



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년12월02일

(11) 등록번호 10-2051031

(24) 등록일자 2019년11월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

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

A61K 31/554 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7014267

(22) 출원일자(국제) 2012년10월26일

심사청구일자 2017년10월25일

(85) 번역문제출일자 2014년05월27일

(65) 공개번호 10-2014-0084304

(43) 공개일자 2014년07월04일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/062303

(87) 국제공개번호 WO 2013/063526

국제공개일자 2013년05월02일

(30) 우선권주장

61/553,094 2011년10월28일 미국(US)

61/607,487 2012년03월06일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20100035961 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

루메나 파마수티컬즈, 인코포레이티드

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

(72) 발명자

제두린, 브로니슬라바

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

그레이, 마이클

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

오도넬, 니얼

미국, 캘리포니아 92024, 엔시니타스, 1046 드윗  
에비뉴

(74) 대리인

손민

전체 청구항 수 : 총 15 항

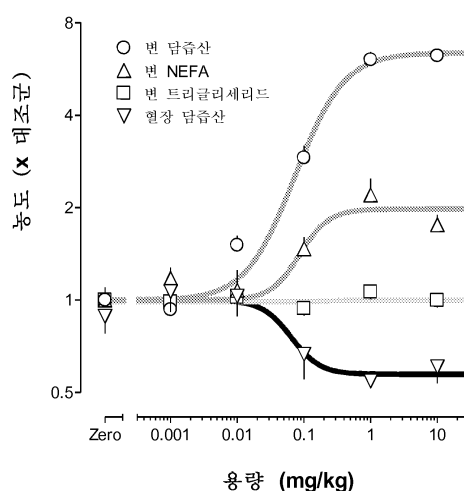
심사관 : 정혜진

(54) 발명의 명칭 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환 치료용 담즙산 재순환 억제제

## (57) 요약

본원에 치료적 유효량의 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 고담혈증 또는 담즙 정체성 간 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하여 고담혈증 또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 또한 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 간 질환을 치료 또는 개선하거나, 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 저하시키거나, 소양증을 치료 또는 개선하거나, 간 효소를 감소시키거나, 빌리루빈을 감소시키는 방법이 제공된다.

## 대표도 - 도1



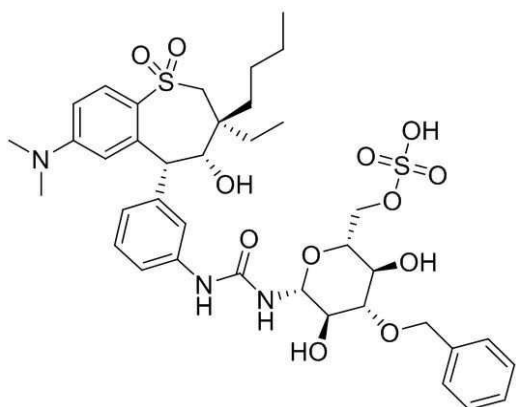
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor: ASBTI) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는, 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학 조성물로서,

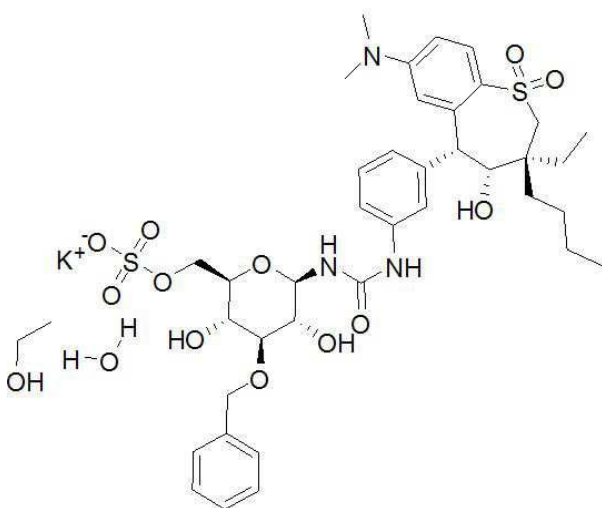
상기 ASBTI는 ((2R,3R,4S,5R,6R)-4-(벤질옥시)-6-(3-(3-((3S,4R,5R)-3-부틸-7-(디메틸아미노)-3-에틸-4-하이드록시-1,1-디옥시도-2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]티에핀-5-일)페닐)우레이도)-3,5-디하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)메틸 하이드로젠 설페이트



또는 이의 약학적으로 허용가능한 대체 염 또는 용매화물인, 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, ASBTI는 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-테트라하이드로피란-2-일메틸)설페이트 에탄올레이트 하이드레이트



또는 이의 약학적으로 허용가능한 대체 염 또는 용매화물인, 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, ASBTI가 혈청 담즙산 또는 간 담즙산 수준을 저하시키거나, 빌리루빈을 감소시키거나, 간 효소를 감소시키거나, 장세포내 담즙산/염을 감소시키거나, 또는 간세포 구조에 대한 괴사 및/또는 손상을 감소시키

는, 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, ASBTI의 10% 미만인 전신적으로 흡수되는, 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, ASBTI가 음식물 섭취 전에 투여되고, 임의로 ASBTI는 음식물 섭취 전 60분 미만 또는 30분 미만에 투여되는, 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, ASBTI가 경구적으로 투여되는, 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, ASBTI가 회장-pH 민감성 방출 또는 장용 코팅 제제로서 투여되는, 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 이를 필요로 하는 개체가 우르소디올에 비반응성인, 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 담즙산 격리제(sequesterant) 또는 결합제를 추가로 포함하는, 조성물.

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

삭제

#### 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, ASBTI 0.1 내지 20mg의 용량을 포함하는, 조성물.

#### 청구항 14

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

#### 청구항 15

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

#### 청구항 16

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

#### 청구항 17

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

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

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

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호참조

[0002] 본 출원은 2011년 10월 28일 출원된 미국 임시출원 제61/553,094호 및 2012년 3월 6일 출원된 미국 임시출원 제 61/607,487호의 이익을 주장하며, 그의 전체내용은 본원에 참고로 인용된다.

### 배경 기술

[0003] 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환은 담즙 분비 손상(즉, 담즙 울체)과 관련되고, 간세포내 담즙산/염의 세포내 축적과 관련되고 보통 그에 속발하는 간 질환이다. 고담혈증은 담즙산 또는 담즙산 염의 혈청 농도 증가를 특징으로 한다. 담즙 울체는 임상병리학상 폐쇄성, 보통 간외 담즙 울체, 및 비폐쇄성, 또는 간내 담즙 울체의 두 주요 범주로 분류될 수 있다. 비폐쇄성 간내 담즙 울체는 본질적으로 담즙 분비 결함에 기인한 원발성 간내 담즙 울체, 및 간세포 손상에 기인한 속발성 간내 담즙 울체의 두 주요 아군으로 추가 분류될 수 있다. 원발성 간내 담즙 울체는 대부분 임상적 증상이 유사한 성인형인 양성의 재발성 간내 담즙 울체, 및 소아가 걸리는 질환인 진행성 가족성 간내 담즙 울체 1, 2, 및 3형과 같은 질환을 포함한다. 미숙아 호흡 곤란증 및 폐렴은 보통 임신시 간내 담즙 울체와 관련된다. 적극적 치료 및 예방은 한정되어 있다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0004] 현재, 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환에 효과적인 치료는 수술, 간이식, 및 드물게는 우르소디올의 투여를 포함한다. 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환의 효과적이면서 안전한 약이 필요하다.

#### 과제의 해결 수단

[0005] 발명의 개요

[0006] 본원에 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하기 위한 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(Apical Sodium-dependent Bile Acid Transporter Inhibitor: ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는

그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다.

[0007] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 비전신적으로 흡수되는 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 기술된 임의의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 임의의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 본원에 기술된 제2 약제를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0008] 본원에 소양증을 치료 또는 개선하기 위한 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다.

[0009] 본원에 혈청 담즙산 수준 또는 농도 또는 간의 담즙산 수준 또는 농도를 저하시키기 위한 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 수준 또는 농도 또는 간의 담즙산 수준 또는 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 수준 또는 농도 또는 간의 담즙산 수준 또는 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다.

[0010] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 또는 간의 담즙산 수준을 본원에서 제공되는 조성물의 투여 전 수준과 비교하거나, 또는 대조 대상체와 비교하여 적어도 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 또는 10% 감소시키기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 또는 간의 담즙산 수준을 적어도 30% 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 또는 간의 담즙산 수준을 적어도 25% 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 또는 간의 담즙산 수준을 적어도 20% 감소시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 또는 간의 담즙산 수준을 적어도 15% 감소시키기 위한 방법이 제공된다.

[0011] 본원에 황색종을 치료 또는 개선하기 위한 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 황색종을 치료 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 황색종을 치료 또는 개선하기 위한 방법이 제공된다.

[0012] 본원에 혈청 지단백질 X 수준 또는 농도를 저하하기 위한 치료 조성물 및 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 혈청 지단백질 X 수준 또는 농도를 저하하기 위한 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 혈청 지단백질 X 수준 또는 농도를 저하하기 위한 방법이 제공된다.

[0013] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 빌리루빈, 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 또는 감마-글루타밀 트랜스퍼라제(GGT), 또는 간 효소, 예컨대 알칼리 포스파타제, ALT 및 AST의 혈청 수준을 감소시키기 위한 조성물 및 방법이 기술된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 비전신적 흡수성 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여를 포함한다.

[0014] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 ASBTI 또는 임의의 회복성 담즙산 염 수송체를 억제하는 화합물의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 화합물의 사용으로 위장관에서 담즙산 염의 재순환이 감소 또는 억제된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 장세포내 담즙산/염을 감소시키거나, 또는 장 또는 간세포 구조에 대한 괴사 및/또는 손상을 감소시킨다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 담즙 수송체 억제제는 장 L-세포에 의한 엔테로엔도크린 펩티드 분비를 향상시킨다.

- [0015] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법은 담즙산/염의 관강내 농도를 증가시킨 뒤, 변으로 배출되고, 그에 따라 그를 필요로 하는 개체에게서 전체 담즙산 및 혈청 담즙산 또는 간의 담즙산 적재량을 감소시킴으로써 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 따른 관강내 담즙산 농도의 증가로 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 손상된 개체의 간 및/또는 장의 온전성이 보호 및/또는 제어된다.
- [0016] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법은 그를 필요로 하는 개체에게서 담즙산/염의 관강내 농도를 증가 및/또는 혈청 농도 또는 간의 농도를 감소시킴으로써 소양증을 치료 또는 개선한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 따른 관강내 담즙산 농도의 증가로 담즙 정체성 간 질환으로 손상된 개체의 간 및/또는 장의 온전성이 보호 및/또는 제어된다.
- [0017] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법은 그를 필요로 하는 개체에게서 담즙산/염의 관강내 농도를 증가 시킴으로써 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도를 저하시킨다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 따른 관강내 담즙산 농도의 증가로 담즙 정체성 간 질환으로 손상된 개체의 간 및/또는 장의 온전성이 보호 및/또는 제어된다.
- [0018] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체의 회장 원위부에 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체의 회장 원위부에 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈액소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 간 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다.
- [0019] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 치료에 사용하기 위한 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 ASBTI는 비전신적으로 흡수되거나, 또는 비전신적으로 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 ASBTI 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 ASBTI는 비전신적으로 흡수되거나, 또는 비전신적으로 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 조성물은 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 비전신적으로 투여하기에 적합하다.
- [0020] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 소양증의 치료에 사용하기 위한 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 ASBTI는 비전신적으로 흡수되거나, 또는 비전신적으로 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 소양증의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 ASBTI 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 ASBTI는 비전신적으로 흡수되거나, 또는 비전신적으로 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 조성물은 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 비전신적으로 투여하기에 적합하다.
- [0021] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도를 저하시키는데 사용하기 위한 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 제공되며, 여기서 ASBTI는 비전신적으로 흡수되거나, 또는 비전신적으로 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도를 저하시키는 데에 사용하기 위한 약학 조성물이 제공되며, 여기서 조성물은 ASBTI 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하며, 상기 ASBTI는 비전신적으로 흡수되거나, 또는 비전신적으로 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 조성물은 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 비전신적으로 투여하기에 적합하다.
- [0022] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 ASBTI는 최소한으로 흡수되거나, 또는 최소한 흡수되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 회장, 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 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 전신적으로 흡수된다. 바람직한 실시양태에 있어서, ASBTI의 10% 미만이 전신적으로 흡수된다. 다른 바람직한 실시양태에 있어서, ASBTI의 5% 미만이 전신적으로 흡수된다. 또다른 바람직한 실시양태에 있어서, ASBTI의 1% 미만이 전신적으로 흡수된다.
- [0023] 일 측면으로, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체

의 위장관 원위부에 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다. 일 측면으로, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체의 위장관 원위부에 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 소양증을 예방 또는 치료하는 방법이 제공된다. 일 측면으로, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체의 위장관 원위부에 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 위장관 원위부는 공장, 회장, 결장, 또는 직장이다. 일부 실시양태에 있어서, 위장관 원위부는 회장, 결장, 또는 직장이다. 일부 실시양태에 있어서, 위장관 원위부는 공장이다. 일부 실시양태에 있어서, 위장관 원위부는 회장이다.

[0024] 특정 실시양태에 있어서, 담즙 울체 및/또는 담즙 정체성 간 질환은 폐쇄성 담즙 울체, 비폐쇄성 담즙 울체, 간외 담즙 울체, 간내 담즙 울체, 원발성 간내 담즙 울체, 속발성 간내 담즙 울체, 진행성 가족성 간내 담즙 울체(PFIC), PFIC 1형, PFIC 2형, PFIC 3형, 양성의 재발성 간내 담즙 울체(BRIC), BRIC 1형, BRIC 2형, BRIC 3형, 완전 비경구 영양법 관련 담즙 울체, 방종양성(paraneoplastic) 담즙 울체, 스타우퍼 증후군(Stauffer syndrome), 임신시 간내 담즙 울체, 피임약-관련 담즙 울체, 약물-관련 담즙 울체, 감염-관련 담즙 울체, 듀빈존슨 증후군, 원발성 담즙성 간경변(PBC), 원발성 경화성 담관염(PSC), 담석 질환, 알라질 증후군, 담도 폐쇄증, 카사이후(post-Kasai) 담도 폐쇄증, 간이식 후 담도 폐쇄증, 간이식 후 담즙 울체, 간이식 후 관련 간 질환, 장 이상 관련 간 질환, 담즙산 매개 간 손상, MRP2 결핍 증후군, 또는 신생아 경화성 담관염이다. 일부 실시양태에 있어서, 소아과 담즙 정체성 간 질환은 본원에 기술된 소아형 간 질환이다.

[0025] 특정 실시양태에 있어서, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환은 황달, 소양증, 간경변, 미숙아 호흡 곤란증, 폐렴, 담즙산의 증가된 혈청 농도, 담즙산의 증가된 간 농도, 빌리루빈의 증가된 혈청 농도, 간세포 손상, 간반흔, 간부전, 간비대, 황색종, 흡수불량, 비장 비대증, 설사, 췌장염, 간세포 괴사, 거대 세포 형성, 간세포 암종, 위장 출혈, 문맥압항진, 난청, 피로, 식욕부진, 거식증, 묘한 냄새, 진한 소변색, 연한 대변, 지방 변증, 성장 장애에서 선택되는 하나 이상의 증상을 특징으로 한다.

[0026] 일부 경우에, 상술된 임의의 방법 또는 조성물은 그를 필요로 하는 소아 개체에게서 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 증상을 감소 또는 경감하고/하거나, 증상의 중증성을 감소시키고/시키거나, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 재발을 감소시킨다. 일부 경우에, 상술된 임의의 방법 또는 조성물은 그를 필요로 하는 소아 개체에게서 소양증을 감소 또는 개선한다. 일부 경우에, 상술된 임의의 방법 또는 조성물은 그를 필요로 하는 소아 개체에게서 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도를 저하시킨다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 2세 미만의 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 0 내지 18개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 1 내지 18개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 2 내지 18개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 3 내지 18개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 4 내지 18개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 6 내지 18개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 18 내지 24개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 6 내지 12개월된 유아이다. 일부 경우에, 본원에 기술된 임의의 방법 및/또는 조성물에 있어서, 개체는 약 2 내지 약 10세의 소아이다. 일부 경우에, 개체는 10세 미만의 소아이다. 일부 경우에, 개체는 10세를 초과한다. 일부 경우에, 개체는 성인이다.

[0027] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 치료를 위한 임의의 회복성 담즙산 염 수송체, 또는 표면 나트륨-의존성 담즙 수송체(ASBT)를 억제하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 치료 방법 및 조성물이 제공된다. 특정의 경우에, 본원에서 제공되는 화합물의 사용으로 위장관에서 담즙산 염의 재순환이 감소 또는 억제된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 장세포내 담즙산/염 및/또는 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 인한 회장 또는 간세포 구조에 대한 손상을 감소시키고/시키거나, 장 내벽 또는 간을 재생시킨다. 일부 실시양태에 있어서, 담즙 수송체 억제제는 비전신성 화합물이다. 다른 실시양태에 있어서, 담즙산 수송체 억제제는 비전신적으로 전달되는 전신성 화합물이다. 다른 실시양태에 있어서, 담즙산 수송체 억제제는 전신성 화합물이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 담즙 수송체 억제제는 장 L-세포에 의한 엔테로엔도크린 펩티드 분비를 향상시킨다.

[0028] 본원에서는, 특정 실시양태에 있어서, 소양증의 치료를 위한 임의의 회복성 담즙산 염 수송체, 또는 표면 나트

류-의존성 담즙 수송체(ASBT)를 억제하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 치료 방법 및 조성물이 제공된다. 특정의 경우에, 본원에서 제공되는 화합물의 사용으로 위장관에서 담즙산 염의 재순환이 감소 또는 억제된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 장세포내 담즙산/염 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 인한 회장 또는 간세포 구조에 대한 손상을 감소시키고/시키거나, 장 내벽 또는 간을 재생시킨다. 일부 실시양태에 있어서, 담즙 수송체 억제제는 비전신성 화합물이다. 다른 실시양태에 있어서, 담즙산 수송체 억제제는 비전신적으로 전달되는 전신성 화합물이다. 다른 실시양태에 있어서, 담즙산 수송체 억제제는 전신성 화합물이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 담즙 수송체 억제제는 장 L-세포에 의한 엔테로엔도크린 펩티드 분비를 향상시킨다.

[0029]

본원에서는, 특정 실시양태에 있어서, 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위한 임의의 회복성 담즙산 염 수송체, 또는 표면 나트륨-의존성 담즙 수송체(ASBT)를 억제하는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사용한 치료 방법 및 조성물이 제공된다. 특정의 경우에, 본원에서 제공되는 화합물의 사용으로 위장관에서 담즙산 염의 재순환이 감소 또는 억제된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 장세포내 담즙산/염 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 인한 회장 또는 간세포 구조에 대한 손상을 감소시키고/시키거나, 장 내벽 또는 간을 재생시킨다. 일부 실시양태에 있어서, 담즙 수송체 억제제는 비전신성 화합물이다. 다른 실시양태에 있어서, 담즙산 수송체 억제제는 비전신적으로 전달되는 전신성 화합물이다. 다른 실시양태에 있어서, 담즙산 수송체 억제제는 전신성 화합물이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 담즙 수송체 억제제는 장 L-세포에 의한 엔테로엔도크린 펩티드 분비를 향상시킨다.

[0030]

상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBT는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBT는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBT는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 III의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBT는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 IV의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBT는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 V의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBT는 본원에 기술된 바와 같은 화학식 VI 또는 화학식 VID의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다.

[0031]

일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈색소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 간 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 엔테로엔도크린 펩티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 I의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 혈청 담즙산 농도, 또는 간의 담즙산 농도를 저하시키는 방법이 제공된다.

[0032]

일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈색소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 간 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하

는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 엔테로엔도크린 펩티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 II의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다.

[0033] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈색소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 간 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 엔테로엔도크린 펩티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 III의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다.

[0034] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈색소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 간 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 엔테로엔도크린 펩티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 IV의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다.

[0035] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈색소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 간 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 소양증을 치료 또는 개선하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 엔테로엔도크린 펩티드 또는 호르몬의 수준을 증가시키기 위한 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 화학식 V의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위한 방법이 제공된다.



페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-((S)-1-카복시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카복시메틸)카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-((S)-1-카복시에틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염; 1-[[5-[3-[(3S,4R,5R)-3-부틸-7-(디메틸아미노)-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-1,1-디옥시도-1-벤조티아제핀-5-일]페닐]아미노]-5-옥소펜트-일]아미노]-1-테옥시-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]티아제핀-5-일)페닐]우레이도}-3,5-디하이드록시테트라하이드로피란-2-일메틸)설페이트 에탄올레이트, 하이드레이트이다. 특정 실시양태에 있어서, ASBTI는 264W94 (Glaxo), SC-435 (Pfizer), SD-5613 (Pfizer), 또는 A3309 (Astra-Zeneca)이다.

[0038] 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1'-카복시-2-메틸티오에틸}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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카복시-2-메틸티오에틸}카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카복시-2-메틸티오에틸}카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카복시-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)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필}카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N-(카복시메틸}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)-1'-페닐-1'-[N'-(카복시메틸}카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(S)-1-카복시프로필}카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-1'-페닐-1'-[N'-(카복시메틸}카바모일]메틸}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 아니다.

[0039] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 우르소디올, UDCA, 콜레스티라민/수지, 항히스타민제(예: 하이드록시진, 디펜히드라민), 리팜핀, 날락손, 페노바비탈, 드로나비놀 (CB1 작용제), 메토타렉세이트, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 콜치신, TPGS - 비타민 A, D, E, 또는 K (임의로 폴리에틸렌 글리콜과 함께), 아연, 및 담즙산 또는 그의 유사체 흡수를 위한 수지 또는 격리제(sequestrant)에서 선택되는 제2 약제의 투여를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 독성 감소 담즙산 또는 염 또는 친수성 담즙산, 예컨대 우르소디올, 노르우르소디올, 우르소테옥시콜린산, 케노테옥시콜린산, 콜린산, 타우로콜린산, 우르소콜린산, 글리코콜린산, 글리코테옥시콜린산, 타우로테옥시콜린산, 타우로콜레이트, 글리코 케노테옥시콜린산, 또는 타우로우르소테옥시콜린산에서 선택되는 제2 약제의 투여를 추가로 포함한다.

[0040] 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 약 1  $\mu\text{g/kg/일}$  내지 약 10  $\text{mg/kg/일}$ 이다. 일부 실시양태에 있어서,



어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 1회 오전에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 1회 정오에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 1회 저녁 또는 밤에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 2회 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 b.i.d.로 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 2회 오전 및 정오에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 2회 오전 및 저녁에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 2회 오전 및 밤에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 2회 정오 및 저녁에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 2회 정오 및 밤에 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 3회 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 t.i.d.로 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 1일 4회 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 q.i.d.로 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 4시간 마다 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 q.q.h.로 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 격일로 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 q.o.d.로 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 주 3회 주어진다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 용량은 t.i.w.로 주어진다.

[0045] 본원에서는 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 ASBTI, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 담체를 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환 및/또는 소양증의 치료에 사용하거나, 또는 혈청 담즙산 또는 간의 담즙산 수준을 저하시키는데 사용하기 위한 방법 및 투약 형태(예: 경구 또는 직장 투약 형태)가 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 최소한으로 흡수되는 ASBTI, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 경구적으로 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 최소한으로 흡수되는 ASBTI, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 개체에게 직장적으로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 투약 형태는 장용 제형, 회장-pH 민감성 방출 제형, 또는 좌약 또는 다른 적합한 형태이다.

[0046] 일부 실시양태에 있어서, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환 또는 소양증을 치료하거나 혈청 담즙산 농도를 저하시키기 위해 사용하기 위한 조성물은 전착제 또는 흡윤제 중 적어도 1종을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 조성물은 흡수 억제제를 포함한다. 일부 경우에 흡수 억제제는 점막접착제(예: 점막접착성 폴리머)이다. 특정 실시양태에 있어서, 점막접착제는 메틸 셀룰로스, 폴리카보필, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 및 이들의 조합물에서 선택된다. 일부 실시양태에 있어서, 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제는 흡수 억제제에 공유결합된다. 특정 실시양태에 있어서, 약학 조성물은 장용 코팅을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 상술된 담즙 울체, 담즙 정체성 간 질환 또는 소양증의 치료에 사용하기 위한 조성물은 담체를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 담체는 직장용으로 적합한 담체이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 약학 조성물은 좌약, 관장액, 직장 포움, 또는 직장 겔로서 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 약학 조성물은 경구적으로 적합한 담체를 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 ASBTI의 비전신성 회장, 직장 또는 결장 전달용으로 제형화된 약학 조성물이 제공된다.

[0048] 일부 경우에, 상술된 임의의 방법에서, ASBTI의 투여는 그를 필요로 하는 개체에게서 장세포내 담즙산/염을 감소시킨다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법은 그를 필요로 하는 개체의 회장 장세포에서 담즙산/염의 축적을 감소시킨다. 일부 경우에, 상술된 임의의 방법에서, ASBTI의 투여는 그를 필요로 하는 개체의 회장 관강으로부터 장세포로 담즙산/염의 수송을 억제한다. 일부 경우에, 상술된 임의의 방법에서, ASBTI의 투여는 그를 필요로 하는 개체에게서 회장 관강내 담즙산/염을 증가시킨다. 일부 경우에, 상술된 임의의 방법에서, ASBTI의 투여는 그를 필요로 하는 개체에게서 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환 또는 상승된 혈청 또는 간의 담즙산과 관련된 장(예: 회장 세포) 또는 간의 세포(예: 간 세포) 구조에 대한 손상을 감소시킨다. 일부 경우에, 상술된 임의의 방법에서, ASBTI의 투여는 담즙 정체성 간 질환으로 고통받고 있는 개체에게서 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환으로 인한 장 내벽 또는 간 세포를 재생시킨다.

[0049] 일부 실시양태에 있어서, 상술된 방법은 우르소디올, 노르우르소디올, UDCA, 우르소데옥시콜린산, 케노데옥시콜린산, 콜린산, 타우로콜린산, 우르소콜린산, 글리코콜린산, 글리코데옥시콜린산, 타우로데옥시콜린산, 타우로콜레이트, 글리코케노데옥시콜린산, 타우로우르소데옥시콜린산, 콜레스티라민/수지, 항히스타민제(예: 하이드록시진, 디펜히드라민), 리팜핀, 날락손, 페노바비탈, 드로나비놀 (CB1 작용제), 메토평렉세이트, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 콜치신, TPGS - 비타민 A, D, E, 또는 K (임의로 폴리에틸렌 글리콜과 함께), 아연, 담즙산 흡수를 위한 수지 또는 격리제에서 선택되는 제2 약제의 투여를 추가로 포함한다.

- [0050] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI와 우르소디올의 조합물을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI와 담즙산 흡수를 위한 수치 또는 격리제의 조합물을 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 우르소디올, 우르소데옥시콜린산, 케노데옥시콜린산, 콜린산, 타우로콜린산, 우르소콜린산, 글리코콜린산, 글리코데옥시콜린산, 타우로데옥시콜린산, 타우로콜레이트, 글리코케노데옥시콜린산, 타우로우르소데옥시콜린산, UDCA, 콜레스티라민/수지, 향히스타민제(예: 하이드록시진, 디펜히드라민), 리팜핀, 날락손, 페노바비탈, 드로나비놀 (CBI 작용제), 메토크렉세이트, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 콜치신, TPGS - 비타민 A, D, E, 또는 K (임의로 폴리에틸렌 글리콜과 함께), 아연, 담즙산 흡수를 위한 수치 또는 격리제로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 약제와 조합하여 투여된다.
- [0051] 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 ASBTI를 개체의 회장 원위부, 결장 및/또는 직장으로부터 전달하는 회장-pH 민감성 방출 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 장용 코팅된 제형으로서 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 ASBTI의 경구 전달은 위장관에 여러가지 기전으로 약물을 연장 또는 지속 전달하기 위해 당업계에 주지인 제형을 포함할 수 있다. 이는 소장의 pH 변화에 기초해 투약 형태로부터 pH 민감성 방출, 정제 또는 캡슐의 점진적 부식, 제형의 물리적 성질에 따른 위 정체, 장관의 점막 내벽에 투약 형태의 생체접착, 또는 투약 형태로부터 활성 약물의 효소적 방출을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 의도하는 효과는 활성 약물 분자가 투약 형태의 조작에 의해 작용 부위(회장)로 전달되는 기간을 연장하는 것이다. 따라서, 장용 코팅 및 장용 코팅 조절 방출 제형은 본 발명의 범주내에 속한다. 적합한 장용 코팅은 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트 및 메타크릴산 및 메타크릴산 메틸에스테르의 음이온성 폴리머를 포함한다.
- [0052] 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 음식물 섭취 전에 투여된다. 상술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 음식물 섭취와 동시에, 또는 음식물 섭취 후에 투여된다.
- [0053] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환에 걸린 개체에게서 비타민, 특히 지용성 비타민의 소화 감소를 보상하기 위해 비타민 보충제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 비타민 보충제는 지용성 비타민을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 지용성 비타민은 비타민 A, D, E, 또는 K이다.
- [0054] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 소양증으로 고통받는 개체에게서 비타민, 특히 지용성 비타민의 소화 감소를 보상하기 위해 비타민 보충제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 비타민 보충제는 지용성 비타민을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 지용성 비타민은 비타민 A, D, E, 또는 K이다.
- [0055] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 혈청 담즙산 농도가 상승된 개체에게서 비타민, 특히 지용성 비타민의 소화 감소를 보상하기 위해 비타민 보충제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 비타민 보충제는 지용성 비타민을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 지용성 비타민은 비타민 A, D, E, 또는 K이다.
- [0056] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법 및 조성물은 위장 부작용을 감소시키기 위한 담즙산 격리제 또는 결합제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 불안정한 담즙산 격리제의 투여를 포함하며, 여기서 불안정한 담즙산 격리제는 개체의 결장 또는 직장에서 적어도 하나의 담즙산에 대한 친화성이 낮다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 불안정한 담즙산 격리제는 인간의 결장 또는 직장에서 담즙산을 방출한다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 불안정한 담즙산 격리제는 변에 배설 또는 제거를 위해 담즙산을 봉쇄하지 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 불안정한 담즙산 격리제는 비전신성 불안정 담즙산 격리제이다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 비전신성 담즙산 격리제는 전신적으로 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 미만으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 리그닌 또는 개질 리그닌이다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 다량이온성 폴리머 또는 코폴리머이다. 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 하나 이상의 N-알케닐-N-알킬아민 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-(N'-알케닐아미노)알킬-아자늄 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-알케닐-아자늄 잔기; 하나 이상의 알케닐-아민 잔기; 콜레스티라민, 콜레스티폴, 또는 콜레세벨라모 또는 이들의 조합물을 포함하는 폴리머 또는 코폴리머이다.

[0057] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 부분 외부 담즙 전환 (PEBD)을 추가로 포함한다.

[0058] 본원에서는 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 조성물(예: 직장 투여용으로 제형화된 약학 조성물) 및 직장 또는 결장내 국소 전달을 위한 장치를 포함하는 키트가 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 장치는 주사기, 백, 또는 압축 컨테이너이다.

### 도면의 간단한 설명

[0059] 도 1. 264W94의 경구 투여로 변의 담즙산이 용량-의존적으로 증가하였다. 변의 담즙산 농도는 비히클 처리된 래트와 비교하여 0.17 mg/kg의 ED<sub>50</sub>으로 6.5배 까지 상승되었다. 264W94 처리 래트에서 변의 NEFA가 또한 다소 증가하였다. 혈장 담즙산 농도는 264W94 처리 래트에서 용량-의존적으로 감소하였다.

도 2. SC-435 및 LUM002의 상승 용량 투여 후, ZDF 래트의 혈장 담즙산 수준. 수컷 ZDF 래트 (n = 4)에는 비히클, SC-435 (1, 10 또는 30 mg/kg) 또는 LUM002 (0.3, 1, 3, 10 또는 30 mg/kg)가 2주 간 경구 섭식으로 1일 2회 투여되었다. 혈장 담즙산 수준을 2주가 끝나고 측정하였다. 데이터는 평균값±SEM으로서 나타내었다.

도 3. LUM001의 다중 상승 경구 용량 투여 후, 무작위 이중맹검 위약 조절 연구에서 건강한 대상의 혈청 담즙산 (SBA) 분석. 그래프에 0.5 (n=16), 1.0 (n=8), 2.5 (n=8), 5.0 (n=8) 및 10 (n=8) mg 투약 그룹의 데이터가 나타나 있다. 1일에, 아침 식사하기 약 30분 전, 후와 점심 및 저녁 식사 후 30분의 혈액을 기준치의 SBA 용으로 취하였다. 샘플은 14일에 얻었다.

도 4. LUM001의 다중 상승 경구 용량 투여 후, 무작위 이중맹검 위약 조절 연구에서 건강한 대상의 변에서 담즙산 분석. 변 샘플을 용량 적정 패널을 제외한 모든 패널에서 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일에 2.5 (2) 및 5 mg (2) 수집하였다.

도 5. 12세 아동에서 공복 혈청 담즙산 수준 및 오전 식후 피크. LUM001은 14일 동안 1일 1회(QD) 오전에 투여되었다. 위약 환자는 평균 공복 혈청 담즙산 수준이 8.6  $\mu\text{mol/L}$ 이고, 식후 피크 혈청 담즙산 수준이 11.9  $\mu\text{mol/L}$ 이었다. LUM001 처리 환자에서 그 값은 각각 6.5  $\mu\text{mol/L}$  및 9.2로서, 24% 및 23% 감소를 나타내었다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0060] 발명의 상세한 설명

[0061] 담즙산/염은 소화 효소 활동 및 지방 및 지용성 비타민의 용해에 중요한 역할을 하며, 간, 담즙, 및 장 질환에 관여한다. 담즙산은 간에서 다단계 다중세포 기관 경로로 합성된다. 하이드록실 그룹이 스테로이드 구조 상의 특정 위치에 도입되고, 콜레스테롤 B 환의 이중 결합이 환원되며, 탄화수소쇄가 3개의 탄소 원자로 짧아져 쉘 말단에서 카복실 그룹이 된다. 가장 일반적인 담즙산은 콜린산 및 케노데옥시콜린산("이차 담즙산")이다. 간세포 탈출 및 담즙 형성 전에, 담즙산은 글리신(글리코콜린산 또는 글리코케노데옥시콜린산 형성) 또는 타우린(타우로콜린산 또는 타우로케노데옥시콜린산 형성) 중 어느 하나와 접합한다. 접합된 담즙산은 담즙산 염으로 불리며, 그의 양친매성으로 인해 담즙산 보다 더 효율적인 세제로 된다. 담즙산이 아닌 담즙산 염이 담즙에서 발견된다.

[0062] 담즙산 염은 간세포에 의해 소관으로 분비되어 담즙을 형성한다. 소관은 우 및 좌 간관으로 배액되고, 담즙이 담낭으로 흐른다. 담즙은 담낭으로부터 방출되어 십이지장으로 이동하고, 여기서 지방의 대사 및 분해에 기여한다. 담즙산 염은 회장 말단에서 재흡수되고 간문맥을 통해 간으로 다시 수송된다. 담즙산 염은 보통 변을 통해 배설되기 전에 여러번의 간내 순환을 겪는다. 담즙산 염의 작은 비율이 수동적 또는 담체-매개 수송 과정에 의해 장 근위부에서 재흡수될 수 있다. 대부분의 담즙산 염은 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체(ASBT)로 불리는 표면에 위치한 나트륨-의존성 담즙산 수송체에 의해 회장 원위부에서 재생된다. 장세포의 기저측 표면에서, ASBT의 절단 변형체가 담즙산/염의 문맥 순환으로의 백터 전송에 관여한다. 간내 순환 완료는 주로 나트륨-의존성 담즙산 수송체에 의해 매개되는 수송 과정에 의해 간세포의 기저측 표면에서 일어난다. 장 담즙산 수송체는 담즙산 염의 간내 순환에 중요한 역할을 한다. 이 과정의 분자 분석으로 장 담즙산 수송체의 생물학, 생리학 및 병리생리학을 이해하는데 최근 중요한 진전이 있었다.

[0063] 장 관강 내에서, 담즙산 농도는 장 말단에서 일어나는 재흡수 벌크에 따라 변한다. 담즙산/염은 소화관에서 세균총의 성장을 변경시킨다. 장 관강에서 담즙산 농도를 조절하여 간내 담즙산 축적으로 인한 간세포 손상을 제어하는 특정 조성물 및 방법이 본원에 기술된다.

