

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-521699

(P2014-521699A)

(43) 公表日 平成26年8月28日(2014.8.28)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 45/06 (2006.01) | A 6 1 K 45/06 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 1/18 (2006.01) | A 6 1 P 1/18 | |
| A 6 1 K 31/554 (2006.01) | A 6 1 K 31/554 | |
| A 6 1 K 31/4995 (2006.01) | A 6 1 K 31/4995 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 142 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-524138 (P2014-524138)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月3日 (2012.8.3)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年3月31日 (2014.3.31)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/049637
 (87) 国際公開番号 W02013/020108
 (87) 国際公開日 平成25年2月7日 (2013.2.7)
 (31) 優先権主張番号 61/515,293
 (32) 優先日 平成23年8月4日 (2011.8.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/553,086
 (32) 優先日 平成23年10月28日 (2011.10.28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514030090
 ルメナ ファーマシューティカルズ, インク.
 アメリカ合衆国 27713 ノースカロライナ州 ダーハム スイート 400
 メリディアン・パークウェイ 2520
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 ゲダリン, プロニスラバ
 アメリカ合衆国 92014 カリフォルニア州 デル・マー ハーフ・ムーン・ベイ・ドライブ 14174
 Fターム(参考) 4C084 AA17 AA24 MA02 MA55 NA14 ZA662

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 膵臓炎の処置用の胆汁酸再利用阻害剤

(57) 【要約】

本明細書には、膵臓炎の処置又は膵臓炎の予防のための、方法、及び、胆汁酸輸送体阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを含む組成物が、提供される。

【選択図】 図1

Effect of ASBTi SC435 in GLP-1secretion

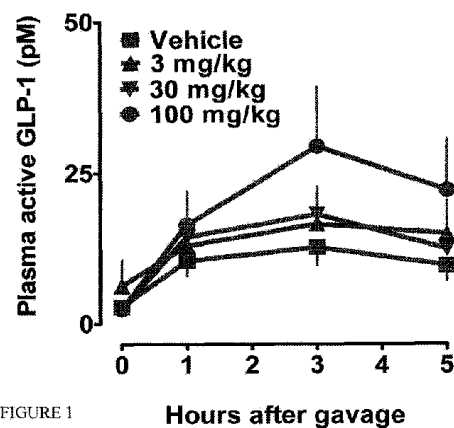


FIGURE 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

必要とする個体の膵臓炎の処置に使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（A S B T I）又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、及びそれらの組み合わせから選択される、治療上効果的な量の非全身投与された化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

必要とする個体の膵臓炎に関連する疼痛の処置に使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（A S B T I）又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、及びそれらの組み合わせから選択される、治療上効果的な量の非全身投与された化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

10

【請求項 3】

必要とする個体の急性又は慢性の膵臓炎の予防に使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（A S B T I）又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、及びそれらの組み合わせから選択される、治療上効果的な量の非全身投与された化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 4】

個体が外科的な膵臓 - 胆汁の介入又は手順を受けたことを特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。

20

【請求項 5】

外科的な膵臓 - 胆汁の介入又は手順は、膵切除術、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影法手順（E R C P）、胆嚢手術、胆管手術、肝臓手術、肝臓移植、又は肥満手術であることを特徴とする、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

必要とする個体の膵臓のペプチド又はホルモン、或いは腸内分泌のペプチド又はホルモンのレベルの増加に使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（A S B T I）又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、及びそれらの組み合わせから選択される、治療上効果的な量の非全身投与された化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

30

【請求項 7】

膵臓のペプチド又はホルモンは、アミリン又はインスリンであることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

腸内分泌のペプチド又はホルモンは、グルカゴン様のペプチド 1（G L P - 1）、G L P - 2、ペプチドチロシン - チロシン（P Y Y）、又はオキシントモジュリン（O X M）であることを特徴とする、請求項 6 に記載の組成物。

40

【請求項 9】

必要とする個体の膵酵素のレベルの減少に使用するための医薬組成物であって、該医薬組成物は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤（A S B T I）又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、及びそれらの組み合わせから選択される、治療上効果的な量の非全身投与された化合物を含むことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 10】

膵臓のペプチド又はホルモンは、アミラーゼ又はリパーゼであることを特徴とする、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

50

肝臓受容体同族体 1 (LRH-1)、DPP-IV 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、H₂ アンタゴニスト、消化管機能改善薬、ピグアニド、インクレチン模倣体、粘膜付着性薬剤、GLP-1 又はそのアナログ、及び膵酵素から選択される第 2 薬剤の投与を更に含むことを特徴とする、請求項 1 乃至 10 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

疼痛を緩和する薬の投与を更に含むことを特徴とする、請求項 1 乃至 11 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 13】

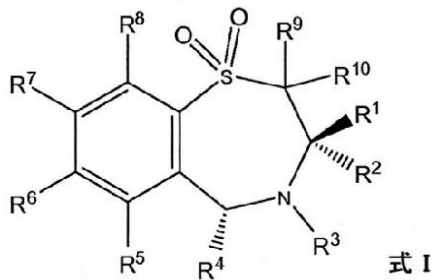
非全身投与された頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (ASBTI)、腸内分泌ペプチド促進剤、又は核ファルネソイド X 受容体 (FXR) アゴニストは、必要とする個体の膵臓に対する炎症及び / 又は損傷を減らすことを特徴とする、請求項 1 乃至 12 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

ASBTI は、式 I の化合物、及びその塩、溶媒和物、生理的に機能的な誘導体であり

:

【化 1】



式中：

R¹ は直鎖 C₁ - 6 アルキル基であり；

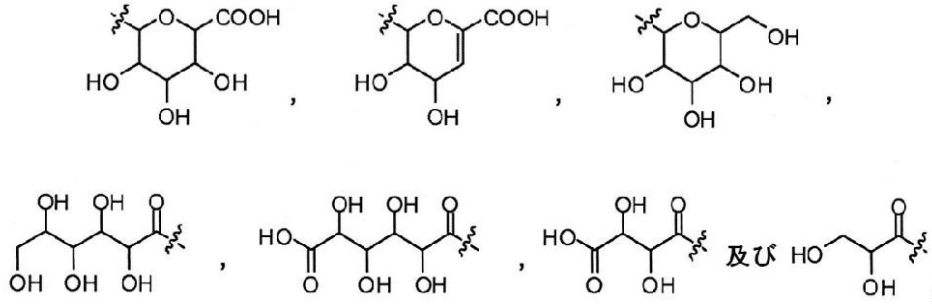
R² は直鎖 C₁ - 6 アルキル基であり；

R³ は、水素、又は R¹ が水素、随意に置換した C₁ - 6 アルキル基又は C₁ - 6 アルキルカルボニル基である基 OR¹ であり；

R⁴ は、ピリジル又は随意に置換したフェニル又は -L_z - K_z であり；ここで、z は 1、2、又は 3 であり；各 L は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアミノアルキル基、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を予防する部分であり；

R⁵、R⁶、R⁷、及び R⁸ は、同じ又は異なるものであり、各々は、水素、ハロゲン、シアノ、R⁵ - アセチリド、OR¹⁵、随意に置換した C₁ - 6 アルキル、COR¹⁵、CH(OH)R¹⁵、S(O)_nR¹⁵、P(O)(OR¹⁵)₂、OCOR¹⁵、OCF₃、OCN、SCN、NH₂CN、CH₂OR¹⁵、CHO(CH₂)_pCN、CONR¹²R¹³、(CH₂)_pCO₂R¹⁵、(CH₂)_pNR¹²R¹³、CO₂R¹⁵、NHCOCF₃、NH₂SO₂R¹⁵、OCH₂OR¹⁵、OCH=CHR¹⁵、O(CH₂CH₂O)_nR¹⁵、O(CH₂)_pSO₃R¹⁵、O(CH₂)_pNR¹²R¹³、O(CH₂)_pN⁺R¹²R¹³R¹⁴、及び -W-R³¹ から選択され、ここで、W は O 又は NH であり、R³¹ は以下の式から選択され；

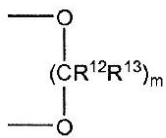
【化 2】



10

式中、 p は 1 - 4 の整数であり、 n は 0 - 3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素及び随意に置換した C_{1-6} アルキルから独立して選択され；又は R^6 と R^7 は、以下の基を形成するために結合され：

【化 3】



20

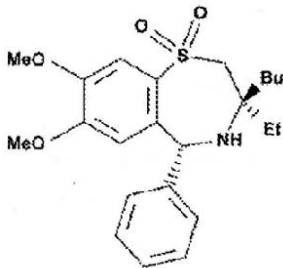
式中、 R^{12} と R^{13} は上述で定義される通りであり、 m は 1 又は 2 であり；及び R^9 と R^{10} は、同じ又は異なるものであり、各々は水素又は C_{1-6} アルキルから選択される

ことを特徴とする、請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

式 I の化合物は、以下の式：

【化 4】



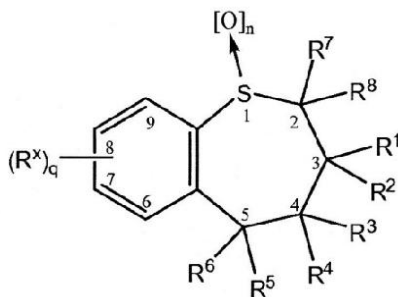
30

又は 264W94 であることを特徴とする、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 16】

ASBTI は、式 II の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグであり：

【化 5】



40

式 II

式中：

50

q は 1 ~ 4 の整数であり、

n は 0 ~ 2 の整数であり、

R¹ と R² は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリーール、アリーールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリーール、及びシクロアルキルから成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリーール、アリーールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリーール、及びシクロアルキルは随意に、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹⁰R^wA⁻、SR⁹、S⁺R⁹R¹⁰A⁻、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ、及びCONR⁹R¹⁰ から成る群から選択された 1 以上の置換基により置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリーール、アルコキシ、アルコキシアルキル、(ポリアルキル)アリーール、及びシクロアルキルは随意に、O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、又はフェニレンにより置換される 1 以上の炭素を有し、

ここで、R⁹、R¹⁰、及び R^w は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリーール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アリーールアルキル、及びアルキルアンモニウムアルキルから成る群から独立して選択され；又は

R¹ 及び R² は、それらが付けられる炭素と共に得られ、C₃ - C₁₀ シクロアルキルを形成し；

R³ と R⁴ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルオキシ、アリーール、ヘテロ環、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、及びSO₃R⁹ から成る群から独立して選択され、ここで、R⁹ と R¹⁰ は上述で定義される通りであり；又は

R³ と R⁴ は共に、=O、=NOR¹¹、=S、=NNR¹¹R¹²、=NR⁹、又は=CR¹¹R¹² であり、

ここで、R¹¹ と R¹² は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、アリーールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロ環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、CO₂R⁹、CN、ハロゲン、オキソ、及びCONR⁹R¹⁰ から成る群から独立して選択され、ここで、R⁹ と R¹⁰ は、R³ と R⁴ の両方がOH、NH₂、及びSHでなければ、上述で定義された通りであり、又は

R¹¹ と R¹² は、それらが付けられる窒素原子又は炭素原子と共に、環式の環を形成し；

R⁵ と R⁶ は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロ環、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリーール、OR³⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、及び -L_z - K_z から成る群から独立して選択され；

ここで、z は 1、2、又は 3 であり；各 L は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアミノアルキル基、置換又は非置換のアリーール、置換又は非置換のヘテロアリーール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を予防する部分であり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーール、シクロアルキル、ヘテロ環、四級ヘテロ環、及び四級ヘテロアリーールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリーール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリーールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリーール、ハロゲン、オキソ、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、SO₃R¹³、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR

10

20

30

40

50

R^{13} 、 R^{14} 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から成る群から独立して選択される1つ以上の置換基により置換されることができ、

ここで：

A^- は薬学的に許容可能なアニオンであり、 M は薬学的に許容可能なカチオンであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及びヘテロ環は更に、 OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 、及び $P(O)(OR^7)OR^8$ から成る群から選択される1つ以上の置換基により置換されることができ、及び

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及びヘテロ環は随意に、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P^+R^7R^8A^-$ 、又はフェニレンにより置換される1以上の炭素を有し得、及び

R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、及び四級ヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロ環、及びポリアルキルは随意に、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド、又はポリペプチドによって置換される1以上の炭素を有し、

R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、スルホアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、及び $C(O)OM$ から成る群から選択される1以上の基により随意に置換され、

ここで、 R^{16} と R^{17} は、 R^9 と M を構成する置換基から独立して選択され；又は

R^{14} と R^{15} は、それらが付けられる窒素原子と共に、環式の環を形成し；及びアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、及びアリールアルキルから成る群から選択され；及び

R^7 と R^8 は、水素とアルキルから成る群から独立して選択され；及び

1以上の R^x は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、ポリエーテル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_n$ 、 NR^{18} 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}R^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び炭水化物から成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロ環、アシルオキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロ環、及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$

10

20

30

40

50

、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、又は $C(O)M$ により更に置換されることができ、

ここで、 W は O 又は NH であり、 R^{31} は以下から選択され、

ここで、 R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、アルキルから成る群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、アルキル、四級ヘテロ環及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_3R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、及び $C(O)OM$ から成る群から選択された1以上の置換基により随意に置換され、

ここで、 R^x において、1つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテル、又はポリアルキルにより随意に置換され、

ここで、前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び炭水化物において、1つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、又は $P(O)R^9$ により随意に置換され、

ここで、四級ヘテロ環及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から成る群から選択される1つ以上の基により随意に置換され、

但し、 R^5 と R^6 の両方が水素又は SH でないと仮定し、

但し、 R^5 又は R^6 がフェニルであると、 R^1 又は R^2 の1つだけが H であると仮定し

；
但し、 $q = 1$ 及び R^x がスチリル、アニリド、又はアニリノカルボニルであると、 R^5 又は R^6 の1つだけがアルキルであると仮定する；

を特徴とする、請求項1乃至11の何れか1項に記載の組成物。

【請求項17】

q は1～4の整数であり；

n は2であり；

R^1 と R^2 は、 H 、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、及びアルキルチオから成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、及びアルキルチオは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から選択された1つ以上の置換基により随意に置換され；

各 R^9 と R^{10} はそれぞれ、 H 、アルキル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、及びアリールアルキルから成る群から独立して選択され；

R^3 と R^4 は、 H 、アルキル、アシルオキシ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、及び SO_2R^9 から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は上述で定義された通りであり；

R^{11} と R^{12} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロ環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR

R^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は、 R^3 と R^4 の両方が OH 、 NH_2 、及び SH でなければ、上述で定義された通りであり、又は R^{11} と R^{12} は、それらが付けられる窒素原子又は炭素原子と共に、環式の環を形成し；

R^5 と R^6 は、 H 、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、及び $-L_z-K$ から成る群から独立して選択され；

ここで、 z は1又は2であり；各 L は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を予防する部分であり；

ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、及びヘテロ環は、アルキル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、及び CR^{13} から成る群から独立して選択された1つ以上の置換基により置換されることができ、

ここで：

A^- は薬学的に許容可能なアニオンであり、 M は薬学的に許容可能なカチオンであり； R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、及び四級ヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され、

ここで、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から選択された1つ以上の基により随意に置換され；又は

R^{14} と R^{15} は、それらが付けられる窒素原子と共に、環式の環を形成し；及びアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、及びアリールアルキルから成る群から選択され；及び

R^7 と R^8 は、水素とアルキルから成る群から独立して選択され；及び1つ以上の R^x は、 H 、アルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、及び COR^{13} から成る群から独立して選択され；

但し、 R^5 と R^6 の両方が水素となりえないと仮定し；

但し、 R^5 又は R^6 がフェニルであると、 R^1 又は R^2 の1つだけが H であると仮定し；

但し、 $q = 1$ 及び R^x がスチリル、アニリド、又はアニリノカルボニルであると、 R^5 又は R^6 の1つだけがアルキルであると仮定する；

ことを特徴とする、請求項16に記載の組成物、又は、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグ。

【請求項18】

式IIの化合物は、以下の式：

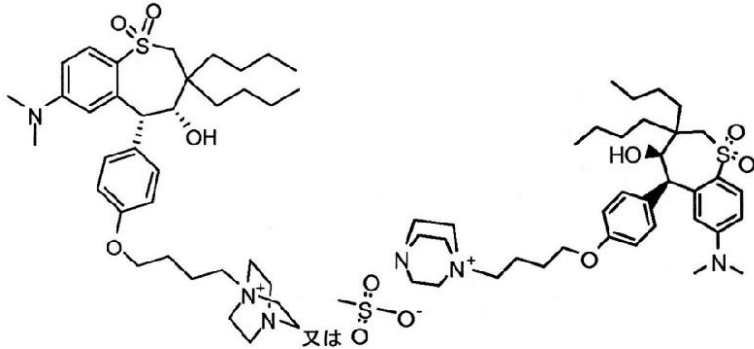
10

20

30

40

【化 6】



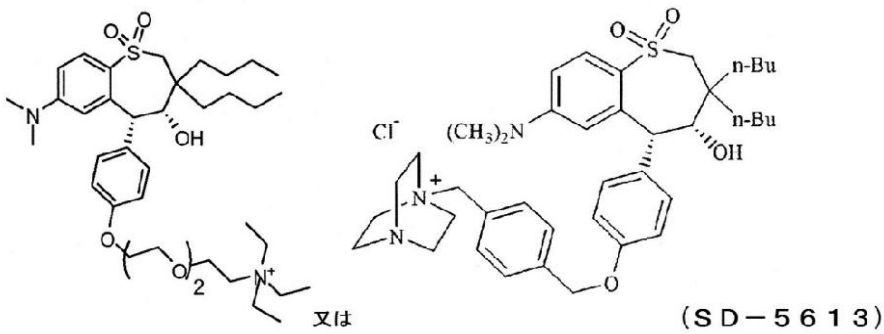
10

又はその塩であることを特徴とする、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

式 I I の化合物は、以下の式：

【化 7】



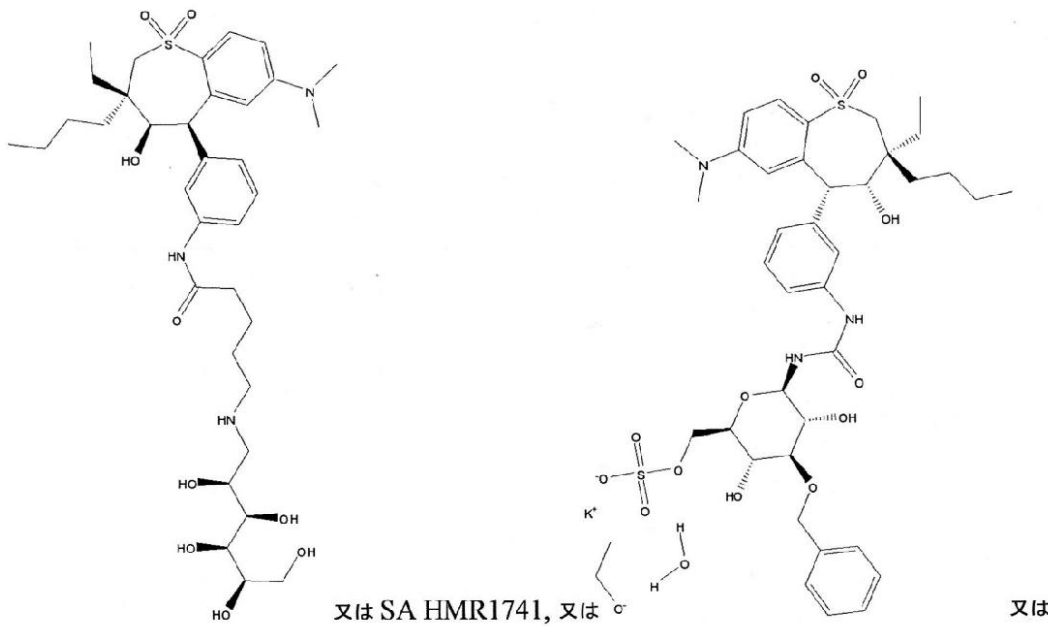
20

であり、シタグリプチンを随意に更に含むことを特徴とする、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

式 I I の化合物は、以下の式：

【化 8】



30

40

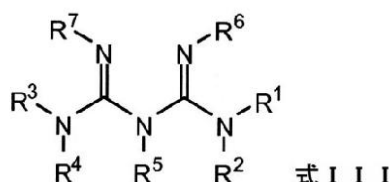
SAR548304B

を含むことを特徴とする、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 21】

50

A S B T I は、式 I I I の化合物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグであり：
【化 9】



式中：

10

各 R^1 と R^2 は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル-アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル-ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-ヘテロシクロアルキル、又は $-L-K$ であり；又は、 R^1 と R^2 は、それらが付けられている窒素と共に、 R^8 により随意に置換される 3 員環 - 8 員環の環を形成し；

各 R^3 と R^4 は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル-アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル-ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-ヘテロシクロアルキル、又は $-L-K$ であり；

20

R^5 は、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル-アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル-ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-ヘテロシクロアルキルであり；

30

各 R^6 と R^7 は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル-アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル-ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-ヘテロシクロアルキル、又は $-L-K$ であり；又は、 R^6 と R^7 は共に単結合を形成し；

各 X は独立して、NH、S、又は O であり；

各 Y は独立して、NH、S、又は O であり；

R^8 は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル-アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル-ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル-ヘテロシクロアルキル、又は $-L-K$ であり；

40

L は A_n であり、ここで、

各 A は独立して、 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；ここで、各 m は独立して 0 ~ 2 であり；

n は 0 ~ 7 であり、

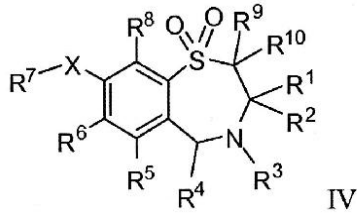
50

Kは、全身吸収を予防する部分であり；
但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 の少なくとも1つが-L-Kであると仮定する；
ことを特徴とする、請求項1乃至13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項22】

ASBTIは、式IVの化合物、及びその塩であり；

【化10】



10

式中

R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

R^4 はピリジル又は随意に置換したフェニルであり；

R^5 、 R^6 、及び R^8 は同じ又は異なるものであり、各々は：水素、ハロゲン、シアノ、 R^{15} -アセチリド、 OR^{15} 、随意に置換した C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、及び $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され、ここで、

20

p は1-4の整数であり、

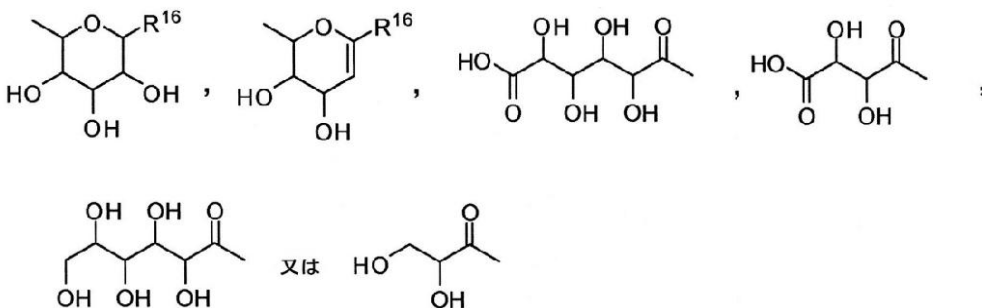
n は0-3の整数であり、及び

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素及び随意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

30

R^7 は以下の式の基であり；

【化11】



40

式中、ヒドロキシル基は、アセチル、ベンジル、又は (C_1-C_6) -アルキル- R^{17} により置換され得、

ここで、アルキル基は1つ以上のヒドロキシル基により置換され得；

R^{16} は、 $-COOH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-O$ -アセチル、 $-COOMe$ 、又は $-COOEt$ であり；

R^{17} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、又は $COOR^{18}$ であり；

R^{18} は、 (C_1-C_4) -アルキル、又は $-NH-(C_1-C_4)$ -アルキルであり

50

;

Xは、-NH-又は-O-であり；及び

R⁹とR¹⁰は同じ又は異なるものであり、各々は水素又はC₁-C₆アルキルである

、

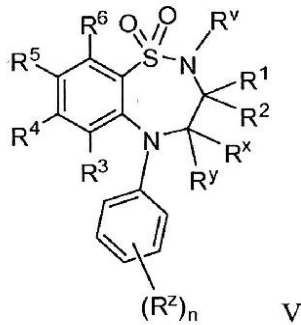
ことを特徴とする、請求項1乃至13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項23】

ASBTIは、以下の式Vの化合物、又は、その薬学的に許容可能な塩、又はインビボの加水分解性エステル、又は利用可能なカルボキシ或いはヒドロキシ基上で形成されるアミドであり；

【化12】

10



20

式中：

R^yは水素又はC₁-C₆アルキルから選択され；

R¹及びR²の1つは、水素又はC₁-C₆アルキルから選択され、他方はC₁-C₆アルキルから選択され；

R^xとR^yは、水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、N-(C₁-C₆アルキル)-アミノ、N,N-(C₁-C₆アルキル)₂アミノ、C₁-C₆アルキルS(O)_aであり、ここで、aは0~2であり；

R²は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、N-(C₁-C₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁-C₆アルキル)₂アミノ、C₁-C₆アルカノイルアミノ、N-(C₁-C₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁-C₆アルキル)₂カルバモイル、C₁-C₆アルキルS(O)_aから選択され、ここで、aは0~2、C₁-C₆アルコキシカルボニル、N-(C₁-C₆アルキル)スルファモイル、及びN,N-(C₁-C₆アルキル)₂スルファモイルであり；

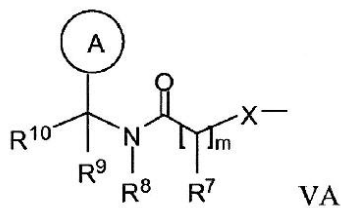
30

nは0-5であり；

R⁴とR⁵の1つは以下の式(VA)の基であり；

【化13】

40



R³とR⁶、並びにR⁴とR⁵の他方は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルカノイル、C₁-C₆アルカノイルオキシ、N-(C₁-C₆アルキル)アミノ、N,N-(C₁-C₆

50

アルキル)₂アミノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₆アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₆アルキルS(O)_aから独立して選択され、ここで、aは0-2、C₁₋₆アルコキシカルボニル、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル、及びN,N-(C₁₋₆アルキル)₂スルファモイルであり；

ここで、R³とR⁶、並びにR⁴とR⁵の他方は、1つ以上のR¹⁻⁷によって炭素上で随意に置換され得；

Xは-O-、-N(R^a)-、-S(O)_b-、又は-CH(R^a)-であり；

ここで、R^aは水素又はC₁₋₆アルキルであり、bは0-2であり；

環Aはアリール又はヘテロアリールであり；

ここで、環Aは、R¹⁻⁸から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；

R⁷は水素、C₁₋₆アルキル、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；

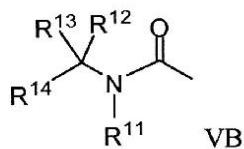
ここで、R⁷は、R¹⁻⁹から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが-NH-基を含む場合、窒素は、R²⁻⁰から選択される基によって随意に置換され得；

R⁸は水素又はC₁₋₆-アルキルであり；

R⁹は水素又はC₁₋₆アルキルであり；

R¹⁻⁰は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルキニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₁₀アルコキシ、C₁₋₁₀アルカノイル、C₁₋₁₀アルカノイルオキシ、N-(C₁₋₁₀アルキル)アミノ、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂アミノ、N,N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₃アンモニオ、C₁₋₁₀アルカノイルアミノ、N-(C₁₋₁₀アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₁₀アルキルS(O)_aであり、ここで、aは0-2、N-(C₁₋₁₀アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂スルファモイル、N-(C₁₋₁₀アルキル)スルファモイルアミノ、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂スルファモイルアミノ、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁₋₁₀アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルC₁₋₁₀アルキル、カルボサイクリル-(C₁₋₁₀アルキレン)_p-R²⁻¹-(C₁₋₁₀アルキレン)_q-又はヘテロサイクリル-(C₁₋₁₀アルキレン)_r-R²⁻²-(C₁₋₁₀アルキレン)_s-であり；ここで、R¹⁻⁰は、R²⁻³から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが-NH-基を含む場合、窒素は、R²⁻⁴から選択される基によって随意に置換され得；又は、R¹⁻⁰は以下の式(VB)の基であり；

【化14】



式中：

R¹⁻¹は水素又はC₁₋₆-アルキルであり；

R¹⁻²とR¹⁻³は、水素、ハロ、カルバモイル、スルファモイル、C₁₋₁₀アルキル、C₂₋₁₀アルキニル、C₂₋₁₀アルキニル、C₁₋₁₀アルカノイル、N-(C₁₋₁₀アルキル)カルバモイル、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂カルバモイル、C₁₋₁₀アルキルS(O)_aから独立して選択され、ここで、aは0-2、N-(C₁₋₁₀アルキル)スルファモイル、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂スルファモイル、N-(C₁₋₁₀アルキル)スルファモイルアミノ、N,N-(C₁₋₁₀アルキル)₂スルファモイルアミノ、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；ここで、R¹⁻²と

10

20

30

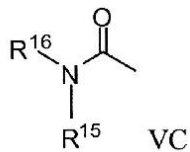
40

50

R^{13} は、 R^{25} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、 R^{26} から選択される基によって随意に置換され得；

R^{14} は、水素、ハロ、カルバモイル、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルカノイル、N - (C_{1-10} アルキル)カルバモイル、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-10} アルキルS(O)_a から選択され、ここで、aは0~2、N - (C_{1-10} アルキル)スルファモイル、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂スルファモイル、N - (C_{1-10} アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂スルファモイルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル C_{1-10} アルキル、カルボサイクリル - (C_{1-10} アルキレン)_p - R^{27} - (C_{1-10} アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C_{1-10} アルキレン)_r - R^{28} - (C_{1-10} アルキレン)_s - であり；ここで、 R^{14} は、 R^{29} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、 R^{30} から選択される基によって随意に置換され得；又は、 R^{14} は以下の式 (VC) であり；

【化15】



R^{15} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；及び R^{16} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；ここで、 R^{16} は、 R^{31} から選択された1つ以上の基によって炭素上で随意に置換され得；

又は R^{15} と R^{16} は、それらが付けられる窒素と共に、ヘテロサイクリルを形成し；ここで、前記ヘテロサイクリルは、1つ以上の R^{37} によって炭素上で随意に置換され得；及び

ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、 R^{38} から選択される基によって随意に置換され得；

mは1-3であり；ここで、 R^7 の値は同じ又は異なるものであり得；

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、 R^{31} 、及び R^{37} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、N - (C_{1-10} アルキル)アミノ、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂アミノ、N, N, N - (C_{1-10} アルキル)₃アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、N - (C_{1-10} アルキル)カルバモイル、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-10} アルキルS(O)_a から独立して選択され、ここで、aは0~2、N - (C_{1-10} アルキル)スルファモイル、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂スルファモイル、N - (C_{1-10} アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C_{1-10} アルキル)₂スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル C_{1-10} アルキル、カルボサイクリル - (C_{1-10} アルキレン)_p - R^{32} - (C_{1-10} アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C_{1-10} アルキレン)_r - R^{33} - (C_{1-10} アルキレン)_s - であり；ここで、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、 R^{31} 、及び R^{37} は、1つ以上の R^{34} によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、 R^{35} から選択される基によって随意に置換され得；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、又は R^{33} は、- O -、- NR³⁶ -、-

$S(O)_x$ -、 $-NR^{3,6}C(O)NR^{3,6}-$ 、 $-NR^{3,6}C(S)NR^{3,6}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{3,6}C(O)-$ 、又は $-C(O)NR^{3,6}-$ から独立して選択され；ここで、 $R^{3,6}$ は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、 x は $0-2$ であり；

p 、 q 、 r 、及び s は、 $0-2$ から独立して選択され；

$R^{3,4}$ は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N,N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイル、 N,N -ジメチルスルファモイル、 N -メチルスルファモイルアミノ、及び N,N -ジメチルスルファモイルアミノから選択され；

$R^{2,0}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,5}$ 、及び $R^{3,8}$ は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、及びフェニルスルホニルから独立して選択され；及び

ここで「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの原子が窒素、硫黄、及び酸素から選ばれる $3-12$ の原子を含む、完全に不飽和の、単環式、又は二環式の環であり、ここで、ヘテロアリールは、別段の定めがない限り、炭素結合又は窒素結合され得；

ここで、「ヘテロサイクリル」は、少なくとも1つの原子が、窒素、硫黄、及び酸素から選ばれる $3-12$ の原子を含む、飽和した、部分的に飽和した又は飽和していない、単環式又は二環式の環であり、ここで、ヘテロサイクリルは、別段の定めがない限り、炭素結合又は窒素結合され得、ここで、 $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により随意に置換され得、環状の硫黄原子は S -オキシドを形成するために随意に酸化され得；及び

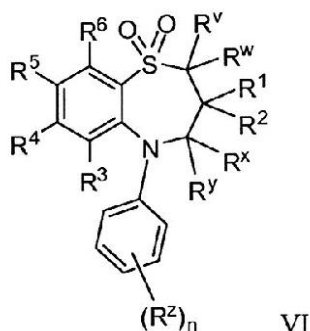
ここで「カルボサイクリル」は、 $3-12$ の原子を含む、飽和した、部分的に飽和した又は飽和していない、単環式又は二環式の炭素環であり；ここで、 $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)$ 基により随意に置換され得る

ことを特徴とする、請求項1乃至13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項24】

ASBTIは、以下の式VIの化合物、或いは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はそのような塩の溶媒和物、又は利用可能なカルボキシ又はヒドロキシ上で形成されるインビボの加水分解性エステル、又は利用可能なカルボキシ上で形成されるインビボの加水分解性アミドであり；

【化16】



式中：

R^v と R^w は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され；

R^1 及び R^2 の1つは、水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、他方は C_{1-6} アルキルから選択され；

R^x と R^y は、水素又は C_{1-6} アルキルから独立して選択され、或いは R^x と R^y の1つは、水素又は C_{1-6} アルキルであり、他方はヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシで

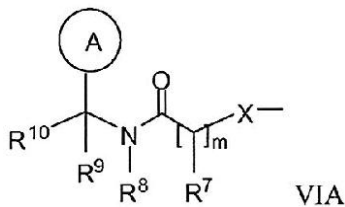
あり；

R^2 は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ から選択され、ここで、 a は 0 ~ 2、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルであり；

n は 0 - 5 であり；

R^4 と R^5 の 1 つは、以下の式 (VIA) の基であり；

【化 17】



R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は 0 - 2、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルであり；ここで、 R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、1 つ以上の R^{17} によって炭素上で随意に置換され得；

X は $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 、又は $-CH(R^a)-$ であり；ここで、 R^a は水素又は C_{1-6} アルキルであり、 b は 0 - 2 であり；

環 A はアリール又はヘテロアリールであり；ここで、環 A は、 R^{18} から選択された 1 つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；

R^7 は水素、 C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；ここで、 R^7 は、 R^{19} から選択された 1 つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが $-NH-$ 基を含む場合、窒素は、 R^{20} から選択される基によって随意に置換され得；

R^8 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^9 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{10} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N,N,N-(C_{1-10}$ アルキル) $_3$ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ であり、ここで、 a は 0 ~ 2、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイル、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)スルファモイルアミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル C_{1-10} アルキル、カルボサイクリル $-(C_{1-10}$ アルキレン) $_p-R^{21}-(C$

10

20

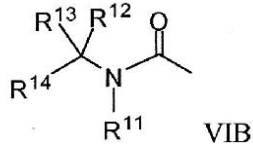
30

40

50

$1 - 10$ アルキレン) q - 又はヘテロサイクリル - ($C_{1 - 10}$ アルキレン) r - R^{22} - ($C_{1 - 10}$ アルキレン) s - であり; ここで、 R^{10} は、 R^{23} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され; 及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが -NH- 基を含む場合、窒素は、 R^{24} から選択される基によって随意に置換され得; 又は、 R^{10} は以下の式 (VIB) の基であり:

【化18】



10

式中:

R^{11} は水素又は $C_{1 - 6}$ アルキルであり;

R^{12} と R^{13} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 $C_{1 - 10}$ アルキル、 $C_{2 - 10}$ アルケニル、 $C_{2 - 10}$ アルキニル、 $C_{1 - 10}$ アルコキシ、 $C_{1 - 10}$ アルカノイル、 $C_{1 - 10}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $C_{1 - 10}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1 - 10}$ アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は $0 \sim 2$ 、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) スルファモイル、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) スルファモイルアミノ、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり; ここで、 R^{12} と R^{13} は、 R^{25} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で、独立して随意に置換され得; 及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが -NH- 基を含む場合、窒素は、 R^{26} から選択される基によって随意に置換され得;

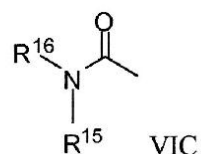
20

R^{14} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 $C_{1 - 10}$ アルキル、 $C_{2 - 10}$ アルケニル、 $C_{2 - 10}$ アルキニル、 $C_{1 - 10}$ アルコキシ、 $C_{1 - 10}$ アルカノイル、 $C_{1 - 10}$ アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ アミノ、 $N, N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_3$ アンモニオ、 $C_{1 - 10}$ アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 $C_{1 - 10}$ アルキル $S(O)_a$ から選択され、ここで、 a は $0 \sim 2$ 、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) スルファモイル、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、 $N - (C_{1 - 10}$ アルキル) スルファモイルアミノ、 $N, N - (C_{1 - 10}$ アルキル) $_2$ スルファモイルアミノ、 $C_{1 - 10}$ アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリル $C_{1 - 10}$ アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル $C_{1 - 10}$ アルキル、カルボサイクリル - ($C_{1 - 10}$ アルキレン) p - R^{27} - ($C_{1 - 10}$ アルキレン) q - 又はヘテロサイクリル - ($C_{1 - 10}$ アルキレン) r - R^{28} - ($C_{1 - 10}$ アルキレン) s - であり; ここで、 R^{14} は、 R^{29} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され; 及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが -NH- 基を含む場合、窒素は、 R^{30} から選択される基によって随意に置換され得; 又は、 R^{14} は以下の式 (VIC) の基であり:

30

40

【化19】



R^{15} は水素又は $C_{1 - 6}$ アルキルであり;

50

R^{16} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；ここで、 R^{16} は、 R^{31} から選択された 1 つ以上の基によって炭素上で随意に置換され得；

n は 1 - 3 であり；ここで、 R^7 の値は同じ又は異なるものであり得；

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、又は R^{31} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、アミジノ、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-10} \text{ アルキル})_3$ シリル、 $N, N - (C_{1-10} \text{ アルキル})$ アミノ、 $N, N - (C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ アミノ、 $N, N, N - (C_{1-10} \text{ アルキル})_3$ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-10} \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N, N - (C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は 0 ~ 2、 $N - (C_{1-10} \text{ アルキル})$ スルファモイル、 $N, N - (C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ スルファモイル、 $N - (C_{1-10} \text{ アルキル})$ スルファモイルアミノ、 $N, N - (C_{1-10} \text{ アルキル})_2$ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル C_{1-10} アルキル、カルボサイクリル - $(C_{1-10} \text{ アルキレン})_p - R^{32} - (C_{1-10} \text{ アルキレン})_q$ - 又はヘテロサイクリル - $(C_{1-10} \text{ アルキレン})_r - R^{33} - (C_{1-10} \text{ アルキレン})_s$ - であり；ここで、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、又は R^{31} は、1 つ以上の R^{34} によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが -NH-

10

20

基を含む場合、窒素は、 R^{35} から選択される基によって随意に置換され得；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、又は R^{33} は、 $-O-$ 、 $-NR^{36}-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$ 、又は $-C(O)NR^{36}-$ から独立して選択され；ここで、 R^{36} は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、 x は 0 - 2 であり；

p 、 q 、 r 、及び s は、0 - 2 から独立して選択され；

R^{34} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N, N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイル、 N, N -ジメチルスルファモイル、 N -メチルスルファモイルアミノ、及び N, N -ジメチルスルファモイルアミノから選択され；

30

R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} 、又は R^{35} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_{1-6} \text{ アルキル})$ カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6} \text{ アルキル})$ カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される；

ことを特徴とする、請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

40

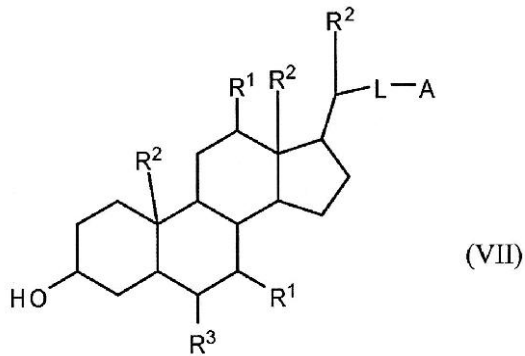
腸内分泌ペプチド促進剤は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模倣体、胆汁酸塩模倣体、又はそれらの組み合わせであることを特徴とする、請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 26】

胆汁酸又は胆汁酸塩の模倣体は、以下の式 (VII) によって表わされる化合物であり

：

【化 2 0】



10

式中：

各 R^1 は独立して、H、OH、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキルであり；

L は、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルであり；

R^2 は、H、OH、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキルであり；

R^3 は、H、OH、O - 低級アルキル、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキルであり

；

A は、 $COOR^4$ 、 $S(O)_nR^4$ 、又は OR^5 であり；

R^4 は、H、アニオン、薬学的に許容可能なカチオン、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、又はアミノ酸であり；

20

n は、1 - 3 であり；

R^5 は、低級アルキル又はHから独立して選択される、ことを特徴とする、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

胆汁酸模倣体は、TGR5 - 結合アナログ、M - BARアゴニスト、GPR119アゴニスト、GPR120アゴニスト、GPR131アゴニスト、GPR140アゴニスト、GPR143アゴニスト、GPR53アゴニスト、GPBAR1アゴニスト、BG37アゴニスト、FXRアゴニスト、6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸ベンジルエステル、INT - 777、RG - 239、オレアノイン酸、又はクラテゴール酸であることを特徴とする、請求項 26 に記載の組成物。

30

【請求項 28】

胆汁酸は、コール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコウルソデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロジヒドロフシジエート、タウロデオキシコール酸、コール酸塩、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、タウロデオキシコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7 - Bメチルコール酸、メチルリトコール酸、又はそれらの塩、或いはそれらの組み合わせであることを特徴とする、請求項 26 に記載の組成物。

40

【請求項 29】

FXRアゴニストは、GW4064、GW9662、INT - 747、T0901317、WAY - 362450、フェキサミン、コール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロジヒドロフシジエート、タウロデオキシコール酸、コール酸塩、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、タウロデオキシコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7 - Bメチルコール酸、メチルリトコール酸、又はそれらの塩、或いはそれらの組み合わせであることを特徴とする、請求項 1 乃至 13 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 30】

50

A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、食物の摂取前に投与され、随意に、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、食物の摂取の約 60 分より前又は約 30 分より前に投与されることを特徴とする、請求項 1 乃至 29 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 1】

A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、経口投与されることを特徴とする、請求項 1 乃至 29 の何れか 1 項に記載の組成物。

【請求項 3 2】

A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、回腸の pH 感受性放出製剤又は腸管にコーティングした製剤として投与されることを特徴とする、請求項 1 乃至 29 の何れか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 3 3】

腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、直腸投与されることを特徴とする、請求項 1 乃至 29 の何れか 1 項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 関連出願への相互参照 >

本出願は、2011年8月4日出願の米国仮特許出願第 61 / 515, 293 号、及び 2011年10月28日出願の米国仮特許出願第 61 / 553, 086 号の利益を主張するものであり、それらはその全体によって本明細書に組み込まれる。

20

【背景技術】

【0002】

膵臓炎は重い腹痛を引き起こす膵臓の炎症である。推定 50, 000 ~ 80, 000 の急性膵臓炎の症例が、毎年、米国で生じる。米国における大半のケースは、アルコール乱用、又は胆石の何れかによって引き起こされる。他の原因は、処方薬の使用、腹部への外傷又は手術、或いは膵臓又は腸管の異常の場合もある。珍しいケースでは、その疾患はムンプスなどのウイルス感染から生じ得る。約 15% のケースにおいて、原因は知られていない。膵臓への損傷が続く場合、慢性膵臓炎は急性膵臓炎の後に進行し得る。重度の膵臓炎は、栄養障害、糖尿病、腎不全、及び死を含む重症の結果を有し得る。膵臓炎の効果的な処置が必要である。

