늄 글리히지네이트(MagnaSweet®), 말톨, 만니톨, 단풍나무, 마시마로, 멘톨, 민트 크림, 혼합 베리, 네오헤스페리딘 DC, 네오탐, 오렌지, 배, 복숭아, 박하, 페퍼민트, 페퍼민트 크림, 프로스위트(Prosweet®) 파우더, 라즈베리, 루트 비어, 럼, 사카린, 사프를, 솔비톨, 스피어민트, 스피어민트 크림, 딸기, 딸기 크림, 스테비아, 슈크랄로즈, 슈크로즈, 나트륨 사카린, 사카린, 아스파탐, 아세설팜 칼륨, 만니톨, 탈린, 실리톨, 슈크랄로즈, 솔비톨, 스위스 크림, 타가토즈, 탕게린, 타우마틴, 투티 프루티, 바닐라, 호두, 수박, 와일드 체리, 원터그린, 자일리톨 또는 이들 향미 성분의 임의의 조합, 예를 들면, 아니스-멘톨, 체리-아니스, 신나몬-오렌지, 체리-신나몬, 초콜릿-민트, 꿀-레몬, 레몬-라임, 레몬-민트, 멘톨-유칼립투스, 오렌지-크림, 바닐라-민트 및 이들의 혼합물을 포함한다. 향미제는 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 수성 분산액 용적의 약 0.001% 내지 약 5.0% 범위의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함한다. 한 가지 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 수성 분산액 용적의 약 0.001% 내지 약 1.0% 범위의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 수성 분산액 용적의 약 0.005% 내지 약 0.5% 범위의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 수성 분산액 용적의 약 0.01% 내지 약 1.0% 범위의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 수성 액체 분산액은 수성 분산액 용적의 약 0.01% 내지 약 0.5% 범위의 농도로 감미제 또는 향미제를 포함한다.

[0756] 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은, 예를 들면, 약학적 용도에 적합한 제제로 활성 화합물의 처리를 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제형화된다. 특정 실시양태에서, 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 의존한다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 요약은, 예를 들면, 문헌[참조: 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, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 발견된다.

[0757] 약학적 조성물은, 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 화합물, 예를 들면, 화학식 I 내지 VI의 화합물과 기타 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 혼탁제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 특정 예에서, 약학적 조성물은 개체 또는 세포에 화합물의 투여를 용이하게 한다. 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법을 실행하는 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 치료적 유효량은 치료되는 질환, 장애 또는 증상을 갖는 개체에게 약학적 조성물로 투여된다. 특정 실시양태에서, 개체는 인간이다. 본원에서 논의된 바와 같이, 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 조합하여 사용된다.

[0758] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약학적 제형은, 비제한적 예로서, 경구, 비경구(예: 정맥내, 피하, 근육), 비강, 구강, 국소, 직장 또는 경피 투여 경로 등과 같은 복수 투여 경로 중의 하나 이상을 포함하는 임의의 방식으로 개체에게 투여된다.

[0759] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 유리산 또는 유리 염기 형태 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 활성 성분으로서 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 N-옥사이드 또는 결정질 또는 무정형 형태(예: 다형태)로서 사용된다. 일부 예에서, 본원에 기재된 화합물은 본원 호변이성체로서 존재한다. 모든 호변이성체는 본원에 제시된 화합물의 범위 내에 포함된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 비용매화 또는 용매화 형태로 존재하고, 여기서 용매화 형태는 임의의 약학적으로 허용가능한 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화 형태는 또한 본원에 기재된 것으로 간주된다.

- [0760] "담체"는, 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 화학식 I 내지 VI 중의 어느 하나의 화합물 및 목적하는 투약제형의 방출 프로파일 특성 등과 같이 본원에 기재된 화합물과의 상용성에 기초하여 선택된다. 예시적 담체 물질은, 예를 들면, 결합제, 혼탁제, 봉해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등을 포함한다[참조: 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, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)].
- [0761] 또한, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 투약제형으로 제형화된다. 이와 같이, 일부 실시양태에서, 본원에서는, 개체에게 투여하기에 적합한, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 투약제형이 제공된다. 특정 실시양태에서, 적합한 투약제형은, 비제한적 예로서, 수성 경구 분산액, 액체, 젤, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 혼탁액, 고체 경구 투약제형, 에어로졸, 조절된 방출 제형, 신속 용융 제형, 발포성 제제, 동결건조 제형, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 서방성 제형, 박동성 방출 제형, 다입자 제형, 혼합된 즉시 방출 및 조절 방출 제형을 포함한다.
- [0762] 특정 측면에서, 본원에 기재된 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물 또는 제형은 ASBTI의 국소 전달을 위해 경구 투여되거나, 본원에 기재된 화합물은 결장 및/또는 직장으로 투여된다. 이러한 조성물의 단위 투약제형은 결장으로의 장용 전달을 위해 제형화된 환제, 정제 또는 캡슐을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이러한 환제, 정제 또는 캡슐은, 미소구체에 포획 또는 매립된, 본원에 기재된 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 미소구체는, 비제한적 예로서, 키토산 마이크로코어 HPMC 캡슐 및 셀룰로오즈 아세테이트 부티레이트(CAB) 미소구체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 경구 투약제형은 약학적 제형 분야의 기술자에게 공지된 통상의 방법을 사용하여 제조된다. 예를 들면, 특정 실시양태에서, 정제는 표준 정제 처리 공정 및 장비를 사용하여 제조된다. 정제를 형성하는 예시적 방법은, 단독으로 또는 하나 이상의 담체, 첨가제 등과 함께 조합하여, 활성제(들)를 함유하는 분말, 결정질 또는 입상 조성물의 직접 압축에 의한 것이다. 다른 실시양태에서, 정제는 습식 과립화 또는 건식 과립화 공정을 사용하여 제조된다. 일부 실시양태에서, 정제는, 촉촉한 또는 기타 다루기 쉬운 물질로 개시하여, 성형되기 보다는 압축된다.
- [0763] 특정 실시양태에서, 경구 투여용으로 제조된 정제는, 비제한적 예로서, 결합제, 희석제, 윤활제, 봉해제, 충진제, 안정화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, 향미제 등을 포함하는 다양한 부형제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 결합제는, 정제가 압축후 순수한 상태로 잔류하도록, 정제에 점착성을 부여하기 위해 사용된다. 적합한 결합제 물질은, 비제한적 예로서, 전분(옥수수 전분 및 예비 젤라틴화 전분 포함), 젤라틴, 당류(슈크로즈, 글루코즈, 엑스트로즈 및 락토즈 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 왁스, 및 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오즈 중합체(하이드록시프로필 셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 에틸 셀룰로오즈, 하이드록시에틸 셀룰로오즈 등을 포함), 비검(Veegum) 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 희석제는, 실제 크기 정제가 제공되도록, 정제의 부피를 증가시키기 위해 사용된다. 적합한 희석제는, 비제한적 예로서, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토오즈, 셀룰로오즈, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 건조 전분, 분말형 당 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 실시양태에서, 윤활제는 정제 제조를 용이하게 하기 위해 사용된다; 적절한 윤활제의 예는, 비제한적 예로서, 예를 들면, 땅콩오일, 면실유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 테오브로마의 오일, 글리세린, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산 및 이들의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 봉해제는 정제의 봉해를 촉진하기 위해 사용되고, 비제한적 예로서, 전분, 점토, 셀룰로오즈, 알gin, 검, 가교결합된 중합체 및 이들의 조합을 포함한다. 충전제는, 비제한적 예로서, 이산화규소, 이산화티탄, 알루미나, 틸크, 카올린, 분말 셀룰로오즈 및 미결정 셀룰로오즈 뿐만 아니라, 만니톨, 우레아, 슈크로즈, 락토스, 엑스트로즈, 염화나트륨 및 솔비톨 등의 가용성 물질을 포함한다. 특정 실시양태에서, 안정화제는, 예를 들면, 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 억제하거나 지연하기 위해 이용된다. 특정 실시양태에서, 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 계면활성제이다.
- [0764] 일부 실시양태에서, ASBTI, 또는 본원에 기재된 기타 화합물은 원위 위장관(예를 들면, 원위 회장, 결장 및/또는 직장)에 전달하기에 적합한 담체와 함께 경구 투여된다.
- [0765] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 회장 및/또는 결장의 원위 부분에서 활성제의 조절된 방출을 가능하게 하는 매트릭스(예를 들면, 하이퍼멜로스를 포함하는 매트릭스)와 함께 ASBTI 또는 본원에 기재된 기타 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 pH 민감성이고(예를 들면, 코스모 파마슈티칼스사의 MMX™ 매

트릭스) 회장의 원위 부분에서 활성제의 조절된 방출을 가능하게 하는 중합체를 포함한다. 조절된 방출에 적합한 이러한 pH 민감성 중합체의 예는, 산성 그룹(예: -COOH, -SO₃H)을 포함하고 소장의 염기성 pH(예: 약 7 내지 8의 pH)에서 팽윤하는 폴리아크릴 중합체(예를 들면, 메타크릴산 및/또는 메타크릴산 에스테르의 음이온성 중합체, 예를 들면, 카보풀® 중합체)를 포함하고, 이로써 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 원위 회장에서 조절된 방출에 적합한 조성물은 미립자 활성제(예를 들면, 미분화 활성제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-효소 적 분해 폴리(dl-락티드-코-글리콜아이드)(PLGA) 코어는 원위 회장으로 화제 장내분비 펩티드 분비 증강제(예: 담즙산)의 전달에 적합하다. 일부 실시양태에서, 장내분비 펩티드 분비 증강제(예: 담즙산)를 포함하는 투약제형은 원위 회장 및/또는 결장에 대한 부위 특이적 전달을 위해 장용 중합체(예: Eudragit® S-100, 세룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 메타크릴산의 음이온성 중합체, 메타크릴산 에스테르 등)로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 세균 활성화된 시스템은 회장의 원위 부분에 대한 표적화 전달에 적합하다. 미생물 활성화 시스템의 예는 페틴, 갈락토만난 및/또는 활성제의 아조 하이드로겔 및/또는 글리코사이드 접합체(예: D-갈락토사이드, β-D-크실로파라노사이드 등의 접합체)를 포함하는 투약제형을 포함한다. 위장 미생물 효소의 예로는, 예를 들면, D-갈락토시다제, β-D-글루코시다제, β-L-아라비노푸라노시다제, β-D-크실로파라노시다제 등을 포함한다.

[0766] 본원에 기재된 약학적 조성물은 본원에 기재된 추가의 치료학적 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예를 들면, 상용성 담체, 결합제, 충전제, 혼탁제, 향미제, 감미제, 봉해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정제, 침투 촉진제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 보존제 또는 이들의 하나 이상의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 문헌[참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000)] 등의 표준 코팅 절차를 사용하여, 필름 코팅이 화학식 I의 화합물의 제형 주위에 제공된다. 한 가지 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 일바의 형태로 존재하거나, 본원에 기재된 화합물의 일부 입자 또는 모든 입자는 마이크로캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 입자는 마이크로캡슐화되지 않고, 코팅되지 않는다.

[0767] 추가의 실시양태에서, ASBTI 또는 본원에 기재된 기타 화합물을 포함하는 정제 또는 캡슐은 위장관 내의 표적 부위에 전달하기 위해 필름-코팅된다. 장용 필름 코팅의 예로는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈, 폴리비닐 피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로오즈, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 4500, 8000, 메틸 셀룰로오즈, 의사 에틸셀룰로오즈, 아밀로페틴 등을 포함하고, 이로써 한정되지 않는다.

[0768] 소아 투여를 위한 고체 투약제형

[0769] 본 발명의 소아 투여용 고체 투약제형은 표준 제조 기술에 의해 제조될 수 있다. 소아 투여용 경구 고체 투약제형의 비제한적 예는 아래에 기재되어 있다.

[0770] 발포성 조성물

[0771] 본 발명의 발포성 조성물은 약학 분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0772] 발포성 제형은 염기 성분 및 산 성분의 발포성 커플을 함유하고, 상기 성분들은 기체를 생성하기 위해 물의 존재하에 도달한다. 일부 실시양태에서, 염기 성분은, 예를 들면, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 중탄산염을 포함할 수 있다. 산 성분은, 예를 들면, 시트르산 등의 지방족 카복실산 또는 그의 염을 포함할 수 있다. 각각의 염기 및 산 성분은 독립적으로, 예를 들면, 발포성 조성물의 25% 내지 55%(w/w)를 구성할 수 있다. 염기 성분에 대한 산 성분의 비율은 1:2 내지 2:1의 범위일 수 있다.

[0773] 본 발명의 발포성 조성물은 필요에 따라 추가의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 사용하여 제형화될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 미각 차폐제가 사용될 수 있다. 소아 환자는 종종 다채로운 약학적 조합을 선호하기 때문에, 염료가 또한 사용될 수 있다. 조성물은, 예를 들면, 정제, 과립제 또는 분말, 사세에 제공된 과립 또는 분말의 형태를 취할 수 있다.

[0774] 저작성 정제

[0775] 본 발명의 저작성 정제는 약학 분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0776] 저작성 정제는 저작 또는 흡인 작용하에 입 안에서 분해시키는 것을 의도하고, 그 결과 활성 성분이 혀의 쓴맛

수용체와 접촉하는 보다 큰 기회를 갖는 정제이다.

[0777] 이 문제점을 극복하는 한 가지 방법은 적합한 기판 상에 활성 성분을 흡수하는 것이다. 이 방법은 미국 특허 제4,647,459호에 기재되어 있다.

[0778] 또 다른 방법은 예비 팽윤된 실질적으로 무수 하이드로콜로이드와 함께 응집체로 활성 성분을 형성하는 것을 포함한다. 하이드로콜로이드는 타액을 흡수하고, 응집체의 입자를 윤활하고 활성 성분의 맛을 차폐할 수 있는 미끄러운 감촉을 취득한다. 이 방법은 유럽 특허출원 제0190826호에 기재되어 있다.

[0779] 또 다른 방법은 미정질 셀룰로오즈 등의 수용성 흡습성 부형제를 사용하는 것을 포함한다. 이 방법은 미국 특허 제5,275,823호에 기재되어 있다.