- [0064] 또다른 측면으로, 본원에서 제공되는 방법 및 조성물은 소화관내 담즙산 농도를 증가시킨다. 증가된 농도의 담즙산/염은 이어 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환(예: 소양증과 관련된 담즙 정체성 간 질환, 또는 상승된 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도와 관련된 담즙 정체성 간 질환)으로 손상된 경우 장의 온전성을 보호하고 제어하는 인자의 분비를 촉진한다.
- [0065] 또다른 측면으로, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 전신적으로 흡수되는 약제에 비해 이점을 가진다. 본원에 기술된 방법 및 조성물은 전신적으로 흡수되지 않는 ASBT 억제제를 사용한다. 따라서, 이 조성물은 소화관 관장에 남지 않고 그에 따라 전신성 흡수와 관련된 임의의 독성 및/또는 부작용을 감소시킴으로써 효과적이다.
- [0066] 추가 측면으로, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 엔테로엔도크린 호르몬 GLP-2 및 PYY의 방출을 촉진한다. GLP-2 또는 PYY의 분비 증가는 조정 과정을 제어하거나, 장 손상을 감쇠하거나, 세균 이동을 감소시키거나, 자유 라디칼 산소의 방출을 억제하거나, 전염증성 사이토카인의 생산을 억제하거나, 또는 이들의 임의의 조합으로 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환(예: 소양증과 관련된 담즙 정체성 간 질환, 또는 상승된 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도와 관련된 담즙 정체성 간 질환)을 예방 또는 치료하는 것이 가능하다.
- [0067] 그를 필요로 하는 개체에게서 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환(예: 소양증과 관련된 담즙 정체성 간 질환, 또는 상승된 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도와 관련된 담즙 정체성 간 질환)을 치료 또는 개선하기 위한, 위장(GI) 관에서 활성적인 ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 염 수송체 억제제의 용도가 본원에 기술된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 그를 필요로 하는 개체에게서 소양증을 치료 또는 개선하기 위한, 위장(GI) 관에서 활성적인 ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 염 수송체 억제제의 용도가 기술된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 그를 필요로 하는 개체에게서 혈청 담즙산 농도 또는 간의 담즙산 농도를 저하시키기 위한, 위장(GI) 관에서 활성적인 ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 염 수송체 억제제의 용도가 기술된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 치료적 유효량의 ASBT 억제제(ASBTI)를 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 이러한 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 제공된 ASBTI는 회장 원위부로 비전신적으로 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다.
- [0068] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 그를 필요로 하는 개체의 회장 원위부에 비전신적으로 투여하는 것을 포함하고, 여기서 간 질환은 A형 간염, B형 간염, C형 간염, 비알콜성 지방 간염(NASH), 비알콜성 지방 간 질환(NAFLD), 혈색소침착증, 윌슨 질환, 허혈성 간염, 간 염증, 섬유증, 또는 만성 간 질환인, 간 질환의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부로 비전신적 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다.
- [0069] 일부 실시양태에 있어서, 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 전신적으로 흡수된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는 위장관 원위부(예: 회장 원위부, 결장 및/또는 직장)에서 회복성 담즙산 염 수송체 의한 담즙산 염의 소거를 억제한다.
- [0070] 일부의 경우, 담즙산 염 재순환의 억제에 따라 위장관 원위부 또는 그 일부(예: 소장 원위부 및/또는 결장 및/또는 직장)의 관강내에 담즙산 염의 농도가 높아진다. 본원에 사용된 바와 같이, 위장관 원위부는 회장 원위부에서 항문에 이르는 영역을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 장세포내 담즙산/염 또는 그의 축적을 감소시킨다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 담즙 울체 및/또는 담즙 정체성 간 질환과 관련된 간세포 또는 장 구조에 대한 손상을 감소시킨다

- [0071] **포유동물 마이크로바이옴(microbiome), 담즙산 풀 및 대사 상호작용**
- [0072] 장 관강내 담즙산 풀의 통합 대사는 숙주와 마이크로바이옴 공생자 간의 복합적인 생화학적 상호작용에 적합하다.
- [0073] 담즙산/염은 간에서 콜레스테롤로부터 다중-효소 통합 과정에 의해 합성되며, 장에서식이 지방 및 지용성 비타민 흡수에 중요하다. 담즙산/염은 장 세균 과다증식 및 이동, 장내 세균에 의한 기초 조직의 침습을 예방하기 위해 장의 장벽 기능을 유지하는데 중요한 역할을 한다.
- [0074] 정상적인 조건(즉, 개체가 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 앓고 있지 않은 경우) 하에서, 공생 소화관 미생물(마이크로바이옴)은 숙주의 대사와 밀접하게 상호작용하며 건강의 중요한 결정요인이다. 소화관내 많은 세균 종은 담즙산/염을 변경 및/또는 대사할 수 있으며, 소화관 종은 대사 및 염증과 같은 전신성 과정에 영향을 미친다.
- [0075] 담즙산/염은 강력한 항미생물 및 항바이러스 효과를 가지며 - 결핍되면 세균 과다증식 및 비접합 증가에 이르고, 회장 재흡수가 덜 일어나게 된다. 동물에서, 접합된 담즙산 공급은 세균 과다증식을 폐지하고, 세균의 림프절로의 이동을 감소시키며, 내독소혈증을 감소시킨다.
- [0076] 따라서, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 담즙산/염이 위장관의 다른 영역으로 대체, 이동, 및/또는 전향하는 것을 가능케 하고 이에 감염-관련 담즙 울체 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 초래할 수 있는 미생물 증식에 영향을 미치게 된다(예: 억제 또는 서행).
- [0077] **담즙 울체 및 담즙 정체성 간 질환의 종류**
- [0078] 본원에서 사용된 "담즙 울체"는 담즙 형성 및/또는 담즙 흐름 장애를 포함하는 질환 또는 증상을 의미한다. 본원에서 사용된 "담즙 정체성 간 질환"은 담즙 울체와 관련된 간 질환을 의미한다. 담즙 정체성 간 질환은 보통 황달, 피로, 및 소양증을 수반한다. 담즙 정체성 간 질환의 바이오마커는 상승된 혈청 담즙산 농도, 상승된 혈청 알칼리 포스파타제(AP), 상승된 감마-글루타미르 트랜스펩티다제, 상승된 접합된 빌리루빈과잉혈증, 및 상승된 혈청 콜레스테롤을 포함한다.
- [0079] 담즙 정체성 간 질환은 임상병리학상 폐쇄성, 보통 간의 담즙 울체, 및 비폐쇄성, 또는 간내 담즙 울체의 두 주요 범주로 분류될 수 있다. 전자에서, 담석 또는 종양에 의하거나, 또는 간의 담도 폐쇄증에서와 같이 담즙 흐름이 기계적으로 차단되면 담즙 울체가 생긴다.
- [0080] 비폐쇄성 간내 담즙 울체를 가지는 후자의 그룹은 주 두요 하위그룹으로 나뉜다. 제1 하위그룹에서는, 너무나 심각해서 담즙 형성을 촉진하는 것을 비롯하여, 많은 기능의 비특이적 장애가 예상될 수 있는 간세포 손상에 담즙 분비 및 변경, 또는 담즙 구성성분의 합성의 과정이 이차적으로 연루되면 담즙 울체가 생긴다. 제2 하위그룹에서는, 간세포 손상의 추정 원인을 규명할 수 없다. 이러한 환자에서 담즙 울체는 담즙 분비 또는 변경, 또는 담즙 구성성분의 합성중 한 단계가 구성적으로 손상을 입은 결과로 나타나는 것 같다. 여기서 담즙 울체는 원발성으로 여겨진다.
- [0081] 따라서, 본원에는 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 간 질환을 앓고 있는 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도 및/또는 GLP-2 농도를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0082] 담즙산의 수준 증가, 및 AP(알칼리 포스파타제), LAP(백혈구 알칼리 포스파타제), 감마 GT(감마-글루타미르 트랜스펩티다제), 및 5'-뉴클레오티다제의 수준 상승은 담즙 울체 및 담즙 정체성 간 질환의 생화학적 홀마크이다. 따라서, 본원에는 고담혈증이 있고 AP(알칼리 포스파타제), LAP(백혈구 알칼리 포스파타제), 감마 GT(감마-글루타미르 트랜스펩티다제 또는 GGT), 및/또는 5'-뉴클레오티다제의 수준이 상승된 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또 본원에서는 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 고담혈증, 및 상승된 수준의 AP(알칼리 포스파타제), LAP(백혈구 알칼리 포스파타제), 감마 GT(감마-글루타미르 트랜스펩티다제), 및 5'-뉴클레오티다제를 감소시키기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.
- [0083] 소양증은 보통 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환과 동반된다. 소양증은 말초 통증 구심 신경에 작용하는 담즙산 염으로 기인한다고 제안되었다. 소양증 정도는 개체에 따라 다양하다(즉, 일부 개체는 상승된 수준의 담즙산/염에 더 민감하다). 혈청 담즙산 농도를 감소시키는 약제의 투여는 특정 개체에서 소양증을 감소시키는 것으로 판

명되었다. 따라서, 본원에서는 소양증에 걸린 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본원에서는 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 소양증을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다

[0084] 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환의 또다른 증상은 접합된 빌리루빈의 혈청 농도 증가이다. 접합된 빌리루빈의 상승된 혈청 농도로 황달 및 진한 소변색이 일어난다. 접합된 빌리루빈의 혈청 수준과 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환의 중증성 간에 관계가 확립되지 않았기 때문에, 상승 규모는 진단적으로 중요하지 않다. 접합된 빌리루빈 농도가 30 mg/dL을 초과하는 것은 드물다. 따라서, 본원에서 접합된 빌리루빈의 혈청 농도가 상승된 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본원에서 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 접합된 빌리루빈의 상승된 혈청 농도를 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0085] 비접합 빌리루빈의 혈청 농도 증가가 또한 진단적으로 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환으로 간주된다. 혈청 빌리루빈의 일부는 알부민에 공유결합된다(델타 빌리루빈 또는 담즙색소단백질). 이 부분은 담즙 정체성 황달 환자에서 총 빌리루빈의 상당 부분을 차지할 수 있다. 다량의 델타 빌리루빈 존재는 오래된 담즙 울체임을 가리킨다. 재태혈 또는 신생아 혈액중 델타 빌리루빈은 태어나기 전 담즙 울체/담즙 정체성 간 질환을 가리킨다. 따라서, 본원에 비접합 빌리루빈 또는 델타 빌리루빈의 혈청 농도가 상승된 개인의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본원에서 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 상승된 혈청 농도의 비접합 빌리루빈 및 델타 빌리루빈을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0086] 담즙 울체 및 담즙 정체성 간 질환은 고담혈증이 된다. 대사성 담즙 울체증에, 간세포는 담즙산 염을 보유한다. 담즙산 염은 간세포에서 혈청으로 역류하고, 이에 따라 말초 순환에서 담즙산 염의 농도가 증가된다. 또한, 간 문맥 혈액에서 간으로 유입되는 담즙산 염의 흡수가 불충분하여 담즙산 염이 말초 순환으로 누설된다. 따라서, 본원에 고담혈증에 걸린 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본원에서 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 고담혈증을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0087] 파지질혈증은 일부 담즙 정체성 질환의 특징이나 전부는 아니다. 콜레스테롤의 대사 및 분해에 기여하는 순환 담즙산 염 감소로 혈청 콜레스테롤은 담즙 울체에서 상승된다. 콜레스테롤 정체는 막 콜레스테롤 함량 증가 및 막 유동성 및 막 기능 감소와 관련된다. 또한, 담즙산 염은 콜레스테롤의 대사 산물이기 때문에, 콜레스테롤 대사 감소는 담즙산/염 합성의 증가로 이어진다. 담즙 울체에 걸린 소아에서 관찰되는 혈청 콜레스테롤은 약 1,000 mg/dL 내지 약 4,000 mg/dL 범위이다. 따라서, 본원에서 파지질혈증에 걸린 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본원에서 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 파지질혈증을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0088] 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환에 걸린 개체에서, 피부에 과다 순환 콜레스테롤 침착으로 황색종이 전개된다. 황색종 전개는 간세포 담즙 울체보다 폐쇄성 담즙 울체가 특징이다. 편평 황색종이 먼저 눈 주위에 나타나고, 목으로 이어져 손바닥과 발바닥에서 끝난다. 원형 황색종은 만성 및 장기 담즙 울체와 관련된다. 따라서, 본원에서 황색종에 걸린 개체의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한, 본원에서 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 황색종을 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0089] 만성 담즙 울체에 걸린 소아에서, 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환의 중대한 결과중 한가지는 성장 장애이다. 성장 장애는 담즙산 염의 장 전달 감소에 의한 것으로, 지방의 비효율적 소화 및 흡수, 및 비타민 흡수 감소에 기여한다(비타민 E, D, K, 및 A는 모두 담즙 울체에서 잘못 흡수된다). 또한, 지방의 결장으로의 전달은 결장 분비 및 설사로 이어질 수 있다. 성장 장애의 치료는 장쇄 트리글리세리드, 중쇄 트리글리세리드, 및 비타민으

로의 식이 대용 및 보충을 포함한다. 우르소데옥시콜린산은 특정 담즙 정체성 상태를 치료하기 위해 사용되고, 혼합 미셀을 형성하지 않으며, 지방 흡수에 효과를 나타내지 않는다. 따라서, 본원에서 성장 장애가 있는 개체(예: 소아)의 장에서 상피 증식 및/또는 장 내벽의 재생 및/또는 적응 과정의 향상을 촉진하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 방법은 장 관강에서 담즙산 농도를 증가시키는 것을 포함한다. 또한 본원에서 변에 담즙산을 배출하여 전체 담즙산 적재량을 감소시키는 것을 포함하는, 성장 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물이 제공된다.

[0090] 고담혈증 및 담즙 정체성 간 질환의 증상은 담즙 분비 촉진제(예: 우르소디올), 페노바비톨, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린다, 베자피브레이트, 타목시펜, 및 라미부딘으로 치료된다. 따라서, 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 방법은 담즙 분비 촉진제(예: 우르소디올), 페노바비톨, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린다, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘, 및 이들의 조합물에서 선택되는 추가적인 활성 약제의 투여를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 담즙 분비 촉진제(예: 우르소디올), 페노바비톨, 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린다, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘, 및 이들의 조합물에 의한 치료에 비반응성인 개체를 치료하기 위해서 사용된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 담즙 분비 촉진제 치료에 비반응성인 개체를 치료하기 위해서 사용된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 우르소디올 치료에 비반응성인 개체를 치료하기 위해서 사용된다.

#### [0091] 원발성 담즙성 간경변(PBC)

[0092] 원발성 담즙성 간경변은 담즙 소관의 파괴를 특징으로 하는 간의 자가면역 질환이다. 담즙 소관계에 대한 손상으로 간에 담즙이 쌓인다(즉, 담즙 울체). 간에 담즙 정체는 간 조직을 손상시키고, 반흔, 섬유증, 및 간경변을 일으킬 수 있다. PBC는 일반적으로 성인(예: 40세 이상)에 존재한다. PBC에 걸린 개체는 보통 피로, 소양증, 및/또는 황달이 있다. PBC는 개체가 적어도 6개월 동안 상승된 AP 농도, 상승된 감마GT 수준, 혈청중 항미토콘드리아 항체(AMA)( $\geq 1:40$ ), 및 발그레한 담관 병변을 가지는 경우 진단된다. 혈청 ALT 및 혈청 AST 및 접합된 빌리루빈이 또한 상승될 수 있지만, 이들은 진단적으로 고려되지 않는다. PBC와 관련된 담즙 울체는 우르소데옥시콜린산(UDCA 또는 우르소디올)의 투여로 치료 또는 개선된다. 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드) 및 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트)가 PBC와 관련된 담즙 울체를 치료하기 위해 사용되고 있다. 술린다, 베자피브레이트, 타목시펜, 및 라미부딘이 또한 PBC와 관련된 담즙 울체를 치료 또는 개선하는 것으로 입증되었다.

[0093] 본원에서 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체 억제제(ASBTI) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 원발성 담즙성 간경변을 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부에 비전신적으로 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 이차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린다, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

#### [0094] 진행성 가족성 간내 담즙 울체(PFIC)

[0095] PFIC 1

[0096] PFIC 1(또한 바일러 질환 또는 FIC1 결핍으로도 알려져 있음)은 ATP8B1 유전자(또한 FIC1으로도 지칭됨) 돌연변이와 관련된다. P-타입 ATPase를 코딩하는 이 유전자는 인간 염색체 18번 상에 위치하며, 또한 좀 더 온화한 표현형, 양성인 재발성 간내 담즙 울체 1형 (BRIC1) 및 그린란드 가족성 담즙 울체에서 돌연변이화된다. FIC1 단백질은 간세포의 소관 막 상에 위치하지만, 간 내에서 이는 주로 담관 세포에서 발현된다. P-타입 ATPase는

외엽에 비해 혈장 막의 내엽에 포스파티딜세린 및 포스파티딜에탄올아민을 풍부히 유지하는데 관여하는 아미노 포스포리피드 수송체인 것으로 나타났다. 막 이중층중 지질의 비대칭 분포는 소관 관강에서 고 담즙산 염 농도에 대해 보호 역할을 한다. 이상 단백질 기능은 담즙산의 담즙 분비를 간접적으로 방해할 수 있다. 담즙산/염의 변칙적 분비는 간세포 담즙산의 과잉적재로 이어진다.

[0097] PFIC-1은 전형적으로 유아(예: 6-18개월)에 존재한다. 유아는 소양증, 황달, 복부 팽만, 설사, 영양실조, 및 작은 키의 징후를 보일 수 있다. 생화학적으로, PFIC-1에 걸린 개체는 상승된 혈청 트랜스아미나제, 상승된 빌리루빈, 상승된 혈청 담즙산 수준, 및 낮은 감마GT 수준을 가진다. 개체는 또한 간 섬유증이 있을 수 있다. PFIC-1에 걸린 개체는 전형적으로 담관 증식이 없다. PFIC-1에 걸린 개체는 대부분 10세 까지 말기 간 질환이 발생할 것이다. PFIC-1의 장기 치료에 대한 유익성이 의학적 치료로 검증되지 않았다. 간외 증상(예: 영양실조 및 성장 장애)을 감소시키기 위해, 소아에게는 보통 중쇄 트리글리세리드 및 지용성 비타민이 투여된다. 우르소디올은 PFIC-1에 걸린 개체에게서 효과적인 것으로 입증되지 않았다.

[0098] 본원에서 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 PFIC-1을 치료하는 방법이 기술된다. 일부 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부에 비전신적으로 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 이차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토타렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린단, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0099] PFIC 2

[0100] PFIC 2(또한 바일러 증후군 또는 BSEP 결핍으로도 알려져 있음)는 ABCB11 유전자(또한 BSEP로도 지칭됨)의 돌연변이와 관련된다. ABCB11 유전자는 인간 간의 ATP-의존성 소관 담즙산 염 외수송 펌프(BSEP)를 코딩하며, 인간 염색체 2번 상에 위치한다. 간세포 소관 막에서 발현되는 BSEP 단백질은 극 농도 구배에 대해 일차 담즙산/염의 주요 외수송체이다. 이 단백질에서의 돌연변이는 병에 걸린 환자에서 담즙의 담즙산 염 분비 감소에 관여하여 심각한 간세포 손상이 계속되면서 간세포 내부에 담즙산 염 축적 및 담즙 흐름을 저하시킨다.

[0101] PFIC-2는 전형적으로 유아(예: 6-18개월)에 존재한다. 유아는 소양증의 징후를 보일 수 있다. 생화학적으로, PFIC-2에 걸린 개체는 상승된 혈청 트랜스아미나제, 상승된 빌리루빈, 상승된 혈청 담즙산 수준, 및 낮은 감마GT 수준을 가진다. 개체는 또한 간문맥 염증 및 거대 세포 간염이 있을 수 있다. 또, 개체는 보통 간세포 암종이 발생한다. PFIC-1의 장기 치료에 대해 유익성이 의학적 치료로 검증되지 않았다. 간외 증상(예: 영양실조 및 성장 장애)을 감소시키기 위해, 소아에게는 보통 중쇄 트리글리세리드 및 지용성 비타민이 투여된다. 우르소디올은 PFIC-2에 걸린 개체에게서 효과적인 것으로 입증되지 않았다.

[0102] 본원에서 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 PFIC-2를 치료하는 방법이 기술된다. 일부 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부에 비전신적으로 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 이차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토타렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린단, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0103] PFIC 3

- [0104] PFIC3(또한 MDR3 결핍으로도 알려져 있음)은 7번 염색체 상에 위치한 ABCB4 유전자 (또한 MDR3로 지칭됨)의 유전자 결함으로 초래된다. 클래스 III 다제 약물 내성(MDR3) P-당단백질(P-gp)은 간세포의 소관 막에서 담즙 포스포리피드(포스파티딜콜린) 분비에 관여하는 포스포리피드 수송체이다. PFIC3은 담즙의 독성으로 초래되며, 이때에는 세제 담즙산 염이 포스포리피드에 의해 불활성화되지 않아 담즙 소관 및 담즙 상피 손상으로 이어진다.
- [0105] PFIC-3은 또한 유아기에 나타난다. PFIC-1 및 PFIC-2와 달리, 개체는 상승된 감마GT 수준을 가진다. 개체는 또한 간문맥 염증, 섬유증, 간경변, 및 거대한 담관 증식이 있다. 개체는 또한 간내 담석 질환이 발생할 수 있다. 우르소디올이 PFIC-3을 치료 또는 개선하는데 효과적이다.
- [0106] 본원에서는 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 PFIC-3을 치료하는 방법이 기술된다. 일부 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBT 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부에 비전신적으로 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 이차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린락, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0107] **양성의 재발성 간내 담즙 울체(BRIC)**
- [0108] *BRIC 1*
- [0109] BRIC1은 간세포의 소관 막에서 FIC1 단백질의 유전자 결함으로 초래된다. BRIC1은 전형적으로 정상 혈청 콜레스테롤 및  $\gamma$ -글루타미트랜스펩티다제 수준과 관련되나, 상승된 혈청 담즙산 염과는 관련이 없다. 잔여 FIC1 발현 및 기능은 BRIC1과 관련된다. 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환의 주기적 발병에도 불구하고, 대부분의 환자에서 만성 간 질환으로 진행되지 않는다. 발병 동안, 환자는 황달증세가 심하고, 소양증, 지방 변증, 및 체중 감소를 겪게 된다. 일부 환자는 또한 신장 결석, 췌장염, 및 당뇨병에 걸린다.
- [0110] *BRIC 2*
- [0111] BRIC2는 ABCB11의 돌연변이에 의해 간세포의 소관 막에서 BSEP 발현 및/또는 기능 결함 때문에 초래된다.
- [0112] *BRIC 3*
- [0113] BRIC3은 간세포의 소관 막에서 MDR3의 발현 및/또는 기능 결함과 관련된다. MDR3 결핍이 있는 환자는 보통 정상 또는 약간 상승된 담즙산 수준의 존재 하에 상승된 혈청  $\gamma$ -글루타미트랜스펩티다제 수준을 나타낸다.
- [0114] **듀빈 존슨 증후군(DJS)**
- [0115] DJS는 MRP2의 유전적인 기능장애로 인한 점합된 빌리루빈과잉혈증을 특징으로 한다. 병에 걸린 환자에서 간 기능은 보존된다. 다수의 상이한 돌연변이가 이 상태와 관련되고, 병에 걸린 환자에서 면역조직화학적으로 검출가능한 MRP2가 전혀 없거나, 손상된 단백질 성숙 및 정렬이 초래된다.
- [0116] **후천성 담즙 정체성 질환**
- [0117] *원발성 담즙성 간경변(PBC)*
- [0118] PBC는 병에 걸린 대부분의 환자에서 말기 간부전으로 서서히 진행되는 만성 염증성 간 질환이다. PBC에서, 염증성 과정은 주로 소담관에 영향을 미친다.
- [0119] *원발성 경화성 담관염(PSC)*
- [0120] PSC는 병에 걸린 대부분의 환자에서 말기 간부전으로 서서히 진행되는 만성 염증성 간 질환이다. PSC 염증에서, 대형 및 중간 크기의 간내 및 간의 담관의 섬유증 및 폐쇄가 뚜렷하다.
- [0121] *임신시 간내 담즙 울체(ICP)*

- [0122] ICP는 전형적으로 에스트로겐의 순환 수준이 높은 경우 임신 3개월 중에 나타나는 임신부에서의 일시적 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환 발생을 특징으로 한다. ICP는 다양한 중증도의 소양증 및 생화학적 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환과 관련되며, 조산 및 자궁내 태아 사망의 위험 인자가 되는 것으로 여겨진다. 강한 지역적 클러스터링, 여성 가족 구성원에서 ICP 환자의 유병률이 더 높고, 다른 호르몬 시도, 예컨대 경구 피임법에 간내 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환으로 발달하기 쉬운 ICP 환자에 기초해 유전적 소질이 의심된다. MDR3 유전자 결함에 대한 이질적 상태가 유전 소질을 나타낼 수 있다.
- [0123] 담석 질환
- [0124] 담석 질환은 카프카스 여성에서 유병률이 17% 까지에 이르는, 모든 소화성 질환 중 가장 보편적이고 비용이 많이 드는 것 중 하나이다. 콜레스테롤 함유 담석이 담석의 주된 형태이고, 따라서 콜레스테롤에 의한 담즙 과포화가 담석 형성에 전제 조건이다. ABCB4 돌연변이가 콜레스테롤 담석 질환의 발병에 연루될 수 있다.
- [0125] 약물 유발 담즙 울체
- [0126] 약물에 의한 BSEP의 기능 억제는 담즙산 염의 간 축적 및 이후 간 세포 손상으로 이어지는 약물-유발 담즙 울체의 주요 기전이다. 다수의 약물이 BSEP 억제에 연루되어 있다. 이들 약물의 대부분, 예컨대 리팜피신, 사이클로스포린, 글리벤클라미드, 또는 트로글리타존은 Mrp2에 의해 담즙 소관으로 분비 후, 에스트로겐 및 프로게스테론이 Bsep를 간접적으로 트랜스-억제하는 동시에 ATP-의존성 타우로콜레이트 운반을 경쟁적 방식으로 직접 시스-억제한다. 다른 한편으로는, MRP2의 약물-매개 자극이 담즙 조성을 변경하여 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 촉진할 수 있다.
- [0127] 완전 비경구 영양법 관련 담즙 울체
- [0128] TPNAC는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환이 급속히 발생하고 요절과 매우 관계가 깊은 대단히 중요한 임상적 시나리오 중 하나이다. 보통 조산아로서 소화관 절제된 유아는 성장을 위해 TPN에 의존하며, 보통 생후 6개월 전에 섬유증, 간경변, 및 문맥압항진으로 급속 진행되는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환이 빈번히 발생한다. 이들 유아에서 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환 정도 및 생존 기회는 재발 세균 이동에 의해 그의 소화관 점막을 경유해 개시되는 것으로 보이는 패혈성 에피소드 수와 연관된다. 또한 이들 유아에서 정맥내 제형으로부터 담즙 정체성 효과가 있지만, 패혈성 매개체가 대부분 간 기능 변경에 기여하는 것으로 생각된다.
- [0129] 알라질 증후군
- [0130] 알라질 증후군은 간 및 다른 기관에 영향을 미치는 유전 질환이다. 이는 보통 유아기(예: 6-18개월 령)에서 유년기(예: 3-5세 령)에 걸쳐 일어나며, 10세 이후에는 안정화될 수 있다. 증상은 만성 진행성 담즙 울체, 담관감소증, 황달, 소양증, 황색종, 선천적 심장병, 간내 담관 부족, 직선적 성장 불량, 호르몬 저항성, 후태생환, 악센펠트 이상(Axenfeld anomaly), 색소성 망막염, 동공 이상, 심장 잡음, 심방중격결손증, 심실중격결손증, 동맥관개존증, 및 팔로의 4 징후(Tetralogy of Fallot)를 포함할 수 있다. 알라질 증후군으로 진단된 개체는 우르소디올, 하이드록시진, 콜레스티라민, 리팜피신, 및 페노바비톨로 치료될 수 있다. 지용성 비타민의 흡수능 감소 때문에, 알라질 증후군에 걸린 개체에게는 고용량 종합비타민이 추가로 투여될 수 있다.
- [0131] 본원에서는 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 ASBTI 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 개체에게서 알라질 증후군을 치료하는 방법이 기술된다. 일부 실시양태에 있어서, 상기 ASBTI 억제제는 전신적으로 흡수되지 않는다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 상기 담즙산 염 수송체 억제제는 생체내에서 화합물의 전신적 흡수를 예방, 감소 또는 억제하는 부분 또는 그룹을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 화합물 상의 하전 부분 또는 그룹은 화합물이 위장관으로부터 방출되는 것을 예방, 감소 또는 억제하여 전신성 흡수로 인한 부작용의 위험을 감소시킨다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 상기 ASBTI 억제제는 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부에 비전신적으로 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 최소한으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 그를 필요로 하는 개체의 결장 또는 직장에 비전신적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 방법은 치료적 유효량의 이차 담즙산(예: 우르소디올), 코르티코스테로이드(예: 프레드니손 및 부테소니드), 면역억제제(예: 아자티오프린, 사이클로스포린 A, 메토트렉세이트, 클로람부실 및 마이코페놀레이트), 술린단, 베자피브레이트, 타목시펜, 라미부딘 또는 이들의 임의의 조합물을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0132] 담도 폐쇄증
- [0133] 담도 폐쇄증은 담관 내부 또는 간 외부가 정상 개구되지 않는, 유아에서 생명을 위협하는 상태이다. 담도 폐쇄

증이 있으면, 담즙이 가뭇져 쌓이게 되고 간을 손상시킨다. 이러한 간 손상은 반흔, 간 조직 상실 및 간경변으로 이어진다. 치료하지 않으면, 간은 결국 제 기능을 하지 못하게 되고 유아는 살기 위해 간 이식을 받아야 한다. 태아 및 출산 전후 2종의 담도 폐쇄증이 있다. 태아 담도 폐쇄증은 태아가 자궁 내에 있을 때 나타난다. 출산 전후 담도 폐쇄증이 훨씬 더 일반적이며, 산 후 2 내지 4주 까지는 분명치 않다.

[0134] 카사이후 담도 폐쇄증

[0135] 담도 폐쇄증은 카사이 수술로 일컬어지는 수술 또는 간 이식으로 치료된다. 카사이 수술이 보통 담도 폐쇄증을 위한 일차 치료이다. 카사이 수술 도중, 소아 외과의는 유아의 손상된 담관을 제거하고, 장 루프를 꺼내 대체한다. 카사이 수술은 담즙 흐름을 복원시키고 담도 폐쇄증에 의한 많은 문제들을 고칠 수 있지만, 수술로는 담도 폐쇄증이 치유되지 않는다. 카사이 수술이 성공적이지 않으면, 유아는 보통 1 내지 2년 안에 간 이식이 필요하다. 성공적인 수술 후에 조차도, 담도 폐쇄증에 걸린 대부분의 유아는 수 년에 걸쳐 간경변으로 서서히 진행하며 성인에 의한 간 이식이 필요하다. 카사이 수술 후 가능한 합병증은 복수, 세균성 담관염, 문맥압항진, 및 소양증을 포함한다.

[0136] 간이식 후 담도 폐쇄증

[0137] 폐쇄가 완전하면 간이식만이 선택된다. 담도 폐쇄증 치료에서 간이식이 일반적으로 성공적이더라도, 간이식은 기관 거부와 같은 합병증을 가질 수 있다. 또한, 기증자 간이 없을 수 있다. 또, 일부 환자에서는, 간이식이 담도 폐쇄증 치유에 성공적이지 않을 수도 있다.

[0138] 황색종

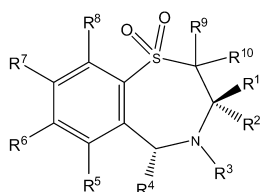
[0139] 황색종은 특정 지방이 피부 표면 아래에 쌓이는, 담즙 정체성 간 질환과 관련된 피부 상태이다. 담즙 울체는 다수의 지질 대사를 방해하여 혈액 중에 지단백질 X로 불리는 이상 지질 입자가 형성되게 된다. 지단백질 X는 담즙 지질이 간으로부터 혈액으로 역류하여 형성되며, 정상 LDL과 같이, 전신적으로 콜레스테롤을 세포로 전달하도록 LDL 수용체에 결합하지 않는다. 지단백질 X는 간 콜레스테롤 생산을 5배 증가시키며, 혈액으로부터 간에 의한 지단백질 입자의 정상적인 제거를 봉쇄한다.

[0140] 화합물

[0141] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 회장 원위부, 결장 및/또는 직장을 포함한 위장(GI) 관 원위부에서 담즙산 재순환을 감소시키거나 억제하는 ASBT 억제제가 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, ASBTI는 전신적으로 흡수된다. 특정 실시양태에 있어서, ASBTI는 전신적으로 흡수되지 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는 비전신성이 되도록 (예를 들어, -L-K 그룹에 의해) 변경 또는 치환된다. 특정 실시양태에 있어서, 임의의 ASBT 억제제는 하나 이상의 하전 그룹(예: K) 및 임의로, 하나 이상의 링커(예: L)로 변경 또는 치환되며, 여기서 L 및 K는 본원에 정의된 바와 같다.

[0142] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 I의 화합물, 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체이다:

[0143] [화학식 I]



[0144]

[0145] 상기 식에서,

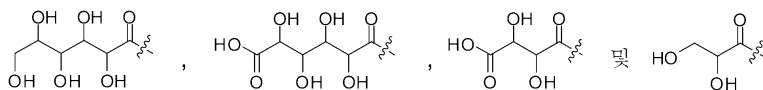
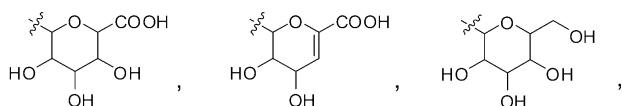
[0146]  $R^1$ 은 직쇄  $C_{1-6}$  알킬 그룹이고;

[0147]  $R^2$ 는 직쇄  $C_{1-6}$  알킬 그룹이고;

[0148]  $R^3$ 은 수소 또는 그룹  $OR^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  알킬카보닐 그룹이고;

[0149]  $R^4$ 는 피리딜 또는 임의로 치환된 페닐 또는  $-L_z-K_z$ 이고; 여기서  $z$ 는 1, 2 또는 3이고; 각각의  $L$ 은 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬 그룹, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 각각의  $K$ 는 전신적 흡수를 방지하는 부분이고;

[0150]  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 할로젠, 시아노,  $R^5$ -아세틸라이드,  $OR^{15}$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $COR^{15}$ ,  $CH(OH)R^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $P(O)(OR^{15})_2$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^{15}$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,  $CONR^{12,13}$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ ,  $(CH_2)_pNR^{12,13}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $NHCOCF_3$ ,  $NHSO_2R^{15}$ ,  $OCH_2OR^{15}$ ,  $OCH=CHR^{15}$ ,  $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ ,  $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ ,  $O(CH_2)_pNR^{12,13}$ ,  $O(CH_2)_pN^+R^{12,13}R^{14}$  및  $-W-R^{31}$ 에서 선택되고, 여기서  $W$ 는 O 또는 NH이고,  $R^{31}$ 은

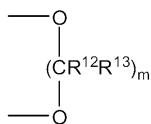


[0151]

[0152] 에서 선택되고;

[0153] 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  $C_{1-6}$  알킬에서 선택되거나; 또는

[0154]  $R^6$  및  $R^7$ 은 결합하여 그룹



[0155]

[0156] 을 형성하고,

[0157] 여기서  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 상기 정의된 바와 같고,  $m$ 은 1 또는 2이고;

[0158]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬에서 선택된다.

[0159] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은

[0160]  $R^1$ 은 직쇄  $C_{1-6}$  알킬 그룹이고;

[0161]  $R^2$ 는 직쇄  $C_{1-6}$  알킬 그룹이고;

[0162]  $R^3$ 은 수소 또는 그룹  $OR^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  알킬카보닐 그룹이고;

[0163]  $R^4$ 는 임의로 치환된 페닐이고;

[0164]  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 불소,  $C_{1-4}$  알콕시, 할로젠, 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된  $C_{1-4}$  알킬에서 선택되고;

[0165]  $R^7$ 은 할로젠, 시아노,  $R^{15}$ -아세틸라이드,  $OR^{15}$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $COR^{15}$ ,  $CH(OH)R^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $P(O)(OR^{15})_2$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^{15}$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,  $CONR^{12,13}$ ,  $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ ,  $(CH_2)_pNR^{12,13}$ ,  $CO_2R^{15}$ ,  $NHCOCF_3$ ,

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

- [0166] 여기서 n, p 및  $\text{R}^{12}$  내지  $\text{R}^{15}$ 는 상기 정의된 바와 같으나;
- [0167] 단,  $\text{R}^5$  내지  $\text{R}^8$ 의 적어도 2개는 수소가 아닌
- [0168] 화합물, 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체이다.
- [0169] 본원에 기술된 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은
- [0170]  $\text{R}^1$ 은 직쇄  $\text{C}_{1-6}$  알킬 그룹이고;
- [0171]  $\text{R}^2$ 는 직쇄  $\text{C}_{1-6}$  알킬 그룹이고;
- [0172]  $\text{R}^3$ 은 수소 또는 그룹  $\text{OR}^{11}$ 이며, 여기서  $\text{R}^{11}$ 은 수소, 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬카보닐 그룹이고;
- [0173]  $\text{R}^4$ 는 비치환된 페닐이고;
- [0174]  $\text{R}^5$ 는 수소 또는 할로겐이고;
- [0175]  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^8$ 은 독립적으로 수소, 불소,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 할로젠, 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬에서 선택되고;
- [0176]  $\text{R}^7$ 은  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{15}$ ,  $\text{OCOR}^{15}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCN}$ ,  $\text{SCN}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$ ,  $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12,13}\text{R}^{14}$  및  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 에서 선택되며, 여기서 p는 1 내지 4의 정수이고, n은 0 내지 3의 정수이고,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ , 및  $\text{R}^{15}$ 는 독립적으로 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬에서 선택되고;
- [0177]  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬에서 선택되는
- [0178] 화합물, 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체이다.
- [0179] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은
- [0180]  $\text{R}^1$ 은 메틸, 에틸 또는 n-프로필이고;
- [0181]  $\text{R}^2$ 는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 n-펜틸이고;
- [0182]  $\text{R}^3$ 은 수소 또는 그룹  $\text{OR}^{11}$ 이며, 여기서  $\text{R}^{11}$ 은 수소, 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬카보닐 그룹이고;
- [0183]  $\text{R}^4$ 는 비치환된 페닐이고;
- [0184]  $\text{R}^5$ 는 수소이고;
- [0185]  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^8$ 은 독립적으로 수소, 불소,  $\text{C}_{1-4}$  알콕시, 할로젠, 또는 하이드록시에 의해 임의로 치환된  $\text{C}_{1-4}$  알킬에서 선택되고;
- [0186]  $\text{R}^7$ 은  $\text{OR}^{15}$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{15}$ ,  $\text{OCOR}^{15}$ ,  $\text{OCF}_3$ ,  $\text{OCN}$ ,  $\text{SCN}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$ ,  $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12,13}\text{R}^{14}$  및  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12}\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 에서 선택되고, 여기서 p는 1 내지 4의 정수이고, n은 0 내지 3의 정수이고,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ , 및  $\text{R}^{15}$ 는 독립적으로 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬에서 선택되고;
- [0187]  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬에서 선택되는

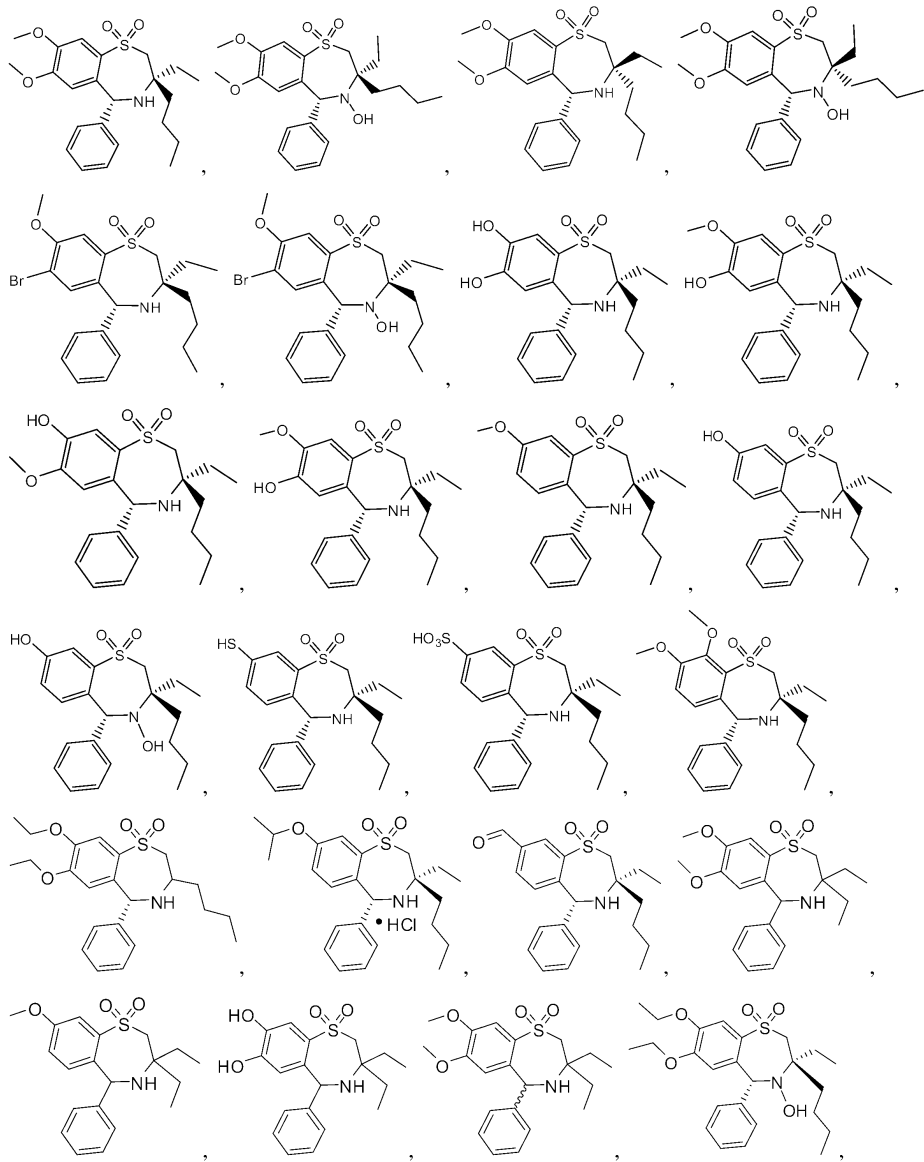
- [0188] 화합물, 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체이다.
- [0189] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은
- [0190]  $R^1$ 은 메틸, 에틸 또는 n-프로필이고;
- [0191]  $R^2$ 은 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸 또는 n-펜틸이고;
- [0192]  $R^3$ 은 수소 또는 그룹  $OR^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  알킬카보닐 그룹이고;
- [0193]  $R^4$ 는 비치환된 페닐이고;
- [0194]  $R^5$ 는 수소이고;
- [0195]  $R^6$ 은  $C_{1-4}$  알콕시, 할로젠, 또는 하이드록시이고;
- [0196]  $R^7$ 은  $OR^{15}$ 이고, 여기서  $R^{15}$ 는 수소 또는 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬이고;
- [0197]  $R^8$ 은 수소 또는 할로젠이고;
- [0198]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬에서 선택되는
- [0199] 화합물, 그의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체이다.
- [0200] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은
- [0201] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0202] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올 1,1-디옥시드;
- [0203] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0204] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올 1,1-디옥시드;
- [0205] (3R,5R)-7-브로모-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0206] (3R,5R)-7-브로모-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올 1,1-디옥시드;
- [0207] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-7,8-디올 1,1-디옥시드;
- [0208] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-7-올 1,1-디옥시드;
- [0209] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-올 1,1-디옥시드;
- [0210] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0211] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-올 1,1-디옥시드;
- [0212] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4,8-디올;
- [0213] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-티올 1,1-디옥시드;
- [0214] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-설폰산 1,1-디옥시드;
- [0215] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8,9-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0216] (3R,5R)-3-부틸-7,8-디메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0217] (±)-트랜스-3-부틸-8-메톡시-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0218] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-이소프로폭시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드 하

이드로클로라이드;

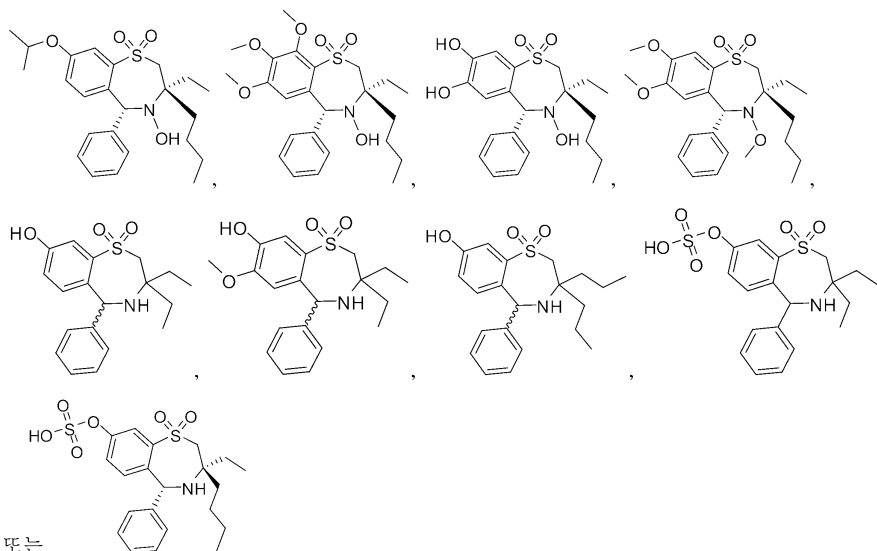
- [0219] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-카브알데히드-1,1-디옥시드;
- [0220] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0221] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0222] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4,8-디올 1,1-디옥시드;
- [0223] (RS)-3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4-하이드록시-7,8-디메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0224] (±)-트랜스-3-부틸-8-에톡시-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올-1-디옥시드;
- [0225] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-8-이소프로폭시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올 1,1-디옥시드;
- [0226] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7,8,9-트리메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4-올 1,1-디옥시드;
- [0227] (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-4,7,8-트리올 1,1-디옥시드;
- [0228] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-4,7,8-트리메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드;
- [0229] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-올 1,1-디옥시드;
- [0230] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-7-메톡시-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-올 1,1-디옥시드;
- [0231] 3,3-디부틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-올 1,1-디옥시드;
- [0232] (±)-트랜스-3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1,1-디옥소-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-일 황산수소염; 또는
- [0233] 3,3-디에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-1,1-디옥소-5-페닐-1,4-벤조티아제핀-8-일 황산수소염이다.