30

【発明の概要】

【0003】

本明細書には、膵臓炎の処置又は予防のための組成物及び方法が記載され、組成物及び方法は、膵液分泌及び / 又は膵酵素の活性化を調節するため、A S B T 阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせの使用を含む。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、A S B T 阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを非全身投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、A S B T 阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせから選択される、非全身吸収される化合物の投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、A S B T 阻害剤又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイド X 受容体 (F X R) アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを含む、非全身吸収される製剤の投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される組成物及び方法は、膵液分泌及び / 又は膵酵

40

50

素の活性化を減少させる。

【0004】

1つの態様において、本明細書には、膵酵素活性を減少させるための組成物及び方法が提供され、該方法は、膵臓炎に苦しむ個体に、ASBT阻害剤(ASBTI)又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを投与する工程を含む。

【0005】

幾つかの実施形態において、本明細書には、アミラーゼ、リパーゼ、及び/又は他の膵臓プロテアーゼの分泌又は活性を減少するための組成物及び方法が提供され、該方法は、ASBT阻害剤(ASBTI)又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを投与する工程を含む。

10

【0006】

幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓の損傷を処置又は予防するための組成物及び方法が提供され、該方法は、ASBT阻害剤(ASBTI)又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを投与する工程を含む。1つの態様において、本明細書に記載される組成物及び方法は、必要とする個体の胆汁酸の管腔内濃度を増加させる。幾つかの実施形態において、膵臓が炎症及び/又は膵酵素の過剰活性化によって損傷を受けた時、本明細書に記載される方法に従う管腔内の胆汁酸濃度の増加は、個体の膵臓の完全性を保護及び/又は回復させる。

20

【0007】

1つの態様において、本明細書には、必要とする個体の膵臓のペプチド又はホルモン、或いは腸内分泌のペプチド又はホルモンのレベルを増加させるための組成物及び方法が提供され、該方法は、ASBT阻害剤又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは核ファルネソイドX受容体(FXR)アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の組成物及び方法は、膵臓が炎症及び/又は膵酵素の過剰活性化によって損傷を受けた時、個体の膵臓の完全性を保護及び/又は回復させる。幾つかの実施形態において、膵臓のペプチド又はホルモンは、アミリン又はインスリンである。幾つかの実施形態において、腸内分泌のペプチド又はホルモンは、グルカゴン様のペプチド1(GLP-1)、GLP-2、ペプチドチロシン-チロシン(PYY)、及び/又はオキシントモジュリン(OXM)である。

30

【0008】

本明細書には、必要とする個体の膵臓炎の処置に使用するための方法及び組成物が提供され、該方法は、治療上効果的な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤(ASBTI)又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いはFXRアゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

40

【0009】

本明細書には、必要とする個体の膵臓炎症の処置に使用するための方法及び組成物が提供され、該方法は、治療上効果的な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤(ASBTI)又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いはFXRアゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

【0010】

本明細書には、必要とする個体の膵臓炎に関連する疼痛の処置に使用するための方法及び組成物も提供され、該方法は、治療上効果的な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送

50

体阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

【 0 0 1 1 】

本明細書には、別の態様において、急性及び / 又は慢性の膵臓炎の予防に使用するための方法及び組成物が提供され、該方法は、治療上効果的な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、外科的な膵臓 - 胆汁の介入 (p a n c r e a t o - b i l i a r y i n t e r v e n t i o n) 又は手順の後に急性及び / 又は慢性の膵臓炎の予防に使用するための方法及び組成物が提供される。幾つかの実施形態において、外科的な膵臓 - 胆汁の介入又は手順は、膵切除術、内視鏡的逆行性胆道膵管撮影法手順 (E R C P)、胆嚢手術、胆管手術、肝臓手術、肝臓移植、又は肥満手術である。

10

【 0 0 1 2 】

また別の態様において、本明細書には、必要とする個体の内視鏡的逆行性胆道膵管撮影法手順 (E R C P) の合併症としての急性膵臓炎の予防のための方法及び組成物が提供され、該方法は、治療上効果的な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩、或いは F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩、或いはそれらの組み合わせを、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

20

【 0 0 1 3 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法及び組成物は、肝臓受容体同族体 1 (L R H - 1)、D P P - I V 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、H 2 アンタゴニスト、消化管機能改善薬、ピグアニド、インクレチン模倣体、粘膜附着性薬剤、G L P - 1 又はそのアナログ、及び膵酵素から選択される第 2 薬剤の投与を含む。

【 0 0 1 4 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法及び組成物の何れかは、疼痛を緩和する薬の投与を更に含む。

【 0 0 1 5 】

1 つの実施形態において、本明細書には、必要とする個体の膵臓炎を (膵臓 - 胆汁の手順を受けた個体において) 処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤 (A S B T I) 又はその薬学的に許容可能な塩を、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

30

【 0 0 1 6 】

1 つの態様において、本明細書には、必要とする個体の膵臓炎を (膵臓 - 胆汁の手順を受けた個体において) 処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の腸内分泌ペプチド促進剤又はその薬学的に許容可能な塩を、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

【 0 0 1 7 】

更なる態様において、本明細書には、必要とする個体の膵臓炎を (膵臓 - 胆汁の手順を受けた個体において) 処置又は予防するための方法が提供され、該方法は、治療上効果的な量の F X R アゴニスト又はその薬学的に許容可能な塩を、必要とする個体に非全身投与する工程を含む。

40

【 0 0 1 8 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法又は組成物の何れかは、膵臓炎の症状を減少又は緩和し、及び / 又は症状の重症度を減少させ、及び / 又は膵臓炎の再発を減少させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法及び / 又は組成物の何れかのため、個体は、膵臓 - 胆汁の外科手術手順を受けた個体である。

【 0 0 1 9 】

50

本明細書には、特定の実施形態において、膵臓炎及び/又は膵臓炎に関連する疼痛の処置のため、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤又はその薬学的に許容可能な塩、又は任意の回復力のある胆汁酸塩輸送体を阻害する化合物を使用する、治療方法及び組成物が提供される。特定の例において、本明細書で提供される化合物の使用は、消化管中の胆汁酸塩の再利用を減少させる又は阻害する。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、内部腸細胞 (i n t r a e n t e r o c y t e) の胆汁酸、及び/又は、炎症及び/又は自己消化によって膵臓に引き起こされる損傷を減少させる。幾つかの実施形態において、A S B T I 及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はF X R アゴニストの50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、又は1%未満が、全身で吸収される。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T 阻害剤は非全身性の化合物である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T 阻害剤は最小限に全身で吸収される。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T 阻害剤の10%未満は全身で吸収される。特定の実施形態において、本明細書に記載されるA S B T 阻害剤は、腸内分泌ペプチドのL細胞分泌を増強する。

10

【0020】

幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T I は、本明細書に記載されるように、式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T I は、本明細書に記載されるように、式IIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T I は、本明細書に記載されるように、式IIIの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T I は、本明細書に記載されるように、式IVの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T I は、本明細書に記載されるように、式Vの化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるA S B T I は、本明細書に記載されるように、式VI又は式VIDの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

20

【0021】

特定の実施形態において、A S B T I は、個体の消化管中の胆汁酸の再利用を阻害する、本明細書に記載の任意の化合物である。特定の実施形態において、A S B T I は、(-) - (3 R , 5 R) - t r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 , 8 - ジメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチオアゼピン1 , 1 - ジオキシド ; (「化合物100A」) 又はその任意の他の塩或いはアナログである。前述の実施形態の何れかの特定のものにおいて、A S B T I は、1 - [4 - [4 - [(4 R , 5 R) - 3 , 3 - ジブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 - イル] フェノキシ] ブチル] 4 - アザ - 1 - アゾニアビシクロ (a z o n i a b i c y c l o) [2 . 2 . 2] オクタメタンするホナート塩 (「化合物100B」) 又はその任意の他の塩又はアナログである。特定の実施形態において、A S B T I は、N , N - ジメチルイミド - ジカルボニミディック (d i c a r b o n i m i d i c) ジアミド (「化合物100C」) 又はその任意の塩又はアナログである。特定の実施形態において、A S B T I は、限定されないが、S D - 5 6 1 3 、 A - 3 3 0 9 、 2 6 4 W 9 4 、 S - 8 9 2 1 、 S A R - 5 4 8 3 0 4 、 B A R I - 1 7 4 1 、 H M R - 1 4 5 3 、 T A - 7 5 5 2 、 R - 1 4 6 2 2 4 、 又は S C - 4 3 5 を含む任意の市販のA S B T I である。幾つかの実施形態において、A S B T I は、1 - [[5 - [[3 - [(3 S , 4 R , 5 R) - 3 - ブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキシド - 1 - ベンゾチエピン - 5 イル] フェニル] アミノ] - 5 - オキソペンチル] アミノ] - 1 - デオキシ - D - グルシトール ; 又はカリウム ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - ベンジルオキシ - 6 - { 3 - [3 - ((3 S , 4 R , 5 R) - 3 - ブチル - 7 - ジメチルアミノ - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒ

30

40

50

ドロ - 1 H - ベンゾ [b] チエピン - 5 - イル) - フェニル] - ウレイド } - 3 , 5 - ジ
 ヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) スルファートエタノラート、水和
 物である。特定の実施形態において、ASBTIは、264W94 (Glaxo)、SC
 - 435 (Pfizer)、又はA3309 (Astra-Zeneca)である。特定
 の実施形態において、本明細書で提供されるASBTIは、次のものを含む、WO12/
 064266で開示された化合物ではない：1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 -
 フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N - ((R) - 1 - カルボキシ
 - 2 - メチルチオ - エチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバモイルメ
 トキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1
 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) -
 - [N - ((S) - 1 - カルボキシ - 2 - (R) - ヒドロキシプロピル) カルバモイル
] - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェ
 ニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシ - 2
 - メチルプロピル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバモイルメトキシ)
 - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキ
 ソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N
 - ((S) - 1 - カルボキシブチル) カルバモイル] - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバ
 モイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピ
 ン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - {
 (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシプロピル) カルバモイル] ベンジル } カル
 バモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピ
 ン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N -
 { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシエチル) カルバモイル] ベンジル } カル
 バモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピ
 ン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N -
 { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシ - 2 - (R) - ヒドロキシプロピル) カ
 ルバモイル] ベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1,
 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル -
 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N - (2 - スルホエチル) カルバモイル]
 - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -
 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニ
 ル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシエチル)
 カルバモイル] - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5
 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブ
 チル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - 1 - カルボキシ - 2 - メチ
 ルチオエチル) カルバモイル] ベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テ
 トラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル
 - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N - ((S) - 2 - ヒド
 ロキシ - 1 - カルボキシエチル) カルバモイル] プロピル } カルバモイル] ベンジル } カ
 ルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼ
 ピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N
 - { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシ - 2 - メチルプロピル) カルバモイル
] ベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベ
 ンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチル
 チオ - 8 - (N - { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシエチル) カルバモイル
] - 4 - ヒドロキシベンジル } カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ
 - 1, 2, 5 - ベンゾチアジアゼピン ; 1, 1 - ジオキソ - 3, 3 - ジブチル - 5 - フェ
 ニル - 7 - メチルチオ - 8 - [N - { (R) - [N - ((S) - 1 - カルボキシ 4 - ヒドロキシベンジル }
 カルバモイルメトキシ) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 2, 5 - ベンゾチアジア

10

20

30

40

50

ゼピン；又は1，1 - ジオキソ - 3，3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N - (カルボキシメチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ) - 2，3，4，5 - テトラヒドロ - 1，2，5 - ベンゾチアジアゼピン；1，1 - ジオキソ - 3，3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - 1' - フェニル - 1' - [N' - (カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ) - 2，3，4，5 - テトラヒドロ - 1，5 - ベンゾチアジアゼピン；1，1 - ジオキソ - 3，3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N' - (S) - 1 - カルボキシエチル)カルバモイル] - 4 - ヒドロキシベンジル}カルバモイルメトキシ) - 2，3，4，5 - テトラヒドロ - 1，5 - ベンゾチアジアゼピン；1，1 - ジオキソ - 3，3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - 1' - フェニル - 1' - [N' - (カルボキシメチル)カルバモイル]メチル}カルバモイルメトキシ) - 2，3，4，5 - テトラヒドロ - 1，5 - ベンゾチアジアゼピン；又は1，1 - ジオキソ - 3，3 - ジブチル - 5 - フェニル - 7 - メチルチオ - 8 - (N - { (R) - [N' - (S) - 1 - カルボキシエチル)カルバモイル]ベンジル}カルバモイルメトキシ) - 2，3，4，5 - テトラヒドロ - 1，5 - ベンゾチアジアゼピン。

10

20

30

40

50

【0022】

本明細書には、特定の実施形態において、膵臓炎及び/又は膵臓炎に関連する疼痛の処置用の腸内分泌ペプチド分泌促進剤である化合物を使用する、治療方法及び組成物が提供される。特定の例において、本明細書で提供される化合物の使用は、消化管中の胆汁酸塩の再利用を減少又は阻害する。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、内部腸細胞の胆汁酸、及び/又は炎症及び/又は自己消化によって引き起こされる膵臓の損傷を減少させる。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される腸内分泌ペプチド分泌促進剤は非全身性の化合物である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される腸内分泌ペプチド分泌促進剤は最小限に全身で吸収される。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される腸内分泌ペプチド分泌促進剤の10%未満は、全身で吸収される。特定の実施形態において、本明細書に記載される腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、腸内分泌ペプチドのL細胞分泌を増強する。

【0023】

特定の実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模倣体、胆汁酸塩模倣体、TGR5アゴニスト、又はそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模倣体、又は胆汁酸塩模倣体と随意に組み合わせた、グルカゴン様ペプチド分泌促進剤である。特定の実施形態において、グルカゴン様ペプチド分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模倣体、又は胆汁酸塩模倣体と随意に組み合わせた、グルカゴン様ペプチド - 1 (GLP - 1) 分泌促進剤、又はグルカゴン様ペプチド - 2 (GLP - 2) 分泌促進剤である。幾つかの実施形態において、腸内ペプチド分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸模倣体、又は胆汁酸塩模倣体と随意に組み合わせた、膵臓ポリペプチド - フォールドペプチド (fold peptide) 分泌促進剤である。幾つかの実施形態において、膵臓ポリペプチド - フォールドペプチド分泌促進剤は、ペプチドYY (PYY) 分泌促進剤である。

【0024】

特定の実施形態において、胆汁酸模倣体は、TGR5アゴニスト、M-BARアゴニスト、GPR119アゴニスト、GPR120アゴニスト、GPR131アゴニスト、GPR140アゴニスト、GPR143アゴニスト、GPR53アゴニスト、GPBAR1アゴニスト、BG37アゴニスト、ファルネソイド - X受容体アゴニストである。幾つかの例において、胆汁酸模倣体はL細胞分泌を促進する。特定の例において、胆汁酸模倣体は、GLP - 1、GLP - 2、PYY、OXM、又はそれらの組み合わせの分泌を促進する。

【0025】

本明細書には、特定の実施形態において、膵臓炎及び／又は膵臓炎に係る疼痛の処置用の F X R アゴニストである化合物を使用する、治療方法及び組成物が提供される。特定の例において、本明細書で提供される化合物の使用は、消化管中の胆汁酸塩の再利用を減少させる又は阻害する。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、内部腸細胞の胆汁酸、及び／又は、炎症及び／又は自己消化によって膵臓に引き起こされる損傷を減少させる。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される F X R アゴニストは非全身性の化合物である。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される F X R アゴニストは最小限に全身で吸収される。幾つかの実施形態において、本明細書で提供される F X R アゴニストの 10% 未満は全身で吸収される。特定の実施形態において、本明細書に記載される F X R アゴニストは、腸内分泌ペプチドの L 細胞分泌を増強する。

10

【 0 0 2 6 】

特定の実施形態では、F X R アゴニストは、GW 4 0 6 4、GW 9 6 6 2、INT - 7 4 7、T 0 9 0 1 3 1 7、WAY - 3 6 2 4 5 0、フェキサミン、コール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロジヒドロフシジエート、タウロデオキシコール酸、コール酸塩、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、タウロデオキシコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7 - B メチルコール酸、メチルリトコール酸、又はそれらの塩、或いはそれらの組み合わせである。

20

【 0 0 2 7 】

本明細書には、特定の実施形態において、膵臓炎及びその症状の処置に使用するための方法及び剤形（例えば、経口又は直腸の剤形）が提供され、該剤形は、治療上効果的な量の A S B T I、又はその薬学的に許容可能な塩、及び担体を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及びその症状の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体に、治療上効果的な量の最小限に吸収された A S B T I、又はその薬学的に許容可能な塩を経口投与する工程を含む。

【 0 0 2 8 】

特定の実施形態において、A S B T I、又はその塩は、最小限に吸収された A S B T I である。幾つかの実施形態において、剤形は、腸溶性の製剤、回腸の pH 感受性放出製剤、又は坐薬、或いは他の適切な形態である。

30

【 0 0 2 9 】

本明細書には、特定の実施形態において、膵臓炎及びその症状の処置に使用するための方法及び剤形（例えば、経口又は直腸の剤形）が提供され、該剤形は、治療上効果的な量の胆汁酸、胆汁酸塩、又はそれらの模倣体、及び担体を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及びその症状の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体に、治療上効果的な量の最小限に吸収された胆汁酸、胆汁酸塩、又はそれらの模倣体を直腸投与する工程を含む。

【 0 0 3 0 】

特定の実施形態において、胆汁酸、胆汁酸塩、又はそれらの模倣体は、最小限に吸収された胆汁酸、胆汁酸塩、又はそれらの模倣体である。幾つかの実施形態において、剤形は、腸溶性の製剤、回腸の pH 感受性放出、又は坐薬、或いは他の適切な形態である。

40

【 0 0 3 1 】

幾つかの実施形態において、上記の膵臓炎及び／又はその症状の処置に使用するための組成物は、展着剤又は湿潤剤の少なくとも 1 つを含む。幾つかの実施形態において、組成物は吸収阻害剤を含む。幾つかの場合において、吸収阻害剤は、粘膜付着性薬剤（例えば、粘膜付着性ポリマー）である。特定の実施形態において、粘膜付着性薬剤は、メチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びそれらの組み合わせから選択される。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤は、吸収阻害剤に共有結合される。

【 0 0 3 2 】

50

特定の実施形態において、担体は、直腸に適切な担体である。特定の実施形態において、本明細書に記載される任意の医薬組成物は、坐薬、浣腸溶液、直腸フォーム、又は直腸ゲルとして処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される任意の医薬組成物は、経口に適切な担体を含む。特定の実施形態において、医薬組成物は、腸溶コーティングを含む。

【0033】

幾つかの実施形態において、本明細書には、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド分泌促進剤及び / 又は F X R アゴニストの非全身性の回腸、直腸、結腸の送達のために処方された医薬組成物が提供される。

【0034】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法の何れかのため、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストの投与は、必要とする個体の内部腸細胞の胆汁酸を減少させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、必要とする個体の回腸の腸細胞における胆汁酸の蓄積を減少させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法の何れかのため、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストの投与は、必要とする個体の腸細胞の回腸管腔からの胆汁酸の輸送を阻害する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法の何れかのため、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストの投与は、必要とする個体の回腸管腔の胆汁酸を増加させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法の何れかのため、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストの投与は、必要とする個体の、炎症及び / 又は自己消化によって引き起こされる膵臓の損傷を減少させる。幾つかの実施形態において、本明細書に記載の方法の何れかのため、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストの投与は、必要とする個体の膵臓炎の発症に関連する膵液分泌及び / 又は炎症性サイトカインの生成を減少させる。

【0035】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法及び組成物は、肝臓受容体同族体 1 (L R H - 1)、D P P - I V 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、H 2 アンタゴニスト、消化管機能改善薬、ピグアニド、インクレチン模倣体、粘膜附着性薬剤、G L P - 1 又はそのアナログ、T G R 5 アゴニスト、鎮痛剤、及び膵酵素から選択される 1 以上の薬剤の投与を更に含む。一例として、1 つの場合において、膵臓炎を処置する組成物又は方法は、必要とする個体への、胆汁酸模倣体、D P P - I V 阻害剤、及び鎮痛薬の投与を含む。別の例において、膵臓炎を処置する組成物又は方法は、必要とする個体への、A S B T I、D P P - I V 阻害剤、及び鎮痛薬、並びに、更に随意に膵酵素の投与を含む。

【0036】

幾つかの実施形態において、本明細書で提供される方法は、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 の治療上効果的な量の阻害剤を投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 の阻害剤は、経口又は直腸で投与される。幾つかの実施形態において、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 の阻害剤は、A S B T I、腸内分泌ペプチド促進剤、F X R アゴニスト、胆汁酸、胆汁酸塩、又はそれらの模倣体と共に共投与される。幾つかの実施形態において、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 の阻害剤は、ジペプチジルペプチダーゼ - 4 の吸収可能な又は全身で吸収された阻害剤である。

【0037】

幾つかの実施形態において、上述の方法及び組成物は、肝臓受容体同族体 1 (L R H - 1)、D P P - I V 阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、H 2 アンタゴニスト、消化管機能改善薬、ピグアニド、インクレチン模倣体、粘膜附着性薬剤、G L P - 1 又はそのアナログ、及び T G R 5 アゴニストから選択される第 2 薬剤の投与を含む。幾つかの実施形態において、第 2 薬剤は D P P - I V 阻害剤である。

【0038】

幾つかの実施形態において、上述の方法及び組成物は、鎮痛剤の投与を更に含む。幾つ

10

20

30

40

50

かの実施形態において、上述の方法及び組成物は、膵酵素の投与を更に含む。

【0039】

幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIとDPP-IV阻害剤の治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIとTGR5アゴニストの治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIとGLP-1又はそのアナログの治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIとビッグアニドの治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIと鎮痛薬の治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIと膵酵素の治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎及び/又はその症状(例えば、疼痛)の処置方法が提供され、該方法は、必要とする個体への、ASBTIと、鎮痛薬、DPP-IV阻害剤、及び膵酵素の1以上との治療上効果的な量の組み合わせの投与を含む。

10

20

【0040】

幾つかの実施形態において、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、経口投与される。幾つかの実施形態において、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、個体の遠位回腸、結腸、及び/又は直腸へ、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを送達する、回腸のpH感受性放出製剤として投与される。幾つかの実施形態において、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、腸管にコーティングした製剤として投与される。幾つかの実施形態において、本明細書で提供されるASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの経口送達は、あらゆる機構によって消化管への薬物の延長又は持続した送達を提供するため、当該技術分野で周知であるような製剤を含み得る。これらは、限定されないが、小腸のpH変化に基づいた剤形からのpH感受性放出、錠剤又はカプセルのゆっくりとした浸食、製剤の物理的性質に基づいた胃の中での保持、胃管の粘膜内層への剤形の生物接着、又は剤型からの活性薬物の酵素放出を含む。意図される効果は、活性薬物分子が剤形の操作によって作用部位(回腸)に送達される時間を拡大することである。故に、腸溶コーティングした、及び腸溶コーティングした制御放出製剤は、本発明の範囲内である。適切な腸溶コーティングは、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、及びメタクリル酸とメタクリル酸メチルエステルの陰イオンポリマーを含む。

30

40

【0041】

上述の方法の幾つかの実施形態において、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、食物の摂取前に投与される。上述の方法の幾つかの実施形態において、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、食物の摂取時又はその後に投与される。

【0042】

本明細書には、幾つかの実施形態において、本明細書に記載の任意の組成物(例えば、直腸投与用に処方した医薬組成物)を含むキット、及び直腸又は結腸内の局所的な送達用のデバイスが提供される。特定の実施形態において、デバイスは、シリンジ、バッグ、又は加圧容器である。

50

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】レベルの増加が膵臓炎の処置及び予防に関連する、血漿活性GLP-1レベルにある胆汁酸塩輸送体阻害剤SC-435の効果を示す。

【図2】レベルの増加が膵臓炎の処置及び予防に関連する、血漿活性GLP-1レベルにある、胆汁酸、タウロコール酸塩の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0044】

ヒトの膵臓は、消化管の主要な消化薬活性におけるその役割の一部として、1日当たり、酵素及びチモージェン含む流体を、1リットルより多く分泌する。膵液分泌の調節は、ホルモ及び神経の両方の機構によるものであり、前者が最重要である。分泌された酵素は、トリプシン、アミラーゼ、リパーゼ、及び/又は、他のタンパク質分解酵素を含み、それらは、膵臓細胞の自己消化を予防するため、前駆物質形態で、又は阻害剤と組み合わせで包装され得る。酵素分泌も、消化管中の酵素及び/又はエンテロペプチドホルモンのレベルによって誘発される、ネガティブフィードバック機構によって一部調節される。

10

【0045】

膵臓炎は、急性又は慢性であるとして臨床的に診断される、炎症性疾患である。急性膵臓炎は、軽度のものから生命を脅かすものまでの重症度に及び、複雑な臨床症状である。腹痛、超音波で確認した膵臓の病理変化、及び血漿アミラーゼとリパーゼ濃度の増加は、臨床における急性膵臓炎の最も一般的な標識である。

20

【0046】

膵臓炎の重症度を発生及び修飾させる原因である細胞機能及び分子機構は、完全には解明されていない。一般に、膵管へ消化酵素を分泌する胞状細胞は、膵臓炎の進行に重要な役割を果たす。膵臓炎の発症における共通の特徴は、膵臓組織内のトリプシノゲンの早すぎる活性化であり、それは、腺の自己消化を引き起こす。膵臓損傷は、過活性化した消化酵素の保持を介する膵臓の自己消化によっておそらく生じ、その後、大いに増幅した炎症反応、浮腫、細胞損傷、及び壊死が生じる。

【0047】

急性膵臓炎は、浮腫、胞状細胞壊死、出血、及び重度の膵臓の炎症を特徴とする。急性膵臓炎の患者は、アミラーゼ及びリパーゼなどの、膵臓の消化酵素の高い血液レベル及び尿レベルを持って存在する。重度の急性膵臓炎は、急性膵臓炎の高い死亡率を占める、全身性炎症反応症候群及び多臓器機能不全症候群を引き起こし得る。急性膵臓炎の大半の(>80%)の症例は胆石とアルコール中毒に関係するが、その幾つかは特発性である。

30

【0048】

急性膵臓炎中に放出される膵酵素と毒素が、腹膜後の、リンパの及び/又は静脈の経路を介する全身循環へと到達すると、それらは毛細管に影響を及ぼし、一般に、有害な全身作用を引き起こし得る。呼吸窮迫症候群、腎不全、及び/又は心不全は、急性膵臓炎の患者における、死亡の最も頻繁な原因である。

【0049】

膵臓への損傷が続く場合、被験体がアルコールを飲み続けると、疾患の慢性の形態が進行し、重度の疼痛を引き起こし、及び膵臓の機能を減少させて、消化に影響を及ぼして体重損失を引き起こす。慢性膵臓炎はまた、他の原因から生じ、その多くは、急性膵臓炎を誘発するとも知られている。疼痛は慢性膵臓炎においても頻繁に見られるが、疼痛は、連続的又は断続的であり、或いは疼痛が無い場合もある。

40

【0050】

一般に、膵臓炎に対して現在まで使用される治療上の手法は、臨床的に成功していない。現在の治療は、1) (鼻腔胃吸引及び静脈内栄養法などによる)胃から十二指腸への栄養素の通過を予防すること; 2) 酸が十二指腸に入るのを予防すること(通常、セクレチン放出を促進し、膵臓の刺激をもたらす; 酸分泌を制限するシメチジンが膵臓炎を処置するのに有用であると示されていないことに留意すべきである); 3) 例えば、抗コリン薬

50

により酵素の分泌を遮断すること；及び4)実際には効果がないと示されたアプロチニン (T r a y s y l o l (商標))によりプロテアーゼ活性を阻害することを目的とする。他の手法は、(例えば麻酔剤の投与によって)疼痛を処置する工程、循環機能を維持する工程、二次感染を予防する工程、及び最終的に、慢性の症例において、吸収不良の調整を含む。故に、膵臓炎の処置に効果的な治療が必要とされる。

【0051】

従って、本明細書には、膵臓炎の処置のための新規な手法が提供される。特定の実施形態において、本明細書に記載される方法及び組成物は、胃腸(GI)管の胆汁酸レベルを調節(例えば、増加)することにより、膵酵素の分泌を修飾することに向けられる。GI管における胆汁酸レベルのそのような修飾は、腸内分泌ペプチド及び/又はサイトカインを循環させるレベルの変化を誘発し、消化管における酵素レベルによって誘発されたネガティブフィードバック機構にも影響を及ぼし、故に、膵臓炎の発症に関連する、(例えばトリプシン、アミラーゼ、及びリパーゼなどの膵酵素の過活性化による)膵臓の自己消化を減少させる。

10

【0052】

1つの態様において、本明細書で提供される組成物及び方法は、腸管内の胆汁酸濃度を増加させる。胆汁酸は、消化酵素を活性化し、脂肪と脂溶性ビタミンを可溶性にするという重大な役割を果たし、肝臓、胆管、及び腸の疾患に関係する。肝臓において形成されると、胆汁酸は小腸から活発に吸収され、各分子は、分泌される前に複数の腸肝循環を受ける。僅かな割合の胆汁酸塩は、受動的プロセス又は担体性輸送プロセスのいずれかにより、近位の腸管において再吸収され得る。大半の胆汁酸塩は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)と称される、ナトリウム依存性の頂端側に位置する胆汁酸輸送体により、遠位の回腸において再利用される。腸細胞の基底外側の表面では、ASBTの切断型(truncated version)は、門脈循環への胆汁酸のベクトル移動に関係する。腸肝循環の完了は、ナトリウム依存性の胆汁酸輸送体によって主に媒介される輸送タンパク質によって、肝細胞の基底外側の表面に生じる。特定の理論に限定されず、本明細書で提供される組成物及び方法によって提供される、胆汁酸の濃度の増加は、膵酵素の分泌に影響を及ぼす因子の後続する分泌を刺激する。

20

【0053】

また別の態様において、本明細書に記載される組成物及び方法は、全身で吸収される薬剤より優れている。本明細書に記載される組成物及び方法は、全身で吸収されない又は最小限に全身で吸収されない、ASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤を利用し；故に、組成物は腸管内腔を残さず効果的であり、それにより、全身吸収に関連する任意の毒性及び/又は副作用を減少させる。

30

【0054】

1つの態様において、本明細書に記載される組成物及び方法は、限定されないがアミリン又はインスリンを含む、膵臓ホルモンの放出を刺激する。

【0055】

更なる態様において、本明細書に記載される組成物及び方法は、限定されないがGLP-1、GLP-2、OXM、及び/又はPYYを含む、腸内分泌ホルモンの放出を刺激する。GLP-1、GLP-2、OXM、又はPYYの分泌の増加は、膵液分泌の調節の原因であるネガティブフィードバック機構を修飾することを可能にする。

40

【0056】

本明細書には、必要とする個体の膵臓炎を処置するための、胃腸(GI)管において活性である頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体(ASBT)又は任意の回復力のある胆汁酸塩輸送体の阻害剤の使用が記載される。特定の実施形態において、本明細書で提供される方法は、必要とする個体に、治療上効果的な量のASBT阻害剤(ASBTI)及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、そのようなASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、全身で吸収されない、又は最小限に全身で吸収されない。幾

50

つかの実施形態において、そのような胆汁酸塩輸送体阻害剤は、インビボでの化合物の全身吸収を予防、減少、又は阻害する部分又は基を含む。幾つかの実施形態において、化合物上で負荷した部分又は基は、化合物が胃腸管から出るのを予防、減少、又は阻害し、全身吸収による副作用の危険性を減少させる。幾つかの実施形態において、そのような A S B T 阻害剤及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、全身で吸収される。幾つかの実施形態において、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、遠位の回腸への送達のために処方される。幾つかの実施形態において、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、最小限に吸収される。幾つかの実施形態において、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又は F X R アゴニストは、必要とする個体の結腸又は直腸に非全身投与される。

10

【 0 0 5 7 】

幾つかの実施形態において、A S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤、及び / 又は F X R アゴニストの 5 0 % 未満、4 0 % 未満、3 0 % 未満、2 0 % 未満、1 0 % 未満、9 % 未満、8 % 未満、7 % 未満、6 % 未満、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、又は 1 % 未満は、全身で吸収される。特定の実施形態において、本明細書に記載される A S B T I は、遠位の胃腸管（例えば、遠位の回腸、結腸及び / 又は直腸）における、回復力のある胆汁酸塩輸送体により、胆汁酸塩の除去を阻害する。

【 0 0 5 8 】

幾つかの例において、胆汁酸塩再利用の阻害は、遠位の胃腸管の内腔又はその一部（例えば、遠位の小腸及び / 又は結腸及び / 又は直腸）において、より高濃度の胆汁酸又は塩をもたらす。本明細書で使用されるように、遠位の胃腸管は遠位の回腸から肛門までの領域を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、内部腸細胞の胆汁酸又はその蓄積を縮小する。特定の実施形態において、遠位の小腸及び / 又は結腸及び / 又は直腸におけるより高濃度の胆汁酸塩は、遠位の胃腸管中の腸内分泌ペプチドの分泌を調節する（例えば、増強する）。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、遠位の回腸、結腸、及び / 又は、直腸に存在する L 細胞から腸内分泌ペプチド（例えば、G L P - 1、G L P - 2、オキシントモジュリン、P Y Y、又はそれらの組み合わせ）の分泌を増強する。

20

【 0 0 5 9 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、膵臓炎の処置及び / 又は予防に重要である因子の分泌を刺激するため、（内生的又は外生的に）結腸直腸の領域に胆汁酸を送達する方法が提供される。胆汁酸は、4 つの規定上のペプチド：グルカゴン様ペプチド 1（G L P - 1）、ペプチドチロシン - チロシン（P Y Y）、オキシントモジュリン（O X M）、及び G L P - 2 の L 細胞分泌を活性化し、腸内分泌細胞受容体のための活性リガンドである。G L P - 1 は、インスリンとアミリンの内分泌腺の膵液分泌を刺激する活性インクレチンである。G L P - 1 とアミリンの両方は、外分泌膵臓分泌の強力なレギュレーターとして作用し、また、アミロプシン及びリパーゼの活性、並びに膵臓のサイトカインレベルの減少における役割を果たす。

30

【 0 0 6 0 】

本明細書には、血液及び / 又は血漿及び / 又は G I 管における G L P - 1 レベルを増大する方法及び組成物が提供される。幾つかの実施形態において、G L P - 1 の分泌の増加は、膵酵素の分泌及び / 又は膵液分泌に関連するフィードバックループを調節し、それにより、膵酵素の過活性化を減少し、膵臓のサイトカインレベルを減少する。

40

【 0 0 6 1 】

本明細書には、血液及び / 又は血漿及び / 又は G I 管におけるアミリンのレベルを増大する方法及び組成物が提供される。幾つかの実施形態において、アミリンの分泌の増加は、膵酵素の分泌及び / 又は膵液分泌に関連するフィードバックループを調節し、それにより、膵酵素の過活性化を減少し、膵臓のサイトカインレベルを減少する。

【 0 0 6 2 】

50

< 化合物 >

幾つかの実施形態において、本明細書には、遠位の回腸、結腸、及び/又は直腸を含む、遠位の胃腸(GI)管における胆汁酸の再利用を減少させる又は阻害する、ASBT阻害剤が提供される。特定の実施形態において、ASBTIは全身で吸収される。特定の実施形態において、ASBTIは全身で吸収されない。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるASBTIは、非全身性となるよう、(例えば、a-L-K基に)修飾又は置換される。特定の実施形態において、任意のASBT阻害剤は、1以上の負荷した基(例えば、K)及び随意に、1以上のリンカー(例えば、L)に修飾される又は置換され、ここで、LとKは本明細書に定義される通りである。

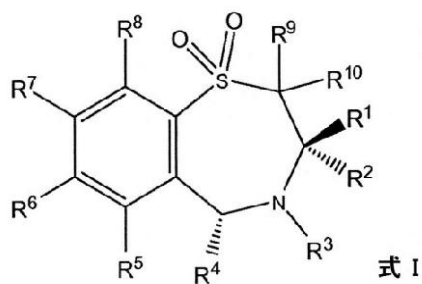
【0063】

10

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適したASBTIは、式Iの化合物、及びその塩、溶媒和物、及び生理的に機能的な誘導体であり：

【0064】

【化1】



20

【0065】

式中：

R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

30

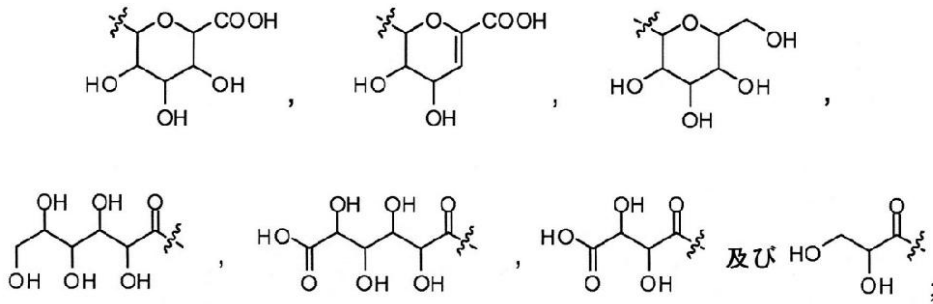
R^4 は、ピリジル又は随意に置換したフェニル又は $-L_z-K_z$ であり；ここで、 z は 1、2、又は 3 であり；各 L は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアミノアルキル基、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を予防する部分であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、同じ又は異なるものであり、各々は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{15} -アセチリド、 OR^{15} 、随意に置換した C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 $CHO(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ 、及び $-W-R^{31}$ から選択され、ここで、 W は O 又は NH であり、 R^{31} は以下の式から選択され；

40

【0066】

【化2】



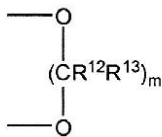
【0067】

10

式中、 p は 1 - 4 の整数であり、 n は 0 - 3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素及び随意に置換した C_{1-6} アルキルから独立して選択され；又は R^6 と R^7 は、以下の基を形成するために結合され：

【0068】

【化3】



20

【0069】

式中、 R^{12} と R^{13} は上述で定義される通りであり、 m は 1 又は 2 であり；及び R^9 と R^{10} は、同じ又は異なるものであり、各々は水素又は C_{1-6} アルキルから選択される。

【0070】

方法の幾つかの実施形態において、式 I の化合物は、以下のものを特徴とする化合物、及びその塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体であり、ここで、

R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

R^4 は随意に置換したフェニルであり；

R^5 、 R^6 、及び R^8 は、水素、フッ素によって随意に置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシから独立して選択され；

R^7 は、ハロゲン、シアノ、 R^{15} -アセチリド、 OR^{15} 、随意に置換した C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $HNCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_pR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、及び $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ であり；

ここで、 R^{15} に対して、 n 、 p 、及び R^{12} は上述に定義される通りであり；

但し、 R^8 に対する R^5 の少なくとも 2 つが水素ではないと仮定する。

【0071】

本明細書に記載される方法の幾つかの実施形態において、式 I の化合物は、以下のものを特徴とする化合物、及びその塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体であり、ここで、

R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；

R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

50

ルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

R^4 は未置換のフェニルであり；

R^5 は水素又はハロゲンであり；

R^6 及び R^8 は、水素、フッ素によって随意に置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシから独立して選択され；

R^7 は、 OR^{15} 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、及び $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され、ここで、 p は 1 - 4 の整数であり、 n は 0 - 3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素及び随意に置換した C_{1-6} アルキル独立して選択され；

R^9 と R^{10} は、同じ又は異なるものであり、各々は水素又は C_{1-6} アルキルから選択される。

【0072】

方法の幾つかの実施形態において、ここで、式 I の化合物は、以下のものを特徴とする化合物、及びその塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体であり、ここで、

R^1 は、メチル、エチル、又は n -プロピルであり；

R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、又は n -ペンチルであり；

R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

R^4 は未置換のフェニルであり；

R^5 は水素であり；

R^6 及び R^8 は、水素、フッ素によって随意に置換された C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシから独立して選択され；

R^7 は、 OR^{15} 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、及び $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され、ここで、 p は 1 - 4 の整数であり、 n は 0 - 3 の整数であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素及び随意に置換した C_{1-6} アルキル独立して選択され；

R^9 と R^{10} は、同じ又は異なるものであり、各々は水素又は C_{1-6} アルキルから選択される。

【0073】

方法の幾つかの実施形態において、式 I の化合物は、以下のものを特徴とする化合物、及びその塩、溶媒和物、及び生理学的に機能的な誘導体であり、ここで、

R^1 は、メチル、エチル、又は n -プロピルであり；

R^2 は、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、又は n -ペンチルであり；

R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；

R^4 は未置換のフェニルであり；

R^5 は水素であり；

R^6 は C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、又はヒドロキシであり；

R^7 は OR^{15} であり、ここで、 R^{15} は、水素又は随意に置換した C_{1-6} アルキルであり；

R^8 は水素又はハロゲンであり；

R^9 と R^{10} は、同じ又は異なるものであり、各々は水素又は C_{1-6} アルキルから選択される。

【0074】

方法の幾つかの実施形態において、式 I の化合物は、

(3R, 5R) - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 7, 8 - ジ

- メトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 , 8 - ジ
 メトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 4 - ol 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 , 8
 - ジメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 , 8
 - ジメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 , - ベンゾチアゼピン - 4 - ol 1 , 1 - ジオキ
 シド ;
 (3 R , 5 R) - 7 - プロモ - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ
 - 8 - メトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ; 10
 (3 R , 5 R) - 7 - プロモ - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ
 - 8 - メトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 4 - ol 1 , 1 - ジオキ
 シド ;
 (3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フェニ
 ル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 7 , 8 - ジオール 1 , 1 - ジオキシド ;
 (3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 8 - メトキ
 シ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 7 - ol 1 , 1 - ジオキシド ;
 (3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 - メトキ
 シ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - ol 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 8 - メ 20
 トキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フ
 エニル - 1 , 4 , - ベンゾチアゼピン - 8 - ol 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フ
 エニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 4 , 8 - ジオール ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フ
 エニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - チオール 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フ
 エニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - スルホン酸 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 8 , 9 30
 - ジメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 7 , 8 - ジエトキシ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5
 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 8 - エトキシ - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ
 ヒドロ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 8 - イ
 ソプロポキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド塩酸塩 ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フ
 エニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - カルバルデヒド - 1 , 1 - ジオキシド ;
 3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 , 8 - ジメトキシ - 5 - フェニル 40
 - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 8 - メトキシ - 5 - フェニル - 1 ,
 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチア
 ゼピン - 4 , 8 - ジオール 1 , 1 - ジオキシド ;
 (R S) - 3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 7 , 8
 - ジメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 8 - エトキシ - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ
 ヒドロ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 4 - ol - 1 - ジオキシド ;
 (±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 8 - イ 50

ソプロポキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 4 - o l 1 , 1 - ジオキシド ;

(±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 , 8 , 9 - トリメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 , - ベンゾチアゼピン - 4 - o l 1 , 1 - ジオキシド ;

(3 R , 5 R) - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 4 , 7 , 8 - チオール 1 , 1 - ジオキシド ;

(±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 4 , 7 , 8 - トリメトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン 1 , 1 - ジオキシド ;

3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - o l 1 , 1 - ジオキシド ;

3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 7 - メトキシ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - o l 1 , 1 - ジオキシド ;

3 , 3 ジブチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - o l 1 , 1 - ジオキシド ;

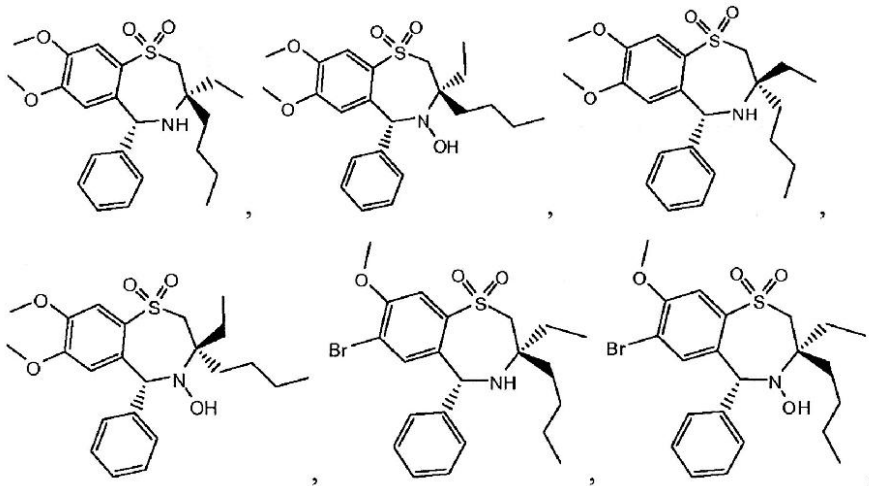
(±) - T r a n s - 3 - ブチル - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 1 - ジオキソ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル 硫酸水素塩 ; 又は 3 , 3 - ジエチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 , 1 - ジオキソ - 5 - フェニル - 1 , 4 - ベンゾチアゼピン - 8 - イル 硫酸水素塩である。