[0780] 상기의 방법 이외에, 본 발명의 저작성 정제는 또한 봉해제 및 맛-차폐제 등의 기타 표준 정제화 부형제를 또한 함유할 수 있다.

[0781] 구강붕해성 정제

[0782] 본 발명의 구강붕해성 정제는 약학 분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0783] 본 발명의 구강붕해성 정제에서, 부형제 혼합물은, 구강 내에서의 그의 붕괴가 매우 짧은 시간, 특히 육십초보다 특히 짧은 시간에서 발생하도록 봉해 속도를 제공하는 것이다. 일부 실시양태에서, 부형제 혼합물은, 활성 물질이 미세파립의 코팅된 또는 비코팅된 미결정 형태로 존재하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 구강붕해성 정제는 카복시메틸셀룰로오즈 유형 또는 불용성 망상 PVP 유형의 하나 또는 몇몇 봉해제, 카복시메틸셀룰로오즈, 전분, 변성 전분, 또는 미정질 셀룰로오즈 또는 임의로 직접 압축 당을 포함할 수 있는 하나 또는 몇몇 팽윤제를 포함한다.

[0784] 재구성을 위한 분말

[0785] 본 발명의 재구성 약학적 조성물을 위한 분말은 약학 분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0786] 일부 실시양태에서, 본 발명의 재구성 조성물을 위한 분말은 적어도 하나의 내부 탈수제의 유효량을 포함한다. 내부 탈수제는 분말의 안정성을 향상시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 내부 탈수제는 마그네슘 시트레이트 또는 탄산이나트륨이다. 일부 실시양태에서, 분말 조성물은 슈크로즈, 텍스트로즈, 만니톨, 크실리톨 또는 락토즈 등의 약학적으로 허용가능한 희석제를 포함한다.

[0787] 본 발명의 분말 조성물은 동시 용해 또는 액체 형태의 단기 저장(예를 들면, 7일)을 위해 사세 또는 병에 배치 할 수 있다.

[0788] 구미 캔디

[0789] 본 발명의 구미 캔디는 약학 분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0790] 종래의 구미 캔디는 젤라틴 기재로부터 제조된다. 젤라틴은 캔디에 그의 탄력성, 목적하는 저작 정합성 및 장기간 저장 수명을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 구미 캔디 약학적 조성물은 결합제, 감미제 및 활성 성분을 포함한다.

[0791] 일부 실시양태에서, 결합제는 펙틴 젤, 젤라틴, 식품 전분 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0792] 일부 실시양태에서, 구미 캔디는 감미제, 결합제, 천연 및/또는 인공 풍미제 및 색소 및 보존제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 구미 캔디는 글루코오즈 시럽, 천연 수수 쥬스, 젤라틴, 시트르산, 락트산, 천연 색소, 천연 향료, 분별된 코코넛 오일 및 카나우바 왁스를 포함한다.

[0793] 액체 투약제형

[0794] 본 발명의 약학적 액체 투약제형은 약학 기술 분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있다.

- [0795] 용액은, 활성 성분이 액체에 용해되어 있는 액체 약학적 제형을 지칭한다. 본 발명의 약학적 용액은 시럽 및 엘리시르를 포함한다. 혼탁액은 활성 성분이 액체에 침전물로 존재하는 액체 약학적 제형을 지칭한다.
- [0796] 액체 투약제형에서, 특정 pH를 갖고/갖거나 특정 pH 범위 내에서 유지되는 것이 바람직하다. pH를 조절하기 위해, 적합한 완충 시스템이 사용될 수 있다. 또한, 완충 시스템은 목적하는 pH 범위를 유지하기에 충분한 능력을 가져야 한다. 본 발명에 유용한 완충 시스템의 예로는, 이로써 한정되지 않지만, 시트레이트 완충제, 포스페이트 완충제, 또는 상기 기술분야에 공지된 임의의 기타 적합한 완충제가 포함된다. 바람직하게는, 완충 시스템은 나트륨 시트레이트, 칼륨 시트레이트, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 인산이수소나트륨 및 인산이수소칼륨 등을 포함한다. 최종 혼탁액 중의 완충 시스템의 농도는 완충 시스템의 강도 및 액체 투약제형에 요구된 pH/pH 변화 등의 인자에 따라 변화한다. 한 가지 실시양태에서, 농도는 최종 액체 투약제형에서 0.005 내지 0.5 w/v% 범위이다.
- [0797] 본 발명의 액체 투약제형을 포함하는 약학적 조성물은 활성 물질의 침강을 방지하기 위해 혼탁화제/안정화제를 또한 포함할 수 있다. 시간의 경과에 따라, 침강은, 재분산 및 정확한 분산의 곤란을 유도하는, 생성물 팩의 내벽에 활성제의 케이킹을 유도할 수 있다. 적합한 안정화제는, 이로써 한정되지 않지만, 다당류 안정화제, 예를 들면, 크산탄, 구아 및 트라가칸트 겸 뿐만 아니라, 세룰로오즈 유도체 HPMC(하이드록시프로필 메틸세룰로오즈), 메틸 세룰로스 및 아비셀 RC-591(미정질 세룰로오즈/나트륨 카복시메틸 세룰로오즈)를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 폴리비닐파클리돈(PVP)도 안정화제로서 사용될 수 있다.
- [0798] 상기 성분 이외에, ASBTI 경구 혼탁액 형태는, 약학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 기타 부형제, 예를 들면, 대체 용매, 미각-차폐제, 산화방지제, 충전제, 산성화제, 효소 억제제, 및 문헌[참조: Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., 4th Edition, Pharmaceutical Press (2003), 본원에서 참조로서 도입됨]에 기재된 바와 같은 기타 성분들을 임의로 또한 함유할 수 있다.
- [0799] 대체 용매의 첨가는 액체 투약제형에서 활성 성분의 용해도, 및 결과적으로 대상체 체내에서의 흡수 및 생체 이용성을 증가시킬 수 있다. 바람직하게는, 대체 용매는 메탄올, 에탄올 또는 프로필렌 글리콜 등을 포함한다.
- [0800] 또 다른 측면에서, 본 발명은 액상 투약제형의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 액체 매질에서, 글리세롤 또는 시럽 또는 그의 혼합물, 보존제, 완충 시스템 및 혼탁화제/안정화제 등을 포함하는 성분과의 혼합물로 되게 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 액체 투약제형은 액체 매질에서 이를 다양한 성분을 균일하고 친밀하게 혼합하여 제조된다. 예를 들면, 글리세롤 또는 시럽 또는 그의 혼합물, 보존제, 완충 시스템 및 혼탁화제/안정화제 등의 성분을 물에 용해시켜 수용액을 형성하고, 이어서 활성 성분을 수용액에 분산시켜 혼탁액을 형성할 수 있다.
- [0801] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 액체 투약제형은 5 ml 내지 50ml 용적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 액체 투약제형은 5 ml 내지 40 ml 용적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 액체 투약제형은 5 ml 내지 30 ml 용적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 액체 투약제형은 5 ml 내지 20 ml 용적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 액체 투약제형은 10 ml 내지 30 ml 용적일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 0.001% 내지 90% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 0.01% 내지 80% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 0.1% 내지 70% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 1% 내지 60% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 1% 내지 50% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 1% 내지 40% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 1% 내지 30% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 1% 내지 20% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 1% 내지 10% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 70% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 50% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 40% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 30% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 20% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 10% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 50% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 40% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 5% 내지 30% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 10% 내지 50% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 10% 내지 40% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 10% 내지 30% 범위의 양일 수 있다. 일부 실시양태에서, ASBTI는 전체 용적의 약 10% 내지 20% 범위의 양일 수 있다. 한 가지 실시양태에서, 생성된 액체 투약제형은 10 ml 내지 30 ml, 바람직하게는 20 ml의 액체 용적일 수 있고, 활성 성분은 약 0.001

mg/ml 내지 약 16mg/ml, 또는 약 0.025 mg/mg 내지 약 8 mg/ml, 또는 약 0.1 mg/ml 내지 약 4 mg/ml 범위, 또는 약 0.25 mg/ml, 또는 약 0.5 mg/ml, 또는 약 1 mg/ml, 또는 약 2 mg/ml, 또는 약 4 mg/ml, 또는 약 5 mg/ml, 또는 약 8 mg/ml, 또는 약 10 mg/ml, 또는 약 12 mg/ml, 또는 약 14 mg/ml 또는 약 16 mg/ml의 양일 수 있다.

[0802] 담즙산 봉쇄제

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 방법에 사용하기 위한 경구 제형은, 예를 들면, 불안정한 담즙산 봉쇄제와 결합된 ASBTI가다. 불안정성 담즙산 봉쇄제는 담즙산에 대해 불안정성 친화성을 갖는 담즙산 봉쇄제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 담즙산 봉쇄제는, 담즙산 및/또는 그의 염을 봉쇄(예를 들면, 흡수 또는 이들로 충전되는)하는 제제이다.

특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는, 담즙산 및/또는 그의 염을 봉쇄(예를 들면, 흡수 또는 이들로 충전되는)하고 흡수 또는 충전된 담즙산 및/또는 그의 염의 적어도 일부를 원위 위장관(예: 결장, 상행 결장, S자 결장, 원위 결장, 직장, 또는 이들의 임의의 조합)에서 방출하는 제제이다. 특정 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 효소 의존성 담즙산 봉쇄제이다. 특정 실시양태에서, 효소는 박테리아 효소이다. 일부 실시양태에서, 효소는 소장에서 발견되는 농도와 비교하여 인간 결장 또는 직장에서 보다 높은 농도로 발견되는 박테리아 효소이다. 미생물 활성화 시스템의 예는, 패틴, 갈락토만난, 및/또는 활성제의 아조 하이드로겔 및/또는 글리코사이드 접합체(예를 들면, D-갈락토사이드, β -D-크실로피로노사이드 등)를 포함하는 투약제형을 포함한다. 위장 미생물 효소의 예는 박테리아 글리코시다제, 예를 들면, D-갈락토시다제, β -D-글루코시다제, β -L-아라비노푸라노시다제, β -D-크실로피라노시다제 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 시간 의존성 담즙산 봉쇄제이다(즉, 상기 담즙산은 담즙산 및/또는 그의 염을 봉쇄하고, 소정 시간 후에 담즙산 및/또는 그의 염의 적어도 일부를 방출한다). 일부 실시양태에서, 시간 의존성 담즙산 봉쇄제는 시간 경과에 따라 수성 환경에서 분해되는 제제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 불안정성 담즙산 봉쇄제는 담즙산 및/또는 그의 염에 대해 낮은 친화성을 갖는 담즙산 봉쇄제이고, 이에 의해 담즙산 봉쇄제는 담즙산 및/또는 그의 염이 고농도로 존재하는 환경에서 담즙산 및/또는 그의 염을 봉쇄하고 이들을 담즙산 및/또는 그의 염이 보다 낮은 상대 농도로 존재하는 환경에서 방출하는 것을 지속하게 한다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 1차 담즙산에 대해 높은 친화성 및 2차 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖고, 따라서 1차 담즙산 또는 그의 염이 2차 담즙산 또는 그의 염으로 전환(예를 들면, 대사)됨에 따라 담즙산 봉쇄제는 1차 담즙산 또는 그의 염을 봉쇄하고 2차 담즙산 또는 그의 염을 후속적으로 방출시킨다. 일부 실시양태에서, 불안정한 담즙산 봉쇄제는 pH 의존성 담즙산 봉쇄제이다. 일부 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 6 이하에서 담즙산에 대해 높은 친화성을 갖고, pH 6 초과에서 담즙산에 대해 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에서, pH 의존성 담즙산 봉쇄제는 pH 6 초과에서 분해한다.

일부 실시양태에서, 본원에 기재된 불안정한 담즙산 봉쇄제는 임의의 화합물, 예를 들면, 임의의 적합한 메카니즘을 통해 담즙산/염 및/또는 그의 염을 봉쇄할 수 있는 거대-구조 화합물을 포함한다. 예를 들면, 특정 실시양태에서, 담즙산 봉쇄제는 이온성 상호작용, 극성 상호작용, 정전기 상호작용, 소수성 상호작용, 친 유성 상호작용, 친수성 상호작용, 입체 상호작용 등을 통해 담즙산/염 및/또는 그의 염을 봉쇄한다. 특정 실시양태에서, 거대구조 화합물은 거대구조 화합물의 포켓에 담즙산/염 및/또는 그의 염을 포획함으로써 및 임의로 상기 것들 등의 기타 상화작용에 의해 담즙산/염 및/또는 봉쇄제를 봉쇄한다. 일부 실시양태에서, 담즙산 봉쇄제(예: 불안정한 담즙산 봉쇄제)는, 비제한적 예로서, 리그닌, 변성 리그닌, 중합체, 폴리아이온성 중합체 및 공중합체, 하나 이상의 임의의 N-알케닐-N-알킬아민 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-(N'-알케닐아미노)알킬-아자니움 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-알케닐-아자니움 잔기; 하나 이상의 알케닐-아민 잔기; 또는 이들의 조합을 포함하는 중합체 및/또는 공중합체, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0806] 약물과 담체와의 공유 결합

일부 실시양태에서, 결장 표적화 전달에 사용된 전략은, 비제한적 예로서, 담체에 대해 본원에 기재된 ASBTI 또는 기타 화합물을 공유 결합시키는 것, 결장의 pH 환경에 도달시에 pH-민감성 전달용 중합체로 투약제형을 코팅하는 것, 레독스 민감성 중합체를 사용하는 것, 시간 방출된 제형을 사용하는 것, 결장 세균에 의해 특이적으로 분해되는 코팅을 사용하는 것, 생체부착 시스템을 사용하는 것 및 삼투압 조절된 약물 전달 시스템을 사용하는

것을 포함한다.

[0808] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 ASBTI 또는 기타 화합물을 함유하는 조성물의 이러한 경구 투여는 담체에 대한 공유 결합을 포함하고, 여기서 경구 투여시에 결합된 부분은 위장 및 소장에서 그대로 유지된다. 결장으로 유입되면, 공유 결합은 pH 변화, 효소, 및/또는 장내 미생물에 의한 분해에 의해 파괴된다. 특정 실시양태에서, ASBTI 및 담체 사그의 공유 결합은, 비제한적 예로서, 아조 결합, 글리코사이드 접합체, 글루쿠로니드 접합체, 사이클로텍스트린 접합체, 텍스트란 접합체 및 아미노-산 접합체(높은 친수성 및 담체 아미노산의 장쇄 길이)를 포함한다.