[0234]

일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은



[0235]



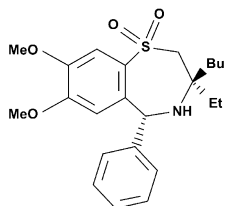
[0236]

또는

[0237]

이다.

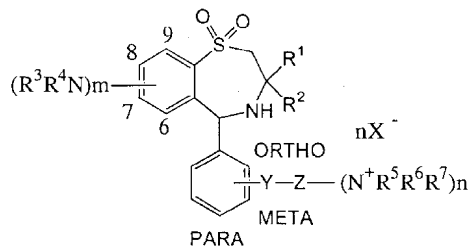
[0238] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은



[0239]

[0240] 이다.

[0241] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 다음과 같이 나타내어지는 구조를 갖지 않는다:

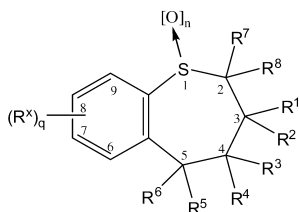


[0242]

[0243] 상기 식에서, m은 1 또는 2의 정수를 나타내고,  $R^3$  및  $R^4$ 는 서로 상이할 수 있고, 각각 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 알킬 그룹을 나타낸다.

[0244] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 II의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다:

[0245] [화학식 II]



- [0255]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아실옥시, 아릴, 헤테로사이클,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ , 및  $SO_3R^9$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같거나; 또는
- [0256]  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께,  $=O$ ,  $=NOR^{11}$ ,  $=S$ ,  $=NNR^{11}R^{12}$ ,  $=NR^9$ , 또는  $=CR^{11}R^{12}$ 이고,
- [0257] 여기서  $R^{11}$  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, 할로젠, 옥소, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같으나, 단  $R^3$  및  $R^4$ 가 둘 다 OH,  $NH_2$ , 및 SH일 수는 없거나, 또는
- [0258]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합된 질소 또는 탄소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;
- [0259]  $R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 4차(quarternary) 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $OR^9$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ , 및  $-L_z-K_z$ 로 구성된 군에서 선택되고;
- [0260] 여기서  $z$ 는 1, 2 또는 3이고; 각각의  $L$ 은 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬 그룹, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 각각의  $K$ 는 전신적 흡수를 방지하는 부분이고;
- [0261] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 4차 헤테로사이클, 및 4차 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 할로젠, 옥소,  $R^{15}$ ,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, OM,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)NR^{13}R^{14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $CR^{13}$ ,  $P(O)R^{13}R^{14}$ ,  $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$ , 및  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 치환될 수 있고,
- [0262] 여기에서,
- [0263]  $A^-$ 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고,  $M$ 은 약학적으로 허용가능한 양이온이며, 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,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$ , 및  $P(O)(OR^7)OR^8$ 로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 추가로 치환될 수 있고,
- [0264] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은 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 페닐렌으로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , 및  $R^{15}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 4차 헤테로아릴알킬, 및  $-G-T-V-W$ 로 구성된 군에서 선택되고,
- [0265] 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,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , 페닐렌, 탄수화물,  $C_2-C_7$ 폴리올, 아미노산, 펩티드, 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,
- [0266] G, T 및 V는 각각 독립적으로 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-N(H)-$ , 치환되거나 비치환된 알킬,  $-O$ -알킬,  $-N(H)$ -알킬,

-C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐알킬, 알키닐알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 카보알콕시알킬, 또는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬이고,

[0267] W는 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 4차 헤테로아릴알킬,  $N^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ ,  $P^{\dagger}R^9R^{10}R^{11}A^{-}$ , OS(O)<sub>2</sub>OM, 또는  $S^{\dagger}R^9R^{10}A^{-}$  이고,

[0268]  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 설포알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ ,  $SR^9$ , S(O) $R^9$ , SO<sub>2</sub> $R^9$ , SO<sub>3</sub> $R^9$ , 옥소, CO<sub>2</sub> $R^9$ , CN, 할로젠, CONR<sup>9</sup> $R^{10}$ , SO<sub>2</sub>OM, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup> $R^{10}$ , PO(OR<sup>16</sup>)OR<sup>17</sup>,  $P^{\dagger}R^9R^{10}R^{11}A^{-}$ ,  $S^{\dagger}R^9R^{10}A^{-}$ , 및 C(O)OM으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되고,

[0269] 여기서  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로 R<sup>9</sup> 및 M을 구성하는 치환체에서 선택되거나; 또는

[0270]  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;

[0271] 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬, 및 아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

[0272]  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고;

[0273] 하나 이상의 R<sup>x</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아실옥시, 아릴, 아릴알킬, 할로젠, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 폴리에테르, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $OR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ , S(O) $R^{13}$ , S(O)<sub>2</sub> $R^{13}$ , SO<sub>3</sub> $R^{13}$ ,  $S^{\dagger}R^{13}R^{14}A^{-}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ , NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> $R^{13}$ , CN, OM, SO<sub>2</sub>OM, SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup> $R^{14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ , C(O)NR<sup>13</sup> $R^{14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ , C(O)OM, COR<sup>13</sup>, OR<sup>18</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>18</sup>,  $NR^{13}R^{18}$ ,  $NR^{18}R^{14}$ ,  $N^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ ,  $P^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ , 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 및 탄수화물로 구성된 군에서 선택되고,

[0274] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 폴리알킬, 헤테로사이클, 아실옥시, 아릴알킬, 할로알킬, 폴리에테르, 4차 헤테로사이클, 및 4차 헤테로아릴은  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ ,  $SR^9$ , S(O) $R^9$ , SO<sub>2</sub> $R^9$ , SO<sub>3</sub> $R^9$ , 옥소, CO<sub>2</sub> $R^9$ , CN, 할로젠, CONR<sup>9</sup> $R^{10}$ , SO<sub>2</sub>OM, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup> $R^{10}$ , PO(OR<sup>16</sup>)OR<sup>17</sup>,  $P^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ ,  $S^{\dagger}R^9R^{10}A^{-}$ , 또는 C(O)M에 의해 추가로 치환될 수 있고,

[0275] 여기서 R<sup>18</sup>은 아실, 아릴알콕시카보닐, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 알킬로 구성된 군에서 선택되고,

[0276] 여기서 아실, 아릴알콕시카보닐, 아릴알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 알킬, 4차 헤테로사이클, 및 4차 헤테로아릴은  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $N^{\dagger}R^9R^{11}R^{12}A^{-}$ ,  $SR^9$ , S(O) $R^9$ , SO<sub>2</sub> $R^9$ , SO<sub>3</sub> $R^9$ , 옥소, CO<sub>3</sub> $R^9$ , CN, 할로젠, CONR<sup>9</sup> $R^{10}$ , SO<sub>3</sub> $R^9$ , SO<sub>2</sub>OM, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup> $R^{10}$ , PO(OR<sup>16</sup>)OR<sup>17</sup>, 및 C(O)OM으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고,

[0277] R<sup>x</sup>에서, 하나 이상의 탄소는 임의로 O,  $NR^{13}$ ,  $N^{\dagger}R^{13}R^{14}A^{-}$ , S, SO, SO<sub>2</sub>,  $S^{\dagger}R^{13}A^{-}$ , PR<sup>13</sup>, P(O)R<sup>13</sup>,  $P^{\dagger}R^{13}R^{14}A^{-}$ , 페닐렌, 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 탄수화물, 폴리에테르, 또는 폴리알킬에 의해 대체되고,

[0278] 상기 폴리알킬, 페닐렌, 아미노산, 펩티드, 폴리펩티드, 및 탄수화물에서, 하나 이상의 탄소는 임의로 O,  $NR^9$ ,  $RR^9R^{10}A^{-}$ , S, SO, SO<sub>2</sub>,  $S^{\dagger}R^9A^{-}$ , PR<sup>9</sup>,  $P^{\dagger}R^9R^{10}A^{-}$ , 또는 P(O)R<sup>9</sup>에 의해 대체되고;

[0279] 여기서 4차 헤테로사이클 및 4차 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 할로젠, 옥소,  $OR^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ , S(O) $R^{13}$ , SO<sub>2</sub> $R^{13}$ , SO<sub>3</sub> $R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ , NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> $R^{13}$ , CN, OM, SO<sub>2</sub>OM, SO<sub>2</sub>NR<sup>13</sup> $R^{14}$ , C(O)NR<sup>13</sup> $R^{14}$ , C(O)OM, COR<sup>13</sup>, P(O)R<sup>13</sup> $R^{14}$ ,  $P^{\dagger}R^{13}R^{14}R^{15}A^{-}$ ,

$P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}A^-$ , 및  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되나,

- [0280] 단,  $R^5$  및  $R^6$ 이 둘 다 수소 또는 SH 일 수는 없고;
- [0281]  $R^5$  또는  $R^6$ 이 페닐인 경우,  $R^1$  또는  $R^2$  중 하나만이 H이고;
- [0282] q가 1이고  $R^x$ 가 스티릴, 아닐리도, 또는 아닐리노카보닐인 경우,  $R^5$  또는  $R^6$  중 하나만이 알킬이다.
- [0283] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0284] q는 1 내지 4의 정수이고;
- [0285] n은 2이고;
- [0286]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노, 및 알킬티오로 구성된 군에서 선택되고,
- [0287] 여기서, 알킬, 알콕시, 디알킬아미노, 및 알킬티오는  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, 할로젠, 옥소, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;
- [0288] 각각의  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 및 아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- [0289]  $R^3$  및  $R^4$ 는 독립적으로 H, 알킬, 아실옥시,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ , 및  $SO_2R^9$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같고;
- [0290]  $R^{11}$  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, 할로젠, 옥소, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같으나, 단  $R^3$  및  $R^4$ 가 둘 다 OH,  $NH_2$ , 및 SH일 수는 없거나,
- [0291]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합된 질소 또는 탄소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;
- [0292]  $R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 및  $-L_z-K_z$ 로 구성된 군에서 선택되고;
- [0293] 여기서 z는 1 또는 2이고; 각각의 L은 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 각각의 K는 전신적 흡수를 방지하는 부분이고;
- [0294] 여기서, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은 알킬, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 할로젠, 옥소,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13}R^{14}$ ,  $NR^{13}R^{14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $NR^{13}R^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, OM, 및  $CR^{13}$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 치환될 수 있고,
- [0295] 여기에서,
- [0296]  $A^-$ 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고;
- [0297]  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ , 및  $R^{15}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 및 4차 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 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, 할로젠, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되거나; 또는

- [0298]  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;
- [0299] 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬, 및 아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- [0300]  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 수소 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- [0301] 하나 이상의  $R^x$ 는 독립적으로 H, 알킬, 아실옥시, 아릴, 아릴알킬, 할로젠, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴,  $OR^{13}$ ,  $NR^{13,14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)_2R^{13}$ ,  $NR^{13}NR^{14,15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $SO_2NR^{13,14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ ,  $C(O)NR^{13,14}$ ,  $NR^{14}C(O)R^{13}$ , 및  $COR^{13}$ 으로 구성된 군에서 선택되나;
- [0302] 단,  $R^5$  및  $R^6$ 이 둘 다 수소일 수는 없고;
- [0303]  $R^5$  또는  $R^6$ 이 페닐인 경우,  $R^1$  또는  $R^2$  중 하나만이 H이고;
- [0304] q가 1이고  $R^x$ 가 스티릴, 아닐리도, 또는 아닐리노카보인 경우,  $R^5$  또는  $R^6$  중 하나만이 알킬인
- [0305] 화합물; 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다.
- [0306] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0307] q는 1이고;
- [0308] n은 2이고;
- [0309]  $R^x$ 는  $N(CH_3)_2$ 이고;
- [0310]  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 H이고;
- [0311]  $R^1$  및  $R^2$ 는 알킬이고;
- [0312]  $R^3$ 은 H이고,  $R^4$ 는 OH이고;
- [0313]  $R^5$ 는 H이고,  $R^6$ 은 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 구성된 군에서 선택되고;
- [0314] 여기서 z는 1, 2 또는 3이고; 각각의 L은 독립적으로 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 알콕시, 치환되거나 비치환된 아미노알킬 그룹, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 각각의 K는 전신적 흡수를 방지하는 부분이고;
- [0315] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 4차 헤테로사이클, 및 4차 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 할로젠, 옥소,  $R^{15}$ ,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13,14}$ ,  $NR^{13,14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13,14,15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13,14}$ ,  $C(O)NR^{13,14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $CR^{13}$ ,  $P(O)R^{13,14}$ ,  $P^+R^{13,14}R^{15}-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13}R^{14}-$ , 및  $N^+R^9R^{11}R^{12}-$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 치환될 수 있고,
- [0316] 여기서  $A^-$ 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이며, 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,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9-$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알

킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$ , 및  $P(O)(OR^7)OR^8$ 로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 추가로 치환될 수 있고,

[0317] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은 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 페닐렌으로 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 헤테로아릴, 4차 헤테로아릴알킬, 및 -G-T-V-W로 구성된 군에서 선택되고,

[0318] 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 헤테로사이클, 및 폴리알킬은 임의로  $O$ ,  $NR^9$ ,  $N^+R^9R^{10}A^-$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ ,  $PR$ ,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , 페닐렌, 탄수화물,  $C_2-C_7$ 폴리올, 아미노산, 펩티드, 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,

[0319] G, T 및 V는 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -N(H)-, 치환되거나 비치환된 알킬, -O-알킬, -N(H)-알킬, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐알킬, 알키닐알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 카보알콕시알킬, 또는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬이고,

[0320] 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  $S^+R^9R^{10}A^-$ 이고,

[0321]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬, 및 알킬암모늄알킬로 구성된 군에서 선택되고;

[0322]  $R^{11}$  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, 할로젠, 옥소, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같으나, 단  $R^3$  및  $R^4$ 가 둘 다 OH,  $NH_2$ , 및 SH일 수는 없거나,

[0323]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합된 질소 또는 탄소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;

[0324]  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  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, 할로젠,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ , 및  $C(O)OM$ 으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되고,

[0325] 여기서  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로  $R^9$  및 M을 구성하는 치환체에서 선택되거나; 또는

[0326]  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬, 및 아릴알킬로 구성된 군에서 선택되는

[0327] 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다.

[0328] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은

[0329] q는 1이고;

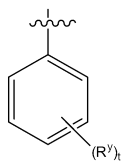
[0330] n은 2이고;

[0331]  $R^x$ 는  $N(CH_3)_2$ 이고;

- [0332]  $R^7$  및  $R^8$ 은 독립적으로 H이고;
- [0333]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬이고;
- [0334]  $R^3$ 은 H이고,  $R^4$ 는 OH이고;
- [0335]  $R^5$ 는 H이고,  $R^6$ 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 할로젠, 옥소,  $R^{15}$ ,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13,14}$ ,  $NR^{13,14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14,15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ ,  $CN$ ,  $OM$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13,14}$ ,  $C(O)NR^{13,14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $CR^{13}$ ,  $P(O)R^{13,14}$ ,  $P^+R^{13,14,15}R^A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^{13,14}R^A^-$ , 및  $N^+R^9R^{11}R^{12}R^A^-$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 치환된 아릴이고,
- [0336] 여기서  $A^-$ 는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이며, 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,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$ , 및  $P(O)(OR^7)OR^8$ 로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 추가로 치환될 수 있고,
- [0337] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은 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 페닐렌으로 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 헤테로아릴, 4차 헤테로아릴알킬, 및 -G-T-V-W로 구성된 군에서 선택되고,
- [0338] 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,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , 페닐렌, 탄수화물,  $C_2-C_7$ 폴리올, 아미노산, 펩티드, 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고,
- [0339] G, T 및 V는 각각 독립적으로 결합, -O-, -S-, -N(H)-, 치환되거나 비치환된 알킬, -O-알킬, -N(H)-알킬, -C(O)N(H)-, -N(H)C(O)-, -N(H)C(O)N(H)-, 치환되거나 비치환된 알케닐, 치환되거나 비치환된 알키닐, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 아릴알킬, 치환되거나 비치환된 알케닐알킬, 알키닐알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카복시알킬, 치환되거나 비치환된 카보알콕시알킬, 또는 치환되거나 비치환된 사이클로알킬이고,
- [0340] 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  $S^+R^9R^{10}A^-$ 이고,
- [0341]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬, 및 알킬암모늄알킬로 구성된 군에서 선택되고;
- [0342]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ ,  $CN$ , 할로젠, 옥소, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같으나, 단  $R^3$  및  $R^4$ 가 둘 다 OH,  $NH_2$ , 및 SH일 수는 없거나, 또는
- [0343]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합된 질소 또는 탄소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;

- [0344]  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  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, 할로젠,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ , 및  $C(O)OM$ 으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되고,
- [0345] 여기서  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로  $R^9$  및  $M$ 을 구성하는 치환체에서 선택되거나; 또는
- [0346]  $R^{14}$  및  $R^{15}$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고; 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 알킬암모늄알킬, 및 아릴알킬로 구성된 군에서 선택되는
- [0347] 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다.
- [0348] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0349]  $R^5$  및  $R^6$ 은 독립적으로 H, 아릴, 헤테로사이클, 4차 헤테로사이클, 및 4차 헤테로아릴로 구성된 군에서 선택되고,
- [0350] 여기서 아릴, 헤테로아릴, 4차 헤테로사이클 및 4차 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 할로젠, 옥소,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13,14}$ ,  $NR^{13,14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, OM,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13,14}$ ,  $C(O)NR^{13,14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{13}$ ,  $P(O)R^{13,14}$ ,  $P^+R^{13,14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$  및  $-L_z-K_z$ 로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되는 화합물이다.
- [0351] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은
- [0352]  $R^5$  또는  $R^6$ 은  $-Ar-(R^v)_t$ 이고,
- [0353]  $t$ 는 0 내지 5의 정수이고;
- [0354] Ar은 페닐, 티오펜, 피리딜, 피페라지닐, 피페로닐, 피롤릴, 나프틸, 푸라닐, 안트라세닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴놀살리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 티아졸릴, 트리아졸릴, 이소티아졸릴, 인돌릴, 벤조이미다졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 및 벤조이소티아졸릴로 구성된 군에서 선택되고;
- [0355] 하나 이상의  $R^v$ 는 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 할로젠, 옥소,  $OR^{13}$ ,  $OR^{13,14}$ ,  $NR^{13,14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, OM,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^{13,14}$ ,  $C(O)NR^{13,14}$ ,  $C(O)OM$ ,  $COR^{13}$ ,  $P(O)R^{13,14}$ ,  $P^+R^{13,14}R^{15}A^-$ ,  $P(OR^{13})OR^{14}$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ ,  $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$  및  $-L_z-K_z$ 로 구성된 군에서 선택되고;
- [0356] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은  $OR^{13}$ ,  $NR^{13,14}$ ,  $SR^{13}$ ,  $S(O)R^{13}$ ,  $SO_2R^{13}$ ,  $SO_3R^{13}$ ,  $NR^{13}OR^{14}$ ,  $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ ,  $NO_2$ ,  $CO_2R^{13}$ , CN, 옥소,  $CONR^7R^8$ ,  $N^+R^7R^8R^9A^-$ , 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 아릴알킬, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴,  $P(O)R^7R^8$ ,  $P^+R^7R^8R^9A^-$  및  $P(O)(OR^7)OR^8$ , 및 또는 페닐렌으로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체 그룹에 의해 추가로 치환될 수 있고;
- [0357] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 폴리에테르, 아릴, 할로알킬, 사이클로알킬, 및 헤테로사이클은 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 페닐렌으로 대체된 하나 이상의 탄소를 가질 수 있는 화합물이다.
- [0358] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은

[0359]  $R^5$  또는  $R^6$ 은



[0360]

[0361] 인 화합물이다.

[0362] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은  $n$ 이 1 또는 2인 화합물이다. 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은  $R^1$  및  $R^2$ 가 독립적으로 H 또는  $C_{1-7}$  알킬인 화합물이다. 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은 각각의  $C_{1-7}$  알킬이 독립적으로 에틸,  $n$ -프로필,  $n$ -부틸, 또는 이소부틸인 화합물이다. 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은  $R^3$  및  $R^4$ 가 독립적으로 H 또는  $OR^9$ 인 화합물이다. 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은  $R^9$ 가 H인 화합물이다.

[0363] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은 하나 이상의  $R^x$ 가 화학식 II의 벤조 환의 7-, 8- 또는 9-위치에 있는 화합물이다. 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은  $R^x$ 가 화학식 II의 벤조 환의 7-위치에 있는 화합물이다. 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은 하나 이상의  $R^x$ 가 독립적으로  $OR^{13}$  및  $NR^{13}R^{14}$ 에서 선택되는 화합물이다.

[0364] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은

[0365]  $q$ 는 1 또는 2이고;

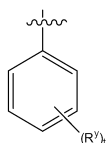
[0366]  $n$ 은 2이고;

[0367]  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 알킬이고;

[0368]  $R^3$ 은 하이드록시이고;

[0369]  $R^4$  및  $R^6$ 은 수소이고;

[0370]  $R^5$ 는



[0371]

[0372] 의 식을 갖고;

[0373] 여기서,

[0374]  $t$ 는 0 내지 5의 정수이고;

[0375] 하나 이상의  $R^y$ 는  $OR^{13}$  또는  $OR^{13}R^{14}$ 이고;

[0376]  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 폴리알킬, 아릴, 아릴알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클, 헤테로아릴, 4차 헤테로사이클, 4차 헤테로아릴, 및 4차 헤테로아릴알킬로 구성된 군에서 선택되고;

[0377] 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 헤테로사이클, 및 폴리알킬 그룹은 임의로  $O$ ,  $NR^9$ ,  $N^+R^9R^{10}A^-$ ,  $S$ ,  $SO$ ,  $SO_2$ ,  $S^+R^9A^-$ ,  $PR^9$ ,  $P^+R^9R^{10}A^-$ ,  $P(O)R^9$ , 페닐렌, 탄소화물, 아미노산, 펩티드, 또는 폴리펩티드로 대체된 하나 이상의 탄소를 갖고;

[0378]  $R^{13}$  및  $R^{14}$ 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, 할로젠,  $CONR^9R^{10}$ ,  $SO_2OM$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $PO(OR^{16})OR^{17}$ ,  $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ ,  $S^+R^9R^{10}A^-$ , 및  $C(O)OM$ 으로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환되고,

[0379] 여기서 A는 약학적으로 허용가능한 음이온이고, M은 약학적으로 허용가능한 양이온이고,

[0380]  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 아릴, 아실, 헤테로사이클, 암모늄알킬, 아릴알킬, 및 알킬암모늄알킬로 구성된 군에서 선택되고;

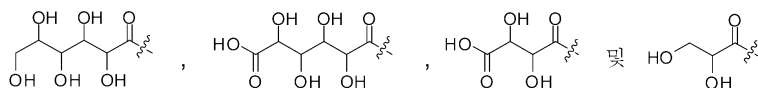
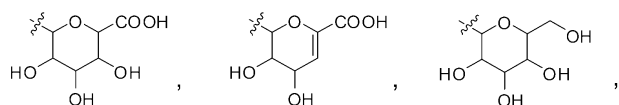
[0381]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알케닐알킬, 알키닐알킬, 헤테로사이클, 카복시알킬, 카보알콕시알킬, 사이클로알킬, 시아노알킬,  $OR^9$ ,  $NR^9R^{10}$ ,  $SR^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $SO_3R^9$ ,  $CO_2R^9$ , CN, 할로젠, 옥소, 및  $CONR^9R^{10}$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 여기서  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 상술된 바와 같으나, 단  $R^3$  및  $R^4$ 가 둘 다 OH,  $NH_2$ , 및 SH일 수는 없거나; 또는

[0382]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 결합된 질소 또는 탄소 원자와 함께, 사이클릭 환을 형성하고;

[0383]  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로  $R^9$  및 M을 구성하는 치환체에서 선택되고;

[0384]  $R^7$  및  $R^8$ 은 수소이고;

[0385] 하나 이상의  $R^x$ 는 독립적으로 알콕시, 알킬아미노 및 디알킬아미노 및  $-WR^{31}$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 W는 O 또는 NH이고,  $R^{31}$ 은

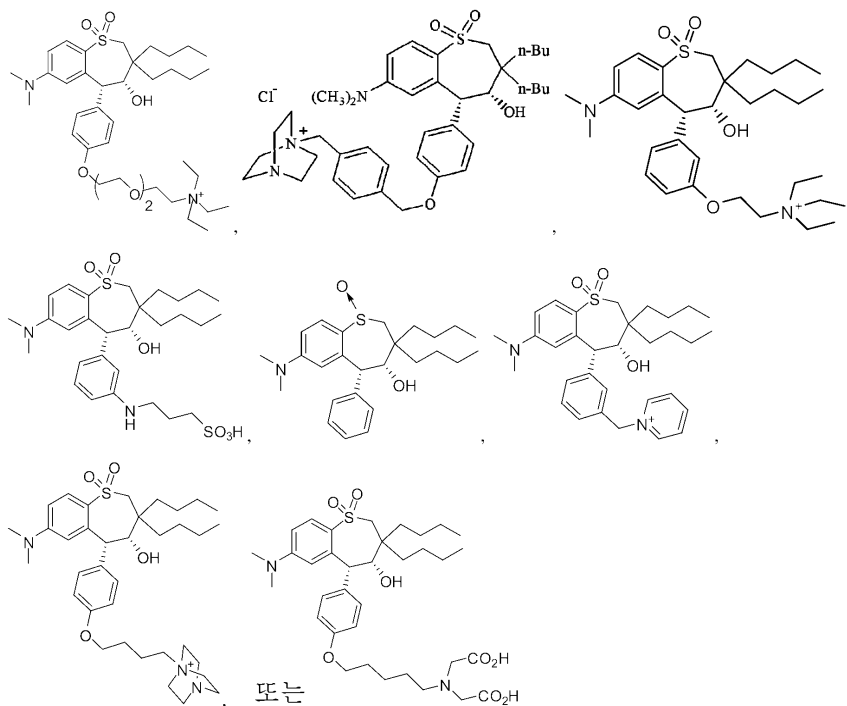


[0386]

[0387] 에서 선택되는

[0388] 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이다.

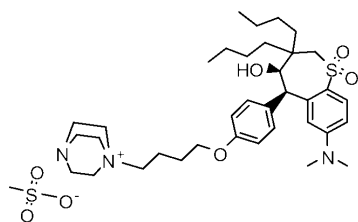
[0389] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은



[0390]

[0391] 등이다.

[0392] 방법의 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은

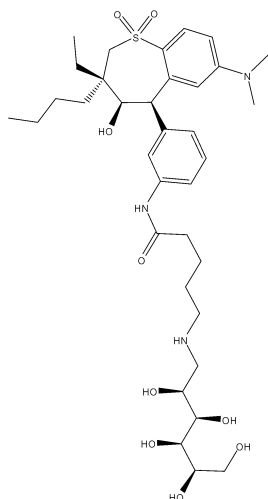


[0393]

[0394] 이다.

[0395] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화합물 100C의 비전신성 유사체이다. 본원에서 제공된 특정 화합물은 하전 그룹을 포함하도록 변경 또는 치환된 화합물 100C 유사체이다. 특정 실시양태에 있어서, 화합물 100C 유사체는 암모늄 그룹(예: 사이클릭 또는 비사이클릭 암모늄 그룹)인 하전 그룹으로 변경 또는 치환된다. 특정 실시양태에 있어서, 암모늄 그룹은 사급 질소를 함유하는 비프론톤성 암모늄 그룹이다.

[0396] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은

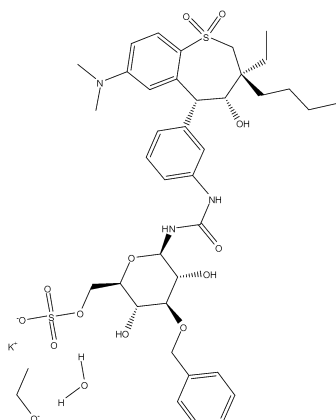


[0397]

[0398] 이다.

[0399] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은 1-[[5-[[3-[(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-옥소헨틸]아미노]-1-데옥시-D-글루시톨 또는 SA HMR1741(또한 BARI-1741로도 알려짐)이다.

[0400] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 II의 화합물은



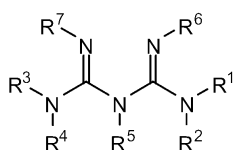
[0401]

[0402] 이다.

[0403] 일부 실시양태에 있어서, 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]우레이도}-3,5-디하이드록시-테트라하이드로-피란-2-일메틸)설페이트 에탄올레이트, 하이드레이트 또는 SAR548304B(또한 SAR-548304으로도 알려짐)이다.

[0404] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 전구약물이다:

[0405] [화학식 III]



[0406]

[0407] 상기 식에서,

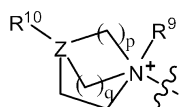
- [0408] 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는  $-L-K$ 이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께,  $R^8$ 에 의해 임의로 치환된 3-8-원 환을 형성하고;
- [0409] 각각의  $R^3$ ,  $R^4$ 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는  $-L-K$ 이고;
- [0410]  $R^5$ 는 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬이고,
- [0411] 각각의  $R^6$ ,  $R^7$ 은 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는  $-L-K$ 이거나; 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께, 결합을 형성하고;
- [0412] 각각의 X는 독립적으로 NH, S, 또는 O이고;
- [0413] 각각의 Y는 독립적으로 NH, S, 또는 O이고;
- [0414]  $R^8$ 은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는  $-L-K$ 이고;
- [0415] L은  $A_n$ 이고, 여기서 각각의 A는 독립적으로  $NR^1$ ,  $S(O)_m$ , O,  $C(=X)Y$ ,  $Y(C=X)$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 각각의 m은 독립적으로 0-2이고;
- [0416] n은 0-7이고;
- [0417] K는 전신적 흡수를 방지하는 부분이되;
- [0418] 단  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  또는  $R^4$ 의 적어도 하나는  $-L-K$ 이다.
- [0419] 화학식 III의 화합물의 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  및  $R^3$ 는  $-L-K$ 이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은  $-L-K$ 이다.
- [0420] 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 의 적어도 하나는 H이다. 특정 실시양태에 있어서,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ 은 H이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 는 알킬, 아릴, 알킬-아릴, 또는 헤테로알킬이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 H이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 H이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께, 결합을 형성한다. 특정 실시양태에 있어서,  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^7$ 은 H, 알킬 또는 0-알킬이다.

[0421] 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  및  $R^3$ 은 -L-K이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$ 은 -L-K이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 은 -L-K이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께, 3-8 원 환을 형성하고, 환은 -L-K로 치환된다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  또는  $R^2$  또는  $R^3$  또는  $R^4$ 는 -L-K에 의해 임의로 치환된 아틸이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  또는  $R^2$  또는  $R^3$  또는  $R^4$ 는 -L-K에 의해 임의로 치환된 알킬이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  또는  $R^2$  또는  $R^3$  또는  $R^4$ 는 -L-K에 의해 임의로 치환된 알킬-아틸이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  또는  $R^2$  또는  $R^3$  또는  $R^4$ 는 -L-K에 의해 임의로 치환된 헤테로알킬이다.

[0422] 일부 실시양태에 있어서, L은  $C_1$ - $C_7$ 알킬이다. 일부 실시양태에 있어서, L은 헤테로알킬이다. 특정 실시양태에 있어서, L은  $C_1$ - $C_7$ 알킬-아틸이다. 일부 실시양태에 있어서, L은  $C_1$ - $C_7$ 알킬-아틸- $C_1$ - $C_7$ 알킬이다.

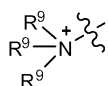
[0423] 특정 실시양태에 있어서, K는 비프로톤성 하전 그룹이다. 일부 특정 실시양태에 있어서, 각각의 K는 암모늄 그룹이다. 일부 실시양태에 있어서, 각각의 K는 사이클릭 비프로톤성 암모늄 그룹이다. 일부 실시양태에 있어서, 각각의 K는 비사이클릭 비프로톤성 암모늄 그룹이다.

[0424] 특정 실시양태에 있어서, 각각의 K는 하기 구조의 사이클릭 비프로톤성 암모늄 그룹이다:



[0425]

[0426] 특정 실시양태에 있어서, K는 하기 구조의 비사이클릭 비프로톤성 암모늄 그룹이다:



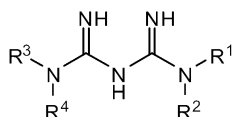
[0427]

[0428] 상기 식에서, p, q,  $R^9$ ,  $R^{10}$  및 Z는 상술된 바와 같다. 특정 실시양태에 있어서, p는 1이다. 다른 실시양태에 있어서, p는 2이다. 또다른 실시양태에 있어서, p는 3이다. 일부 실시양태에 있어서, q는 0이다. 다른 실시양태에 있어서, q는 1이다. 일부 다른 실시양태에 있어서, q는 2이다.

[0429] 화합물은 추가로  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $R^{11}SO_3^-$ ,  $(SO_3^-R^{11}-SO_3^-)$ ,  $R^{11}CO_2^-$ ,  $(CO_2^-R^{11}-CO_2^-)$ ,  $(R^{11})_2(P=O)O^-$  및  $(R^{11})(P=O)O_2^{2-}$  (여기서  $R^{11}$ 은 상기 정의된 바와 같다)에서 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 음이온성 반대이온을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 반대이온은  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ,  $CH_3CO_2^-$ ,  $CH_3SO_3^-$ , 또는  $C_6H_5SO_3^-$  또는  $CO_2^- - (CH_2)_2 - CO_2^-$ 이다. 일부 실시양태에 있어서, 화학식 III의 화합물은 1개의 K 그룹 및 1개의 반대이온을 가진다. 다른 실시양태에 있어서, 화학식 III의 화합물은 1개의 K 그룹을 갖고, 화학식 III의 화합물의 두 분자는 1개의 반대이온을 가진다. 또다른 실시양태에 있어서, 화학식 III의 화합물은 2개의 K 그룹 및 2개의 반대이온을 가진다. 일부 다른 실시양태에 있어서, 화학식 III의 화합물은 2개의 암모늄 그룹을 포함하는 1개의 K 그룹 및 2개의 반대이온을 가진다.

[0430] 또한 본원에 화학식 IIIA의 화합물이 기술된다:

[0431] [화학식 IIIA]



[0432]

[0433] 상기 식에서,

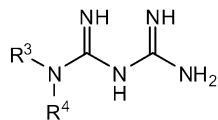
[0434] 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ 는 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 또는 -L-K이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께,  $R^8$ 에 의해 임의로 치환된 3-8-원 환을 형성하고;

[0435]  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^8$ , L 및 K는 상술된 바와 같다.

[0436] 화학식 IIIA의 화합물의 일부 실시양태에 있어서, L은  $A_n$ 이고, 여기서 각각의 A는 치환되거나 비치환된 알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로알킬이고, n은 0-7이다. 화학식 IIIA의 화합물의 특정 실시양태에 있어서,  $R^1$ 은 H이다. 화학식 IIIA의 일부 실시양태에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께, -L-K에 의해 임의로 치환된 3-8-원 환을 형성한다.

[0437] 또한 본원에 화학식 IIIB의 화합물이 기술된다:

[0438] [화학식 IIIB]



[0439]

[0440] 상기 식에서,

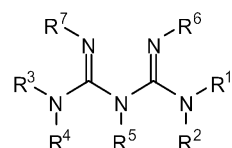
[0441] 각각의  $R^3$ ,  $R^4$ 는 독립적으로 H, 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 또는 -L-K이고;

[0442]  $R^1$ ,  $R^2$ , L 및 K는 상술된 바와 같다.

[0443] 화학식 IIIB의 특정 실시양태에 있어서,  $R^3$ 은 H이다. 특정 실시양태에 있어서,  $R^3$  및  $R^4$ 는 각각 -L-K이다. 일부 실시양태에 있어서,  $R^3$ 은 H이고,  $R^4$ 는 1 또는 2개의 -L-K 그룹을 함유하는 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴이다.

[0444] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 IIIC의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다:

[0445] [화학식 IIIC]



[0446]

[0447] 상기 식에서,

[0448] 각각의  $R^1$ ,  $R^2$ 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는 -L-K이거나; 또는  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 결합된 질소와 함께,  $R^8$ 에 의해 임의로 치환된 3-8-원 환을 형성하고;

[0449] 각각의  $R^3$ ,  $R^4$ 는 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는 -L-K이고;

[0450]  $R^5$ 는 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는 -L-K이고;

알킬-헤테로사이클로알킬이고,

[0451] 각각의  $R^6$ ,  $R^7$ 은 독립적으로 H, 하이드록시, 알킬, 알콕시,  $-C(=X)YR^8$ ,  $-YC(=X)R^8$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는  $-L-K$ 이거나; 또는  $R^6$  및  $R^7$ 은 함께, 결합을 형성하고;

[0452] 각각의 X는 독립적으로 NH, S, 또는 O이고;

[0453] 각각의 Y는 독립적으로 NH, S, 또는 O이고;

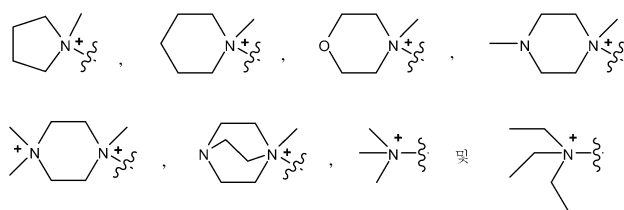
[0454]  $R^8$ 은 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환되거나 비치환된 알킬-헤테로사이클로알킬, 또는  $-L-K$ 이고;

[0455] L은  $A_n$ 이고, 여기서 각각의 A는 독립적으로  $NR^1$ ,  $S(O)_m$ , O,  $C(=X)Y$ ,  $Y(C=X)$ , 치환되거나 비치환된 알킬, 치환되거나 비치환된 헤테로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬, 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클로알킬이고; 여기서 각각의 m은 독립적으로 0-2이고;

[0456] n은 0-7이고;

[0457] K는 전신적 흡수를 방지하는 부분이다.

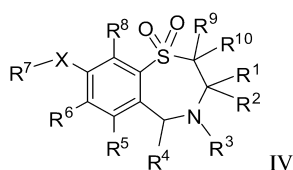
[0458] 화학식 I, II 또는 III의 일부 특정 실시양태에서, K는



[0459]

[0460] 에서 선택된다.