【 0 0 7 5 】

幾つかの実施形態において、式 I の化合物は、以下の式である :

【 0 0 7 6 】

【 化 4 - 1 】



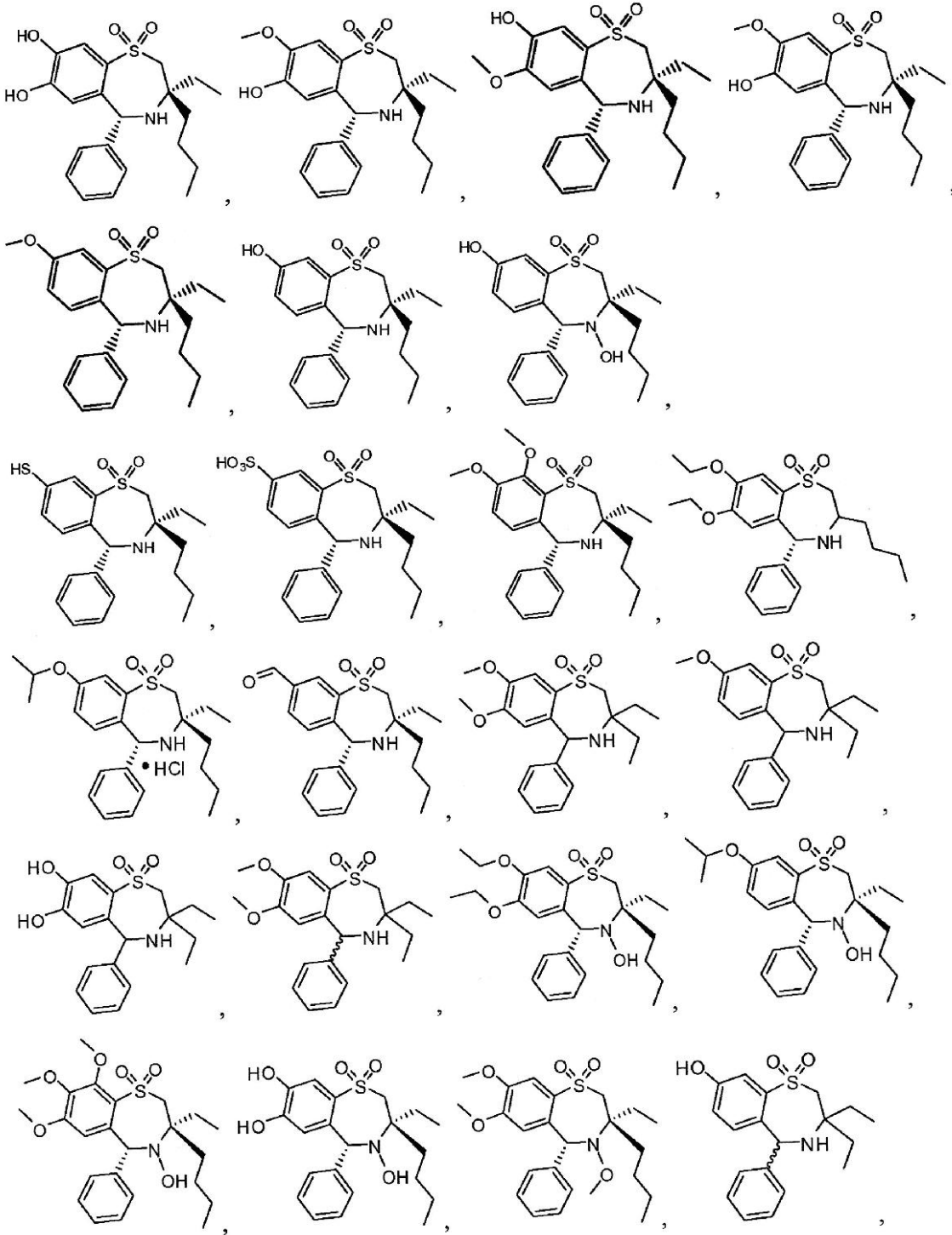
【 0 0 7 7 】

10

20

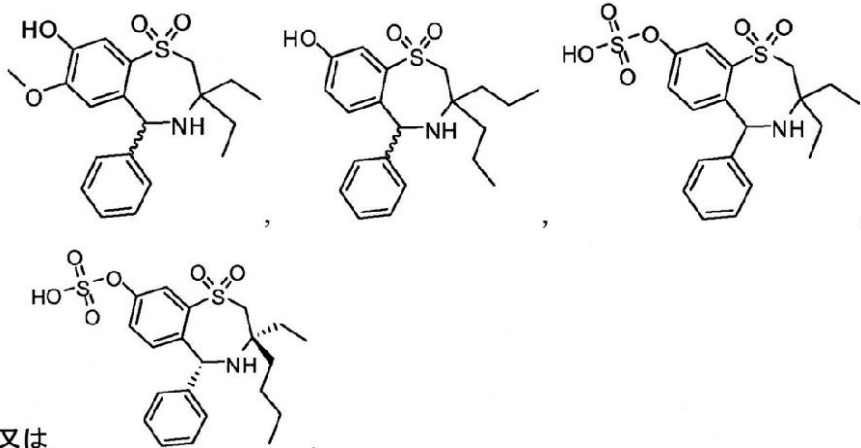
30

【化 4 - 2】



【 0 0 7 8 】

【化4-3】



10

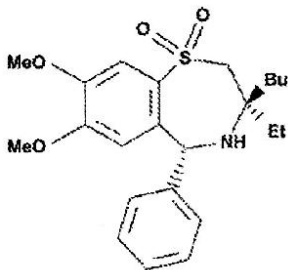
又は

【0079】

方法の幾つかの実施形態において、式Iの化合物は、以下の式である：

【0080】

【化5】



20

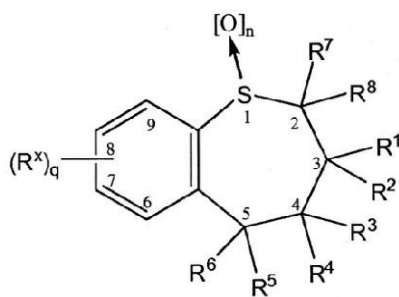
【0081】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適したASBTIは、式I Iの化合物、或いは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグであり：

【0082】

【化6】

30



式 I I

40

【0083】

式中：

q は 1 ~ 4 の整数であり、

n は 0 ~ 2 の整数であり、

R^1 と R^2 は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール、及びシクロアルキルから成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルアリール、アリ

50

ールアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、(ポリアルキル)アリール、及びシクロアルキルは随意に、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^wA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から選択された1以上の置換基により置換され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキルアリール、アルコキシ、アルコシアルキル、(ポリアルキル)アリール、及びシクロアルキルは随意に、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、又はフェニレンにより置換される1以上の炭素を有し、

ここで、 R^9 、 R^{10} 、及び R^w は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アリールアルキル、及びアルキルアンモニウムアルキルから成る群から独立して選択され；又は

R^1 及び R^2 は、それらが付けられる炭素と共に得られ、 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルを形成し；

R^3 と R^4 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アシルオキシ、アリール、ヘテロ環、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、及び SO_3R^9 から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は上述で定義される通りであり；又は

R^3 と R^4 は共に、 $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 、又は $=CR^{11}R^{12}$ であり、

ここで、 R^{11} と R^{12} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロ環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は、 R^3 と R^4 の両方が OH 、 NH_2 、及び SH でなければ、上述で定義された通りであり、又は

R^{11} と R^{12} は、それらが付けられる窒素原子又は炭素原子と共に、環式の環を形成し；

R^5 と R^6 は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^{30} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、及び $-L_z - K_z$ から成る群から独立して選択され；

ここで、 z は1、2、又は3であり；各 L は独立して、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアルコキシ、置換又は非置換のアミノアルキル基、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；各 K は、全身吸収を予防する部分であり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、四級ヘテロ環、及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 NR^{13} 、 R^{14} 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から成る群から独立して選択される1つ以上の置換基により置換されることができ、

ここで：

A^- は薬学的に許容可能なアニオンであり、 M は薬学的に許容可能なカチオンであり、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロ

10

20

30

40

50

アルキル、シクロアルキル、及びヘテロ環は更に、 OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 、及び $P(O)(OR^7)OR^8$ から成る群から選択される1つ以上の置換基により置換されることができ、及び

ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及びヘテロ環は随意に、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P^+R^7R^8A^-$ 、又はフェニレンにより置換される1以上の炭素を有し得、及び

R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、及び四級ヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリールアルキル、ヘテロ環、及びポリアルキルは随意に、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド、又はポリペプチドによって置換される1以上の炭素を有し、

R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、スルホアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、及び $C(O)OM$ から成る群から選択される1以上の基により随意に置換され、

ここで、 R^{16} と R^{17} は、 R^9 と M を構成する置換基から独立して選択され；又は
 R^{14} と R^{15} は、それらが付けられる窒素原子と共に、環式の環を形成し；及び
アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、及びアリールアルキルから成る群から選択され；及び

R^7 と R^8 は、水素とアルキルから成る群から独立して選択され；及び

1以上の R^x は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、ポリエーテル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_n$ 、 NR^{18} 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}R^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び炭水化物から成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ポリアルキル、ヘテロ環、アシルオキシ、アリールアルキル、ハロアルキル、ポリエーテル、四級ヘテロ環、及び四級ヘテロアリールは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、又は $C(O)M$ により更に置換されることができ、及び

ここで、 R^{18} は、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、アルキルから成る群から選択され、

ここで、アシル、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、ヘテロ環、ヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアル、アルキル、四級ヘテロ環及び四級ヘテロアリアルは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_3R^9 、CN、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、及び $C(O)OM$ から成る群から選択された1以上の置換基により随意に置換され、

ここで、 R^x において、1つ以上の炭素は、 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、炭水化物、ポリエーテル、又はポリアルキルにより随意に置換され、

ここで、前記ポリアルキル、フェニレン、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、及び炭水化物において、1つ以上の炭素は、 O 、 NR^9 、 $R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、又は $P(O)R^9$ により随意に置換され；ここで、四級ヘテロ環及び四級ヘテロアリアルは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリアル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリアルアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、及び $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ から成る群から選択される1つ以上の基により随意に置換され、

但し、 R^5 と R^6 の両方が水素又はSHでないと仮定し；

但し、 R^5 又は R^6 がフェニルであると、 R^1 又は R^2 の1つだけがHであると仮定し；

但し、 $q = 1$ 及び R^x がスチリル、アニリド、又はアニリノカルボニルであると、 R^5 又は R^6 の1つだけがアルキルであると仮定する。

【0084】

方法の幾つかの実施形態において、式IIの化合物は、以下のものとする化合物、或いは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグであり、ここで、

q は1~4の整数であり；

n は2であり；

R^1 と R^2 は、H、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、及びアルキルチオから成る群から独立して選択され、

ここで、アルキル、アルコキシ、ジアルキルアミノ、及びアルキルチオは、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から選択された1つ以上の置換基により随意に置換され；

各 R^9 と R^{10} はそれぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、アリアル、アシル、ヘテロ環、及びアリアルアルキルから成る群から独立して選択され；

R^3 と R^4 は、H、アルキル、アシルオキシ、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、及び SO_2R^9 から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は上述で定義された通りであり；

R^{11} と R^{12} は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロ環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は、 R^3 と R^4 の両方がOH、 NH_2 、及びSHとなり得なければ、上述で定義された通りであり、又は

R^{11} と R^{12} は、それらが付けられる窒素原子又は炭素原子と共に、環式の環を形成し；

R^5 と R^6 は、H、アルキル、アリアル、シクロアルキル、ヘテロ環、及び-L₂-K

10

20

30

40

50

z から成る群から独立して選択され；

ここで、 z は 1 又は 2 であり；各 L は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；

各 K は、全身吸収を予防する部分であり；

ここで、アルキル、アリール、シクロアルキル、及びヘテロ環は、アルキル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、及び CR^{13} から成る群から独立して選択された 1 つ以上の置換基により置換されることができ、

10

ここで：

A^- は薬学的に許容可能なアニオンであり、 M は薬学的に許容可能なカチオンであり；

R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、及び四級ヘテロアリールアルキルから成る群から独立して選択され、ここで、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から選択された 1 つ以上の基により随意に置換され；又は

R^{14} と R^{15} は、それらが付けられる窒素原子と共に、環式の環を形成し；及びアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アルキルアンモニウムアルキル、及びアリールアルキルから成る群から選択され；及び

20

R^7 と R^8 は、水素とアルキルから成る群から独立して選択され；及び

1 つ以上の R^x は、 H 、アルキル、アシルオキシ、アリール、アリールアルキル、ハロゲン、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、及び COR^{13} から成る群から独立して選択され；

但し、 R^5 と R^6 の両方が水素でないとは定し；

30

但し、 R^5 又は R^6 がフェニルであると、 R^1 又は R^2 の 1 つだけが H であると仮定し；

但し、 $q = 1$ 及び R^x がスチリル、アニリド、又はアニリノカルボニルであると、 R^5 又は R^6 の 1 つだけがアルキルであると仮定する。

【0085】

方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、以下のものを特徴とする化合物であり、ここで、

R^5 と R^6 は、 H 、アリール、ヘテロ環、四級ヘテロ環、及び四級ヘテロアリールから成る群から独立して選択され；

ここで、アリール、ヘテロアリール、四級ヘテロ環、及び四級ヘテロアリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、及び $-L_z - K_z$ から成る群から選択される 1 つ以上の基により随意に置換される。

40

【0086】

方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、以下の特徴を有する化合物であ

50

り、ここで、

R^5 又は R^6 は $-Ar-(R^y)_t$ であり、

t は 0 ~ 5 の整数であり；

Ar は、フェニル、チオフェニル、ピリジル、ピペラジニル、ピペロニル、ピロリル、ナフチル、フラニル、アントラセニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、ピリミジニル、チアゾリル、トリアゾリル、イソチアゾリル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、及びベンゾイソチアゾリルから成る群から選択され；及び

1 以上の R^y は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、ハロゲン、オキソ、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、及び $-L_z-K_z$ から成る群から独立して選択され；

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及びヘテロ環は更に、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、オキソ、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、ヘテロ環、アリールアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 、及び $P(O)(OR^7)OR^8$ 、及び / 又はフェニレンから成る群から選択される 1 つ以上の置換基により置換されることができ；

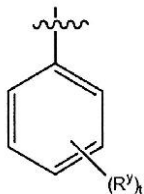
ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、ポリエーテル、アリール、ハロアルキル、シクロアルキル、及びヘテロ環は随意に、 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 、又はフェニレンにより置換される 1 以上の炭素を有し得る。

【0087】

方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、 R^5 又は R^6 が以下の式であることを特徴とする化合物である；

【0088】

【化 7】



【0089】

方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、 n が 1 又は 2 であることを特徴とする化合物である。方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、 R^1 と R^2 が独立して H 又は C_{1-7} アルキルであることを特徴とする化合物である。方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、各 C_{1-7} アルキルが独立して、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル又はイソブチルであることを特徴とする化合物である。方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、 R^3 と R^4 が独立して H 又は OR^9 であることを特徴とする化合物である。方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、 R^9 が H であることを特徴とする化合物である。

【0090】

方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、1 つ以上の R^x が、式 I I のべ

10

20

30

40

50

ンゾ環の7 -、8 - 又は9 - 位置にあることを特徴とする化合物である。方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、 R^x が、式 I I のベンゾ環の7 - 位置にあることを特徴とする化合物である。方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、1つ以上の R^x が、 OR^{13} 及び $NR^{13}R^{14}$ から独立して選択されることを特徴とする化合物である。

【0091】

方法の幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、以下のものを特徴とする化合物、或いは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグであり、ここで：

q は1又は2であり；

n は2であり；

R^1 と R^2 は各々アルキルであり；

R^3 はヒドロキシであり；

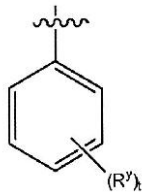
R^4 と R^6 は水素であり；

R^5 は以下の式を有し：

10

【0092】

【化8】



20

【0093】

式中

t は0 ~ 5の整数であり；

1つ以上の R^y は OR^{13} であり；

R^{13} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ポリアルキル、アリール、アリーラルキル、シクロアルキル、ヘテロ環、ヘテロアリール、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、及び四級ヘテロアリーラルキルから成る群から選択され；

前記 R^{13} アルキル、アルケニル、アルキニル、アリーラルキル、ヘテロ環、及びポリアルキル基は随意に、 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、フェニレン、炭水化物、アミノ酸、ペプチド、又はポリペプチドによって置換される1以上の炭素を有し；

30

R^{13} は、スルホアルキル、四級ヘテロ環、四級ヘテロアリール、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、オキソ、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、及び $C(O)OM$ から成る群から選択される1以上の基により随意に置換され、

ここで、 A は薬学的に許容可能なアニオンであり、 M は薬学的に許容可能なカチオンであり、

40

R^9 と R^{10} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アシル、ヘテロ環、アンモニウムアルキル、アリーラルキル、及びアルキルアンモニウムアルキルから成る群から独立して選択され；

R^{11} と R^{12} は、 H 、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリーラルキル、アルケニルアルキル、アルキニルアルキル、ヘテロ環、カルボキシアルキル、カルボアルコキシアルキル、シクロアルキル、シアノアルキル、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、ハロゲン、オキソ、及び $CONR^9R^{10}$ から成る群から独立して選択され、ここで、 R^9 と R^{10} は、 R^3 と R^4 の両方が OH 、 NH^2 、及び SH となりえなければ、上述で定義された通りであり；又は

50

R^{11} と R^{12} は、それらが付けられる窒素原子又は炭素原子と共に、環式の環を形成し；及び

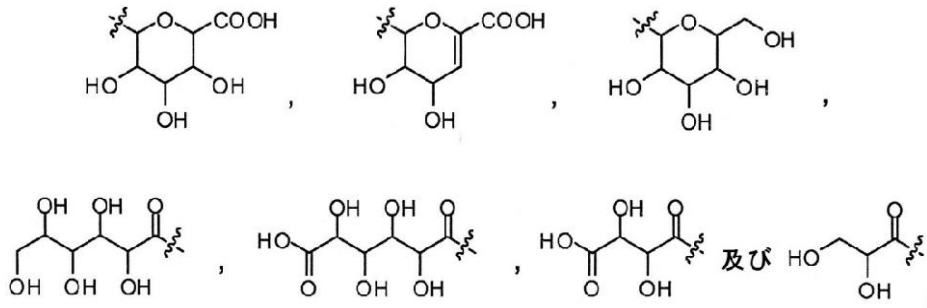
R^{16} と R^{17} は、 R^9 と M を構成する置換基から独立して選択され；

R^7 と R^8 は水素であり；及び

1つ以上の R^x は、アルコキシ、アルキルアミノ及びジアルキルアミノ、並びに - W - R^{31} から成る群から独立して選択され、ここで、WはO又はNHであり、 R^{31} は以下の式から選択される：

【0094】

【化9】



10

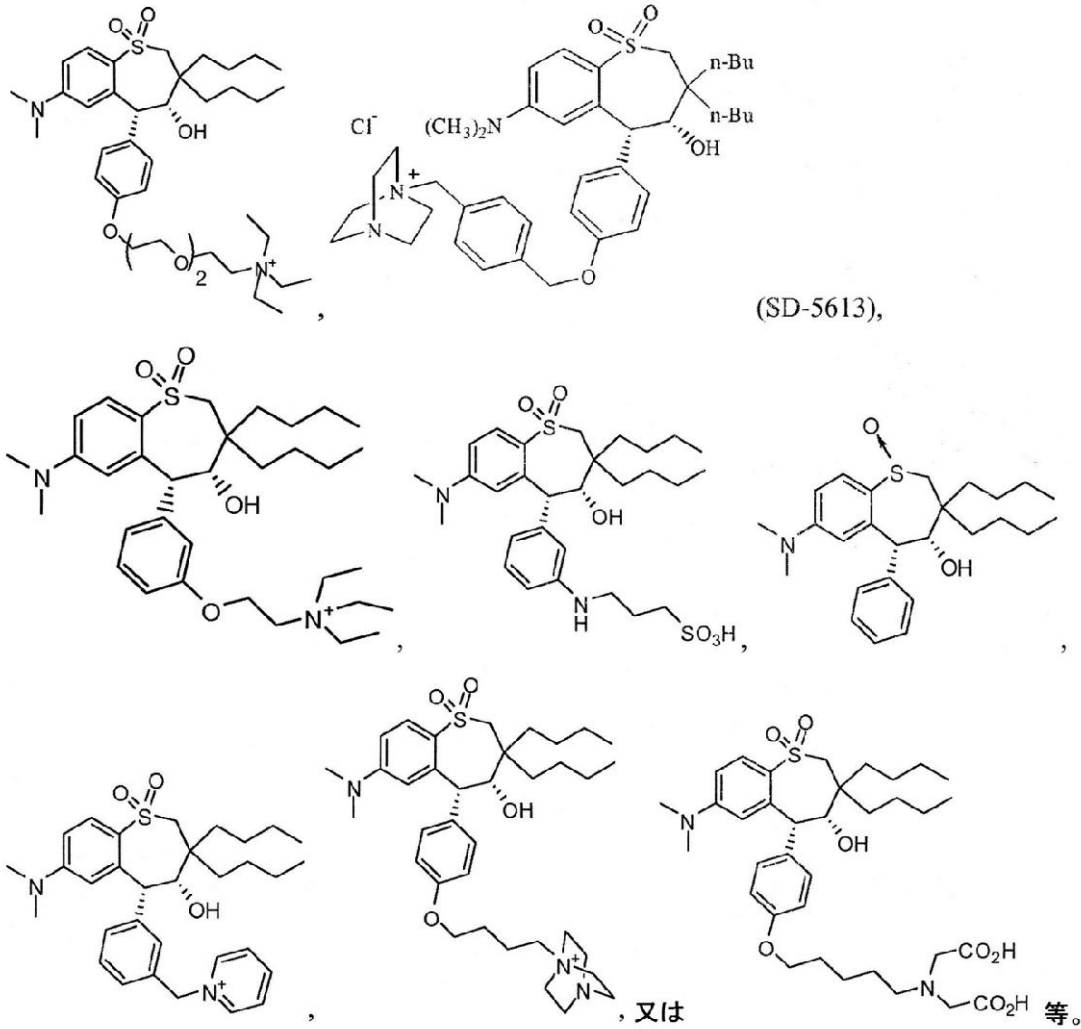
【0095】

幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、以下の式である：

【0096】

20

【化10】



10

20

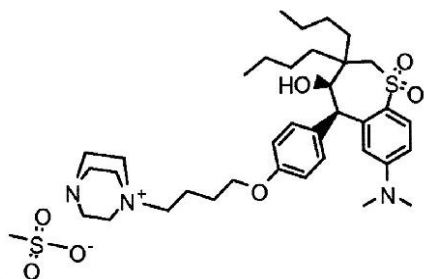
30

【0097】

方法の幾つかの実施形態において、式IIの化合物は、以下の式である：

【0098】

【化11】



40

【0099】

特定の実施形態において、本明細書に記載される方法に適したASBTIは、化合物100Cの非全身性のアナログである。本明細書で提供される特定の化合物は、負荷した基を含むように修飾又は置換した、化合物100Cのアナログである。具体的な実施形態において、化合物100Cのアナログは、アンモニウム基（例えば、環式又は(ar)非環式アンモニウム基）である、負荷した基により修飾又は置換される。特定の実施形態において、アンモニウム基は、四価窒素(quarternary nitrogen)を含む、非プロトン性アンモニウム基である。

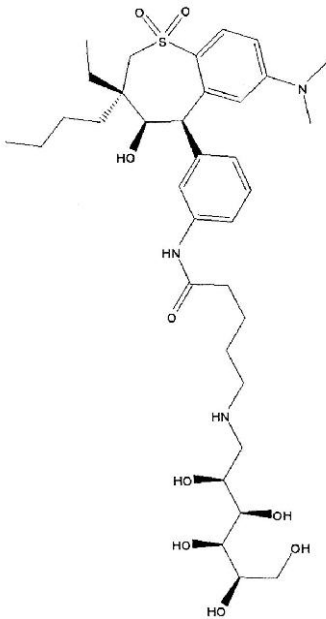
50

【0100】

幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、以下の式である：

【0101】

【化12】



10

20

【0102】

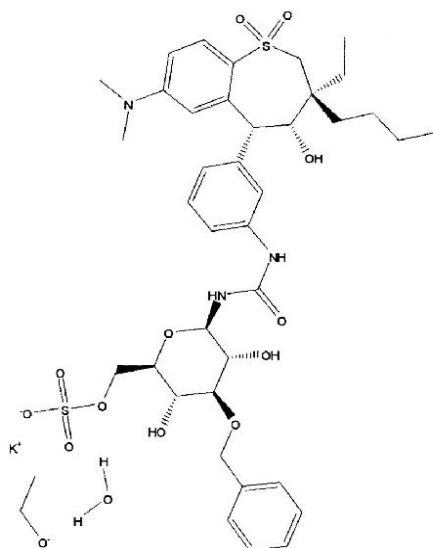
幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、1 - [[5 - [[3 - [(3 S , 4 R , 5 R) - 3 - ブチル - 7 - (ジメチルアミノ) - 3 - エチル - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキソド - 1 - ベンゾチエピン - 5 イル] フェニル] アミノ] - 5 - オキソペンチル] アミノ] - 1 - デオキシ - D - グルシトール又は S A H M R 1 7 4 1 (a . k . a . B A R I - 1 7 4 1) である。

【0103】

幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、以下の式である：

【0104】

【化13】



30

40

【0105】

幾つかの実施形態において、式 I I の化合物は、カリウム ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R , 6 R) - 4 - ベンジルオキシ - 6 - { 3 - [3 - ((3 S , 4 R , 5 R) - 3 - ブチル - 7 - ジメチルアミノ - 3 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジオキソ - 2 , 3 , 4 ,

50

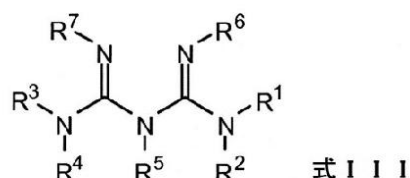
5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] チエピン - 5 - イル) - フェニル] - ウレイド }
 - 3 , 5 - ジヒドロキシ - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルメチル) スルファートエタノ
 ラート、水和物、又は S A R 5 4 8 3 0 4 B (a . k . a . S A R - 5 4 8 3 0 4) であ
 る。

【 0 1 0 6 】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適した A S B T I は、式 I I I
 I の化合物、又はその薬学的に許容可能なプロドラッグであり：

【 0 1 0 7 】

【 化 1 4 】



10

【 0 1 0 8 】

式中：

各 R¹ と R² は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C (= X) Y R⁸、
 - Y C (= X) R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、
 置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換の
 シクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロ
 アリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロ
 アルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - K であり；又
 は、R¹ と R² は、それらが付けられている窒素と共に、R⁸ により随意に置換される 3
 員環 - 8 員環の環を形成し；

20

各 R³ と R⁴ は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C (= X) Y R⁸、
 - Y C (= X) R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、
 置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換の
 シクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロ
 アリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロ
 アルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - K であり；

30

R⁵ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C (= X) Y R⁸、- Y C (= X)
 R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換
 のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、
 置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又
 は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又
 は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキルであり；

各 R⁶ と R⁷ は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C (= X) Y R⁸、
 - Y C (= X) R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、
 置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換の
 シクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロ
 アリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロ
 アルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - K であり；又
 は、R⁶ と R⁷ は共に単結合を形成し；

40

各 X は独立して、NH、S、又は O であり；

各 Y は独立して、NH、S、又は O であり；

R⁸ は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置
 換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル
 、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換

50

又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - Kであり；

LはA_nであり、ここで、

各Aは独立して、NR¹、S(O)_m、O、C(=X)Y、Y(C=X)、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；

ここで、各mは独立して0～2であり；

nは0～7であり、

Kは、全身吸収を予防する部分であり；

但し、R¹、R²、R³、又はR⁴の少なくとも1つが - L - Kであると仮定する。

10

【0109】

式IIIの化合物の幾つかの実施形態において、R¹とR³は - L - Kである。幾つかの実施形態において、R¹、R²、及びR³は - L - Kである。

【0110】

幾つかの実施形態において、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷の少なくとも1つは、Hである。特定の実施形態において、R⁵、R⁶、R⁷は、Hであり、R¹、R²、R³、及びR⁴は、アルキル、アリール、アルキル - アリール、又はヘテロアルキルである。幾つかの実施形態において、R¹とR²はHである。幾つかの実施形態において、R¹、R²、R⁵、R⁶、及びR⁷は、Hである。幾つかの実施形態において、R⁶とR⁷は共に単結合を形成する。特定の実施形態において、R⁵、R⁶、及びR⁷は、H、アルキル、又はO - アルキルである。

20

【0111】

幾つかの実施形態において、R¹とR³は - L - Kである。幾つかの実施形態において、R¹、R²、及びR³は - L - Kである。幾つかの実施形態において、R³とR⁴は - L - Kである。幾つかの実施形態において、R¹とR²は、それらが付けられている窒素と共に、3員環 - 8員環の環を形成し、環は - L - Kにより置換される。幾つかの実施形態において、R¹、R²、R³、又はR⁴は、 - L - Kにより随意に置換されるアリールである。幾つかの実施形態において、R¹、R²、R³、又はR⁴は、 - L - Kにより随意に置換されるアルキルである。幾つかの実施形態において、R¹、R²、R³、又はR⁴は、 - L - Kにより随意に置換されるアルキル - アリールである。幾つかの実施形態において、R¹、R²、R³、又はR⁴は、 - L - Kにより随意に置換されるヘテロアルキルである。

30

【0112】

幾つかの実施形態において、LはC₁ - C₇アルキルである。幾つかの実施形態において、Lはヘテロアルキルである。特定の実施形態において、LはC₁ - C₇アルキル - アリールである。幾つかの実施形態において、LはC₁ - C₇アルキル - アリール - C₁ - C₇アルキルである。

【0113】

特定の実施形態において、Kは非プロトン性の負荷基である。幾つかの特異的な実施形態において、各Kはアンモニウム基である。幾つかの実施形態において、各Kは、環式のプロトン性アンモニウム基である。幾つかの実施形態において、各Kは、非環式のプロトン性アンモニウム基である。

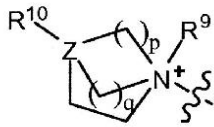
40

【0114】

特定の実施形態において、各Kは、以下の構造を有する環式のプロトン性アンモニウム基である：

【0115】

【化 1 5】

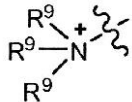


【0 1 1 6】

特定の実施形態において、Kは、以下の構造を有する非環式の非プロトン性アンモニウム基である：

【0 1 1 7】

【化 1 6】



【0 1 1 8】

式中、p、q、R⁹、R¹⁰、及びZは、上述で定義された通りである。特定の実施形態において、pは1である。他の実施形態において、pは2である。更なる実施形態において、pは3である。幾つかの実施形態において、qは0である。他の実施形態において、qは1である。幾つかの他の実施形態では、qは2である。

【0 1 1 9】

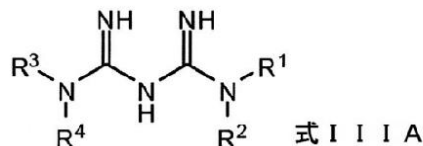
化合物は、Cl⁻、Br⁻、I⁻、R¹¹SO₃⁻、(SO₃⁻-R¹¹-SO₃⁻)、R¹¹CO₂⁻、(CO₂⁻-R¹¹-CO₂⁻)、(R¹¹)₂(P=O)O⁻、及び(R¹¹)(P=O)O₂²⁻から選択される、1、2、3、又は4のアニオン性カウンターイオンを更に含み、ここで、R¹¹は上述で定義された通りである。幾つかの実施形態において、カウンターイオンは、Cl⁻、Br⁻、I⁻、CH₂CO₂⁻、CH₃SO₃⁻、又はC₆H₅SO₃⁻、又はCO₂⁻-(CH₂)₂-CO₂⁻である。幾つかの実施形態において、式IIIの化合物は、1つのK基及び1つのカウンターイオンを有する。他の実施形態において、式IIIの化合物は、1つのK基を有し、式IIIの化合物の2つの分子は、1つのカウンターイオンを有する。また他の実施形態において、式IIIの化合物は、2つのK基及び2つのカウンターイオンを有する。幾つかの他の実施形態において、式IIIの化合物は、2つのアンモニウム基及び2つのカウンターイオンを含む、1つのK基を有する。

【0 1 2 0】

本明細書にはまた、以下の式IIIAを有する化合物が記載され：

【0 1 2 1】

【化 1 7】



【0 1 2 2】

式中：

各R¹とR²は独立して、H、置換又は非置換のアルキル、又は-L-Kであり；及び、R¹とR²は、それらが付けられている窒素と共に、R⁸により随意に置換される3員環-8員環の環を形成し；

及び、R³、R⁴、R⁸、L、及びKは、上述で定義された通りである。

【0 1 2 3】

式IIIAの化合物の幾つかの実施形態において、LはA_nであり、ここで、各Aは、

10

20

30

40

50

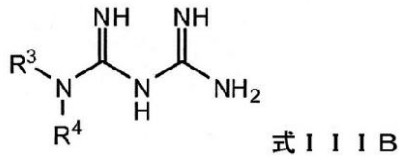
置換又は非置換のアルキル、又は置換又は非置換のヘテロアルキルであり、 n は0 - 7である。式 I I I A の化合物の特定の特異的な実施形態において、 R^1 はHである。式 I I I A の幾つかの実施形態において、 R^1 と R^2 は、それらが付けられている窒素と共に、- L - Kにより随意に置換される3員環 - 8員環の環を形成する。

【0124】

本明細書にはまた、以下の式 I I I B を有する化合物が記載され：

【0125】

【化18】



10

【0126】

式中：

各 R^3 と R^4 は独立して、H、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、又は - L - Kであり；

及び、 R^1 、 R^2 、L、及びKは、上述で定義された通りである。

20

【0127】

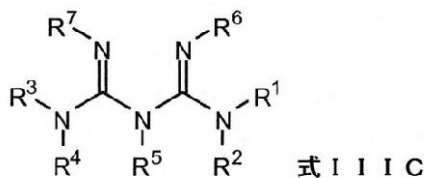
式 I I I B の特定の実施形態において、 R^3 はHである。特定の実施形態において、 R^3 と R^4 はそれぞれ - L - Kである。幾つかの実施形態において、 R^3 はHであり、 R^4 は、1又は2の - L - K基を含む、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリールである。

【0128】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適した A S B T I は、式 I I I C の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩であり：

【0129】

【化19】



30

【0130】

式中：

各 R^1 と R^2 は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C (= X) Y R⁸、- Y C (= X) R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - Kであり；又は、 R^1 と R^2 は、それらが付けられている窒素と共に、 R^8 により随意に置換される3員環 - 8員環の環を形成し；

40

各 R^3 と R^4 は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C (= X) Y R⁸、- Y C (= X) R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロ

50

アリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - K であり；

R⁵ は、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C(=X)YR⁸、- YC(=X)R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキルであり；

各 R⁶ と R⁷ は独立して、H、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、- C(=X)YR⁸、- YC(=X)R⁸、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - K であり；又は、R⁶ と R⁷ は共に単結合を形成し；

各 X は独立して、NH、S、又は O であり；

各 Y は独立して、NH、S、又は O であり；

R⁸ は、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のアルキル - アリール、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - シクロアルキル、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のアルキル - ヘテロアリール、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアルキル - ヘテロシクロアルキル、又は - L - K であり；

L は A_n であり、ここで、

各 A は独立して、NR¹、S(O)_m、O、C(=X)Y、Y(C=X)、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換のシクロアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロシクロアルキルであり；ここで、各 m は独立して 0 ~ 2 であり；

n は 0 ~ 7 であり、

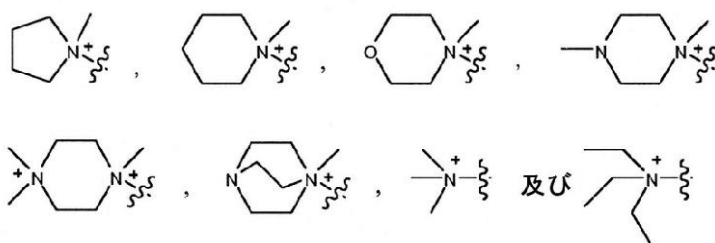
K は、全身吸収を予防する部分である。

【0131】

式 I、II、又は III の幾つかの特異的な実施形態において、K は以下の式から選択される。

【0132】

【化20】



【0133】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適した ASBTI は、式 IV の化合物、又はその塩であり；

【0134】

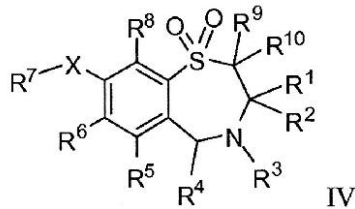
10

20

30

40

【化21】



【0135】

式中

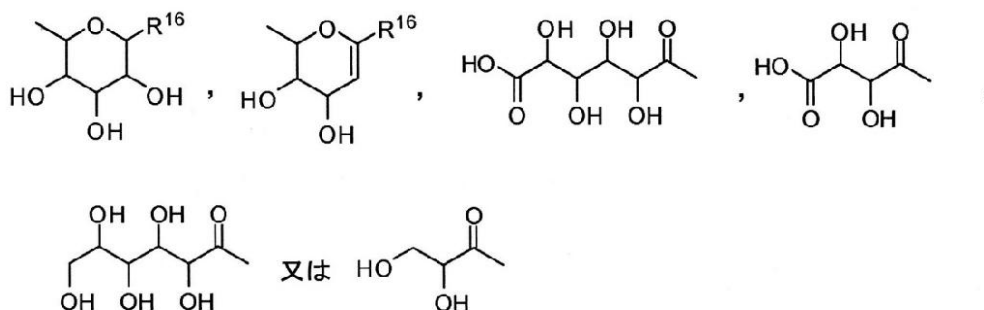
- R^1 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；
 R^2 は直鎖 C_{1-6} アルキル基であり；
 R^3 は、水素、又は R^{11} が水素、随意に置換した C_{1-6} アルキル基又は C_{1-6} アルキルカルボニル基である基 OR^{11} であり；
 R^4 はピリジル又は随意に置換したフェニルであり；
 R^5 、 R^6 、及び R^8 は同じ又は異なるものであり、各々は、水素、ハロゲン、シアノ、 R^{15} -アセチリド、 OR^{15} 、随意に置換した C_{1-6} アルキル、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、及び $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ から選択され、ここで、
 p は 1 - 4 の整数であり、
 n は 0 - 3 の整数であり、及び
 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、及び R^{15} は、水素及び随意に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選択され；
 R^7 は以下の式を有する基であり；

10

20

【0136】

【化22】



30

40

【0137】

- 式中、ヒドロキシル基は、アセチル、ベンジル、又は $(C_1 - C_6)$ -アルキル- R^{17} により置換され得、
 ここで、アルキル基は 1 つ以上のヒドロキシル基により置換され得；
 R^{16} は、 $-COOH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-O-$ アセチル、 $-COOMe$ 、又は $-COOEt$ であり；
 R^{17} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、又は $COOR^{18}$ であり；
 R^{18} は、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、又は $-NH-(C_1 - C_4)$ -アルキルであり；
 X は、 $-NH-$ 又は $-O-$ であり；及び

50

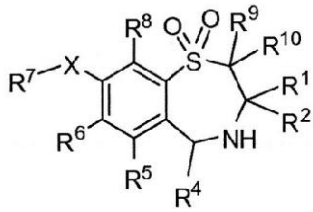
R^9 と R^{10} は同じ又は異なるものであり、各々は水素又は $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0138】

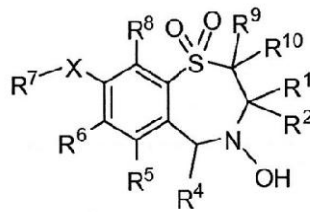
幾つかの実施形態において、式IVの化合物は、式IVA又は式IVBの構造を有する：

【0139】

【化23】



式IVA



式IVB

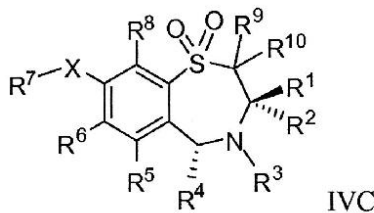
10

【0140】

幾つかの実施形態において、式IVの化合物は、以下の式IVCの構造を有する：

【0141】

【化24】



IVC

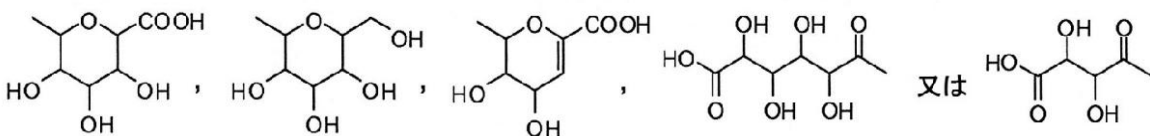
20

【0142】

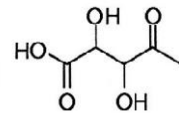
式IVの幾つかの実施形態において、XはOであり、 R^7 は以下の式から選択される：

【0143】

【化25】



又は



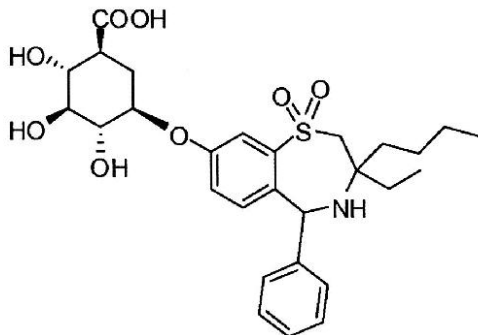
30

【0144】

幾つかの実施形態において、式IVの化合物は、以下の式である：

【0145】

【化26】



40

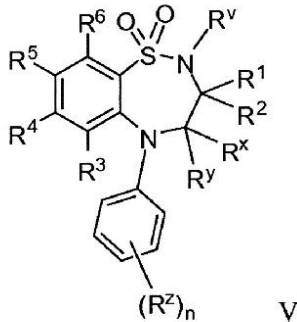
50

【0146】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適したASBTIは、以下の式Vの化合物、或いは、その薬学的に許容可能な塩、又はインビボの加水分解性エステル、又は利用可能なカルボキシ或いはヒドロキシ基上で形成されるアミドであり：

【0147】

【化27】



10

【0148】

式中：

R^v は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され；

R^1 及び R^2 の1つは、水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、他方は C_{1-6} アルキルから選択され；

R^x と R^y は、水素、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)-アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ であり、ここで、 a は0~2であり；

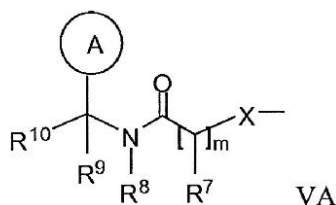
R^z は、ハロ、ニトロ(nitro)、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ から選択され、ここで、 a は0~2、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルファモイルであり；

n は0~5であり；

R^4 と R^5 の1つは以下の式(VA)の基であり；

【0149】

【化28】



40

【0150】

R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ から

50

独立して選択され、ここで、aは0 - 2、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、N - (C₁ - 6 アルキル)スルファモイル、及びN, N - (C₁ - 6 アルキル)₂スルファモイルであり；

ここで、R³とR⁶、並びにR⁴とR⁵の他方は、1つ以上のR¹⁷によって炭素上で随意に置換され得；

Xは-O-、-N(R^a)-、-S(O)_b-、又は-CH(R^a)-であり；

ここで、R^aは水素又はC₁ - 6 アルキルであり、bは0 - 2であり；

環Aはアリアル又はヘテロアリアルであり；

ここで、環Aは、R¹⁸から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；

R⁷は水素、C₁ - 6 アルキル、カルボサイクリル(carbocyclyl)、又はヘテロサイクリル(heterocyclyl)であり；

ここで、R⁷は、R¹⁹から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；

及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが-NH-基を含む場合、窒素は、R²⁰から選択される基によって随意に置換され得；