[0809] 중합체를 사용한 코팅: pH-민감성 중합체

[0810] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 경구 투약제형은 결장 및/또는 직장으로 본원에 기재된 ASBTI 또는 기타 화합물의 전달을 용이하게 하기 위해 장용성 코팅으로 코팅된다. 특정 실시양태에서, 장용성 코팅은 위의 낮은 pH 환경에서 그대로 유지되지만, 장용성 코팅의 화학적 조성에 의존하는 특정 코팅의 최적 pH 용해가 도달될 때에 즉시 용해되는 것이다. 코팅의 두께는 코팅 물질의 용해도 특성에 좌우될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 이러한 제형에 사용된 코팅 두께는 약 $25\mu\text{m}$ 내지 약 $200\mu\text{m}$ 범위이다.

[0811] 특정 실시양태에서, 본원에 설명된 조성물 또는 제형은, 상기 조성물 또는 제형의 본원에 기재된 ASBTI 또는 기타 화합물이 장의 상부에서 흡수하지 않고서 결장 및/또는 직장으로 전달되도록 코팅된다. 특정 실시양태에서, 결장 및/또는 직장으로의 특이적 전달은 결장의 pH 환경에서만 분해되는 중합체를 사용한 투약제형의 코팅에 의해 달성된다. 다른 실시양태에서, 상기 조성물은 장의 pH에서 용해되는 장용성 코팅 및 장에서 서서히 분해되는 외층 매트릭스로 코팅된다. 일부 이러한 실시양태에서, 매트릭스는 장내분비 웨პ티드 분비 증강제(및, 일부 실시양태에서, 상기 제제의 흡수 억제제)를 포함하는 코어 조성물만이 잔류하고 상기 코어가 결장 및/또는 직경으로 전달될 때까지 서서히 분해된다.

[0812] 특정 실시양태에서, pH 의존성 시스템은 위장(소화 동안 4로 증가하는 pH 1 내지 2)으로부터, 소화 부위에서 소장(pH 6 내지 7) 및 원위 회장에서 pH 7 내지 8까지 인간 위장관(GIT)를 따라 점증하는 pH를 이용한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물의 경구 투여용 투약제형은, 지역 방출을 제공하고 위액으로부터 장내분비 웨პ티드 분비 증강제를 보호하기 위해 pH-민감성 중합체(들)로 코팅된다. 특정 실시양태에서, 이러한 중합체는 위장 및 소장의 근위 부분의 보다 낮은 pH 값을 견딜 수 있지만, 말단 회장 및/또는 회맹 접합부의 중성 또는 약알칼리성 pH에서 봉괴한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 본원에서는, pH-민감성 중합체를 포함하는 코팅을 포함하는 경구 투약제형이 제공된다. 일부 실시양태들에서, 결장 및/또는 직장 표적화에 사용된 중합체는, 비제한적 예로서, 메타크릴산 공중합체, 메타 크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 유드라짓 L100, 유드라짓 S100, 유드라짓 L-30D, 유드라짓 FS-30D, 유드라짓 L100-55, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 에틸 셀룰로오즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오즈 프탈레이트 50, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오즈 프탈레이트 55, 셀룰로오즈 아세테이트 트리멜리에이트, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트 및 이들의 조합을 포함한다.

[0813] 특정 실시양태에서, 결장 및/또는 직장으로 전달하기에 적합한 경구 투약제형은 결장에서 미생물(세균)에 의해 분해되는 생분해성 및/또는 세균 분해가능한 중합체 또는 중합체들을 갖는 코팅을 코팅을 포함한다. 이러한 생분해성 시스템에서, 적합한 중합체는, 비제한적 예로서, 아조 중합체, 아조 그룹을 함유하는 선형-유형-분할된 폴리우레탄, 폴리갈락토만단, 펙틴, 글루타르알데히드 가교결합된 텍스트란, 다당류, 아밀로오즈, 구아 검, 펙틴, 키토산, 이눌린, 사이클로텍스트린, 콘드로이틴 설페이트, 텍스트란, 로커스트 빈 검, 콘드로이틴 설페이트, 키토산, 폴리(-카프로락톤), 폴리락트산 및 폴리(락트산-코-글리콜산)을 포함한다.

[0814] 본원에 기재된 하나 이상의 ASBTI 또는 기타 화합물을 함유하는 조성물의 이러한 경구 투여의 특정 실시양태에서, 상기 조성물은, 결장에서 미생물(세균)에 의해 분해되는 레독스 민감성 중합체로 투약제형을 코팅함으로써 결장의 상부 부분에서 흡수되지 않고서 결장으로 전달된다. 이러한 생분해성 시스템에서, 이러한 중합체는, 비제한적 예로서, 주쇄에 아조 및/또는 디설파이드 결합을 함유하는 레독스-민감성 중합체를 포함한다.

[0815] 일부 실시양태에서, 결정 및/또는 직장에 대한 전달을 위해 제형화된 조성물은 시간 방출을 위해 제형화된다. 일부 실시양태에서, 시간 방출 제형은 위장의 산성 환경에 내성이 있고, 이에 의해 투약제형이 결장 및/또는 직경으로 유입될 때까지 장내분비 웨პ티드 분비 증강제의 방출을 지연시킨다.

[0816] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 시간 방출 제형은 하이드로겔 플러그와 함께 캡슐(장내분비 웨პ티드 분비 증

강제 및 임의의 흡수 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 캡슐 및 하이드로겔 플러그는 수용성 캡으로 덮여 있고, 전체 유닛은 장용성 중합체로 코팅된다. 캡슐이 소장으로 유입되면, 장용성 코팅은 용해하고, 하이드로겔 플러그는 팽윤하고 소정 시간 후에 캡슐로부터 배출되고, 상기 조성물은 캡슐로부터 방출된다. 하이드로겔의 양은 내용물의 방출 기간을 조정하기 위해 사용된다.

[0817] 일부 실시양태에서, 본원에서는 다층 코트를 포함하는 경구 투약제형이 제공되고, 여기서 상기 코트는 상이한 pH-민감성을 갖는 상이한 층의 중합체를 포함한다. 코팅된 투약제형이 GIT를 따라 이동함에 따라서, 상이한 층은 조우된 pH에 따라 용해한다. 이러한 제형에 사용된 중합체는, 비제한적 예로서, 적절한 pH 용해 특성을 갖는 폴리메타크릴레이트, 유드라짓® RL 및 유드라짓® RS(내충) 및 유드라짓® FS(외충)을 포함한다. 다른 실시양태에서, 상기 투약제형은 하이드록시프로필셀룰로오즈 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)의 외층을 갖는 장용성 코팅된 정제이다.

[0818] 일부 실시양태에서는, 본원에서는, 셀룰로오즈 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로오즈 하이드로겐 프탈레이트, 셀룰로오즈 프로프리오네이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오즈 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트로, 디옥시프로필 메틸셀룰로오즈 석시네이트, 카복시메틸 에틸셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오즈 아세테이트 석시네이트, 아크릴산, 메타크릴산 및 이들의 조합으로부터 형성된 중합체 및 공중합체를 사용한 코트를 포함한다.

[0819] 병용 치료

[0820] 특정 경우에서, 본원에서는, 본원에 기재된 임의의 화합물 및 추가의 치료제를 포함하는 조합 조성물 및/또는 치료이다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 L-세포 내분비 웨პ티드 증강제이다. 일부 예에서, L-세포 내분비 웨პ티드 증강제는 GLP-2 증강제이다. 일부 실시양태에서, GLP-2 증강제는 GLP-2, GLP-1 분비 증강제, GLP-2 분해 억제제 등 또는 이들의 조합이다. 특정 경우에, 증강된 GLP-2 농도는 장 내충의 재생을 제공하고/하거나 위장 구조에 대한 손상을 치유하고/하거나 사이토킨의 유도를 감소시키고/시키거나 적응 프로세스를 향상시키고, 장 손상을 약화시키고, 세균 전좌를 감소시키고, 유리 라디칼 산소의 방출을 억제하거나, 이들의 임의의 조합을 제공한다.

[0821] 일부 경우에, L-세포 내분비 웨პ티드 증강제는 PYY 증강제이다. 일부 예에서, L-세포 내분비 웨პ티드 증강제는 옥신토모듈린 증강제이다. 일부 경우에, 증강된 PYY 또는 옥신토모듈린 분비는 담즙울체 또는 담즙울체성 간질환에 의해 유발된 장에 대한 손상을 치유한다.

[0822] TGR5의 수용체 조절제

[0823] 일부 경우에, 추가의 치료제는 위장 내강에서 담즙산 수용체를 조절한다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 위장관에서 담즙산 수용체(예: TGR5 수용체 또는 파네소이드-X 수용체)를 작용하거나 부분적으로 작용한다. 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 담즙산 유사체이다. 특정 예에서, 추가의 치료제는 TGR5 작용제이다. 일부 경우에, 본원에 기재된 임의의 화합물과 조합하여 TGR5 작용제의 투여는 L-세포로부터 장내분비 웨პ티드의 분비를 증강시킨다. TGR5 조절제(예를 들면, 작용제)는, 이로써 한정되지 않지만, WO 2008/091540, WO 2008/067219 및 특허출원 제2008/0221161호에 기재된 화합물을 포함한다.

[0824] 장내분비 웨პ티드

[0825] 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 장내분비 웨პ티드이다. 일부 실시양태에서, 장내분비 웨პ티드는 담즙울체성 간 질환에 기인하여 장 또는 간에 대한 손상을 치유한다. 추가의 치료제로서 투여되는 장내분비 웨პ티드의 예로는 GLP-1 또는 GLP-1 유사체, 예를 들면, 타스포글루ти드(Taspoglutide)®(Ipsen) 등을 포함하고 이로써 한정되지 않는다.

[0826] 지용성 비타민과의 병용 치료

- [0827] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공되는 방법은 하나 이상의 비타민을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 비타민은 비타민 A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, 염산, 판토텐산, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 레티놀, 베타 카로텐, 피리독신, 아스코르브산, 콜레칼시페롤, 시아노코발라민, 토코페롤, 필로퀴논, 메나퀴논이다.
- [0828] 일부 실시양태에서, 비타민은 비타민 A, D, E, K, 레티놀, 베타 카로텐, 콜레칼시페롤, 토코페롤, 필로퀴논 등의 지용성 비타민이다. 바람직한 실시양태에서, 지용성 비타민은 토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트(TPGS)이다.
- [0829] 부분 외부 담즙 전환(PEBD)과의 병용 치료
- [0830] 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 방법은 아직 간경변을 발달하지 않은 환자에 대한 치료로서 부분 외부 담즙 전환을 사용하는 것을 포함한다. 이 치료는, 합병증을 감소시키고 다수 환자에서 조기 이식의 필요성을 방지하기 위해 간에서 담즙산/염의 순환을 감소시킨다.
- [0831] 이러한 수술 기술은 장의 다른 하나 부분으로부터 담관(담즙의 통과를 위한 채널)로 사용하기 위해 길이 10cm 장의 세그먼트를 단리하는 것을 포함한다. 상기 도관의 하나의 말단은 담낭에 부착되고, 다른 말단은 기공(폐기물의 통과를 가능하게 하기 위해 외과적으로 구성된 개구부)을 형성하기 위해 피부로 인출된다. 부분 외부 담즙 전환은 모든 의학적 치료에 비반응성인 환자, 특히 보다 나이가 많고 보다 큰 환자에 사용될 수 있다. 이 절차는 유아 등의 어린 환자에게 도움이 되지 않을 수 있다. 부분 외부 담즙 전환은 가려움증의 강도 및 혈액에서 콜레스테롤의 비정상적으로 낮은 수준을 감소시킬 수 있다.
- [0832] ASBTI 및 우르소디올과의 병용 치료
- [0833] 일부 실시양태에서, ASBTI는 우르소디올 또는 우르소데옥시콜산, 체노데옥시콜산, 콜산, 타우로콜산, 우리소콜산, 글리코콜산, 글리코데옥시콜산, 타우로데옥시콜산, 타우로콜레이트, 글리코체노데옥시콜산, 타우로우르소데옥시콜산과 조합하여 투여된다. 일부 경우에, 원위 장내에서 담즙산/염의 농도 증가는 장의 재생, 장 손상의 약화, 세균 전그의 감소, 유리 라디칼 산소의 방출 억제, 전염증 사이토킨의 생성 억제, 또는 이들의 임의의 조합을 유도한다.
- [0834] ASBTI 및 제2 활성 성분은 조합이 치료적 유효량으로 존재하도록 사용된다. 즉, 치료적 유효량은, 각각이 치료적 유효량으로 사용되거나, 또는 조합 사용으로부터 발생하는 부가 또는 상승작용 효과의 측면에서, 각각이 또한 준임상 치료적 유효량, 즉, 단독 사용되는 경우, 본원에서 주목된 치료 목적에 대해 감소된 효과를 제공하는 양으로 사용될 수 있는 ASBTI 또는 기타 활성 성분(예: 우르소디올)의 조합 사용으로부터 발생하고, 단 조합 사용은 치료학적으로 효과적이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 ASBTI 및 임의의 기타 활성 성분의 조합 사용은, ASBTI 또는 기타 활성 성분이 치료적 유효량으로 존재하고 기타 성분이 준임상 치료적 유효량으로 존재하는 조합물을 포함하고, 단 조합 사용은 이들의 부가 또는 상승작용 효과에 기인하여 치료학적으로 효과적이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부가 효과"는, 단독으로 제공된 각 제제 효과의 합과 동등한 2개(또는 그 이상)의 약학적 활성제의 조합된 효과를 기재한다. 상승작용 효과는 2개(또는 그 이상)의 약학적 활성제의 조합 효과가 단독으로 제공된 각 제제 효과의 합보다 큰 것이다. ASBTI와 하나 이상의 상기 기타 활성 성분 및 임의로 하나 이상의 기타 약리학적 활성 물질과의 임의의 적합한 조합은 본원에 기재된 방법의 범위에 포함되는 것으로 간주된다.
- [0835] 일부 실시양태에서, 화합물의 특정 선택은 주치의의 진단 및 개체 상태에 대한 이들의 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 의존한다. 상기 화합물은, 질환, 장애 또는 상태의 성질, 개체의 상태 및 사용된 화합물의 실제 선택에 따라, 동시에(예를 들면, 동시에, 실질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여된다. 특정 경우에, 투여 순서, 및 치료 프로토콜 동안 각각의 치료제의 투여 반복 회수의 결정은 치료되는 질환의 평가 및 개체의 상태에 기초한다.
- [0836] 일부 실시양태에서, 치료적 유효량은, 약물이 치료 조합물로 사용되는 경우에 달라진다. 치료 섭생과 조합하여 사용하기 위한 약물 및 기타 제제의 치료학적 유효량을 실험적으로 결정하는 방법은 문헌에 기재되어 있다.
- [0837] 본원에 기재된 병용 치료의 일부 실시양태에서, 동시 투여된 화합물의 용량은 사용된 공-약물의 유형, 사용된 특정 약물, 치료되는 질환 또는 상태 등에 따라 달라진다. 또한, 하나 이상의 생물학적 활성제와 동시 투여되

는 경우, 본원에 제공된 화합물은 임의로 생물학적 활성제(들)과 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 특정 경우에, 순차로 투여되는 경우, 주치의는 추가의 치료제와 조합하여 본원에 기재된 치료 화합물의 적절한 순서를 결정할 것이다.