[0461] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 IV의 화합물 및 그의 염이다:



[0462]

[0463] 상기 식에서,

[0464]  $R^1$ 은 직쇄  $C_{1-6}$  알킬 그룹이고;

[0465]  $R^2$ 은 직쇄  $C_{1-6}$  알킬 그룹이고;

[0466]  $R^3$ 은 수소 또는 그룹  $OR^{11}$ 이며, 여기서  $R^{11}$ 은 수소, 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{1-6}$  알킬카보닐 그룹이고;

[0467]  $R^4$ 는 피리딜 또는 임의로 치환된 페닐이고;

[0468]  $R^5$ ,  $R^6$  및  $R^8$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소, 할로젠, 시아노,  $R^{15}$ -아세틸라이드,  $OR^{15}$ , 임의로 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $COR^{15}$ ,  $CH(OH)R^{15}$ ,  $S(O)_nR^{15}$ ,  $P(O)(OR^{15})_2$ ,  $OCOR^{15}$ ,  $OCF_3$ ,  $OCN$ ,  $SCN$ ,  $NHCN$ ,  $CH_2OR^{15}$ ,  $CHO$ ,  $(CH_2)_pCN$ ,

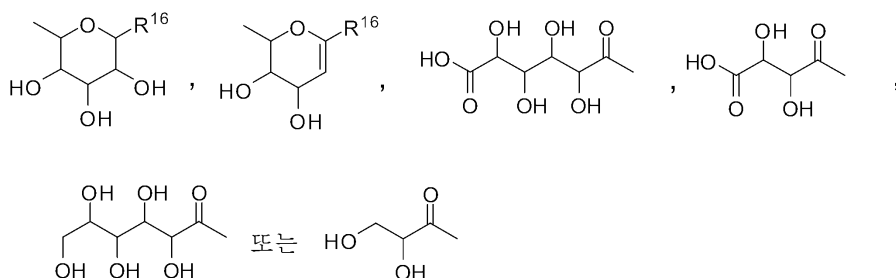
$\text{CONR}^{12,13}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12,13}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{NHCOCF}_3$ ,  $\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ ,  $\text{OCH}_2\text{OR}^{15}$ ,  $\text{OCH}=\text{CHR}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{R}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_3\text{R}^{15}$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{12,13}$  및  $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{N}^+\text{R}^{12,13,14}$ 에서 선택되고, 여기서

[0469]  $p$ 는 1 내지 4의 정수이고,

[0470]  $n$ 은 0 내지 3의 정수이고,

[0471]  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  및  $\text{R}^{15}$ 는 독립적으로 수소 및 임의로 치환된  $\text{C}_{1-6}$  알킬에서 선택되고;

[0472]  $\text{R}^7$ 은 식



[0473]

[0474] 의 그룹이고,

[0475] 여기서 하이드록실 그룹은 아세틸, 벤질, 또는  $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-알킬-R}^{17}$ 에 의해 치환될 수 있으며,

[0476] 여기서, 알킬 그룹은 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환될 수 있고;

[0477]  $\text{R}^{16}$ 은  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-아세틸}$ ,  $-\text{COOMe}$  또는  $-\text{COOEt}$ 이고;

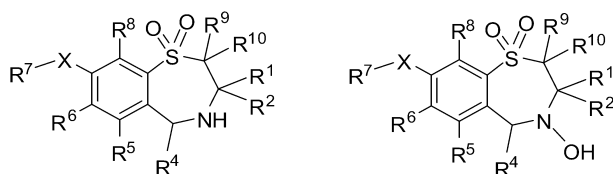
[0478]  $\text{R}^{17}$ 은  $\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$  또는  $\text{COOR}^{18}$ 이고;

[0479]  $\text{R}^{18}$ 은  $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-알킬}$  또는  $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-알킬}$ 이고;

[0480]  $\text{X}$ 는  $-\text{NH}-$  또는  $-\text{O}-$ 이고;

[0481]  $\text{R}^9$  및  $\text{R}^{10}$ 은 동일하거나 상이하고, 각각 수소 또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬이다.

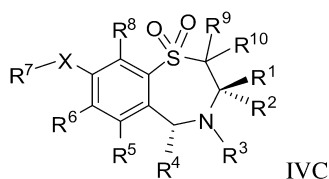
[0482] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVA 또는 화학식 IVB의 구조를 가진다:



[0483]

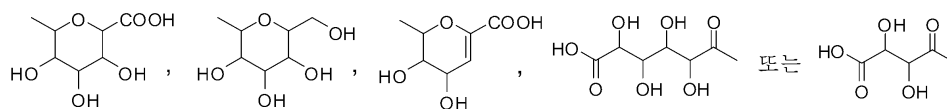
[0484] 화학식 IVA      화학식 IVB

[0485] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVC의 구조를 가진다:



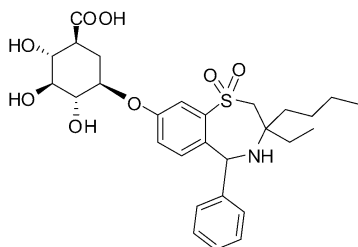
[0486]

[0487] 화학식 IV의 일부 실시양태에 있어서,  $\text{X}$ 는  $\text{O}$ 이고,  $\text{R}^7$ 은 다음에서 선택된다:



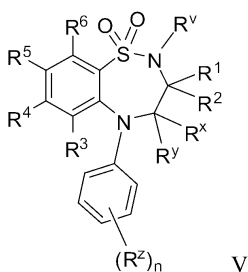
[0488]

[0489] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 IV의 화합물은 다음과 같다:



[0490]

[0491] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 V의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 이용가능한 카복시 또는 하이드록시 그룹 상에 형성된 생체내 가수분해성 에스테르 또는 아마이드이다:



[0492]

[0493] 상기 식에서,

[0494] R<sup>v</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되고;

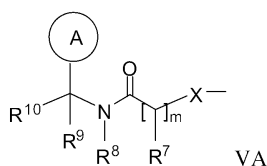
[0495] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>의 하나는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되고, 다른 하나는 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되며;

[0496] R<sup>x</sup> 및 R<sup>y</sup>는 독립적으로 수소, 하이드록시, 아미노, 머캅토, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알콕시, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>에서 선택되고, 여기서 a는 0 내지 2이고;

[0497] R<sup>z</sup>는 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설펜모일, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알카노일, C<sub>1-6</sub>알카노일옥시, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, C<sub>1-6</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), C<sub>1-6</sub>알콕시카보닐, N-(C<sub>1-6</sub>-알킬)설펜모일 및 N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일에서 선택되고;

[0498] n은 0 내지 5이고;

[0499] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>의 하나는 화학식 (VA):



[0500]

[0501] 의 그룹이고;

[0502] R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>과 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모

일, 머캅토, 설펜모일, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알카노일, C<sub>1-6</sub>알카노일옥시, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, C<sub>1-6</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), C<sub>1-6</sub>알콕시카보닐, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)설펜모일 및 N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일에서 선택되고;

[0503] 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>과 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>의 다른 하나는 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>17</sup>에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0504] X는 -O-, -N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>b</sub>- 또는 -CH(R<sup>a</sup>)-이고;

[0505] 여기서 R<sup>a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고, b는 0 내지 2이고;

[0506] 환 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0507] 여기서 환 A는 탄소 상에서 R<sup>18</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0508] R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고;

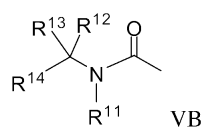
[0509] 여기서 R<sup>7</sup>은 탄소 상에서 R<sup>19</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 여기서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 질소는 R<sup>20</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0510] R<sup>8</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>-알킬이고;

[0511] R<sup>9</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0512] R<sup>10</sup>은 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설펜모일, 하이드록시아미노카보닐, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-10</sub>알콕시, C<sub>1-10</sub>알카노일, C<sub>1-10</sub>알카노일옥시, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, N,N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>3</sub>아미노, C<sub>1-10</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-10</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설펜모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설펜모일아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일아미노, C<sub>1-10</sub>알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 카보사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>p</sub>-R<sup>21</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>q</sub>- 또는 헤테로사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>r</sub>-R<sup>22</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>s</sub>-이고; 여기서 R<sup>10</sup>은 탄소 상에서 R<sup>23</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>24</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0513] R<sup>10</sup>은 화학식 (VB)



[0514]

[0515] 의 그룹이고,

[0516] 여기에서,

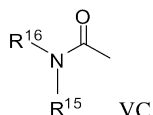
[0517] R<sup>11</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>-알킬이고;

[0518] R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 독립적으로 수소, 할로, 카바모일, 설펜모일, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-10</sub>알카노일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-10</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설펜모일,

N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설패모일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설패모일아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설패모일아미노, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴에서 선택되고; 여기서 R<sup>12</sup> 및 R<sup>13</sup>은 독립적으로 탄소 상에서 R<sup>25</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>26</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0519] R<sup>14</sup>는 수소, 할로, 카바모일, 설패모일, 하이드록시아미노카보닐, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-10</sub>알카노일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-10</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설패모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설패모일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설패모일아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설패모일아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 카보사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>q</sub>- 또는 헤테로사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>r</sub>-R<sup>28</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>s</sub>-에서 선택되고; 여기서 R<sup>14</sup>는 탄소 상에서 R<sup>29</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>30</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0520] R<sup>14</sup>는 화학식 (VC):



[0521]

[0522] 의 그룹이고;

[0523] R<sup>15</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; R<sup>16</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고; 여기서 R<sup>16</sup>은 탄소 상에서 R<sup>31</sup>에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0524] R<sup>15</sup> 및 R<sup>16</sup>은 이들이 결합된 질소와 함께, 헤테로사이클릴을 형성하고; 여기서 상기 헤테로사이클릴은 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>37</sup>에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>38</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0525] m은 1 내지 3이고; 여기서 R<sup>7</sup>의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0526] R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>31</sup> 및 R<sup>37</sup>은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설패모일, 하이드록시아미노카보닐, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-10</sub>알콕시, C<sub>1-10</sub>알카노일, C<sub>1-10</sub>알카노일옥시, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, N,N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>3</sub>암모니오, C<sub>1-10</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-10</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설패모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설패모일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설패모일아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설패모일아미노, C<sub>1-10</sub>알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 카보사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>p</sub>-R<sup>32</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>q</sub>- 또는 헤테로사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>r</sub>-R<sup>33</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>s</sub>-에서 선택되고; 여기서 R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>31</sup> 및 R<sup>37</sup>은 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>34</sup>에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>35</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0527] R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>32</sup> 또는 R<sup>33</sup>은 독립적으로 -O-, -NR<sup>36</sup>-, -S(O)<sub>x</sub>-, -NR<sup>36</sup>C(O)NR<sup>36</sup>-, -NR<sup>36</sup>C(S)NR<sup>36</sup>-, -OC(O)N=C-, -NR<sup>36</sup>C(O)- 또는 -C(O)NR<sup>36</sup>-에서 선택되고; 여기서 R<sup>36</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되고, x는 0 내지 2이고;

[0528] p, q, r 및 s는 독립적으로 0 내지 2에서 선택되고;

[0529] R<sup>34</sup>는 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에티닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미도, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오, 메틸설파닐, 메실, N-메틸설파모일, N,N-디메틸설파모일, N-메틸설파모일아미노 및 N,N-디메틸설파모일아미노에서 선택되고;

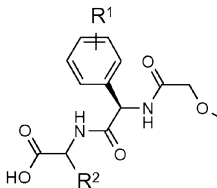
[0530]  $R^{20}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{35}$  및  $R^{38}$ 은 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알킬설포닐,  $C_{1-6}$ 알콕시카보닐, 카바모일, N-( $C_{1-6}$ 알킬)카바모일, N,N-( $C_{1-6}$ 알킬)카바모일, 벤질, 벤질옥시카보닐, 벤조일 및 페닐설포닐에서 선택되고;

[0531] 여기서 "헤테로아릴"은 3 내지 12개의 원자를 갖고 그중 적어도 하나의 원자는 질소, 황 및 산소에서 선택되는 완전 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 헤테로아릴은 달리 특정되지 않으면, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고;

[0532] "헤테로사이클릴"은 3 내지 12개의 원자를 갖고 그중 적어도 하나의 원자는 질소, 황 및 산소에서 선택되는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 헤테로사이클릴은 달리 특정되지 않으면, 탄소 또는 질소 연결될 수 있고, 여기서  $-CH_2-$  그룹은 임의로  $-C(O)-$  그룹에 의해 대체될 수 있고, 환의 황 원자는 임의로 산화하여 S-옥시드를 형성할 수 있고;

[0533] "카보사이클릴"은 3 내지 12개의 원자를 갖고; 여기서  $-CH_2-$  그룹은 임의로  $-C(O)$  그룹에 의해 대체될 수 있는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 탄소 환이다.

[0534] 일부 실시양태에 있어서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 S-CH<sub>3</sub> 및/또는



[0535]

[0536] [여기서 R<sup>1</sup>은 H 또는 하이드록실이고; R<sup>2</sup>는 H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>이다]

[0537] 가 아니다.

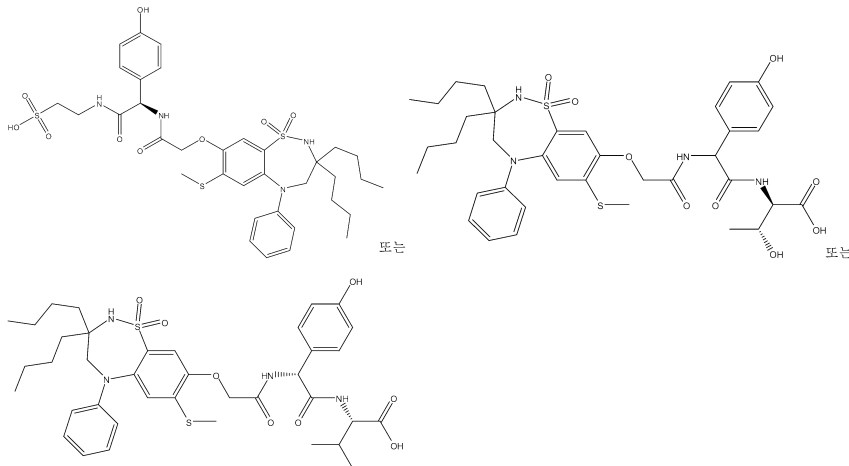
[0538] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 V의 화합물은 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((R)-1-카복시-2-메틸티오에틸)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-(R)-하이드록시프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필)카바모일]-4-하이드록시벤질}카바모일메톡시)-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-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)-α-[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)-α-[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)-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-(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-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)- $\alpha$ -[N-((R)-1-카복시-2-메틸티오에틸)카바모일]벤질}카바-

모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-{(S)-1-[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)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필}카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -카복시-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)- $\alpha$ -[N-(카복시메틸)카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀이 아니다.

[0539]

일부 실시양태에 있어서, 화학식 V의 화합물은



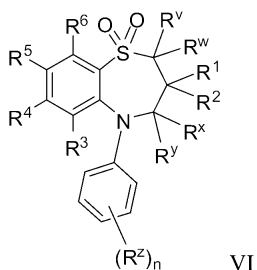
[0540]

가 아니다.

[0541]

[0542]

일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 화학식 VI의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 상기 염의 용매화물, 또는 그의 이용가능한 카복시 또는 하이드록시 상에 형성된 생체내 가수분해성 에스테르, 또는 그의 이용가능한 카복시 상에 형성된 생체내 가수분해성 아미드이다:



[0543]

상기 식에서,

[0544]

$R^v$  및  $R^w$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;

[0545]

$R^1$  및  $R^2$ 의 하나는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고, 다른 하나는  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되며;

[0546]

$R^x$  및  $R^y$ 는 독립적으로 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되거나, 또는  $R^x$  및  $R^y$ 의 하나는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고, 다른 하나는 하이드록시 또는  $C_{1-6}$ 알콕시이고;

[0547]

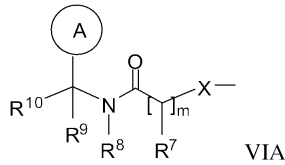
$R^z$ 는 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설퍼모일,  $C_{1-6}$ 알킬,  $C_{2-6}$ 알케닐,  $C_{2-6}$ 알키닐,  $C_{1-6}$ 알콕시,  $C_{1-6}$ 알카노일,  $C_{1-6}$ 알카노일옥시, N-( $C_{1-6}$ 알킬)아미노, N,N-( $C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $C_{1-6}$ 알카노일아미노, N-( $C_{1-6}$ 알킬)카바모일, N,N-( $C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일,  $C_{1-6}$ 알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다),  $C_{1-6}$ 알콕시카보

[0548]

닐, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)설펜모일 및 N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일에서 선택되고;

[0549] n은 0 내지 5이고;

[0550] R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>의 하나는 화학식 (VIA):



[0551]

[0552] 의 그룹이고;

[0553] R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>과 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설펜모일, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>2-6</sub>알케닐, C<sub>2-6</sub>알키닐, C<sub>1-6</sub>알콕시, C<sub>1-6</sub>알카노일, C<sub>1-6</sub>알카노일옥시, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, C<sub>1-6</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-6</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), C<sub>1-6</sub>알콕시카보닐, N-(C<sub>1-6</sub>알킬)설펜모일 및 N,N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일에서 선택되고; 여기서 R<sup>3</sup> 및 R<sup>6</sup>과 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>의 다른 하나는 탄소 상에서 하나 이상의 R<sup>17</sup>에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

[0554] X는 -O-, -N(R<sup>a</sup>)-, -S(O)<sub>b</sub>- 또는 -CH(R<sup>a</sup>)-이고; 여기서 R<sup>a</sup>는 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고, b는 0 내지 2이고;

[0555] 환 A는 아릴 또는 헤테로아릴이고; 여기서 환 A는 탄소 상에서 R<sup>18</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

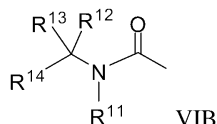
[0556] R<sup>7</sup>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서 R<sup>7</sup>은 탄소 상에서 R<sup>19</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>20</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0557] R<sup>8</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0558] R<sup>9</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고;

[0559] R<sup>10</sup>은 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설펜모일, 하이드록시아미노카보닐, C<sub>1-10</sub>알킬, C<sub>2-10</sub>알케닐, C<sub>2-10</sub>알키닐, C<sub>1-10</sub>알콕시, C<sub>1-10</sub>알카노일, C<sub>1-10</sub>알카노일옥시, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노, N,N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>3</sub>아모니오, C<sub>1-10</sub>알카노일아미노, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)카바모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>카바모일, C<sub>1-10</sub>알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다), N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설펜모일, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일, N-(C<sub>1-10</sub>알킬)설펜모일아미노, N,N-(C<sub>1-10</sub>알킬)<sub>2</sub>설펜모일아미노, C<sub>1-10</sub>알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴C<sub>1-10</sub>알킬, 카보사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>p</sub>-R<sup>21</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>q</sub>- 또는 헤테로사이클릴-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>r</sub>-R<sup>22</sup>-(C<sub>1-10</sub>알킬렌)<sub>s</sub>-이고; 여기서 R<sup>10</sup>은 탄소 상에서 R<sup>23</sup>에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는 R<sup>24</sup>에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0560]  $R^{10}$ 은 화학식 (VIB):



[0561]

[0562] 의 그룹이고;

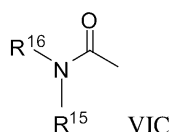
[0563] 여기에서,

[0564]  $R^{11}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0565]  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설��파모일,  $C_{1-10}$ 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)<sub>2</sub>아미노,  $C_{1-10}$ 알카노일아미노,  $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일,  $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일,  $C_{1-10}$ 알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다),  $N-(C_{1-10}$ 알킬)설��파모일,  $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>2</sub>설��파모일,  $N-(C_{1-10}$ 알킬)설��파모일아미노,  $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>2</sub>설��파모일아미노, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴에서 선택되고; 여기서  $R^{12}$  및  $R^{13}$ 은 독립적으로 탄소 상에서  $R^{25}$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는  $R^{26}$ 에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0566]  $R^{14}$ 는 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설��파모일, 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)<sub>2</sub>아미노,  $N,N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>3</sub>암모니오,  $C_{1-10}$ 알카노일아미노,  $N-(C_{1-10}$ 알킬)카바모일,  $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일,  $C_{1-10}$ 알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다),  $N-(C_{1-10}$ 알킬)설��파모일,  $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>2</sub>설��파모일,  $N-(C_{1-10}$ 알킬)설��파모일아미노,  $N,N-(C_{1-10}$ 알킬)<sub>2</sub>설��파모일아미노,  $C_{1-10}$ 알콕시카보닐아미노, 카보사이클릴, 카보사이클릴 $C_{1-10}$ 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 $C_{1-10}$ 알킬, 카보사이클릴-( $C_{1-10}$ 알킬렌)<sub>p</sub>- $R^{27}$ -( $C_{1-10}$ 알킬렌)<sub>q</sub>- 또는 헤테로사이클릴-( $C_{1-10}$ 알킬렌)<sub>r</sub>- $R^{28}$ -( $C_{1-10}$ 알킬렌)<sub>s</sub>-에서 선택되고; 여기서  $R^{14}$ 는 탄소 상에서  $R^{29}$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이 -NH- 그룹을 함유하면, 상기 질소는  $R^{30}$ 에서 선택되는 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있거나; 또는

[0567]  $R^{14}$ 는 화학식 (VIC):



[0568]

[0569] 의 그룹이고;

[0570]  $R^{15}$ 는 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고;

[0571]  $R^{16}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬이고; 여기서  $R^{16}$ 은 탄소 상에서  $R^{31}$ 에서 선택되는 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0572] n은 1 내지 3이고; 여기서  $R^7$ 의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0573]  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{29}$  또는  $R^{31}$ 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카바모일, 머캅토, 설��파모일, 하이드록시아미노카보닐, 아미디노,  $C_{1-10}$ 알킬,  $C_{2-10}$ 알케닐,  $C_{2-10}$ 알키닐,  $C_{1-10}$ 알콕시,  $C_{1-10}$ 알카

노일,  $C_{1-10}$ 알카노일옥시,  $(C_{1-10}알킬)_3$ 실릴,  $N-(C_{1-10}알킬)아미노$ ,  $N,N-(C_{1-10}알킬)_2아미노$ ,  $N,N,N-(C_{1-10}알킬)_3암모니$   
오,  $C_{1-10}알카노일아미노$ ,  $N-(C_{1-10}알킬)카바모일$ ,  $N,N-(C_{1-10}알킬)_2카바모일$ ,  $C_{1-10}알킬S(O)_a$ (여기서  $a$ 는 0 내지 2이  
다),  $N-(C_{1-10}알킬)설파모일$ ,  $N,N-(C_{1-10}알킬)_2설파모일$ ,  $N-(C_{1-10}알킬)설파모일아미노$ ,  $N,N-(C_{1-10}알킬)_2설파모일아$   
미노,  $C_{1-10}알콕시카보닐아미노$ , 카보사이클릴, 카보사이클릴 $C_{1-10}$ 알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 $C_{1-10}$ 알킬,  
카보사이클릴- $(C_{1-10}알킬렌)_p-R^{32}-(C_{1-10}알킬렌)_q-$  또는 헤테로사이클릴- $(C_{1-10}알킬렌)_r-R^{33}-(C_{1-10}알킬렌)_s-$ 에서 선택  
되고; 여기서  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{29}$  또는  $R^{31}$ 은 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{34}$ 에 의해 임의로 치환  
될 수 있고; 여기에서 상기 헤테로사이클릴이  $-NH-$  그룹을 함유하면, 상기 질소는  $R^{35}$ 에서 선택되는 그룹에 의해  
임의로 치환될 수 있고;

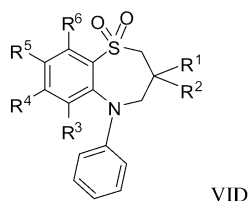
[0574]  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{32}$  또는  $R^{33}$ 은 독립적으로  $-O-$ ,  $-NR^{36}-$ ,  $-S(O)_x-$ ,  $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ ,  $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ ,  $-OC(O)N=C-$ ,  
 $-NR^{36}C(O)-$  또는  $-C(O)NR^{36}-$ 에서 선택되고; 여기서  $R^{36}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고,  $x$ 는 0 내지 2이고;

[0575]  $p$ ,  $q$ ,  $r$  및  $s$ 는 독립적으로 0 내지 2에서 선택되고;

[0576]  $R^{34}$ 는 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이드, 아미노, 니트로, 카바모일, 머캅토, 설파모일, 트리플루  
오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에틸닐, 포르밀, 아세틸,  
폼아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노,  $N$ -메틸카바모일,  $N,N$ -디메틸카바모일, 메틸티  
오, 메틸설피닐, 메실,  $N$ -메틸설파모일,  $N,N$ -디메틸설파모일,  $N$ -메틸설파모일아미노 및  $N,N$ -디메틸설파모일아미  
노에서 선택되고;

[0577]  $R^{20}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{30}$  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 페닐설포닐에서 선택된다.

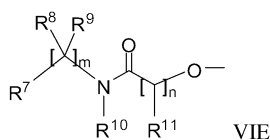
[0578] 일부 실시양태에 있어서, 화학식 VI의 화합물은 화학식 VID, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 구조를 가  
진다:



[0579]

[0580] 상기 식에서,

[0581]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;  $R^4$  및  $R^5$ 의 하나는 화학식 (VIE):



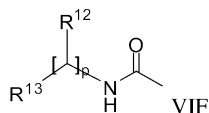
[0582]

[0583] 의 그룹이고;

[0584]  $R^3$  및  $R^6$ 과  $R^4$  및  $R^5$ 의 다른 하나는 독립적으로 수소, 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모  
일, 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  $a$ 는 0 내지 2이다),  $C_{1-4}알콕시카보닐$ ,  $N-(C_{1-4}알킬)설파모일$  및  $N,N-(C_{1-4}알킬)_2설파모일$ 에서  
선택되고; 여기서  $R^3$  및  $R^6$ 과  $R^4$  및  $R^5$ 의 다른 하나는 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{14}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0585]  $R^7$ 은 카복시, 설펜, 설피노, 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  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되거나; 또는

[0586]  $R^7$ 은 화학식 (VIF):



[0587]

[0588] 의 그룹이고;

[0589]  $R^8$  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 탄소 상에서  $R^{15}$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있고; 상기 포화된 사이클릭 그룹이  $-NH-$  부분을 함유하면, 상기 질소는 하나 이상의  $R^{20}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0590]  $R^{10}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬이고; 여기서  $R^{10}$ 은 탄소 상에서  $R^{24}$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고;

[0591]  $R^{11}$ 은 수소,  $C_{1-4}$ 알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서  $R^{11}$ 은 탄소 상에서  $R^{16}$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 상기 헤테로사이클릴이  $-NH-$  부분을 함유하면, 상기 질소는 하나 이상의  $R^{21}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0592]  $R^{12}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬, 카보사이클릴 또는 헤테로사이클릴이고; 여기서  $R^{12}$ 은 탄소 상에서  $R^{17}$ 에서 선택되는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환되고; 상기 헤테로사이클릴이  $-NH-$  부분을 함유하면, 상기 질소는 하나 이상의  $R^{22}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0593]  $R^{13}$ 은 카복시, 설펜, 설피노, 포스포노,  $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ ,  $-P(O)(OH)(OR^c)$ ,  $-P(O)(OH)(R^c)$  또는  $-P(O)(OR^c)(R^d)$ 이고, 여기서  $R^c$  및  $R^d$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;

[0594]  $m$ 은 1 내지 3이고; 여기서  $R^8$  및  $R^9$ 의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0595]  $n$ 은 1 내지 3이고; 여기서  $R^{11}$ 의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0596]  $p$ 은 1 내지 3이고; 여기서  $R^{12}$ 의 의미는 동일하거나 상이할 수 있고;

[0597]  $R^{14}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설펜모일,  $C_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>아미노,  $C_{1-4}$ 알카노일아미노,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)카바모일,  $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일,  $C_{1-4}$ 알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서  $a$ 는 0 내지 2이다),  $C_{1-4}$ 알콕시카보닐,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)설펜모일 및  $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>설펜모일에서 선택되; 여기서  $R^{14}$  및  $R^{16}$ 은 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{18}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0598]  $R^{15}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설펜모일,  $C_{1-4}$ 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)<sub>2</sub>아미노,  $C_{1-4}$ 알카노일아미노,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)카바모일,  $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일,  $C_{1-4}$ 알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서  $a$ 는 0 내지 2이다),  $C_{1-4}$ 알콕시카보닐,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)설펜모일 및  $N,N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>설펜모일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴, 설펜, 또는

설퍼노, 아미디노, 포스포노,  $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ ,  $-P(O)(OH)(OR^e)$ ,  $-P(O)(OH)(R^e)$  또는  $-P(O)(OR^e)(R^f)$ 에서 선택되고, 여기서  $R^e$  및  $R^f$ 는 독립적으로  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고; 여기서  $R^{15}$  및  $R^{17}$ 은 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{19}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴이  $-NH-$  부분을 함유하면, 상기 질소는 하나 이상의  $R^{23}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0599]  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  및  $R^{25}$ 는 독립적으로 할로, 하이드록시, 시아노, 카바모일, 우레이도, 아미노, 니트로, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설퍼모일, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시, 비닐, 알릴, 에틸닐, 메톡시카보닐, 포르밀, 아세틸, 포름아미도, 아세틸아미노, 아세톡시, 메틸아미노, 디메틸아미노, N-메틸카바모일, N,N-디메틸카바모일, 메틸티오, 메틸설퍼닐, 메실, N-메틸설퍼모일 및 N,N-디메틸설퍼모일에서 선택되고;

[0600]  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$  및  $R^{26}$ 은 독립적으로  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{1-4}$ 알카노일,  $C_{1-4}$ 알킬설포닐, 설퍼모일, N-( $C_{1-4}$ 알킬)설퍼모일, N,N-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>설퍼모일,  $C_{1-4}$ 알콕시카보닐, 카바모일, N-( $C_{1-4}$ 알킬)카바모일, N,N-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일, 벤질, 펜에틸, 벤조일, 페닐설포닐 및 페닐이고;

[0601]  $R^{24}$ 는 할로, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 카복시, 카바모일, 머캅토, 설퍼모일,  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알케닐,  $C_{2-4}$ 알킬닐,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알카노일,  $C_{1-4}$ 알카노일옥시, N-( $C_{1-4}$ 알킬)아미노, N,N-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노,  $C_{1-4}$ 알카노일아미노, N-( $C_{1-4}$ 알킬)카바모일, N,N-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카바모일,  $C_{1-4}$ 알킬S(O)<sub>a</sub>(여기서 a는 0 내지 2이다),  $C_{1-4}$ 알콕시카보닐, N-( $C_{1-4}$ 알킬)설퍼모일 및 N,N-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>설퍼모일, 카보사이클릴, 헤테로사이클릴에서 선택되고; 여기서  $R^{24}$ 는 독립적으로 탄소 상에서 하나 이상의  $R^{25}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고; 상기 헤테로사이클릴이  $-NH-$  부분을 함유하면, 상기 질소는 하나 이상의  $R^{26}$ 에 의해 임의로 치환될 수 있고;

[0602] 여기서 임의의 포화된 사이클릭 그룹은 3-12개의 원자를 갖고 그중 0-4개의 원자는 질소, 황 또는 산소에서 선택되며, 탄소 또는 질소 연결될 수 있는 완전 또는 부분 포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고;

[0603] 임의의 헤테로사이클릴은 3-12개의 원자를 갖고 그중 적어도 하나의 원자는 질소, 황 또는 산소에서 선택되며, 탄소 또는 질소 연결될 수 있는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 환이고, 여기서  $-CH_2-$  그룹은 임의로  $-C(O)-$ 에 의해 대체될 수 있거나, 또는 환의 황 원자는 임의로 산화하여 S-옥시드를 형성할 수 있고;

[0604] 임의의 카보사이클릴은 3-12개의 원자를 갖고, 여기서  $-CH_2-$  그룹은 임의로  $-C(O)-$ 에 의해 대체될 수 있는 포화, 부분 포화 또는 불포화된 모노 또는 바이사이클릭 탄소 환이다.

[0605] 일부 실시양태에 있어서, 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-벤조티아제핀; 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-1,5-벤조티아제핀; 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-벤조티아제핀; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-카복시에틸]카바모일]벤질}카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,5-벤조티아제핀; 또는 그의 염이다.

[0606] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 화합물은 임의의 적합한 방법으로 담즙산에 공유적으로 접합된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 사이클로텍스트린 또는 생분해성 폴리머(예: 폴리사카라이드)에 공유적으로 결합된다.

[0607] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 전신적으로 흡수되지 않는다. 또한, 본원에서는 개체의 위장관에서 담즙산 염 재순환을 억제하는 화합물이 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 소화관 관강으로부터 수송되지 않을 수 있고/있거나, ASBT와 상호작용하지 않을 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 지방 소화 및/또는 흡수에 영향을 미치지 않거나, 최소로 영향을 미친다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량의 투여는 개체에서 위장 장애 또는 락트산

산증을 일으키지 않는다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 회장 원위부에서 방출된다. 본원에 기술된 방법에 적합한 ASBTI는 표면 나트륨-의존성 담즙산 수송체의 직접 억제제, 알로스테릭 억제제, 또는 부분 억제제일 수 있다.

[0608]

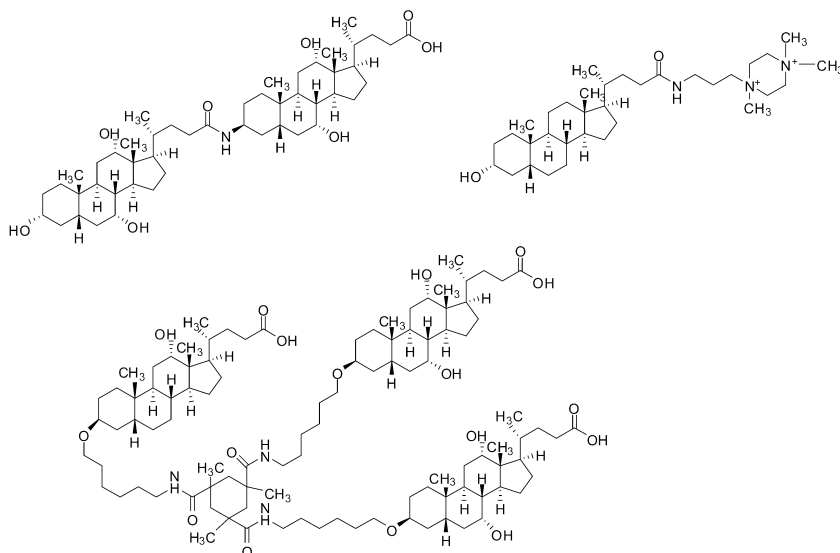
특정 실시양태에 있어서, ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 EP1810689, 미국 특허 6,458,851, 7413536, 7514421, 미국 출원 공보 2002/0147184, 2003/0119809, 2003/0149010, 2004/0014806, 2004/0092500, 2004/0180861, 2004/0180860, 2005/0031651, 2006/0069080, 2006/0199797, 2006/0241121, 2007/0065428, 2007/0066644, 2007/0161578, 2007/0197628, 2007/0203183, 2007/0254952, 2008/0070888, 2008/0070892, 2008/0070889, 2008/0070984, 2008/0089858, 2008/0096921, 2008/0161400, 2008/0167356, 2008/0194598, 2008/0255202, 2008/0261990, WO 2002/50027, WO2005/046797, WO2006/017257, WO2006/105913, WO2006/105912, WO2006/116499, WO2006/117076, WO2006/121861, WO2006/122186, WO2006/124713, WO2007/050628, WO2007/101531, WO2007/134862, WO2007/140934, WO2007/140894, WO2008/028590, WO2008/033431, WO2008/033464, WO2008/031501, WO2008/031500, WO2008/033465, WO2008/034534, WO2008/039829, WO2008/064788, WO2008/064789, WO2008/088836, WO2008/104306, WO2008/124505, 및 WO2008/130616에 기술된 화합물이다; 상기에 기재된 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 본원에 참고로 인용된다.

[0609]

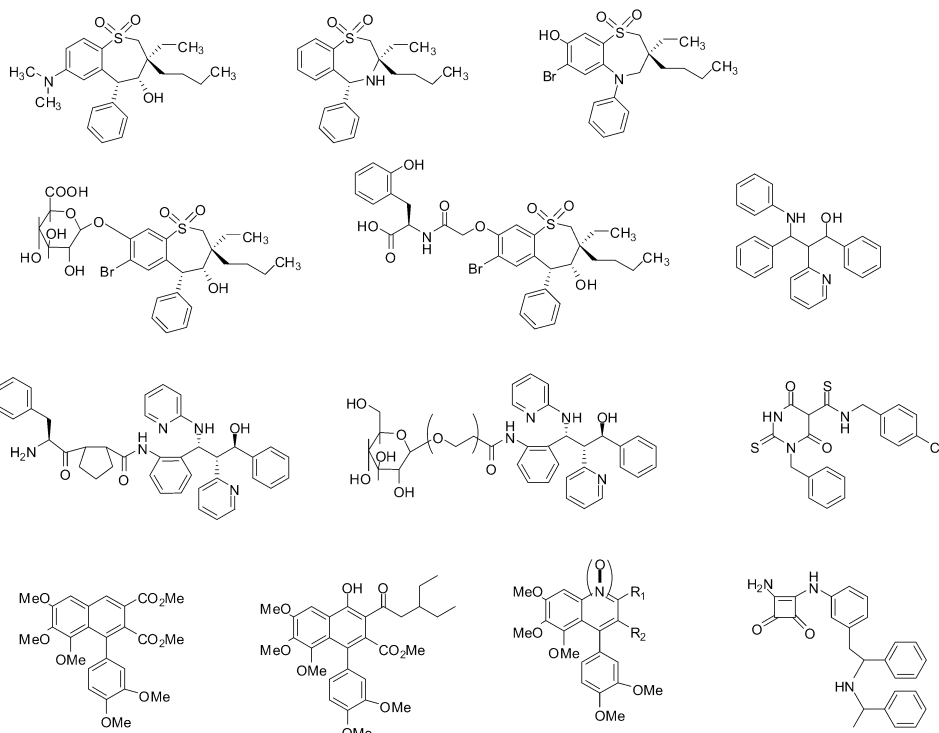
특정 실시양태에 있어서, ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 WO93/16055, WO94/18183, WO94/18184, WO96/05188, WO96/08484, WO96/16051, WO97/33882, WO98/38182, WO99/35135, WO98/40375, WO99/64409, WO99/64410, WO00/01687, WO00/47568, WO00/61568, DE 19825804, WO00/38725, WO00/38726, WO00/38727(2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤조티아펜 1,1-디옥시드 구조를 갖는 화합물 포함), WO00/38728, WO01/66533, WO02/50051, EP0864582(예: (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-1,1-디옥시도-5-페닐-2,3,4,5-테트라하이드로-1,4-벤조-티아제핀-8-일( $\beta$ -D-글루코피라노시드우론산), WO94/24087, WO98/07749, WO98/56757, WO99/32478, WO99/35135, WO00/20392, WO00/20393, WO00/20410, WO00/20437, WO01/34570, WO00/35889, WO01/68637, WO01/68096, WO02/08211, WO03/020710, WO03/022825, WO03/022830, WO03/0222861, JP10072371, 미국 특허 5,910,494; 5,723,458; 5,817,652; 5,663,165; 5,998,400; 6,465,451, 5,994,391; 6,107,494; 6,387,924; 6,784,201; 6,875,877; 6,740,663; 6,852,753; 5,070,103, 6,114,322, 6,020,330, 7,179,792, EP251315, EP417725, EP489-423, EP549967, EP573848, EP624593, EP624594, EP624595, EP869121, EP1070703, WO04/005247에 기술된 화합물, [Drugs of Future, 24, 425-430 (1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, 5837-5852, (2005) 및 Current Medicinal Chemistry, 13, 997-1016, (2006)]에서 IBAT 활성을 가지는 것으로 기술된 화합물이며; 상기에 기재된 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 본원에 참고로 인용된다.

[0610]

일부 실시양태에 있어서, ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 벤조티아제핀(1,2-벤조티아제핀; 1,4-벤조티아제핀; 1,5-벤조티아제핀; 및/또는 1,2,5-벤조티아디아제핀 포함)이다. 일부 실시양태에 있어서, ASBT 또는 임의의 회복성 담즙산 수송체를 억제하는 화합물은 S-8921(EP597107, WO 93/08155에 개시), 264W94 (GSK)(WO 96/05188에 개시); 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 메탄설폰네이트 염), SC-635(Searle); 2164U90(3-부틸-3-에틸-2,3,4,5-테트라하이드로-5-페닐-1,4-벤조티아제핀 1,1-디옥시드); BARI-1741(Aventis SA), AZD 7508(Astra Zeneca); 바릭시베트(11-(D-글루콘아미도)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-하이드록시-3-페닐-2-(2-피리딜)-1-(2-피리딜아미노)프로필]페닐}운데칸아미드) 등, 또는 이들의 조합물을 포함하나, 이들로만 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 다음과 같다:



[0611]



[0612]

[0613]

특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가진다. 따라서, 본원에서는 모든 입체이성체가 구상된다. 여러 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 존재한다. 본 발명의 화합물은 본원에 기술된 치료적으로 유용한 성질을 가지는 라세미, 광학-활성, 위치이성체 및 입체이성체 형태, 또는 이들의 조합물을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 광학 활성 형태의 제조는 재결정 기술에 의한 라세미 형태 분할, 광학-활성 출발물질로부터의 합성, 키랄 합성, 또는 키랄 정지상을 사용한 크로마토그래피 분리에 의한 비제한적인 예시로 포함되는 임의의 적합한 방법으로 달성된다. 일부 실시양태에 있어서, 하나 이상의 이성체의 혼합물이 본원에 기술된 치료 화합물로서 사용된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가진다. 이들 화합물은 거울상이성체 선택적 합성 및/또는 거울상이성체 및/또는 부분입체이성체의 혼합물의 분리를 포함하는 임의의 방법으로 제조된다. 화합물 및 그의 이성체 분할은 화학 과정, 효소적 과정, 분별 결정, 증류, 크로마토그래피 등에 의한 비제한적인 예시로 포함되는 임의의 방법으로 달성된다.