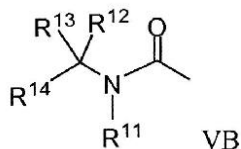
R⁸は水素又はC₁ - 6 - アルキルであり；

R⁹は水素又はC₁ - 6 アルキルであり；

R¹⁰は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、C₁ - 10 アルキル、C₂ - 10 アルキニル、C₂ - 10 アルキニル、C₁ - 10 アルコキシ、C₁ - 10 アルカノイル、C₁ - 10 アルカノイルオキシ、N - (C₁ - 10 アルキル)アミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂アミノ、N, N, N - (C₁ - 10 アルキル)₃アンモニオ、C₁ - 10 アルカノイルアミノ、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aであり、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、C₁ - 10 アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁ - 10 アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルC₁ - 10 アルキル、カルボサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_p - R²¹ - (C₁ - 10 アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_r - R²² - (C₁ - 10 アルキレン)_s - であり；ここで、R¹⁰は、R²³から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが-NH-基を含む場合、窒素は、R²⁴から選択される基によって随意に置換され得；又は、R¹⁰は以下の式(VB)の基であり；

【0151】

【化29】



【0152】

式中：

R¹¹は水素又はC₁ - 6 - アルキルであり；

R¹²とR¹³は、水素、ハロ、カルバモイル、スルファモイル、C₁ - 10 アルキル、C₂ - 10 アルキニル、C₂ - 10 アルキニル、C₁ - 10 アルカノイル、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aから独立して選択され、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 1

10

20

30

40

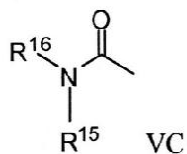
50

0 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；ここで、R^{1 2}とR^{1 3}は、R^{2 5}から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、R^{2 6}から選択される基によって随意に置換され得；

R^{1 4}は、水素、ハロ、カルバモイル、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、C₁ - 10 アルキル、C₂ - 10 アルケニル、C₂ - 10 アルキニル、C₁ - 10 アルカノイル、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aから選択され、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁ - 10 アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルC₁ - 10 アルキル、カルボサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_p - R^{2 7} - (C₁ - 10 アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_r - R^{2 8} - (C₁ - 10 アルキレン)_s - であり；ここで、R^{1 4}は、R^{2 9}から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、R^{3 0}から選択される基によって随意に置換され得；又は、R^{1 4}は以下の式(VC)であり；

【0153】

【化30】



【0154】

R^{1 5}は水素又はC₁ - 6 アルキルであり；及びR^{1 6}は水素又はC₁ - 6 アルキルであり；ここで、R^{1 6}は、R^{3 1}から選択された1つ以上の基によって炭素上で随意に置換され得；

又はR^{1 5}とR^{1 6}は、それらが付けられる窒素と共に、ヘテロサイクリルを形成し；ここで、前記ヘテロサイクリルは、1つ以上のR^{3 7}によって炭素上で随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、R^{3 8}から選択される基によって随意に置換され得；

mは1 - 3であり；ここで、R⁷の値は同じ又は異なるものであり得；

R^{1 7}、R^{1 8}、R^{1 9}、R^{2 3}、R^{2 5}、R^{2 9}、R^{3 1}、及びR^{3 7}は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、C₁ - 10 アルキル、C₂ - 10 アルケニル、C₂ - 10 アルキニル、C₁ - 10 アルコキシ、C₁ - 10 アルカノイル、C₁ - 10 アルカノイルオキシ、N - (C₁ - 10 アルキル)アミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂アミノ、N, N, N - (C₁ - 10 アルキル)₃アンモニオ、C₁ - 10 アルカノイルアミノ、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aから独立して選択され、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、C₁ - 10 アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁ - 10 アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルC₁ - 10 アルキル、カルボサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_p - R^{3 2} - (C₁ - 10 アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_r - R^{3 3} - (C₁ - 10 アルキレン)_s - であり；ここで、R^{1 7}、R^{1 8}、R^{1 9}、R^{2 3}、R^{2 5}、R^{2 9}

10

20

30

40

50

、 R^{31} 、及び R^{37} は、1つ以上の R^{34} によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが $-NH-$ 基を含む場合、窒素は、 R^{35} から選択される基によって随意に置換され得；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、又は R^{33} は、 $-O-$ 、 $-NR^{36}-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$ 、又は $-C(O)NR^{36}-$ から独立して選択され；ここで、 R^{36} は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、 x は $0-2$ であり；

p 、 q 、 r 、及び s は、 $0-2$ から独立して選択され；

R^{34} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N,N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイル、 N,N -ジメチルスルファモイル、 N -メチルスルファモイルアミノ、及び N,N -ジメチルスルファモイルアミノから選択され；

R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} 、 R^{35} 、及び R^{38} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、及びフェニルスルホニルから独立して選択され；及び

ここで「ヘテロアリアル」は、少なくとも1つの原子が窒素、硫黄、及び酸素から選ばれる3-12の原子を含む、完全に不飽和の、単環式、又は二環式の環であり、ここで、ヘテロアリアルは、別段の定めがない限り、炭素結合又は窒素結合され得；

ここで、「ヘテロサイクリル」は、少なくとも1つの原子が、窒素、硫黄、及び酸素から選ばれる3-12の原子を含む、飽和した、部分的に飽和した又は飽和していない、単環式又は二環式の環であり、ここで、ヘテロサイクリルは、別段の定めがない限り、炭素結合又は窒素結合され得、ここで、 $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により随意に置換され得、環状の硫黄原子は S -オキシドを形成するために随意に酸化され得；及び

ここで「カルボサイクリル」は、3-12の原子を含む、飽和した、部分的に飽和した又は飽和していない、単環式又は二環式の炭素環であり；

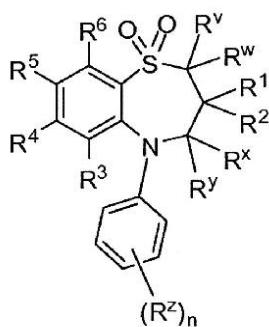
ここで、 $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)$ 基により随意に置換され得る。

【0155】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に適したASBTIは、以下の式VIの化合物、或いは、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物又はそのような塩の溶媒和物、又は利用可能なカルボキシ又はヒドロキシ上で形成されるインビボの加水分解性エステル、又は利用可能なカルボキシ上で形成されるインビボの加水分解性アミドであり；

【0156】

【化31】



VI

【0157】

式中：

10

20

30

40

50

R^v と R^w は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され；

R^1 及び R^2 の 1 つは、水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、他方は C_{1-6} アルキルから選択され；

R^x と R^y は、水素又は C_{1-6} アルキルから独立して選択され、或いは R^x と R^y の 1 つは、水素又は C_{1-6} アルキルであり、他方はヒドロキシ又は C_{1-6} アルコキシであり；

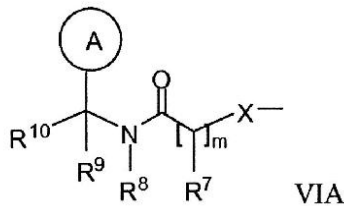
R^z は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ から選択され、ここで、 a は 0 ~ 2、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイルであり；

n は 0 - 5 であり；

R^4 と R^5 の 1 つは、以下の式 (VIA) の基であり；

【0158】

【化32】



【0159】

R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂アミノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、 C_{1-6} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は 0 - 2、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルファモイルであり；ここで、 R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、1 つ以上の R^{17} によって炭素上で随意に置換され得；

X は $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 、又は $-CH(R^a)-$ であり；ここで、 R^a は水素又は C_{1-6} アルキルであり、 b は 0 - 2 であり；

環 A はアリール又はヘテロアリールであり；ここで、環 A は、 R^{18} から選択された 1 つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；

R^7 は水素、 C_{1-6} アルキル、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；ここで、 R^7 は、 R^{19} から選択された 1 つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが $-NH-$ 基を含む場合、窒素は、 R^{20} から選択される基によって随意に置換され得；

R^8 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^9 は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

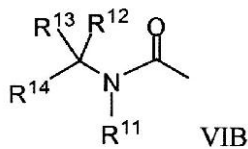
R^{10} は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-10}$ アルキル)アミノ、 $N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₂アミノ、 $N,N,N-(C_{1-10}$ アルキル)₃アンモニオ、 C_{1-10}

0 アルカノイルアミノ、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aであり、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、C₁ - 10 アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁ - 10 アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルC₁ - 10 アルキル、カルボサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_p - R^{2 1} - (C₁ - 10 アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_r - R^{2 2} - (C₁ - 10 アルキレン)_s - であり；ここで、R^{1 0}は、R^{2 3}から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、R^{2 4}から選択される基によって随意に置換され得；又は、R^{1 0}は以下の式(VIB)の基であり；

10

【0160】

【化33】



20

【0161】

式中：

R^{1 1}は水素又はC₁ - 6 アルキルであり；

R^{1 2}とR^{1 3}は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ - 10 アルキル、C₂ - 10 アルケニル、C₂ - 10 アルキニル、C₁ - 10 アルコキシ、C₁ - 10 アルカノイル、C₁ - 10 アルカノイルオキシ、N - (C₁ - 10 アルキル)アミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂アミノ、C₁ - 10 アルカノイルアミノ、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aから独立して選択され、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；ここで、R^{1 2}とR^{1 3}は、R^{2 5}から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、R^{2 6}から選択される基によって随意に置換され得；

30

R^{1 4}は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、C₁ - 10 アルキル、C₂ - 10 アルケニル、C₂ - 10 アルキニル、C₁ - 10 アルコキシ、C₁ - 10 アルカノイル、C₁ - 10 アルカノイルオキシ、N - (C₁ - 10 アルキル)アミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂アミノ、N, N, N - (C₁ - 10 アルキル)₃アンモニオ、C₁ - 10 アルカノイルアミノ、N - (C₁ - 10 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 10 アルキルS(O)_aから選択され、ここで、aは0 ~ 2、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイル、N - (C₁ - 10 アルキル)スルファモイルアミノ、N, N - (C₁ - 10 アルキル)₂スルファモイルアミノ、C₁ - 10 アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリルC₁ - 10 アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリルC₁ - 10 アルキル、カルボサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_p - R^{2 7} - (C₁ - 10 アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C₁ - 10 アルキレン)_r - R^{2 8} - (C₁ - 10 アルキレン)_s - であり；ここで、R^{1 4}は、R^{2 9}から選択され

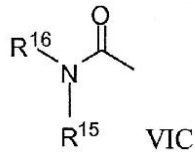
40

50

た1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、 R^{30} から選択される基によって随意に置換され得；又は、 R^{14} は以下の式 (VIC) の基であり：

【0162】

【化34】



10

【0163】

R^{15} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；

R^{16} は水素又は C_{1-6} アルキルであり；ここで、 R^{16} は、 R^{31} から選択された1つ以上の基によって炭素上で随意に置換され得；

n は1 - 3であり；ここで、 R^7 の値は同じ又は異なるものであり得；

R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、又は R^{31} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、ヒドロキシアミノカルボニル、アミジノ、 C_{1-10} アルキル、 C_{2-10} アルケニル、 C_{2-10} アルキニル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{1-10} アルカノイル、 C_{1-10} アルカノイルオキシ、 $N - (C_{1-10}$ アルキル)₃ シリル、 $N, N - (C_{1-10}$ アルキル) アミノ、 $N, N - (C_{1-10}$ アルキル)₂ アミノ、 $N, N, N - (C_{1-10}$ アルキル)₃ アンモニオ、 C_{1-10} アルカノイルアミノ、 $N - (C_{1-10}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1-10}$ アルキル)₂ カルバモイル、 C_{1-10} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は0 - 2、 $N - (C_{1-10}$ アルキル) スルファモイル、 $N, N - (C_{1-10}$ アルキル)₂ スルファモイル、 $N - (C_{1-10}$ アルキル) スルファモイルアミノ、 $N, N - (C_{1-10}$ アルキル)₂ スルファモイルアミノ、 C_{1-10} アルコキシカルボニルアミノ、カルボサイクリル、カルボサイクリル C_{1-10} アルキル、ヘテロサイクリル、ヘテロサイクリル C_{1-10} アルキル、カルボサイクリル - (C_{1-10} アルキレン)_p - R^{32} - (C_{1-10} アルキレン)_q - 又はヘテロサイクリル - (C_{1-10} アルキレン)_r - R^{33} - (C_{1-10} アルキレン)_s - であり；ここで、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、又は R^{31} は、1つ以上の R^{34} によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 基を含む場合、窒素は、 R^{35} から選択される基によって随意に置換され得；

20

30

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 、又は R^{33} は、- O -、- NR^{36} -、- $S(O)_x$ -、- $NR^{36}C(O)NR^{36}$ -、- $NR^{36}C(S)NR^{36}$ -、- $OC(O)N=C$ -、- $NR^{36}C(O)$ -、又は - $C(O)NR^{36}$ - から独立して選択され；ここで、 R^{36} は水素又は C_{1-6} アルキルから選択され、 x は0 - 2であり；

p 、 q 、 r 、及び s は、0 - 2 から独立して選択され；

R^{34} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N - メチルカルバモイル、 N, N - ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N - メチルスルファモイル、 N, N - ジメチルスルファモイル、 N - メチルスルファモイルアミノ、及び N, N - ジメチルスルファモイルアミノから選択され；

40

R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} 、又は R^{35} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルカノイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 $N - (C_{1-6}$ アルキル) カルバモイル、 $N, N - (C_{1-6}$ アルキル) カルバモイル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル、ベンゾイル、及びフェニルスルホニルから独立して選択される。

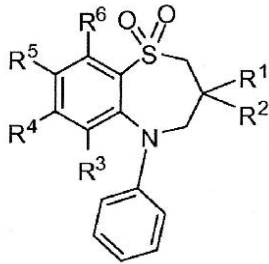
50

【 0 1 6 4 】

幾つかの実施形態において、式 V I の化合物は、以下の式 V I D の構造、又はその薬学的に許容可能な塩を有する：

【 0 1 6 5 】

【 化 3 5 】



VID

10

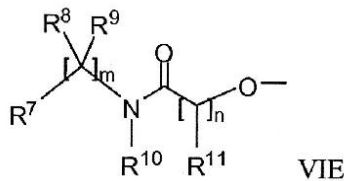
【 0 1 6 6 】

式中：

R^1 と R^2 は C_{1-6} アルキルから独立して選択され； R^4 と R^5 の 1 つは、以下の式 (V I E) の基であり：

【 0 1 6 7 】

【 化 3 6 】



VIE

20

【 0 1 6 8 】

R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、水素、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) アミノ、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ アミノ、 C_{1-4} アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は 0 - 2、 C_{1-4} アルコシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル) スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ スルファモイルであり；ここで、 R^3 と R^6 、並びに R^4 と R^5 の他方は、1 つ以上の R^{1-4} によって炭素上で随意に置換され得；

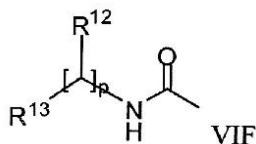
30

R^7 は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$ 、又は $P(O)(OR^a)(R^b)$ であり、ここで、 R^a と R^b は、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され；又は、 R^7 は以下の式 (V I F) の基であり：

40

【 0 1 6 9 】

【 化 3 7 】



VIF

【 0 1 7 0 】

R^8 と R^9 は独立して、水素、 C_{1-4} アルキル、又は飽和した環状の基であり、或いは、 R^8 と R^9 は共に C_{2-6} アルキレンを形成し；ここで、 R^8 と R^9 、又は R^8 と R

50

R^{15} は共に、 R^{15} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で、独立して随意に置換され得；及び、ここで、前記飽和した環状の基が - NH - 部分を含む場合、窒素は、1以上の R^{20} によって随意に置換され得；

R^{10} は水素又は C_{1-4} アルキルであり；ここで、 R^{10} は、 R^{24} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；

R^{11} は、水素、 C_{1-4} アルキル、カルボサイクリル、又はヘテロサイクリルであり；ここで、 R^{11} は、 R^{16} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 部分を含む場合、窒素は、1以上の R^{21} によって随意に置換され得；

R^{12} は、水素又は C_{1-4} アルキル、カルボサイクリル又はヘテロサイクリルであり；ここで、 R^{12} は、 R^{17} から選択された1つ以上の置換基によって炭素上で随意に置換され；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 部分を含む場合、窒素は、1以上の R^{22} によって随意に置換され得；

R^{13} は、カルボキシ、スルホ、スルフィノ、ホスホノ、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^c)$ 、又は $-P(O)(OR^c)(R^d)$ でありここで、 R^c と R^d は、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され；

m は $1-3$ であり；ここで、 R^8 と R^9 の値は同じ又は異なるものであり得；

n は $1-3$ であり；ここで、 R^{11} の値は同じ又は異なるものであり得；

p は $1-3$ であり；ここで、 R^{12} の値は同じ又は異なるものであり得；

R^{14} と R^{16} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は $0-2$ 、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ スルファモイルであり；ここで、 R^{14} と R^{16} は、1つ以上の R^{18} によって炭素上で随意に置換され得；

R^{15} と R^{17} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルカノイルオキシ、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)カルバモイル、 $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、 C_{1-4} アルキル $S(O)_a$ から独立して選択され、ここで、 a は、 $0-2$ 、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-4}$ アルキル)スルファモイル、及び $N,N-(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ スルファモイル、カルボサイクリル、ヘテロサイクリル、スルホ、スルフィノ、アミジノ、ホスホノ、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$ 、又は $-P(O)(OR^e)R^f$ であり、ここで、 R^e と R^f は、 C_{1-6} アルキルから独立して選択され；ここで、 R^{15} と R^{17} は、1つ以上の R^{19} によって炭素上で随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 部分を含む場合、窒素は、1以上の R^{23} によって随意に置換され得；

R^{18} 、 R^{19} 、及び R^{25} は、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、カルバモイル、ウレイド、アミノ、ニトロ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ビニル、アリル、エチニル、メトキシカルボニル、ホルミル、アセチル、ホルムアミド、アセチルアミノ、アセトキシ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、 N -メチルカルバモイル、 N,N -ジメチルカルバモイル、メチルチオ、メチルスルフィニル、メシル、 N -メチルスルファモイル、及び N,N -ジメチルスルファモイルから独立して選択され；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、及び R^{26} は独立して、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルカノイル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、スルファモイル、 $N-(C_{1-4}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル)スルファモイル、N, N - (C₁ - 4 アルキル)₂スルファモイル、C₁ - 4 アルコキシカルボニル、カルバモイル、N - (C₁ - 4 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 4 アルキル)₂カルバモイル、ベンジル、フェネチル、ベンゾイル、フェニルスルホニル、及びフェニルであり；

R^{2 4} は、ハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、カルバモイル、メルカプト、スルファモイル、C₁ - 4 アルキル、C₂ - 4 アルケニル、C₂ - 4 アルキニル、C₁ - 4 アルコキシ、C₁ - 4 アルカノイル、C₁ - 4 アルカノイルオキシ、N - (C₁ - 4 アルキル)アミノ、N, N - (C₁ - 4 アルキル)₂アミノ、C₁ - 4 アルカノイルアミノ、N - (C₁ - 4 アルキル)カルバモイル、N, N - (C₁ - 4 アルキル)₂カルバモイル、C₁ - 4 アルキルS(O)_a から選択され、ここで、a は 0 ~ 2、C₁ - 4 アルキルカルボニル、N - (C₁ - 4 アルキル)スルファモイル、及びN, N - (C₁ - 4 アルキル)₂スルファモイル、カルボサイクリル、ヘテロサイクリルであり；ここで、R^{2 4} は、1つ以上のR^{2 5} によって炭素上で随意に置換され得；及び、ここで、前記ヘテロサイクリルが - NH - 部分を含む場合、窒素は、1以上のR^{2 6} によって随意に置換され得；

ここで、任意の飽和した環状の基は、0 - 4 の原子が、窒素、硫黄、又は酸素から選ばれる3 - 12 の原子を含む、完全に又は部分的に飽和した、単環式、又は二環式の環であり、炭素結合又は窒素結合され得；

ここで、任意のヘテロサイクリルは、少なくとも1つの原子が、窒素、硫黄、又は酸素から選ばれる3 - 12 の原子を含む、飽和した、部分的に飽和した又は飽和していない、単環式又は二環式の環であり、炭素結合又は窒素結合され得、ここで、- CH₂ - 基は、- C(O) - により随意に置換され得、環状の硫黄原子はS - オキシドを形成するために随意に酸化され得；及び

ここで、任意のカルボサイクリルは、3 - 12 の原子を含む、飽和した、部分的に飽和した又は飽和していない、単環式又は二環式の炭素環であり、ここで、- CH₂ - 基は、- C(O) - により随意に置換され得る。

【0171】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される任意の化合物は、任意の適切な方法を使用して、胆汁酸に共有結合的に共役される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、シクロデキストリン又は生分解性高分子（例えば、多糖類）に共有結合的に共役される。

【0172】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、全身で吸収されない。更に、本明細書には、個体の胃腸管における胆汁酸塩の再利用を阻害する化合物が提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、腸管内腔から輸送されず、及び/又はASBTと相互に作用しないこともある。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、脂質消化及び/又は吸収に影響しない、又は最小の影響を及ぼす。特定の実施形態において、本明細書に記載される治療上効果的な量の任意の化合物の投与は、個体における胃腸障害又は乳酸性アシドーシスをもたらさない。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、経口投与される。幾つかの実施形態において、ASBT I は遠位回腸中で放出される。本明細書に記載される方法に適合するASBT I は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体の直接阻害剤、アロステリック阻害剤、又は部分的阻害剤であり得る。

【0173】

特定の実施形態において、ASBT又は任意の回復力のある胆汁酸輸送体を阻害する化合物は、EP 1810689、米国特許第6,458,851号、第7413536号、第7514421号、米国特許出願公報第2002/0147184号、第2003/0119809号、第2003/0149010号、第2004/0014806号、第2004/0092500号、第2004/0180861号、第2004/0180860号、第2005/0031651号、第2005/0101611号、第2005/0

10

20

30

40

50

124557号、第2006/0069080号、第2006/0083790号、第2006/0199797号、第2006/0241121号、第2007/0065428号、第2007/0066644号、第2007/0161578号、第2007/0197628号、第2007/0203183号、第2007/0254952号、第2008/0070888号、第2008/0070892号、第2008/0070889号、第2008/0070984号、第2008/0089858号、第2008/0096921号、第2008/0161400号、第2008/0167356号、第2008/0194598号、第2008/0255202号、第2008/0261990号、第2012/0114588号、WO2002/50027、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、WO2008/130616、WO12064266、WO12064267、及びWO12064268に記載される化合物であり；回復力のある胆汁酸輸送を阻害する、それら文献中に記載される化合物は、引用により本明細書に組み込まれる。

10

20

【0174】

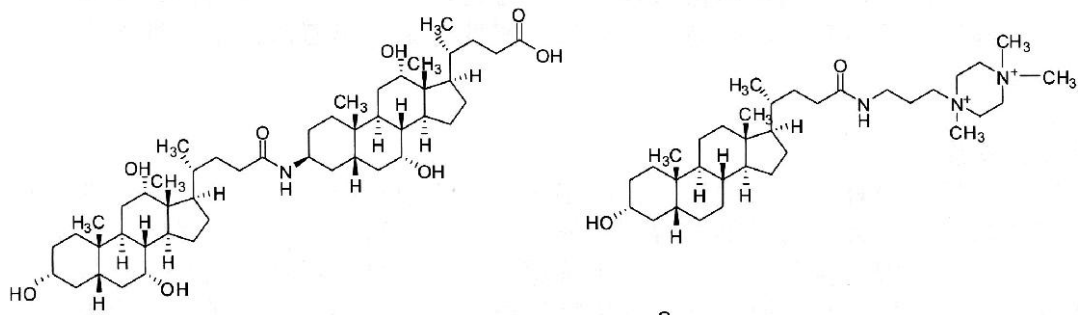
特定の実施形態において、ASBT又は任意の回復力のある胆汁酸輸送体を阻害する化合物は、WO93/16055、WO94/18183、WO94/18184、WO96/05188、WO96/08484、WO96/16051、WO97/33882、WO98/38182、WO99/35135、WO98/40375、WO99/64409、WO99/64410、WO00/01687、WO00/47568、WO00/61568、DE19825804、WO00/38725、WO00/38726、WO00/38727(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1-ベンゾチエピンを有するそれらの化合物を含む)、WO00/38728、WO00062810、WO01/66533、WO02/50051、WO02032428、WO03106482、WO03091232、WO03061663、WO03022830、WO04076430、WO04089350、WO04006899、WO04020421、EP0864582(例えば、(3R, 5R)-3-ブチル-3-エチル-1, 1-ジオキシド-5-フェニル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾ-チアゼピン-8-イル(-D-グルコピラノシドウロン酸))、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、WO03/022286、JP10072371、米国特許第5, 910, 494号；第5, 723, 458号；第5, 817, 652号；第5, 663, 165号；第5, 998, 400号；第6, 465, 451号、第5, 994, 391号；第6, 107, 494号；第6, 387, 924号；第6, 784, 201号；第6, 875, 877号；第6, 740, 663号；第6, 852, 753号；第5, 070, 103号、第6, 114, 322号、第6, 020, 330号、第7, 125, 864号、第7, 132, 416号、第7, 179, 792号、第7, 192, 945号、第7, 192, 946号、第7, 192, 947号、第7, 226, 943号、第7, 312, 208号、第7, 803, 792号、第8, 067, 584号、EP251315、EP

30

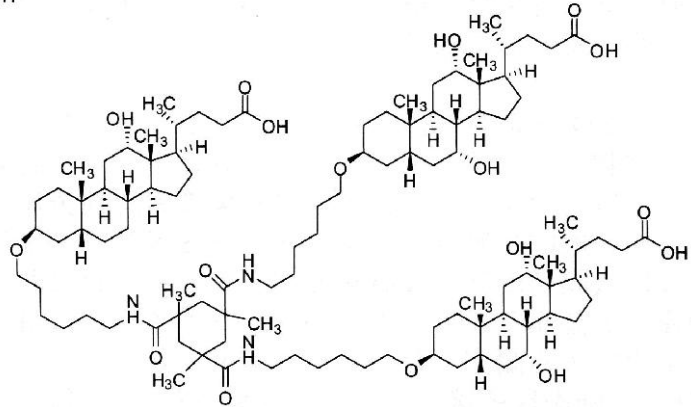
40

50

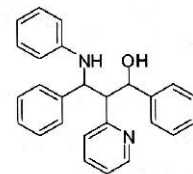
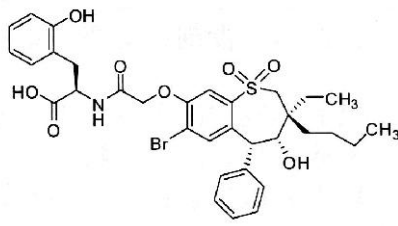
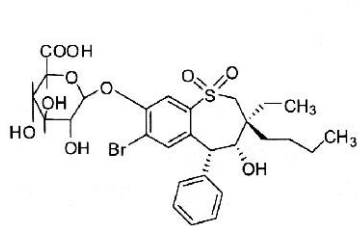
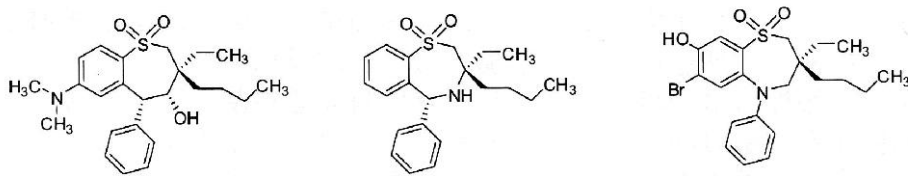
【化38】



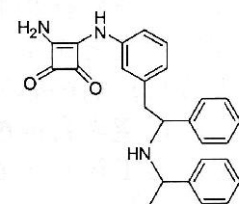
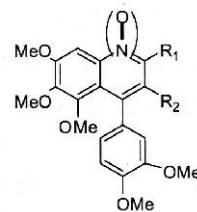
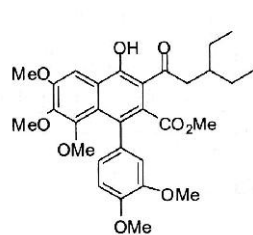
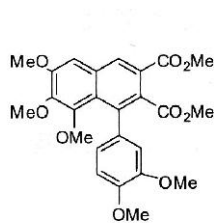
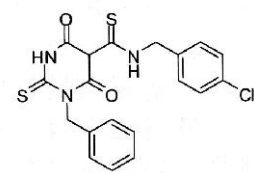
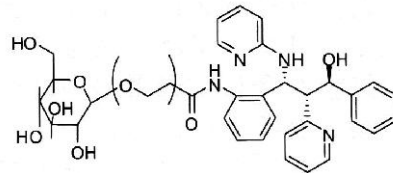
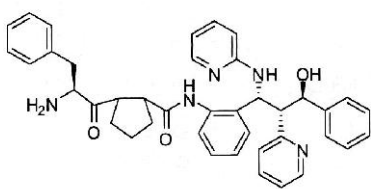
10



20



30



40

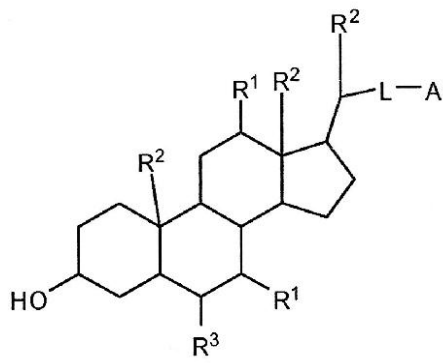
【0177】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される任意の組成物又は方法において使用される、腸内分泌ペプチド分泌促進剤、胆汁酸、又は胆汁酸模倣体は、式Xの化合物である：

【0178】

50

【化 3 9】



(X)

10

【 0 1 7 9 】

特定の実施形態において、各 R¹ は独立して、H、OH、O - 低級アルキル（例えば、OCH₃、又は OEt）である。幾つかの実施形態において、各 R¹ は独立して、H、OH、低級（例えば、C₁ - C₆ 又は C₁ - C₃）アルキル、又は低級（例えば、C₁ - C₆ 又は C₁ - C₃）ヘテロアルキルである。特定の実施形態において、L は、置換又は非置換のアルキル、或いは置換又は非置換のヘテロアルキルである。幾つかの実施形態において、R² は、H、OH、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキル（例えば、OMe）である。特定の実施形態において、R³ は、H、OH、O - 低級アルキル、低級アルキル、又は低級ヘテロアルキル（例えば、OMe）である。幾つかの実施形態において、A は、COOR₄、S(O)_nR₄、又は OR₅ である。特定の実施形態において、R₄ は、H、アニオン、薬学的に許容可能なカチオン（例えば、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオン、又は他の薬学的に許容可能なカチオン）、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、アミノ酸などであり；n は、1 - 3 である。各 R₅ は、低級アルキル及び H から独立して選択される。

20

【 0 1 8 0 】

特異的な実施形態において、L は、非置換の、分枝鎖又は直鎖のアルキルである。より特異的な実施形態において、L は、非置換の、分枝鎖又は直鎖の低級アルキルである。幾つかの実施形態において、L は、(CR₅)_m - CONR₅ - (CR₅)_p である。各 m は、1 - 6 であり、n は 1 - 6 である。特異的な実施形態において、m は 2 であり、n は 1 である。他の特異的な実施形態において、m は 2 であり、n は 2 である。特定の実施形態において、A は COOH 又は COO⁻ である。幾つかの実施形態において、A は、SO₃H 又は SO₃⁻ である。

30

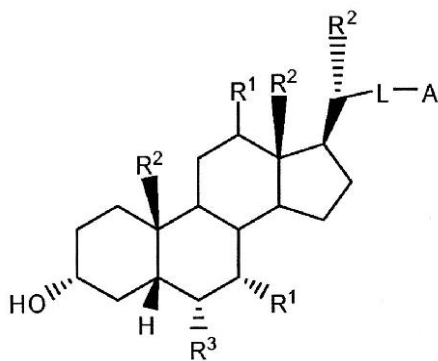
【 0 1 8 1 】

特異的な実施形態において、式 X の化合物は、以下の式 (Xa) によって表わされる構造を有する：

【 0 1 8 2 】

【化 4 0】

40



(Xa)

50

【0183】

幾つかの実施形態において、胆汁酸模倣体は、限定されないが、6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ピリミジン (p h y r i m i d i n e) - 5 - カルボン酸ベンジルエステル (又はその T G R 5 - 結合アナログ)、オレアノール酸 (又は他の遊離脂肪酸) などを含む。

【0184】

特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を有する。そのため、全ての立体異性体が本明細書において構想される。様々な実施形態において、本明細書に記載される化合物は、光学活性形態又はラセミ形態で存在する。本発明の化合物は、本明細書に記載される治療上有益な特性を持つ、ラセミ形態、光学活性形態、位置異性体形態、及び立体異性体形態、又はその組み合わせを包含することを理解されたい。光学活性形態の調製は、限定されないが、再結晶技術によるラセミ形態の分解、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、又はキラル固定相を使用するクロマトグラフ分離を含む、含む任意の適切な方法で達成される。幾つかの実施形態において、1つ以上の異性体の混合物は、本明細書に記載される治療上の化合物として利用される。特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1つ以上のキラル中心を含む。これらの化合物は、エナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物の、エナンチオ選択的合成及び/又は分離を含む、任意の手段によって調製される。化合物及びその異性体の分解は、限定されないが、化学プロセス、酵素法、分別結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどを含む、任意の手段によって達成される。

10

20

【0185】

本明細書に記載される化合物、及び、異なる置換基を有する他の関連する化合物は、本明細書に記載される、及び、例えば、「Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1 - 17 (John Wiley and Sons, 1991)」;「Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1 - 5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989)」;「Organic Reactions, Volumes 1 - 40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992)」;「Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001)」、及び「Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999)」(これら全ては、このような開示のための引用によって組み込まれる)に記載されるような、技術及び物質を使用して合成される。本明細書に記載されるような化合物の調製のための一般的な方法は、本明細書に提示されるような式に見られる様々な部分を導入させるための、適切な試薬及び条件を用いて修正され得る。参考として、以下の合成法が利用される。

30

40

【0186】

< 求電子試薬と求核試薬の反応による共有結合連鎖の形成 >

本明細書に記載される化合物は、様々な求電子試薬及び/又は求核試薬を用いて修飾され、新たな官能基又は置換基を形成する。表A (表題「共有結合連鎖とその前駆体の実施例」)には、共有結合連鎖と、共有結合連鎖をもたらす前駆体の、選択された非限定的な例が記載される。表Aは、共有結合連鎖を提供するのに利用可能な、様々な求電子試薬及び求核試薬の組み合わせに向けたガイダンスとして使用される。前駆体官能基は、求電子試薬基及び求核試薬基として示される。

【0187】

50

【表 1】

表 A : 共有結合連鎖とその前駆体の実施例

| 共有結合連鎖生成物 | 求電子試薬 | 求核試薬 |
|--------------|-------------------|-------------|
| カルボキサミド | 活性化エステル | アミン/アニリン |
| カルボキサミド | アシルアジド | アミン/アニリン |
| カルボキサミド | アシルハライド | アミン/アニリン |
| エステル | アシルハライド | アルコール/フェノール |
| エステル | アシルニトリル | アルコール/フェノール |
| カルボキサミド | アシルニトリル | アミン/アニリン |
| イミン | アルデヒド | アミン/アニリン |
| ヒドラゾン | アルデヒド又はケトン | ヒドラジン |
| オキシム | アルデヒド又はケトン | ヒドロキシルアミン |
| アルキルアミン | アルキルハライド | アミン/アニリン |
| エステル | アルキルハライド | カルボン酸 |
| チオエーテル | アルキルハライド | チオール |
| エーテル | アルキルハライド | アルコール/フェノール |
| チオエーテル | アルキルスルホナート | チオール |
| エステル | アルキルスルホナート | カルボン酸 |
| エーテル | アルキルスルホナート | アルコール/フェノール |
| エステル | 無水物 | アルコール/フェノール |
| カルボキサミド | 無水物 | アミン/アニリン |
| チオフェノール | アリールハライド | チオール |
| アリールアミン | アリールハライド | アミン |
| チオエーテル | アジリジン (Aziridine) | チオール |
| ボロン酸エステル | ボロン酸塩 | グリコール |
| カルボキサミド | カルボン酸 | アミン/アニリン |
| エステル | カルボン酸 | アルコール |
| ヒドラジン | ヒドラジド | カルボン酸 |
| N-アシル尿素又は無水物 | カルボジイミド | カルボン酸 |
| エステル | ジアゾアルカン | カルボン酸 |
| チオエーテル | エポキシド | チオール |
| チオエーテル | ハロアセタミド | チオール |
| アンモトリアジン | ハロトリアジン | アミン/アニリン |
| トリアジニルエーテル | ハロトリアジン | アルコール/フェノール |
| アミジン | イミドエステル | アミン/アニリン |
| 尿素 | イソシアナート | アミン/アニリン |
| ウレタン | イソシアナート | アルコール/フェノール |
| チオ尿素 | イソチオシアナート | アミン/アニリン |
| チオエーテル | マレイミド | チオール |
| 亜リン酸エステル | ホスホラミダイト | アルコール |
| シリルエーテル | シリルハライド | アルコール |
| アルキルアミン | スルホン酸エステル | アミン/アニリン |
| チオエーテル | スルホン酸エステル | チオール |
| エステル | スルホン酸エステル | カルボン酸 |
| エーテル | スルホン酸エステル | アルコール |
| スルホンアミド | スルホニルハライド | アミン/アニリン |
| スルホン酸エステル | スルホニルハライド | フェノール/アルコール |

10

20

30

40

【 0 1 8 8 】

< 保護基の使用 >

記載の反応において、反応性の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、イミノ、チオ、又はカルボキシ基を保護することが必要とされ、これらは、反応における望まない関与を回避するため、最終産物において所望される。保護基は、幾つかの又は全ての反応部分を遮断するため、及び、保護基が除去されるまで、このような基が化学反応に関与するのを防ぐために使用される。幾つかの実施形態において、各保護基は、異なる手段によって除去可能であることが熟考される。総合的に異なる反応条件下で開裂される保護基は、差動的

50

な除去の要件を満たす。

【0189】

幾つかの実施形態において、保護基は、酸、塩基、還元条件（例えば、水素化分解等）、及び/又は酸化条件によって除去される。トリチル、ジメトキシトリチル、アセタール、及び *t*-ブチルジメチルシリルなどの基は、酸不安定性であり、水素化分解により除去可能である *Cbz* 基、及び塩基不安定性である *Fmoc* 基により保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシ及びヒドロキシの反応性部分を保護するために使用される。カルボキシ酸及びヒドロキシ反応部分は、*t*-ブチルカルバメート等の酸不安定性の基により、又は酸安定性及び塩基安定性の両方であるが、加水分解的に除去可能なカルバメートにより遮断されたアミンの存在下で、限定されないがメチル、エチル、及びアセチルなどの塩不安定性の基により遮断される。

10

【0190】

幾つかの実施形態において、カルボン酸及びヒドロキシ反応部分は、ベンジル基等の加水分解的に除去可能な保護基により遮断される一方で、酸と水素結合可能なアミン基は、*Fmoc* 等の塩基不安定性の基により遮断される。カルボン酸反応部分は、本明細書において例証されるような単純なエステル化合物への変換により保護され、それらは、2,4-ジメトキシベンジル等の酸化的に除去可能な保護基により遮断される一方で、共存するアミノ基は、フッ化物不安定性のシリルカルバメートにより遮断され得る。

【0191】

アリルブロッキング基は、酸保護基及び塩基保護基の存在下において役立つ、これは、前者が安定し、その後、金属又は *pi*-酸触媒により除去されるためである。例えば、アリルにより遮断されたカルボン酸は、酸不安定性の *t*-ブチルカルバメート又は塩基不安定性の酢酸アミン保護基の存在下で、 Pd^0 -触媒反応によって脱保護される。保護基のまた別の形態は、化合物又は中間体が付くレジンである。残基がレジンに付く限り、その官能基は遮断され、反応できない。一旦レジンから放たれると、官能基は反応に利用可能となる。

20

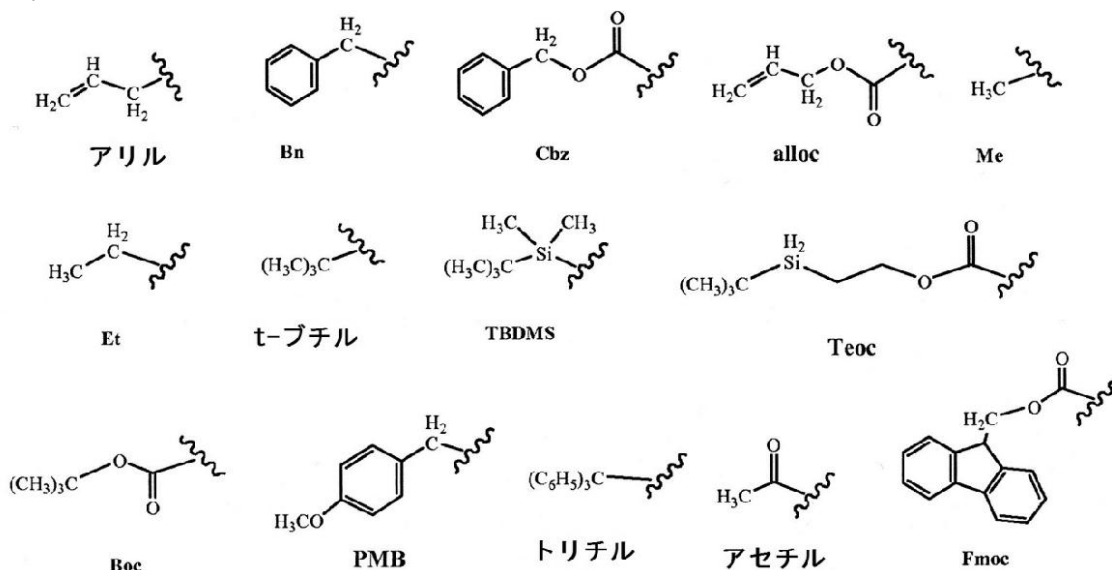
【0192】

典型的に、ブロッキング基/保護基は、以下のものから選択される：

【0193】

【化41】

30



40

【0194】

他の保護基は、保護基の作成又はそれらの除去に適応可能な技術の詳細な記載に加え、「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」及び「Kocienski, P

50

rotective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994」に記載されており、これらは、このような開示のため引用により本明細書に組み込まれる。

【0195】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるASBTIは、例えばWO 96/05188、米国特許第5,994,391号；第7,238,684号；第6,906,058号；第6,020,330号；及び第6,114,322号に記載されるように合成される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるASBTIは、商業的供給源から利用可能な、又は、本明細書において概説される手順を使用して調製される化合物から出発して、合成される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、模式図1に述べられたプロセスに従って調製される：

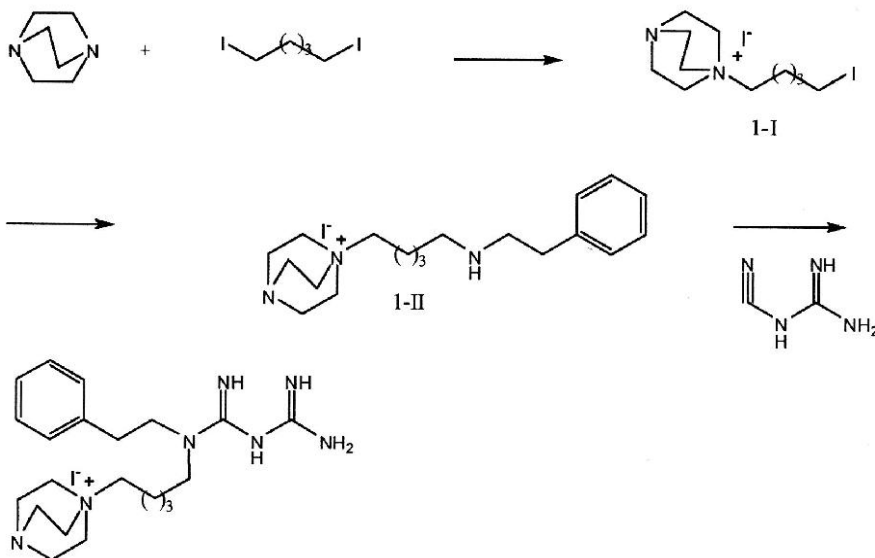
10

【0196】

模式図1

【0197】

【化42】



20

30

【0198】

特定の実施形態において、合成は、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタンと4-ヨード-1-クロロブタンとの反応により始まり、構造1-Iの化合物を提供する。そのような化合物は、例えば、「Tremont, S. J. et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 5837-5852」にて記載されるような任意の適切な方法で調製される。その後、構造1-Iの化合物は、フェネチルアミンとの反応にさらされ、構造1-IIの化合物を提供する。その後、構造1-Iの化合物は、ジシアノジアミドとの反応が可能となり、式I-の化合物を提供する。