[0838] 복수의 치료제(적어도 하나는 본원에 기재된 치료학적 화합물이다)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 임의로 투여된다. 동시에 투여되는 경우, 복수의 치료제는 단일 통합된 형태로 또는 복수 형태로 임의로 제공된다(예를 들면, 단일 환제 또는 2개의 별개의 환제로서). 특정 경우에, 치료제 중 하나는 임의로 복수 용량으로 제공된다. 다른 경우에, 모두는 임의로 복수 용량으로 제공된다. 동시에 아닌 경우, 복수 투여 사그의 시간은 임의의 적합한 시간, 예를 들면, 0주 초과 내지 4주 미만이다. 또한, 조합 방법, 조성물 및 제형은 2개 제제만의 사용으로 한정되지 않고, 복수 치료 조합물의 사용도 또한 포함된다(본원에 기재된 2개 이상의 화합물을 포함).

[0839] 특정 실시양태에서, 경감이 요구되는 상태(들)을 치료, 예방 또는 완화시키기 위한 투약 섭생은 다양한 요인에 따라 변형된다. 이러한 요인은 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학적 상태 뿐만 아니라 대상체가 앓고 있는 질환을 포함한다. 따라서, 다양한 실시양태에서, 실제로 사용되는 투약 섭생은 다양하고, 본원에 기재된 투약 섭생에서 벗어난다.

[0840] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 치료를 구성하는 약제는 실질적으로 동시 투여용으로 의도된 조합된 투약제형 또는 개별 투약제형으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 병용 치료를 구성하는 약제는, 2단계 투여로 불리우는 섭생에 의해 투여되는 치료학적 화합물과 함께 순차로 투여된다. 일부 실시양태에서, 2단계 투여 섭생은 활성제의 순차 투여 또는 별도 활성제의 간격을 둔 투여로 불리운다. 특정 실시양태에서, 복수의 투여 단계 사그의 시간은, 비제한적 예로서, 효능, 용해도, 생체이용성, 혈장 반감기 및 치료제의 동역학 프로파일 등의 각 약제의 특성에 따라, 수분 내지 수시간까지 달라진다.

[0841] 특정 실시양태에서, 본원에서는 병용 치료가 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 추가의 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 추가 치료제를 포함하는 제2 투약제형의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 치료 조성물은 섭생의 일부로서 투여된다. 따라서, 추가의 치료제 및/또는 추가의 약학적 투여형은, 본원에 기재된 조성물 및 제형과 함께, 직접 또는 간접적으로 및 동시에 또는 순차로 환자에게 적용될 수 있다.

[0842]

[0843] 키트

[0844] 또 다른 측면에서, 본원에서는, 본원에 기재된 약학적 조성물이 예비 충전된 직장 투여용 장치를 하유하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 키트는 경구 투여용 장치 및 본원에 기재된 약학적 조성물을 함유한다. 특정 실시양태에서, 상기 키는 경구 투여를 위한 예비 충전된 사세 또는 병을 포함하고, 다른 실시양태에서 상기 키트는 직장 젤의 투여를 위한 예비 충전된 백을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 경구 관장의 투여를 위한 예비 충전된 시린지를 포함하고, 다른 실시양태에서 상기 키트는 직장 젤의 투여를 위한 예비 충전된 시린지를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 키트는 직장 발포체의 투여를 위한 예비 충전된 가압 캔을 포함한다.

[0845] 원위 회장 및/또는 결장에서의 방출

[0846] 특정 실시양태에서, 투약제형은 원위 공장, 근위 회장, 원위 회장 및/또는 결장에서 활성제의 조절된 방출을 가능하게 하는 매트릭스(예를 들면, 하이퍼멜로스를 포함하는 매트릭스)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 투약제형은, pH 민감성이고(예를 들면, 코스모 파마슈티칼스(Cosmo Pharmaceuticals)사의 MMX™ 매트릭스) 회장 및/또는 결장에서 활성제의 조절된 방출을 가능하게 하는 중합체를 포함한다. 조절된 방출에 적합한 이러한 pH 민감성 중합체의 예는, 산성 그룹(예: -COOH, -SO₃H)을 포함하고 장의 염기성 pH(예: pH 약 7 내지 8)에서 팽윤하는, 폴리아크릴 중합체(예를 들면, 메타크릴산 및/또는 메타크릴산 에스테르의 음이온성 중합체, 예를 들면, 카보폴® 중합체)를 포함하고, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 원위 회장에서 조절된 방출에 적합한 투약제형은 미립자 활성제(예를 들면, 미분화 활성제)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비-효소적 분해 폴리(dl-락티드-코-글리콜아이드)(PLGA) 코어는 원위 회장으로 ASBTI의 전달에 적합하다. 일부 실시양태에서, ASBTI를 포함하는 투약제형은 회장 및/또는 결장으로의 부위 특이적 전달을 위한 장용성 중합체(예: 유드라짓® S-100, 셀룰로오즈 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈

프탈레이트, 메타크릴산, 메타크릴산 에스테르 등의 음이온성 중합체)로 코팅된다. 일부 실시양태에서, 세균 활성화 시스템은 회장으로의 표적화된 전달에 적합하다. 미생물 활성화 시스템의 예는 펙틴, 갈락토만난, 및/ 또는 활성제의 아조 하이드로겔 및/또는 글리코사이드 접합체(예: D-갈락토사이드, β -D-크실로피라노사이드 등의 접합체)를 포함하는 투약제형을 포함한다. 위장 미생물 효소의 예는, 예를 들면, D-갈락토시다제, β -D-글루코시다제, α -L-아라비노푸라노시다제, β -D-크실로피라노시다제 등의 세균 글리코시다제를 포함한다.

[0847] 본원에 기재된 약학적 고체 투약제형은 본원에 기재된 추가의 치료 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예를 들면, 상용성 담체, 결합제, 충전제, 혼탁화제, 향미제, 감미제, 봉해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 촉진제, 습윤제, 소포제, 산화방지제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합을 추가로 포함한다. 일부 측면에서, 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기재된 것들과 같은 표준 코팅 절차를 사용하여, 필름 코팅은 화학식 I 내지 VI의 화합물의 제형 주위에 제공된다. 한 가지 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 입자의 형태로 존재하고, 상기 화합물의 입자의 일부 또는 전부는 코팅된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 입자의 일부 또는 전부는 마이크로캡슐화된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물의 입자는 마이크로캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.

[0848] ASBT 억제제(예를 들면, 화학식 I 내지 VI의 화합물)은 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환의 예방학적 및/또는 치료학적 치료를 위한 약제의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 본원에 기재된 임의의 질환 또는 상태를 치료하는 방법은, 본원에 기재된 적어도 하나의 ASBT 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 그의 N-옥사이드, 그의 약학적 활성 대사물, 약학적으로 허용가능한 그의 프로드럭 또는 약학적으로 허용가능한 그의 용매화물을 함유하는 약학적 조성물을 상기 개체에게 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0849] 스크리닝 공정

[0850] 특정 실시양태에서, 본원에서는, 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환의 치료에 적합한 화합물을 동정하기 위한 방법 및 키트가 제공된다. 특정 실시양태에서, 본원에서는,

a. 장 세포의 모델인 세포를 제공하는 단계;

b. 상기 세포를 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 화합물)과 접촉시키는 단계;

c. ASBT 활성의 억제에 대한 화합물의 효과를 검출 또는 측정하는 단계에 의해 ASBT를 선택적으로 억제하는 화합물을 동정하는 분석법이 제공된다.

[0854] 특정 실시양태에서, 본원에서는,

a. 장 투과성 모델인 세포(예: Caco-2 세포)를 제공하는 단계;

b. 다중-웰 배양 플레이트의 웰에 적합한 반투과성 플라스틱 지지체 상에 단층으로 상기 세포를 배양하는 단계;

c. 상기 세포의 표면 또는 기층 표면을 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 화합물)과 접촉시키고, 적합한 시간 동안 배양하는 단계;

d. 액체 크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS)에 의해 단층의 양측에서 화합물의 농도를 검출 또는 측정하고 화합물의 장 투과성을 계산하는 단계에 의해 비전신 화합물인 화합물들을 동정하는 분석법이 제공된다.

[0859] 특정 실시양태에서, 비전신 화합물은 적합한 병렬 인공 막 투과성 분석(PAMPA)에 의해 동정된다.

[0860] 특정 실시양태에서, 비전신 화합물은 단리된 혈관 관류 장 제제의 사용에 의해 동정된다.

[0861] 특정 실시양태에서, 본원에서는,

a. 표면 담즙산 수송체를 갖는 장 세포의 모델(예: BHK 세포, CHO 세포)인 세포를 제공하는 단계;

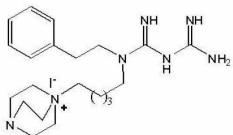
b. 상기 세포를 적합한 시간 동안 화합물(예를 들면, 본원에 기재된 바와 같은 화합물) 및/또는 방사성표지된 담즙산(예를 들면, 14 C 타우로콜레이트)과 함께 배양하는 단계;

c. 상기 세포를 적합한 완충제(예: 인산염 완충 염수)로 세척하는 단계;

[0865] d. 상기 세포에서 방사성표지된 담즙산의 잔류 농도를 검출 또는 측정하는 단계에 의해 담즙산 염의 재순환을 억제하는 화합물을 동정하는 분석법이 제공된다.

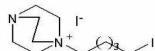
[0866] 실시예

[0867] 실시예 1: 1-펜에틸-1-((1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥타닐)펜틸)이미도디카본이미드산 디아미드, 요오디드 염의 합성



[0868]

[0869] 단계 1: 5-(1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜坦, 요오디드 염의 합성

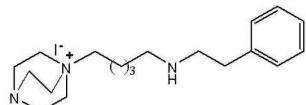


[0870]

[0871] 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄을 THF에 혼탁시킨다. 디요오도펜탄을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응 혼합물을 여과한다.

[0872]

단계 2: N-펜에틸-5-(1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜坦, 요오디드 염의 합성



[0873]

[0874] 5-(1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜坦, 요오디드 염을 아세토니트릴에 혼탁시킨다. 펜에틸아민을 적가하고 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응 혼합물을 여과한다.

[0875]

단계 3: 1-펜에틸-1-((1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥타닐)펜틸)이미도디카본이미드산 디아미드, 요오디드 염의 합성.

[0876]

N-펜에틸-5-(1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜坦, 요오디드 염을 4시간 동안 n-부탄을 중의 디시아노디아미드와 함께 가열한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시킨다.

[0877]

표 1의 화합물은 본원에 설명된 방법을 사용하고 적절한 출발 물질을 사용하여 제조한다.

[0878]

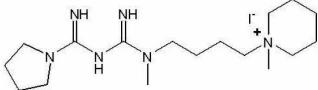
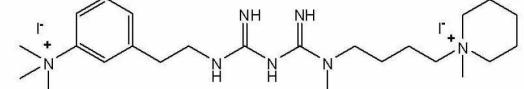
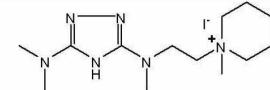
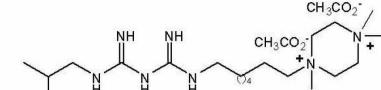
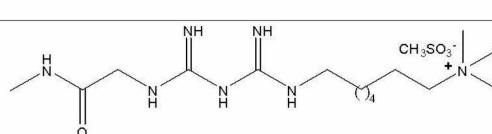
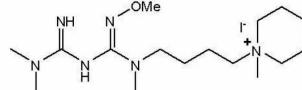
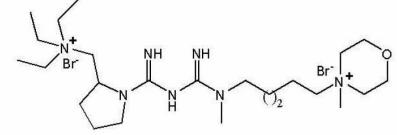
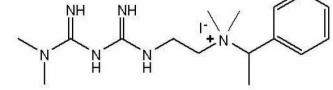
[표 1a]

화합물 No.	구조
1	
2	
3	

[0879]

[0880]

[표 1b]

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0881]

[0882] 실시예 2: ASBT 매개된 담즙산 흡수의 억제에 대한 시험관내 분석

[0883] 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포를 인간 ASBT의 cDNA로 형질감염시킨다. 세포는 60,000세포/웰에서 96-웰 조직 배양 플레이트에 접종한다. 분석은 접종 24시간 이내에 수행한다.