[0614]

본원에 기술된 화합물, 및 상이한 치환체를 가지는 다른 관련 화합물은 본원에 기술된 기술 및 물질을 사용하고 예를 들어 [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 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)(모두 그의 개시내용이 본원에 참고로 인용된다)에 기술된 바와 같이 합성된다. 본원에 기술된 바와 같은 화합물의 제조를 위한 일반적인 방법은 본원에서 제공되는 바와 같은 화학식에서 발견되는 다양한 부분의 도입을 위해 적절한 시약 및 조건을 이용하여 변경된다. 하기 합성 방법이 참조로 이용된다.

[0615] **친전자체와 친핵체의 반응에 의한 공유결합 형성**

[0616] 본원에 기술된 화합물은 새로운 작용 그룹 또는 치환체를 형성하기 위해 다양한 친전자체 및/또는 친핵체를 사용하여 변경된다. "공유결합 및 그의 전구체 예시"의 제목을 달고 있는 표 A에는 공유결합 및 공유결합을 생성하는 전구체 작용 그룹의 선택적인 비제한적인 예가 기재되어 있다. 표 A는 공유결합을 제공하는 이용가능한 각종 친전자체 및 친핵체의 조합을 안내하기 위해 사용된다. 전구체 작용 그룹은 친전자성 그룹 및 친핵성 그룹으로서 예시된다.

표 A: 공유결합 및 그의 전구체 예시

공유결합 산물	친전자체	친핵체
카복사미드	활성화 에스테르	아민/아닐린
카복사미드	아실 할라이드	아민/아닐린
카복사미드	아실 할라이드	아민/아닐린
에스테르	아실 할라이드	알콜/페놀
에스테르	아실 니트릴	알콜/페놀
카복사미드	아실 니트릴	아민/아닐린
이민	알데히드	아민/아닐린
히드라진	알데히드 또는 케톤	히드라진
옥심	알데히드 또는 케톤	하이드록실아민
알킬 아민	알킬 할라이드	아민/아닐린
에스테르	알킬 할라이드	카복실산
티오에테르	알킬 할라이드	티올
에테르	알킬 할라이드	알콜/페놀
티오에테르	알킬 설포네이트	티올
에스테르	알킬 설포네이트	카복실산
에테르	알킬 설포네이트	알콜/페놀
에스테르	무수물	알콜/페놀
카복사미드	무수물	아민/아닐린
티오페놀	아릴 할라이드	티올
아릴 아민	아릴 할라이드	아민
티오에테르	아지딘	티올
보로네이트 에스테르	보로네이트	글리콜
카복사미드	카복실산	아민/아닐린
에스테르	카복실산	알콜
히드라진	히드라지드	카복실산
N-아실우레아 또는 무수물	카보디이미드	카복실산
에스테르	디아조알칸	카복실산
티오에테르	에폭시드	티올
티오에테르	할로아세트아미드	티올
암모트리아진	할로트리아진	아민/아닐린
트리아지닐 에테르	할로트리아진	알콜/페놀
아미딘	이미도 에스테르	아민/아닐린
우레아	이소시아네이트	아민/아닐린
우레탄	이소시아네이트	알콜/페놀
티오우레아	이소티오시아네이트	아민/아닐린
티오에테르	말레이미드	티올
포스포이트 에스테르	포스포르아미다이트	알콜
실릴 에테르	실릴 할라이드	알콜
알킬 아민	설포네이트 에스테르	아민/아닐린
티오에테르	설포네이트 에스테르	티올
에스테르	설포네이트 에스테르	카복실산
에테르	설포네이트 에스테르	알콜
설포아미드	설포닐 할라이드	아민/아닐린
설포네이트 에스테르	설포닐 할라이드	페놀/알콜

[0617]

[0618] **보호 그룹의 사용**

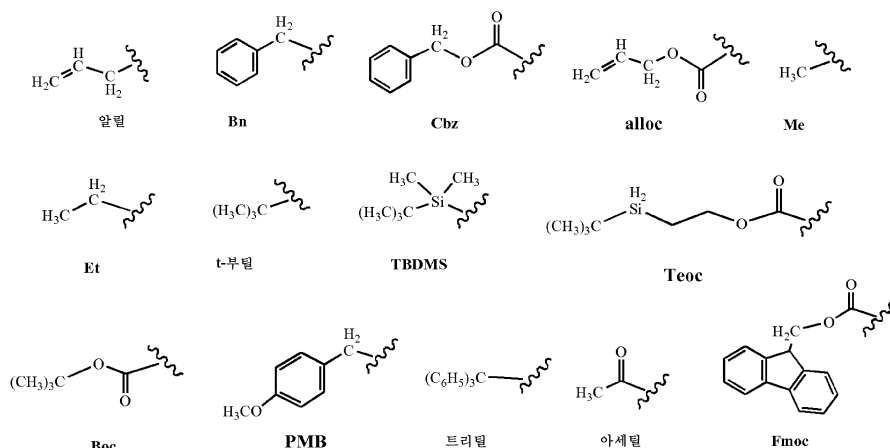
[0619] 상술된 반응에서는 최종 생성물에서 원하는 경우, 원치않는 반응 참여를 방지하기 위해 반응성 작용 그룹, 예를 들어 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시 그룹을 보호하는 것이 필요하다. 보호 그룹을 사용하여 일부 또는 모든 반응 부분을 봉쇄하고 보호 그룹이 제거될 때까지 이 그룹이 화학 반응에 참여하지 못하도록 막는다. 일부 실시양태에 있어서, 각각의 보호 그룹은 상이한 수단으로 제거가능한 것으로 고려된다. 완전히 다른 반응 조건 하에서 절단되는 보호 그룹이 상이한 제거 요건을 만족한다.

[0620] 일부 실시양태에 있어서, 보호 그룹은 산, 염기, 환원 조건(예를 들어, 가수소분해), 및/또는 산화 조건에 의해 제거된다. 트리틸, 디메톡시트리틸, 아세탈 및 t-부틸디메틸실릴과 같은 그룹은 산 불안정성이고, 가수소분해에 의해 제거될 수 있는 Cbz 그룹, 및 염기에 불안정한 Fmoc 그룹으로 보호된 아미노 그룹의 존재 하에 카복시 및 하이드록시 반응 부분을 보호하기 위해 사용된다. 카복실산 및 하이드록시 반응 부분은 산 불안정성 그룹, 예컨대 t-부틸 카바메이트 또는 산 및 염기 둘 다 안정성이지만 가수분적으로 제거가능한 카바메이트로 봉쇄된 아민 존재 하의 메틸, 에틸, 및 아세틸이 예시되나 이에 한정되지 않는 염기 불안정 그룹으로 봉쇄된다.

[0621] 일부 실시양태에 있어서, 카복실산 및 하이드록시 반응 부분은 가수분적으로 제거가능한 보호 그룹, 예컨대 벤질 그룹으로 봉쇄될 수 있는데 반해, 산과 수소 결합할 수 있는 아민 그룹은 염기 불안정성 그룹, 예컨대 Fmoc로 봉쇄될 수 있다. 카복실산 반응 부분은 본원에 예시된 바와 같이, 알킬 에스테르로의 전환을 비롯하여 단순 에스테르 화합물로의 전환에 의해 보호되거나, 또는 산화적으로 제거가능한 보호 그룹, 예컨대 2,4-디메톡시벤질로 봉쇄되는데, 반면에 공존 아미노 그룹은 플루오라이드 불안정성 실릴 카바메이트로 봉쇄된다.

[0622] 알릴 봉쇄 그룹은 안정하고 후에 금속 또는 파이-산 촉매로 제거되기 때문에, 산- 및 염기- 보호 그룹의 존재 하에 유용하다. 예를 들어, 알릴-봉쇄된 카복실산은 산 불안정성 t-부틸 카바메이트 또는 염기-불안정성 아세테이트 아민 보호 그룹의 존재 하에 Pd<sup>0</sup>-촉매화 반응으로 탈보호된다. 또다른 형태의 보호 그룹은 화합물 또는 중간체가 부착되는 수지이다. 잔기가 수지에 부착되는 동안, 작용 그룹은 봉쇄되고 반응하지 않는다. 수지에서 방출되기만 하면, 작용 그룹은 반응이 가능하다.

[0623] 전형적으로, 봉쇄/보호 그룹은 다음에서 선택된다:



[0624]

[0625] 다른 보호 그룹뿐만 아니라 보호 그룹 생성 및 그의 제거에 적용할 수 있는 기술의 상세한 설명이 [Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, 및 Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994]에 기술되어 있으며, 이들은 그의 개시내용이 본원에서 참고로 인용된다.

[0626] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는, 예를 들어, WO 96/05188, 미국 특허 5,994,391; 7,238,684; 6,906,058; 6,020,330; 및 6,114,322에 기술된 바와 같이 합성된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는 상업적 공급원으로부터 이용가능하거나, 또는 본원에 예시된 절차에 따라 제조되는 화합물로부터 출발하여 합성된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 반응식 1에 예시된 공정에 따라 합성된다:





치환되거나 비치환된 아릴 에스테르, 치환되거나 비치환된 헤테로아릴 에스테르 등을 포함한다. 예를 들어, 용어 "담즙산"은 글리신 또는 타우린중 어느 하나와 접합된 콜린산(각각 글리코콜레이트 및 타우로콜레이트)(및 그의 염)을 포함한다. 본원에서 사용된 모든 담즙산은 천연 또는 합성적으로 제조된 동일한 화합물 대상을 포함한다. 또한, 본원에서 사용된 성분(담즙산 또는 다른 것)에 대한 단수 형태는 이러한 성분의 단 하나, 하나 이상 또는 적어도 하나를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 마찬가지로, 본원에서 사용된 모든 복수 형태는 달리 언급이 없으면 단 하나, 하나 이상 또는 적어도 하나를 포함한다.

[0639] 용어 "대상체", "환자" 또는 "개체"는 본원에서 상호호환적으로 사용되며, 예를 들면 본원에 기술된 질환으로 고통받고 있는 포유동물 및 비포유동물을 가리킨다. 포유동물의 예는 포유동물류의 임의의 구성원: 인간, 비인간 영장류, 예컨대 침팬지, 및 다른 유인원 및 원숭이 중; 가축, 예컨대 소, 말, 양, 염소, 돼지; 길들여진 동물, 예컨대 토끼, 개 및 고양이; 설치류, 예컨대 래트, 마우스 및 기니 피그 등을 포함한 실험실 동물을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 비포유동물의 예는 조류, 어류 등을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 본원에서 제공되는 방법 및 조성물의 일 실시양태에 있어서, 포유동물은 인간이다.

[0640] 본원에서 사용된 용어 "약"은 기술된 값의 10% 이내인 임의의 값을 포함한다.

[0641] 본원에서 사용된 용어 "내지"는 범위의 상하 수치를 포괄한다.

[0642] 본원에서 사용된 용어 "결장"은 맹장, 상행 결장, 간 만곡부, 비장 만곡부, 하행 결장, 및 S자 결장을 포함한다.

[0643] 본원에서 사용된 용어 "조성물"은 임의의 조성물 및 본원에 기술된 방법으로 투여되는 조성물 모두를 포함한다. 또한, 일부 실시양태에 있어서, 본 발명의 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 "제형", 경구 투약 형태 또는 직장 투약 형태이거나, 또는 이들을 포함한다.

[0644] 본원에서 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 다른 문법적 상당 어구는 증상의 경감, 억제, 감소, 질환 또는 병태 징후의 중증성 감소 또는 억제, 그의 발병 감소, 그의 재발 감소 또는 억제, 그의 개시 지연, 그의 재발 지연, 약화 또는 개선, 증상의 근본 원인 개선, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발달 저지, 질환 또는 병태 완화, 질환 또는 병태의 퇴보 야기, 질환 또는 병태에 기인한 상태의 완화, 질환 또는 병태 증상의 중단을 포함한다. 이 용어는 추가로 치료적 유용성의 달성을 포함한다. 치료적 유용성이란 치료할 기초 질환의 근절 또는 개선, 및/또는 환자에서 개선이 관찰되도록 하는 기초 질환과 관련된 하나 이상의 생리적 증상의 근절 또는 개선을 의미한다.

[0645] 본원에서 사용된 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방" 및 다른 문법적 상당 어구는 추가적인 증상 예방, 증상의 근본 원인 예방, 질환 또는 병태 억제, 예를 들면, 질환 또는 병태의 발달 저지를 포함하고, 예방을 포함하고자 한다. 이 용어는 추가로 예방적 유용성의 달성을 포함한다. 예방적 유용성을 위해, 조성물은 임의로 특정 질환이 발생할 위험이 있는 환자, 질환의 생리적 증상이 하나 이상 보고된 환자, 또는 질환의 재발의 위험이 있는 환자에 투여된다.

[0646] 병용 치료 또는 예방 방법이 고려되는 경우, 이는 본원에 기술된 약제가 특정 형태의 병용으로 제한되도록 의도되지 않는다. 예를 들어, 본원에 기술된 약제는 임의로 단순 혼합물로서 뿐만 아니라 화학적 혼성물로서 병용 투여된다. 후자의 예는 표적 담체 또는 활성 의약품에 공유적으로 결합된 약제이다. 공유 결합은 예컨대, 상업적으로 입수가능한 가교제의 이용을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 방식으로 이뤄질 수 있다. 또한, 병용 치료제는 임의로 별도로 또는 동시에 투여된다.

[0647] 본원에서 사용된 용어 "약학 조합물", "추가 요법 투여", "추가 치료제 투여" 등은 복수의 활성 성분 혼합 또는 배합으로 나타나는 약학 요법을 가리키며, 활성 성분의 고정 및 비고정 조합을 모두 포함한다. 용어 "고정 조합"은 본원에 기술된 약제의 적어도 하나, 및 적어도 하나의 공동 약제가 모두 단일 복용 실체로 환자에 동시 투여됨을 의미한다. 용어 "비고정 조합"은 본원에 기술된 약제의 적어도 하나, 및 적어도 하나의 공동 약제가 분리된 복용 실체로서 환자에 가변적인 개입 제한 시간으로 동시, 동반 또는 순차 투여되고, 이러한 투여로 2 이상의 약제가 환자 몸에서 효과적인 수준을 제공함을 의미한다. 일부의 경우, 공동 약제는 한번 또는 일정 시기동안 투여되고, 이 후에 약제는 한번 또는 일정 시기에 걸쳐 투여된다. 다른 경우, 공동 약제가 일정 시기동안 투여되고, 이 후에 공동 약제 및 약제 둘 다의 투여를 포함하는 요법이 투여된다. 또다른 실시양태에 있어서, 약제가 일정 시기동안 투여되고, 이 후에 공동 약제가 한번 또는 일정 시기에 걸쳐 투여된다. 이들은 또한 각테일 치료제로서, 예를 들면 3 이상의 활성 성분의 투여로 적용된다.

[0648] 본원에서 사용된 용어 "공동 투여", "~와 함께 투여되는" 및 다른 문법적 상당 어구는 선택된 치료제를 단일 환

자에 투여하는 것을 포함하는 의미이고, 약제가 동일하거나 상이한 투여 경로 또는 동일하거나 상이한 시기에 투여되는 치료 계획을 포함하도록 의도된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약제는 다른 약제와 함께 공동 투여될 것이다. 이 용어는 2 이상의 약제를 동물에게 투여하여 양 약제 및/또는 그의 대사물이 동물에 동시에 존재하도록 하는 것을 포함한다. 이들은 별도의 조성물로 동시 투여, 별도의 조성물로 상이한 시기에 투여 및/또는 양 약제가 존재하는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약제 및 다른 약제(들)은 단일 조성물로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약제 및 다른 약제(들)은 조성물중에 혼합된다.

[0649] 본원에서 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 예를 들어 치료할 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 특정 정도로 완화시키는 것과 같이, 목적하는 결과를 이루기에 충분한, 투여되는 적어도 하나의 약제의 양을 가리킨다. 특정의 경우에, 결과는 질환의 징조, 증상, 또는 요인의 감소 및/또는 완화, 또는 생체계에서 다른 원하는 임의의 변경이다. 특정의 경우에, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질환에 있어서 임상적으로 유의적인 감소를 제공하기 위해 필요한 본원에 개시된 바와 같은 약제를 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개체의 경우에 적절한 "유효"량은 임의의 적합한 기술, 예컨대 용량 증가 연구로 결정된다.

[0650] 본원에서 사용된 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 약제 또는 조성물을 목적하는 생물학적 작용 부위에 전달하도록 사용될 수 있는 방법을 가리킨다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복막내, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 임의로 본원에 기술된 약제 및 방법과 함께 사용되는 투여 기법은 예를 들면, [Goodman and Gilman, Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; 및 Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa] 자료에서 확인할 수 있다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약제 및 조성물은 경구적으로 투여된다.

[0651] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한"은 본원에 기술된 약제의 생물학적 활성 또는 성질을 없애지 않고, 상대적으로 비-독성(즉, 물질의 독성이 물질의 유용성 보다 훨씬 크다)인 물질을 가리킨다. 일부의 경우, 약학적으로 허용가능한 물질은 원치않는 상당한 생물학적 효과나, 함유된 조성물의 임의의 성분과 해로운 방식으로 상당한 상호작용 없이 개체에 투여될 수 있다.

[0652] 본원에서 사용된 용어 "담체"는 특정의 경우에, 세포 또는 조직으로 약제의 도입을 촉진하는 비교적 비독성인 화학적 제제를 가리킨다.

[0653] 본원에서 사용된 용어 "비전신성" 또는 "최소한 흡수"는 투여된 화합물의 낮은 전신적 생체이용성 및/또는 흡수를 가리킨다. 일부의 경우, 비전신성 화합물은 사실상 전신적으로 흡수되지 않는 화합물이다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI 조성물은 ASBTI를 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 전달하고, 전신적이지 않다(예를 들어, ASBTI의 상당 부분이 전신적으로 흡수되지 않는다). 일부 실시양태에 있어서, 비전신성 화합물의 전신성 흡수는 투여되는 용량(wt.% 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 실시양태에 있어서, 비전신성 화합물의 전신성 흡수는 투여되는 용량의 <10%이다. 일부 실시양태에 있어서, 비전신성 화합물의 전신성 흡수는 투여되는 용량의 <15%이다. 일부 실시양태에 있어서, 비전신성 화합물의 전신성 흡수는 투여되는 용량의 <25%이다. 대안적 접근으로, 비전신성 ASBTI는 전신성 ASBTI(예: 화합물 100A, 100C)의 전신적 생체이용성에 비해 전신적 생체이용성이 더 낮은 화합물이다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 ASBTI의 생체이용성은 전신성 ASBTI(예: 화합물 100A, 100C)의 <30%, <40%, <50%, <60%, 또는 <70%이다.

[0654] 또다른 대안적 접근으로, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 10%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 20%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 30%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 40%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 50%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 60%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 전신적으로 투여되는 ASBTI의 용량의 < 70%가 전달되도록 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신전 흡수는 투여 후 총 순환량, 제거된 양 등을 비롯한 임의의 적합한 수단으로 측정된다.

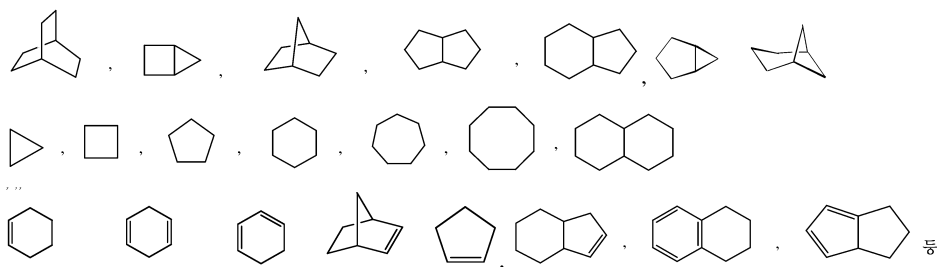
[0655] 용어 "ASBT 억제제"란 표면 나트륨-의존성 담즙 수송 또는 임의의 회복성 담즙산 염 수송을 억제하는 화합물을 가리킨다. 용어 표면 나트륨-의존성 담즙 수송체(ASBT)는 용어 회장 담즙산 수송체(IBAT)와 상호호환적으로 사

용된다.

- [0656] 용어 "엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진"은 예를 들어, 본원에 기술된 임의의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 엔테로엔도크린 펩티드 약제 수준의 충분한 증가를 의미한다. 일부 실시양태에 있어서, 증진된 엔테로엔도크린 펩티드 분비는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환의 증상을 역전시키거나 완화시킨다.
- [0657] 여러 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약학적으로 허용가능한 염의 예로서는 니트레이트, 클로라이드, 브로마이드, 포스페이트, 설페이트, 아세테이트, 헥사플루오로포스페이트, 시트레이트, 글루코네이트, 벤조에이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 설포살리실레이트, 말레이트, 라우레이트, 말레이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 암소네이트, 과모에이트, p-톨루엔설포네이트, 메실레이트 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 또한, 약학적으로 허용가능한 염의 예로서는 알칼리 토금속 염(예: 칼슘 또는 마그네슘), 알칼리 금속 염(예: 나트륨-의존성 또는 칼륨), 암모늄 염 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.
- [0658] 용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 그룹이 하나 이상의 추가적인 그룹(들)으로 치환된 것을 의미한다. 특정 실시양태에 있어서, 하나 이상의 추가적인 그룹(들)은 아마이드, 에스테르, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알리사이클릭, 하이드록시, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폰, 아릴설폰, 시아노, 할로, 알콕실, 알콕실옥소, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 이소티오시아네이트, 니트로, 할로알킬, 할로알콕시, 플루오로알킬, 아미노, 알킬-아미노, 디알킬-아미노, 아미도에서 개별적으로 및 독립적으로 선택된다.
- [0659] "알킬" 그룹은 지방족 탄화수소 그룹을 가리킨다. 알킬 그룹은 "포화 알킬" 및/또는 "불포화 알킬"을 포함한다. 알킬 그룹은 포화되었던, 불포화되었던 상관없이 분지형, 직쇄, 또는 환형 그룹을 포함한다. 전적으로 예시적인 것으로서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, 및 헥실을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 알킬 그룹의 예로서는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 삼급 부틸, 펜틸, 헥실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. "저급 알킬"은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. "헤테로알킬" 그룹은 알킬 그룹의 임의의 한 탄소가 결합된 적절한 수의 수소 원자를 가지는 헤테로원자로 치환된 것이다(예: CH<sub>2</sub> 그룹이 NH 그룹 또는 O 그룹으로).
- [0660] 용어 "알킬렌"은 2가 알킬 라디칼을 가리킨다. 상기 언급된 임의의 1가 알킬 그룹은 알킬로부터 제2 수소 원자가 추출됨으로써 알킬렌이 될 수 있다. 일 측면으로, 알킬렌은 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>알킬렌이다. 또다른 측면으로, 알킬렌은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌이다. 전형적인 알킬렌 그룹은 -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 등을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0661] 용어 "알콕시"는 (알킬)O- 그룹을 가리키며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0662] 용어 "알킬아민"은 -N(알킬)<sub>x</sub>H<sub>y</sub> 그룹을 가리키며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같고, x 및 y는 x=1, y=1 및 x=2, y=0에서 선택되는 그룹이다. x가 2인 경우, 알킬 그룹은 이들이 결합된 질소와 함께 취해져 임의로 사이클릭 환 시스템을 형성한다.
- [0663] 용어 "아미드"는 식 -C(O)NHR 또는 -NHC(O)R을 갖고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴(환 탄소를 통해 결합) 및 헤테로알리사이클릭(환 탄소를 통해 결합)에서 선택되는 화학 부분이다.
- [0664] 용어 "에스테르"는 식 -C(=O)OR을 갖고, 여기서 R은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로알리사이클릭으로 구성된 군에서 선택되는 화학 부분이다.
- [0665] 본원에서 사용된 용어 "아릴"은 환을 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 환을 가리킨다. 본원에 기술된 아릴 환은 5, 6, 7, 8, 9개 또는 그 보다 많은 수의 탄소 원자를 가지는 환을 포함한다. 아릴 그룹은 임의로 치환된다. 아릴 그룹의 예로서는 페닐, 및 나프탈레닐을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.
- [0666] 용어 "방향족"은 4n+2 π 전자를 함유하고, 여기서 n은 정수인 비국소 π-전자 시스템을 가지는 평면 환을 가리킨다. 방향족 환은 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 그 보다 많은 수의 원자로부터 형성될 수 있다. 방향족은 임의로 치환된다. 용어 "방향족"은 카보사이클릭 아릴("아릴", 예를 들면, 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 그룹(예: 피리딘) 모두를 포함한다. 이 용어는 모노사이클릭 또는 융합-환 폴리사이클릭(즉, 인접 탄소 원자쌍을 공유하는 환) 그룹을 포함한다.

[0667]

용어 "사이클로알킬"은 환을 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 비방향족 라디칼을 가리킨다. 여러 실시양태에 있어서, 사이클로알킬은 포화, 또는 부분 불포화된다. 일부 실시양태에 있어서, 사이클로알킬은 방향족 환과 융합된다. 사이클로알킬 그룹은 3 내지 10개의 환 원자를 가지는 그룹을 포함한다. 사이클로알킬 그룹의 예는 하기 부분을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다:



[0668]

[0669]

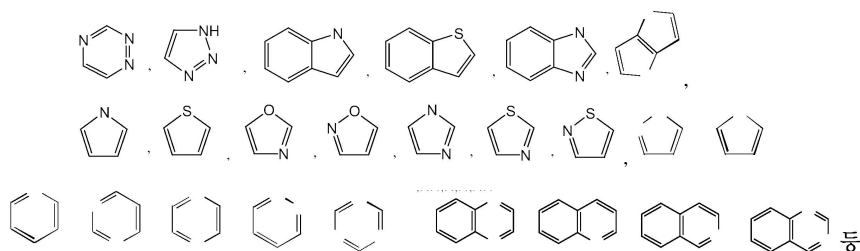
모노사이클릭 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.

[0670]

용어 "헤테로사이클로"는 각각 0, S 및 N에서 선택되는 1 내지 4개의 환 헤테로원자를 가지는 헤테로방향족 및 헤테로알리사이클릭 그룹을 가리킨다. 특정의 경우에, 각 헤테로사이클릭 그룹은 그의 환 시스템에 4 내지 10개의 원자를 가지되, 단 상기 그룹의 환은 2개의 인접 0 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 비방향족 헤테로사이클릭 그룹은 그의 환 시스템에 3개의 원자를 가지지만, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 그의 환 시스템에 적어도 5개의 원자를 가져야 한다. 헤테로사이클릭 그룹은 벤조-융합 환 시스템을 포함한다. 3-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 아지리디닐(아지리딘으로부터 유도)이다. 4-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 아제티디닐(아제티딘으로부터 유도)이다. 5-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 티아졸리닐이다. 6-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피리디닐이고, 10-원 헤테로사이클릭 그룹의 예는 퀴놀리닐이다. 비방향족 헤테로사이클릭 그룹의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 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 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오펜닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다.

[0671]

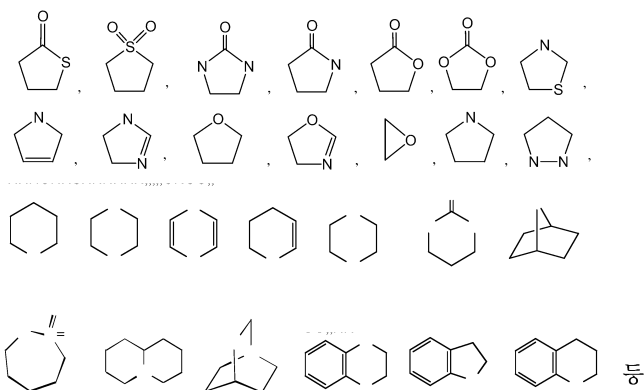
용어 "헤테로아릴" 또는 선택적으로 "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황에서 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 아릴 그룹을 가리킨다. *N*-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 부분은 환 골격 원자의 적어도 하나가 질소 원자인 방향족 그룹을 가리킨다. 특정 실시양태에 있어서, 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭이다. 헤테로아릴 그룹의 예는 다음 부분을 포함한다:



[0672]

[0673]

"헤테로알리사이클릭" 그룹 또는 "헤테로사이클로" 그룹은 적어도 하나의 골격 환 원자가 질소, 산소 및 황에서 선택되는 헤테로원자인 사이클로알킬 그룹을 가리킨다. 여러 실시양태에 있어서, 라디칼은 아릴 또는 헤테로아릴을 가진다. 비박향족 헤테로사이클로도 불리는 헤테로사이클로 그룹의 예는 다음을 포함한다:



[0674]

[0675]

용어 헤테로알리사이클릭은 또한 모노사카라이드, 디사카라이드 및 올리고사카라이드를 예로 들 수 있으나 이들에 제한되지 않는 탄수화물의 모든 환 형태를 포함한다.

[0676]

용어 "할로" 또는 선택적으로 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 의미한다.

[0677]

용어 "할로알킬" 또는 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로젠으로 치환된 알킬 및 알콕시 구조를 포함한다. 복수의 할로젠이 그룹에 포함되는 실시양태에 있어서, 할로젠은 동일하거나 상이하다. 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 각각 할로가 불소인 할로알킬 및 할로알콕시 그룹을 포함한다.

[0678]

용어 "헤테로알킬"은 하나 이상의 골격쇄 원자가 탄소 이외의 원자, 예를 들면, 산소, 질소, 황, 인, 규소, 또는 이들의 조합물에서 선택되는 임의로 치환된 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 헤테로원자(들)는 헤테로알킬 그룹의 임의의 내부 위치에 존재한다. 예로서는  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ , 및  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 를 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 최대 2개의 헤테로원자가 연달아 위치하며, 그 예로는  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  및  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 을 들 수 있다.

[0679]

"시아노" 그룹은  $-\text{CN}$  그룹이다.

[0680]

"이소시아네이트" 그룹은  $-\text{NCO}$  그룹을 가리킨다.

[0681]

"티오시아네이트" 그룹은  $-\text{CNS}$  그룹을 가리킨다.

[0682]

"이소티오시아네이트" 그룹은  $-\text{NCS}$  그룹을 가리킨다.

[0683]

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

[0684]

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

[0685]

본원에서 사용된 용어 "조절하다"는 ~에 대해서 어떤 영향을 미치는 것을 가리킨다(예: 특정 수준의 증가, 증진 또는 유지).

[0686]

용어 "임의로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 그룹이  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬,  $\text{C}_3-\text{C}_8$ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴,  $\text{C}_2-\text{C}_6$ 헤테로알리사이클릭, 하이드록시,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알콕시, 아릴옥시, 아릴알콕시, 아르알킬옥시, 아릴알킬옥시,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬티오, 아릴티오,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬설폭시드, 아릴설폭시드,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬설폰, 아릴설폰, 시아노, 할로,  $\text{C}_2-\text{C}_8$ 아실,  $\text{C}_2-\text{C}_8$ 아실옥시, 니트로,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 할로알킬,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 플루오로알킬, 및 아미노( $\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬아미노 포함), 및 그의 보호된 유도체에서 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 추가적인 그룹(들)으로 치환될 수 있음을 의미한다. 예로서, 임의적 치환체는  $\text{L}^s\text{R}^s$ 일 수 있으며, 여기서 각각의  $\text{L}^s$ 는 독립적으로 결합,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{알킬})-$ , 또는  $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{알케닐})-$ 에서 선택되고; 각각의  $\text{R}^s$ 는 독립적으로 H, ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 알킬), ( $\text{C}_3-\text{C}_8$ 사이클로알킬), 헤테로아릴, 아릴, 및  $\text{C}_1-\text{C}_6$ 헤테로알킬에서 선택된다. 임의로 치환된 비방향족 그룹은 하나 이상의 옥소( $=\text{O}$ )로 치환될 수 있다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호 그룹은 당업자들에게 공지되었으며, 상기 [Greene and

Wuts]과 같은 문헌에서 찾을 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 알킬 그룹은 2개의 인접한 탄소 원자에 연결된 0로 임의로 치환된다(즉, 에폭시드 형성).

[0687] 본원에서 사용된 용어 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체 또는 개체에서 목적하는 결과를 제공하기에 충분한 치료적 활성 약제의 양을 가리킨다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 대상체 또는 개체에서 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 치료하기에 충분한 ASBTI의 양을 가리킨다.

[0688] L-세포

[0689] 본 발명자들은 엔테로엔도크린 L-세포가 치유에서 역할을 한다는 것을 발견하였다. 상피 장벽은 또한 속주 방어에 주요 성분이다. 추가의 프리-프로글루카곤 스플라이스 산물인 GLP-2는 소장 원위부에서 엔테로엔도크린 L-세포에 의해 분비되며, TGF-B(항-염증성 사이토카인 TGF-B) 매개 과정에서 장 상처 치유를 향상시키고, 대장 보다 소장이 더 잘 반응하는 것으로 나타났다. GLP-2는 또한 실험적 스트레스 및 음식물 알러지에 의해 유도된 장벽 이상을 개선하는 것으로 나타났다. 또, L-세포는 장관내 영양소로 활성화되며, TPN에서 관찰된 장벽 위해는 장 자극 부재 하에 그의 분비 감퇴를 부분적으로 반영할 수 있다. 더욱이, GLP-2는 또한 단장 모델에서 관찰된 성장 및 적응에 적어도 부분적으로 관여한다. 따라서, 이상 엔테로엔도크린 세포(EEC) 기능은 GI 염증성 장애를 일으키기 쉽고, 기초 영양소-EEC-미주신경 경로가 본 발명의 실시양태에서 고려되는 손상된 소화관에서의 표적이다.

[0690] L-세포는 십이지장에서 부터 직장에 이르기 까지 소화관의 상피층을 통해 산재하며, 회장, 결장, 및 직장에서 그 수가 가장 높다. 이들은 소화관 관강에 묻힌 표면 미세융모 및 기저층 막에 인접하여 위치한 분비 세포와 함께 개방 세포 형태를 특징으로 하며, 따라서 영양소가 장 관강과 직접 접촉하여 있다. 또한, L-세포는 장의 뉴론 및 미소혈관계 모두와 근접하여 위치함으로써 L-세포가 뉴론 및 호르몬 신호 둘 다에 의해 영향을 받을 수 있다. 글루카곤양 펩티드 1(GLP-1) 및 글루카곤양 펩티드 2(GLP-2)뿐 아니라, L-세포도 또한 펩티드 YY(PYY), 및 글루타메이트를 분비한다. 세포는 사이토카인 방출 조절 및/또는 적응 과정 제어, 장 손상 약화, 세균 이동 감소, 자유 라디칼 산소 방출 억제, 또는 이들의 임의의 조합의 조절에 폭넓은 역할을 하는데 있어서 뿐만 아니라, 소화관 생리의 국소 조절에 관여하는 게렐린, GIP, 콜레시스토키닌, 소마토스타틴 및 세크레틴을 포함한 광범위 호르몬을 분비하는 훨씬 더 큰 엔테로엔도크린 세포 패밀리중 한 일원일 뿐이다. L-세포는 위장관에서 고르지 않게 분포되어 있으며, 위장관의 원위부(예: 회장 원위부, 결장 및 직장)에서 농도가 더 높다.

[0691] 담즙산

[0692] 담즙은 물, 전해질 및 담즙산, 콜레스테롤, 포스포리피드 및 빌리루빈을 비롯한 다수의 유기 분자를 포함한다. 담즙은 간에서 분비되고 담낭에 저장되며, 지방 음식물의 소화로 인해 담낭이 수축되면, 담즙은 담관을 통해 장으로 이동한다. 담즙산/염은 소장에서 지방 및 지용성 비타민의 소화 및 흡수에 중요하다. 성인 인간은 매일 400 내지 800 mL의 담즙을 생산한다. 담즙 분비는 2 단계로 간주될 수 있다. 먼저, 간세포가 담즙을 소관으로 분비하고, 그로부터 담관을 흐르며, 이 간 담즙은 다량의 담즙산, 콜레스테롤 및 다른 유기 분자를 함유한다. 이어, 담즙이 담관을 통해 흐름에 따라, 췌관 상피 세포로부터 수양성(watery) 바이카보네이트가 풍부한 분비가 더해져 변경된다. 담즙은 담낭에서 저장되는 동안 전형적으로 5배 농축된다.

[0693] 담즙 흐름은 공복중 최저이고, 그의 대부분은 농축을 위해 담낭으로 전환한다. 소화된 음식물로부터 유미즙이 소장으로 유입되는 경우, 산 및 부분적으로 소화된 지방 및 단백질은 콜레시스토키닌 및 세크레틴의 분비를 자극하며, 이는 둘 다 담즙의 분비 및 흐름을 위해 중요하다. 콜레시스토키닌(콜레시스토 = 담낭 및 키닌 = 이동)은 담낭 및 총담관의 수축을 자극하여 담즙을 소화관으로 전달하는 호르몬이다. 콜레시스토키닌의 방출을 위해 가장 효능있는 자극은 십이지장내 지방의 존재이다. 세크레틴은 십이지장내 산에 반응하여 분비되는 호르몬이고, 담관 세포를 자극하여 바이카보네이트 및 물을 분비하고, 담즙 부피를 확장하고, 장으로부터 그의 흐름을 증가시킨다.

[0694] 담즙산/염은 콜레스테롤의 유도체이다. 식이의 일부로서 소화되거나 간 합성으로부터 유도되는 콜레스테롤은 간 세포에서 담즙산/염으로 전환된다. 이러한 담즙산/염의 예는 아미노산(예컨대 글리신 또는 타우린)에 접합하여 소관계에서 활성적으로 분비되는 접합된 형태를 생성하는 콜린산 및 케노데옥시콜린산을 포함한다. 인간에서 가장 풍부한 담즙산 염은 콜레이트 및 데옥시콜레이트이고, 이들은 보통 글리신 또는 타우린과 접합하여 각각 글리코콜레이트 또는 타우로콜레이트를 제공한다.

[0695] 자유 콜레스테롤은 실질적으로 수용액에 불용성이나, 담즙에서는 담즙산/염 및 지질의 존재로 가용성으로 된다. 담즙산/염의 간 합성이 신체내 콜레스테롤 파괴의 대부분을 차지한다. 인간에서, 대략 500 mg의 콜레스테롤이

담즙산/염으로 전환되고, 매일 담즙에서 제거된다. 따라서, 담즙으로의 분비는 콜레스테롤 제거에 주요 경로이다. 다량의 담즙산/염이 매일 장으로 분비되지만, 상대적으로 소량만이 신체에서 소실된다. 이는 십이지장으로 전달된 담즙산/염의 약 95%가 "간내 재순환"으로 알려져 있는 과정에 의해 회장내에서 혈액으로 역흡수되기 때문이다.

[0696] 회장으로부터의 정맥혈은 간문맥으로 직접, 및 따라서 간의 시누소이드를 통해 나아 간다. 간세포는 시누소이드 혈액으로부터 담즙산/염을 매우 효율적으로 추출하며, 따라서 건강한 간에서 전신성 순환으로 거의 벗어나지 않는다. 이어 담즙산/염은 간세포를 통해 소관으로 재분비되도록 수송된다. 이같은 간내 재순환의 순효과는 각각의 담즙산 염 분자가 단일 소화 단계동안 약 20배, 보통 2 또는 3배 재사용된다는 것이다. 담즙 생합성은 콜레스테롤의 주요 대사 경로를 나타내며, 평균 성인이 대사 과정에서 재사용하는 800 mg/일로 추정되는 콜레스테롤의 절반 이상을 차지한다. 이에 비해, 스테로이드 호르몬 생합성은 1일 약 50 mg의 콜레스테롤 밖에 소비하지 않는다. 1일 400 mg 초과인 담즙산 염이 필요하며, 장으로 분비되고, 이는 담즙산 염의 재순환으로 달성된다. 소장 상부 영역으로 분비되는 대부분의 담즙산 염은 식이 지질과 함께 흡수되며, 소장의 하단에서 유화된다. 이들은 식이 지질과 분리되고, 재사용을 위해 간으로 돌아온다. 따라서, 매일 재순환으로 20-30 g의 담즙산 염이 소장으로 분비되는 것이 가능하다.

[0697] 담즙산/염은 소수성(지용성) 및 극성(친수성) 부분을 모두 함유하는 콜레스테롤-유도 부분을 가지는 양친매성인데, 아미노산 접합체는 일반적으로 극성 및 친수성이다. 이러한 양친매성 성질로 담즙산/염이 다음의 두 중요한 기능을 가질 수 있다: 수성 환경에서 지질 집합체의 유화, 지질의 가용화 및 수송. 담즙산/염은 식이 지방 입자에 세정 작용을 지녀, 작은 지방 덩어리를 분해하거나 유화시킨다. 유화는 지질 소적의 내부를 거칠 수 없는 리파제에 의한 소화 이용가능한 지방의 표면적을 크게 증가시키기 때문에, 중요하다. 또한, 담즙산/염은 지질 담체이고, 미셀을 형성함으로써 많은 지질들을 용해시킬 수 있어 지용성 비타민의 수송 및 흡수에 중요하다.