【0199】

幾つかの実施形態において、式IIIの第1化合物は、更なる反応にさらされ、以下の模式図2において示されるような式IIIの第2化合物を提供する。

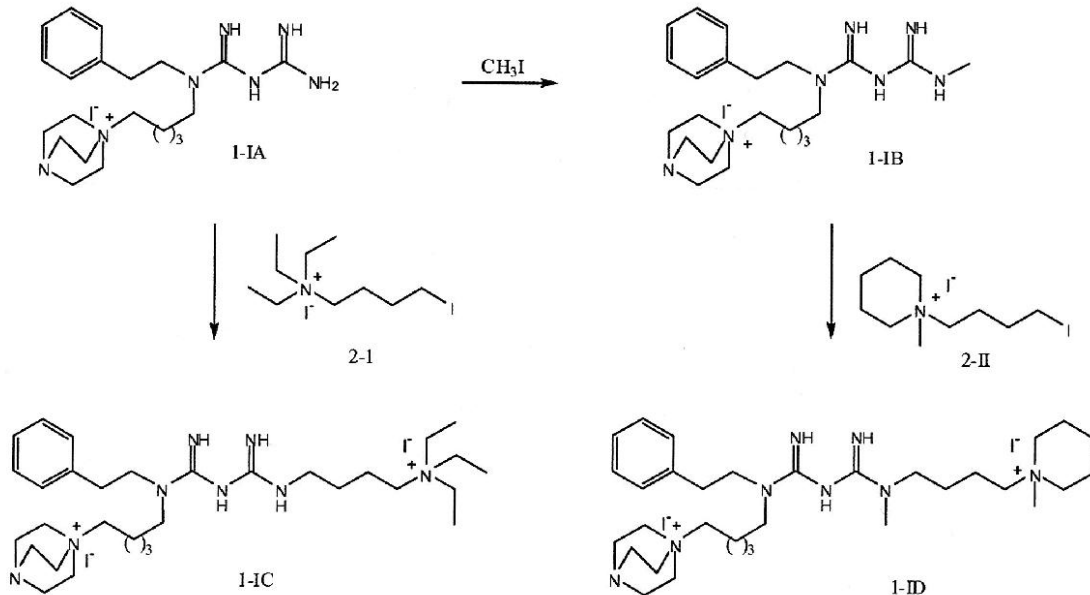
40

【0200】

模式図2

【0201】

【化 4 3】



10

【 0 2 0 2 】

式 I I I、1 - I A の第 1 化合物は、ヨードメタンによりアルキル化され、式 I I I、1 - I B の第 2 化合物を提供する。構造 2 - I I の化合物による 1 - I B のアルキル化は、式 I I I、I C の更なる化合物を提供する。代替的な実施形態において、式 I I I、1 - I A の第 1 化合物は、構造 2 - I の化合物によりアルキル化され、式 I I I、1 - I C の第 2 化合物を提供する。

20

【 0 2 0 3 】

< 一般的な定義 >

用語「胆汁酸」は、本明細書で使用されるように、限定されないがコール酸、コール酸塩、デオキシコール酸、デオキシコール酸塩、ヒオデオキシコール酸、ヒオデオキシコール酸塩、グリココール酸、グリココール酸塩、タウロコール酸、タウロコール酸塩、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7 - B メチルコール酸、メチルリトコール酸、ケノデオキシコール酸塩、リトコール酸、リトコール酸塩などを含む、動物（例えばヒト）の胆汁において見られる、ステロイド酸（及び/又はそのカルボン酸塩カチオン）、及びその塩を含む。タウロコール酸及び/又はタウロコール酸塩は、本明細書において T C A と称する。本明細書で使用される胆汁酸への任意の言及は、胆汁酸、1 つ及び 1 つだけの胆汁酸、1 つ以上の胆汁酸、又は少なくとも 1 つの胆汁酸への言及を含む。それ故、用語「胆汁酸」、「胆汁酸塩」、「胆汁酸 / 塩」、「胆汁酸（複数）」、「胆汁酸塩（複数）」、及び「胆汁酸 / 塩（複数）」は、別段の定めがない限り、本明細書において互換的に利用される。本明細書で使用される胆汁酸への任意の言及は、胆汁酸又はその塩への言及を含む。更に、薬学的に許容可能な胆汁酸エステルは、例えば、アミノ酸（例えばグリシン又はタウリン）に結合した胆汁酸などの、本明細書に記載される「胆汁酸」として随意に利用される。他の胆汁酸エステルは、例えば、置換又は非置換のアルキルエステル、置換又は非置換のヘテロアルキルエステル、置換又は非置換のアリールエステル、置換又は非置換のヘテロアリールエステルなどを含む。例えば、用語「胆汁酸」は、グリシン又はタウリンの何れかにより共役したコール酸：グリココール酸塩及びタウロコール酸塩をそれぞれ（並びにその塩）を含む。本明細書で使用される胆汁酸への任意の言及は、自然に又は合成的に調製される同様の化合物への言及を含む。更に、本明細書で使用される成分（胆汁酸、又はその他）への任意の単一の言及が、そのような成分の 1 つ及び 1 つだけ、1 つ以上、又は少なくとも 1 つへの言及を含むことが理解されるべきである。同様に、本明細書で使用される成分への任意の複数の言及は、別段の定めがない限り、そのような成分の 1 つ及び 1 つだけ、1 つ以上、又は少なくとも 1 つへの言及を含むことが理解されるべきである。更

30

40

50

に、本明細書で使用されるように、本明細書に記載される胆汁酸/塩の模倣物又は模倣体は、特にTGR5 (GPBAR1、BG37、Axor109)受容体にて、胆汁酸/塩のアゴニストシグナル伝達特性を模倣する化合物である。実施例は、開示のために本明細書に組み込まれるWO2010/014836に記載されるものを含む。幾つかの実施形態において、胆汁酸模倣体は、オレアノイン酸、ウルソール酸などの、トリテルペノイドを含む。

【0204】

用語「被験体」、「患者」、又は「個体」は、本明細書において互換的に使用され、例えば、本明細書に記載される障害に苦しむ哺乳動物及び非哺乳動物を指す。哺乳動物の例は、限定されないが、哺乳動物のクラスの任意のメンバー：ヒト、チンパンジーのようなヒト以外の霊長類、及び他の類人猿並びにサル類；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、及びネコなどの飼育動物；ラット、マウス及びモルモットなどの、げっ歯類を含む実験動物を含む。非哺乳動物の例は、限定されないが、鳥類、魚類などを含む。本明細書に提供される方法及び組成物の1つの実施形態において、哺乳動物はヒトである。

10

【0205】

用語「結腸」は、本明細書で使用されるように、盲腸、上行結腸、右結腸曲、左結腸曲、下行結腸、及びS字結腸を含む。

【0206】

用語「組成物」は、本明細書で使用されるように、組成物と、本明細書に記載されるような方法で投与される組成物の両方の開示を含む。更に、幾つかの実施形態において、本発明の組成物は、本明細書に記載されるような経口投薬形態又は直腸投薬形態などの「製剤」であるか、又はそれを含む。

20

【0207】

用語「処置する (treat)」、「処置すること (treating)」、又は「処置 (treatment)」、及び文法上の同等物は、本明細書で使用されるように、疾患又は疾病の症状を緩和すること、阻害すること、又は減らすこと、疾患又は疾病の再発を減らすこと又は阻害すること、疾患又は疾病の発症を遅らせること、疾患又は疾病の再発を遅らせること、疾患又は疾病の症状を弱めること又は緩和すること、疾患又は疾病の症状の根底にある原因を緩和すること、疾患又は疾病を阻害すること、例えば、疾患又は疾病の進行を止めること、疾患又は疾病を和らげること、疾患又は疾病の後退を引き起こすこと、疾患又は疾病によって生じる状態を和らげること、又は、疾患又は疾病の症状を止めることを含む。用語は更に、治療効果を達成することも含む。治療効果は、処置されている根本的な障害 (例えば、膵臓炎) の根絶又は緩和、及び/又は根本的な障害に関連する1つ以上の生理学的な症状 (例えば、腹痛) を意味し、その結果、改善は患者において観察される。

30

【0208】

用語「防ぐ (prevent)」、「防ぐこと (preventing)」、又は「予防 (prevention)」、及びその他の文法上の同等物は、本明細書で使用されるように、疾患又は疾病の更なる症状の予防、疾患又は疾病の症状の根本的な原因の予防、疾患又は疾病の阻害、例えば、疾患又は疾病の進行を止めることを含み、予防法を含むように意図される。用語は更に、予防効果を達成することも含む。予防効果のため、組成物は、特定の疾患を進行する危険のある患者、疾患の1以上の生理学的な症状を報告する患者、又は疾患の再発の危険のある患者に、随意に投与される。

40

【0209】

併用処置又は予防法が熟考される場合、本明細書に記載される薬剤が、組み合わせの特定の性質によって限定的であることは意図されない。例えば、本明細書に記載される薬剤は、化学的な混合と同様に、単純な混合物としての組み合わせで随意に投与される。後者の例は、薬剤が標的とする担体又は活性な薬剤に共有結合される所である。共有結合は、限定されないが市販の架橋剤の使用などの多くの方法で達成することができる。更に、併

50

用処置は別々に又は付随的に、随意に投与される。

【0210】

本明細書で使用されるように、用語「薬学的な組み合わせ」、「追加の治療を施すこと」「追加の治療剤を投与すること」などは、1より多くの活性成分の混合又は組み合わせから結果として生じる薬学的な治療を指し、活性成分の固定された及び固定されない組み合わせを含む。用語「固定された組み合わせ」は、本明細書に記載される薬剤の少なくとも1つ、及び少なくとも1つの助剤の両方が、単一の実体又は用量の形態で患者に同時投与されることを意味する。用語「固定されない組み合わせ」は、本明細書に記載される薬剤の少なくとも1つ、及び少なくとも1つの助剤の両方が、具体的な時間制限の介入と同時に、平行して、又は連続しての何れかで、別々の実体として患者に投与されることを意味し、ここで、このような投与は、患者の身体に効果的なレベルの2以上の薬剤を提供する。幾つかの例において、助剤は、一度又は一定期間投与され、その後、薬剤が一度又は一定期間投与される。他の例において、助剤は一定期間投与され、その後、助剤と薬剤の両方の投与に關与する治療が施される。また別の実施形態において、薬剤は、一度又は一定期間投与され、その後、助剤が一度又は一定期間投与される。これらは、カクテル療法、例えば、3つ以上の活性部分の投与にも適応する。

10

【0211】

本明細書で使用されるように、用語「同時投与」、「組み合わせて投与される」、及びそれらの文法上の同等物は、一人の患者への選択された治療薬剤の投与を包含することを意味し、同じ又は異なる投与経路、或いは同じ又は異なる投与時間により薬剤が投与される、処置レジメンを含むことが意図されている。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される薬剤は、他の薬剤と共に同時投与される。これら用語は、薬剤及び/又はその代謝物質の両方が同時に動物の中に存在するように、動物への2つ以上の薬剤の投与を包含する。それらは、別々の組成物における同時投与、別々の組成物における異なる時間での投与、及び/又は両方の薬剤が存在する組成物における投与を含む。従って、幾つかの実施形態において、本明細書に記載される薬剤及び他の薬剤は、1つの組成物において投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される薬剤及び他の薬剤は、組成物中で混合される。

20

【0212】

用語「効果的な量」又は「治療上効果的な量」は、本明細書で使用されるように、所望の結果（例えば、処置されている疾患又は疾病の1以上の症状をある程度和らげること）を達成する、投与される少なくとも1つの薬剤の十分な量を指す。特定の例において、結果は、疾患の兆候、症状、又は原因の減少及び/又は軽減、或いは生物系の任意の他の所望の改変である。特定の例において、治療上の使用に「効果的な量」は、疾患を臨床的に著しく減少するのに必要とされる、本明細書にて説明されるような薬剤を含む組成物の量である。あらゆる個々の場合において適切で「効果的な」量は、用量増加試験などの任意の適切な技術を使用して決定される。

30

【0213】

用語「投与する (administer)」、「投与すること (administering)」、「投与 (administration)」などは、本明細書で使用されるように、生物作用の所望部位への薬剤又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法は、限定されないが、経口経路、十二指腸内経路、非経口注入（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、又は点滴を含む）、局所投与、及び直腸投与を含む。本明細書に記載される薬剤及び方法と共に随意に利用される投与技術は、例えば、「Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa」といった情報源において見出される。特定の実施形態において、本明細書に記載される薬剤及び組成物は、経口投与される。

40

50

【0214】

本明細書で使用されるように、用語「薬学的に許容可能な」は、本明細書に記載される薬剤の生物学的な活性又は特性を抑止せず、且つ、比較的無毒である（即ち、物質の毒性が、物質の効果を著しく上回る）物質を指す。幾つかの例において、薬学的に許容可能な物質は、あまり望ましくない生物学的作用を引き起こさず、又はその中に含まれる組成物の構成成分の何れかと有害な方法で相互作用せずに、個体に投与され得る。

【0215】

用語「担体」は、本明細書で使用されるように、特定の例において細胞又は組織への薬剤の組み込みを促進する、相対的に無毒な化学薬剤を指す。

【0216】

用語「非全身性の」又は「最小限に吸収される」は、本明細書で使用されるように、投与した化合物の低い全身のバイオアベイラビリティ及び/又は吸収を指す。幾つかの例において、非全身性の化合物は、十分に全身で吸収されない化合物である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるASBTI組成物は、遠位の回腸、結腸、及び/又は直腸にASBTIを送達し、全身的なものではない（例えば、ASBTIの実質的な部分が全身で吸収されない）。幾つかの実施形態において、非全身性の化合物の全身吸収は、投薬量（wt.%又はmol%）の<0.1%、<0.3%、<0.5%、<0.6%、<0.7%、<0.8%、<0.9%、<1%、<1.5%、<2%、<3%、又は<5%である。幾つかの実施形態において、非全身性の化合物の全身吸収は、投薬量の<15%である。幾つかの実施形態において、非全身性の化合物の全身吸収は、投薬量の<25%である。代替的な方法において、非全身性のASBTIは、全身性のASBTI（例えば、化合物100A、100C）の全身バイオアベイラビリティと比べて、低い全身バイオアベイラビリティを有する化合物である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される非全身性のASBTIのバイオアベイラビリティは、全身性のASBTI（例えば、化合物100A、100C）のバイオアベイラビリティの<30%、<40%、<50%、<60%、又は<70%である。

【0217】

別の代替的な方法において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<10%を全身に送達するために処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<20%を全身で送達するために処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<30%を全身で送達するために処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<40%を全身で送達するために処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<50%を全身で送達するために処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<60%を全身で送達するために処方される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される組成物は、ASBTIの投薬量の<70%を全身で送達するために処方される。幾つかの実施形態において、全身吸収は、合計の循環量、投与後に明らかとなる量などを含む、任意の適切な方法で決定される。

【0218】

用語「ASBT阻害剤」は、頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体又は任意の回復力のある胆汁酸塩輸送体を阻害する化合物を指す。用語「頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体（ASBT）」は、用語「回腸の胆汁酸輸送体（IBAT）」と互換的に使用される。

【0219】

用語「腸内分泌ペプチド分泌を増強すること」は、例えば、本明細書に記載される任意の疾患又は障害を処置するための腸内分泌ペプチド薬剤のレベルの十分な増加を指す。幾つかの実施形態において、増強された腸内分泌ペプチド分泌は、膵臓炎の症状を逆転する又は緩和する。

【0220】

様々な実施形態において、本明細書に記載される薬学的に許容可能な塩は、限定されな

10

20

30

40

50

いが、硝酸塩、塩化物、臭化物、リン酸塩、硫酸塩、酢酸塩、ヘキサフルオロホスファート、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、スルホサリチル酸塩、マレイン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、アンモニア化物 (amsonate)、パモエート、p-トルエンスルホン酸塩、メシル酸塩などを含む。更に、薬学的に許容可能な塩は、限定されないが、アルカリ土類金属塩 (例えば、カルシウム又はマグネシウム)、アルカリ金属塩 (例えば、ナトリウム依存性又はカリウム)、アンモニウム塩などを含む。

【0221】

用語「随意に置換した」又は「置換した」は、参照の基が1つ以上の追加の基により置換されることを意味する。特定の実施形態において、1つ以上の追加の基 (複数) は、アミド、エステル、アルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、エステル、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、アルコイル、アルコイルオキシ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、ニトロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、フルオロアルキル、アミノ、アルキル-アミノ、ジアルキル-アミノ、アミドから個々に及び独立して選択される。

10

【0222】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基への言及は、「飽和したアルキル」及び/又は「不飽和のアルキル」を含む。アルキル基は、飽和であろうと不飽和であろうと、分枝鎖、直鎖、又は環状の基を含む。ほんの一例として、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソ-ペンチル、neo-ペンチル、及びヘキシルを含む。幾つかの実施形態において、アルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含む。「低級アルキル」はC₁-C₆アルキルである。「ヘテロアルキル」基は、付けられた (例えば、NH基又はO基へのCH₂基) 水素原子の適切な数を有するヘテロ原子により、アルキル基の炭素の何れか1つを置換する。

20

【0223】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を表し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

30

【0224】

用語「アルキルアミン」は、-N(アルキル)_xH_y基を指し、ここで、アルキルは本明細書に定義される通りであり、xとyは、基x=1、y=1と、x=2、y=0から選択される。x=2の場合、取り付けられる窒素と共に得たアルキル基は、環式の環系を随意に形成する。

【0225】

「アミド」は、式-C(O)NHR又は-NHC(O)Rを備えた化学部分であり、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール (環炭素を通じて結合される)、及びヘテロ脂環式 (環炭素を通じて結合される) から選択される。

40

【0226】

用語「エステル」は、式-C(=O)ORを備える化学部分を指し、ここで、Rはアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロ脂環式から成る群から選択される。

【0227】

本明細書で使用されるように、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。本明細書に記載されるアリール環は、5、6、7、8、9、又は9より多い炭素原子を有する環を含む。アリール基は随意に置換される。アリール基の例は、フェニル、及びナフタレニルを含むが、これらに限定されない。

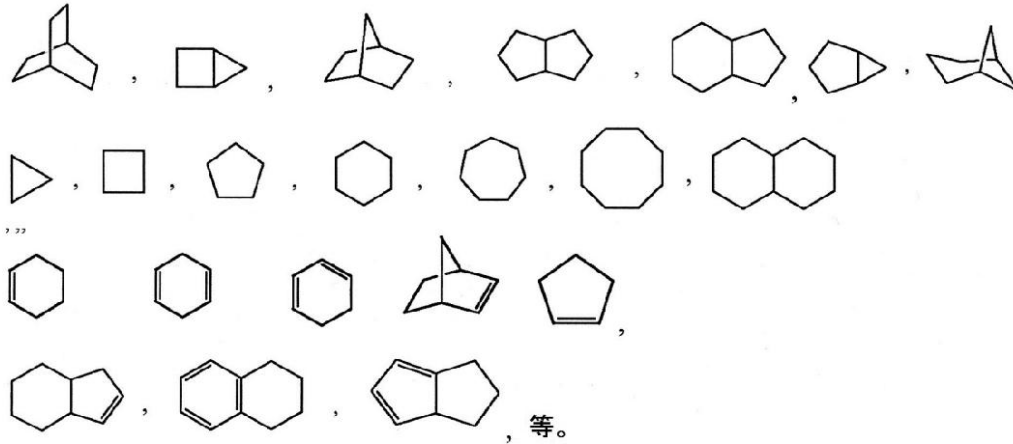
50

【 0 2 2 8 】

用語「シクロアルキル」は、単環式又は多環式の新芳香族ラジカルを指し、ここで、環を形成する原子（即ち、骨格原子）の各々は炭素原子である。様々な実施形態において、シクロアルキルは、飽和される、又は部分的に飽和されない。幾つかの実施形態において、シクロアルキルは芳香環と融合する。シクロアルキル基は、3～10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキル基の説明的な例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

【 0 2 2 9 】

【 化 4 4 】



10

20

【 0 2 3 0 】

単環式シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含むが、これらに限定されない。

【 0 2 3 1 】

用語「ヘテロシクロ」は、各々がO、S及びNから選択される1乃至4の環状のヘテロ原子を含む、ヘテロ芳香族及びヘテロ脂環式基を指す。特定の例において、各複素環基は、その環系内に4乃至10の原子を有するが、前記基の環が、2つの隣接したO又はSの原子を含まない場合の時である。非芳香族複素環式基は、その環系内に3の原子を有する基を含むが、芳香族複素環式基は、その環系内に少なくとも5の原子を有していなければならない。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。3員複素環式基の例は、アジリジニル（アジリジン由来）である。4員複素環式基の例は、アゼチジニル（アゼチジン由来）である。5員複素環式基の例は、チアゾリルである。6員複素環式基の例は、ピリジニルであり、10員複素環式基の例は、キノリニルである。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ペペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ペペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキサタニル、チエタニル、ホモペペリジニル、キセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、2 - ピロリニル、3 - ピロリニル、インドリニル、2H - ピラニル、4H - ピラニル基、ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3 - アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3 - アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H - インドリル、及びキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インドゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピラダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベ

30

40

50

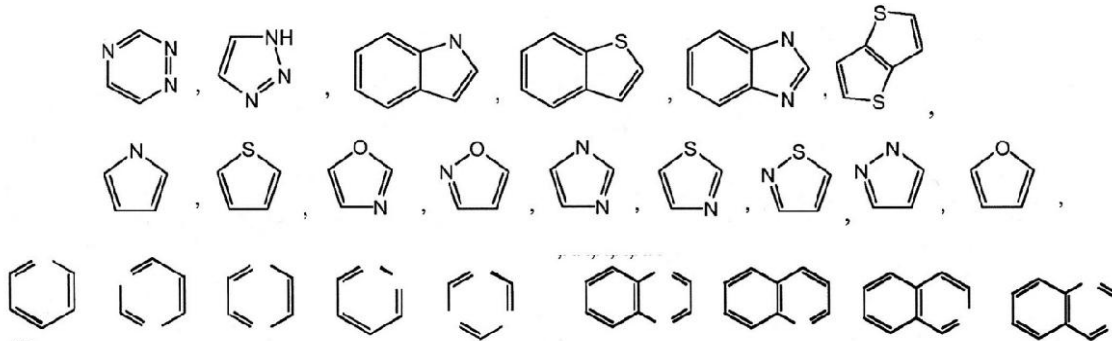
ンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。

【0232】

用語「ヘテロアリアル」、又は代替的に、「複素芳香族」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1以上の環状ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリアル」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。特定の実施形態において、ヘテロアリアル基は、単環式又は多環式である。ヘテロアリアル基の実例は、以下の部分を含む：

【0233】

【化45】



10

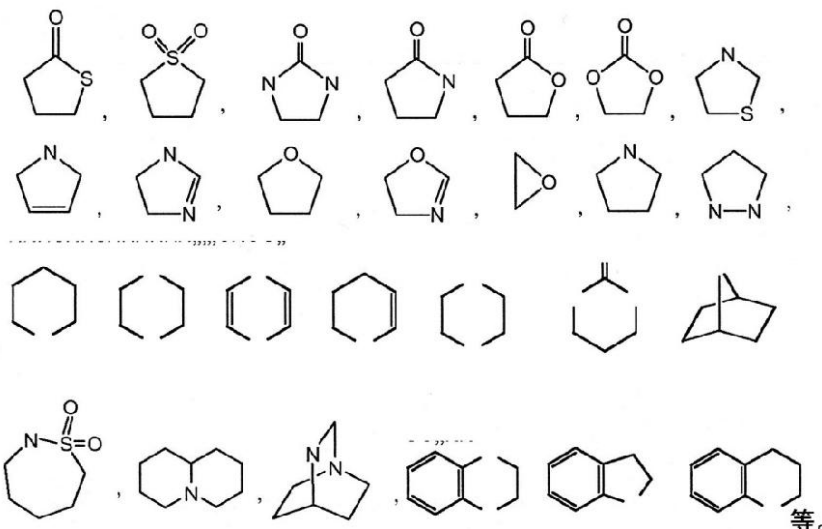
20

【0234】

「ヘテロシクロアルキル」基又は「ヘテロシクロ」基は、シクロアルキル基を指し、ここで、少なくとも1つの骨格環状原子が、窒素、酸素、硫黄から選択される。様々な実施形態において、ラジカルは、アリアル又はヘテロアリアルを備える。非芳香族複素環としても称される、ヘテロシクロアルキル基の実例は、以下のものを含む：

【0235】

【化46】



30

40

【0236】

用語「ヘテロ脂環式」はまた、限定されないが単糖類、二糖類、及びオリゴ糖を含む、炭水化物の環状形態をすべて含む。

【0237】

用語「ハロ」、又は代替的に、「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、プロモ、及びヨードを意味する。

【0238】

用語「ハロアルキル」及び「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロゲンにより置換されるアルキル及びアルコキシの構造を含む。実施形態において、1より多くのハロゲンが基

50

に含まれる場合、ハロゲンと同じ又は異なるものである。用語「フルオロアルキル」及び「フルオロアルコキシ」は、ハロアルキルとハロアルコキシの基をそれぞれ含み、その中でハロはフッ素である。

【0239】

用語「ヘテロアルキル」は、炭素以外の原子（例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、ケイ素、又はそれらの組み合わせ）から選択される1つ以上の骨格鎖原子を有する、随意に置換したアルキル、アルケニル、及びアルキニルラジカルを含む。特定の実施形態において、ヘテロ原子（複数）は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置に置かれる。例は、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、2つまでのヘテロ原子は、一例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ のように、連続している。

10

【0240】

「シアノ」基は、 $-CN$ 基を指す。

【0241】

「イソシアノ」基は、 $-NCO$ 基を指す。

20

【0242】

「チオシアナート」基は、 $-CNS$ 基を指す。

【0243】

「イソチオシアナート」基は、 NCS 基を指す。

【0244】

「アルコイルオキシ」は、 $RC(=O)O-$ 基を指す。

【0245】

「アルコイル」は、 $RC(=O)-$ 基を指す。

【0246】

用語「調整する(modulate)」は、本明細書で使用されるように、幾つかの影響がある（例えば、特定のレベルを増加、増強、又は維持する）ことを指す。

30

【0247】

用語「随意に置換した」又は「置換した」は、参照の基が、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 C_2-C_6 ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、 C_1-C_6 アルコキシ、アリールオキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、アリールチオ、 C_1-C_6 アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、 C_1-C_6 アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、 C_2-C_8 アシル、 C_2-C_8 アシルオキシ、ニトロ、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、 C_1-C_6 アルキルアミノ、及びそれらの保護誘導体から個々に及び独立して選択される、1以上の更なる基（複数可）により置換され得ることを意味する。一例として、随意の置換基は、 $L^s R^s$ であり得、ここで、各 L^s は、単結合、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1-C_6$ アルキル) $-$ 、又は $-(C_2-C_6$ アルケニル) $-$ から独立して選択され；及び各 R^s は、 H 、 $(C_1-C_4$ アルキル)、 $(C_3-C_8$ シクロアルキル)、ヘテロアリール、アリール、及び C_1-C_6 ヘテロアルキルから独立して選択される。随意に置換した非芳香族基は、1以上のオキシ(=O)により置換され得る。上記置換基の保護誘導体を形成し得る保護基は、当業者に公知であり、上記の「Greene and Wuts」などの引用文献において見られ得る。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるアルキル基は、2つの隣接した炭素原子に接続されるOにより随意に置換される（即ち、エポキ

40

50

シドを形成する)。

【0248】

用語「治療上効果的な量」又は「効果的な量」は、本明細書で使用されるようには、被験体又は個体に所望の効果を提供するための活性薬剤の治療上十分な量を指す。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤又はA B T I又はF X Rアゴニストの「治療上効果的な量」又は「効果的な量」は、被験体又は個体の膵臓炎を処置するための腸内分泌ペプチド分泌促進剤又はA B T I又はF X Rアゴニストの十分な量を指す。幾つかの実施形態において、腸内分泌ペプチド分泌促進剤の「治療上効果的な量」又は「効果的な量」は、膵臓炎の症状の軽減が観察されるように被験体又は個体の腸内分泌ペプチド(複数)及び/又は胆汁酸の分泌を増加するための腸内分泌ペプチド分泌促進剤又はA B T I又はF X Rアゴニストの十分な量を指す。

10

【0249】

<腸内分泌細胞(EEC)>

発明者は、EECが先天性免疫と回復において役割を果たすことを発見した。微生物の生物体への侵入に対する宿主防御は、無傷の上皮性関門、及び免疫系によって維持される。免疫は、先天性及び獲得要素を有し、微生物が非自己であると認め、免疫反応を引き起こす。先天性免疫反応の細胞は、主にトール様受容体(TLR)の活性化を介して微生物の存在を感知する。TLRは、多数の細胞タイプにおいて差別的に分類されるが、樹状細胞、マクロファージ、及び筋線維芽細胞によって主に発現される。TRLは、構成要素由来の広範囲の病原体を認識し、統合免疫反応として炎症性誘発性遺伝子及びサイトカインの発現を誘発するようにシグナル伝達を行う。これは、食作用を媒介とする抗原提示と共に、特にTh₁細胞を介する、抗原特異性の適応免疫の発達を教示する。TLRもEEC上で見つかる。これは、栄養素センサーとしてのEECの正統な役割に加えて、先天性免疫センサーとしてEECに新しい役割を課す。

20

【0250】

<L細胞>

上皮性関門は、宿主側防御において重要な要素でもある。更なる前プログルカゴン接合製品(pre-proglucagon splice product)、GLP-2は、遠位の小腸における腸内分泌L細胞によって分泌され、TGF-B(抗炎症性サイトカインTGF-B)、媒介プロセス、大腸よりも優れて反応する小腸における、腸の創傷治癒を改善すると示された。GLP-2も、実験的ストレス及び食物アレルギーによって誘発されるバリア機能障害を改善すると示された。再び、L細胞は管腔の栄養素によって活性化され、TPNにおいて観察された障壁妥協(barrier compromise)は、腸内の刺激が無い状態でその分泌不全を部分的に反映し得る。更に、GLP-2は、少なくとも部分的に、短い腸のモデルにおいて観察される増殖及び適応の原因でもある。故に、異常な腸内分泌細胞(EEC)の機能は、GI炎症性障害に掛かりやすくさせることがあり、根本的な栄養素-EEC迷走神経経路は、本実施形態において熟考されるような、損傷した腸管における標的である。

30

【0251】

L細胞は、十二指腸から直腸までの腸管の上皮層の全体にわたって散乱し、最多数は回腸、結腸、及び直腸において生じる。それらは、オープンセル形態を特徴とし、先端の微絨毛は、基底側細胞膜に隣接して位置する腸管内腔及び分泌小胞に面しており、及びそれ故、腸管腔中の栄養素との直接的な接触状態にある。更に、L細胞は、内部のニューロン及び微小血管系の両方のすぐ近くに位置し、それにより、L細胞が神経及びホルモンの信号によって影響を受けることを可能にする。グルカゴン様ペプチド1(GLP-1)及びグルカゴン様ペプチド2(GLP-2)と同様に、L細胞はまた、ペプチドYY(PYY)及びグルタミン酸塩を分泌する。細胞は、グレリン、GIP、コレシストキニン、ソマトスタチン、及びセクレチンを含む様々なホルモンを分泌する腸内分泌細胞の非常に大きなファミリーの単に1つのメンバーであり、それらは、サイトカイン放出の制御においてより広い役割を果たすこと及び/又は適応過程を制御すること、腸障害を減ずること、細

40

50

菌転座を減少させること、フリーラジカル酸素の放出を阻害すること、又はそれらの任意の組み合わせと同様に、腸管生理機能の局所調整に関係する。L細胞は、胃腸管の遠位部（例えば、遠位の回腸、結腸、及び直腸における）においてより高濃度で、胃腸管において不均等に分類される。

【0252】

<プログルカゴン生成物結果>

プログルカゴン遺伝子生成物は、小腸のL細胞、膵臓の細胞、及び中枢神経系において発現される。酵素プロホルモン転換酵素のアイソフォームの組織特異的発現は、L細胞と細胞における特異的なプログルカゴン由来のペプチドの翻訳後の合成に向けられる。具体的に、L細胞中で発現するプロホルモン転換酵素1/3によるプログルカゴンの開裂は、グルカゴン含有ペプチド、グリセンチン、及びオキシントモジュリンと同様に、GLP-1及びGLP-2を形成する。対照的に、プロホルモン転換酵素2の細胞発現は、グルカゴン、グリセンチン関連の膵臓のペプチド、及び、その配列内にGLP-1及びGLP-2配列の両方を含む主要なプログルカゴンフラグメントを形成する。

10

【0253】

<膵臓ポリペプチド(PP)-フォールドペプチド>

膵臓ポリペプチド(PP)-フォールドペプチドは、ペプチドYY(PYY)、膵臓ポリペプチド(PP)、及び神経ペプチドY(NPY)を含み、その全ては、配列相同性を共有し、様々なチロシン残基を含む。それらは、 α -ヘリックスとポリプロリンヘリックスから成る共通の三次構造を有し、S字ターンによって接続され、特徴的なU字型のペプチド、PP-フォールドをもたらす。

20

【0254】

神経ペプチドY(NPY)は、脳の中で最も豊富な神経伝達物質の1つである。NPYの視床下部のレベルは、身体の栄養状態を反映し、ここで、視床下部のNPY mRNA及びNPYの放出のレベルは、絶食と共に増加し、食物を与えた後に減少する。

【0255】

膵臓ポリペプチド(PP)は、内分泌膵島の周囲にある細胞により、外分泌膵臓、結腸、並びに直腸においてより少ない程度にまで、もたらされる。

【0256】

ペプチドYY(PYY)は、遠位の胃腸管、特に回腸、結腸、及び直腸から主に分泌される。図2は、胃腸管における様々な部位でのPYYの濃度を説明する。胃酸、CCK、及び管腔の胆汁酸塩など他の信号、インスリン様増殖因子1、ボンベシン、及びカルシトニン遺伝子関連ペプチドは、PYYレベルを増加させ、一方で胃拡張には効果がなく、レベルはGLP-1によって下がる。PYYを循環させるN末端は、それが血液脳障壁を渡ることを可能にする。

30

【0257】

幾つかの実施形態では、本明細書には、有効な量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を、膵臓炎を患う個体に非全身投与することによって、循環するPYY値を増加させる方法が提供される。幾つかの実施形態では、本明細書には、有効な量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を、遠位の胃腸管（例えば、遠位の回腸、結腸及び/又は直腸）に投与することによって、循環するPYY値を増加させる方法が提供される。

40

【0258】

<GLP-1>

グルカゴン様のペプチド1(GLP-1)は、血糖の調節に効果のある腸ホルモンであり、グルコース依存性のインスリン分泌、プロインスリンの遺伝子発現、および β 細胞の増殖と抗アポトーシス性の経路を刺激する他に、グルカゴン放出、胃内容排出、および食物摂取を阻害する。GLP-1の食欲抑制効果は、NTSと視床下部の両方に、および膵臓、肺、脳、腎臓、胃腸管および心臓に存在する、GLP-1受容体によって媒介される。GLP-1の減少した分泌は、膵臓炎の病因となる。

50

【0259】

L細胞からのGLP-1分泌の主要な生理学的刺激は、炭水化物、管腔のグルコース（全身性のグルコースではない）の脂肪およびタンパク質の摂取である。タンパク質加水分解物も、GLP-1放出の強力な要因であり、限定されないが、アラニン、セリン、グルタミン、アスパラギン、およびグリシンなどの、特定のアミノ酸は、GLP-1放出を刺激する。脂肪群の中では、長鎖の不飽和脂肪酸および短鎖脂肪酸の亜群が、GLP-1放出の強力な要因である一方で、短鎖脂肪酸はまた、ペプチドYY放出を刺激する。管腔の栄養素に加えて、腸のペプチド、神経伝達物質の他にも、全身性のホルモンが、GLP-1分泌を調整する。このような腸のペプチドは、限定されないが、ソマトスタチン（形態SS14およびSS28）を含み、このような神経伝達物質は、限定されないが、アセチルコリンおよびアミノ酪酸（GABA）（その両方はGLP-1放出を増強する）、および、および-アドレナリンアゴニストを含む（これらは、それぞれ、L細胞からのGLP-1分泌を刺激する及び/又は阻害する）。脂肪細胞ホルモンのレプチンなどの、エネルギー恒常性に関する末梢ホルモンもまた、GLP-1放出を刺激する。他のGLP-1の分泌促進物質（secretagogues）は、胆汁酸/塩、インスリン、ガストリン放出ペプチド（GRP）、限定されないが、胃抑制ポリペプチド（GIP）およびカルシトニン遺伝子関連タンパク質（CGRP）を含む、いくつかの腸ペプチドを含む。CGRPは、腸壁神経系の全体にわたって発見されるペプチドである。したがって、GLP-1の分泌促進物質は、限定されないが、栄養素、神経伝達物質、神経ペプチド、腸のペプチド、末梢ホルモン、および胆汁酸/塩を含む。

10

20

【0260】

食物摂取の約15分以内に、循環するGLP-1値は、食事構成に依存して、増加し、3時間以内で高められたままである。循環するGLP-1は、2つの効力の等しい形態、 $GLP-1^{7-36}NH_2$ および $GLP-1^{7-37}$ 中に存在し、 $GLP-1^{7-36}NH_2$ は、優性（predominant）の形態である。分泌されたGLP-1は、遍在性の酵素ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）によって急速に分解され、結果的に、GLP-1の約30秒から約2分までの極端に短い半減期をもたらす。それ故、循環するGLP-1の値は、DPP-4活性を阻害することによって、あるいは、GLP-1分泌の増強させることによって維持される。

【0261】

幾つかの実施形態では、本明細書には、有効な量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を、それを必要としている個体に対して、遠位の胃腸管（例えば、遠位の回腸、結腸及び/又は直腸）に投与することによって、循環するGLP（例えば、GLP-1）値を増加させる方法が提供される。

30

【0262】

幾つかの実施形態では、本明細書には、有効な量のASBTIを、膵臓炎を患う個体に非全身投与することによって、循環するGLP-1値を増加させる方法が提供される。さらなる実施形態では、本明細書には、ASBTIとDPP-4の阻害剤の組み合わせを、それを必要としている個体に投与することによって、循環するGLP-1値を増加させる方法が提供される。GLP-1の増加した値は、膵酵素の分泌を変更し（例えば、減少させ）、それによって、膵臓炎の症状（例えば、腹痛、膵臓の炎症）を緩和する。

40

【0263】

<GLP-2>

グルカゴン様のペプチド-2（GLP-2）は、33のアミノ酸ペプチドであり、小腸および大腸内の腸内分泌細胞からGLP-1とともに分泌される。GLP-2は、DPP-4による急速な不活性化が原因で、短い $t_{1/2}$ をインビボで示す。したがって、DPP-4阻害剤は、GLP-1とともに、外因性および内因性のGLP-2の作用を強める。

【0264】

<腸内分泌ペプチドの分泌が増強された処置>

50

本明細書に記載される方法および組成物は、非限定的な例によって、GLP-1の循環する値を調節する（例えば、増加させる）ために、胆汁酸/塩および胆汁酸/塩の模倣体の投与を使用する。本発明の特定の実施形態では、このような投与は、膵臓の炎症を誘発する。

【0265】

<胆汁酸>

胆液は、水、電解液、および胆汁酸、コレステロール、リン脂質およびビリルビンを含む、多数の有機分子を含む。胆液は、肝臓から分泌され、胆嚢に蓄えられ、また胆嚢収縮後に、脂肪食の摂取により、胆液は、胆管を通り抜けて腸に達する。胆汁酸は、小腸中の脂肪および脂溶性ビタミンの消化および吸収にとって重要である。成人は、一日に400乃至800mLの胆液を作り出す。胆液の分泌は、2つの段階で生じると考えることができる。最初は、肝細胞が胆液を小管へと分泌し、そこから胆液は胆管へと流れ込み、この肝胆汁は、大量の胆汁酸、コレステロールおよび他の有機分子を含有する。その後、胆液は、胆管を流れると、管上皮細胞から水様性の、重炭酸塩が豊富な分泌物を加えることによって修飾される。胆液は、胆嚢中に蓄えられる間に、典型的に5倍濃縮される。

【0266】

胆液の流れは、絶食中に最も少なく、その大多数は、濃縮のために胆嚢へと回される。摂取された食事からの粥状液が小腸に入るときに、酸性且つ部分的に消化された脂肪およびタンパク質は、コレシストキニンおよびセクレチンの分泌を刺激し、これら両方は、胆液の分泌および流れにとって重要である。コレシストキニン（Cholecystokinin）（cholecysto = 胆嚢、およびkinin = 移動）は、胆嚢および総胆管の収縮を刺激するホルモンであり、結果として、胆液は腸へと送達される。コレシストキニンの放出のための最も強力な刺激は、十二指腸中の脂肪の存在である。セクレチンは、十二指腸中の酸に反応して分泌されたホルモンであり、胆管細胞を刺激することで、重炭酸塩と水を分泌し、それによって、胆液の量を増やし、腸管への流れを増加させる。

【0267】

胆汁酸は、コレステロールの誘導体である。食事の一部として摂取された、あるいは肝臓の合成に由来する、コレステロールは、肝細胞中の胆汁酸に変えられる。このような胆汁酸の例は、コール酸およびケノデオキシコール酸を含み、その後アミノ酸（グリシンまたはタウリンなど）に変化し、細管（canaliculi）へと活発に分泌される、共役の形態をもたらす。ヒトにおける最も豊富な胆汁酸塩は、コラートおよびデオキシコール酸塩であり、それらは、通常、グリシンまたはタウリンのいずれかと結合され、それぞれ、グリココール酸塩またはタウロコール酸塩をもたらす。

【0268】

遊離コレステロールは、水溶液中で実質的には不溶性であるが、胆液中は、胆汁酸と脂質の存在によって可溶性になる。胆汁酸の肝臓の合成は、身体中の大多数のコレステロール分解の原因である。ヒトにおいて、毎日、およそ500mgのコレステロールが、胆汁酸に変えられ、胆液中で除去される。それ故、胆液への分泌は、コレステロールの除去のための主要な経路である。大量の胆汁酸は、毎日、腸へと分泌されるが、比較的少量だけが身体から失われる。これは、十二指腸に送達された胆汁酸のおよそ95%が、「腸肝再循環」として知られているプロセスによって、回腸内の血液へと吸収され戻されるからである。

【0269】

回腸からの静脈血は、門脈へと真っすぐに、故に肝臓の洞様血管を流れて進む。肝細胞は、類洞内血液から胆汁酸を非常に効率的に抽出し、健康な肝臓から逃げて全身循環することはほとんどない。その後、胆汁酸は、肝細胞を横切って運ばれ、小管へと再分泌される。この腸肝再循環の正味の影響は、それぞれの胆汁酸塩分子が、約20回、しばしば一回の消化段階の間に2回または3回再使用されるということである。胆液の生合成は、コレステロールの主要な代謝経路を表わし、これは、平均的な成人が代謝プロセス中に使い果たすおよそ800mg/日のコレステロールの半分以上を占めている。それに比べて、

10

20

30

40

50

ステロイドホルモンの生合成は、1日当たり約50mgのコレステロールしか消費しない。400mgよりさらに多くの胆汁酸塩が、1日当たり必要とされ、腸管へと分泌され、これは、胆汁酸塩を再循環させることによって達成される。小腸の上部領域へと分泌された胆汁酸塩のほとんどは、食物脂質と共に吸収され、それらは、小腸の下端で乳化する。それらは食物脂質から分離され、再利用のために肝臓に戻される。したがって、再循環によって、毎日、20乃至30gの胆汁酸塩を小腸へと分泌することができる。

【0270】

胆汁酸は、両親媒性であり、コレステロール由来の部分は、疎水性（脂溶性）および極生（親水性）両方の部分を含んでいるが、一方で、アミノ酸抱合体は、一般に極性且つ親水性である。この両親媒性の性質によって、胆汁酸は、2つの重要な機能：水性環境における、脂質凝集の乳化と、脂質の溶解化および中の輸送、を実行することができる。胆汁酸は、脂肪球を分解するか又は乳化させる食事脂肪の分子に対する清浄作用を有している。乳化は、脂質滴の内側にアクセスできないリパーゼによる消化に利用可能な、脂肪の表面積を大幅に拡大するため重要である。さらに、胆汁酸は、脂質担体であり、ミセルを形成することによって多くの脂質を可溶性にすることができ、脂溶性ビタミンの輸送および吸収のために重要である。

【0271】

< 医薬組成物及び使用の方法 >

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、被験体または個体に対し腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の送達のために投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される任意の組成物は、回腸、直腸及び/又は結腸の送達のために調剤される。より具体的な実施形態では、組成物は、直腸及び/又は結腸に対する非全身または局所的な送達のために調剤される。本明細書で使用されるように、結腸に対する送達が、S状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸に対する送達を含むことが理解されるであろう。またさらに具体的な実施形態では、組成物は、直腸及び/又は結腸に対する非全身または局所的な送達のために調剤され、直腸で投与される。他の具体的な実施形態では、組成物は、直腸及び/又は結腸に対する非全身または局所的な送達のために調剤され、経口で投与される。