[0884] 분석 당일에 세포 단층을 분석 완충액 100 μl로 세척한다. 시험 화합물을 분석 완충액 중의 6mM [¹⁴C] 타우로콜레이트와 함께 각 웰에 첨가한다(각 웰에 3mM [¹⁴C] 타우로콜레이트의 최종 농도). 세포 배양물을 37°C에서 2시간 동안 배양한다. 웰을 PBS로 세척한다. 섬광 계수 유액을 각 웰에 첨가하고, 세포를 각 웰에서 방사능의 양을 측정하기 전에 30분 동안 진탕시킨다. 현저한 ASBT 억제 활성을 갖는 시험 화합물은, 방사능의 낮은 수준이 세포에서 관찰되는 분석을 제공한다.

[0885]

실시예 3: GLP-2의 분비를 위한 시험관내 분석

[0886] 인간 NCI-H716 세포를 L-세포에 대한 모델로서 사용한다. 각 분석 실험 2일 전에, 세포를 세포 부착을 유도하기 위해 마트리겔®로 코팅된 12-웰 배양 플레이트에 접종한다. 분석 당일에, 세포를 완충액으로 세척한다. 세포를 배지 단독으로 또는 시험 화합물로 2시간 동안 배양한다. 세포의 배지를 GLP-2의 존재에 대해 분석한다. 배지 중 펩티드를 역상 흡착에 의해 수집하고, 추출물을 분석할 때까지 저장한다. GLP-2의 존재는 ELISA를 이용하여 분석한다. 시험 화합물을 함유하는 웰에서 GLP-2의 증가 수준의 검출은 L-세포에서 GLP-2 분비를 향상시킬 수 있는 화합물로서 시험 화합물을 동정한다.

[0887]

실시예 4: 생체내 생물이용율 분석

- [0888] 시험 화합물을 식염수에 가용화한다. 스프라그 다울리 랫트에게 정맥내 및 경구 투여로 2 내지 10 mg/체중 kg 으로 투여한다. 말초 혈액 샘플을 8시간 이하의 선택된 시간 간격으로 대퇴 동맥으로부터 취한다. 화합물의 혈장 농도는 정량적 HPLC 및/또는 질량 분석에 의해 측정한다. 정화(Clearance) 및 AUC 값을 화합물에 대해 측정한다.
- [0889] 경구 투여의 경우, 생체이용성은 또한 문맥 정맥으로부터 혈장 샘플을 인출하여 계산한다. 캐뉼라는 간에서 최초 통과 정화 없이 약물의 전체 흡수 추정치를 수득하기 위해 대퇴 동맥과 간문맥에 삽입한다. 흡수된 분획(F)은 다음과 같이 계산된다:
- [0890] $F = \frac{AUC_{po}}{AUC_{iv}}$
- [0891] 실시예 5: 회장 장세포내 및 내강 담즙산 수준을 측정하기 위한 분석
- [0892] SD 랫트에서 회장 내강 담즙산 수준은 원위 회장의 3cm 부분을 멸균성 PBS로 플러싱하여 측정한다. 추가의 PBS로 플러싱 후, 회장의 동일 부분을 칭량한 다음, 장세포내 담즙산 수준의 측정을 위해 새로운 PBS로 균질화한다. LC/MS/MS 시스템을 사용하여 콜산, DCA, LCA, 체노데옥시콜산 및 우르소데옥시콜산 수준을 평가한다.
- [0893] 실시예 6: 담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환에 대한 치료 효과를 측정하기 위한 동물담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환 유도 랫트(사염화탄소/페노바르비탈에 의해)의 Mdr2 녹아웃 마우스 모델은 본원에 기재된 조성물을 시험하는데 사용한다. 동물들은 ASBTI, 예를 들면, 100B, 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메톡시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)-α-[N-((S)-1-카복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀을 포함하는 조성물을 경구 투여한다.
- [0894] 담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환은 혈청 중의 전체 담즙산 및 빌리루빈 대 위약을 투여한 대조군 마우스/랫트에서 전체 담즙산 및 빌리루빈에 의해 정량한다. 혈청 담즙산/염은 콜산 및 CCDCA에 대한 특정 항체를 사용하여 ELISA에 의해 측정한다. 혈청 빌리루빈 수준은 자동화된 통상의 분석으로 측정한다. 또는, 마우스의 간을 수거할 수 있고, 간세포 손상의 병리를 측정할 수 있다.
- [0895] 실시예 7: 정상 랫트에서 혈장 GLP-2 수준에 대해 경구 전달된 LUM001 및 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-디부틸-7-(디메틸아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥시도-1-벤조티에핀-5-일]페녹시]부틸]-4-아자-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 메탄 설포네이트(화합물 100B)의 조사
- [0896] 12주령 수컷 HSD 랫트를 16시간 동안 금식하고, 물 중의 발린-피롤리딘의 혼합물 중의 ASBTI LUM001 또는 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-디부틸-7-(디메틸아미노)-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥시도-1-벤조티에핀-5-일]페녹시]부틸]-4-아자-1-아조니아비사이클로[2.2.2]옥탄 메탄 설포네이트(미국 캘리포니아주 나노신 인코포레이티드(Nanosyn Inc.)에 의해 합성됨) 0, 3, 30, 100mg/kg을 경구 투여한다. 각 시점에 있어서 0.6ml 용적의 혈액 샘플을 화합물 투여 후 0, 1, 3 및 5시간 후에 혜파린 모세관으로 꼬리 정맥으로부터 취하고, 혈장 GLP-2 수준을 측정한다. 아프로토닌 및 혈액 1ml당 10μl의 DPP-IV 억제제를 10분 원심분리 동안 및 -70°C 이하에서의 저장을 위해 혈액 샘플의 보존에 사용한다. GLP-2(활성 pM)를 임의의 시판되는 ELISA 키트로 시험한다.
- [0897]
- [0898] 실시예 8: 정제 제형
- [0899] 화학식 I 내지 VI의 화합물 10kg을 먼저 적합한 스크린(예: 500μm)을 통해 선별한다. 이어서, 25kg 락토즈 1수화물, 8kg 하이드록시프로필메틸 세룰로오즈, 화학식 I 내지 VI의 선별된 화합물 및 5kg의 인산수소칼슘(무수)

을 적절한 블렌더(예: 텁블 믹서)에 첨가하고, 혼합한다. 블렌드를 적합한 스크린(예: 500 μm)을 통해 선별하고, 재혼합한다. 약 50%의 윤활제(2.5kg, 마그네슘 스테아레이트)를 선별하고, 블렌드에 첨가하고, 간단하게 혼합한다. 남아 있는 윤활제(2.5kg, 마그네슘 스테아레이트)를 선별하고, 블렌드에 첨가하고, 간단하게 혼합한다. 과립을 선별하여(예: 200 μm) 목적하는 크기의 과립화 입자를 수득한다. 일부 실시양태에서, 과립은 임의로 약물 방출 조절 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리딘, 하이드록시프로필셀룰로오즈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈 또는 메타크릴산 공중합체로 코팅하여 연장 방출 제형을 제공한다. 과립을 젤라틴 캡슐에 충전시킨다.

[0900] 실시예 9: 소아 제형

[0901] 봉해성 정제 제형

[0902] 다음 실시예는 화학식 I 내지 VI의 ASBTI 화합물(예: LUM-001 또는 LUM-002)의 대규모 제조(100kg)를 기재한다.

[0903] [표 2]

활성 성분	4.0mg
유드라짓 E100	0.6mg
솔비톨: 직접 압축 등급	18.8mg
락토즈: 직접 압축 등급	15.6mg
크로스카멜로즈 나트륨 유형 A	1.2mg
아스파탐	0.3mg
애니시드 향	0.6mg
버터스카치 향	0.6mg
마그네슘 스테아레이트	0.6mg
미정질 셀룰로오즈	4.7mg
(아비셀 PH102)	
	47mg

[0904]

[0905] ASBTI(2.5kg), 락토즈 1수화물 NF(47.5kg), 예비젤라틴화 전분 NF(18kg), 미정질 셀룰로오즈 NF(17kg), 크로스 카멜로즈 나트륨 NF(6.5kg) 및 포비돈 K29/32 USP(8.5kg)를 #10 메쉬 스크린을 통해 통과시킨다. 선별된 물질을 600 콜레트 믹서에 첨가한다. 초퍼 없이 6분 동안 저속으로 혼합한다. 이전 단계로부터의 직접 블렌드 혼합물을 20-입방 피트의 V-셀 PK 블렌더(모델 C266200)에 첨가한다. 마그네슘 스테아레이트 NF(0.5 내지 1kg)를 10메쉬 스크린을 통해 적절하게 제조된 용기로 통과시킨다. PK 블렌더의 각 측면에 마그네슘 스테아레이트의 대략 절반을 참가하고, 5분 동안 혼합한다. 이전 단계로부터의 혼합된 혼합물을 정제로 압축시키기 위한 키쿠스이(Kikusui) 정제 압축기에 첨가한다. 압축 장비가 50mg 정제, 75mg 정제 및 100mg 정제를 위한 도구를 제조하기 위해 장착될 수 있다.

[0906]

[0907] 실시예 10: 발포성 정제

[0908] 활성 성분, 무수 일나트륨 시트레이트, 중탄산나트륨 및 아스파탐을 함께 혼합하고, 알콜 중의 폴리비닐피롤리돈의 용액을 첨가하여 과립화한다. 혼합후 수득된 과립을 건조시키고, 교정기를 통해 통과시킨 다음, 생성되는 과립을 나트륨 벤조에이트 및 향미제와 혼합한다. 과립화된 물질을 20mm 펀치가 장착된 다른 기계를 사용하여 정제로 압축시킨다.

[0909] 20mm 펀치가 장착된 회전 기계를 또한 정제화에 사용할 수 있다.

[0910]

[표 3]

활성 성분	4.4mg
중탄산나트륨	20.5mg
무수 일나트륨 시트레이트	20.6mg
아스파탐	1.25mg
폴리비닐피롤리돈	1.0mg
나트륨 벤조에이트	1.5mg
오메자 향 IFF 29G44	0.5mg
레몬 향 IFF 29M194	0.25mg
과립화용 무수 알콜	

[0911]

[0912] 실시예 11: 저작성 정제

[0913] 에탄올 중 유드라짓 E100의 40%(w/w) 용액을 활성 성분에 혼합하면서 첨가하고, 과립이 형성될 때까지 혼합하였다. 생성되는 과립을 건조시킨 다음, 16메쉬 스크린을 통해 체질하였다.

[0914]

[표 4]

활성 성분	4.0mg
유드라짓 E100	0.6mg
솔비톨: 직접 압축 등급	18.8mg
락토즈: 직접 압축 등급	15.6mg
크로스카멜로즈 나트륨 유형 A	1.2mg
아스파탐	0.3mg
애니시드 향	0.6mg
버터스카치 향	0.6mg
마그네슘 스테아레이트	0.6mg
미정질 셀룰로오즈	4.7mg
(아비셀 PH102)	
	47mg

[0915]

[0916] 활성 성분 과립 및 과립의 부형제를 콘 블렌더에 투입하고, 충분히 혼합하였다. 생성되는 혼합물을 블렌더로부터 방출시키고 적절한 편치가 장착된 적합한 회전 정제 압축기 상에서 압축시켰다.

[0917]

[0918] 실시예 12: 구강분산성 정제

[0919] 활성 성분을 유동화 공기 상 설비에 도입하고, 에탄올 중 에틸셀룰로오즈의 용액을 상부에 분무한다.

[0920] 부형제를 체질하고, 코팅된 활성 성분을 무수 조건하에 혼합 장치에서 부형제로 균질화한다.

[0921] 분배 및 정제화를 직경 16mm 및 곡률 반경 20mm의 편치가 장착된 압축기 상에서 수행한다.

[0922] 압력은 15kN ± 1이다. 이렇게 수득된 정제의 경도는 50N ± 5이다. 구강에서 붕해 시간은 15 내지 20초이다.

[0923]

[표 5]

활성 성분(에틸셀룰로스 포함)	4.0mg
망상 폴리비닐피롤리돈	20.0mg
전분	40mg
감미제	1.0mg
향미제	1.0mg
마그네슘 스테아레이트	1.0mg
	67.0mg

[0924]

[0925] 실시예 13: 분말 제형

활성 성분 및 폴리비돈(5중량부)의 미분 혼합물을 7%의 정제수(중량/중량)로 과립화한다.

예비혼합물을 하기 성분으로 제조한다: 카바사레이트 칼슘(아세틸살리실산의 중량부에 사용하는 양); 무수 시트르산(168중량부); 중탄산나트륨(232중량부); 락토즈(1500중량부); 마그네슘 시트레이트(180중량부); 칼륨 벤조에이트(250중량부). 이어서, 예비 혼합물을 무수 압축시킨다.

분말 형태인, 미분 활성 성분 혼합물 및 무수 압축 예비혼합물, 및 다음 화합물: 아스파탐 및 인공 바닐라 향을 혼합한다.

분말 혼합물을 사세에 직접 포장할 수 있다.

[0929]

[표 6]

활성 성분	4.0mg
폴리비돈	0.2mg
카바사레이트 칼슘	2.6mg
시트르산	6.7mg
중탄산나트륨	9.3mg
락토즈	60mg
마그네슘 시트레이트	7.2mg
칼륨 벤조에이트	10mg
	100mg

[0931]

[0932] 실시예 14: 구미 캔디

약 50lbs 온수를 혼합 탱크에서 약 50lbs의 젤란틴과 혼합하여 물 및 젤라틴의 균질한 50/50 블렌드를 갖는 100lbs의 젤화 화합물을 형성한다. 약 0.1중량% 내지 10중량%의 중황산나트륨을 젤화 화합물에 첨가하여 젤화 화합물의 pH를 약 3.5로 감소시킨다.

[0934]

혼합 청량 용기에서, 젤화 화합물을 약 6lbs의 물, 38.3lbs의 수크로오즈 및 50lbs의 옥수수 시럽과 혼합하여 캔디 슬러리를 형성한다. 활성 성분이 열 민감성 약물이 아닐 경우, 활성 성분을 쿠킹 전에 캔디 슬러리에 첨가한다. 슬러리의 pH를 약 3.0 내지 3.5로 유지시키기 위해 약 0.1중량%의 나트륨 시트레이트를 캔디 슬러리에 첨가한다.