[0698] **약학 조성물 및 사용 방법**

[0699] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제를 대상체 또는 개체에 전달하기 위해 투여된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 조성물은 회장, 직장 및/또는 결장 전달용으로 제형화된다. 더욱 특정한 실시양태에 있어서, 조성물은 비전신성 또는 직장 및/또는 결장으로의 국소 전달용으로 제형화된다. 본원에서 사용된 결장으로의 전달은 S자 결장, 횡행 결장, 및/또는 상행 결장으로의 전달을 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 다른 더욱 특정한 실시양태에 있어서, 비전신성 또는 직장 및/또는 결장으로의 국소 전달용으로 제형화된 조성물은 직장내로 투여된다. 비전신성 또는 직장 및/또는 결장으로의 국소 전달용으로 제형화된 조성물은 경구적으로 투여된다.

[0700] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제 및, 임의로, 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 개체에게서 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환의 증상을 개선하기 위한 조성물이 제공된다.

[0701] 특정 실시양태에 있어서, 조성물은 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제 및 흡수 억제제를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 흡수 억제제는 조합된 특정 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제(또는 그의 적어도 하나)의 흡수를 억제하는 억제제이다. 일부 실시양태에 있어서, 조성물은 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제, 흡수 억제제 및 담체(예: 의도하는 투여 방식에 따라 경구적으로 적합한 담체 또는 직장적으로 적합한 담체)를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 조성물은 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제, 흡수 억제제, 담체, 및 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제, 엔테로엔도크린 펩티드, 펩티다제 억제제, 전착제, 및 습윤제를 포함한다.

[0702] 다른 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 담즙산 염 활성 성분을 S자 결장, 횡행 결장, 및/또는 상행 결장을 포함한 직장 및/또는 결장으로 비전신적으로 전달하기 위해 경구적으로 투여된다. 특정 실시양태에 있어서, 경구 투여용으로 제형화된 조성물의 예로서는 장용 코팅 또는 제형화된 경구 투약 형태, 예컨대, 정제 및/또는 캡슐을 들 수 있으나 이들에만 한정되지는 않는다. 용어 "대상체" 및 "개체"는 본원에서 상호호환적으로 사용되고 예를 들면, 치료가 필요한 인간 및 인간 환자를 포함하는 것으로 이해하여야 한다.

[0703] **흡수 억제제**

[0704] 특정 실시양태에 있어서, ASBTI의 비전신적 전달용으로 제형화된 본원에 기술된 조성물은 추가로 흡수 억제제를 포함한다. 본원에서 사용된 흡수 억제제는 담즙산/염의 흡수를 억제하는 제제 또는 제제의 그룹을 포함한다.

[0705] 적합한 담즙산 흡수 억제제(또한 본원에 흡수를 억제하는 제제로서도 기술됨)의 예로는 음이온 교환 매트릭스, 폴리아민, 사급 아민 함유 폴리머, 사급 암모늄 염, 폴리알릴아민 폴리머 및 코폴리머, 콜레세벨람, 콜레세벨람 하이드로클로라이드, 콜레스타겔((클로로메틸)옥시란, 2-프로펜-1-아민 및 N-2-프로페닐-1-데칸아민 하이드로클

로라이드와의 N,N,N-트리메틸-6-(2-프로페닐아미노)-1-헥산아미늄 클로라이드 폴리머), 사이클로텍스트린, 키토산, 키토산 유도체, 담즙산에 결합하는 탄수화물, 담즙산에 결합하는 지질, 담즙산에 결합하는 단백질 및 단백질성 물질, 및 담즙산에 결합하는 항체 및 알부민을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 적합한 사이클로텍스트린은 담즙산/염에 결합하는 것, 예컨대, 비한정적인 예로서 β-사이클로텍스트린 및 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린을 포함한다. 적합한 단백질은, 담즙산/염에 결합하는 것, 예컨대, 비한정적인 예로서 소혈청 알부민, 난알부민, 카제인, α-산 당단백질, 젤라틴, 대두 단백질, 땅콩 단백질, 아몬드 단백질, 및 밀 식물성 단백질을 포함한다.

[0706] 특정 실시양태에 있어서, 흡수 억제제는 콜레스티라민이다. 특정 실시양태에 있어서, 콜레스티라민은 담즙산과 조합된다. 콜레스티라민, 이온 교환 수지는 디비닐벤젠에 의해 가교화된 사급 암모늄 그룹 함유 스티렌 폴리머이다. 다른 실시양태에 있어서, 흡수 억제제는 콜레스티폴이다. 특정 실시양태에 있어서, 콜레스티폴은 담즙산과 조합된다. 콜레스티폴, 이온 교환 수지는 디에틸렌트리아민 및 1-클로로-2,3-에폭시프로판의 코폴리머이다.

[0707] 본원에 기술된 방법 및 조성물의 특정 실시양태에 있어서, ASBTI는 흡수 억제제에 결합하며, 다른 실시양태에 있어서, ASBTI 및 흡수 억제제는 별도의 분자 실체이다.

#### [0708] 콜레스테롤 흡수 억제제

[0709] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 임의로 적어도 하나의 콜레스테롤 흡수 억제제를 포함한다. 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제의 예로는 에제티미브(SCH 58235), 에제티미브 유사체, ACT 억제제, 스티그마스타닐 포스포릴콜린, 스티그마스타닐 포스포릴콜린 유사체, β-락탐 콜레스테롤 흡수 억제제, 설페이트 폴리사카라이드, 네오마이신, 식물 스폰닌, 식물 스테롤, 파이토스타놀 제제 FM-VP4, 시토스타놀, β-시토스테롤, 아실-CoA:콜레스테롤-O-아실트랜스퍼라제(ACAT) 억제제, 아바시미브, 임폴리타피드, 스테로이드성 글리코시드 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 적합한 엔제티미브 유사체의 예로는 SCH 48461, SCH 58053 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 적합한 ACT 억제제의 예로는 트리메톡시 지방산 아닐리드, 예컨대 C1-976, 3-[테실디메틸실릴]-N-[2-(4-메틸페닐)-1-페닐에틸]-프로판아미드, 펠린아미드 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. β-락탐 콜레스테롤 흡수 억제제의 예로는 (3R-4S)-1,4-비스-(4-메톡시페닐)-3-(3-페닐프로필)-2-아제티딘 등을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

#### [0710] 펩티다제 억제제

[0711] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 임의로 적어도 하나의 펩티다제 억제제를 포함한다. 이러한 펩티다제 억제제는 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(DPP-4), 중성 엔도펩티다제 억제제, 및 전환 효소 억제제를 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다. 적합한 디펩티딜 펩티다제-4 억제제(DPP-4)의 예로는 빌다글립틴, (2S)-1-{2-[(3-하이드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸}피롤리딘-2-카보니트릴, 시타글립틴, (3R)-3-아미노-1-[9-(트리플루오로메틸)-1,4,7,8-테트라자바이사이클로[4.3.0]노나-6,8-디엔-4-일]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온, 삭사글립틴, 및 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-하이드록시-1-아다만틸)아세트-일]-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보니트릴을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 상기 중성 엔도펩티다제 억제제는 칸독사 트릴레이트 및 에카도트릴을 포함하나, 이들에 한정되지는 않는다.

#### [0712] 전착제/습윤제

[0713] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 임의로 전착제를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 전착제는 결장 및/또는 직장에서의 조성물의 확산을 개선하기 위해 사용된다. 적합한 전착제의 예로는 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 콜로이드성 이산화규소, 프로필렌 글리콜, 사이클로텍스트린, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리옥시에틸화 글리세리드, 폴리카보필, 다-n-옥틸 에테르, Cetiol™ OE, 지방 알콜 폴리알킬렌 글리콜 에테르, Aethoxal™ B, 2-에틸헥실 팔미테이트, Cegesoft™ C 24), 및 이소프로필 지방산 에스테르를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0714] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 임의로 습윤제를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 습윤제는 결장 및 직장에서의 조성물의 습윤성을 개선하기 위해 사용된다. 적합한 습윤제의 예로는 계면활성제를 들 수 있으나, 이에만 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 계면활성제는 폴리소르베이트(예: 20 또는 80), 스테아릴 헥타노에이트, 쇠 길이 C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>의 포화된 지방 알콜의 카프릴/카프르 지방산 에스테르, 이소스테아릴 디글리세롤 이소스테아르산, 나트륨 도데실 설페이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 및 이소프로필 미리스테이트/이소프로필 스테아레이트/이소프로필 팔미테이트 혼합물에서 선택되나, 이들에만 한정되지

는 않는다.

[0715] 비타민

[0716] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 추가로 하나 이상의 비타민을 투여하는 것을 포함한다.

[0717] 일부 실시양태에 있어서, 비타민은 비타민 A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, 엽산, 판토텐산, 니아신, 리보플라빈, 티아민, 레티놀, 베타 카로텐, 피리독신, 아스코르브산, 콜레칼시페롤, 시아노코발라민, 토코페롤, 필로퀴논, 메나퀴논이다.

[0718] 일부 실시양태에 있어서, 비타민은 지용성 비타민, 예컨대 비타민 A, D, E, K, 레티놀, 베타 카로텐, 콜레칼시페롤, 토코페롤, 필로퀴논이다. 바람직한 실시양태에 있어서, 지용성 비타민은 토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 속 시네이트(TPGS)이다.

[0719] 담즙산 격리제/결합제

[0720] 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 효소 의존성 담즙산 격리제이다. 특정 실시양태에 있어서, 효소는 세균성 효소이다. 일부 실시양태에 있어서, 효소는 소장에서 발견되는 농도에 비해 인간 결장 또는 직장 에서 고농도로 발견되는 세균성 효소이다. 미생물총 활성화 시스템의 예는 활성 약제의 펙틴, 갈락토만난, 및/ 또는 아조 하이드로겔 및/또는 글리코시드 접합체(예: D-갈락토시드,  $\beta$ -D-자일로피라노시드 등의 접합체)를 포함하는 투약 형태를 포함한다. 위장 미생물총 효소의 예는 세균성 글리코시다제 예를 들어, D-갈락코시다제,  $\beta$ -D-글루코시다제,  $\alpha$ -L-아라비노푸라노시다제,  $\beta$ -D-자일로피라노시다제 등을 포함한다.

[0721] 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 시간 의존성 담즙산 격리제이다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산을 방출하거나, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10초의 격리 후에 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산거나, 또는 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55초의 격리 후에 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산을 방출하거나, 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10분의 격리 후에 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산을 방출하거나, 또는 약 15, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 또는 55분의 격리 후에 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산을 방출하거나, 또는 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 24시간의 격리 후에 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산을 방출하거나, 또는 1, 2, 또는 3일의 격리 후에 분해된다.

[0722] 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산에 낮은 친화성을 가진다. 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 일차 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 이차 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다.

[0723] 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 pH 의존성 담즙산 격리제이다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 6 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 6을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 6.5 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 6.5를 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.1 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.1을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.2 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.2를 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.3 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.3을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.4 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.4를 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.5 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.5를 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.6 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.6을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.7 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.7을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 7.8 이하에서 담즙산에 높은 친화성을 갖고, 7.8을 초과한 pH에서 담즙산에 낮은 친화성을 갖는다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 6을 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 6.5를 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7을 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.1을 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.2를 초과한 pH에서 분해된다. 일부

실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.3을 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.4를 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.5를 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.6을 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.7을 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.8를 초과한 pH에서 분해된다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 7.9를 초과한 pH에서 분해된다.

[0724] 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 리그닌 또는 개질 리그닌이다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 다양이온성 폴리머 또는 코폴리머이다. 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 하나 이상의 N-알케닐-N-알킬아민 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-(N'-알케닐아미노)알킬-아자늄 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-알케닐-아자늄 잔기; 하나 이상의 알케닐-아민 잔기; 또는 그의 조합을 포함하는 폴리머 또는 코폴리머이다.

[0725] 일부 실시양태에 있어서, 담즙산 결합제는 콜레스티라민, 및 콜레스티라민을 포함하는 다양한 조성물이고, 이들은 예를 들어, 미국 특허 3,383,281; 3,308,020; 3,769,399; 3,846,541; 3,974,272; 4,172,120; 4,252,790; 4,340,585; 4,814,354; 4,874,744; 4,895,723; 5,695,749; 및 6,066,336에 기술되어 있다. 일부 실시양태에 있어서, 담즙산 결합제는 콜레스티폴 또는 콜레세벨람이다.

[0726] **방법**

[0727] 본원에서는, 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 ASBTI를 비전신적으로 투여하는 것을 포함하는, 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 본원에서는, 특정 실시양태에 있어서, 그를 필요로 하는 개체의 회장 원위부 및/또는 결장 및/또는 직장을 비롯한 위장관을 ASBTI와 접촉시키는 것을 포함하는, 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 또한 본원에 치료적 유효량의 ASBTI를 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체의 장세포내 담즙산을 감소시키고, 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환으로 기인한 간세포 또는 장 구조에 대한 손상을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0728] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 본원에 기술된 임의의 ASBTI를 치료적 유효량으로 개체의 회장 또는 결장에 전달하는 것을 포함하는, 개체에서 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 담즙산 염, 담즙산 모방물, 또는 담즙산 염 모방물은 콜레스테롤을 용해시키고, 수성 유체내에 콜레스테롤의 분산을 촉진하고, 점도를 감소시키고, 및/또는 담즙 흐름을 개선한다.

[0729] 본원에 치료적 유효량의 ASBTI를 투여하는 것을 포함하는, 간세포 또는 장 구조에 대한 손상, 또는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환으로부터의 세포를 감소시키는 방법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 치료적 유효량의 ASBTI를 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 장세포내 담즙산/염을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0730] 일부 실시양태에 있어서, 방법은 개체에게 본원에 기술된 임의의 화합물 투여시 담즙산 염 재순환의 억제를 제공한다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는 투여시 전신적으로 흡수된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는 전신적으로 흡수되지 않는다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 본원에서 개체에 경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI는 개체의 회장 원위부에 전달 및/또는 방출된다.

[0731] 특정의 경우에, 개체의 회장 원위부와 ASBTI(예: 본원에 기술된 임의의 ASBTI)의 접촉은 회장 원위부 및/또는 결장 및/또는 직장에서 담즙산 재흡수를 억제하고, L-세포 부근에서 담즙산/염의 농도를 증가시켜 장세포내 담즙산을 감소시키고, 혈청 및/또는 간의 담즙산 수준을 감소시키고, 전체 담즙산 적재량을 감소시키고, 및/또는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환으로 인한 회장 구조에 대한 손상을 감소시킨다. 어떤 특정 이론에 얽매임이 없이, 혈청 및/또는 간의 담즙산 수준 감소는 고담혈증 및/또는 담즙 정체성 질환을 개선시킨다.

[0732] 본원에 기술된 화합물의 투여는 경구, 장내, 비경구(예: 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 구강, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로를 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 임의의 적합한 방식으로 이루어진다. 본원에 기술된 임의의 화합물 또는 조성물은 신생아 또는 유아에 적절한 방법 또는 제형으로 투여된다. 본원에 기술된 임의의 화합물 또는 조성물은 신생아 또는 유아를 치료하기 위해 경구 제형(예: 고체 또는 액체)으로 투여된다. 본원에 기술된 임의의 화합물 또는 조성물은 음식물 섭취 전, 음식물 섭취와 동시에 또는 음식물 섭취 후에 투여된다.

[0733] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물은 예방적 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 치료적 적용시에, 조성물은 질환 또는 병태로 이미 고통받고 있는 개체에 질환 또는 병태의

증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 여러 경우에 있어서, 이러한 용도에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증성 및 진행, 이전 치료, 개체의 건강 상태, 체중, 및 약물 반응, 및 치료의의 판단에 따른다.

[0734] 예방적 적용시에, 본원에 기술된 화합물 또는 화합물을 포함하는 조성물은 특정 질환, 장애 또는 병태에 걸리기 쉽거나 걸릴 위험이 있는 개체에 투여된다. 이러한 용도의 특정 실시양태에 있어서, 투여되는 화합물의 정확한 양은 개체의 건강 상태, 체중 등에 좌우된다. 또한, 일부의 경우, 본원에 기술된 화합물 또는 조성물이 개체에 투여되는 경우, 이러한 용도를 위한 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증성 및 진행, 이전 치료, 개체의 건강 상태, 및 약물 반응, 및 치료의의 판단에 따른다.

[0735] 특정의 경우에, 선택된 용량의 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 투여한 뒤, 개체의 상태가 개선되지 않으면, 의사 재량으로 본원에 기술된 화합물 또는 조성물의 투여는 임의로 개체의 장애, 질환 또는 병태의 증상을 개선하거나, 다르게 제어하거나, 또는 제한하기 위해 만성적으로, 즉 장기간, 예를 들면 개체가 살아있는 동안에 걸쳐 투여된다.

[0736] 특정 실시양태에 있어서, 주어진 약제의 유효량은 특정 화합물, 질환 또는 병태 및 그의 중증성, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 신체조건(예: 체중)과 같은 다수의 인자중 하나 이상에 따라 달라지며, 예를 들면, 투여되는 특정 약제, 투여 경로, 치료 상태, 및 치료할 대상체 또는 숙주를 비롯하여 상황이 놓인 특정 환경에 따라 결정된다. 일부 실시양태에 있어서, 투여 용량은 최대 허용가능한 용량 까지를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 투여 용량은 신생아 또는 유아에 최대 허용가능한 용량 까지를 포함한다.

[0737] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 약 0.001-5000 mg/일, 약 0.001-1500 mg/일, 약 0.001 내지 약 100 mg/일, 약 0.001 내지 약 50 mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 30 mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 10 mg/일로 치료를 필요로 하는 개체에게 투여된다. 여러 실시양태에 있어서, 목적 용량은 편리하게는 단일 용량 또는 동시에(또는 단시간에 걸쳐) 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량, 예를 들어 1일 당 2, 3, 4 또는 그 이상의 하위-용량으로 제공된다. 여러 실시양태에 있어서, 단일 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 500 mg/kg이다. 여러 실시양태에 있어서, 단일 용량은 약 0.001, 0.01, 0.1, 1, 또는 10 mg/kg 내지 약 10, 50, 100, 또는 250 mg/kg이다. 여러 실시양태에 있어서, ASBTI의 단일 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg이다. 여러 실시양태에 있어서, ASBTI의 단일 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 50 mg/kg이다. 여러 실시양태에 있어서, ASBTI의 단일 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 여러 실시양태에 있어서, ASBTI의 단일 용량은 6시간 마다, 12시간 마다, 24시간 마다, 48시간 마다, 72시간 마다, 96시간 마다, 5일 마다, 6일 마다 또는 1주 1회 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 총 단일 용량은 상술된 범위내이다.

[0738] 환자의 상태가 개선된 경우, 의사의 재량으로 ASBTI는 임의로 연속적으로 주어지거나; 대안적으로, 투여되는 약물의 용량은 일시 감소되거나 또는 특정 기간동안 일시 중지된다(즉, "약물 휴식기"). 약물 휴식기의 길이는 임의로 2일 내지 1년 사이로 달라지며, 단지 예시 목적으로서 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 포함할 수 있다. 약물 휴식기동안 용량 감소는 10%-100%를 포함하며, 단지 예시 목적으로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI의 총 단일 용량은 상술된 범위내이다.

[0739] 환자 증상에 개선이 일단 일어나면, 필요에 따라 유지 용량이 투여된다. 이어, 용량 또는 투여 빈도, 또는 이들 다가 증상에 따라 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 환자는 임의의 증상 재발에 기초해 장기로 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0740] 특정의 경우에, 개체 치료 요법과 관련하여 많은 변수가 존재하며, 상기 추천값을 상당히 벗어난 것도 본원에 기술된 범주내에 드는 것으로 간주된다. 본원에 기술된 용량은 예컨대 사용된 화합물의 활성, 치료할 질환 또는 병태, 투여 방식, 개체 대상체의 요건, 치료할 질환 또는 병태의 중증성, 및 의사 판단을 예로 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 다수의 변수에 따라 임의로 변경된다.

[0741] 상기 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 임의로 세포 배양물 또는 실험 동물에서 LD<sub>50</sub>(집단의 50% 치사 용량) 및 ED<sub>50</sub>(집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 결정을 예로 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는 약학적 절차에 의해 결정된다. 독성과 치료 효과간 용량비가 치료 인덱스이며, 이는 LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub> 간의 비로서 나타내어질 수 있다. 높은 치료 인덱스를 나타내는 화합물이 바람직하다. 특정 실시양태에 있어서, 세포 배양 분석으로부터 얻은 데이터 및 동물 연구가 인간에 사용하기 위한 용량 범위를 공식화하는데 이용된다. 특정 실시양태에 있어서, 본

원에 기술된 화합물의 용량은 최소 독성을 가지는  $ED_{50}$ 을 포함하는 순환 농도 범위내에 있다. 용량은 임의로 사용되는 투약 형태 및 사용하는 투여 경로에 따라서 상기 범위내에서 변한다

- [0742] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 비전신성 ASBTI(예를 들어, 비전신성 부분, 예컨대 본원에 기술된 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 ASBTI)의 치료적 유효량의 전신 노출은 임의의 전신적으로 흡수되는 ASBTI(예를 들면 화합물 100A, 100C)의 치료적 유효량의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 비전신성 ASBTI(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 ASBTI)의 치료적 유효량의 AUC는 임의의 전신적으로 흡수되는 ASBTI(예를 들면 화합물 100A, 100C)의 AUC에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 감소된다.
- [0743] 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 전신 노출은 치료적 유효량의 화합물 100A의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 75% 감소된다.
- [0744] 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 II의 화합물)의 전신 노출은 치료적 유효량의 화합물 100A의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 II의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 II의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 II의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 II의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 75% 감소된다.
- [0745] 일부 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 전신 노출은 치료적 유효량의 화합물 100C의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100C의 AUC에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100C의 AUC에 비해 약 50% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100C의 AUC에 비해 약 75% 감소된다.
- [0746] 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 IV의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 IV의 화합물)의 전신 노출은 치료적 유효량의 화합물 100A의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 IV의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 IV의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 IV의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 IV의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 IV의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 IV의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 75% 감소된다.
- [0747] 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 V의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 V의 화합물)의 전신 노출은 치료적 유효량의 화합

물 100A의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 V의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 V의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 V의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 V의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 V의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 V의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 75% 감소된다.

[0748] 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 VI 또는 VID의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 VI 또는 VID의 화합물)의 전신 노출은 치료적 유효량의 화합물 100A의 전신 노출에 비해 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 VI 또는 VID의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 VI 또는 VID의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 VI 또는 VID의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 VI 또는 VID의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에 있어서, 전신적으로 흡수되지 않는 치료적 유효량의 화학식 VI 또는 VID의 화합물(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 화학식 VI 또는 VID의 화합물)의 AUC는 치료적 유효량의 화합물 100A의 AUC에 비해 약 75% 감소된다.

[0749] 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 본원에 기술된 임의의 비전신성 ASBTI(예: 본원에 기술된 비전신성 부분, 예컨대 L-K 또는 다른 그룹을 포함하는 ASBTI)의 C<sub>max</sub>는 임의의 전신적으로 흡수되는 ASBTI(예를 들면 화합물 100A)의 C<sub>max</sub>에 비해 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 감소된다.

[0750] 일례로서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 C<sub>max</sub>는 치료적 유효량의 화합물 100C의 C<sub>max</sub>에 비해 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 감소된다. 일부 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 C<sub>max</sub>는 치료적 유효량의 화합물 100C의 C<sub>max</sub>에 비해 약 25% 감소된다. 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 C<sub>max</sub>는 치료적 유효량의 화합물 100C의 C<sub>max</sub>에 비해 약 50% 감소된다. 다른 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 화학식 III, IIIA, IIIB 또는 IIIC의 화합물의 C<sub>max</sub>는 치료적 유효량의 화합물 100C의 C<sub>max</sub>에 비해 약 75% 감소된다.

[0751] 특정 실시양태에 있어서, 투여되는 약학 조성물은 치료적 유효량의 담즙산 염, 담즙산 모방물, 또는 담즙산 염 모방물, 흡수 억제제 및 담체(예: 의도하는 투여 방식에 따라 경구적으로 적합한 담체 또는 직장적으로 적합한 담체)를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 사용되거나 투여되는 약학 조성물은 담즙산 염, 담즙산 모방물, 또는 담즙산 염 모방물, 흡수 억제제, 담체, 및 하나 이상의 콜레스테롤 흡수 억제제, 엔테로엔도크린 펩티드, 펩티다제 억제제, 전착제, 및 습윤제를 포함한다.

[0752] 또다른 특정 실시양태에 있어서, 경구적으로 투여되거나 경구 투약 형태를 제조하기 위해 사용되는 약학 조성물은 담즙산 염, 담즙산 모방물, 또는 담즙산 염 모방물, 흡수 억제제, 경구적으로 적합한 담체, 임의적인 콜레스테롤 흡수 억제제, 임의적인 엔테로엔도크린 펩티드, 임의적인 펩티다제 억제제, 임의적인 전착제, 및 임의적인 습윤제를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 경구적으로 투여되는 조성물은 항문직장 반응을 일으킨다. 특정 실시양태에 있어서, 항문직장 반응은 결장 및/또는 직장(예: 결장 및/또는 직장의 L-세포 상피층)의 세포에 의한 하나 이상의 엔테로엔도크린의 분비 증가이다. 일부 실시양태에 있어서, 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 지속된다. 다른 실시양태에 있어서, 항문직장 반응은 24시간 내지 48시간 지속되고, 또다른 실시양태에 있어서, 항문직장 반응은 48시간을 초과한 기간동안 지속된다.

[0753] **투여 경로 및 용량**

[0754] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및 본원에 기술된 방법으로 투여되는 조성물은 담즙산 재흡수를 억제하거나, 또는 혈청 또는 간의 담즙산 수준을 감소시키도록 제형화된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 직장 또는 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 이러한 제형은 각각 직장 또는

경구적으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 조성물을 직장 및/또는 결장(S자 결장, 횡행 결장, 또는 상행 결장)으로 국소 전달하기 위한 장치와 결합된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 직장 투여를 위해 관장제, 직장 겔, 직장 포움, 직장 에어졸, 좌약, 젤리 좌약, 또는 보류 관장제로서 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 경구 투여를 위해 경구 투여용 및 결장 장내 전달용으로 제형화된다.

[0755] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 방법은 비전신성이다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 ASBTI를 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 전달하고, 전신적으로 전달하지 않는다(예를 들면, 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제의 상당 부분은 전신적으로 흡수되지 않는다). 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 경구 조성물은 ASBTI를 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 전달하고, 전신적으로 전달하지 않는다(예를 들면, 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제의 상당 부분은 전신적으로 흡수되지 않는다). 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 직장 조성물은 ASBTI를 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장에 전달하고, 전신적으로 전달하지 않는다(예를 들면, 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제의 상당 부분은 전신적으로 흡수되지 않는다). 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 90% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 80% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 70% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 60% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 50% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 40% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 30% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 25% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 20% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 15% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 10% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 비전신성 조성물은 ASBTI의 5% w/w 미만을 전신적으로 전달한다. 일부 실시양태에 있어서, 전신성 흡수는 투여 후 총 순 환량, 제거된 양 등을 비롯한 임의의 적합한 수단으로 측정된다.

[0756] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형은 적어도 1일 1회 투여된다. 특정 실시양태에 있어서, ASBTI를 함유하는 제형은 적어도 1일 2회 투여되는데, 다른 실시양태에 있어서, ASBTI를 함유하는 제형은 적어도 1일 3회 투여된다. 특정 실시양태에 있어서, ASBTI를 함유하는 제형은 1일 최대 5회 까지 투여된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI를 함유하는 조성물의 용량 요법은 예컨대 환자의 연령, 성별 및 식이와 같은 다양한 인자들을 고려하여 결정되어야 함을 이해하여야 한다.

[0757] 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 1 mM 내지 약 1 M 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 1 mM 내지 약 750 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 1 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 5 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 10 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 25 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 50 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 100 mM 내지 약 500 mM 범위이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 제형중에 투여되는 ASBTI의 농도는 약 200 mM 내지 약 500 mM 범위이다.

[0758] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 조성물은 치료적 유효량(예를 들면 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환 치료를 위한)의 우르소디올을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 우르소디올은 임의의 다른 치료 담즙 산 또는 염으로 대체될 수 있다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.01 mg 내지 약 10 g의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mg 내지 약 50 mg의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.5 mg 내지 약 10 mg의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다.

다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mmol 내지 약 1 mol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.01 mmol 내지 약 500 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mmol 내지 약 100 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.5 mmol 내지 약 30 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.5 mmol 내지 약 20 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 1 mmol 내지 약 10 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.01 mmol 내지 약 5 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 본원에 기술된 방법은 약 0.1 mmol 내지 약 1 mmol의 우르소디올을 투여하는 것을 포함한다. 여러 실시양태에 있어서, 특정 담즙산/염은 상이한 효능을 지니며, 따라서 복용량은 임의로 조정된다.

[0759] 특정 실시양태에 있어서, 위장관 원위부(예: 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장)를 표적하여, 본원에 기술된 방법 및 조성물은 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제의 감소된 용량으로(예: 위장관 원위부를 표적으로 하지 않는 경구 용량에 비해) 효능(예: 미생물 증식을 감소하고/하거나, 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환의 증상을 완화하는데)을 제공한다.

[0760] 직장 투여 제형

[0761] 본원에 기술된 화합물을 직장 및/또는 결장으로 비전신적으로 전달하기 위한 본원에 기술된 약학 조성물은 직장 투여를 위해 직장 관장제, 직장 포움, 직장 겔, 및 직장 좌약으로서 제형화된다. 이러한 제형의 성분들은 본원에 기술되었다. 본원에서 사용된 약학 조성물 및 조성물은 본원에 기술된 바와 같은 제형이거나, 또는 이를 포함하는 것으로 이해하여야 한다. 일부 실시양태에 있어서, 직장 제형은 직장 관장제, 포움, 겔, 또는 좌약을 포함한다.

[0762] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형중 액체 담체 비히클 또는 공용매의 예로는 정제수, 프로필렌 글리콜, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, 폴리에틸렌글리콜, 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-이미다졸리딘, 프로필렌 카보네이트, 1,2-부틸렌 카보네이트, 2,3-부틸렌 카보네이트, 디메틸 설폭시드, 디에틸 설폭시드, 헥사메틸 포스포아미드, 피루브산 알데히드 디메틸아세탈, 디메틸이소소르바이드 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0763] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 안정화제는 폴리옥시에틸렌계 포화 지방산의 부분 글리세리드를 들 수 있으나, 이에만 한정되지는 않는다.

[0764] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 계면활성제/유화제의 예로는 세토스테아릴 알콜과 폴리옥시에틸렌계 지방산으로 에스테르화된 소르비탄의 혼합물, 폴리옥시에틸렌 지방 에테르, 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르, 지방산, 설페이트화 지방산, 포스페이트화 지방산, 설포숙시네이트, 양쪽성 계면활성제, 비이온성 폴록사머, 비이온성 메록사폴, 석유 유도체, 지방족 아민, 폴리실록산 유도체, 소르비탄 지방산 에스테르, 라우스-4, PEG-2 디라우레이트, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 코코엠포프로피오네이트, 폴록사머 188, 메록사폴 258, 트리에탄올아민, 디메티콘, 폴리소르베이트 60, 소르비탄 모노스테아레이트, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0765] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 비이온성 계면활성제의 예로는 포스포리피드, 알킬 폴리(에틸렌 옥시드), 폴록사머(예: 폴록사머 188), 폴리소르베이트, 나트륨 디옥틸 설포숙시네이트, Brij™ 30 (라우레스-4), Brij™ 58 (세테스-20) 및 Brij™ 78 (스테아레스-20), Brij™ 721 (스테아레스-21), Crillett-1 (폴리소르베이트 20), Crillett-2 (폴리소르베이트 40), Crillett-3 (폴리소르베이트 60), Crillett 45 (폴리소르베이트 80), Myrj-52 (PEG-40 스테아레이트), Myrj-53 (PEG-50 스테아레이트), Pluronic™ F77 (폴록사머 217), Pluronic™ F87 (폴록사머 237), Pluronic™ F98 (폴록사머 288), Pluronic™ L62 (폴록사머 182), Pluronic™ L64 (폴록사머 184), Pluronic™ F68 (폴록사머 188), Pluronic™ L81 (폴록사머

231), Pluronic<sup>TM</sup> L92 (폴록사머 282), Pluronic<sup>TM</sup> L101 (폴록사머 331), Pluronic<sup>TM</sup> P103 (폴록사머 333), Pluracare<sup>TM</sup> F 108 NF (폴록사머 338), 및 Pluracare<sup>TM</sup> F 127 NF (폴록사머 407) 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. Pluronic<sup>TM</sup> 폴리머는 미국 및 독일 소재의 바스프(BASF)로부터 상업적으로 입수가능하다.

[0766] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 음이온성 계면활성제의 예로는 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트(SDS), 암모늄 라우릴 설페이트, 알킬 설페이트 염, 알킬 벤젠 설포네이트, 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0767] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 양이온성 계면활성제의 예로는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드, 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드, 다른 알킬트리메틸암모늄 염, 세틸피리디늄 클로라이드, 폴리에톡실레이트화 우지(tallow) 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0768] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 농후제의 예로는 천연 폴리사카라이드, 반합성 폴리머, 합성 폴리머, 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 천연 폴리사카라이드의 예로는 아카시아, 한천, 알기네이트, 카라게난, 구아, 아라비아, 트래거칸트검, 펙틴, 텍스트란, 젤란 및 잔탄검을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 반합성 폴리머의 예로는 셀룰로스 에스테르, 변성 전분, 변성 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 합성 폴리머의 예로는 폴리옥시알킬렌, 폴리비닐 알콜, 폴리아크릴아미드, 폴리아크릴레이트, 카복시폴리메틸렌(카보머), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴록사머를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 기타 농후제의 예로는 폴리옥시에틸렌글리콜 이소스테아레이트, 세틸 알콜, 폴리글리콜 300 이소스테아레이트, 프로필렌글리콜, 콜라겐, 젤라틴, 및 지방산(예: 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 팔미톨레산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레산 등)을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0769] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 킬레이트제의 예로는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 또는 그의 염, 포스페이트 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0770] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 직장 제형에 사용된 킬레이트제(들)의 농도는 적당한 농도, 예를 들면, 약 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.4%, 또는 0.5% (w/v)이다.

[0771] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 보존제의 예로는 파라벤, 아스코빌 팔미테이트, 벤조산, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 클로로부탄올, 에틸렌디아민, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 부틸파라벤, 프로필파라벤, 모노티오글리세롤, 페놀, 페닐에틸 알콜, 프로필파라벤, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 나트륨 포름알데히드 설폭실레이트, 나트륨 메타바이설파이트, 소르브산, 이산화황, 말레산, 프로필 갈레이트, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 클로르헥시딘 아세테이트, 클로르헥시딘 글루코네이트, 소르브산, 칼륨 소르비톨, 클로르부탄올, 페녹시에탄올, 세틸피리디늄 클로라이드, 페닐머큐릭 니트레이트, 티메로솔, 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0772] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 항산화제의 예로는 아스코르브산, 아스코빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 설파이트, 나트륨 바이설파이트, 나트륨 포름알데히드 설폭실레이트, 칼륨 메타바이설파이트, 나트륨 메타바이설파이트, 산소, 퀴논, t-부틸 하이드로퀴논, 에리토르브산, 올리브(*olea eurpaea*) 오일, 펜타나트륨 페네테테이트, 펜테트산, 토코페릴, 토코페릴 아세테이트 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0773] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 직장 제형에 사용된 항산화제(들)의 농도는 목적하는 결과를 이루기에 충분한 농도, 예를 들면, 약 0.1%, 0.15%, 0.2%, 0.25%, 0.3%, 0.4%, 또는 0.5% (w/v)이다.

[0774] 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 윤활제의 예로는 천연 또는 합성 지방 또는 오일(예: 트리스-지방산 글리세레이트 등)을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 윤활제의 예로는 글리세린(또한 글리세린, 글리세롤, 1,2,3-프로판트리올, 및 트리하이드록시프로판으로도 불림), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리이소부텐, 폴리에틸렌 옥사이드, 베헨산, 베헨일 알콜, 소르비톨, 만니톨,

락토스, 폴리디메틸실록산 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0775] 특정 실시양태에 있어서, 점막접착성 및/또는 생체접착성 폴리머가 직장 또는 결장 점막을 통한 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제의 흡수 억제제로서 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된다. 생체접착성 또는 점막 접착성 폴리머의 예로는 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리에틸렌 옥시드 호모폴리머, 폴리비닐 에테르-말레산 코폴리머, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 폴리카보필, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 옥시드-폴리프로필렌 옥시드 코폴리머, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 락틴, 잔탄검, 알기네이트, 나트륨 알기네이트, 폴리아크릴산, 키토산, 그의 히알루론산 및 에스테르 유도체, 비닐 아세테이트 호모폴리머, 갈슘 폴리카보필, 젤라틴, 천연검, 카라야, 트래거칸트, 알긴, 키토산, 전분, 펙틴, 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0776] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 완충제/pH 조절제의 예로는 인산, 일염기성 나트륨 또는 칼륨 포스페이트, 트리에탄올아민(TRIS), BICINE, HEPES, 트리즈마, 글리신, 히스티딘, 아르기닌, 라이신, 아스파라긴, 아스파르트산, 글루타민, 글루탐산, 카보네이트, 바이카보네이트, 칼륨 메타포스페이트, 칼륨 포스페이트, 일염기성 나트륨 아세테이트, 아세트산, 아세테이트, 시트르산, 무수 나트륨 시트레이트, 나트륨 시트레이트 디하이드레이트 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에 있어서, 산 또는 염기가 pH 조절을 위해 첨가된다. 적합한 산 또는 염기의 예로는 HCl, NaOH 및 KOH를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0777] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 직장 제형에 사용된 완충제(들)의 농도는 생리적으로 바람직한 pH를 달성하거나 유지하기에 충분한 양, 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.

[0778] 본원에 기술된 조성물 및/또는 제형에 사용된 장성(tonicity) 개질제의 예로는 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 나트륨 포스페이트, 만니톨, 소르비톨 또는 글루코스를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

#### [0779] **결장 전달용 경구 투여**

[0780] 특정 측면으로, 본원에 기술된 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물 또는 제형은 ASBTI의 국소 전달을 위해 경구적으로 투여되거나, 또는 본원에 기술된 화합물은 결장 및/또는 직장으로 투여된다. 이러한 조성물의 단위 투약 형태는 결장으로 장내 전달하도록 제형화된 알약, 정제 또는 캡슐을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 이 알약, 정제 또는 캡슐은 미소구체에 봉입 또는 함침된 본원에 기술된 조성물을 함유한다. 일부 실시양태에 있어서, 미소구체의 예로는 키토산 마이크로코어 HPMC 캡슐 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트(CAB) 미소구체를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에 있어서, 경구 투약 형태는 약학 제형 분야에 공지된 통상적인 방법을 이용하여 제조된다. 예를 들어, 특정 실시양태에 있어서, 정제는 표준 정제 가공 절차 및 장비로 제조된다. 정제 형성을 위한 전형적인 방법은 활성 약제(들)를 단독으로 또는 하나 이상의 담체, 첨가제 등과 조합으로 함유하는 분말, 결정 또는 입상 조성물의 직접 압축이다. 대안적인 실시양태에 있어서, 정제는 습식 제립 또는 건식 제립 공정으로 제조된다. 일부 실시양태에 있어서, 정제는 습윤 또는 다른 다루기 쉬운 물질로부터 출발하여 압축 보다는 성형처리된다.

[0781] 특정 실시양태에 있어서, 경구 투여용으로 제조된 정제는 다양한 부형제를 함유하며, 그의 예로서는 결합제, 희석제, 윤활제, 봉해제, 충전제, 안정화제, 계면활성제, 보존제, 착색제, 향미제 등을 들 수 있으나 이들에만 한정되는 것은 아니다. 일부 실시양태에 있어서, 결합제는 정제에 화합성을 부여하여 압축 후 정제가 그대로 남아 있도록 하기 위해 사용된다. 적합한 결합제 물질의 예로는 전분(옥수수 전분 및 전호화성 전분 포함), 젤라틴, 당(수크로스, 글루코스, 텍스트로스 및 락토스 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 왁스, 및 천연 및 합성 검, 예를 들면, 아카시아 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스성 폴리머(하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 등 포함), 비검(veegum), 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에 있어서, 희석제는 정제의 벌크를 증가시켜 알맞은 크기의 정제를 제공하기 위해 사용된다. 적합한 희석제의 예로는 이칼슘 포스페이트, 갈슘 설페이트, 락토스, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 나트륨 클로라이드, 건조 전분, 분말 당 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에 있어서, 윤활제는 정제 제조를 용이하게 하기 위해 사용된다; 적합한 윤활제의 예로는 식물성 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유, 및 카카오유, 글리세린, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 봉해제는 정제의 봉해를 용이하게 하기

위해 사용되며, 그의 예로는 전분, 클레이, 셀룰로스, 알긴, 검, 가교화된 폴리머 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 충전제의 예로는 실리콘 디옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 알루미늄, 탈크, 카올린, 분말 셀룰로스 및 미정질 셀룰로스와 같은 물질뿐 아니라 만니톨, 우레아, 수크로스, 락토스, 텍스트로스, 나트륨 클로라이드 및 소르비톨과 같은 가용성 물질을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 특정 실시양태에 있어서, 안정화제는 예로서 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 억제 또는 지연시키기 위해 사용된다. 특정 실시양태에 있어서, 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 또는 비이온성 표면 활성제이다.