【0272】

幾つかの実施形態では、本明細書には、個体内で膵臓炎の症状を緩和するための、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含む組成物、および薬学的に許容可能な担体が提供される。

【0273】

特定の実施形態では、組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤および吸収阻害剤を含む。具体的な実施形態では、吸収阻害剤は、組み合わせる具体的な腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（またはその少なくとも1つ）の吸収を阻害する阻害剤である。幾つかの実施形態では、組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、吸収阻害剤、および担体（例えば、意図した投与の様式に依存する、経口的に適切な担体または直腸で適切な担体）を含む。特定の実施形態では、組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、吸収阻害剤、担体、およびコレステロール吸収阻害剤、腸内分泌ペプチド、ペプチダーゼ阻害剤、展着剤、および湿潤剤の1つ以上を含む。

【0274】

特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、胆汁酸、胆汁酸の模倣体及び/又は修飾した胆汁酸から選択される。より具体的な実施形態では、本明細書に記載される組成物は、直腸及び/又はS状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸を含む結腸に対する、（活性成分または成分としての）胆汁酸、胆汁酸の模倣体及び/又は修飾した胆汁酸の非全身または局所的な送達のために製剤される。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、直腸及び/又はS状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸を含む結腸に対する、胆汁酸の活性成分の非全身または局所的な送達のために直腸で投与される。他の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、直腸及び/又はS状結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸を含む結腸に対する、胆汁酸塩の活性成分の非全

10

20

30

40

50

身または局所的な送達のために経口で投与される。具体的な実施形態では、経口投与のために調剤された組成物は、限定しない例として、は錠剤及び/又はカプセル剤などの、腸溶にコーティングされた又は調剤された経口投薬形態である。用語「被験体」および「個体」が、本明細書で交換可能に利用され、例えば、処置を必要としている、ヒトおよびヒト患者を含むことが理解されるであろう。

【0275】

< 腸内分泌ペプチド促進剤 >

幾つかの実施形態では、本明細書に提供される腸内分泌ペプチド促進剤は、限定しない例として、(例えば、L細胞の)腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、(例えば、L細胞の)腸内分泌ペプチドの分解の阻害剤、あるいはそれらの組み合わせを含む。

10

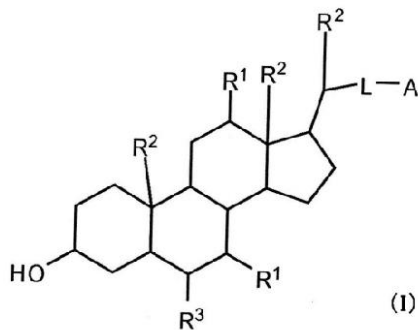
【0276】

特定の実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物に使用される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例によって、ステロイド酸または栄養素を含む。具体的な実施形態では、本明細書に記載されるステロイド酸または栄養素は、腸内分泌ペプチドの分泌を増強するステロイド酸または栄養素である。幾つかの実施形態では、ステロイド酸は、酸化したコレステロール酸(oxidize cholesterol acid)である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される任意の組成物または方法に使用される、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、胆汁酸、または胆汁酸の模倣体は、式VIIの化合物である：

【0277】

20

【化47】



30

【0278】

特定の実施形態では、各R¹は、独立して、H、OH、O-低級アルキル(例えば、OCH₃、またはOEt)である。幾つかの実施形態では、各R¹は、独立して、H、OH、低級(例えば、C₁-C₆またはC₁-C₃)アルキル、または低級(例えば、C₁-C₆またはC₁-C₃)ヘテロアルキルである。特定の実施形態では、Lは、置換又は非置換のアルキルまたは置換又は非置換のヘテロアルキルである。幾つかの実施形態では、R²は、H、OH、低級アルキル、または低級ヘテロアルキル(例えば、OMe)である。

特定の実施形態では、R³は、H、OH、O-低級アルキル、低級アルキル、または低級ヘテロアルキル(例えば、OMe)である。幾つかの実施形態では、Aは、COOR⁴、S(O)_nR⁴、またはOR⁵である。特定の実施形態では、R⁴は、H、アニオン、薬学的に許容可能なカチオン(例えば、アルカリ金属カチオン、アルカリ土類金属カチオン、または他の薬学的に許容可能なカチオン)、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、アミノ酸などであり；およびnは、1-3である。各R⁵は、低級アルキルおよびHから独立して選択される。

40

【0279】

具体的な実施形態では、Lは、非置換の分枝又は直鎖のアルキルである。より具体的な実施形態では、Lは、非置換の分枝又は直鎖の低級アルキルである。幾つかの実施形態で

50

は、Lは、 $(CR^5_2)_m - CONR^5 - (CR^5_2)_p$ である。各mは1 - 6であり、およびnは1 - 6である。具体的な実施形態では、mは2であり、nは1である。他の具体的な実施形態では、mは2であり、nは2である。特定の実施形態では、Aは、COOHまたはCOO⁻である。幾つかの実施形態では、Aは、SO₃HまたはSO₃⁻である。

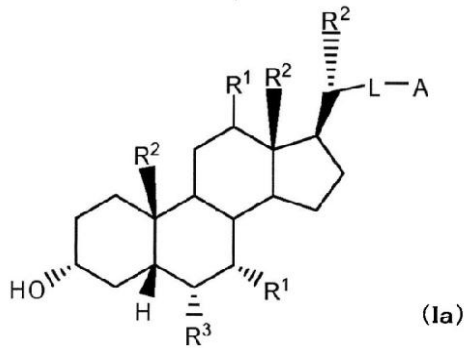
【0280】

具体的な実施形態では、式VIIの化合物は、以下によって表わされる構造を有する：

【0281】

【化48】

10



【0282】

20

幾つかの実施形態では、胆汁酸の模倣体は、限定しない例として、6 - メチル - 2 - オキソ - 4 - チオフェン - 2 - イル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸ベンジルエステル（またはそのTGR5結合性アナログ）、オレアノール酸（またはそのTGR5結合性アナログ）、クラテゴール酸（*crataegolic*）酸、6 - エチル - 23(S) - メチルコール酸（S-EMCA、INT-777）、(3R) - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - プロペン - 1 - イル) - lup - 20(29) - en - 28 - オイック酸水化物（RG-239）などを含む。

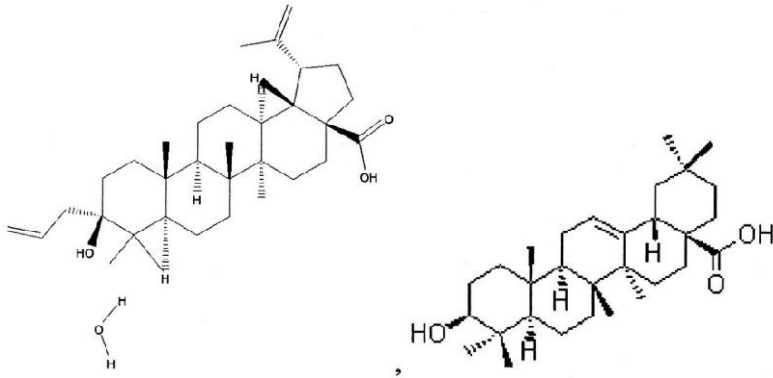
【0283】

幾つかの実施形態では、胆汁酸の模倣体は、以下である：

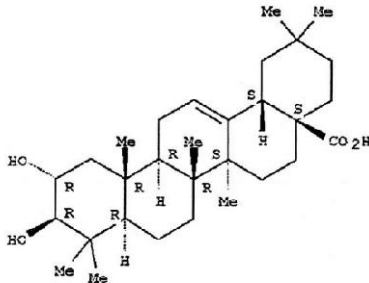
【0284】

30

【化49】



10



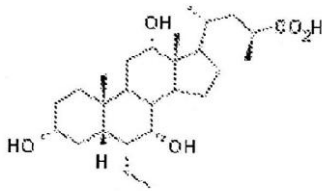
,又は

RG-239

オレアノイン酸

クラテゴール酸

20



INT-777

【0285】

30

特定の実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物に使用される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、L細胞（例えば、GLP-1、GLP-2、PYYなど）によって分泌された腸内分泌ペプチドの分泌を増強する。図1（図1Aおよび1B）は、胆汁酸塩の投与に対する腸内分泌ペプチドの反応を例証する。

【0286】

幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、胆汁酸/塩などの、ステロイド酸である、胆汁酸/塩の模倣体、修飾した胆汁酸/塩、またはそれらの組み合わせである。本明細書に記載される方法および組成物に使用される胆汁酸またはその塩は、限定しない例として、コール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロジヒドロフシジエート、タウロデオキシコール酸、コラート、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、タウロデオキシコレート、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7-B-メチルコール酸、メチルリトコール酸、およびそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物に使用される胆汁酸塩は、限定しない例として、そのナトリウム塩およびカリウム塩を含む、薬学的に許容可能な塩である。具体的な実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、ナトリウムグリココール酸塩、タウロコール酸ナトリウムおよびそれらの組み合わせを含む、薬学的に許容可能な胆汁酸塩である。幾つかの実施形態では、1つを超える胆汁酸及び/又は塩は、本明細書に記載される方法及び/又は組成物に使用される。特定の実施形態では、本明細書に使用される胆汁酸/塩は、水中で低い溶

40

50

解性を有するか、または比較的低い溶解性を有している。

【0287】

胆汁酸は、小腸中の脂質の消化および吸収を促進するが、賦形剤として医薬製剤中で一般に使用される。賦形剤として、胆汁酸は、薬学的に活性な化合物の全身送達のために、界面活性剤、及び/又は粘膜の細胞膜にわたる活性成分の移動を増強する薬剤として使用される。しかしながら、本明細書に記載される方法および医薬組成物の特定の実施形態では、胆汁酸、胆汁酸の模倣部物、及び/又は修飾した胆汁酸は、腸内分泌ペプチドの分泌を増強するために使用される活性剤である。

【0288】

特定の具体的な実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物に使用される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、修飾した胆汁酸/塩である。特定の実施形態では、胆汁酸/塩は、直腸または結腸の粘膜にわたって胆汁酸/塩の吸収を阻害するような方法で修飾される。

10

【0289】

特定の実施形態では、本明細書に記載される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、グルカゴン様のペプチドの分泌促進剤である。具体的な実施形態では、グルカゴン様のペプチドの分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸の模倣体、または修飾した胆汁酸である。幾つかの実施形態では、グルカゴン様のペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、グルカゴン様のペプチド - 1 (GLP - 1) の分泌促進剤またはグルカゴン様のペプチド - 2 (GLP - 2) の分泌促進剤から選択される。幾つかの実施形態では、グルカゴン様のペプチドの分泌促進剤は、GLP - 1 および GLP - 2 の両方を増強する。具体的な実施形態では、GLP - 1 及び/又は GLP - 2 の分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸の模倣体、または修飾した胆汁酸から選択される。

20

【0290】

特定の実施形態では、本明細書に記載される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、膵臓ポリペプチドが折り重なったペプチドの分泌促進剤である。より特異的な実施形態では、膵臓ポリペプチドが折り重なったペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、ペプチド Y Y (P Y Y) の分泌促進剤から選択される。具体的な実施形態では、膵臓ポリペプチドが折り重なったペプチドの分泌促進剤または P Y Y の分泌促進剤は、胆汁酸、胆汁酸の模倣体、修飾した胆汁酸または脂肪酸またはその塩 (例えば、短鎖脂肪酸) から選択される。

30

【0291】

幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、炭水化物、グルコース、脂肪、およびタンパク質から選択される。特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、長鎖脂肪酸と短鎖脂肪酸を含む脂肪酸から選択される。短鎖脂肪酸および塩は、限定しない例として、プロピオン酸、酪酸、プロピオン酸塩およびブチラートを含む。

【0292】

幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、炭水化物、グルコース、脂肪、タンパク質、タンパク質加水分解物、アミノ酸、栄養素、腸のペプチド、脂肪細胞ホルモンのレプチンなどの、エネルギー恒常性に関与する末梢ホルモン、胆汁酸/塩、インスリン、ガストリン放出ペプチド (GRP)、腸ペプチド、胃酸、CCK、インスリン様増殖因子1、ボンベシン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、および腸内分泌ペプチドの分泌を増強するそれらの組み合わせから選択される。

40

【0293】

特定の実施形態では、L細胞の腸内分泌ペプチドの生成物の分解の阻害剤は、DPP - IV阻害剤、TGR5モジュレーター (例えば、TGR5アゴニスト)、またはそれらの組み合わせを含む。特定の例では、本明細書に開示される化合物のいずれかと組み合わせしたDPP - IV阻害剤の投与は、GLP - 1またはGLP - 2の分解を減少または阻害する。特定の例では、本明細書に開示される化合物のいずれかと組み合わせしたTGR5アゴ

50

ニストの投与は、L細胞からの腸内分泌ペプチドの生成物の分泌を増強する。幾つかの例では、腸内分泌ペプチド促進剤は、胃腸管上で胆汁酸受容体（例えば、TGR5受容体またはファルネソイドX受容体）を刺激するか又は部分的に刺激する。

【0294】

DPP-IV阻害剤は、(2S)-1-{2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル(ビルダグリブチン)、(3R)-3-アミノ-1-[9-(トリフルオロメチル)-1,4,7,8-テトラアザピシクロ[4.3.0]ノナ-6,8-dien-4-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノ-1-オン(シタグリブチン)、(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリル(サクサグリブチン)、および2-({6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリジミン-1(2H)-イル}メチル)ベンゾニトリル(アログリブチン)を含む。TGR5モジュレーター(例えば、アゴニスト)は、例えば、WO2008/091540、WO2008067219および米国特許出願第2008/0221161号に開示される化合物を含み、そのTGR5モジュレーター(例えば、アゴニスト)は、引用によって本明細書に組み込まれる。

10

【0295】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される方法および組成物に使用される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、胆汁酸捕捉剤の系(systems)のための基質である又は基質でないかもしれない。幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、ミセルを形成しないかもしれない及び/又脂肪吸収を助けないかもしれない。特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、透過性を増強する又は増強しないかもしれない及び/又は炎症を促進する又は促進しないかもしれない。特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、腸を刺激しないかもしれない、または下痢を促進しないかもしれない。幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、ツール受容体リガンドまたはツール様受容体リガンドから選択される。

20

【0296】

<FXRアゴニスト>

幾つかの実施形態では、FXRアゴニストは、GW4064、GW9662、INT-747、T0901317、WAY-362450、フェキサミン、コール酸、デオキシコール酸、グリココール酸、グリコデオキシコール酸、タウロコール酸、タウロジヒドロフシジエート、タウロデオキシコール酸、コラート、グリココール酸塩、デオキシコール酸塩、タウロコール酸塩、タウロデオキシコレート、ケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、タウロウルソデオキシコール酸、グリコウルソデオキシコール酸、7-B-メチルコール酸、メチルリトコール酸である。

30

【0297】

<吸収阻害剤>

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、直腸及び/又は結腸(S字結腸、横行結腸、及び/又は上行結腸)に対する腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の非全身性の送達のために製剤される組成物であり、および本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。以前に議論されたように、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、限定しない例として、胆汁酸、胆汁酸塩、胆汁酸の模倣体、胆汁酸塩の模倣体、修飾した胆汁酸、修飾した胆汁酸塩、およびそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の非全身性の送達のために調剤されるような本明細書に記載される組成物は、吸収阻害剤をさらに含む。本明細書で使用されるように、吸収阻害剤は、直腸または結腸の粘膜にわたって腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の吸収を阻害する、薬剤または薬剤の群を含む。具体的な実施形態では、吸収阻害剤は、組み合わせる具体的な腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の吸収を阻害する吸収阻害剤である。

40

【0298】

50

(吸収阻害剤 (absorption inhibiting agents) としても本明細書に記載される) 適切な胆汁酸の吸収阻害剤は、限定しない例として、アニオンの交換マトリックス、ポリアミン、ポリマーを含有している第四級アミン、第四級アンモニウム塩、ポリアリルアミンポリマーおよびコポリマー、コレセベラム、コレセベラム塩酸塩、CholestGel ((クロロメチル) オキシラン, 2 - プロペン - 1 - アミンおよび N - 2 - プロペニル - 1 - デカンアミン塩酸塩を有する、N, N, N - トリメチル - 6 - (2 - プロペニルアミノ) - 1 - ヘキサアンモニウム塩化ポリマー)、シクロデキストリン、キトサン、キトサン誘導体、胆汁酸を結合する炭水化物、胆汁酸を結合する脂質、胆汁酸を結合するタンパク質およびタンパク質物質、および胆汁酸を結合する抗体およびアルブミンを含む。適切なシクロデキストリンは、限定しない例として、
10
シクロデキストリンおよびヒドロキシプロピル - シクロデキストリンなどの、胆汁酸を結合するものを含む。適切なタンパク質は、限定しない例として、ウシ血清アルブミン、卵アルブミン、カゼイン、
20
酸性糖タンパク、ゼラチン、大豆タンパク質、ピーナッツタンパク質、アーモンドタンパク質、および小麦植物タンパク質などの、胆汁酸を結合するものを含む。

【0299】

特定の実施形態では、吸収阻害剤はコレステラミンである。具体的な実施形態では、コレステラミンは胆汁酸と組み合わせられる。イオン交換樹脂である、コレステラミンは、ジビニルベンゼンによって交差結合された第四アンモニウム基を含有しているスチレンポリマーである。他の実施形態では、吸収阻害剤はコレステポールである。具体的な実施形態では、コレステポールは胆汁酸と組み合わせられる。イオン交換樹脂である、コレステポールは、ジエチレントリアミンおよび 1 - クロロ - 2, 3 - エポキシプロパンのコポリマーである。
20

【0300】

本明細書に記載される組成物および方法の特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、吸収阻害剤に連結され、一方、他の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤および吸収阻害剤は、個別の分子実体である。具体的な実施形態では、胆汁酸、胆汁酸の模倣体、または修飾した胆汁酸は、本明細書に記載される胆汁酸の吸収阻害剤に連結される。
30

【0301】

< コレステロールの吸収阻害剤 >

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、随意に、少なくとも1つのコレステロールの吸収阻害剤を含む。適切なコレステロール吸収阻害剤は、限定しない例として、エゼチミベ (SCH 58235)、エゼチミベアナログ、ACT阻害剤、スチグマスタニルフォスホリルコリン、スチグマスタニルフォスホリルコリンアナログ、
30
ラクタムコレステロールの吸収阻害剤、硫酸多糖類、ネオマイシン、植物サポニン (saponins)、植物ステロール、フィスタノール調剤物 FM - VP 4、シトスタノール、
40
シトステロール、アシル - CoA : コレステロール - O - アシルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害剤、アバシミベ、インプリタピド、ステロイドのグリコシドなどを含む。適切なエゼチミベアナログは、限定しない例として、SCH 48461、SCH 58053などを含む。適切なACT阻害剤は、限定しない例として、C1 - 976、3 - [デシルジメチルシリル] - N - [2 - (4 - メチルフェニル) - 1 - フェニルエチル] - プロパンアミド、メリナミドなどの、トリメトキシ脂肪酸アニリドを含む。
40
ラクタムコレステロールの吸収阻害剤は、限定しない例として、(3R - 4S) - 1, 4 - ビス - (4 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - フェニルプロピル) - 2 - アゼチジノンなどを含む。

【0302】

< 腸内分泌ペプチド >

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、随意に、少なくとも1つの腸内分泌ペプチドを含む。適切な腸内分泌ペプチドは、限定しない例として、グルカゴン様の
50

ペプチドGLP-1及び/又はGLP-2、または膵臓ポリペプチドが折り重なったペプチド膵臓ポリペプチド(PP)、ニューロペプチドY(NPY)及び/又はペプチドYY(PYY)を含む。

【0303】

<ペプチダーゼ阻害剤>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、随意に、少なくとも1つのペプチダーゼ阻害剤を含む。そのようなペプチダーゼ阻害剤は、限定されないが、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4)、中性エンドペプチダーゼ阻害剤および変換酵素阻害剤を含む。適切なジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤(DPP-4)は、限定しない例として、ビルダグリプチン(Vildagliptin)、2S-1-{2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル、シタグリプチン、(3R)-3-アミノ-1-[9-(トリフルオロメチル)-1,4,7,8-テトラアザピシクロ[4.3.0]ノナ-6,8-dien-4-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノ-1-オン、サクサグリプチン、および(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボニトリルを含む。このような中性エンドペプチダーゼ阻害剤は、限定されないが、カンドキサトリラートおよびエカドトリル(Ecadoril)を含む。

10

【0304】

<展着剤/湿潤剤>

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、随意に、展着剤を含む。幾つかの実施形態では、展着剤は、結腸及び/又は直腸中の組成物の展着を改善するために利用される。適切な展着剤は、限定しない例として、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチル(hydroxypropyl)セルロース、ポリエチレングリコール、コロイド状二酸化ケイ素、プロピレングリコール、シクロデキストリン、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化(polyoxyethylated)グリセリド、ポリカルボフィル、ジ-n-オクチルエーテル、Cetiol(商標)OE、脂肪アルコールポリアルキルエングリコールエーテル、Aethoxal(商標)B)、2-エチルヘキシルパルミタート、Cegesoft(商標)C24)、およびイソプロピル脂肪酸エステルを含む。

20

30

【0305】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、随意に、湿潤剤を含む。幾つかの実施形態では、湿潤剤は、結腸および直腸中の組成物の湿潤性を改善するために利用される。適切な湿潤剤は、限定しない例として、界面活性剤を含む。幾つかの実施形態では、界面活性剤は、限定しない例として、ポリソルベート(例えば、20または80)、ヘプタン酸ステアリルステアリル(stearyl heptanoate)、鎖長C₁₂-C₁₈の飽和した脂肪アルコールのカプリル酸/カプリン脂肪酸エステル、イソステアリルジグリセリンイソステアリン酸、ドデシル硫酸ナトリウム、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、およびイソプロピルミリステート/イソプロピルステアリン酸塩/イソプロピルパルミタート混合物から選択される。

40

【0306】

<方法>

本明細書には、特定の実施形態において、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体に投与する工程を含む、膵臓炎及び/又は膵臓炎の症状(例えば、腹痛)を処置するための方法が提供される。本明細書には、特定の実施形態において、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体の、遠位の回腸及び/又は結腸及び/又は直腸を含む、胃腸管と接触させる工程を含む、膵臓炎及び/又は膵臓炎の症状(例えば、腹痛)を処置するための方法が提供される。本明細書にはまた、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴ

50

ニストを、それを必要としている個体に投与する工程を含む、個体の、腸内細胞の胆汁酸を減少させる、膵酵素の活性を減少させる及び/又は分泌を減少させるための方法が提供される。

【0307】

幾つかの実施形態では、本明細書には、本明細書に記載される治療上有効な量の任意のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を、個体の回腸、結腸、及び/又は直腸のL細胞に送達する工程を含む、個体において膵臓炎及び/又は膵臓炎の症状(例えば、腹痛)を処置する方法が提供される。特定の実施形態では、治療上有効な量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤が投与されるL細胞を刺激するか又は活性化する。

10

【0308】

本明細書には、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体に投与する工程を含む、個体の、遠位の回腸及び/又は結腸及び/又は直腸におけるL細胞を含む、遠位の胃腸管におけるL細胞を刺激するための方法が提供される。本明細書にはまた、L細胞分泌の刺激を、それを必要としている個体において促進する方法が提供され、該方法は、有効な量の最小限に吸収された胆汁酸、胆汁酸塩、またはその模倣体を経口でまたは直腸で投与する工程を含む。具体的な例では、それを必要としている個体は、L細胞によって分泌した生成物によって改善された障害(例えば、膵臓炎)を患っている。本明細書にはまた、L細胞分泌の刺激を、それを必要としている個体において促進する方法が提供され、該方法は、有効な量の最小限に吸収されたASBTIまたはその塩を経口で投与する工程を含む。具体的な例では、それを必要としている個体は、L細胞によって分泌した生成物によって改善された障害(例えば、膵臓炎)を患っている。

20

【0309】

特定の実施形態では、増加した腸内分泌ペプチドのL細胞分泌は、膵酵素の減少した分泌に係る。特定の例では、増加した腸内分泌ペプチドのL細胞分泌は、(例えば、炎症性サイトカインの生成の減少による)膵臓の保護に係る。幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの増加したL細胞分泌は、膵臓炎(例えば、腹痛)に係る症状の重症度の低下に係る。

【0310】

本明細書には、個々の、遠位の回腸、及び/又は結腸及び/又は直腸におけるL細胞を含む、胃腸管に並ぶL細胞の近位において、胆汁酸およびその塩の濃縮を増加させる方法が提供され、該方法は、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体に投与する工程を含む。前述の実施形態の幾つかでは、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、それを必要としている個体の遠位の回腸と接触される。前述の実施形態の幾つかでは、ASBTIは全身に吸収されない。幾つかの他の実施形態では、ASBTIは全身に吸収される。

30

【0311】

本明細書で提供される方法の幾つかの実施形態では、胆汁酸輸送体の及び/又は胆汁酸の再利用の阻害は、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストで処置されていない個体において、胆汁酸の生理的濃度より高い濃度にまで、L細胞の近位における胆汁酸の濃度を増加させる。特定の実施形態では、個体の腸管腔における胆汁酸の濃度の増加は、個体の腸管腔における胆汁酸のベースライン濃縮と比較して、自己消化によって害された膵臓の治療により有効である。特定の実施形態では、個体の腸管腔における胆汁酸の濃度の増加は、個体の腸管腔における胆汁酸のベースライン濃縮と比較して、膵臓炎の症状及び/又はその徴候及び/又は病気の期間の減少により有効である。

40

【0312】

本明細書に記載される方法の幾つかの実施形態では、L細胞の近位の胆汁酸の濃度の増

50

加によって、L細胞からのGLP-1、GLP-2、PYY及び/又はオキシントモジュリンを含む、腸内分泌ペプチドの分泌が増加する。幾つかの例では、個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1及び/又はGLP-2及び/又はPYY及び/又はオキシントモジュリン(oxynotmodulin)のより高い濃度によって、膵液分泌の抑制が誘発され及び/又は膵酵素の活性が減少し、腸内細胞の胆汁酸が減少し、及び/又は自己消化によってもたらされた膵臓に対する障害を減少する。

【0313】

本明細書には、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体(例えば、膵臓炎を患う個体)に投与する工程を含む、膵臓に対する障害を減少する方法が提供される。

10

【0314】

本明細書には、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体(例えば、膵臓炎を患う個体)に投与する工程を含む、膵臓炎に関係する疼痛を低減する方法が提供される。

【0315】

本明細書には、治療上有効な量の頂端側ナトリウム依存性胆汁酸輸送体阻害剤(ASBTI)またはその薬学的に許容可能な塩、腸内分泌ペプチド促進剤またはその薬学的に許容可能な塩、またはFXRアゴニストまたはその薬学的に許容可能な塩、またはそれらの組み合わせを、それを必要としている個体に非全身投与する工程を含む、膵胆管の外科的処置後の膵臓炎を予防する、膵臓炎の発病を減少する、または膵臓炎の発症を遅らせるための方法が提供される。

20

【0316】

本明細書には、防ぎ還元する発生のための方法である、の、あるいは治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体(例えば、ERCP処置を受けた個体)に投与する工程を含む、手術(例えば、内視鏡的逆行性胆道膵管造影処置(ERCP))の合併症としての膵臓炎を予防する、膵臓炎の発病を減少する、または膵臓炎の発症を遅らせるための方法が提供される。特定の実施形態において、本明細書には、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体に投与する工程を含む、腸内細胞の胆汁酸を減少させるための方法が提供される。

30

【0317】

幾つかの実施形態では、方法は、個体に対する本明細書に記載される化合物のいずれかの投与後に胆汁酸塩の再利用を阻害する工程を提供する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、投与後に全身に吸収される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、全身に吸収されない。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、個体に経口で、腸管に、または直腸で投与される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、個体の遠位の回腸において放出される及び/又は送達される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、遠位の回腸、結腸及び/又は直腸において胆汁酸の濃度を増加させ、それによって、胃腸管中のL細胞からの腸内分泌ペプチドの生成物の分泌が増加する。特定の例では、本明細書に記載される、治療上有効な量のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体に投与することによって、胃腸管に並ぶL細胞からの腸内分泌ペプチドの生成物(例えば、GLP-1、GLP-2、PYY、オキシントモジュリンなど)の分泌が増加する。幾つかの実施形態では、GLP-1の値が高められることで、害された膵臓の治療が増強される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストは、DPP-I

40

50

V阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの例では、DPP-IVの阻害は、腸内分泌ペプチドの生成物（例えば、GLP-1）の分解を減少させ、それによって、腸内分泌ペプチドの生成物の有益な効果が延長する。

【0318】

本明細書に記載される方法のいずれかの幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与は、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与前の個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値と比較して、約1.1倍から約30倍まで、個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値を増加させる。本明細書に記載される方法のいずれかの幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBT及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与は、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与前の個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値と比較して、約1.1倍から約20倍まで、個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値を増加させる。本明細書に記載される方法のいずれかの幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与は、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与前の個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値と比較して、約1.5倍から約10倍まで、個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値を増加させる。本明細書に記載される方法のいずれかの幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与は、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与前の個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値と比較して、約2倍から約8倍まで、個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値を増加させる。本明細書に記載される方法のいずれかの幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与は、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与前の個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値と比較して、約2倍から約6倍まで、個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値を増加させる。

10

20

【0319】

幾つかの例では、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与前の個体の血液及び/又は血漿中のGLP-1の値と比較した、本明細書に記載される、ASBT阻害剤及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの投与後の約2倍から約3倍までのGLP-1の値の増加は、炎症を起こした膵臓における治療効果に関係する。

30

【0320】

本明細書にはまた、本明細書に記載される、治療上有効な量の任意のASBTI化合物及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを、それを必要としている個体の、遠位の回腸及び/又は結腸及び/又は、直腸を含む、胃腸管と接触させる工程を含む、L細胞の腸内分泌ペプチドの増加した分泌によって改善される疾病（例えば、膵臓炎）を処置するための方法が提供される。L細胞は、胃腸管に沿って発現した高度に特殊化した腸の腸内分泌細胞である。大多数のL細胞は、遠位の胃腸管、主に回腸および結腸に位置付けられる。腸溶性の内分泌系におけるL細胞は、それらのホルモンを継続的に分泌しない。代わりに、それらは、消化管の内腔での胆汁酸濃度の変化を含む、消化管の内腔内での環境の変化に反応する。L細胞の頂端側の縁は、胃腸の内腔の内容物に接触している。L細胞によって分泌された腸内分泌ペプチドは、GLP-1、GLP-2、PYYおよびオキシントモジュリンを含む。特定の例では、本明細書に記載される方法は、1つ以上の腸内分泌ホルモンのL細胞分泌を増強する。

40

【0321】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、GLP-1、GLP-2、PYYまたはオキシントモジュリンまたはそれらの組み合わせのL細胞分泌を増強する。特定

50

の実施形態では、複数の腸内分泌ホルモンの増強された分泌（例えば、PYY及び/又はGLP-1及び/又はGLP-2及び/又はオキシントモジュリンの増強された分泌）は、任意の単一の腸内分泌ホルモンの増強された分泌と比較して、炎症を起こした膵臓の治療により有効である。特定の実施形態では、複数の腸内分泌ホルモンの増強された分泌（例えば、PYY及び/又はGLP-1及び/又はGLP-2及び/又はオキシントモジュリンの増強された分泌）は、任意の単一の腸内分泌ホルモンの増強された分泌と比較して、膵臓炎（例えば、疼痛）の症状の低減及び/又は病気の期間の減少により有効である。

【0322】

特定の例では、ASBTI（例えば、本明細書に記載される任意のASBTI）を個体の遠位の回腸と接触させることによって、胆汁酸の再取込みが阻害され、および遠位の回腸及び/又は結腸及び/又は直腸中のL細胞の近位において胆汁酸の濃度が増加し、それによって、腸内細胞の胆汁酸が減少し、腸内分泌ペプチドの放出が増強され、及び/又は膵酵素の過剰活性化及び/又は損傷を膵臓の自己消化によってもたらされた膵臓に対する障害が減少する。任意の特定の理論に限定されることなく、胆汁酸及び/又は胆汁酸塩は、L細胞の先端面上のTGR5受容体と相互作用することで、全身循環及び/又は胃腸の内腔への1つ以上の腸内分泌ホルモンの放出を引き起こす。生理学的条件の下では、腸内分泌ホルモンの濃度は、胃腸管において変化する。一例として、ASBTIの欠如下では、上部の小腸中のPYY濃度は、約 5 pmol/g 組織（tissue）、遠位の回腸および上行結腸中では約 80 pmol/g 組織、S状結腸中では 200 pmol/g 組織、および直腸中では 500 pmol/g 組織である。幾つかの実施形態では、1つ以上のASBTIの投与は、本明細書に記載される方法に従って、ASBTIの欠如下での腸内分泌ペプチドの生理的濃度と比較して、胃腸の内腔及び/又は全身循環における1つ以上の腸内分泌ペプチドの濃縮を増加させる。

10

20

【0323】

本明細書に記載される化合物の投与は、限定しない例として、経口、腸管、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、パッカル、局所、直腸、または経皮の投与経路を含む、任意の適切な方法で達成される。本明細書に記載される任意の化合物または組成物は、新生児または幼児を処置するのに適切な方法または製剤で投与される。本明細書に記載される任意の化合物または組成物は、新生児または幼児を処置するために経口製剤（例えば、固形または液体）で投与される。本明細書に記載される任意の化合物または組成物は、食物の摂取前に、食物と一緒に、または食物の摂取後に投与される。

30

【0324】

特定の実施形態では、本明細書中に記載される化合物または化合物を含む組成物は、予防的及び/又は治療的処置のために投与される。治療用途において、組成物は、疾患又は疾病の症状を治療するか又は少なくとも部分的に阻止するのに十分な量で、すでに疾患又は疾病を患う個体に投与される。様々な例では、この使用に有効な量は、疾患又は疾病の重症度及び経過、以前の治療、個体の健康状態、体重、薬物への反応、および処置に当たる医師の判断に依存する。

【0325】

予防上の適用において、本明細書に記載される化合物を含有する化合物または組成物は、特定の疾患、障害、または疾病の影響を受け易い、またはその危険にさらされている個体に投与される。この使用の特定の実施形態では、投与される化合物の正確な量は、個体の健康状態、体重などに依存する。さらに、幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または組成物が個体に投与されるときに、この使用に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、個体の健康状態および薬への反応、および処置を行う医師の判断に依存する。

40

【0326】

特定の例では、本明細書に記載される選択された量の化合物または組成物の投与後に、個体の疾病が改善しない場合、医師の判断で、本明細書に記載される化合物または組成物の投与は、個体の疾患、障害、または疾病の症状を改善するあるいは制御または制限する

50

ために、慢性的に、即ち、個体の寿命期間を含む長期間、随意に投与される。

【0327】

特定の実施形態では、有効な量の所与の薬剤は、特定の化合物、疾患または疾病およびその重症度、処置を必要とする被験体または宿主の素性（例えば、体重）などの、多くの要因の1つ以上によって変わり、例えば、投与されている特定の薬剤、投与の経路、処置されている疾病、および処置されている被験体または宿主を含む、症例を取り囲む特定の環境に従って決定される。幾つかの実施形態では、投与される用量は、最大の耐容量までの用量を含む。幾つかの実施形態では、投与される用量は、新生児または幼児による最大の耐容量までの用量を含む。

【0328】

特定の実施形態では、1日当たり約0.001 - 5000 mg、1日当たり約0.001 - 1500 mg、約0.001 - 約100 mg / 日、約0.001 - 約50 mg / 日、または約0.001 - 約30 mg / 日、あるいは約0.001 - 約10 mg / 日の本明細書に記載される化合物が、それを必要としている個体に投与される。様々な実施形態では、望ましい用量は、単回用量で、または例えば、1日に2回、3回、4回、またはそれ以上のサブ用量として、同時に（もしくは短期間にわたって）あるいは適切な間隔で投与される、分割用量で好適に提供される。様々な実施形態では、単回用量は、約0.001 mg / kg乃至約500 mg / kgである。様々な実施形態では、単回用量は、約0.001、0.01、0.1、1、または10 mg / kgから約10、50、100、または250 mg / kgまでである。様々な実施形態では、ASBTIの単回用量は、約0.001 mg / kg乃至約100 mg / kgである。様々な実施形態では、ASBTIの単回用量は、約0.001 mg / kg乃至約50 mg / kgである。様々な実施形態では、ASBTIの単回用量は、約0.001 mg / kg乃至約10 mg / kgである。様々な実施形態では、ASBTIの単回用量は、6時間ごと、12時間ごと、24時間ごと、48時間ごと、72時間ごと、96時間ごと、5日ごと、6日ごと、あるいは週に一回投与される。幾つかの実施形態では、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの合計の単回用量は、上に記載される範囲内にある。

【0329】

患者の状態が改善しない場合では、医者の判断で、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストが、随意に継続的に与えられ；あるいは、投与されている薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされるか、または一時的に中止される（すなわち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含む、2日から1年の間で随意に変わる。休薬期間の間の用量減少は、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%を含む、10%乃至100%を含む。幾つかの実施形態では、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストの合計の単回用量は、上に記載される範囲内にある。

【0330】

一旦患者の症状が改善すると（例えば、体重減少）、必要に応じて維持量が投与される。次に、投与の用量または頻度、あるいはその両方が、症状に応じて、改善した疾患、障害または疾病が維持されるレベルまで減少される。幾つかの実施形態では、患者は、症状のあらゆる再発（例えば、体重増加）後に、長期的に間欠的処置を必要とする。

【0331】

特定の例では、個々の治療計画に関しては多くが変わりやすく、これらの推奨された値からの相当な逸脱が、本明細書に記載される範囲内で考慮される。本明細書に記載される投与量は、限定しない例として、使用される化合物の活性、処置される疾患又は疾病、投与の様式、個々の被験体の要件、処置されている疾患または疾病の重症度、および開業医

10

20

30

40

50

の判断などの、多くの変わりやすいものによって随意に変更される。

【0332】

このような治療計画の毒性および治療の効果は、限定されないが、LD₅₀（個体群の50%の致死量）およびED₅₀（個体群の50%において治療上有効な用量）の決定を含む、細胞培養物または実験動物における薬学的手順によって随意に決定される。毒性効果と治療の効果との間の用量比は、治療指数であり、LD₅₀とED₅₀との間の比率として表わすことができる。

高い治療指数を示す化合物が好ましい。特定の実施形態では、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータが、ヒトに使用するための投与量の範囲を定める（*formula t i n g*）際に使用される。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物の投与量は、最小限の毒性を有するED₅₀を含む血中濃度の範囲内にある。投与量は、用いられる投与形態および利用される投与の経路によって、この範囲内で随意に変わる。

10

【0333】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される治療上有効な量の任意の非全身性のASBTI（例えば、群L-Kを含むASBTI）の全身曝露は、治療上有効な量の任意の全身に吸収されたASBTI（例えば、化合物（100A）、（100C））の全身曝露と比較したときに減少される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される治療上有効な量の任意の非全身性のASBTI（例えば、群L-Kを含むASBTI）のAUCは、任意の全身に吸収されたASBTI（例えば、化合物（100A）、（100C））のAUCと比較したときに、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、または少なくとも90%減少される。

20

【0334】

幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式Iの化合物（例えば、群L-Kを含む式Iの化合物）の全身曝露は、治療上有効な量の化合物（100A）の全身曝露と比較して、減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式Iの化合物（例えば、群L-Kを含む式Iの化合物）のAUCは、治療上有効な量の化合物（100A）のAUCと比較したときに、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、または約90%減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式Iの化合物（例えば、群L-Kを含む式Iの化合物）のAUCは、治療上有効な量の化合物（100A）のAUCと比較したときに、約50%減少される。他の実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式Iの化合物（例えば、群L-Kを含む式Iの化合物）のAUCは、治療上有効な量の化合物（100A）のAUCと比較したときに、約75%減少される。

30

【0335】

幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式IIの化合物（例えば、群L-Kを含む式IIの化合物）の全身曝露は、治療上有効な量の化合物（100A）の全身曝露と比較して、減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式IIの化合物（例えば、群L-Kを含む式IIの化合物）のAUCは、治療上有効な量の化合物（100A）のAUCと比較したときに、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、または約90%減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式IIの化合物（例えば、群L-Kを含む式IIの化合物）のAUCは、治療上有効な量の化合物（100A）のAUCと比較したときに、約50%減少される。他の実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式IIの化合物（例えば、群L-Kを含む式IIの化合物）のAUCは、治療上有効な量の化合物（100A）のAUCと比較したときに、約75%減少される。

40

【0336】

幾つかの実施形態では、治療上有効な量の式III、IIIA、IIIBまたはIIICの化合物の全身曝露は、治療上有効な量の化合物（100C）の全身曝露と比較して、

50

減少される。幾つかの実施形態では、治療上有効な量の式 I I I、I I I A、I I I B または I I I C の化合物の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 C) の A U C と比較したときに、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、または約 9 0 % 減少された。幾つかの実施形態では、治療上有効な量の式 I I I、I I I A、I I I B または I I I C の化合物の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 C) の A U C と比較したときに、約 5 0 % 減少される。他の実施形態では、治療上有効な量の式 I I I、I I I A、I I I B または I I I C の化合物の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 C) の A U C と比較したときに、約 7 5 % 減少される。

【 0 3 3 7 】

幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I V の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 I V の化合物) の全身曝露は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の全身曝露と比較して、減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I V の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 I の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、または約 9 0 % 減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I V の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 I V の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 5 0 % 減少される。他の実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I V の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 I V の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 7 5 % 減少される。

10

20

【 0 3 3 8 】

幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 V の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V の化合物) の全身曝露は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の全身曝露と比較して減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 V の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 %、または約 9 0 % 減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 5 0 % 減少される。他の実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 7 5 % 減少される。

30

40

【 0 3 3 9 】

幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 V I または V I D の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V I または V I D の化合物) の全身曝露は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の全身曝露と比較して、減少される。幾つかの実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 V I または V I D の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V I または V I D の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 1 0 %、約 2 0 %、約 3 0 %、約 4 0 %、約 5 0 %、約 6 0 %、約 7 0 %、約 8 0 % または約 9 0 % 減少された。幾つかの実施形態では、全身で吸収されない治療上有効な量の式 V I または V I D の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V I または V I D の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 5 0 % 減少される。他の実施形態では、全身に吸収されない治療上有効な量の式 I の化合物 (例えば、群 L - K を含む式 V I または V I D の化合物) の A U C は、治療上有効な量の化合物 (1 0 0 A) の A U C と比較したときに、約 7 5 % 減少される。

【 0 3 4 0 】

特定の実施形態では、本明細書に記載される治療上有効な量の任意の非全身性の A S B T I (例えば、群 L - K を含む A S B T I) の C m a x は、任意の全身に吸収された A S B T I (例えば、化合物 (1 0 0 A)) の C m a x と比較したときに、少なくとも 1 0 %

50

、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%または少なくとも90%減少される。

【0341】

一例として、治療上有効な量の式III、IIIA、IIBまたはIICの化合物のCmaxは、治療上有効な量の化合物(100C)のCmaxと比較したときに、約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%または約90%減少される。幾つかの実施形態では、治療上有効な量の式III、IIIA、IIBまたはIICの化合物のCmaxは、治療上有効な量の化合物(100C)のCmaxと比較したときに、約25%減少される。特定の実施形態では、治療上有効な量の式III、IIIAまたはIIBの化合物のCmaxは、治療上有効な量の化合物(100C)のCmaxと比較したときに、約50%減少される。他の実施形態では、治療上有効な量の式III、IIIA、IIBまたはIICの化合物のCmaxは、治療上有効な量の化合物(100C)のCmaxと比較したときに、約75%減少される。特定の実施形態では、投与される医薬組成物は、治療上有効な量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、吸収阻害剤、および担体(例えば、意図した投与の様式に依存する、経口的に適切な担体または直腸で適切な担体)を含む。特定の実施形態では、使用される又は投与される医薬組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、吸収阻害剤、担体、およびコレステロール吸収阻害剤、腸内分泌ペプチド、ペプチダーゼ阻害剤、展着剤、および湿潤剤の1つ以上を含む。