[0935]

이어서, 캔디 슬러리는 저장 완충제 탱크를 통해 정적 조리기로 통과시키기 전에 약 180°F의 온도로 가열한다. 정적 조리기에서, 캔디 슬러리를 240°F 내지 245°F의 온도로 가열하여 슬러리를 약 78의 브릭스로 탈수시킨다.

[0936]

캔디를 조리한 후, 조리된 캔디를 진공 챔버로 전송하고, 여기서 캔디는 약 80브릭스로 추가로 탈수된다. 진공을 이탈한 후, 조리된 캔디는 약 1.5중량%의 스트로베리 향 및 약 1중량%의 레드 캐비지 착색제가 조리된 캔디에 첨가되는 도시어(dosier)에 위치시킨다. 향미제를 균형화시키기 위해, 약 0.1중량%의 시트르산 및 약 0.1중량%의 락트산을 조리된 캔디에 첨가한다.

[0937]

향미제 및 착색제를 첨가한 후, 조리된 캔디를 모굴 기계에 둔 다음, 경화시킨다. 캔디를 경화시킨 후, 이들을

텀블링 드럼에 첨가하여 캔디 상에 잔류하는 임의의 전분을 파괴시킨다. 캔디가 텀블링될 때, 약 1중량%의 분별된 코코넛 오일 및 약 1중량%의 카나우바 왁스를 드럼에 부어 캔디를 코팅시켜 이들이 함께 점착되는 것을 방지한다.

[0938]

[표 7]

활성 성분(5mg)	5%
락트산	1%
시트르산	1%
수크로오즈	23.5%
옥수수 시럽	50.0%
젤라틴	7%
증정산나트륨	0.1% 내지 10%
향미제(천연/인공)	1.5%
착색제(천연/인공)	1.0%

[0939]

[0940] 실시예 15: 미각-차폐 액체 제형

[00428] 본 발명의 수성 약학적 조성물은 50mL의 정제수에 용해된 하이드록시에틸셀룰로오즈 및 0.5mL의 오렌지 향미제의 혼합물을 제조하여 제형화하고, 이상 인산칼륨 및 단일상 인산칼륨을 첨가한다(열수 혼합물로부터). 이어서, 4.0mg의 활성 성분을 첨가하고, 용해될 때까지 혼합한다. 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 약 6.7 내지 약 6.9로 조정한다.

[0942]

[표 8]

활성 성분	4.0mg
하이드록시에틸셀룰로오즈	10mg
이상 인산칼륨	4.5mg
단일상 인산칼륨	4.5mg
수산화나트륨	0.1mL
오렌지 향미제	0.5mL
정제수	50mL

[0943]

[0944] 대체 액체 경구 제형은 이하에 제공된다. 이하의 제형 각각을 위해, 감미제, 예를 들면, 수크랄로즈, 만니톨, 수크로오즈 0.5% 내지 2% 및/또는 향미제, 예를 들면, 그레이프, 체리, 베블럼, 오렌지, 레몬, 스트로베리 0.5% 내지 2%를 첨가할 수 있다. 폴리프로필렌 글리콜을 PEG 중의 하나로 대체할 수 있다.

[0945]

[표 9]

성분	농도
LUM001	0.02 내지 4mg/mL
프로필렌 글리콜	10 내지 300mg/mL
물, q.s.	1mL
성분	농도
LUM001	0.02 내지 4mg/mL
PEG 200(또는 300, 400, 600)	10 내지 300mg/mL
물, q.s.	1mL
성분	농도
LUM001	0.02 내지 4mg/mL
프로필렌 글리콜	10 내지 300mg/mL
나트륨 라우릴 설페이트	1 내지 10mg/mL
물, q.s.	1mL
성분	농도
LUM001	0.02 내지 4mg/mL
프로필렌 글리콜	10 내지 300mg/mL
폴록사마 188	1 내지 10mg/mL
물, q.s.	1mL

[0946]

[0947] 실시예 16: 사세 제형

[0948] 다음 제형을 사용하여 소아용 사세를 생성한다. 감미제, 예를 들면, 수크랄로즈, 만니톨, 수크로오즈 0.5% 내지 2% 및/또는 향미제, 예를 들면, 그레이프, 체리, 버블검, 오렌지, 레몬, 스트로베리 0.5% 내지 2%를 첨가할 수 있다. 당 및 나트륨 라우릴 설페이트를 기타 계면활성제로 교환할 수 있다.

[0949]

[표 10]

성분	농도
LUM001	0.05 내지 10mg
가용성 희석제	10 내지 500mg
당	10 내지 250mg
나트륨 라우릴 설페이트	5 내지 50mg
향미제	10 내지 100mg

[0950]

[0951] 실시예 17: 동물 연구

[0952] 동물 준비. 수컷 주커 당뇨병 지방 랫트(ZDF/GmiCrl-fa/fa)를 칼스 리버(롤리, 노스 캐롤라이나)에서 구입했고, 설치류 식품(퓨리나 5008, 인디애나주 인디아나폴리스 할란 테클라드)에 자유롭게 접근하도록 하면서 조절된 조건하(12:12 명암 주기, 24°C 및 50% 상대 습도)에 수용했다. 모든 랫트는 7주령(± 3일)에 도착했다. 1주 순응 기간 후, 랫트를 이소플루란(애보트 라보라토리즈, 일리노이주)으로 마취시켰고, 꼬리 정맥 혈액 샘플을 금식하지 않고서 오전 9시에 수집했다. 혈당 수준은 혈당측정기(바이엘, 독일 레버쿠젠)를 사용하여 측정하였다. 균형된 처리 그룹을 보장하기 위해, ZDF 랫트를 기준 글루코즈에 기초하여 6개 처리 그룹: 비히클(0.5% HPMC, 0.1% Tween80) 및 5개 투여량의 264W94(0.001, 0.01, 0.1, 1, 10mg/kg)에 할당했다. 모든 치료는 하루에 2회 경구 위관을 통해 제공하고, 동물은 금식 없이 오전 9시에 각 주의 말기에 꼬리 정맥으로부터 수집된 혈액 샘플로 2주 동안 수행했다. 대변 샘플을 치료 2주 동안 24시간 동안 수집하였다.

[0953]

임상 화학 변수의 측정.

[0954]

비에스테르화 지방산(NEFA), 담즙산, 및 대변 추출물 중의 담즙산을 올림푸스 AU640 임상 화학 분석기(벡크만 쿨터, 텍사스주 어빙)를 사용하여 측정하였다.

[0955]

대변 담즙산 추출물 및 혈장 담즙산 농도의 변화

[0956]

대변 중의 264W94 용량 의존적으로 증가된 담즙산의 경구 투여. 대변 담즙산 농도는, 비히클 처리된 랫트와 비교하는 경우, ED₅₀ 0.17mg/kg으로 6.5배까지 상승시켰다. 대변 NEFA는 또한 264W94 처리 랫트에서 약간 증가되

었다. 대조적으로, 혈장 담즙산 농도는 264W94 처리 랫트에서 용량 의존적으로 감소되었다. 도 1을 참조한다.

[0957] 상승 용량의 SC-435 및 LUM002의 투여 후 ZDF 랫트의 혈장 담즙산 수준.

[0958] 수컷 ZDF 랫트($n = 4$)에게 2주 동안 1일 2회 비히클, SC-435(1, 10 또는 30mg/kg) 또는 LUM002(0.3, 1, 3, 10 또는 30mg/kg)를 경구 위관으로 투여했다. 혈장 담즙산 수준을 2주째 말기에 측정했다. 혈장 담즙산 수준은 SC-435 및 LUM002의 모든 투여량에 대해 감소되었다. 데이터는 평균 값 ± SEM으로 나타낸다. 도 2를 참조한다.

[0959]

[0960] 실시예 18

[0961] 비글 개에서 식후 전체 혈청 담즙산에 대한 LUM001의 단일 경구 투여의 ASBTI 활성의 작용 지속 기간 및 개시 시간에 대한 동물 연구

[0962] 시험 화합물 : LUM001- 제형 I

[0963] 투약 제제 및 투여: LUM001은 0.2mL/kg의 용액의 투여를 필요로 하는 농도로 물에 용해시켰다. 용액은 젤라틴 캡슐(Torpac Inc., 크기 13 배치 594, 이스트 하노버 NJ)에 넣고, 경구 투여했다.

[0964] 개: 수컷 비글 개는 코방스 리서치 프로덕츠, 컴벌랜드 VA 또는 마샬 팜스 유에스에이, 인코포레이티드, 노쓰 노즈 NY로부터 수득했다. 1 내지 5년령, 6.8 내지 15.6kg 체중의 전체 20마리 개를 이들 실험에 사용했다. 개를 12시간 명/암 주기로 조절하고, 오전 7시 내지 8시에 음식에의 접근을 1일당 1시간 공급 제한으로 유지시켰다(리치맨 표준 인증 개 다이어트 #5007, PMI 뉴트리션, 인코포레이티드, 세인트루이스 MO). 이들은 제공될 때 20분 이내에 신속하게 특별 식사를 하도록 훈련시켰다(1캔. 397g, 개용 애반저의 100% 쇠고기, 애반저 도그 앤드 캣츠 푸드 캄파니, 인코포레이티드, 일리노이주 헐링, 50g의 자극성 체다 치즈와 혼합됨).

[0965] 혈청 전체 담즙산(SBA) 측정: SBA는 효소 분석에 의해 측정하였다. SBA 값은 총 담즙산 $\mu\text{g}/\text{혈청 mL}$ 로서 나타낸다.

[0966] 전신 혈청 담즙산의 상승 및 상승 기간을 추산하기 위한 조절 실험: 이전 작업은 비글 개의 SBA가 상기 식사를 공급한 후 1시간에 피크 수준으로 증가하고, 4시간 동안 플라토로 유지된 다음, 감퇴하는 경향이 있음을 입증한다. 이 플라토의 상세를 평가하기 위해, 6마리 개에게 시험 식사를 제공하고, SBA 측정용 혈액 샘플을 공급 시간으로부터 -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1410 및 1440분에 수집했다. 임의의 잔류하는 음식은 이를 최초로 개에게 제공한 후 20분에 제거했다. SBA의 상승된 플라토를 확장하는 방법을 설정하기 위해, 6마리 개에게 식사를 0시간에 제공하고, 이들 최초 식사 후 4시간에 다시 추가의 1/2 규모 식사를 제공했다. 혈액 샘플을 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8시간에 취했다. 이 실험에서 수득된 SBA 수준 대시간의 곡선은 LUM001을 사용하는 실험에서 혈액 샘플링 시간을 측정하기 위한 참조로 사용되었다. 가능한 실험 디자인이 시험 화합물을 사용하는 실험에서 허용된다면, 각각의 개는 자체 동시 대조군으로서 사용되고, 평균 1시간 SBA 값은 모든 기타 평균 값이 비교되는 참조로서 사용된다.

[0967] LUM001의 활성의 개시 시간을 측정하기 위한 실험:

[0968] LUM001은 표준 실험 식사 급식 후 1시간에 개($n=6$)에게 0, 0.01, 0.05, 0.2 및 1mg/kg p.o. 투여했다. SBA 측정을 위한 혈액 샘플은 급식 시간으로부터 -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120 및 180분에 취했다. 각각의 개는 자체 대조군으로 사용하고, 평균 SBA 수준은 60분에 평균 SBA 수준과 비교하였다.

[0969]

[표 11]

개의 혈청담즙산에서의 LUM001의 활성 시작

시간 (분)	물, n=6 평균 sem	혈청담즙산(ug/ml)								
		0.01mg/kg, n=6 평균 sem		0.05mg/kg, n=6 평균 sem		0.02mg/kg, n=6 평균 sem		1mg/kg, n=6 평균 sem		
		평균	sem	평균	sem	평균	sem	평균	sem	
-30	2.2	0.3	1.5	0.1	1.4	0.1	2.4	0.5	2.1	0.2
0	2.0	0.3	1.4	0.1	2.1	0.6	1.9	0.2	2.8	0.4
30	6.9	2.1	5.8	2.5	6.8	2.3	9.1	2.1	7.6	1.8
60	17.8	3.2	14.6	2.8	10.4	1.2	19.1	2.7	13.8	1.4
65	16.6	3.6	13.9	2.4	12.2	1.7	14.9	1.7	13.5	1.4
70	16.2	1.9	14.1	2.2	12.0	1.6	16.7	2.3	15.4	1.8
80	16.1	2.3	12.8	1.8	10.0	1.3	14.3	2.2	12.1	1.4
90	15.2	2.8	11.0	2.0	8.8	1.6	9.8*	0.6	7.4*	1.2
120	15.5	3.6	10.8	1.7	6.5*	1.2	4.8*	0.3	3.0*	0.1
180	14.7	3.1	11.0	1.6	6.5*	1.2	4.0	0.6	2.6*	0.2

[0970]

모든 동물은 0분에 식사가 공급되었고 60분에 투여되었다.

[0971]

^{*} = p < 0.05는 양측 쌍화된 2개 샘플 t-시험으로 동일 곡선에서 1시간 값과 비교했다.

[0972]

LUM001의 작용 지속 시간을 측정하기 위한 실험: 개에서, 하나의 실험적 식사는 급식 후 1시간에 피크로 상승되고 추가의 3시간 동안 일정한 SBA의 식후 상승을 생성한다. 이전 실험(2)은 LUM001이 4.5시간 이상 동안 활성 상태로 잔류함을 나타낸다. 식후 SBA 수준을 사용하여 ASBT 억제제의 작용 지속 시간을 측정하기 위해, 조절 상황에서 SBA 수준은 전체 화합물 작용 동안 상승되어 일정하게 유지된다는 것, 또는 화합물이 식후 상승이 일어나기 전에 장기간 투여되고 급식 전에 장기간 동안 공복 소화 시스템에서 활성 상태로 잔류함을 필요로 한다. 따라서, 두 대안 방법을 사용하여, ASBT 억제제의 작용 지속 기간을 측정하는데 사용될 수 있는 일정한 SBA 상승 윈도우를 제공했다.