[0782] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI, 또는 다른 화합물은 위장관 원위부(예: 회장 원위부, 결장, 및/또는 직장)로의 전달에 적합한 담체와 조합으로 경구적으로 투여된다

[0783] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 활성 약제를 회장의 원위부 및/또는 결장에 제어 방출하도록 매트릭스(예: 히멜로스를 포함하는 매트릭스)와의 조합으로 본원에 기술된 ASBTI, 또는 다른 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 조성물은 pH 민감성(예: Cosmo Pharmaceuticals 제품인 MMX<sup>TM</sup> 매트릭스)이고 회장의 원위부에 제어 방출하도록 하는 폴리머를 포함한다. 제어 방출에 적합한 이같은 pH 민감성 폴리머의 예는 산 그룹(예: -COOH, -SO<sub>3</sub>H)을 포함하고 장의 염기성 pH(예: pH 약 7 내지 약 8)에서 팽윤하는 폴리아크릴 폴리머(예: 메타크릴산 및/또는 메타크릴산 에스테르의 음이온성 폴리머, 예를 들면, 카보폴<sup>®</sup> 폴리머)를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 회장 원위부에서의 제어 방출에 적합한 조성물은 미세 미립자 활성 약제(예: 미분화 활성 약제)를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 비효소적 분해 폴리(dl-락티드-코-글리콜리드)(PLGA) 코어가 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제(예: 담즙산)를 회장 원위부로 전달하는 데 적합하다. 일부 실시양태에 있어서, 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제(예: 담즙산)를 포함하는 투약 형태는 회장 원위부 및/또는 결장 부위로 특정 전달되도록 장용 폴리머(예: Eudragit<sup>®</sup> S-100, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산의 음이온성 폴리머, 메타크릴산 에스테르 등)로 코팅된다. 일부 실시양태에 있어서, 세균 활성화 시스템이 회장 원위부로의 표적 전달을 위해 적합하다. 미생물총 활성화 시스템의 예는 펙틴, 갈락토만난, 및/또는 아조 하이드로겔 및/또는 글리코시드 접합체(예: D-갈락토시드, β-D-자일로피라노시드의 접합체 등)를 포함하는 활성 약제의 투약 형태를 포함한다. 위장 미생물총 효소의 예는 세균성 글리코시다제, 예를 들어, D-갈락코시다제, β-D-글루코시다제, α-L-아라비노푸라노시다제, β-D-자일로피라노시다제 등을 포함한다.

[0784] 본원에 기술된 약학 조성물은 임의로 본원에 기술된 추가적인 치료 화합물 및 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 향산화제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합물과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함한다. 일부 측면으로, 예컨대 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기술된 표준 코팅 절차를 이용하여, 필름 코팅이 화학식 I의 화합물의 제형 주위에 제공된다. 일 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 입자 형태이며, 일부 또는 모든 화합물 입자가 코팅된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물의 일부 또는 모든 입자가 마이크로캡슐화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물의 입자는 마이크로캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.

[0785] 추가 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI 또는 다른 화합물을 포함하는 정제 또는 캡슐은 위장관내 표적 부위로의 전달을 위해 필름-코팅된다. 장용 필름 코팅의 예로서는 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 4500, 8000, 메틸 셀룰로스, 슈도 에틸셀룰로스, 아밀로펙틴 등을 들 수 있으나 이들로만 제한되지는 않는다.

[0786] 담즙산 격리제

[0787] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 임의의 방법에 사용하기 위한 경구 제형은, 예를 들면, 불안정한 담즙산 격리제와 조합된 ASBTI이다. 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산에 불안정한 친화성을 가지는 담즙산 격리제이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 담즙산 격리제는 담즙산, 및/또는 그의 염을 격리하는(예를 들면 흡수 또는 그로 하전) 제제이다.

[0788] 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산, 및/또는 그의 염을 격리하고(예를 들면 흡수 또는 그로 하전), 위장관 원위부(예: 결장, 상행 결장, S자 결장, 원위 결장, 직장, 또는 이들의 임의의 조합)에서 흡수 또는 하전된 담즙산, 및/또는 그의 염의 적어도 일부를 방출하는 제제이다. 특정 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 효소 의존성 담즙산 격리제이다. 특정 실시양태에 있어서, 효소는 세균성 효소이다. 일부 실시양태에 있어서, 효소는 소장에서 발견되는 농도보다 인간 결장 또는 직장에 고농도로 발견되는 세균성 효소

이다. 미생물총 활성화 시스템의 예는 펙틴, 갈락토만난, 및/또는 아조 하이드로겔 및/또는 글리코시드 접합체 (예: D-갈락토시드,  $\beta$ -D-자일로피라노시드의 접합체 등)를 포함하는 활성 약제의 투약 형태를 포함한다. 위장 미생물총 효소의 예는 세균성 글리코시다제, 예를 들어, D-갈락토시다제,  $\beta$ -D-글루코시다제,  $\alpha$ -L-아라비노푸라노시다제,  $\beta$ -D-자일로피라노시다제 등을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 시간 의존성 담즙산 격리제(즉, 담즙산이 담즙산 및/또는 그의 염을 격리한 뒤, 잠시 후에 담즙산 및/또는 그의 염의 적어도 일부를 방출한다)이다. 일부 실시양태에 있어서, 시간 의존성 담즙산 격리제는 수성 환경에서 경시적으로 분해되는 제제이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 불안정한 담즙산 격리제는 담즙산 및/또는 그의 염에 대해 저 친화성이어서 담즙산 격리제가 담즙산/염 및/또는 그의 염이 고농도로 존재하는 환경에서 담즙산 및/또는 그의 염을 계속해서 격리하고 담즙산/염 및/또는 그의 염이 더 낮은 상대 농도로 존재하는 환경에서 이들을 방출할 수 있도록 하는 담즙산 격리제이다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 일차 담즙산에 고친화성이고, 이차 담즙산에 저친화성이어서 담즙산 격리제가 일차 담즙산 또는 그의 염을 격리하고, 후에 일차 담즙산 또는 그의 염이 이차 담즙산 또는 그의 염으로 전환(예: 대사)되면 이차 담즙산 또는 그의 염을 방출할 수 있게 한다. 일부 실시양태에 있어서, 불안정한 담즙산 격리제는 pH 의존성 담즙산 격리제이다. 일부 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH 6 이하에서 담즙산에 고친화성이고, 6을 초과한 pH에서 담즙산에 저친화성이다. 특정 실시양태에 있어서, pH 의존성 담즙산 격리제는 pH가 6을 넘으면 분해된다.

[0789] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 불안정한 담즙산 격리제는 임의의 적합한 기전을 통해 담즙산/염 및/또는 그의 염을 격리할 수 있는 임의의 화합물, 예를 들면, 마이크로-구조화 화합물을 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태에 있어서, 담즙산 격리제는 이온성 상호작용, 극성 상호작용, 정전 상호작용, 소수성 상호작용, 친유성 상호작용, 친수성 상호작용, 입체적 상호작용 등을 통해 담즙산/염 및/또는 그의 염을 격리한다. 특정 실시양태에 있어서, 마이크로 구조화된 화합물은 담즙산/염 및/또는 그의 염을 마이크로 구조화된 화합물의 포켓에 포획하고, 임의로, 다른 상호작용, 예컨대 상술된 상호작용에 의해서 담즙산/염 및/또는 그의 염을 격리한다. 일부 실시양태에 있어서, 담즙산 격리제(예: 불안정한 담즙산 격리제)의 예로는 리그닌, 개질 리그닌, 폴리머, 다양이온성 폴리머 및 코폴리머, 임의의 하나 이상의 N-알케닐-N-알킬아민 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-(N'-알케닐아미노)알킬-아자늄 잔기; 하나 이상의 N,N,N-트리알킬-N-알케닐-아자늄 잔기; 하나 이상의 알케닐-아민 잔기; 또는 이들의 조합물, 또는 이들의 임의의 조합물 중 어느 것을 포함하는 폴리머 및/또는 코폴리머를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

#### [0790] 담체와 약물의 공유결합

[0791] 일부 실시양태에 있어서, 결장 표적 전달을 위해 이용되는 전략의 예로는 본원에 기술된 ASBTI 또는 다른 화합물의 담체와의 공유결합, 결장의 pH 환경에 도달하였을 때 전달되도록 pH-민감성 폴리머로 투약 형태 코팅, 산화환원 민감성 폴리머의 사용, 지방출 제형의 사용, 결장 세균에 의해 특정적으로 분해되는 코팅의 사용, 생체 접착성 시스템의 사용 및 삼투 제어 약물 전달 시스템의 사용을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0792] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 ASBTI 또는 다른 화합물을 함유하는 경구 조성물의 투여는 경구 투여시 결합된 부분이 위장 및 소장에서 온전하게 유지되도록 담체와의 공유 결합을 포함한다. 결합에 유입되면 공유결합은 pH 변화, 효소, 및/또는 장 미생물총에 의한 분해로 절단된다. 특정 실시양태에 있어서, ASBTI와 담체간 공유결합의 예로는 아조 결합, 글리코시드 접합체, 글루쿠로나이드 접합체, 사이클로텍스트린 접합체, 텍스트란 접합체, 및 아미노-산 접합체(고친수성 및 장쇄 길이의 담체 아미노산)를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

#### [0793] 폴리머: pH-민감성 폴리머로의 코팅

[0794] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 경구 투약 형태는 본원에 기술된 ASBTI 또는 다른 화합물을 결장 및/또는 직장에 용이하게 전달하도록 장용 코팅제로 코팅된다. 특정 실시양태에 있어서, 장용 코팅은 위장의 낮은 pH 환경에서 온전하게 유지되나 특정 코팅의 최적의 용해 pH에 도달하면 쉽게 용해되는 것인데, 이는 장용 코팅의 화학 조성에 따라 달라진다. 코팅의 두께는 코팅 물질의 용해도 특성에 따라 달라질 것이다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 이러한 제형에 사용되는 코팅의 두께는 약 25  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ 의 범위이다.

[0795] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물 또는 제형은 조성물 또는 제형중의 본원에 기술된 ASBTI 또는 다른 화합물이 장 상부에서 흡수됨이 없이 결장 및/또는 직장에 전달되도록 코팅된다. 특정 실시양태에 있어서, 결장 및/또는 직장으로의 특정 전달은 결장의 pH 환경에서만 분해되는 폴리머로 투약 형태를 코팅함으로써 이루어진다. 다른 실시양태에 있어서, 조성물은 장의 pH에서 용해되는 장용 코팅제 및 장에서 서서히 부식되는 외층 매트릭스로 코팅된다. 이러한 일부 실시양태에 있어서, 매트릭스는 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제(및, 일

부 실시양태에 있어서, 약제의 흡수 억제제)를 포함하는 코어 조성물만을 남기고 코어가 결장 및/또는 직장으로 전달될 때까지 서서히 부식된다.

[0796] 특정 실시양태에 있어서, pH-의존성 시스템은 인간의 위장관(GIT)을 따라 위장(pH 1-2, 소화 동안 4로 증가), 소화 부위로 소장(pH 6-7) 및 회장 원위부에서 7-8 까지 점진적으로 증가하는 pH를 이용한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물의 경구 투여를 위한 투약 형태는 지연 방출을 제공하고 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제를 위액으로부터 보호하기 위해 pH-민감성 폴리머(들)로 코팅된다. 특정 실시양태에 있어서, 이러한 폴리머는 위장 및 소장 근위부의 낮은 pH 값을 견딜 수 있지만, 회장 말단부 및/또는 회맹부의 중성 또는 약알칼리 pH에서는 분해된다. 따라서, 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 pH-민감성 폴리머를 함유한 코팅을 포함하는 경구 투약 형태가 제공된다. 일부 실시양태에 있어서, 결장 및/또는 직장 표적을 위해 사용되는 폴리머의 예로는 메타크릴산 코폴리머, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트 코폴리머, Eudragit L100, Eudragit S100, Eudragit L-30D, Eudragit FS-30D, Eudragit L100-55, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 에틸 셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 50, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 55, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 및 이들의 조합물을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0797] 특정 실시양태에 있어서, 결장 및/또는 직장 전달에 적합한 경구 투약 형태는 생분해성 및/또는 세균 분해성 폴리머 또는 결장에서 미생물총(세균)에 의해 분해되는 폴리머를 가지는 코팅을 포함한다. 이러한 생분해성 시스템에 적합한 폴리머의 예로는 아조 폴리머, 아조 그룹 함유 선형-세그먼트 폴리우레탄, 폴리갈락토만난, 펙틴, 글루타르알데히드 가교화 텍스트란, 폴리스카라이드, 아밀로스, 구아검, 펙틴, 키토산, 리놀린, 사이클로덱스트린, 콘드로이틴 설페이트, 텍스트란, 로커스트빈검, 콘드로이틴 설페이트, 키토산, 폴리(-카프로락톤), 폴리락트산 및 폴리(락틱-코-글리콜산)을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0798] 하나 이상의 본원에 기술된 ASBTI 또는 다른 화합물을 함유하는 이러한 경구 투여 조성물의 특정 실시양태에 있어서, 조성물은 결장에서 미생물총(세균)에 의해 분해되는 산화환원 민감성 폴리머를 가지는 투약 형태의 코팅에 의해 장의 상부에서 흡수됨이 없이 결장으로 전달된다. 이러한 생분해성 시스템에서 폴리머의 예로는 백본에 아조 및/또는 디설파이드 결합을 가지는 산화환원-민감성 폴리머를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0799] 일부 실시양태에 있어서, 결장 및/또는 직장에 전달되도록 제형화된 조성물은 지방출용으로 제형화된다. 일부 실시양태에 있어서, 지방출 제형은 위장의 산성 환경을 견디고 그림으로써 투약 형태가 결장 및/또는 직장으로 유입될 때까지 엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제를 지연 방출시킨다.

[0800] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 지방출 제형은 캡슐(엔테로엔도크린 펩티드 분비 증진제 및 임의적인 흡수 억제제 포함)과 하이드로겔 플러그를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 캡슐 및 하이드로겔 플러그는 전체 유닛이 장용 폴리머로 코팅된 수용성 캡으로 덮인다. 캡슐이 소장에 도달하면 장용 코팅이 용해하고, 하이드로겔 플러그가 팽창하여 일정 시간 후 캡슐에서 제거되고, 조성물이 캡슐로부터 방출된다. 하이드로겔의 양은 내용물의 방출 시간을 조절하기 위해 사용된다.

[0801] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 다층 코트(coat)를 포함하며, 여기서 코트는 pH-민감도가 서로 다른 상이한 폴리머층을 가지는 경구 투약 형태가 제공된다. 코팅된 투약 형태가 GIT를 따라 이동하면서 마주치는 pH에 따라 상이한 층이 용해된다. 이같은 제형에 사용되는 폴리머의 예로는 적절한 pH 용해 특성을 갖는 폴리메타크릴레이트, Eudragit<sup>®</sup> RL 및 Eudragit<sup>®</sup> RS (내부층), 및 Eudragit<sup>®</sup> FS (외부층)를 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다. 다른 실시양태에 있어서, 투약 형태는 하이드록시프로필셀룰로스 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)의 외부 셸을 가지는 장용 코팅된 정제이다.

[0802] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 셀룰로스 부티레이트 프탈레이트, 셀룰로스 하이드로젠 프탈레이트, 셀룰로스 프로피오네이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트, 디옥시프로필 메틸셀룰로스 숙시네이트, 카복시메틸 에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트, 아크릴산, 메타크릴산으로부터 형성된 폴리머 및 코폴리머, 및 이들의 조합물을 가지는 코트를 포함하는 경구 투약 형태가 제공된다.

[0803] **지용성 비타민과의 병용 치료**

[0804] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 추가로 하나 이상의 비타민을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 비타민은 비타민 A, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B9, B12, C, D, E, K, 엽산, 판토텐산,

니아신, 리보플라빈, 티아민, 레티놀, 베타 카로텐, 피리독신, 아스코르브산, 콜레칼시페롤, 시아노코발라민, 토코페롤, 필로퀴논, 메나퀴논이다.

[0805] 일부 실시양태에 있어서, 비타민은 지용성 비타민, 예컨대 비타민 A, D, E, K, 레티놀, 베타 카로텐, 콜레칼시페롤, 토코페롤, 필로퀴논이다. 바람직한 실시양태에 있어서, 지용성 비타민은 토코페롤 폴리메틸렌 글리콜 숙시네이트(TPGS)이다.

[0806] **부분 외부 담즙 전환(PEBD)과의 병용 치료**

[0807] 일부 실시양태에 있어서, 본원에서 제공되는 방법은 추가로 간경변이 아직 발생하지 않은 환자를 위한 치료로서 부분 외부 담즙 전환의 이용을 포함한다. 이 치료는 합병증을 감소시키고 많은 환자에서 조기 이식의 필요성을 방지하기 위해 간에서 담즙산/염의 순환 감소를 도와준다.

[0808] 이러한 외과 기술은 나머지 장 부분으로부터 담도관(담즙 통로를 위한 채널)으로 사용하기 위해 10 cm 길이의 장 분절을 분리하는 것을 포함한다. 도관의 한쪽 끝을 담낭에 부착하고, 다른 쪽 끝을 피부로 보내 구멍을 낸다(노폐물이 나아갈 수 있도록 외과적으로 형성된 개방부). 부분 외부 담즙 전환은 모든 내과적 치료에 반응하지 않는 환자, 특히 노인, 몸집이 큰 환자에 이용될 수 있다. 이러한 수술은 어린 환자, 예컨대 유아에 도움이 되지 않는다. 부분 외부 담즙 전환은 가려움의 강도 및 비정상적으로 낮은 혈중 콜레스테롤 수준을 저하시킬 수 있다.

[0809] **ASBTI 및 우르소디올을 사용한 병용 치료**

[0810] **우르소디올.**

[0811] 일부 실시양태에 있어서, ASBTI는 우르소디올 또는 우르소테옥시콜린산, 케노테옥시콜린산, 콜린산, 타우로콜린산, 우르소콜린산, 글리코콜린산, 글리코테옥시콜린산, 타우로테옥시콜린산, 타우로콜레이트, 글리코케노테옥시콜린산, 타우로우르소테옥시콜린산과 함께 투여된다. 일부의 경우 장 원위부에서 담즙산/염의 농도 증가는 장 재생, 장 손상 악화, 세균 이동 감소, 자유 라디칼 산소의 방출 억제, 프로염증성 사이토카인의 생산 억제, 또는 이들의 임의의 조합 또는 이들의 임의의 조합을 유도한다.

[0812] ASBTI 및 제2 활성 성분은 조합물이 치료적 유효량으로 존재하도록 사용된다. 이러한 치료적 유효량은 각각 치료적 유효량으로 사용되는 ASBT와 다른 활성 성분(예: 우르소디올)의 병용 사용, 또는 각각 또한 준임상 치료적 유효량, 즉, 단독으로 사용되는 경우 본원에서 나타내고 있는 치료 목적에 감소된 효과를 제공하지만, 병용 사용하게 되면 치료적으로 효과적이게 되는 양으로 사용될 수 있는 병용 사용으로 유도되는 부가 또는 상승 효과로 발생한다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 바와 같이 ASBTI와 임의의 다른 활성 성분의 조합물의 사용은 ASBTI 또는 다른 활성 성분이 치료적 유효량으로 존재하고, 다른 하나가 준임상 치료적 유효량으로 존재하지만, 병용 사용하게 되면 그의 부가적 또는 상승 효과로 인해서 치료적으로 효과적이 되는 조합물을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "부가적 효과"는 단독으로 주어진 각각의 약제의 효과를 합한 것과 동일한 2중(또는 그 이상)의 약학적 활성 약제의 결합 효과를 가리킨다. 상승 효과는 2중(또는 그 이상)의 약학적 활성 약제의 병용 효과가 단독으로 주어진 각각의 약제의 효과를 합한 것 보다 큰 것을 가리킨다. ASBTI와 하나 이상의 상기 언급된 다른 활성 성분 및 임의로 하나 이상의 다른 약물학적 활성 물질의 임의의 적합한 조합이 본원에 기술된 방법의 범주내에 속하는 것으로 간주된다.

[0813] 일부 실시양태에 있어서, 화합물의 특정 선택은 담당의의 진단 및 그에 의한 개체의 상태 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따른다. 화합물은, 질환, 장애, 또는 병태의 특성, 개체의 상태, 및 사용된 화합물의 실제 선택에 따라 임의로 동반(예를 들면, 동시, 실질적으로 동시 또는 동일한 치료 프로토콜 내에) 또는 순차적으로 투여된다. 특정의 경우에, 치료 프로토콜 동안 각각의 치료제의 투여 순서의 결정, 및 투여 반복 횟수는 치료할 질환 및 개체의 상태를 평가한 결과에 기초한다.

[0814] 일부 실시양태에 있어서, 약물이 치료 조합물에 사용되는 경우 치료적으로 효과적인 용량은 달라진다. 병용 치료 요법에 사용하기 위한 약물 및 다른 약제의 치료적으로 효과적인 용량을 실험적으로 결정하는 방법은 문헌에 기술되었다.

[0815] 본원에 기술된 병용 치료의 일부 실시양태에 있어서, 공동 투여되는 화합물의 용량은 사용되는 공동-약물, 사용되는 특정 약물, 치료할 질환 또는 병태 등에 따라 달라진다. 또한, 하나 이상의 생물학적 활성 약제와 함께 공동 투여되는 경우, 본원에서 제공되는 화합물은 임의로 생물학적 활성 약제(들)와 동시에 또는 순차적으로 투여된다. 특정의 경우에, 순차적으로 투여되는 경우, 담당의가 추가적인 치료제와 병용되는 본원에 기술된 치료 화

합물의 적절한 순서를 결정할 것이다.

- [0816] 다중 치료제(그의 적어도 하나는 본원에 기술된 치료 화합물이다)는 임의로 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 동시에 투여되는 경우, 다중 치료제는 임의로 단일, 통합 형태, 또는 다중 형태(일례로서만, 단일 알약 또는 2개의 별도 알약으로서)로 제공된다. 특정의 경우에, 치료제중 하나는 임의로 다중 용량으로 주어진다. 다른 경우, 양자 모두 임의로 다중 용량으로 주어진다. 동시에 투여되지 않는 경우, 다중 용량 간 시기는, 예를 들면 0주 초과 내지는 4주 미만의 임의의 적합한 시기이다. 또한, 조합 방법, 조성물 및 제형은 2종의 약제의 사용만으로 국한되지 않는다; 다중 치료 조합의 사용이 또한 구상된다(본원에 기술된 2 이상의 화합물 포함).
- [0817] 특정 실시양태에 있어서, 병감 추구를 위해 병태(들)를 치료, 예방 또는 개선하기 위한 용량 요법은 다양한 인자에 따라 변경된다. 이들 인자는 대상체가 앓고 있는 장애뿐 아니라 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이 및 의학 적 상태를 포함한다. 따라서 여러 실시양태에 있어서, 실제로 사용되는 용량 요법은 다양하고, 본원에 기술된 용량 요법에서 벗어날 수 있다.
- [0818] 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 병용 치료를 구성하는 약품은 조합된 투약 형태 또는 사실상 동시 투여 용으로 의도된 별도의 투약 형태로 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 병용 치료를 구성하는 약품은 순차적으로 투여되며, 이때 치료 화합물은 2 단계 투여로 불리는 요법으로 투여된다. 일부 실시양태에 있어서, 2 단계 투여 요법은 활성 약제의 순차 투여 또는 별도의 활성 약제를 간격을 두고 투여하는 것을 필요로 한다. 특정 실시양태에 있어서, 다중 투여 단계 간 시간 주기의 예로는 각각의 약품의 특성, 예컨대 약품의 효능, 용해도, 생체이용성, 혈장 반감기 및 키네틱 프로파일에 따라 수 분 내지 수 시간을 들 수 있으나 이들에 한정되지 않는다.
- [0819] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는 병용 요법이 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 조성물은 추가적인 치료제를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 방법은 추가적인 치료제를 포함하는 제2 투약 형태의 투여를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 병용 요법의 조성물은 요법의 일부로서 투여된다. 따라서, 추가적인 치료제 및/또는 추가적인 약학 투약 형태는 환자에 직접 또는 간접적으로, 및 본원에 기술된 조성물 및 제형과 동반하여 또는 순차적으로 적용될 수 있다.
- [0820] **키트**
- [0821] 또다른 측면으로, 본원에 기술된 사전 충전된 약학 조성물의 직장 투여를 위한 장치를 함유하는 키트가 본원에 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 키트는 경구 투여를 위한 장치 및 본원에 기술된 바와 같은 약학 조성물을 함유한다. 특정 실시양태에 있어서, 키트는 경구 투여를 위해 사전 충전된 샤체 또는 병을 포함하는데, 다른 실시양태에 있어서, 키트는 직장용 겔의 투여를 위한 사전 충전된 백을 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 키트는 경구 관장제의 투여를 위한 사전 충전된 주사기를 포함하는데, 다른 실시양태에 있어서, 키트는 직장용 겔의 투여를 위한 사전 충전된 주사기를 포함한다. 특정 실시양태에 있어서, 키트는 직장 포움의 투여를 위한 사전 충전된 압축 캔을 포함한다.
- [0822] **약학 조성물**
- [0823] 본원에서는, 특정 실시양태에 있어서, 치료적 유효량의 본원에 기술된 임의의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 특정의 경우에, 약학 조성물은 ASBT 억제제(예: 본원에 기술된 임의의 ASBTI)를 포함한다.
- [0824] 특정 실시양태에 있어서, 약학 조성물은 예를 들면, 활성 화합물이 약학 용도에 적합한 제제로 가공되는 것을 돕는 부형제 및 보조제를 비롯한 하나 이상의 생리적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 특정 실시양태에 있어서, 적당한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 본원에 기술된 약학 조성물의 개요는, 예를 들어 [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 Dekker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)]에서 찾을 수 있다.
- [0825] 본원에서 사용된 약학 조성물은 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 화학식 I-VI의 화합물과 다른 화학 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농후화제, 및/또는 부형제의 혼합물을 말한다. 특정의 경우에, 약학 조성물은 개체 또는 세포로의 화합물 투여가 용이하다. 본원에서 제공되는 치료 또는 사용 방법을 실시하는 특정 실시양태에 있어서, 약학 조성물중 본원에 기술된 화합물의 치료적 유효량이 치료할 질환, 장애, 또는 병태에 걸린 개체에 투여된다. 특정 실시양태에 있어서, 개체는 인간이다. 본원에서 논의된 바와 같이, 본원에

기술된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가적인 치료제와 함께 사용된다.

[0826] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약학 제형은 다중 투여 경로, 예컨대, 비한정적인 예시로서 경구, 비경구(예: 정맥내, 피하, 근육내), 비강내, 구강, 국소, 직장, 또는 경피 투여 경로의 하나 이상을 포함하는 임의의 방식으로 개체에 투여된다.

[0827] 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약학 조성물은 자유 산 또는 자유 염기 형태, 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태의 활성 성분으로서 하나 이상의 본원에 기술된 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 *N*-옥시드로서 또는 결정 또는 무정형(즉, 다형체)으로 사용된다. 일부의 경우, 본원에 기술된 화합물은 호변이성체로서 존재한다. 모든 호변이성체는 본원에서 제공되는 화합물의 범주내에 포함된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 비용매화물 또는 용매화물 형태로 존재하며, 용매화물 형태는 임의의 약학적으로 허용가능한 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물의 용매화물 형태도 또한 본원에서 기술된 것으로 간주된다.

[0828] "담체"는 일부 실시양태에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 본원에 기술된 화합물, 예컨대, 화학식 I-VI의 임의의 화합물과의 상용성, 및 목적하는 투약 형태의 방출 프로파일 특성에 준해서 선택된다. 전형적인 담체 물질로는 예를 들면, 결합제, 현탁제, 붕해제, 충전제, 계면활성제, 가용화제, 안정화제, 윤활제, 습윤제, 희석제 등이 포함된다. 예를 들어 [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)] 참조.

[0829] 또한, 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 약학 조성물은 투약 형태로서 제형화된다. 그에 따라, 일부 실시양태에 있어서, 본원에서는 본원에 기술된 화합물을 포함하는, 개체에게 투여하기에 적합한 투약 형태가 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 적합한 투약 형태의 예로는 수성 경구 분산물, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁물, 고체 경구 투약 형태, 에어졸, 제어 방출 제형, 급속 용해성 제형, 발포 제형, 동결건조 제형, 정제, 산제, 알약, 드라제, 캡슐, 지연 방출 제형, 지속 방출 제형, 펄스 방출 제형, 다입자 제형, 및 혼합 즉 방출 및 제어 방출 제형을 들 수 있으나, 이들에만 한정되지는 않는다.

[0830] **회장 원위부 및/또는 결장에서 방출**

[0831] 특정 실시양태에 있어서, 투약 형태는 공장 원위부, 회장 근위부, 회장 원위부 및/또는 결장에서 활성 약제를 제어 방출할 수 있는 매트릭스(예: 하이퍼멜로스®를 포함하는 매트릭스)를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 투약 형태는 pH 민감성(예: Cosmo Pharmaceuticals 제품인 MMX™ 매트릭스)이고 활성 성분을 회장 및/또는 결장에 제어 방출하도록 하는 폴리머를 포함한다. 제어 방출에 적합한 이같은 pH 민감성 폴리머의 예는 산 그룹(예: -COOH, -SO<sub>3</sub>H)을 포함하고 장의 염기성 pH(예: pH 약 7 내지 약 8)에서 팽윤하는 폴리아크릴 폴리머(예: 메타크릴산 및/또는 메타크릴산 에스테르의 음이온성 폴리머, 예를 들면, 카보폴® 폴리머)를 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에 있어서, 회장 원위부에서의 제어 방출에 적합한 조성물은 미세 미립자 활성 약제(예: 미분화 활성 약제)를 포함한다. 일부 실시양태에 있어서, 비효소적 분해 폴리(dl-락티드-코-글리콜리드)(PLGA) 코어가 ASBTI를 회장 원위부로 전달하는데 적합하다. 일부 실시양태에 있어서, ASBTI를 포함하는 투약 형태는 회장 원위부 및/또는 결장 부위로 특정 전달되도록 작용 폴리머(예: Eudragit® S-100, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산의 음이온성 폴리머, 메타크릴산 에스테르 등)로 코팅된다. 일부 실시양태에 있어서, 세균 활성화 시스템이 회장 원위부로의 표적 전달을 위해 적합하다. 미생물총 활성화 시스템의 예는 펙틴, 갈락토만난, 및/또는 아조 하이드로겔 및/또는 글리코시드 접합체(예: D-갈락토시드, β-D-자일로피라노시드의 접합체 등)를 포함하는 활성 약제의 투약 형태를 포함한다. 위장 미생물총 효소의 예는 세균성 글리코시다제 예를 들어, D-갈락코시다제, β-D-글루코시다제, α-L-아라비노푸라노시다제, β-D-자일로피라노시다제 등을 포함한다.

[0832] 본원에 기술된 고체 약학 투약 형태는 임의로 본원에 기술된 추가적인 치료 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 상용성 담체, 결합제, 충전제, 현탁제, 향미제, 감미제, 붕해제, 분산제, 계면활성제, 윤활제, 착색제, 희석제, 가용화제, 습윤제, 가소제, 안정화제, 침투 증진제, 습윤제, 소포제, 향산화제, 보존제, 또는 이들의 하나 이상의 조합물을 포함한다. 일부 측면으로, 예컨대 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)]에 기술된 표준 코팅 절차를 이용하여, 필름 코팅이 화학식 I-VI의 화합물의

제형 주위에 제공된다. 일 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물은 입자 형태이며, 일부 또는 모든 화합물 입자가 코팅된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물의 일부 또는 모든 입자가 마이크로캡슐화된다. 일부 실시양태에 있어서, 본원에 기술된 화합물의 입자는 마이크로캡슐화되지 않고 코팅되지 않는다.

[0833] ASBT 억제제(예: 화학식 I-VI의 화합물)는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환의 예방적 및/또는 치료적 치료를 위한 약제의 제조에 사용된다. 치료를 필요로 하는 개체에게서 본원에 기술된 임의의 질환 또는 병태를 치료하기 위한 방법은 본원에 기술된 적어도 하나의 ASBT 억제제, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 N-옥시드, 약학적 활성 대사물, 약학적으로 허용가능한 전구약물, 또는 약학적으로 허용가능한 용매 화합물을 함유하는 약학 조성물을 상기 개체에게 치료적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

#### [0834] 선별 과정

[0835] 본원에서는 특정 실시양태에 있어서, 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 치료하기에 적합한 화합물을 확인하기 위한 과정 및 키트가 제공된다. 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는

[0836] a. 장 세포 모델인 세포를 제공하는 단계;

[0837] b. 상기 세포를 화합물(예: 본원에 기술된 화합물)과 접촉시키는 단계;

[0838] c. ASBT의 활성 억제에 화합물이 미치는 효과를 검출 또는 측정하는 단계에 의해

[0839] ASBT를 선택적으로 억제하는 화합물을 확인하기 위한 분석이 제공된다.

[0840] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는

[0841] a. 장 침투성 모델인 세포(예: Caco-2 세포)를 제공하는 단계;

[0842] b. 세포를 다중웰 배양 플레이트의 웰에 고정된 반투과성 플라스틱 지지체상에서 단층으로 배양하는 단계;

[0843] c. 세포의 표면 또는 기저측 표면을 화합물(예: 본원에 기술된 화합물)과 접촉시키고, 적합한 시간동안 배양하는 단계;

[0844] d. 액체-크로마토그래피-질량 분석법(LC-MS)으로 단층의 양 면 상에서 화합물의 농도를 검출 또는 측정하고, 화합물의 장 침투성을 산출하는 단계에 의해

[0845] 비전신성 화합물인 화합물을 확인하기 위한 분석이 제공된다.

[0846] 특정 실시양태에 있어서, 비전신성 화합물은 적합한 병행 인공 막 침투성 측정(PAMPA)에 의해 확인된다.

[0847] 특정 실시양태에 있어서, 비전신성 화합물은 분리된 혈관-관류 소화관 표본을 사용하여 확인된다.

[0848] 특정 실시양태에 있어서, 본원에서는

[0849] a. 표면 담즙산 수송체를 가지는 장 세포 모델인 세포(예: BHK 세포, CHO 세포)를 제공하는 단계;

[0850] b. 세포를 화합물(예: 본원에 기술된 화합물) 및/또는 방사표지된 담즙산(예:  $^{14}\text{C}$  타우로콜레이트)과 적합한 시간동안 배양하는 단계;

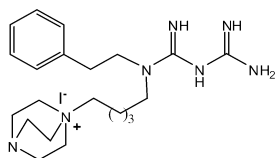
[0851] c. 세포를 적합한 완충제(예를 들면 포스페이트 완충 염수)로 세척하는 단계;

[0852] d. 세포에서 방사표지된 담즙산의 잔여 농도를 검출 또는 측정하는 단계에 의해

[0853] 담즙산 염의 재순환을 억제하는 화합물을 확인하기 위한 분석법이 제공된다.

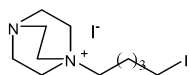
#### [0854] 실시예

[0855] 실시예 1: 1-펜에틸-1-((1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐)펜틸)이미도디카본이미드 디아미드, 요오다이드 염의 합성



[0856]

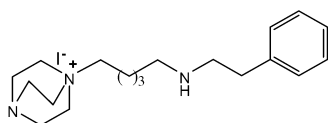
[0857] 단계 1: 5-(1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜탄, 요오다이드 염의 합성



[0858]

[0859] 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐을 THF에 현탁시켰다. 디요오도펜탄을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하였다.

[0860] 단계 2: *N*-펜에틸-5-(1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜탄, 요오다이드 염의 합성



[0861]

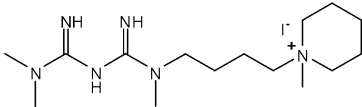
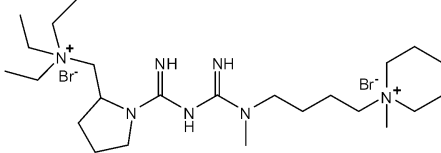
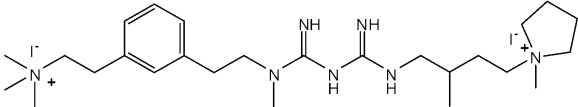
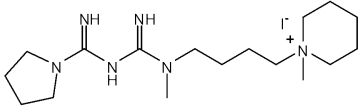
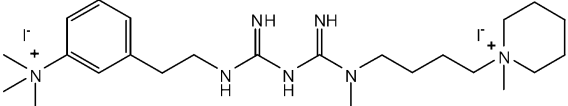
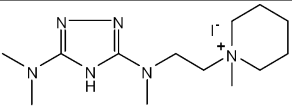
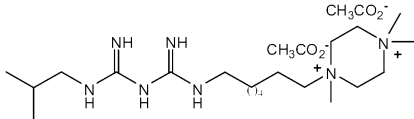
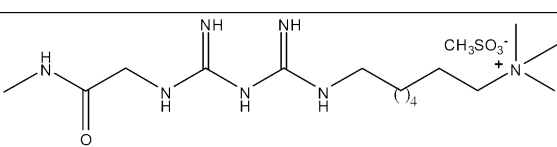
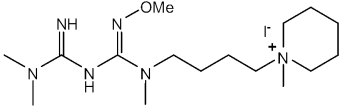
[0862] 5-(1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜탄, 요오다이드 염을 아세트니트릴에 현탁시켰다. 펜에틸 아민을 적가하고, 혼합물을 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하였다.

[0863] 단계 3: 1-펜에틸-1-((1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐)펜틸)이미도디카본이미드 디아미드, 요오다이드 염의 합성

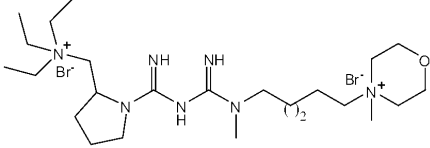
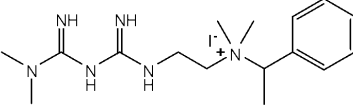
[0864] *N*-펜에틸-5-(1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥타닐)-1-요오도 펜탄, 요오다이드 염을 디시아노디아미드와 함께 *n*-부탄올에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다.

[0865] 적절한 출발물질을 사용하여 본원에 기술된 방법으로 표 1의 화합물을 제조하였다.

[0866] 표 1

화합물 번호	구조
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	

[0867]

10	
11	

[0868]

[0869] 실시예 2: ASBT-매개 담즙산 흡수 억제에 대한 시험관내 분석

[0870] 새끼 햄스터 신장(BHK) 세포를 인간 ASBT의 cDNA로 형질전환시켰다. 세포를 96-웰 조직 배양 플레이트에 웰당

60,000 세포로 씨딩하였다. 씨딩 24시간 내에 분석하였다.

[0871] 분석 당일에 세포 단층을 100 mL의 분석 완충제로 세척하였다. 시험 화합물을 분석 완충제 중의 6 mM [ $^{14}$ C] 타우로콜레이트와 함께 각각의 웰에 첨가하였다(각각의 웰에서 3 mM [ $^{14}$ C] 타우로콜레이트의 최종 농도). 세포 배양물을 37 °C에서 2시간 동안 배양하였다. 웰을 PBS로 세척하였다. 섬광 계수 유체를 각각의 웰에 첨가하고, 각각의 웰에서 방사성의 양을 측정하기 전에 세포를 30분 동안 진탕하였다. 유의적인 ASBT 억제 활성을 가지는 시험 화합물은 분석에서 낮은 수준의 방사성이 세포에서 관찰된다.

[0872] 실시예 3: GLP-2 분비에 대한 시험관내 분석

[0873] 인간 NCI-H716 세포를 L-세포에 대한 모델로 사용하였다. 각각의 분석 실험 2일 전에 세포를 Matrigel<sup>®</sup>로 코팅된 12-웰 배양 플레이트에 시딩하여 세포 접착을 유도하였다. 분석 당일에, 세포를 완충제로 세척하였다. 세포를 배지와 단독으로, 또는 시험 화합물과 함께 2시간 동안 배양하였다. 세포외 배지를 GLP-2의 존재에 대해 분석하였다. 배지내 펩티드를 역상 흡착으로 수집하고, 추출물을 분석할 때까지 보관하였다. ELISA를 이용하여 GLP-2의 존재를 분석하였다. 시험 화합물을 함유하는 웰에서 증가된 수준의 GLP-2 검출은 시험 화합물을 L-세포로부터 GLP-2 분비를 증가시킬 수 있는 화합물임을 제시한다.