10

【0342】

具体的な実施形態では、直腸の剤形を調製するのに使用される又は直腸で投与される医薬組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、吸収阻害剤、直腸で適切な担体、随意的コレステロール吸収阻害剤、随意的腸内分泌ペプチド、随意的ペプチダーゼ阻害剤、随意的展着剤、および随意的湿潤剤を含む。特定の実施形態では、直腸で投与された組成物は、肛門直腸の反応を誘発する。具体的な実施形態では、肛門直腸の反応は、結腸及び/又は直腸における(例えば、結腸及び/又は直腸の上皮層における)細胞(例えば、L細胞)による1以上の腸内分泌の増加である。幾つかの実施形態では、肛門直腸の反応は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間持続する。他の実施形態では、肛門直腸の反応は、24時間から48時間の間で持続し、一方で他の実施形態では、肛門直腸の反応は、48時間を超える間持続する。

20

30

【0343】

別の具体的な実施形態では、経口の剤形を調製するのに使用される又は経口で投与される医薬組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、吸収阻害剤、経口的に適切な担体、随意的コレステロール吸収阻害剤、随意的腸内分泌ペプチド、随意的ペプチダーゼ阻害剤、随意的展着剤、および随意的湿潤剤を含む。特定の実施形態では、経口で投与された組成物は、肛門直腸の反応を誘発する。具体的な実施形態では、肛門直腸の反応は、結腸及び/又は直腸における細胞(例えば、結腸及び/又は直腸の上皮層におけるL細胞)による1以上の腸内分泌の増加である。幾つかの実施形態では、肛門直腸の反応は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23または24時間持続する。他の実施形態では、肛門直腸の反応は、24時間から48時間の間で持続し、一方で他の実施形態では、肛門直腸の反応は、48時間を超える間持続する。

40

【0344】

<投与の経路および投与量>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物、および本明細書に記載される方法で投与される組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌を増強するために、および肛門直腸の反応を誘発するために製剤される。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、直腸投与または経口投与のために製剤される。幾つかの実施形態では、このような製剤は、それぞれ、直腸でまたは経口で投与される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載

50

される組成物は、直腸及び／又は結腸（S状結腸、横行結腸、及び／又は上行結腸）に対する組成物の局所送達のためのデバイスと併用される。特定の実施形態では、直腸投与のために、本明細書に記載される組成物は、浣腸剤、直腸のゲル剤、直腸の起泡剤、直腸のエアロゾル剤、坐剤、ゼリー状坐剤、または停留浣腸剤（retention enema）として製剤される。幾つかの実施形態では、経口投与のために、本明細書に記載される組成物は、経口投与および結腸に対する腸内送達のために製剤される。

【0345】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物または方法は、非全身性である。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、遠位の回腸、結腸、及び／又は直腸に、及び非全身的に（例えば、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の大部分は、全身に吸収されない）腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を送達する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される経口組成物は、遠位の回腸、結腸、及び／又は直腸に、及び非全身的に（例えば、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の大部分は、全身に吸収されない）腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を送達する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される直腸組成物は、遠位の回腸、結腸、及び／又は直腸に、及び非全身的に（例えば、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の大部分は、全身に吸収されない）腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、90% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、80% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、70% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、60% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、50% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、40% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、30% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、25% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、20% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、15% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、10% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。特定の実施形態では、本明細書に記載される非全身性の組成物は、5% w/w未満の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を全身に送達する。幾つかの実施形態では、体内吸収は、合計の循環量、投与後に取り除かれた量などを含む、任意の適切な方法で決定される。

【0346】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び／又は製剤は、少なくとも1日1回投与される。特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している製剤は、少なくとも1日2回投与され、一方で、他の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している製剤は、少なくとも1日3回投与される。特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している製剤は、1日5回まで投与される。特定の実施形態では、本明細書に記載される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している組成物の投与計画は、患者の年齢、性別、および食事など様々な要因を考慮することによって決定されることが理解されるであろう。

【0347】

本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の濃度は、約1 mMから約1 Mまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約1 mMから約750 mMま

10

20

30

40

50

での範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約1 mMから約5000 mMまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約5 mMから約500 mMまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約10 mMから約500 mMまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約25 mMから約500 mMまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約50 mMから約500 mMまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約100 mMから約500 mMまでの範囲である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤で投与される腸内分泌ペプチドのペプチド分泌促進剤の濃度は、約200 mMから約500 mMまでの範囲である。

【0348】

特定の実施形態では、本明細書に記載される任意の組成物は、(例えば、膵臓炎を処置するための)治療上有効な量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.01 mg乃至約10 gの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.1 mg乃至約500 mgの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.1 mg乃至約100 mgの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.1 mg乃至約50 mgの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.1 mmol乃至約1 molの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.01 mmol乃至約500 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.01 mmol乃至約100 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.5 mmol乃至約30 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.5 mmol乃至約20 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約1 mmol乃至約10 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.01 mmol乃至約5 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載される方法は、それを投与する工程を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、約0.1 mmol乃至約10 mmolの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(例えば、胆汁酸)を含み、または本明細書に記載

10

20

30

40

50

載される方法は、それを投与する工程を含む。様々な実施形態では、特定の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（例えば、胆汁酸）は、異なる効能を有しており、投薬がそれに応じて随意に調節される。例えば、天然の胆汁酸の TGR5 アゴニストの効能の TGR5 でトランスフェクトされた CHO 細胞の調査は、以下の効能のランクを示し：リトコール酸（LCA）>デオキシコール酸（DCA）>ムリコール酸（murocholic acid（Muro-CA）>ラゴデオキシコール酸（lago-DCA）>ケノデオキシコール酸（chenodeoxycholic）（CDCA）>コール酸（CA）>ヒオデオキシコール酸（HDCA）>ウルソデオキシコール酸（UDCA）；および TGR5 でトランスフェクトされた CHO 細胞上のアッセイは、UDCA に対する（ μM での） EC_{50} が、36.4、TauroCA（TCA）に対しては 4.95、および LCA に対しては 0.58 であったことを実証している。

【0349】

特定の実施形態では、遠位の胃腸管（例えば、遠位の回腸、結腸、及び/又は直腸）を標的とすることによって、本明細書に記載される組成物および方法は、（例えば、遠位の胃腸管を標的としない経口量と比較して）減少した用量の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤による（例えば、炎症性サイトカインを減少させる際の）効力を提供する。

【0350】

<直腸投与製剤>

直腸及び/又は結腸に対する腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の非全身性の送達のために本明細書に記載される医薬組成物は、直腸の浣腸剤、直腸の起泡剤、直腸のゲル剤、および直腸の坐剤として直腸投与のために製剤される。そのような製剤の成分が本明細書に記載されている。本明細書で使用されるように、医薬組成物および組成物は、本明細書に記載されるような製剤であるか、又はそれを含むことが理解されるであろう。

【0351】

<直腸の浣腸剤>

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の非全身性の送達のための直腸の浣腸製剤として製剤される。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸剤は、溶液、水性懸濁液またはエマルジョンとして製剤される。幾つかの実施形態では、溶液の浣腸剤は、担体ビヒクル、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、（例えば、直腸または結腸の粘膜にわたる腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の）吸収阻害剤、および以下の1つ以上を含有している：可溶化剤、防腐剤、キレート剤、pH調節のための緩衝剤、および増粘剤。特定の実施形態では、直腸の浣腸剤は、担体ビヒクルを含有しているエマルジョンまたは水性懸濁液、少なくとも1つの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、直腸または結腸の粘膜にわたる腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の吸収を阻害するための少なくとも1つの薬剤、または以下の1つ以上として製剤される：防腐剤、キレート剤、pH調節のための緩衝剤、可溶化剤、増粘剤、および乳化剤/界面活性剤。

【0352】

特定の実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤が、限定されないが、水、アルコールまたは水溶性のアルコールの混合物を含む、適切な流動性の担体ビヒクルに溶解または分散されるように、直腸の浣腸剤が製剤される。特定の実施形態では、担体ビヒクルは、天然か合成の増粘剤によって濃化される（thickened）。さらなる実施形態では、直腸の浣腸製剤はまた、潤滑剤を含有している。

【0353】

幾つかの実施形態では、そのような浣腸製剤のユニット用量は、予め充填されたバッグまたはシリンジから投与される。

【0354】

特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、所望の結果、例えば、約10mL乃至約1000mLを達成するのに適切な量である。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約900mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して

10

20

30

40

50

投与される浣腸の量は、約10mL乃至約800mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約700mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約600mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約500mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約400mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約300mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約200mLである。特定の実施形態では、そのような直腸の浣腸製剤を使用して投与される浣腸の量は、約10mL乃至約100mLである。幾つかの実施形態では、そのような浣腸剤は、1L未満、900mL未満、700mL未満、600mL未満、500mL未満、250mL未満、100mL未満、30mL未満、10mL未満、3mL未満などの量を有してもよい。

【0355】

<直腸の起泡剤>

特定の例では、漏出は、浣腸剤に関係する問題である。そのため、患者は、しばしば、浣腸剤の投与の間に横になることが望ましいかまたは必要である。幾つかの実施形態では、起泡剤を使用する直腸投与は、投与後の直腸からの漏出の問題を克服する。

【0356】

特定の実施形態では、医薬組成物は、直腸の起泡剤として製剤される。幾つかの実施形態では、直腸の起泡剤は、直腸投与のために、および直腸及び/又は結腸に対する腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の局所的又は非全身性の送達のために使用される。そのような直腸の起泡剤製剤は、液体担体ピヒクル中で溶解または懸濁された腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、(例えば、直腸または結腸の粘膜にわたる腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の)吸収阻害剤、気泡性を有する界面活性剤/乳化剤、および推進剤(例えば、推進剤ガス)を含有している。特定の実施形態では、直腸の起泡剤は、以下の1つ以上を含有している: 懸濁剤/可溶化剤、増粘剤、防腐剤、キレート剤、緩衝剤、抗酸化剤、浸透張力調節剤、および展着剤。特定の実施形態では、界面活性剤/乳化剤は、限定しない例として、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、およびそれらの組み合わせを含む。

【0357】

特定の実施形態では、直腸の起泡剤製剤は、直腸投与前に加圧容器中に充填される。特定の実施形態において、加圧容器は缶である。特定の実施形態では、本明細書に使用される推進剤は、限定しない例として、炭化水素(イソブタン、n-ブタンまたはプロパンなど)、フルオロカーボン(例えば、ジクロロジフルオロメタンおよびジクロロテトラフルオロエタン)、クロロフルオロカーボン、ジメチルエーテル(dimethyl ether)、ヒドロフルオロカーボン、圧縮ガス、フロン(フロン12、フロン114など)、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、またはそれらの混合物を含む。

【0358】

幾つかの実施形態では、使用される推進剤の最大量は、組成物中の他の成分を有するその混和性によって決定され、均質混合物などの、混合物を形成する。特定の実施形態では、組成物中で使用される推進剤の最小値は、所望の起泡剤の特性、および容器を大幅にまたは完全に空にするその能力によって決定されている。

【0359】

幾つかの実施形態では、このような直腸の起泡剤製剤中で使用される推進剤の濃度は、約1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%から約60%(w/w)である。

【0360】

特定の実施形態では、直腸の起泡剤は、直腸投与後に形成され、ここで、缶の分配バルブは、推進剤の急速拡大を可能にし、界面活性剤の起泡作用を引き起こし、結果的に直腸および結腸内の起泡の形態をもたらす。他の実施形態では、本明細書に記載される組成物の直腸投与に使用される直腸の起泡剤は、直腸投与前に分配容器内に形成される。

【0361】

起泡剤が結腸および直腸内に達することができる距離は、使用される推進剤の種類および量を変更することによる起泡剤の推進特性 (foam propelling properties) を制御することによって調節される。そのような直腸の起泡剤製剤を使用して投与されたる起泡剤の容積は、約10mL乃至約1000mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約900mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約800mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約700mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約600mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約500mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約400mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約300mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約200mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約10mL乃至約100mLである。特定の実施形態では、本明細書に記載される(例えば、起泡剤)または本明細書に記載される方法に使用される(例えば、起泡剤、浣腸剤、またはゲル剤)組成物の容積は、約20mL乃至約60mL、約20mL、約40mL、または約60mLである。

【0362】

<直腸ゲル>

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は直腸ゲルとして製剤される。特定の実施形態では、直腸ゲルは、直腸及び/又は結腸に対する1つ以上の腸内分泌ペプチドの分泌物促進剤の局所的または局所的な非全身投与に適している。幾つかの実施形態では、直腸ゲル製剤は、溶媒/液体担体ビヒクル中で溶解または懸濁された少なくとも1つの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、(例えば、直腸または結腸の粘膜にわたる腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の)吸収阻害剤、および少なくとも1つの増粘剤を含有している。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤はまた、以下の1つ以上を含有している：緩衝剤、防腐剤および抗酸化剤。

【0363】

特定の実施形態では、直腸ゲルは、ゲル状の粘稠度を有しているが、カテーテル、針、シリンジ、または局所的または局所的な投与の他の類似する手段を介して、局所的または局所的な投与ができるように十分に流動性がある。

【0364】

幾つかの実施形態では、直腸ゲル製剤中で使用される増粘剤の濃度は、所望の厚さ又は

10

20

30

40

50

粘性（例えば、約 0.05 重量% から約 10 重量% まで）を達成するのに適切な量または濃度にある。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 8 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 7 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 6 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 5 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 4 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 3 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 2 重量% の範囲である。特定の実施形態では、そのような直腸ゲル製剤に使用される増粘剤の濃度は、約 0.05 重量% 乃至約 1 重量% の範囲である。特定の実施形態では、直腸ゲル製剤は、約 0.05 % 乃至約 2 % の濃度を有しているメチルセルロースを含み、一方で、他の実施形態では、直腸ゲル製剤は、約 1 % の濃度をしてい

10

【0365】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される任意の製剤（例えば、直腸ゲル製剤）は、25℃で約 500 乃至約 50,000 センチポアズ（cP）の範囲の粘度を有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤の粘度は、25℃で約 500 乃至約 40,000 センチポアズ（cP）である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤の粘度は、25℃で約 500 乃至約 30,000 センチポアズ（cP）である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤の粘度は、25℃で約 500 乃至約 20,000 センチポアズ（cP）である。特定の実施形態では、本明細書に記載される製剤の粘度は、25℃で約 500 乃至約 10,000 センチポアズ（cP）である。幾つかの実施形態では、製剤は、25℃で、約 40,000 センチポアズ（cP）、20,000 cP、15,000 cP、または 10,000 cP 未満の最終的な粘度を有している。幾つかの実施形態では、製剤は、25℃で、約 5,000 cP、6,000 cP、7,000 cP、8,000 cP、9,000 cP、10,000 cP、12,000 cP、15,000 cP、18,000 cP、20,000 cP、25,000 cP、30,000 cP、35,000 cP または 40,000 cP の粘度を有している。幾つかの実施形態では、製剤は、25℃で、約 1,000 - 20,000 cP、5,000 - 15,000 cP、6,000 - 12,000 cP、7,000 - 10,000 cP、500 - 3500 cP、500 - 300 cP、1,000 - 2,000 cP、または約 1,500 cP の粘度を有している。具体的な実施形態では、製剤は、25℃で、1,000 cP 乃至約 2,500 cP、または約 1,500 25℃の粘度を有している。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物中で使用される増粘剤の量は、本明細書に記載されるような粘度を達成するのに十分である。

20

30

【0366】

幾つかの実施形態では、このような直腸ゲル製剤のユニット用量は、予め充填されたバッグまたはシリンジから投与される。

40

【0367】

< 直腸の坐剤 >

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、坐剤としても製剤される。特定の実施形態では、坐剤は、直腸及び / 又は結腸に対する 1 つ以上の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の局所的または局所的な非全身投与のために製剤される。

【0368】

幾つかの実施形態では、直腸の坐剤製剤は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、（例えば、直腸または結腸の粘膜にわたる腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の）吸収阻害剤、および少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な坐剤基剤を含有している。幾つかの実施形態では、坐剤製剤は、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を薬学的に許容可能な坐剤基剤と組み合わせ

50

ることにより調製され、溶かされ、モールドへ注がれ、および冷却される。

【0369】

特定の実施形態では、薬学的に許容可能な坐剤基剤は、限定しない例として、ココアバター、みつろう、エステル化した脂肪酸、グリセリンゼラチン、植物性の飽和脂肪酸の半合成グリセリド、ポリエチレングリコール、ウィテップゾール、およびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを含む。

【0370】

特定の実施形態では、直腸及び/又は結腸に1つ以上の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を送達するために使用される坐剤製剤はまた、以下の1つ以上を含有している：緩衝剤、防腐剤、抗酸化剤、界面活性剤、および増粘剤。

10

【0371】

幾つかの実施形態では、坐剤は、0.5乃至10mgの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している。具体的な実施形態では、坐剤は、1乃至5mgの腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している。

【0372】

<直腸の送達/投与の製剤に使用される成分>

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中の液体担体ビヒクルは、限定しない例として、精製水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-プロペン-3-オール(アリルアルコール)、プロピレングリコール、グリセロール、2-メチル-2-プロパノール、ホルムアミド、メチルホルムアミド、ジメチルホルムアミド、エチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、アセトアミド、メチルアセトアミド、ジメチルアセトアミド、エチルアセトアミド、ジエチルアセトアミド、2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、テトラメチル尿素、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、炭酸プロピレン、1,2-炭酸ブチレン、2,3-炭酸ブチレン、ジメチルスルホキシド、ジエチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミド、ピルビン酸アルデヒドジメチルアセタール、ジメチルイソソルビド、およびそれらの組み合わせを含む。

20

【0373】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される安定剤は、限定されないが、ポリオキシエチレン系の飽和脂肪酸の部分グリセリドを含む。

30

【0374】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される界面活性剤/乳化剤は、限定しない例として、セトステアリルアルコール(cetostearylalcohol)とポリオキシエチレン系の脂肪酸によってエステル化されたソルビタンとの混合物、ポリオキシエチレン、脂肪酸エーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、脂肪酸、硫酸化脂肪酸、リン酸化脂肪酸、スルホサクシネート、両性界面活性剤、非イオン性ポロクサマー、非イオン性メロキサポール(non-ionic meroxapols)、石油派生物、脂肪族アミン、ポリシロキサン誘導体、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウレス-4、PEG-2 ジラウレート、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルソジウムスルホサクシネート、ココアンホプロピオン酸、ポロクサマー188、メロキサポール258、トリエタノールアミン、ジメチコーン、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン、それらの薬学的に許容可能な塩、およびそれらの組み合わせを含む。

40

【0375】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される非イオン性界面活性剤は、限定しない例として、リン脂質、アルキルポリ(酸化エチレン)、ポロクサマー、ポリソルベート、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、Brij(商標)-30(ラウレス-4)、Brij(商標)-58(Ceteth-20)およびBrij(商標)-78(Steareth-20)、Brij(商標)-721(Steareth-21)、Crillet-1(ポリソルベート20)、Crillet-2

50

(ポリソルベート40)、Crillet-3(ポリソルベート60)、Crillet 45(ポリソルベート80)、Myrj-52(PEG-40 Stearate)、Myrj-53(PEG-50 Stearate)、Pluronic(商標)F77(ポロクサマー217)、Pluronic(商標)F87(ポロクサマー237)、Pluronic(商標)F98(ポロクサマー288)、Pluronic(商標)L62(ポロクサマー182)、Pluronic(商標)L64(ポロクサマー184)、Pluronic(商標)F68(ポロクサマー188)、Pluronic(商標)L81(ポロクサマー231)、Pluronic(商標)L92(ポロクサマー282)、Pluronic(商標)L101(ポロクサマー331)、Pluronic(商標)P103(ポロクサマー333)、Pluracare(商標)F108NF(ポロクサマー338)、およびPluracare(商標)F127NF(ポロクサマー407)およびそれらの組み合わせを含む。Pluronic(商標)のポリマーは、BASF、米国およびドイツから市販で購入可能である。

10

【0376】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される陰イオン性界面活性剤は、限定しない例として、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、ラウリル硫酸アンモニウム、硫酸アルキル塩、アルキルベンゼンスルフォネート、およびそれらの組み合わせを含む。

【0377】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される陽イオン性界面活性剤は、限定しない例として、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化ヘキサデシルトリメチルアンモニウム、他のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化セチルピリジウム、ポリエトキシ化した獣脂、およびそれらの組み合わせを含む。

20

【0378】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される増粘剤は、限定しない例として、天然多糖類、半合成ポリマー、合成ポリマー、およびそれらの組み合わせを含む。天然多糖類は、限定しない例として、アラビアゴム、寒天、アルギナート、カラギーナン、グアー、アラビアアカシア、トラガカントゴム、ペクチン、デキストラン、ゼラン、およびキサンタンガムを含む。半合成ポリマーは、限定しない例として、セルロースエステル、加工デンプン、加工セルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。合成ポリマーは、限定しない例として、ポリオキシアルキレン、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド、ポリアクリレート、カルボキシポリメチレン(カルボマー)、ポリビニルピロリドン(ポビドン)、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレングリコール、およびポロクサマーを含む。他の増粘剤は、限定しない例として、イソステアリン酸ポリオキシエチレングリコール、セチルアルコール、イソステアリン酸ポリグリコール300、プロピレングリコール、コラーゲン、ゼラチン、および脂肪酸(例えば、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、リノール酸、リノレン酸、オレイン酸など)を含む。

30

40

【0379】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用されるキレート剤は、限定しない例として、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその塩、リン酸塩およびそれらの組み合わせを含む。

【0380】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される直腸の製剤中で使用されるキレート剤の濃度は、適切な濃度、例えば、約0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、または0.5%(w/v)である。

【0381】

50

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物及び／又は製剤中で使用される防腐剤は、限定しない例として、パラベン、パルミチン酸アスコルビル、安息香酸、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、クロロブタノール、エチレンジアミン、エチルパラベン、メチルパラベン、ブチルパラベン、プロピルパラベン、モノチオグリセロール、フェノール、フェニルエチルアルコール、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、ソルビン酸、二酸化硫黄、マレイン酸、没食子酸プロピル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、ベンジルアルコール、酢酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン、ソルビン酸、カリウムソルビトール、クロルブタノール、フェノキシエタノール、塩化セチルピリジウム、硝酸フェニル水銀、チメロサル (thimerosal)、およびそれらの組み合わせを含む。

10

【0382】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物及び／又は製剤中で使用される抗酸化剤は、限定しない例として、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシル酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酸素、キノン、t-ブチルヒドロキノン、エリソルビン酸、オリーブ(オリーブの木)油、ペンテト酸5ナトリウム (pentasodium penetetate)、ペンテト酸、トコフェリル、酢酸トコフェリル、およびそれらの組み合わせを含む。

20

【0383】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される直腸の製剤中で使用される抗酸化剤の濃度は、所望の結果、例えば、約0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%、または0.5%(w/v)を達成するのに十分である。

【0384】

本明細書に記載される組成物及び／又は製剤中で使用される平滑剤は、限定しない例として、天然または合成の脂肪または油(例えば、トリス脂肪酸グリセリン酸塩など)を含む。幾つかの実施形態では、平滑剤は、限定しない例として、グリセリン(グリセリン、グリセロール、1,2,3-プロパントリオール、およびトリヒドロキシプロパンとも呼ばれる)、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール、ポリイソブテン、ポリエチレンオキシド、ベヘン酸、ベヘニルアルコール、ソルビトール、マンニトール、ラクトース、ポリジメチルシロキサン、およびそれらの組み合わせを含む。

30

【0385】

特定の実施形態では、粘膜付着性ポリマー及び／又は生体付着性ポリマーは、直腸または結腸の粘膜にわたる腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の吸収を阻害するための薬剤として本明細書に記載される組成物及び／又は製剤中で使用される。生体付着性ポリマーまたは粘膜付着性ポリマーは、限定しない例として、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレンオキシドホモポリマー、ポリビニルエーテル-マレイン酸コポリマー、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリカルボフィル、ポリビニルピロリドン、カルボポール(carbopol)、ポリウレタン、ポリエチレンオキシド-ポリプロピレンオキシドコポリマー、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、ポリエチレン、ポリプロピレン、レクチン、キサンタンガム、アルギナート、アルギン酸ナトリウム、ポリアクリル酸、キトサン、ヒアルロン酸およびそのエステル誘導体、酢酸ビニルホモポリマー、カルシウムポリカルボフィル、ゼラチン、天然ゴム、カラヤ、トラガント、アルギン、キトサン、スターチ、ペクチン、およびそれらの組み合わせを含む。

40

【0386】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される組成物及び／又は製剤中で使用される緩衝剤/pH調節薬剤は、限定しない例として、リン酸、一塩基性ナトリウムまたはリン酸

50

カリウム、トリエタノールアミン (T R I S)、 B I C I N E、 H E P E S、 T r i z m a、グリシン、ヒスチジン、アルギニン、リジン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、炭酸塩、重炭酸塩、メタリン酸カリウム、リン酸カリウム、一塩基性酢酸ナトリウム、酢酸、酢酸塩、クエン酸、クエン酸ナトリウム、無水物、クエン酸ナトリウム二水和物、およびそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、酸または塩基は、pHを調節するために加えられる。適切な酸または塩基は、限定しない例として、H C L、N a O HおよびK O Hを含む。

【 0 3 8 7 】

特定の実施形態では、本明細書に記載される直腸の製剤中で使用される緩衝剤の濃度は、生理学的に望ましいpH、例えば、約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.8%、0.9%、または1.0% (w / w) を達成または維持するのに十分である。

10

【 0 3 8 8 】

本明細書に記載される組成物及び/又は製剤中で使用される浸透張力調節剤は、限定しない例として、塩化ナトリウム、塩化カリウム、リン酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトールまたはグルコーを含む。

【 0 3 8 9 】

< デバイス >

本明細書に記載される方法および医薬組成物の特定の態様では、デバイスは、本明細書に記載される組成物及び/又は製剤 (例えば、本明細書に記載される直腸ゲル、直腸の起

20

【 0 3 9 0 】

特定の実施形態では、灌流システムは、本明細書に記載される医薬組成物及び/又は製剤を直腸で投与するために使用される。幾つかの実施形態では、灌流システムは、直腸で挿入される半透膜に取り囲まれたチューブを含み、本明細書に記載される組成物を含有している溶液は、膜へと注入される。特定の実施形態では、膜は、直腸及び/又は結腸の壁と接触するために膨張し、ここで腸内分泌ペプチドの分泌促進剤は、膜の内側から外側まで灌流する。特定の実施形態では、溶液は、連続的な灌流システムとして再循環される。

30

【 0 3 9 1 】

< 結腸送達のための経口投与 >

特定の態様では、1つ以上の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している組成物または製剤は、結腸及び/又は直腸に対する、A S B T I、及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、及び/又はF X Rアゴニストの局所送達のために経口で投与される。そのような組成物のユニット剤形は、結腸に対する腸内送達のために製剤された、丸剤、錠剤またはカプセル剤を含む。特定の実施形態では、そのような丸剤、錠剤またはカプセル剤は、マイクロスフェアに封入された又は組み込まれた、本明細書に記載される組成物を含有している。幾つかの実施形態では、マイクロスフェアは、限定しない例として、キトサン・マイクロコア (m i c r o c o r e s) H P M C のカプセル剤および酢酸酪酸セルロース (C A B) のマイクロスフェアを含む。特定の実施形態では、経口投与剤形は、医薬製剤の分野の当業者に既知の従来の方法を使用して調製される。例えば、特定の実施形態では、錠剤は、標準的な錠剤の加工手順および機器を使用して製造される。錠剤を形成するための典型的な方法は、活性剤を含有している、粉末状、結晶状、または粒状の組成物の、単独または1つ以上の担体、添加剤などと組み合わせた、直接的な圧縮によるものである。代替的な実施形態では、錠剤は、湿式造粒法または乾式造粒法のプロセスを使用して調製される。幾つかの実施形態では、錠剤は、圧縮されるよりもむしろ成型され、湿性の物質又はそうでなければ扱いやすい (t r a c t a b l e) 物質から始まる (s t a r t i n g w i t h) 。

40

【 0 3 9 2 】

50

特定の実施形態では、経口投与のために調製された錠剤は、限定しない例として、結合剤、希釈剤、潤滑剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、防腐剤、着色剤、芳香剤などを含む、様々な賦形剤を含有している。幾つかの実施形態では、結合剤は、密着性の質を錠剤に与えるために使用され、これは、錠剤が圧縮後に無傷のままであることを保証している。ポリビニルピロリドン適切なバインダー材料は、限定しない例として、スターチ（コーンスターチおよびアルファ化デンプンを含む）、ゼラチン、砂糖（スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースを含む）、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ワックス、および天然ゴムと合成ゴム、例えば、アカシア・アルギン酸ナトリウム、セルロースポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどを含む）、V e e g u m、およびそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、希釈剤は、錠剤のバルク（bulk）を増加させるために利用され、その結果、実際のサイズの錠剤が提供される適切な希釈剤は、限定しない例として、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥したスターチ、粉糖およびそれらの組み合わせを含む。特定の実施形態では、潤滑剤は、錠剤製造を促進するために使用され；適切な潤滑剤の例は、限定しない例として、ピーナッツ油、綿実油、胡麻油、オリーブオイル、トウモロコシ油、およびカカオの油などの植物油、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、およびそれらの組み合わせを含む。幾つかの実施形態では、崩壊剤は、錠剤の崩壊を促進するために使用され、限定しない例として、スターチ、粘土、セルロース、アルギン、ゴム、架橋ポリマー、およびそれらの組み合わせを含む。充填剤は、限定しない例として、二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末セルロースおよび微結晶性セルロースなどの物質の他に、マンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、デキストロース、塩化ナトリウムおよびソルビトールなどの可溶性の物質も含む。特定の実施形態では、安定剤は、一例として酸化反応を含む、薬物の分解反応を阻害するか又は遅らせるために使用される。特定の実施形態では、界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両性、または非イオン性の界面活性剤である。

10

20

【0393】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、及び/又はFXRアゴニストは、遠位の胃腸管（例えば、遠位の回腸、結腸、及び/又は直腸）に対する腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の送達に適している担体と関連して経口で投与される。

30

【0394】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、回腸及び/又は結腸の遠位部で活性剤の制御放出を可能にするマトリックス（例えば、ハイパーメロース（hypermellose）を含むマトリックス）と関連した、ASBTI、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤またはFXRアゴニストを含む。幾つかの実施形態では、組成物は、pH感受性であり（例えば、Cosmo PharmaceuticalsからのMMX（商標）マトリックス）、回腸の遠位部で活性剤の制御放出を可能にする、ポリマーを含む。制御放出に適しているこのようなpH感受性ポリマーは、限定されないが、酸性基（例えば、-COOH、-SO₃H）を含み、腸の塩基性pH（例えば、約7乃至約8のpH）で膨張する、ポリアクリル酸ポリマー（例えば、メタクリル酸及び/又はメタクリル酸エステルの陰イオンポリマー、例えば、Carbopol（登録商標）のポリマー）を含む。幾つかの実施形態では、遠位の回腸中の制御放出に適している組成物は、微粒子の活性剤（例えば、微粒子化した活性剤）を含む。幾つかの実施形態では、非酵素的に分解するポリ（DL-ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）コアは、遠位の回腸に対する腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（例えば、胆汁酸）の送達に適している。幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（例えば、胆汁酸）を含む剤形は、遠位の回腸及び/又は結腸に対する部位特異的な送達のために、腸溶性ポリマー（例えば、Eudragit（登録商標）S-100、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロ

40

50

キシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸の陰イオンポリマー、メタクリル酸エステルなど)でコーティングされる。幾つかの実施形態では、細菌的に活性化されたシステムは、回腸の遠位部に対する標的とされた送達に適している。マイクロフローラで活性化されたシステムの例は、活性剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、及び/又はAzohydrogel及び/又はグリコシドの抱合体(例えば、D-ガラクトシド、D-キシロピラノシドなどの抱合体)を含む剤形を含む。胃腸のマイクロフローラ酵素の例は、例えば、D-ガラクトシダーゼ、D-グルコシダーゼ、L-アラビノフラノシダーゼ、D-キシロピラノシダーゼ(xylopyranosidase)などの、細菌のグリコシダーゼを含む。

【0395】

本明細書に記載される医薬組成物は、随意に、本明細書に記載される治療上の化合物、および適合性のある(compatible)担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、芳香剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤剤(moistening agent)、可塑剤、安定剤、透過促進剤、湿潤剤、抗起泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの、1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤を含む。幾つかの態様では、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるような、標準的なコーティング手順を使用して、フィルムコーティングが、式Iの化合物の製剤のまわりに提供される。1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、粒子の形態であり、化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされる。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物の粒子の一部またはすべては、マイクロカプセル化される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

【0396】

さらなる実施形態では、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチド促進剤及び/又はFXRアゴニストを含む、錠剤またはカプセル剤は、胃腸管内の標的とされた部位に対する送達のためにフィルムコーティングされる。腸溶性フィルムのコーティングの例は、限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール3350、4500、8000、メチルセルロース、疑似(pseudo)エチルセルロース、アミロペクチンなどを含む。

【0397】

<胆汁酸封鎖剤>

特定の実施形態では、本明細書に記載される任意の方法に使用するための経口製剤は、不安定な(labile)胆汁酸封鎖剤に関連した、例えば、ASBTI、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤、またはFXRアゴニストである。不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸に対する不安定な親和性を有する胆汁酸封鎖剤である。特定の実施形態では、本明細書に記載される胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸、及び/又はその塩を隔離する(例えば、吸収するか、またはそれらが荷電される(charged))薬剤である。

【0398】

具体的な実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸、及び/又はその塩を隔離する(例えば、吸収するか、またはそれが荷電される)、および遠位の胃腸管(例えば、結腸、上行結腸、S状結腸、遠位の結腸、直腸、またはそれらの任意の組み合わせ)中で、少なくとも一部の吸収された又は電荷された胆汁酸、及び/又はその塩を放出する、薬剤である。特定の実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、酵素依存性の胆汁酸封鎖剤である。具体的な実施形態では、酵素は細菌酵素である。幾つかの実施形態では、酵素は、小腸で見られる濃度に対して、ヒトの結腸または直腸において高濃度で見られる細菌酵素である。マイクロフローラで活性化されたシステムの例は、活性剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、及び/又はAzohydrogel及び/又はグリコシドの抱合体(例えば、D-ガラクトシド、D-キシロピラノシドなどの抱合体)を含む剤形を含む。胃腸のマイクロフローラ酵素の例は、例えば、D-ガラクトシダーゼ、D-グルコシダーゼ、L

10

20

30

40

50

- アラビノフラノシダーゼ、 - D - キシロピラノシダーゼなどの、細菌のグリコシダーゼを含む。幾つかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、時間依存性の胆汁酸封鎖剤である（すなわち、胆汁酸は、胆汁酸及び/又はその塩を隔離し、しばらくして、少なくとも一部の胆汁酸及び/又はその塩を放出する）。幾つかの実施形態では、時間依存性の胆汁酸封鎖剤は、経時的に水性環境で分解する薬剤である。特定の実施形態では、本明細書に記載される不安定な胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸及び/又はその塩に対する低い親和性を有する胆汁酸封鎖剤であり、それによって、胆汁酸封鎖剤は、胆汁酸及び/又はその塩が高濃度で存在する環境（*environ*）で、胆汁酸及び/又はその塩を隔離し、胆汁酸及び/又はその塩が低い相対濃度で存在する環境で、それらを放出し続けることが可能となる。幾つかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、一次胆汁酸に対しては高親和性および二次胆汁酸に対しては低親和性を有し、それによって、胆汁酸封鎖剤は、一次胆汁酸またはその塩を隔離し、続いて、一次胆汁酸またはその塩が二次胆汁酸またはその塩に変えられる（例えば、代謝される）と、二次胆汁酸またはその塩を放出することが可能となる。幾つかの実施形態では、不安定な胆汁酸封鎖剤は、pH依存性の胆汁酸封鎖剤である。幾つかの実施形態では、pH依存性の胆汁酸封鎖剤は、6以下のpHで胆汁酸に対する高親和性および6を超えるpHで胆汁酸に対する低親和性を有している。特定の実施形態では、pH依存性の胆汁酸封鎖剤は、6を超えるpHで分解する。

【0399】

幾つかの実施形態では、本明細書で提供される胆汁酸封鎖剤は、コレスチラミン（親水性のポリアクリル酸第四級アンモニウム陰イオン交換樹脂（*hydrophilic polyacrylic quaternary ammonium anion exchange resin*））であり、これは、血中コレステロール値を下げるのに有効であると知られている。コレスチラミン、およびコレスチラミンを含む様々な組成物は、例えば、英国特許第929,391号および第1,286,949；米国特許第3,383,281号；3,308,020号；3,769,399号；3,846,541号；3,974,272号；4,172,120号；4,252,790号；4,340,585号；4,814,354号；4,874,744号；4,895,723号；5,695,749号；および6,066,336号に記載され、それら各々は引用によって本明細書に組み込まれる。コレスチラミンは、Novopharm, USA Inc（*Questrans Light*）, Upsher-Smith（*PREVALITE*（D））およびApothecoonから市販で入手可能である。本明細書で使用されるように、「コレスチラミン」は、コレスチラミン、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、そのような組成物を含む。*Questrans*（商標）*Light*（コレスチラミン）は、高コレステロール血症の処置のためにFDAが認可した非吸収性のアニオン結合樹脂である。アミンポリマーは、米国特許第5,693,675号および5,607,669号に記載されるように、疎水性の脂肪族部分を含む、アミンポリマーの第1アミンに結合された第1置換基と、脂肪族第四級アミンを含有する部分を含む、アミンポリマーの第2アミンに結合された第2置換基を有し、これら各々は、引用によって本明細書に組み込まれる。アルキル化した且つ架橋したポリマーの塩は、（a） n が正整数であり、各Rが、独立して、HまたはC1-C8アルキル基である、 $(NR-CH_2CH_2)_n(2)$ および $(NR-CH_2CH_2-NR-CH_2CH_2-NR-CH_2CHOH-CH_2)_n(3)$ の群から選択される反復単位を有する、1つ以上の架橋ポリマー、またはその塩およびコポリマー；（b）少なくとも1つの脂肪族のアルキル化剤、のを含み、前記反応生成物は、（i）前記反復単位中のチッ素原子の少なくともいくつかは、前記アルキル化剤と反応しないこと；（ii）前記反復単位中の10molパーセント未満のチッ素原子が、第四級アンモニウムユニットを形成する前記アルキル化剤と反応すること；および（iii）コレセバラム、コレセバラム塩酸塩などの、固定した正電荷および1つ以上の対イオンである、ことを特徴とする。

【0400】

幾つかの実施形態では、そのような併用療法に適切な胆汁酸結合剤は、コレスチラミン

およびコレステロール (cholestipol) などの樹脂剤である。1つの利点は、胆汁酸結合剤の用量が、単独で胆汁酸結合剤を含む1回の処置で、高コレステロール血症の処置のために治療量より少なく維持されるかもしれないということである。低用量の胆汁酸結合剤によって、治療量に対する患者の貧しい耐性によってもたらされる任意の起こり得る副作用も回避され得る。

【0401】

別の有用な胆汁酸結合剤は、3,000を超える分子量を有し、少なくとも30%の利用可能なグリココール酸を、同量の前記グリココール酸の水溶液にさらしたときに、5分以内に結合する特性を有し、消化酵素に対して不活性なポリマー骨格を有し、および100%の相対湿度で空気と平衡状態になった後に65%を超える含水量を有している、不水溶性の無毒なポリマーアミン、例えば (egg)、米国特許第3,383,281号に記載されるコレステロールであり、これは、引用によって本明細書に組み込まれる。

10

【0402】

幾つかの実施形態では、適切な胆汁酸結合剤は、コレステラミン、コレステロールまたはコレセベラムの1つである。好ましい実施形態では、本明細書には、胆汁酸結合剤としてのコレセベラムの使用が提供される。

【0403】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される不安定な胆汁酸封鎖剤は、任意の化合物、例えば、任意の適切な機構を介して胆汁酸及び/又はその塩を隔離することができる、マクロ構造化した化合物を含む。例えば、特定の実施形態では、胆汁酸封鎖剤は、イオン相互作用、極性相互作用、静的相互作用、疎水的相互作用、親油性相互作用、親水性相互作用、立体相互作用などを介して胆汁酸及び/又はその塩を隔離する。特定の実施形態では、マクロ構造化した化合物は、マクロ構造化した化合物のポケット中に胆汁酸及び/又はその塩を閉じ込めることによって、および随意に上に記載されるような他の相互作用によって、胆汁酸及び/又は封鎖剤を隔離する。幾つかの実施形態では、胆汁酸封鎖剤 (例えば、不安定な胆汁酸封鎖剤) は、限定しない例として、リグニン、加工リグニン、ポリマー、ポリカチオン性ポリマーおよびコポリマー、N-アルケニル-N-アルキルアミン残基の1つ以上を含むポリマー及び/又はコポリマー; 1つ以上のN,N,N-トリアルキル-N-(N'-アルケニルアミノ)アルキル-アザニウム残基; 1つ以上のN,N,N-トリアルキル-N-アルケニル-アザニウム残基; 1つ以上のアルケニル・アミン残基; あるいはそれらの組み合わせ、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

20

30

【0404】

<薬物の担体との共有結合>

幾つかの実施形態では、結腸を標的とした送達に使用される方策は、限定しない例として、担体に対するASBTI及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の共有結合、結腸のpH環境に達した後の送達のためのpH感受性ポリマーでの剤形のコーティング、酸化還元反応の感受性ポリマーの使用、持続放出剤の使用、結腸の細菌によって特異的に分解されるコーティングの利用、生体付着性のシステムの使用、およびオスモル濃度を制御した薬物送達システムの使用を含む。

【0405】

特定の実施形態では、本明細書に記載される、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤及び/又はFXRアゴニストを含有している組成物のこのような経口投与には、担体への共有結合が伴い、経口投与後に、結合した部分は、胃および小腸において無傷のままである。結腸に入ると、共有結合は、pHの変化、酵素、及び/又は腸内のマイクロフローラによる分解によって壊される。特定の実施形態では、ASBTI及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤と担体との間の共有結合は、限定しない例として、アゾ結合、グリコシド結合 (conjugates)、グルクロニド結合、シクロデキストリン結合、デキストラン結合、およびアミノ酸結合 (担体アミノ酸の高親水性および長鎖の長さ) を含む。

40

【0406】

50

< ポリマーでのコーティング：pH感受性ポリマー >

幾つかの実施形態では、本明細書に記載される経口投与剤形は、腸溶コーティングによってコーティングされ、結腸及び/又は直腸に対するASBTI及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の送達を促進する。特定の実施形態では、腸溶コーティングは、胃のpH低下の環境において無傷のままであるが、腸溶コーティングの化学成分に依存して、具体的なコーティングの最適な溶解のpHが達成されるときに容易に溶解される、腸溶コーティングである。コーティングの厚さは、コーティング材の溶解性に依存する。特定の実施形態では、本明細書に記載されるそのような製剤中で使用されるコーティング厚さは、約25µm乃至約200µmの範囲である。

【0407】

特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物または製剤は、組成物または製剤の腸内分泌ペプチドの分泌促進剤が、腸の上部での吸収なしに、結腸及び/又は直腸に送達されるようにコーティングされる。具体的な実施形態では、結腸及び/又は直腸への具体的な送達は、結腸のpH環境でのみ分解するポリマーでの剤形のコーティングによって達成される。代替的な実施形態では、組成物は、腸のpHで溶解する腸溶コーティング、および腸内でゆっくり腐食する外側層のマトリックスでコーティングされる。そのような実施形態のうちの幾つかでは、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤（および、幾つかの実施形態では、薬剤の吸収阻害剤）を含むコア組成物のみが残され、コアが結腸及び/又は直腸に送達されるまで、マトリックスはゆっくり腐食する。

【0408】

特定の実施形態では、pH依存性のシステムは、胃（消化中に4まで増加するpH1 - 2）から、消化の部位での小腸（pH6 - 7）および7 - 8の遠位の回腸まで、ヒトの胃腸管（GIT）に沿って、累増するpHを活用する。本明細書に記載される組成物の経口投与のための剤形は、pH感受性ポリマーでコーティングされることで、遅延放出を提供し、胃液から腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を保護する。特定の実施形態では、そのようなポリマーは、胃、および小腸の近位部のより低いpH値に耐えることができるが、末端回腸及び/又は回盲部の中性またはわずかにアルカリ性のpHで崩壊する。したがって、特定の実施形態では、本明細書には、コーティングを含む経口投与剤形が提供され、該コーティングは、pH感受性ポリマーを含む。幾つかの実施形態では、結腸及び/又は直腸を標的とするために使用されるポリマーは、限定しない例として、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸およびメタクリル酸メチルコポリマー、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、ポリビニルアセテートフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルエチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース50、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース55、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、およびそれらの組み合わせを含む。