[0973]

방법 1: 확장된 SBA 상승을 위한 2회의 식사: LUM001은, 6마리 개에게 식사를 공급한 후 1시간에 0.05 및 0.2mg /kg, p.o 투여했다. 식사 제공 후 4시간에서, 최초 식사의 1/2 규모의 제2 식사를 제공했다. 이는 또한 최초 식사와 같이 신속하고 철저하게 소비되었고, 확장된 일정한 SBA 플라토를 제공했다. SBA 측정용 혈액 샘플은 최초 식사를 제공한 시점으로부터 0, 1, 1.5, 2, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 및 8시간에 취했다. 평균 SBA 수준은 1시간에 평균 SBA 수준과 비교했고, 각각의 개는 자체 대조군으로서 사용한다. 활성의 말기는 평균 SBA 값이 1시간 평균 값보다 현저히 낮지 않은 시점에서 발생하는 것으로 간주된다.

[0975]

[표 12]

개의 혈청담즙산 I에서의 LUM001의 활성 기간

SD_5613 시간(시)	혈청담즙산(μg/ml)					
	물, n=6		0.05mg/kg, n=6		0.2mg/kg, n=6	
	평균	SEM	평균	SEM	평균	SEM
0	2.5	0.5	1.4	0.1	1.3	0.1
1	13.1	1.3	9.2	1.8	11.1	1.5
1.5			9.6	2.0	9.1	0.6
2	14.6	1.2	6.7	0.6	3.8*	0.4
3	14.4	1.7				
4	14.8	1.2	5.1*	0.7	2.5*	0.4
4.5	16.6	1.5	6.4	0.7	3.3*	0.6
5	15.8	2.0	7.0	0.7	3.1*	0.4
6	15.5	2.1	7.0	0.9	3.6*	0.7
7	14.4	2.5	7.4	0.8	3.9*	0.5
8	13.3	1.5	6.5	1.1	5.8*	0.8

[0976]

[0977] 모든 동물에게 0시간에 완전 식사를 공급하고, 1시간에 화합물을 경구 투여한 후, 4시간에 추가의 1/2 식사를 공급했다. * = $p < 0.05$ 는 1시간에 양측 쌍화된 2개 샘플 t-시험으로 동일 곡선에서 평균 값과 비교했다.

[0978]

방법 2: 1회 식사 및 투여와 급식 사그의 확장된 간격:

[0979]

또는, 6마리 개에게 물 또는 LUM001을 공급 전 1.5시간에 0.05mg/kg p.o. 투여하거나 급식 전 2시간에 0.05 또는 0.2mg/kg 투여했다. 이는 투여 시점으로부터 정시에 상승된 SBA 플라토를 이동시켰다. SBA 측정용 혈액 샘플은 투여 직전(0 또는 0.5시간), 급식시(2시간), 급식 후 2.5, 3, 4 및 5시간에 취했다. 이는 개에게 2회째 급식하지 않고 투여 후 5.5 및 6시간에 활성의 검출을 허용한다. 평균 SBA 수준은 수처리 대조군의 상응하는 평균 SBA 수준과 비교하였다. 활성의 말단은 평균 SBA 값이 상응하는 대조군 평균값보다 현저히 낮지 않은 최초 시점에서 발생하는 것으로 생각된다.

[0980]

[표 13]

개의 혈청담즙산 II에서의 LUM001의 활성 기간

투여 시간 식사 공급 시간 시간 (hr)	혈청담즙산(μg/ml)					
	2 hr		0.5 hr		0 hr	
	2 hr	2 hr	2 hr	2 hr	2 hr	2 hr
SD_5613	물, n=6	0.05mg/kg, n=9	0.05mg/kg, n=9	0.2mg/kg, n=9		
	평균	SEM	평균	SEM	평균	SEM
0					1.7	0.1
0.5			1.8	0.3		
2	2.0	0.3	1.7	0.1	2.0	0.5
2.5	6.9	2.1	2.5	0.6		
3	17.8	3.2	9.7	2.6	9.0*	1.4
4	15.5	3.6	12.4	2.0	10.8	1.2
5	14.7	3.1	11.6	2.4	10.6	0.9

[0981]

[0982]

* = $p < 0.05$ 는 동일 분산을 가정하지 않고 양측 쌍화된 2개 샘플 t-시험으로 물 처리에 대한 것이다.

[0983]

결론: 개 SBA 모델에서, 급식 후 1시간에 경구 투여된 LUM001의 ED₅₀ 투여량(0.2mg/kg)은 투여 30분 이내에 혈

청 담즙산 수준을 현저히 감소시키고, 이 수준은 적어도 6시간 동안 현저히 감소되어 유지된다. 비교에 의해, 0.05mg/kg의 임계 투여량은 투여 후 1 내지 2시간 이내에 SBA 수준을 현저히 감소시키지만, 현저한 감소는 투여 후 3시간을 초과하여 지속되지 않았다. ED₅₀ 수준 이상의 투여량을 1mg/kg으로 증가시키는 것은 현저한 SBA 감소에 대한 개시 시간을 단축시키지 않았고, 투여 후 2시간 동안 최대 억제를 지속시켰다. LUM001이 급식 2시간 전에 투여될 경우, 0.2mg/kg의 투여량은 급식 후 적어도 2 내지 3시간 동안 지속되는 현저한 효과를 생성하는데 필요했다. 이 연구의 결과는 위장관에서 음식의 존재는 소장에서 약물의 체류 시간을 변경함으로써 가장 가능성이 있는 ASBT 억제제의 약물동태학적 활성에 현저한 영향을 가지고 있음을 나타낸다.

[0984]

실시예 19

[0985]

건강한 대상체에게 LUM001의 상승하는 복수 경구 용량의 무작위화된 이중 맹검, 위약 조절된 안전성, 내약성, 약동학적 및 약물동태학적 연구

[0986]

이 단계 1 연구는 건강한 성인 대상체에서 LUM001의 상승하는 복수 경구 용량의 무작위화된 이중 맹검, 위약 조절된 연구였다. 이 연구는 단일 센터에서 수행했다. 13 LUM001 투약 패널이 있었다: 10, 20, 60, 100, 20mg 매일 아침(qAM)(2)(즉, 식이는 연구에서 2회째로 시험했다), 5mg 매일 저녁(qPM), 0.5, 1, 2.5, 4.0, 2.5(2), 5(2), 및 0.5 내지 5mg을 qAM 용량 적정. 대부분의 투약 패널에는 정합 위약으로 처리된 대상체가 포함된다. 0.5(n= 16), 1.0(n= 8), 2.5(n= 8), 5.0(n= 8) 및 10(n= 8)mg 용량 그룹으로부터 데이터를 그래프에 나타낸다.

[0987]

qAM 투약 패널의 경우, LUM001 또는 위약을 치료 기간(28일) 동안 매일 약 08:00 아침 식사 직전 및 임의의 필요한 혈액 작업 후 투여했다.

[0988]

혈청 담즙산(SBA) 분석: -1일째에, 혈액을 조식 전후 약 30분 및 중식 및 석식 30분 후에 기준 SBA을 위해 인출했다. 처리 기간 동안, 샘플을 분석을 위해 2일, 14일 및 28일(14일 결과는 도 3에 제시된다)에 3회 매일 식사 각각 후 -30, 30, 60, 120 및 240분에 수집했다. 각 샘플에 대해, 약 3mL의 정맥혈을 정맥 천자 또는 식염수 로크에 의해 수집하였다.

[0989]

SBA는 각 시점에서 수집된 혈청 샘플의 통상적인 임상 분석의 일부로 분석하였다.

[0990]

대변 담즙산 분석: 대변 샘플을 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일에 용량 적정 패널, 2.5(2) 및 5mg(2)를 제외한 모든 패널에 대해 수집했다(데이터는 도 4에 제시됨). 24시간 FBA 대변은 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일 동안 파마시아에 의해 정량했다. 대변은 24시간 수집 용기에서 08:00에서 시작하여 24시간 후에 종료로 수집했다. 이 절차는 각 24시간 동안 허용된 새로운 수집 용기로 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일에 수행했다. 각 24시간 대변 수집 중량을 CRF에 기록했다. 시험편을 24시간 용기에 저장하고, 분석 전에 약 -80°C에서 냉동시켰다.

[0991]

23일 내지 28일에 수집된 각 24시간 대변 샘플 분취량을 합하고, 균질화하고, ANAPHARM에 의해 담즙산 종의 농도를 분석하였다. 평가된 대변 담즙산 종은 체노데옥시콜산, 쿨산, 데옥시콜산 및 리토콜산을 포함한다.

[0992]

결론: 결과는 혈청 담즙산의 상당한 감소 및 대변 담즙산의 상당한 증가를 나타냈다.

[0993]

실시예 20

[0994]

소아 환자에서 혈청 담즙산을 저하시키는 ASBT의 효능을 시험하기 위한 소아 연구

[0995]

LUM001은 18세 이하의 40명의 환자에게 투여했다. 하기 표는 LUM001을 수용한 5명의 어린그의 예시적 특성을 나타낸다. 약물은 14일 동안 아침에 1일 1회(QD) 투여하였다. LUM001의 전신 노출 수준은 8일째에 측정하였고, 약물은 어린이에 의해 최소로 흡수되는 것을 확인하였다. 이러한 용량은 담즙을 체성 질환을 갖는 어린이를 치료하는 데 사용하는 것과 유사하다.

[0998]

[표 14]

소아 대상체에서 LUM001의 약물동력학(연구 NB-00-02-014)

대상체 번호	LUM001 처치(mg)	성별	용량 mg/kg	평균 혈청 약물 노출 (ng/ml)
0309	1.0	MALE	35.0	0.0
0304	1.0	MALE	24.3	0.0
0308	1.0	MALE	28.9	0.0
0410	2.5	FEMALE	42.0	0.0
0510	5.0	MALE	168.4	0.0

[0999]

[1000]

LUM001의 효능은 18세 이하의 어린이 및 청소년에 투여 8일 후에 전체 혈청 담즙산을 측정하여 결정하였다. 후속 약물 투여 30분 전, 대략 아침 8시에 혈청 담즙산 수준을 측정하였다. 어린이들은 이 샘플에 앞서 12시간 동안 음식을 자제하여 공복 혈청 담즙산 수준을 제공했다. 아침 식사 후, 혈청 담즙산은 후속 4시간(오전 8:00~정오) 동안 측정하였고, 피크 혈청 담즙산 농도를 주시했다. LUM001은 일반적으로 혈청 담즙산의 공복 및 식후 피크 수준 둘 다를 감소시키는 것으로 나타났다(표 참조). 하기 표에서, 위약 환자는 평균 공복 혈청 담즙산 수준 8.6mol/L 및 식후 피크 혈청 담즙산 수준 11.9mol/L를 가졌다. LUM001 처리 환자의 경우, 값은 각각 6.5mol/L 및 9.2mol/L로, 24% 및 23% 감소를 나타냈다(참조: 도 5).

[1001]

소아 대상체에서 공복 SBA 및 조식후 피크

약물 용량(mg)	Patients									
	301	307	405	408	508	304	308	309	401	510
Placeb 0	Placeb 0	Placeb 0	Placebo 0	Placebo 0	Placebo 0	1	1	1	2.5	5
공복 혈청 담즙산 (mmol/l)	9.1	7.4	10.5	8.3	7.7	5.6	6.8	6.9	6.0	7.4
조식후 피크(mmol/l)	11.9	10.7	13.1	13.4	10.4	8.4	9.3	10. 0	6.8	11. 3

[1002]

[1003]

실시예 21

[1004]

소아 담즙율체 또는 소아 담즙율체성 간 질환의 증상의 치료 및/또는 완화에서 ASBTI의 효능을 시험하는 임상시험

[1005]

이 연구는 소아 담즙율체 또는 소아 담즙율체성 간 질환이 발병된 환자에서 ASBTI 치료의 효과를 결정한다.

[1006]

담즙율체 또는 담즙율체성 간 질환으로 임상 진단된 12세 이하 대상체를 등록한다. 대상체는 황달, 만성 소양증, 전체 혈청 담즙산/빌리루빈 상승과 같은 증상을 진단받을 수 있다.

[1007]

생명 위협 신장 질환, 심혈관 질환 또는 선천성 비정상을 갖는 대상체는 제외된다.

[1008]

대상체에게 원위 회장에서 방출하도록 제형화된 화합물 LUM001의 1일 경구 용량을 투여한다. 또는, 임의의 다음 화합물이 임상 시험의 대상일 수 있다: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[R]-α-[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[R]-α-[N-(S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필]카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[R]-α-[N-(S)-1-카복시-2-메틸프로필]카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-(S)-1-카복시프로필]카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트

라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 또는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -카복시-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

[1009] 제1 종점은 기준 징후 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해결 또는 개선을 나타내는 대상체의 비율이다.

[1010]

실시예 22

[1012]

진행성 가족성 간내 담즙울체 1(PFIC-1)의 증상의 치료 및/또는 완화에 있어서 ASBTI의 효능을 시험하는 임상 시험

[1013]

이 연구는 PFIC1가 발병된 소아 환자를 치료하기 위한 ASBTI의 효능을 결정한다.

[1014]

ATP8B1, ABCB11 또는 ABCB4 유전자의 이상으로 유전적으로 진단받고 PFIC-1로 제시된 환자가 등록하기에 적격이다.

[1015]

포함 기준은 중증 소양증(등급 II 초과); 우르소디올에 대한 비반응성; 선천적 간; PFIC1 또는 알라길(Alagille) 증후군과 일치하는 유전적 또는 면역조직화학적 연구 결과; 고지에 입각한 동의; 12개월 이상의 연령을 포함한다.

[1016]

제외 기준은 IV 체액 또는 영양 개입을 필요로 하는 만성 설사; 장간 순환의 수술 중단; 또는 비대상성 간경변(PT > 16s, alb <3.0gr/dl, 복수, 이뇨제 치료, 정맥류 출혈, 뇌 질환)을 포함한다.

[1017]

대상체에게 원위 회장에서 방출하도록 제형화된 화합물 LUM001의 1일 경구 용량을 투여한다. 또는, 임의의 다음 화합물이 임상 시험의 대상일 수 있다: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- α -[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-카복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 또는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- α -카복시-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

[1018]

단계 1은 환자의 최소 허용 용량을 결정하기 위한 4주 용량 계단적 연구이다. 투여량 1: 7일 동안 14 μ g/kg/일; 투여량 2: 7일 동안 35 μ g/kg/일; 투여량 3: 7일 동안 70 μ g/kg/일; 투여량 4: 7일 동안 140 μ g/kg/일.