[0874] 실시예 4: 생체내 생체이용성 분석

[0875] 시험 화합물을 식염수에 용해시켰다. 스프래그 다우리 래트에 체중 1kg 당 2-10 mg을 iv 및 경구 복용으로 투여하였다. 말초 혈액 샘플을 8시간 이하에서 선택한 시간에 대퇴 동맥으로부터 취하였다. 화합물의 혈장 농도를 정량적 HPLC 및/또는 질량 분석으로 측정하였다. 화합물에 대한 제거율 및 AUC 값을 측정하였다.

[0876] 경구 복용을 위해, 간문맥으로부터 혈장 샘플을 또한 뽑아 생체이용성을 산출하였다. 간에서 일차 통과 제거없이 약물의 총 흡수량을 얻기 위해 캐놀라를 대퇴 동맥 및 간문맥에 삽입하였다. 흡수율(F)은 다음으로 계산된다:

[0877] 
$$F = AUC_{po}/AUC_{iv}$$

[0878] 실시예 5: 회장 장세포내 및 관강내 담즙산 수준을 측정하기 위한 분석

[0879] 3-cm 회장 원위부 절개물을 멸균 냉 PBS로 씻어 내려 SD 래트에서 회장 관강내 담즙산 수준을 측정하였다. PBS로 추가로 씻어 내린 후, 동일한 회장 절개물의 무게를 달고, 장세포내 담즙산 수준의 결정을 위해 신선한 PBS에서 균질화하였다. LC/MS/MS 시스템을 이용하여 콜린산, DCA, LCA, 크노데옥시콜린산, 및 우르소데옥시콜린산 수준을 평가하였다.

[0880] 실시예 6: 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환에 대한 치료제 효과를 결정하기 위한 동물

[0881] Mdr2 녹아웃 마우스 모델 또는 (사염화탄소/페노바비탈로) 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 유발시킨 래트를 본원에 기술된 조성물을 시험하는데 사용하였다. 동물에 ASBTI, 예컨대 100B, 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -카복시-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀을 포함하는 조성물을 경구적으로 투여하였다.

[0882] 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환을 위약이 투여된 대조 마우스/래트의 것에 대한 혈청중 총 담즙산 및 빌리루빈으로 정량하였다. 혈청 담즙산/염은 콜린에 대한 특이적 항체 및 CCDCA를 사용하여 ELISA로 측정하였다. 혈청 빌리루빈 수준은 통상적인 자동 분석으로 측정하였다. 대안적으로, 마우스의 간을 수거하고, 간세포 손상의 병적 상태를 측정할 수 있다.

[0883] 실시예 7: 정상 래트에서 경구적으로 전달된 LUM001 및 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-아조니아바아사

이클로[2.2.2]옥탄 메탄 설포네이트(화합물 100B)의 혈장 GLP-2 수준에 대한 조사

[0884] 12주령 수컷 HSD 래트를 16시간 굶기고, 물 중 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-아조니아바이사이클로[2.2.2]옥탄 메탄 설포네이트(미국 캘리포니아에 소재하는 나노신 인코포레이티드(Nanosyn Inc.)에서 합성)를 0, 3, 30, 100 mg/kg의 경구 용량으로 투여하였다(그룹당 n = 5). 화합물 투여 후 0, 1, 3 및 5시간의 각각의 시점에 헤파린화된 모세관을 사용하여 꼬리 정맥(caudal vein)으로부터 0.6 ml 부피의 혈액 샘플을 취하고, 혈장 GLP-2 수준을 측정하였다. 혈액 1 ml 당 10 µl의 DPP-IV 억제제 및 아프로티닌을 10분의 원심분리동안 혈액 샘플 보존 및 -70℃ 이하에서의 저장을 위해 사용하였다. GLP-2(활성 pM)를 임의의 상업적으로 입수가능한 ELISA 키트로 시험하였다.

[0885] 실시예 8: 정제 제형

[0886] 10 kg의 화학식 I-VI의 화합물을 먼저 적합한 스크린(예를 들면 500 마이크론)을 통해 스크리닝하였다. 25 kg 락토스 모노하이드레이트, 8 kg 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 스크리닝한 화학식 I-VI의 화합물 및 5 kg 칼슘하이드로젠 포스페이트(무수)를 적합한 블렌더(예를 들면 텀블 믹서)에 가하고, 블렌딩하였다. 블렌드를 적합한 스크린(예를 들면 500 마이크론)을 통해 스크리닝하고, 다시 블렌딩하였다. 약 50%의 율활제(2.5 kg, 마그네슘 스테아레이트)를 스크리닝하고, 블렌드에 첨가한 후, 잠깐 블렌딩하였다. 나머지 율활제(2 kg, 마그네슘 스테아레이트)를 스크리닝하고, 블렌드에 첨가한 후, 잠깐 블렌딩하였다. 과립을 스크리닝하여(예를 들면 200 마이크론) 원하는 크기의 과립 입자를 얻었다. 일부 실시양태에 있어서, 과립을 임의로 약물 방출 제어 폴리머, 예컨대 폴리비닐피롤리딘, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 또는 메타크릴산 코폴리머로 코팅하여 연장 방출 제형을 수득하였다. 과립을 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

[0887] 실시예 9: 소아 제형

[0888] 분해 정제 제형

[0889] 다음 실시예는 화학식 I-VI의 ASBTI 화합물(예를 들면, LUM-001 또는 LUM-002)의 대규모 제조(100 kg)를 설명한다.

활성 성분 (LUM-001)	2.5 kg
락토스 모노하이드레이트 NF	47.5 kg
전호화성 전분 NF	18 kg
미정질 셀룰로스 NF	17 kg
크로스카멜로스 나트륨 NF	6.5 kg
포비돈 K29/32 USP	8.5 kg
	100 kg

[0890]

[0891] ASBTI(2.5 kg), 락토스 모노하이드레이트 NF(47.5 kg), 전호화성 전분 NF(18 kg), 미정질 셀룰로스 NF(17 kg), 크로스카멜로스 나트륨 NF(6.5 kg) 및 포비돈 K29/32 USP(8.5 kg)를 #10 메쉬 스크린에 통과시켰다. 스크리닝한 물질을 600 Collette 믹서에 가하였다. 차퍼(chopper) 없이 저속으로 6분 간 혼합하였다. 전 단계로부터의 직접 블렌드 혼합물을 20 입방 피트의 V-셀 PK 블렌더(모델 C266200)에 가하였다. 마그네슘 스테아레이트 NF(0.5 내지 1 kg)를 10 메쉬 스크린을 통해 적절히 준비된 컨테이너로 통과시켰다. 절반 정도의 마그네슘 스테아레이트를 PK 블렌더의 양측에 가하고, 5분 동안 블렌딩하였다. 전 단계로부터의 블렌딩한 혼합물을 정제로 압축하기 위해 Kikusui 정제 프레스에 가하였다. 압축 장비는 50 mg 정제, 75 mg 정제 및 100 mg 정제를 압형하도록 갖춰질 수 있다.

[0892] 실시예 10: 주어블정

[0893] 에탄올중 Eudragit E100의 40% (w/w) 용액을 활성 성분과 혼합하고 과립이 형성될 때까지 블렌딩하였다. 생성된 과립을 건조시키고, 16 메쉬 스크린을 통해 체질하였다.

활성 성분	4.0 mg
Eudragit E100	0.6 mg
소르비톨: 직접 압축 그레이트	18.8 mg
락토스: 직접 압축 그레이트	15.6 mg
크로스카멜로스 나트륨 타입 A	1.2 mg
아스파탐	0.3 mg
아니스씨 향미제	0.6 mg
버터스카치 향미제	0.6 mg
마그네슘 스테아레이트	0.6 mg
미정질 셀룰로스 (Avicel PH102)	4.7 mg
	47 mg

[0894]

[0895]

활성 성분 과립 및 과립의 부형제를 콘 블랜더에 투입하고, 철저히 혼합하였다. 생성된 믹스를 블랜더에서 배출하고, 적절한 편치가 장착된 적합한 회전 정제 프레스에서 압축하였다.

[0896]

실시예 11: 동물 실험

[0897]

**동물 준비.** 수컷 비만당뇨 래트(Zucker diabetic fatty rat)(ZDF/GmiCrl-fa/fa)를 노스캐롤라이나 롤리에 소재하는 찰즈 리버(Charles River)에서 구입하고, 제어 조건(12:12 명암 주기, 24 °C 및 50% 상대습도) 하에 설치류 먹이(Purina 5008, Harlan Teklad, Indianapolis, IN)에 자유로이 접근시키면서 수용하였다. 모든 래트는 7주령(± 3일)에 도달한 것이다. 1주의 순응 기간 후, 래트를 이소플루란(Abbott Laboratories, IL)으로 마취하고, 꼬리 정맥 혈액 샘플을 금식 없이 오전 9시에 수집하였다. 혈당측정기(Bayer, Leverkusen, Germany)로 혈당 수준을 측정하였다. 치료 그룹간 균형을 이루기 위해, ZDF 래트를 기준치의 글루코스를 기초로 6개의 치료 그룹으로 할당하였다: 비히클(0.5%HPMC, 0.1%Tween80) 및 264W94의 5 용량(0.001, 0.01, 0.1, 1, 10 mg/kg). 모든 치료제를 경구 섭식을 통해 1일 2회 주고, 동물에게서 2주 동안 금식 없이 매 주말 오전 9시에 꼬리 정맥으로부터 혈액 샘플을 수집하였다. 제2 치료 주에 변(fecal) 샘플을 24시간 동안 수집하였다.

[0898]

**임상 화학 파라미터 측정**

[0899]

Olympus AU640 임상 화학 분석기(Beckman Coulter, Irving, TX)를 사용하여 채변물에서 비에스테르화된 지방산(NEFA), 담즙산, 및 담즙산을 측정하였다.

[0900]

**변의 담즙산 분비 및 혈장 담즙산 농도 변화**

[0901]

264W94의 경구 투여로 변내 담즙산이 용량-의존적으로 증가하였다. 변의 담즙산 농도는 비히클 처리된 래트와 비교하여 ED<sub>50</sub> 0.17 mg/kg으로 6.5배 상승되었다. 변의 NEFA가 또한 264W94 처리 래트에서 다소 증가하였다. 이에 반해, 혈장 담즙산 농도는 264W94 처리 래트에서 용량-의존적으로 감소하였다. 도 1 참조.

[0902]

**SC-435 및 LUM002의 상승 용량 투여 후 ZDF 래트의 혈장 담즙산 수준**

[0903]

수컷 ZDF 래트(n = 4)에 비히클, SC-435(1, 10 또는 30 mg/kg) 또는 LUM002(0.3, 1, 3, 10 또는 30 mg/kg)를 2주 간 경구 섭식으로 1일 2회 투여하였다. 제2주 제 주말에 혈장 담즙산 수준을 측정하였다. 혈장 담즙산 수준은 SC-435 및 LUM002의 모든 용량에서 감소하였다. 데이터는 평균값±SEM으로서 나타내었다. 도 2 참조.

[0904]

실시예 12

[0905]

비글견에서 식후 총 혈청 담즙산에 대한 단일 경구 용량 LUM001의 ASBTI 활성 개시 시간 및 작용 기간에 대한 동물 연구

[0906]

**시험 화합물:** LUM001 - I 형

[0907]

**용량 준비 및 투여:** LUM001을 0.2 ml/kg의 용액 투여에 필요한 농도로 물에 용해시켰다. 용액을 젤라틴 캡슐(Torpac Inc., size 13 Batch 594, East Hanover NJ)에 넣고, 경구 투여하였다.

[0908]

**개:** 수컷 비글견을 버지니아 컴버랜드에 소재하는 코반스 리서치 프로덕츠(Covance Research Products) 또는 뉴욕 노쓰 로즈에 소재하는 마샬 팜스 유에스에이 인코포레이티드(Marshall Farms USA, Inc.)로부터 입수하였다. 체중이 6.8 내지 15.6 kg인 1 내지 5년령의 개 총 20 마리를 본 실험에 사용하였다. 개를 12시간 명/암 주기에 적응시키고, 하루에 1시간 오전 7 내지 8시에 먹이를 제한하면서 먹이(Richman Standard Certified Canine Diet #5007, PMI Nutrition, Inc., St Louis MO)에 접근을 허용하였다. 이들을 특수식(1 캔 397 g, Evanger's 100% Beef for Dogs, Evanger's Dog and Cat Food Co., Inc., Wheeling IL, 50 g의 톱소는 체다 치즈와 혼합됨)을 20분 이내에 지체 없이 먹도록 훈련시켰다.

[0909] **혈청 총 담즙산(SBA) 측정**

[0910] SBA를 효소 분석으로 측정하였다. SBA 값은 혈청 1 ml당 총 담즙산  $\mu\text{g}$ 으로 나타내었다.

[0911] **전신적 혈청 담즙산의 증가 및 상승 기간을 산정하기 위한 대조 실험**

[0912] 기존 연구는 상술된 먹이를 먹은 후 1시간 만에 비글견의 SBA가 피크 수준으로 상승하고, 4시간 동안 안정하게 유지되었다가 감소한다고 입증하였다. 이러한 안정기를 세부적으로 알아보기 위하여, 6 마리의 개에게 시험 먹이를 주고 SBA 측정을 위한 혈액 샘플을 먹이 섭취 시간으로부터 -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120, 180, 240, 360, 480, 720, 1410 및 1440분에 수집하였다. 개에게 1차로 주었던 남겨진 모든 먹이를 치웠다. SBA의 상승된 안정기를 연장하기 위한 방법을 확립하기 위하여, 6 마리의 개에게 0시 및 1차 먹이 후 4시간에 다시 추가적인 1/2 크기 먹이를 주었다. 혈액 샘플을 0, 1, 2, 3, 4, 4.5, 6, 7 및 8시간에 취하였다. 이들 실험에서 얻은 SBA 수준 대 시간의 곡선을 LUM001을 사용한 실험에서 혈액 샘플링 시간 결정을 위한 기준으로 사용하였다. 시험 화합물을 사용한 실험에서 실험 설계가 허용한다면 가능한 한, 각각의 개를 그 자신의 동시 대조군으로 제공하고, 평균 1시간 SBA 값을 모든 다른 평균값이 비교되는 기준으로 제공하였다.

[0913] **LUM001의 활성 개시 시간을 측정하기 위한 실험**

[0914] 표준 실험 먹이를 먹이고 1시간 후, LUM001을 6 마리의 개에게 0, 0.01, 0.05, 0.2 및 1 mg/kg으로 경구 투여하였다. SBA 측정을 위한 혈액 샘플을 먹이 섭취 시간으로부터 -30, 0, 30, 60, 65, 70, 80, 90, 120 및 180분에 취하였다. 각 개를 그 자신의 동시 대조군으로 제공하고, 평균 SBA 수준을 60분에서의 평균 SBA 수준과 비교하였다.

[0915] [표 1] 개의 혈청 담즙산에 대한 LUM001의 활성 개시

혈청 담즙산 (μg/ml)										
SD-5613	물, n=6		0.01 mg/kg, n=6		0.05 mg/kg, n=6		0.2 mg/kg, n=6		1 mg/kg, n=6	
시간 (분)	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

[0916] 모든 동물에게는 0분에 먹이가 제공되었고, 60분에 약물이 투여되었다.

[0918] \* = 양방 대응 2-표본 t-검정(two tailed paired two-sample t-test)에 의해 동일 곡선에서 60분 값에 비교한  $p < 0.05$

[0919] **LUM001의 작용 기간을 측정하기 위한 실험**

[0920] 개에서, 단일 실험 먹이는 식후 SBA 상승을 일으켰는데, 먹이 섭취 후 1시간 만에 피크로 상승되어 3시간 동안 일정하였다. 이전 실험 (2)은 LUM001이 4.5시간 이상 활성으로 남아있음을 제시하였다. 식후 SBA 수준을 이용하여 ASBT 억제제의 작용 기간을 측정하기 위하여는, 제어 상황에서 SBA 수준을 상승시켜 화합물 작용 전체 기간 동안 일정한 상태로 유지시키거나, 또는 화합물을 식후 상승이 일어나기 훨씬 전에 투여하여 음식 섭취전 장기간 동안 빈 소화기 계통에서 활성으로 유지하는 것이 필요하다. 따라서, ASBT 억제제의 작용 기간 측정을 위해 사용될 수 있는 일정한 SBA 상승 창(window of constant SBA elevation)을 제공하기 위해 두 가지 대안적인 방법이 사용되었다.

[0921] 방법 1: 연장된 SBA 상승을 위한 두가지 먹이:

[0922] 먹이 섭취 1시간 후 LUM001을 0.05 및 0.2 mg/kg으로 경구 투여하였다. 먹이를 제공하고 4시간 후에, 첫번째 먹이의 절반 크기인 두번째 먹이를 제공하였다. 이 역시 첫번째 먹이와 마찬가지로 신속히 완전 비워졌고, 연장된 일정한 SBA 안정을 제공하였다. SBA 측정을 위한 혈액 샘플을 첫번째 먹이를 제공한 때로부터 0, 1, 1.5, 2, 4,

4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5 및 8시간에 취하였다. 평균 SBA 수준을 1시간 켜의 평균 SBA 수준과 비교하였고, 각 개는 그 자신의 대조군으로서 제공되었다. 평균 SBA 값이 1시간 평균 값 보다 유의적으로 낮지 않은 시점을 활성 종말점으로서 간주한다.

[0923] [표 2] 개의 혈청 담즙산 I에 대한 LUM001의 작용 기간

혈청 담즙산 ( $\mu\text{g/ml}$ )						
SD-5613 시간 (hr)	물, 평균	n=6 SEM	0.05 mg/kg, n=6 평균	SEM	0.2 mg/kg, n=6 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

[0924]

[0925] 모든 동물은 0시간 켜에 먹이를 완전히 먹어 치웠고, 화합물은 1시간 켜에 경구적으로 투여되었으며, 4시간 켜에 추가적인 절반의 먹이를 먹었다. \* = 양방 대응 2-표본 t-검정에 의해 1시에 동일 곡선에서 평균 값과 비교한  $p < 0.05$

[0926] 방법 2: 단일 먹이 및 투약과 먹이 공급 사이에 간격 연장

[0927] 대안적으로, 6 마리의 개에게 물 또는 LUM001을 먹이 공급 1.5시간 전에 0.05 mg/kg, 또는 먹이 공급 2시간 전에 0.05, 또는 0.2 mg/kg으로 경구 투여하였다. 이는 상승된 SBA 안정을 용량점으로부터 적시에 이동시켰다. SBA 측정을 위한 혈액 샘플을 투약 직전(0 또는 0.5시간), 먹이 공급(2시간), 먹이 공급 2.5, 3, 4 및 5시간 후에 취하였다. 이로써 개에게 두번째 먹이를 공급하지 않고 투약후 5.5 및 6시에 활성을 검출할 수 있다. 평균 SBA 수준을 물로 처리한 대조군의 상응하는 평균 SBA 수준과 비교하였다. 평균 SBA 값이 상응하는 대조 평균 값 보다 유의적으로 낮지 않은 첫 시점을 활성 종말점으로서 간주한다.

[0928] [표 3] 개의 혈청 담즙산 II에 대한 LUM001의 작용 기간

혈청 담즙산 (μg /ml)								
투약 시간 먹이 공급 시간	2 hr		0.5 hr 2 hr		0 hr 2 hr		0 hr 2 hr	
SD-5613 시간 (hr)	물, n=6 평균 SEM		0.05 mg/kg, n=9 평균 SEM		0.05 mg/kg, n=9 평균 SEM		0.2 mg/kg, n=6 평균 SEM	
0					1.7	0.1	1.3	0.1
0.5			1.8	0.3				
2	2.0	0.3	1.7	0.1	2.0	0.5	1.7	0.3
2.5	6.9	2.1	2.5	0.6				
3	17.8	3.2	9.7	2.6	9.0*	1.4	4.1*	0.6
4	15.5	3.6	12.4	2.0	10.8	1.2	6.5*	0.8
5	14.7	3.1	11.6	2.4	10.6	0.9	7.9*	1.1

[0929]

[0930] \* = 동일 분산의 가정없이 양방 대응 2-표본 t-검정에 의한 물 처리에 대한  $p < 0.05$

[0931] 결론:

[0932] 개의 SBA 모델에서, 먹이 제공 1시간 후 경구적으로 투여된 ED<sub>50</sub> 용량(0.2 mg/kg)의 LUM001은 투약 30분 이내에

혈청 담즙산 수준을 유의적으로 저하시켰으며, 이 수준은 적어도 6시간 동안 유의적으로 저하된 상태로 남아 있었다. 그에 비해, 0.05 mg/kg의 임계 용량은 투약 후 약 1 내지 2시간 이내에 SBA 수준을 유의적으로 저하시켰으나, 이러한 유의적인 감소는 투약 후 지속이 3시간을 넘지 않았다. 용량을 ED<sub>50</sub> 수준을 넘는 1 mg/kg으로 증가시키는 것이 유의적인 SBA 저하의 개시 시간을 단축시키지는 않았고, 투약 후 2시간 동안 최대 억제를 그대로 유지하였다. LUM001이 먹이 제공 2시간 전에 투여되는 경우, 먹이 제공 후 적어도 2-3시간 동안 지속되는 유의적인 효과를 발생하는데 0.2 mg/kg의 용량이 필요하였다. 이들 연구로부터의 결과는 GI 관에 음식물의 존재가 ASBT 억제제의 약력학적 활성화에 상당한 영향을 줄을 제시하는데 이는 아마도 소장내 약물의 체류 시간을 변경시키기 때문일 것이다.

[0933] 실시예 13

[0934] 건강한 성인 대상체에서 상승적인 다중 경구 용량의 LUM001에 대한 무작위 이중 맹검 위약 제어, 안정성, 허용성, 약동학 및 약력학적 연구

[0935] 본 1상 연구는 건강한 성인 대상체에서 상승적인 다중 경구 용량의 LUM001에 대한 무작위 이중 맹검 위약 제어 연구이다. 본 연구는 단일 시설에서 수행하였다. 다음 13개의 LUM001 투약 패널을 사용하였다: 매일 아침 10, 20, 60, 100, 및 20 mg (qAM) (2) (즉, 요법은 연구에서 재시험되었다), 매일 저녁 5 mg (qPM), 0.5, 1, 2.5, 5, 2.5 (2), 5 (2), 및 0.5 내지 5 mg qAM 용량 적정. 대부분의 투약 패널은 대응 위약으로 처리된 대상체를 포함하였다. 그래프에서 나타난 것은 0.5 (n=16), 1.0 (n=8), 2.5 (n=8), 5.0 (n=8) 및 10 (n=8) mg 투약 그룹으로부터의 데이터이다.

[0936] qAM 투약 패널의 경우는, LUM001 또는 위약이 치료 기간(28일)에 매일 오전 식사 직전 대략 08:00에 투여되었으며, 그 후 필요한 임의의 혈액 검사가 취해졌다.

[0937] 혈청 담즙산(SBA) 분석:

[0938] -1일에, 아침 식사 약 30분 전, 후와 점심 및 저녁 식사 30분 후에 혈액을 기저선 SBA용으로 취하였다. 치료 기간동안, 샘플을 2, 14 및 28일 날 각각의 하루 세끼 후 -30, 30, 60 120, 및 240분에 분석용으로 얻었다(14일 결과를 도 3에 나타내었다). 각 샘플에 대해, 약 3 mL의 정맥혈을 정맥 천자 또는 염수 로크(saline lock)로 수집하였다.

[0939] SBA를 각 시점에 수집한 혈청 샘플의 일상적인 임상 분석의 하나로서 분석하였다.

[0940] 변의 담즙산 분석:

[0941] 변 샘플을 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일에 용량-적정 패널을 제외한 모든 패널로부터, 2.5 (2) 및 5 mg (2) 수집하였다(데이터는 도 4에 나타나 있다). 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일동안 파마시아(Pharmacia)에서 24 시간 FBA 분비물을 정량하였다. 변을 24-시간 수집 컨테이너에 수집하였는데, 08:00에 시작하여 24시간 후에 끝냈다. 이 과정을 9일 내지 14일 및 23일 내지 28일에 행하였으며, 각 24시간 주기마다 새로운 수집 컨테이너가 이용되었다. 각각의 24-시간 변 수집물의 무게를 CRF에서 기록하였다. 시료를 24-시간 컨테이너에 보관하고 분석시 까지 약 -80 °C에서 냉동시켰다.

[0942] 23일 내지 28일에 수집한 각 24-시간 변 샘플의 부분 표본을 모아 균질화하고, ANAPHARM에서 담즙산 종의 농도를 분석하였다. 평가한 변의 담즙산 종은 케노데옥시콜린산, 콜린산, 데옥시콜린산, 및 리토콜린산을 포함하였다.

[0943] 결론:

[0944] 결과로부터 혈청 담즙산의 상당한 감소 및 변 담즙산의 상당한 증가가 있음을 알았다.

[0945] 실시예 14

[0946] 혈청 담즙산을 저하시키는데 ASBTI의 효능을 시험하기 위한 인간 연구

[0947] LUM001을 18세 이하의 40명의 환자에 투여하였다. 아래 표는 LUM001을 투여받은 5명의 환자의 전형적인 특성을 나타낸다. 약물을 14일 동안 하루 한번(QD) 오전에 투여하였다. 8일에 LUM001의 전신 노출 수준을 측정하고, 약물이 환자에서 최소한으로 흡수된 것을 확인하였다. 이들 용량은 담즙 정체성 질환에 걸린 환자를 치료하기 위해 사용한 것과 유사하다.

[0948] [표 4] 대상체에서 LUM001의 약동학(연구 NB-00-02-014)

대상체 번호	LUM001 치료 (mg)	성	용량 $\mu\text{g/kg}$	평균 혈청 약물 노출 (ng/ml)
0309	1.0	남성	35.0	0.0
0304	1.0	남성	24.3	0.0
0308	1.0	남성	28.9	0.0
0410	2.5	여성	42.0	0.0
0510	5.0	남성	168.4	0.0

[0949]

[0950] 소아 및 18세 이하의 청소년에서 투약 8일 후에 총 혈청 담즙산을 측정하여 LUM001의 효능을 결정하였다. 다음 약물 투여 30분 전, 오전 8시 경에 혈청 담즙산 수준을 측정하였다. 혈청 담즙산의 공복 수준을 제공하기 위해 소아를 샘플링 전 12시간 동안 금식시켰다. 아침 식사 후, 혈청 담즙산을 다음 4시간 까지(오전 8시 내지 정오) 측정하고, 피크 혈청 담즙산 농도를 주목하였다. LUM001은 일반적으로 혈청 담즙산의 공복 및 식후 피크 수준이 감소한 것으로 나타났다(표 참조). 아래 표에서 위약 환자는 평균 공복 혈청 담즙산 수준이  $8.6 \mu\text{mol/L}$ 이고 식후 피크 혈청 담즙산 수준이  $11.9 \mu\text{mol/L}$ 였다. LUM001 처리된 환자는 그 값이 각각  $6.5 \mu\text{mol/L}$  및  $9.2$ 이었고 이는 24% 및 23% 감소를 나타낸다(도 5 참조).

[0951] [표 5] 대상체에서 공복 SBA 및 오전 식후 피크

	환자									
	301 위약	307 위약	405 위약	408 위약	508 위약	304 1	308 1	309 1	401 2.5	510 5
약물 용량 (mg)										
공복 혈청 담즙산 ( $\mu\text{mol/L}$ )	9.1	7.4	10.5	8.3	7.7	5.6	6.8	6.9	6.0	7.4
오전 식후 피크 ( $\mu\text{mol/L}$ )	11.9	10.7	13.1	13.4	10.4	8.4	9.3	10.0	6.8	11.3

[0952]

[0953] 실시예 15

[0954] 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환 증상의 치료 및/또는 완화에 있어서 ASBTI의 효능을 시험하기 위한 임상 시험

[0955] 본 연구는 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환에 걸린 환자에서 ASBTI의 치료 효능을 결정할 것이다.

[0956] 임상적으로 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환으로 진단된 18세 이상의 대상체가 참여할 것이다. 대상체는 황달, 만성 소양증, 총 혈청 담즙산/빌리루빈 상승과 같은 증상으로 진단될 수 있다.

[0957] 생명을 위협하는 신장 질환, 심혈관 질환, 또는 선천적 이상을 지니는 대상체는 배제될 것이다.

[0958] 대상체에 회장 원위부에서 배출하도록 제형화된 화합물 100B의 1일 경구 용량이 투여될 것이다. 선택적으로, 임의의 다음 화합물이 임상 시험 대상일 수 있다: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -카복시-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

- [0959] 주요 평가항목은 기준치의 징조 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해소 또는 개선을 나타내는 대상체 비율이다.
- [0960] 실시예 16
- [0961] 진행성 가족성 간내 담즙 울체 1 (PFIC-1) 증상의 치료 및/또는 완화에 있어서 ASBTI의 효능을 시험하기 위한 임상 시험
- [0962] 본 연구는 PFIC에 걸린 환자에서의 치료를 위한 ASBTI의 효능을 결정할 것이다.
- [0963] 유전적으로 ATP8B1, ABCB11, 또는 ABCB4 유전자 이상으로 진단되고 PFIC-1이 존재하는 환자가 참여 자격이 있다.
- [0964] 포함 기준은 중증의 소양증(II 등급 초과); 우르소디올에 비반응성; 자연 간; PFIC1 또는 알라질 증후군과 일치하는 유전적 또는 면역조직화학적 소견; 사전 동의; 12개월 이상의 연령을 포함한다.
- [0965] 배제 기준은 IV 액 또는 영양 조절을 필요로 하는 만성 설사; 간내 순환의 외과적 중절; 또는 부전 간경변(PT > 16s, alb < 3.0 gr/dl, 복수, 이뇨 치료, 정맥류 출혈, 뇌병)을 포함한다.
- [0966] 대상체에 회장 원위부에서 방출하도록 제형화된 LUM001의 1일 경구 용량이 투여될 것이다. 선택적으로, 임의의 다음 화합물이 임상 시험 대상일 수 있다: 264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -카복시-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.
- [0967] 1 단계는 환자가 최소 견딜 수 있는 용량을 결정하기 위한 4주 용량 단계적 상승 연구일 것이다. 용량 1: 7일 동안 14 ug/kg/일; 용량 2: 7일 동안 35 ug/kg/일; 용량 3: 7일 동안 70 ug/kg/일; 용량 4: 7일 동안 140 ug/kg/일.
- [0968] 2 단계는 이중 맹검 위약 제어 교차 연구일 것이다. 대상체는 8주 동안 최대 견딜 수 있는 용량 또는 위약, 이어 2주 약물 휴식기, 및 8주 동안 대체 요법을 받기 위한 교차에 무작위 추출될 것이다.
- [0969] 주요 평가항목은 기준치의 징조 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해소 또는 개선을 나타내는 대상체 비율이다.
- [0970] 실시예 17
- [0971] 양성의 재발성 간내 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환(BRIC) 증상의 치료 및/또는 완화에 있어서 ASBTI의 효능을 시험하기 위한 임상 시험
- [0972] 본 연구의 목적은 BRIC를 치료하는데 비전신성 ASBTI 현탁액의 효과를 결정하는 것이다. ASBTI의 장내 회장 pH-방출 현탁액이 또한 대상체에 하루 한번 투여될 수 있다.
- [0973] 유전적으로 ATP8B1, ABCB11, 또는 ABCB4 유전자 이상으로 진단되고 비만성이나 재발성인 담즙 울체 또는 담즙 정체성 간 질환 증상이 존재하는 환자가 참여할 것이다.
- [0974] 대상체에 회장 원위부에서 방출하도록 제형화된 화합물 LUM001의 1일 경구 용량이 투여될 것이다. 선택적으로, 임의의 다음 화합물이 임상 시험 대상일 수 있다: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[N-((S)-1-카복시-2-메틸프로필]카바모일]-4-하이드록시벤질]카바모일메톡시)-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀; 1,1-디옥

소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -카복시-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

[0975] 주요 평가항목은 기준치의 징조 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해소 또는 개선을 나타내는 대상체 비율이다.

[0976] 실시예 18

[0977] 고담혈증 증상의 치료 및/또는 완화에 있어서 ASBTI의 효능을 시험하기 위한 임상 시험

[0978] 본 연구의 목적은 고담혈증을 치료하는데 비전신성 ASBTI 현탁액의 효과를 결정하는 것이다. ASBTI의 장내 회장 pH-방출 현탁액이 또한 대상체에 하루 한번 투여될 수 있다.

[0979] 임상적으로 고담혈증 및 관련 증상으로 진단된 환자가 참여할 것이다.

[0980] 대상체에 회장 원위부에서 방출하도록 제형화된 화합물 LUM001의 1일 경구 용량이 투여될 것이다. 선택적으로, 임의의 다음 화합물이 임상 시험 대상일 수 있다: 264W94; SD5613; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-디옥소-3,3-디부틸-5-페닐-7-메틸티오-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -[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)- $\alpha$ -카복시-4-하이드록시벤질)카바모일메톡시]-2,3,4,5-테트라하이드로-1,2,5-벤조티아디아제핀.

[0981] 주요 평가항목은 기준치의 징조 및 증상, 예를 들면, 황달, 담즙산/염 및/또는 빌리루빈의 혈청 수준, 소양증의 해소 또는 개선을 나타내는 대상체 비율이다.

[0982] 실시예 19

[0983] FIC1 질환 및 알라질 증후군의 치료 및/또는 완화에 있어서 LUM-001의 효능을 시험하기 위한 임상 시험

[0984] FIC1 질환(n=15) 및 알라질 증후군(n=20)으로 고통받고 있는 12개월 이상의 소아 환자가 시험될 것이다.

[0985] 포함 기준은 (1) 통상적인 약물 요법에 비반응성인 중증의 소양증(II 등급 이상); (2) 자연 간; (3) FIC1 질환과 일치하는 유전적 또는 임상적 소견 또는 알라질 증후군의 유전적 소견; 및 (4) 필요에 따라 사전 동의서 및 승인서를 포함한다.

[0986] 배제 기준은 (1) 설사 및/또는 그의 후유증으로 특정 정맥내 수액 또는 영양 조절을 필요로 하는 만성 설사 또는 (2) 간내 순환의 외과적 중절, (3) 부전 간경변(PT > 16s, alb < 3.0 gr/dl, 복수, 이뇨 치료, 정맥류 출혈, 뇌병)을 포함할 것이다.

[0987] 1 단계: 환자가 최대 견딜 수 있는 용량을 결정하기 위한 LUM-001의 4주 용량 단계적 상승(청소년/성인 용량을 기초로 한 용량). 용량 1 - 7일 동안 14  $\mu$ g/kg/일; 용량 2 - 7일 동안 35  $\mu$ g/kg/일; 용량 3 - 7일 동안 70  $\mu$ g/kg/일; 용량 4 - 7일 동안 140  $\mu$ g/kg/일.

[0988] 2 단계: 이중 맹검 위약 제어 교차 연구. 대상체는 8주 동안 최대 견딜 수 있는 용량 또는 위약, 이어 2주 휴식기, 및 8주 동안 대체 레지멘을 받기 위한 교차에 무작위 추출될 것이다.

[0989] 비맹검 요법(open label therapy)으로 가능한 3 단계

[0990] 주요 평가항목(endpoint): LUM-001의 안정성 및 허용성.

[0991] 부차적 평가항목: 소양증 점수, 임상 검사, 변의 담즙산 분비, 혈청 담즙산 및 혈청 7 $\alpha$ -하이드록시-4-콜레스테롤-3-온(7 $\alpha$ C4)의 변화.

[0992] 기초 평가는 다음을 포함할 것이다: FIC1 또는 재기드(Jagged) 1 유전자형, 전 병력 및 포괄적 신체 임상 검사 프로파일, 72시간 변 담즙산 수집, 담즙산의 혈청 수준, 담즙산 합성 마커(7 $\alpha$ C4).

[0993] 1 단계 - 각 7일 치료 기간 말에 기초 평가(유전자형, 병력 및 신체적인 것 제외)가 반복될 것이다. 소양증 기

록은 부모, 아이(가능하다면) 및 임상의(들)에 의해 각 용량의 시작과 끝에 평가될 것이다.

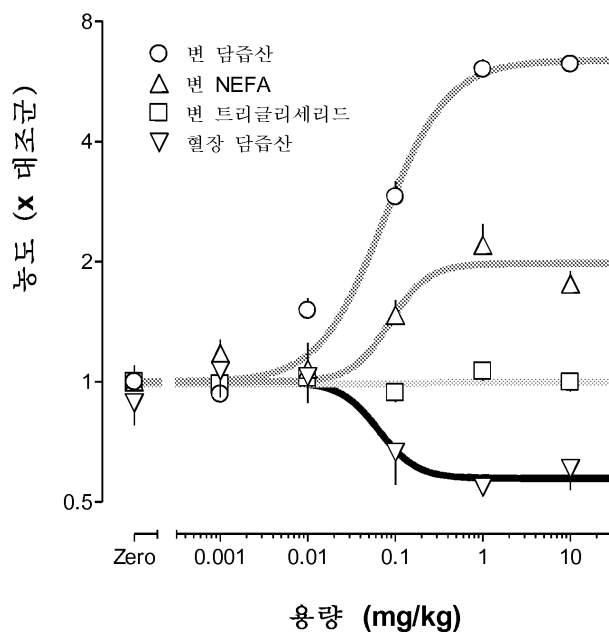
[0994] 2 단계 - 각 8주 치료 기간 말에 기초 평가(유전자형, 병력 및 신체적인 것 제외)가 반복될 것이다.

[0995] LUM-001은 소아과의 다중-용량 연구에서 잘 견디는 것으로 나타났다: 1일 5 mg 이하로 2주간 매일(39명의 처리 대상체는 10 내지 17세였다).

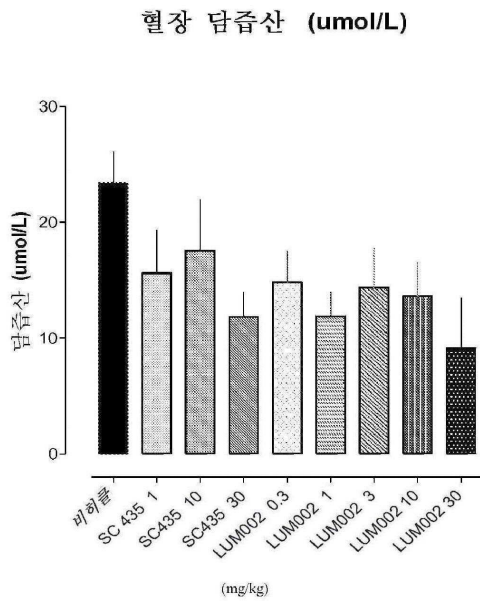
[0996] 본 발명의 바람직한 실시양태가 본원에 예시되고 기술되었지만, 당업자들에게는 이러한 실시양태가 예시로서만 제공되었다는 것이 자명할 것이다. 이제 당업자들은 본 발명으로부터 벗어나지 않고 많은 변형, 변경 및 치환을 행할 수 있을 것이다. 본원에 기술된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 다음 특허청구범위가 본 발명의 영역을 한정하며, 이들 특허청구범위 영역 내의 방법 및 구조뿐 아니라 그의 동등 사항은 특허청구범위에 포함시키고자 한다.

## 도면

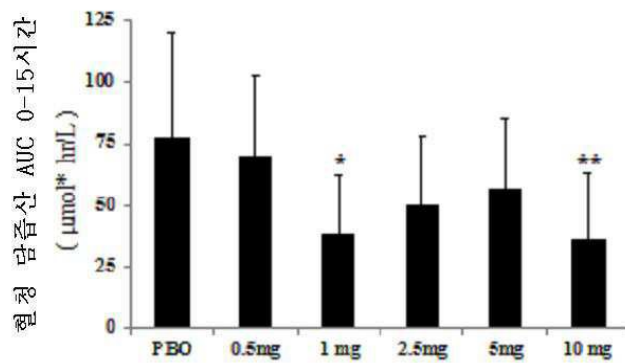
### 도면1



도면2

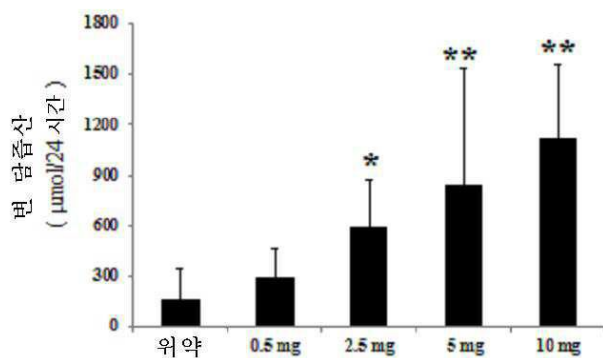


도면3



LUM001은 연구 NB4-02-06-003에서 혈청 담즙산 AUC0-15시간을 저하시킨다  
(14일에 측정; \*p<0.05, \*\*p<0.01: 위약과 비교)

도면4



LUM001은 연구 NB4-02-06-003에서 1일 평균 총 변 담즙산을 증가시킨다  
(23-28일에 측정; \*p<0.05, \*\*p<0.01: 위약과 비교)

도면5