[1019]

단계 2는 이중 맹검 위약 조절된 크로스-오버 연구이다. 대상체는 8주 동안 최대 허용 용량 또는 위약, 이어서 2주 휴약, 8주 동안 대체 섭생을 수용하는 크로스-오버로 무작위화한다.

[1020]

제1 종점은 기준 징후 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해결 또는 개선을 나타내는 환자의 비율이다.

[1021]

실시예 23

[1023]

양성 재발성 간내 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환(BRIC)의 증상의 치료 및/또는 완화에 있어서 ASBTI의 효능을 시험하는 임상 시험

[1024]

본 연구의 목적은 BRIC의 치료에서 비전신 ASBTI 혼탁액의 효과를 결정하는 것이다. ASBTI의 장용 회장 pH 방출 혼탁액은 또한 1일 1회 대상체에게 투여할 수 있다.

[1025]

ATP8B1, ABCB11 또는 ABCB4 유전자의 이상으로 유전적으로 진단받고 비-만성이지만 재발성 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환 증상을 나타내는 소아 환자가 등록된다.

[1026]

대상체에게 원위 회장에 방출하도록 제형화된 화합물 LUM001의 1일 경구 용량을 투여한다. 또는, 임의의 다음 화합물이 임상 시험의 대상일 수 있다: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- α -[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이

드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[*(R)*- α -[N-((S)-1-카복시-2-*(R)*-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[*(R)*- α -[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 또는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -카복시-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀. 제1 종점은 기준 징후 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해결 또는 개선을 나타내는 환자의 비율이다.

[1027]

실시예 24

[1029]

전체 정맥 영양 관련된 담즙울체 또는 담즙울체성 간 질환(TPN-AC)의 증상의 치료 또는 완화에서 ASBTI의 효능을 시험하는 임상 시험

[1030]

본 연구의 목적은 TPN-AC의 치료에서 비전신 ASBTI 혼탁액의 효과를 결정하는 것이다. ASBTI의 장용 회장 pH 방출 혼탁액은 1일 1회 대상체에게 투여될 수 있다.

[1031]

TPN-AC 및 관련 증상으로 임상적으로 진단된 소아 환자가 등록된다.

[1032]

대상체에게 원위 회장에 방출하도록 제형화된 화합물 LUM001의 1일 경구 용량을 투여한다. 또는, 임의의 다음 화합물이 임상 시험의 대상일 수 있다: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[*(R)*- α -[N-(2-설포에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[*(R)*- α -[N-((S)-1-카복시-2-*(R)*-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[*(R)*- α -[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -[N-((S)-1-카복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀 또는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-((R)- α -카복시-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀. 제1 종점은 기준 징후 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해결 또는 개선을 나타내는 환자의 비율이다.

[1033]

실시예 25

[1034]

FIC1 질환 및 알라길 증후군의 증상의 치료 및/또는 완화에서 LUM-001의 효능을 시험하는 임상 시험

[1035]

12개월 이상의 FIC1 질환(n=15) 및 알라길 증후군(n=20)을 앓고 있는 소아 환자를 시험한다.

[1036]

포함 기준은 (1) 통상의 약리학적 치료에 비반성인 중증 소양증(등급 II 이상); (2) 선천적 간; (3) FIC1 질환과 일치하는 유전적 또는 임상적 연구 결과 또는 알라길 증후군의 유전적 연구 결과; 및 (4) 필요에 따라 고지에 입각한 동의 및 찬성을 포함한다.

[1037]

제외 기준은 (1) 설사 및/또는 그의 후유증을 위한 특정 정맥내 채액 또는 영양 개입을 필요로 하는 만성 설사; 또는 (2) 장간 순환의 수술 중단; (3) 비대상성 간경변(PT > 16s, alb < 3.0gr/dl, 복수, 이뇨제 치료, 정맥류 출혈, 뇌 질환)을 포함한다.

[1038]

단계 1: 환자의 최대 허용 용량을 결정하기 위한 LUM-001의 4주 용량 계단적 확대(청년/성인 용량에 기초한 용량)이다. 1-7일 동안 용량 14 μ g/kg/일; 2-7일 동안 용량 35 μ g/kg/일; 3-7일 동안 용량 70 μ g/kg/일; 4-7일 동안 용량 140 μ g/kg/일.

[1039]

단계 2: 이중 맹검 위약 조절된 크로스-오버 연구이다. 8주 동안 최대 허용 용량 또는 위약, 이어서 2주 중지, 8주 동안 대체 섭생을 수용하는 크로스-오버로 무작위화한다.

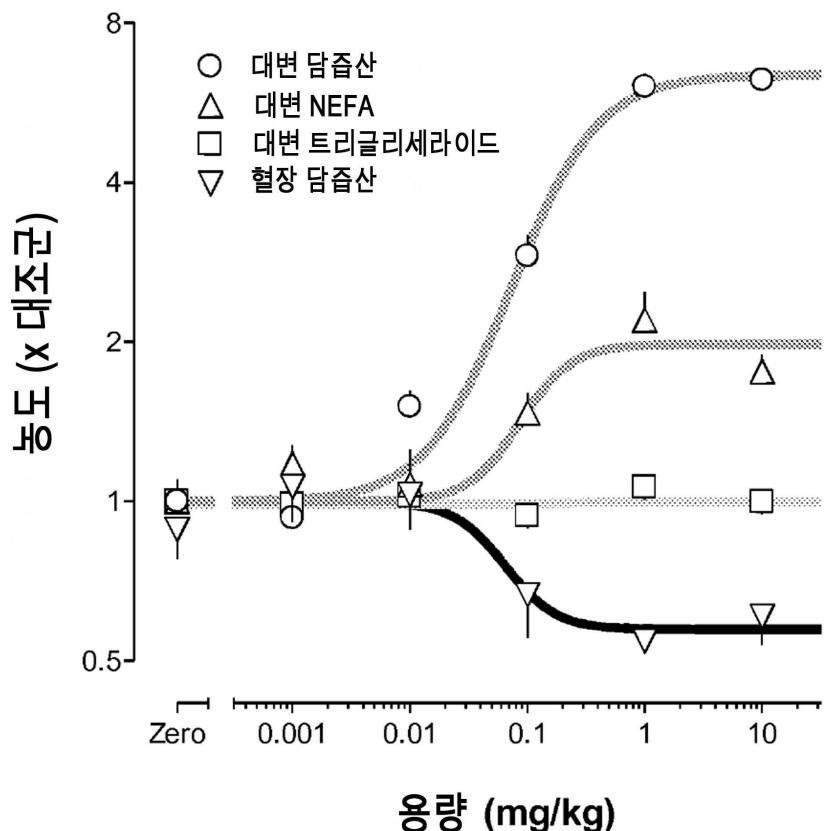
[1040]

개방 라벨 치료를 사용하는 가능한 단계 3

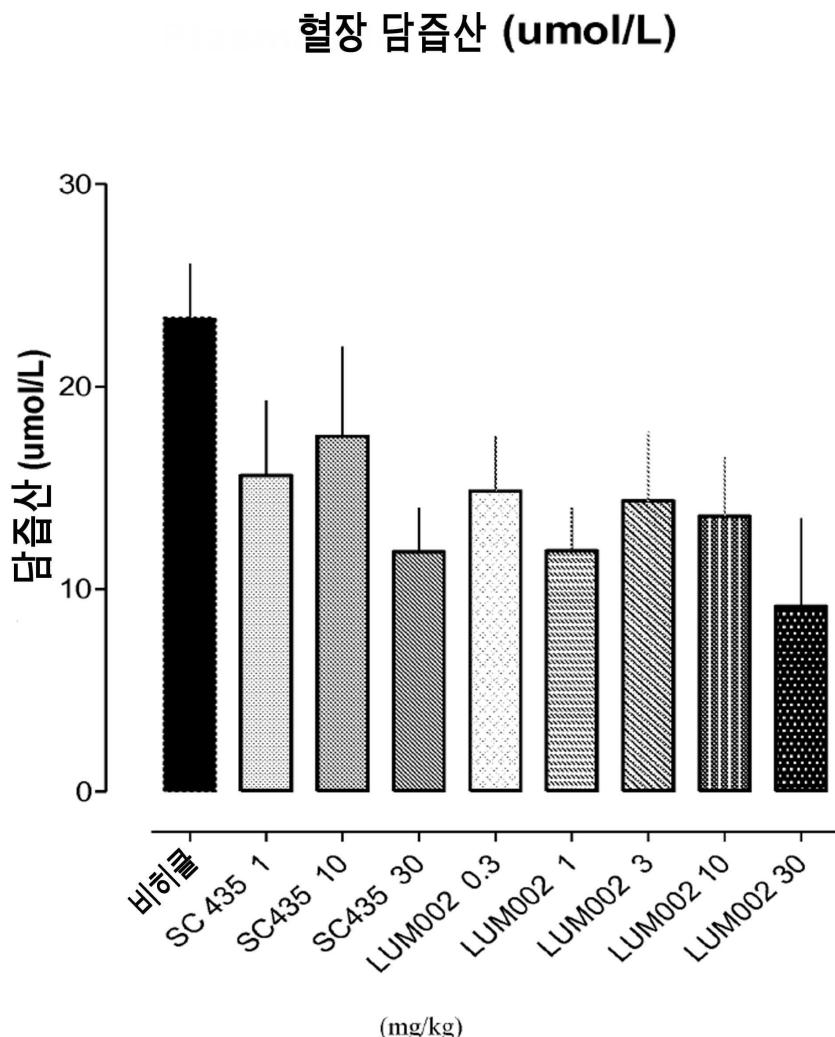
- [1041] 제1 종점: LUM-001의 안전성 및 허용성
- [1042] 제2 종점: 소양증 점수, 임상 실험실, 대변 담즙산 분비, 혈청 담즙산 및 혈청 7 α -하이드록시-4-콜레스텐-3-온(7 α C4)의 변화.
- [1043] 기준 평가는 FIC1 또는 들쭉날쭉한 1 유전자형, 완전한 역사 및 물리적, 포괄적인 임상 실험실 프로파일, 72시간 대변 담즙산 수집, 담즙산, 담즙산 합성 마커(7 α C4)의 혈청 수준을 포함한다.
- [1044] 단계 1-기준선 평가(유전자형, 역사 및 물리 제외)는 각각 7일간 치료 기간의 말기에서 반복된다. 소양증 점수는 각 용량의 개시 부분과 종료 부분에서 부모, 어린이(가능한 경우) 및 임상의(들)에 의해 평가된다.
- [1045] 단계 2-기준선 평가(유전자형, 역사 및 물리 제외)는 각각 8주 치료 기간의 말기에서 반복된다.
- [1046] LUM-001은 소아 다중 용량 연구: 2주간 1일 5mg q.d.에서 충분히 허용된다는 것을 나타냈다(10 내지 17세의 39명의 처리된 대상체).
- [1047] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 제시되고 기재되지만, 이러한 실시양태는 단지 예로써 제공된다는 것이 당업자에게 명백하다. 다수의 변동, 변화 및 치환이 본 발명으로부터 벗어나지 않고 당업자에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 발명의 실시양태에 대한 각종 대안이 발명을 수행하는데 사용될 수 있다는 것이 이해되어어야 한다. 하기 특허청구범위는 본 발명의 범위를 한정하고 이를 특허청구범위의 범위 내의 방법 및 구조 및 그의 균등물이 이에 의해 포함되도록 의도된다.

도면

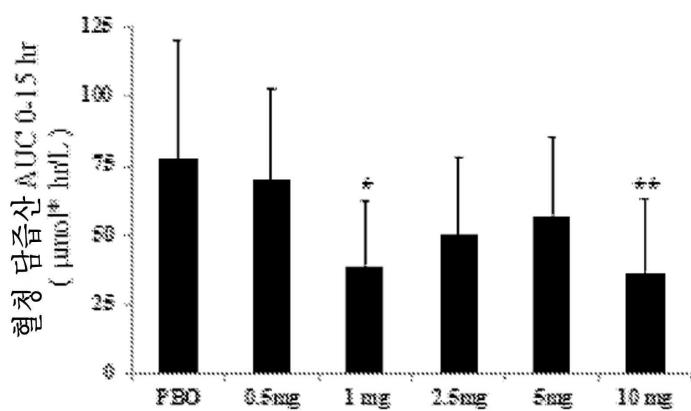
도면1



도면2

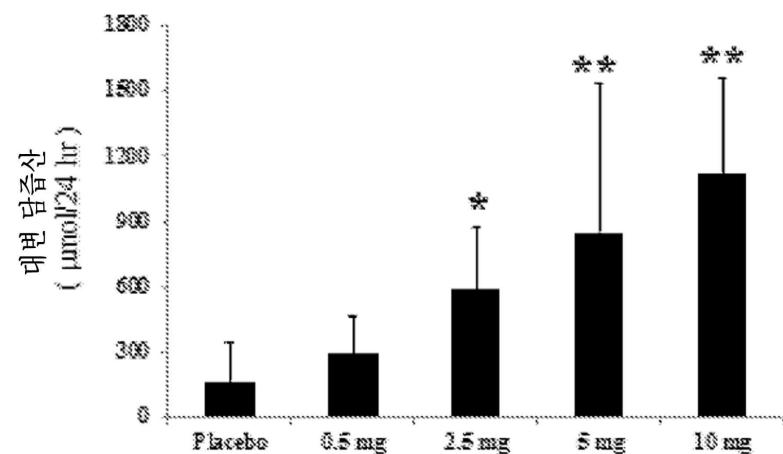


도면3



연구 NB4-02-06-003에서 LUM001은 혈청 담즙산 AUC 0-15 hr을 감소 시킨다(14일에 측정됨; 위약(placebo)과 비교, * p<0.05, ** p<0.01).

도면4



연구 NB4-02-06-003에서 LUM001은 평균 전체 대변 담즙산을 증가 시킨다(23일 내지 28일에 측정됨; 위약과 비교, * p<0.05, ** p<0.01).

도면5