【0409】

特定の実施形態では、結腸及び/又は直腸に対する送達に適した経口投与剤形は、結腸内でマイクロフローラ（細菌）によって分解される、生物分解性及び/又は細菌分解性のポリマーを有するコーティングを含む。そのような生物分解性のシステムでは、適切なポリマーは、限定しない例として、アゾポリマー、アゾ基を含有している線形型のセグメント化ポリウレタン、ポリガラクトマンナン、ペクチン、グルタルアルデヒドと交差結合したデキストラン、多糖類、アミロース、グアーガム、ペクチン、キトサン、イヌリン、シクロデキストリン、硫酸コンドロイチン、デキストラン、ローカストビーンガム、硫酸コンドロイチン、キトサン、ポリ（-カプロラクトン）、ポリ乳酸、およびポリ（乳-コ-グリコール酸）を含む。

【0410】

本明細書に記載される1つ以上のASBTI及び/又は腸内分泌ペプチドの分泌促進剤を含有している組成物のそのような経口投与の特定の実施形態では、組成物は、結腸中のマイクロフローラ（細菌）によって分解される酸化還元反応の感受性ポリマーでの剤形の

10

20

30

40

50

ーティングにより、腸の上部での吸収なしに結腸に送達される。そのような生物分解性のシステムでは、このようなポリマーは、限定しない例として、骨格中のアゾ及び/又はジスルフィドの結合を含有している酸化還元反応の感受性ポリマーを含む。

【0411】

幾つかの実施形態では、結腸及び/又は直腸に対する送達のために製剤された組成物は、持続放出のために製剤される。幾つかの実施形態では、持続放出製剤は、胃の酸性環境に耐性があり、それによって、剤形が結腸及び/又は直腸に入るまで、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の放出を遅らせる。

【0412】

特定の実施形態では、本明細書に記載される持続放出製剤は、ヒドロゲルプラグを有する(腸内分泌ペプチドの分泌促進剤および随意的吸収阻害剤を含む)カプセル剤を含む。特定の実施形態では、カプセルおよびヒドロゲルプラグは、水溶性、キャップによって覆われ、全体のユニットは、腸溶性ポリマーでコーティングされる。カプセルが小腸に入るとき、腸溶コーティングは溶解し、しばらくするとヒドロゲルプラグは膨張し、カプセルから取り外され(dislodges)、組成物は、カプセルから放出される。ヒドロゲルの量は、内容物を放出する時間を調製するために使用される。

10

【0413】

幾つかの実施形態では、本明細書には、多層のコーティングを含む経口投与剤形が提供され、ここで、該コーティングは、異なるpH感受性を有するポリマーの異なる層を含む。コーティングされた剤形がGITに沿って移動するとともに、異なる層が、遭遇したpHに依存して溶解する。そのような製剤中で使用されるポリマーは、限定しない例として、適切なpH溶解特性を有するポリメタクリレート、Eudragit(登録商標)RLおよびEudragit(登録商標)RS(内部層)、およびEudragit(登録商標)FS(外側層)を含む。他の実施形態では、剤形は、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースのアセテートスクシナート(HPMCAS)の外側シェルを有する腸溶剤である。

20

【0414】

幾つかの実施形態では、本明細書には、それについて、フタル酸セルロースブチレート、フタル酸水素セルロース、フタル酸セルロースプロピオネート、ポリ酢酸フタル酸ビニル、酢酸フタル酸セルロース、酢酸トリメリテート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸塩ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ジオキシプロピルメチルセルローススクシナート、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピル・メチルセルロース酢酸スクシナート、アクリル酸、メタクリル酸、および組み合わせから形成されたポリマーおよびコポリマーでのコーティングを含む経口投与剤形が提供される。

30

【0415】

<併用療法>

特定の例では、本明細書には、本明細書に記載される任意の化合物および追加の治療剤を含む、組み合わせ組成物及び/又は治療薬が提供される。幾つかの実施形態では、さらなる治療剤は、L細胞の内分泌ペプチドの促進剤である。幾つかの例では、L細胞の内分泌ペプチドの促進剤は、GLP-1促進剤である。幾つかの実施形態では、GLP-1の促進剤は、GLP-1、GLP-1分泌の促進剤、GLP-1分解の阻害剤など、またはそれらの組み合わせである。特定の例では、増強されたGLP-1濃度は、腸の内層の再生をもたらす、及び/又は胃腸構造に対する傷害を治し、及び/又はサイトカインの誘発を減少させる、及び/又は適応プロセスを強化し、腸障害を和らげ、細菌移行を減少させ、酸素遊離基の放出を阻害し、あるいはそれらの任意の組み合わせの効果がある。幾つかの例では、L細胞の内分泌ペプチドの促進剤は、PYY促進剤である。幾つかの例では、L細胞の内分泌ペプチドの促進剤は、オキシントモジュリン促進剤である。幾つかの例では、増強されたPYYまたはオキシントモジュリン分泌は、膵臓に対する傷害を治す。

40

【0416】

<TGR5受容体モジュレーター>

50

幾つかの例では、追加の治療剤は、胃腸のルーメンで胆汁酸受容体を調節する。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、胃腸管上で胆汁酸受容体（例えば、TGR5受容体またはファルネソイドX受容体）を刺激するか又は部分的に刺激する。幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、胆汁酸アナログである。特定の例では、追加の治療剤は、TGR5アゴニストである。特定の例では、本明細書に記載される化合物のいずれかと併用したTGR5アゴニストの投与は、L細胞からの腸内分泌ペプチドの分泌を増強する。TGR5モジュレーター（例えば、アゴニスト）は、限定されないが、WO2008/091540、WO2008/067219および米国出願20080221161に記載される化合物を含む。

【0417】

<ピグアニド>

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、ピグアニドである。幾つかの例では、ピグアニドは、GI管で胆汁酸の再取込みを減少させる。ピグアニドの例は、限定されないが、メトホルミン、プロホルミン、フェンホルミン、プログアニルなどを含む。

【0418】

<腸内分泌ペプチド>

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、腸内分泌ペプチドである。幾つかの実施形態では、腸内分泌ペプチドは、膵臓に対する傷害を治す。追加の治療剤として投与される腸内分泌ペプチドの例は、限定されないが、Taspoglutide（登録商標）（Ipsen）などの、GLP-1またはGLP-1のアナログを含む。

【0419】

<鎮痛剤>

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、疼痛を処置する薬剤である。疼痛の治療薬の例は、限定されないが、鎮痛薬（例えば、アセトアミノフェン）；非ステロイド性抗炎症薬（例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、抗炎症性ステロイド（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾンなど）、セレコキシブ、ロフェコキシブなど；あるいは麻酔剤またはアヘン剤（例えば、コデイン、ヒドロコドン、モルヒネ、フェンタニル、メタドン、オキシコドンなど）を含む。

【0420】

<膵酵素>

幾つかの実施形態では、追加の治療剤は、膵酵素である。管および胞状細胞の両方の分泌から構成される膵液は、例えば、トリプシノーゲン（これは、一旦十二指腸で活性化されると、トリプシンへと、塩基性アミノ酸でタンパク質を分解する、不活性（発酵性）のプロテアーゼである）などの幾つかの酵素及び/又はホルモン；キモトリプシノーゲン（これは、一旦十二指腸のエンテロキナーゼによって活性化されると、それらの芳香族アミノ酸でタンパク質を分解する、不活性の（発酵性）プロテアーゼである）；カルボキシペプチダーゼ（これは、タンパク質から末端アミノ酸基を取り除くプロテアーゼである）；脂肪酸およびグリセロールへとトリグリセリドを分解する膵臓リパーゼ；ほとんどの炭水化物を分解するアミロプシン；アミリンなど、から成る。経口サプリメントとして利用可能である特定の膵酵素の例は、限定されないが、Creon（登録商標）（パンクレリパーゼ（pancrealipase））カプセル剤、Pancreaze（商標）（パンクレリパーゼでの腸溶コーティングされた）カプセル剤、およびZenpep（商標）（パンクレリパーゼでの遅延放出）カプセル剤を含む。

【0421】

<ASBTIおよびDPP-IVの阻害剤での併用療法>

具体的な実施形態では、追加の治療剤は、L細胞の腸内分泌ペプチドの分解を阻害する。特定の実施形態では、追加の治療剤は、DPP-IV阻害剤である。特定の例では、ASBTIの、必要のある個体に対する投与は、GLP-1の分泌を増強し；ASBTIと併用したDPP-IV阻害剤の投与は、GLP-1の分解を減少させるか又は阻害し、それによって、増強されたレベルのGLP-1の治療効果を引き延ばす。

10

20

30

40

50

【0422】

本明細書に記載される方法での使用に適したDPP-IV阻害剤は、限定されないが、(2S)-1-{2-[(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アミノ]アセチル}ピロリジン-2-カルボニトリル(ビルダグリブチン)、(3R)-3-アミノ-1-[9-(トリフルオロメチル)-1,4,7,8-テトラアザビシクロ[4.3.0]ノナ-6,8-dien-4-イル]-4-(2,4,5-トリフルオロフェニル)ブタノ-1-オン(シタグリブチン)、(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-アミノ-2-(3-ヒドロキシ-1-アダマンチル)アセチル]2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキササン-3-カルボニトリル(サクサグリブチン)、および2-({6-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-3-メチル-2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリジミン-1(2H)-イル}メチル)ベンゾニトリル(アログリブチン)を含む。

10

【0423】

特定の実施形態では、ASBTIおよび第2活性成分は、その組み合わせが、治療上有効な量で存在するように使用される。その治療上有効な量は、ASBTIおよびもう1つの活性成分(例えば、DPP-IV阻害剤)の組み合わせの使用から生じ、その各々は、治療上有効な量で、または組み合わせた使用から生じる相加効果または相乗効果によって使用され、その各々はまた、無症候性の治療上有効な量、すなわち、もし単独で使用されると、本明細書に留意される治療目的のための減少した有効性を提供する量で使用されるが、組み合わせた使用が治療上有効であることを条件とする。幾つかの実施形態では、本明細書に記載されるようなASBTIおよび任意の他の活性成分の組み合わせの使用は、ASBTIまたはもう1つの活性成分が、治療上有効な量で存在し、もう1つの活性成分が、無症候性の治療上有効な量で存在する場合の組み合わせを包含するが、組み合わせの使用が、それらの相加効果または相乗効果のために治療上有効であることを条件とする。本明細書で使用されるように、用語「相加効果」は、単独で与えられた各薬剤の効果の和と等しい、2つの(または2つ以上の)薬学的に活性な薬剤の併用効果を記載する。相乗効果は、2つの(または2つ以上の)薬学的に活性な薬剤の併用効果が、単独で与えられた各薬剤の効果の和より大きい効果である。前述のもう1つの活性成分の1つ以上、および随意に1つ以上の他の薬理的に活性な物質とのASBTIの任意の適切な組み合わせは、本明細書に記載される方法の範囲内にあると熟慮される。

20

【0424】

幾つかの実施形態では、化合物の具体的な選択は、主治医の診断および個体の状態の判断および適切な処置プロトコルに依存する。化合物は、随意に、疾患、障害、又は疾病の性質、個体の状態、および使用される化合物の実際の選択に依存して、同時発生的に(例えば、同時に、ほぼ同時に、又は同じ処置プロトコル内で)または連続して投与される。特定の例では、投与の順番、および処置プロトコルの間での各治療剤の投与の繰り返しの回数の決定は、処置されている疾病および個体の状態の評価に基づいている。

30

【0425】

幾つかの実施形態では、治療上有効な投与量は、薬物が処置の併用に使用されるときに変わる。併用処置計画において使用するための、治療上有効な投与量の薬物および他の薬剤を試験的に決定するための方法が、文献に記載される。本明細書に記載される併用療法の幾つかの実施形態では、同時投与した化合物の投与量は、共に利用される薬物の種類、利用される具体的な薬物、処置されている疾患または疾病などによって異なる。さらに、1つ以上の生理学的に活性な薬剤とともに同時投与されるときに、本明細書に提供される化合物は、随意に、生理学的に活性な薬剤と同時に、または連続してのいずれかで投与される。特定の例では、もし連続して投与されると、主治医は、追加の治療剤と併用する本明細書に記載される治療上の化合物の適切な配列を決定する。

40

【0426】

複数の治療剤(その少なくとも1つは、本明細書に記載される治療上の化合物である)は、随意に、任意の順番で、または同時にも投与される。もし同時であれば、複数の治療剤は、随意に、単一の、統一された形態で、または複数の形態で(ほんの一例として、単

50

一の丸剤または2つの別々の丸剤のどちらかとして)提供される。特定の例では、治療剤の1つは、随意に、複数回投与で与えられる。他の例では、その両方が、随意に、複数回投与として与えられる。もし同時でなければ、複数回投与の間の期間は、任意の適切な期間、例えば、0週間以上4週間未満である。さらに、併用の方法、組成物及び製剤は、2つのみの薬剤の使用に限定されない。複数の治療上の組み合わせの使用も想定される(本明細書に記載される2つ以上の化合物を含む)。

【0427】

特定の実施形態では、緩和が求められる疾病を処置、予防、または改善するための投与計画が、様々な要因に従って変更される。これらの要因は、被験体の年齢、体重、性別、食事および病状と同様に、被験体が患う障害も含む。したがって、様々な実施形態では、実際に利用される投与計画は様々であり、本明細書に明記される投与計画から逸脱する。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される併用療法を構築する薬剤は、略同時の投与を意図した、組み合わせた剤形、または別々の剤形で投与される。特定の実施形態では、併用療法を構築する薬剤は、連続して投与され、いずれかの治療上の化合物が、2段階の投与を要求する計画によって投与される。幾つかの実施形態では、2段階の投与計画は、活性薬剤の連続する投与または別々の活性薬剤の間隔があいた投与を要求する。特定の実施形態では、複数の投与工程の間の期間は、薬剤の、効能、溶解度、バイオアベイラビリティ、血中濃度半減期、および動的特性などの、各薬剤の特性に依存して、限定しない例として、数分から数時間の間で変わる。

【0428】

特定の実施形態では、本明細書には、併用療法が提供される。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物は、追加の治療剤を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される方法は、追加の治療剤を含む第2剤形の投与を含む。特定の実施形態では、本明細書に記載される組成物の併用療法は、計画の一部として施される。それ故、追加の治療剤及び/又は追加の薬学的剤形は、本明細書に記載される組成物および製剤とともに、直接的または間接的に、および付随的にまたは連続して患者に適用され得る。

【0429】

<キット>

別の態様では、本明細書には、本明細書に記載される医薬組成物を予め充填した、直腸投与のためのデバイスを含むキットが提供される。特定の実施形態では、キットは、本明細書に記載されるように、直腸投与のためのデバイスおよび医薬組成物(例えば、直腸の剤形)を含む。特定の実施形態では、キットは、直腸の浣腸剤の投与のための予め充填されたバッグを含み、一方、他の実施形態では、キットは、直腸ゲルの投与のための予め充填されたバッグを含む。特定の実施形態では、キットは、直腸の浣腸剤の投与のための予め充填されたシリンジを含み、一方、他の実施形態では、キットは、直腸ゲルの投与のための予め充填されたシリンジを含む。特定の実施形態では、キットは、直腸の起泡剤の投与のための予め充填された加圧缶を含む。

【0430】

<医薬組成物>

本明細書には、特定の実施形態では、本明細書に記載される治療上有効な量の任意の化合物を含む医薬組成物が提供される。特定の例では、医薬組成物は、ASBT阻害剤(例えば、本明細書に記載される任意のASBTI)を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、例えば、薬学的な使用に適している調製物への活性化化合物の処理を促進する賦形剤および補助剤を含む、1つ以上の生理的に許容可能な担体を使用して、従来の方法で製剤される。特定の実施形態では、適切な製剤は、選択される投与の経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、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

10

20

30

40

50

. , Easton , Pennsylvania 1975 ; Liberman , H . A . and Lachman , L . , Eds . , Pharmaceutical Dosage Forms , Marcel Dekker , New York , N . Y . , 1980 ; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems , Seventh Ed . (Lippincott Williams & Wilkins 1999) で見られる。

【0431】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、例えば、式 I - VI の化合物などの本明細書に記載される化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び/又は賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。特定の例では、医薬組成物は、個体または細胞への化合物の投与を促進する。本明細書で提供される処置または使用の方法を実施する特定の実施形態では、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物は、処置されるべき疾患、障害、または疾病を有する個体に医薬組成物中で投与される。具体的な実施形態では、個体はヒトである。本明細書で議論されるように、本明細書に記載される化合物は、単独でまたは1つ以上の追加の治療剤と併用して利用される。

10

【0432】

特定の実施形態では、本明細書に記載される医薬製剤は、限定しない例として、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、パッカル、局所、直腸、経皮の投与経路などの、複数の投与経路の1つ以上を含む、任意の方法で、個体に投与される。

20

【0433】

特定の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、遊離酸または遊離塩基の形態で、または薬学的に許容可能な塩形態で、活性成分として本明細書に記載される1つ以上の化合物を含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、N - オキシドとして、または結晶性または非晶質の形態（すなわち多形体）で利用される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、互変異性体として存在する。すべての互変異性体が、本明細書に示される化合物の範囲内に含まれる。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和または溶媒和の形態で存在し、ここで、溶媒和形態は、任意の薬学的に許容可能な溶媒、例えば、水、エタノールなどを含む。本明細書に示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書に記載されるべきと考えられる。

30

【0434】

「担体」は、幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な賦形剤を含み、式 I - VII のいずれかの化合物などの、本明細書に記載される化合物との適合性、および所望剤形の放出特性に基づいて選択される。典型的な担体物質は、例えば、結合剤、懸濁剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定化剤、滑沢剤、加湿剤、希釈剤などを含む。例えば、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 ; および Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems , Seventh Ed . (Lippincott Williams & Wilkins 1999) を参照。

40

【0435】

その上、特定の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物は、剤形として製剤される。このように、幾つかの実施形態において、本明細書には、個体に対する投与に適した、本明細書に記載される化合物を含む剤形が提供される。特定の実施形態では、適切な

50

剤形は、限定しない例として、水溶性の経口分散液、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁液、固形の経口投与剤形、エアロゾル剤、制御放出製剤、速溶性製剤、発泡性製剤、凍結乾燥した製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、ドラゼー、カプセル剤、遅延放出製剤、徐放製剤、パルス放出製剤、多粒子製剤、および混合した即時放出および制御放出製剤を含む。

【0436】

< 遠位の回腸及び / 又は結腸における放出 >

特定の実施形態では、剤形は、遠位の空腸、近位の回腸、遠位の回腸及び / 又は結腸において活性剤の制御放出を可能にするマトリックス（例えば、ハイパーメロースを含むマトリックス）を含む。幾つかの実施形態では、剤形は、pH感受性（例えば、Cosmo
PharmaceuticalsからのMMX（商標）マトリックス）であり、回腸及び / 又は結腸において活性剤の制御放出を可能にするポリマーを含む。制御放出に適したこのようなpH感受性ポリマーの例は、限定されないが、酸性基（例えば、-COOH、-SO₃H）を含むポリアクリル酸ポリマー（例えば、メタクリル酸及び / 又はメタクリル酸エステルの陰イオンポリマー、例えば、Carbopol（登録商標）ポリマー）を含み、腸の塩基性pH（例えば、約7乃至約8のpH）で膨張する。幾つかの実施形態では、遠位の回腸における制御放出に適した剤形は、微粒子の活性剤（例えば、微粒子化した活性剤）を含む。幾つかの実施形態では、非酵素的に分解するポリ（dl-ラクチド-
co-グリコリド（PLGA）コアは、遠位の回腸に対するASBTIの送達に適している。幾つかの実施形態では、ASBTIを含む剤形は、回腸及び / 又は結腸に対する部位
特異的な送達のために、腸溶性ポリマー（例えば、Eudragit（登録商標）S-100、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メタクリル酸の陰イオンポリマー、メタクリル酸エステルなど）でコーティングされる。幾つかの実施形態では、細菌的に活性化されたシステムは、回腸に対する標的とされた送達に適している。マイクロフローで活性化されたシステムの例は、活性剤の、ペクチン、ガラクトマンナン、及び / 又はAzohydrogel及び / 又はグリコシドの抱合体（例えば、D-ガラクトシド、
-D-キシロピラノシドなどの抱合体）を含む剤形を含む。胃腸のマイクロフロー酵素の例は、例えば、D-ガラクトシダーゼ、
-D-グルコシダーゼ、
-L-アラビノフラノシダーゼ、
-D-キシロピラノシダーゼなどの、細菌のグリコシダーゼを含む。本明細書に記載される薬学的に固形の剤形は、随意に、本明細書に記載される追加の治療上の化合物、および結合剤、充填剤、懸濁化剤、芳香剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、透過促進剤、湿潤剤、抗起泡剤、抗酸化剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの、1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤を含む。幾つかの態様では、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載される手順などの、標準的なコーティング手順を使用して、フィルムコーティングが、式I-VIの化合物の製剤のまわりに提供される。1つの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、粒子の形態であり、化合物の粒子の一部またはすべてがコーティングされる。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物の粒子の一部またはすべては、マイクロカプセル化される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の粒子は、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

【0437】

ASBT阻害剤（例えば、式I-VIの化合物）は、膵臓炎の予防的及び / 又は治療上の処置のために薬の調製に使用される。さらに、本明細書に記載されるあらゆる疾患または疾病を、そのような処置を必要とする個体において処置するための方法は、本明細書に記載される少なくとも1つのASBT阻害剤を含有する医薬組成物、またはその薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能なN-オキシド、薬学的に活性な代謝物質、薬学的に許容可能なプロドラッグ、または薬学的に許容可能な溶媒和物を、治療上有効な量で前記個体に投与する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0438】

<スクリーニングプロセス>

特定の実施形態において本明細書には、L細胞の腸内分泌ペプチドによって媒介された膵臓炎を処置するのに適した化合物を識別するためのプロセスおよびキットが提供される。定の実施形態において、本明細書には、

- a. 腸のL細胞（例えば、SLC-1細胞、GLUTag細胞、NCI-H719細胞）のモデルである細胞を提供する；
- b. 細胞を化合物（例えば、本明細書に記載されるような化合物）と接触させること；
- c. 細胞から腸内分泌ペプチド（例えばGLP-1、GLP-2）の分泌に対する化合物の効果を検出、または測定すること、

によってASBTを選択的に阻害するか、またはL細胞の腸内分泌ペプチドの分泌、FXRアゴニスト、またはそれらの組み合わせを増強する化合物を識別するためのアッセイが提供される。

【0439】

特定の実施形態では、本明細書には、

- a. 腸の透過性のモデル（例えば、Caco-2細胞）である細胞を提供すること；
- b. マルチウェル培養プレートのウェルへと合わせられる半透過性のプラスチック支持体上の単層として細胞を培養することは；
- c. 細胞の先端面または側底面を、化合物（例えば、本明細書に記載されるような化合物）と接触させ、適切な時間インキュベートすること；

d. 液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）によって単層の両側の化合物の濃度の検出または測定し、化合物の腸の透過性を計算すること、
によって非全身性の化合物である化合物を識別するためのアッセイが提供される。

【0440】

特定の実施形態では、非全身性の化合物は、適切な並列人工膜透過性アッセイ（PAMPA）によって確認される。

【0441】

特定の実施形態では、非全身性の化合物は、分離された血管灌流した腸の調剤の使用によって識別される。

【0442】

特定の実施形態では、本明細書には、

- a. 先端の胆汁酸輸送体を有する腸の細胞のモデルである細胞（例えば、BHK細胞、CHO細胞）を提供すること；
 - b. 適切な時間用、化合物（例えば、本明細書に記載されるような化合物）及び/又は放射標識された胆汁酸（例えば、¹⁴Cのタウロコール酸塩）によって細胞をインキュベートすること；
 - c. 適切な緩衝剤（例えば、リン酸緩衝食塩水）によって細胞を洗浄すること；
 - d. 細胞において放射標識された胆汁酸の残留濃度を検出または測定すること、
- によって胆汁酸塩の再循環を阻害する化合物を識別するためのアッセイが提供される。

【実施例】

【0443】

実施例1：1-フェネチル-1-(1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタニル)ペンチル)イミドジカルボンイミド酸ジアミド，ヨウ化物塩の合成

【0444】

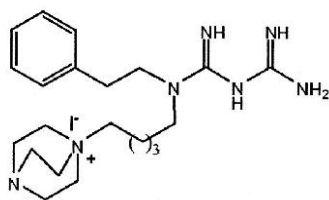
10

20

30

40

【化50】



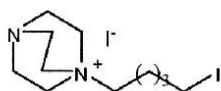
【0445】

工程1：5 - (1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル) - 1 - ヨードペンタン , ヨウ化物塩の合成

10

【0446】

【化51】



【0447】

1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニルを、THF中で懸濁する。ジヨードペントンを滴下で加え、混合物を一晩還流する。反応混合物をろ過する。

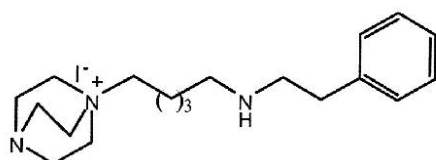
【0448】

20

工程2：N - フェネチル - 5 - (1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル) - 1 - ヨードペンタン , ヨウ化物塩の合成。

【0449】

【化52】



【0450】

30

5 - (1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル) - 1 - ヨードペンタン , ヨウ化物塩を、アセトニトリル中で懸濁する。フェネチルアミンを滴下で加え、混合物を一晩還流する。反応混合物をろ過する。

【0451】

工程3：1 - フェネチル - 1 - ((1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル) ペンチル) イミドジカルボンイミド酸ジアミド , ヨウ化物塩の合成。

N - フェネチル - 5 - (1 , 4 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタニル) - 1 - ヨードペンタン , ヨウ化物塩を、4時間、n - ブタノール中でジシアノジアミドと加熱する。反応混合物を、減圧下で濃縮する。

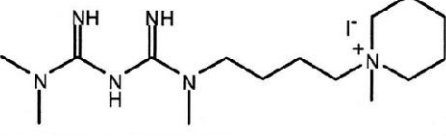
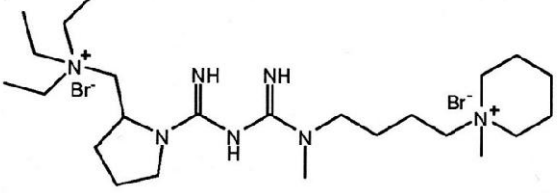
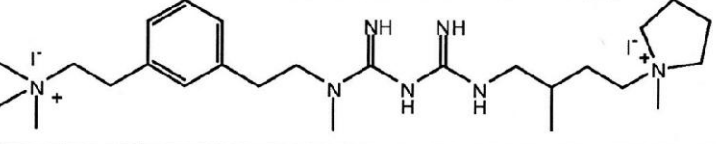
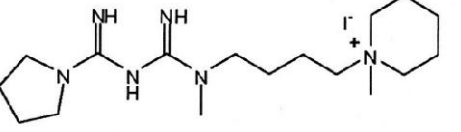
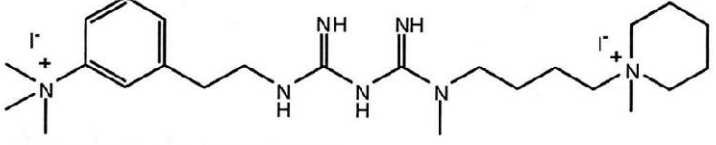
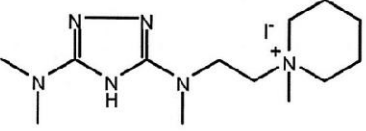
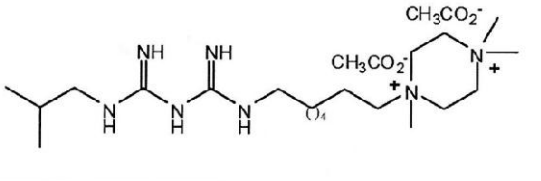
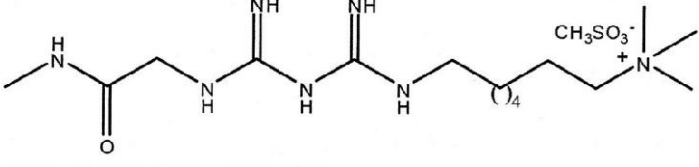
【0452】

40

表1中の化合物を、本明細書に記載されるような方法を使用して、および適切な出発物質を使用して調製する。

【0453】

【表 2 - 1】

| 化合物 番号 | 構造 |
|-----------|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 3 |  |
| 4 |  |
| 5 |  |
| 6 |  |
| 7 |  |
| 8 |  |

10

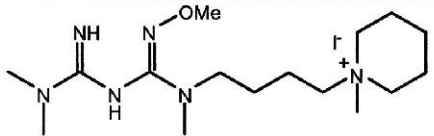
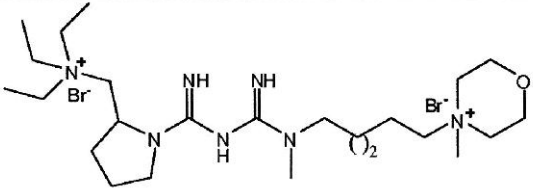
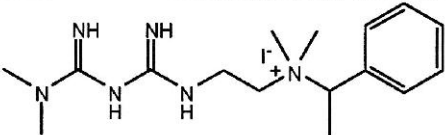
20

30

40

【 0 4 5 4 】

【表 2 - 2】

| | |
|----|--|
| 9 |  |
| 10 |  |
| 11 |  |

10

20

30

40

50

【0455】

実施例 2 : A S B T を媒介性の胆汁酸吸収の阻害のためのインビトロのアッセイ
 ベビーハムスター腎臓 (B H K) 細胞を、ヒト A S B T の c D N A によってトランスフェクトする。細胞を、60,000 細胞/ウェルで、96 ウェルの組織培養中で播種する。アッセイを播種の 24 時間以内に実行する。

【0456】

アッセイの日に、細胞単層を、100 mL のアッセイ緩衝剤で洗浄する。試験化合物を、アッセイ緩衝剤中で、6 mM [^{14}C] のタウロコール酸塩とともに、各ウェルに加える (各ウェル中で 3 mM [^{14}C] のタウロコール酸塩の終末濃度)。細胞培養を、37 で 2 時間インキュベートする。ウェルを P B S で洗浄する。シンチレーション計数の流体 (S c i n t i l l a t i o n c o u n t i n g f l u i d) を、各ウェルに加え、細胞を、各ウェル中の放射能の量を測定する前に、30 分間振動する。著しい A S B T 阻害活性を有する試験化合物は、低レベルの放射能が細胞中で観察されるアッセイを提供する。

【0457】

実施例 3 : G L P - 2 の分泌のためのインビトロのアッセイ
 ヒト N C I - H 7 1 6 細胞を、L 細胞に対するモデルとして使用する。各アッセイ実験の 2 日前に、細胞を、細胞接着を誘発するために M a t r i g e l (登録商標) でコーティングされた 12 ウェルの培養プレート中で播種する。アッセイの日に、細胞を緩衝剤で洗浄する。細胞を、培地単独でまたは試験化合物とともに、2 時間インキュベートする。細胞外培地を、G L P - 2 の存在の有無のためにアッセイする。培地中のペプチドを、逆相吸着によって集め、抽出物をアッセイするまで保存する。G L P - 2 の存在の有無を、E L I S A を使用してアッセイする。試験化合物を含有しているウェル中の増加したレベルの G L P - 2 の検出は、試験化合物を、L 細胞からの G L P - 2 分泌を増強することができる化合物として識別する。

【0458】

実施例 4 : インビボのバイオアベイラビリティアッセイ

試験化合物を、生理食塩水中で可溶性にする。スプラーグドローラットを、i v および経口投与によって 2 - 10 mg / k g の重量で投薬する。末梢血サンプルを、8 時間までの選択された時間に大腿動脈から得る。化合物の血漿濃度を、定量 H P L C 及び / 又は質量分析法によって測定する。クリアランス値および A U C 値を、化合物に関して測定する。

【0459】

経口投与に関して、バイオアベイラビリティを、門静脈から血漿サンプルを引き出すこ

とによって計算する。カニューレを、大腿動脈と肝門静脈に挿入し、肝臓中の初回通過クリアランスのない薬物の全吸収の推定値を得る。吸収した画分 (F) を、

$$F = AUC_{p.o.} / AUC_{i.v.}$$

によって計算する。

【0460】

実施例5：回腸の腸内細胞およびルーメンの胆汁酸値を測定するためのアッセイ。

SDラット中の回腸のルーメンの胆汁酸値を、無菌の冷たいPBSによって遠位の回腸の3cmの部分洗い流すことによって測定する。追加のPBSによって洗い流した後に、回腸の同じ部分を計量し、その後、腸内細胞の胆汁酸値の測定のために新鮮なPBS中で均質化する。コール酸、DCA、LCA、ケノデオキシコール酸およびウルソデオキシコール酸の値を評価するために、LC/MS/MSシステムを使用する。

10

【0461】

実施例6：膵臓炎処置における血漿活性GLP-1値に対するASBT阻害剤SC-435のインビボの効果

膵酵素分泌の減少は、膵臓炎の処置のための重要な因子である。GLP-1は、外分泌の膵液分泌を減少させ、膵臓炎を改善する且つ緩和することが実証された。そのため、膵臓炎のマーカーを減少させるために血漿GLP-1値を増加させることが我々の目的であった。

【0462】

動物：12週齢の雄のスプライングドローラット(HSD)を、一晚16時間絶食させた。

20

【0463】

試験化合物：胃管栄養チューブによって経口で投与された(1群当たりn=5)、1mlの生理食塩水中のSC-435(Nanosyn Inc. Menlo Park, CAで合成されたラセミ形態)。

【0464】

投与量：1mlの水中に0、3、30または100mg/kgのSC-435の用量。

【0465】

採血：血漿活性GLP-1値(ELISA, Millipore Inc.)の試験のための化合物の投与後に、0、1、3および5時間で毛細血管を有する尾静脈から得られた血液サンプル(200μl)。

30

【0466】

血漿採取：血液を、氷に冷却されたEDTAバイアル中に採取した。採取後すぐに(<30秒)、DPP-IV阻害剤を加えた(1mlの血液当たり10mkl)。サンプルを、冷凍遠心機中で10分間1000のxgですぐに遠心分離にかけた。血漿を、評価するまで-20で保存した。

【0467】

結果：SC-435は、ピヒクルに対して5時間集積したGLP-1濃度を2.5倍、用量依存的に増加させた。30-36pMのピークGLP-1を、SC-435の投与の3-5時間後に観察した(図1)。

40

【0468】

結論：ASBTiの経口投与は、GLP-1分泌の著しい用量依存性の増加をもたらし、これは、膵臓炎の処置および予防に関係する。ASBTIは、膵臓炎の処置に有益である。

【0469】

実施例7：膵臓炎に対する治療の効果を決定する動物モデル

Surgery 2007, 142, pp 327-336に記載されるラットの重症急性膵炎の非侵襲性モデルのための変更されたプロトコルを使用する。ウイスターラットに、セルレインまたはセルレインとエンテロキナーゼの組み合わせを静脈内に注入する。生理食塩水(154mmol/L NaCl)は対照に注入する。膵臓内のプロテアー

50

ゼの活性化およびサイトカインの放出は、器官損傷の重症度と相互に関連している。膵損傷を、血清および組織構造 (histology) における IL-6 およびアミラーゼの値の測定によって 6 時間で測定する。

【0470】

6 時間で、動物に、化合物 (100A) または化合物 (100B) を含む組成物または胆汁酸の模倣体 INT-777 を含む組成物を、経口で投与する。本明細書に開示される他の化合物を試験する。

【0471】

24 時間で、組織学的評価は、動物の膵臓における膵臓の出血、壊死および白血球浸潤を含む。血清中の IL-6 およびアミラーゼの値は、膵臓炎の重症度と相互に関連している。アミラーゼ及び / 又は IL-6 のより低い値は、治療効果を示す。

10

【0472】

実施例 8 : 通常のラットにおける血漿 GLP-1 値に対する DPP-IV 阻害剤と併用した、経口で送達した、1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]ブチル]4-アザ-1-アゾニアビシクロ (azoniabicyclo) [2.2.2] オクタンメタンスルフォナート (化合物 (100B)) およびメトホルミンの調査

12 週齢の雄の HSD ラットを、16 時間絶食させ、HSD ラットに、生理食塩水中で、0、3、30、100 mg/kg の (Nanosyn Inc., CA, USA によって合成された) ASBTI 1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-ジブチル-7-(ジメチルアミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-1,1-ジオキシド-1-ベンゾチエピン-5-イル]フェノキシ]ブチル]4-アザ-1-アゾニアビシクロ (azoniabicyclo) [2.2.2] オクタンメタンスルフォナートまたはメトホルミン (対照、0、3、30、100、300 mg/kg) の経口量、および水中のバリリン-ピロリジンの混合物において 30 mg/kg の DPP-IV 阻害剤のシタグリプチン (sitagliptin) の用量 (1 群当たり n = 5) を与える。各時間点に対して 0.6 ml の容積中の血液サンプルを、化合物の投与の 0、1、3 および 5 時間後に、ヘパリン処理した毛細血管を有する尾静脈から得て、血漿 GLP-1 値を測定する。アプロチニンおよび 1 ml の血液の当たり 10 µl の DPP-IV 阻害剤を、10 分間の遠心分離中の血液サンプルの保護のために、および -70 °C 以下での保存のために使用する。GLP-1 (活性 pM) を、Millipore ELISA Kits (Millipore Corporation, 290 Concord Road, Billerica, MA) によって試験する。

20

30

【0473】

実施例 9 : 錠剤製剤

式 I-VII の 10 kg の化合物を、適切なスクリーンを介して最初にスクリーニングする (例えば、500 ミクロン)。

その後、25 kg のラクトース水和物、8 kg のヒドロキシプロピルメチルセルロース、式 I-VII のスクリーニングされた化合物および 5 kg のリン酸水素カルシウム (無水) を、適切なブレンダー (例えば、タンブルミキサー) に加え、混合する。混合物を、適切なスクリーンを介してスクリーニングし (例えば、500 ミクロン) 再び混合する。潤滑剤 (2.5 kg、ステアリン酸マグネシウム) の約 50% をスクリーニングし、混合物に加え、簡単に混合する。残りの潤滑剤 (2 kg、ステアリン酸マグネシウム) をスクリーニングし、混合物に加え、簡単に混合する。果粒剤をスクリーニングし (例えば、200 ミクロン)、所望サイズの顆粒粒子を得る。幾つかの実施形態では、果粒剤を、ポリビニルピロリジン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、またはメタクリル酸コポリマーなどの、薬物放出を制御するポリマーで随意にコーティングし、徐放製剤を提供する。果粒剤を、ゼラチンカプセル剤に充填する。

40

50

【 0 4 7 4 】

実施例 1 0 : 直腸の起泡剤

a) 5 0 0 m M の タ ウ ロ コ ー ル 酸 ナ ト リ ウ ム

調製方法 :

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器 (turboemulsifier) を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、26.88グラムのタウロコール酸ナトリウム、0.25グラムのメタ重亜硫酸カリウム、0.3グラムのEDTA (ジナトリウム塩)、0.38グラムの安息香酸ナトリウムおよび0.2グラムのキサンタンガムを、100mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4グラムのポリソルベート20および4グラムのイソステアリン酸ポリグリコール300を加え、攪拌を15分間継続する。その後、懸濁液を、エアゾール缶に注入し、ディスペンサーバルブを締めることによってすぐに密封する。その後、6.5グラムのフレオン12および3.5グラムのフレオン114を缶に注入することによって、缶を加圧する。

10

【 0 4 7 5 】

b) 5 0 0 m M の グ リ コ コ ー ル 酸 ナ ト リ ウ ム

調製方法 :

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、24.38グラムのグリココール酸ナトリウム、0.25グラムのメタ重亜硫酸カリウム、0.3グラムのEDTA (ジナトリウム塩)、0.38グラムの安息香酸ナトリウムおよび0.2グラムのキサンタンガムを、100mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4グラムのポリソルベート20および4グラムのイソステアリン酸ポリグリコール300を加え、攪拌を15分間継続する。その後、懸濁液を、エアゾール缶に注入し、ディスペンサーバルブを締めることによってすぐに密封する。その後、6.5グラムのフレオン12および3.5グラムのフレオン114を缶に注入することによって、缶を加圧する。

20

【 0 4 7 6 】

c) 胆 汁 酸 塩 (対 照)

調製方法 :

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、0.25グラムのメタ重亜硫酸カリウム、0.3グラムのEDTA (ジナトリウム塩)、0.38グラムの安息香酸ナトリウムおよび0.2グラムのキサンタンガムを、100mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4グラムのポリソルベート20および4グラムのイソステアリン酸ポリグリコール300を加え、攪拌を15分間継続する。その後、懸濁液を、エアゾール缶に注入し、ディスペンサーバルブを締めることによってすぐに密封する。その後、6.5グラムのフレオン12および3.5グラムのフレオン114を缶に注入することによって、缶を加圧する。

30

【 0 4 7 7 】

実施例 1 1 : 直腸の浣腸剤

a) 5 0 0 m M の タ ウ ロ コ ー ル 酸 ナ ト リ ウ ム

調製方法 :

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、26.88グラムのタウロコール酸ナトリウム、0.25グラムのメタ重亜硫酸カリウム、0.3グラムのEDTA (ジナトリウム塩)、0.38グラムの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解し、攪拌を10分間継続する。その後、溶液をシリンジへと引く。

40

【 0 4 7 8 】

b) 5 0 0 m M の グ リ コ コ ー ル 酸 ナ ト リ ウ ム

調製方法 :

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、24.38グラムのグリココール酸ナトリウム、0.25グラムのメタ重亜硫酸カリウム、0.3グラムのEDTA (ジナトリウム塩)、0.38グラムの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解し、攪拌を10分間継続する。その後、溶液をシリンジへと引

50

く。

【0479】

c) 胆汁酸塩 (対照)

調製方法：

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、0.25グラムのメタ重亜硫酸カリウム、0.3グラムのEDTA (ジナトリウム塩)、0.38グラムの安息香酸ナトリウムを、100mLの精製水に溶解し、攪拌を10分間継続する。その後、溶液をシリンジへと引く。

【0480】

実施例12：直腸の坐剤

10

a) タウロコール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、2.69グラムのタウロコール酸ナトリウムおよび0.1グラムのメチルセルロースを、10グラムのより高い飽和脂肪酸トリグリセリド (Witepsol (商標) S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft, West Germany) に加え、混合物を、50Cで溶かし、攪拌する。組成物は液体である間、組成物をラットのために坐剤の容器へと充填し (1つの容器当たり50mg)、その後、氷水中でクエンチする。

【0481】

b) 500mMのグリココール酸ナトリウム

20

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、2.69グラムのグリココール酸ナトリウムおよび0.1グラムのメチルセルロースを、10グラムのより高い飽和脂肪酸トリグリセリド (Witepsol (商標) S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft, West Germany) に加え、混合物を、50Cで溶かし、攪拌する。組成物は液体である間、組成物をラットのために坐剤の容器へと充填し (1つの容器当たり50mg)、その後、氷水中でクエンチする。

【0482】

c) 胆汁酸塩 (対照)

調製方法：

30

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、0.1グラムのメチルセルロースを、10グラムのより高い飽和脂肪酸トリグリセリド (Witepsol (商標) S55; Dynamic Novel Aktiengesellschaft, West Germany) に加え、混合物を、50Cで溶かし、攪拌する。組成物は液体である間、組成物をラットのために坐剤の容器へと充填し (1つの容器当たり50mg)、その後、氷水中でクエンチする。

【0483】

実施例13：直腸ゲル - タウロコール酸ナトリウム / 対照

a) 500mMのタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

40

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、26.88グラムのタウロコール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された6つのシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0484】

b) 胆汁酸塩 (対照)

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された5つのシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

50

【0485】

実施例14：直腸ゲル - タウロコール酸ナトリウムの用量反応

a) 50mmのタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、2.688グラムのタウロコール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0486】

b) 150mmのタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、8.066グラムのタウロコール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0487】

c) 500mmのタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、26.88グラムのタウロコール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0488】

d) 胆汁酸塩 (対照)

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0489】

実施例15：直腸ゲル剤 - グリココール酸ナトリウム / 対照

a) 500mmのグリココール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、24.38グラムのグリココール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された6つのシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0490】

b) 胆汁酸塩 (対照)

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された5つのシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0491】

実施例16：直腸ゲル剤 - グリココール酸ナトリウムの用量反応

a) 50mmのグリココール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、2.44グラムのグリココール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3mLの組成物でそれぞれ充填した。

10

20

30

40

50

【0492】

b) 150 mmのグリココール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、7.32グラムのグリココール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100 mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3 mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0493】

c) 500 mmのグリココール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、24.38グラムのグリココール酸ナトリウムおよび1グラムのメチルセルロースを、100 mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3 mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0494】

d) 胆汁酸塩(対照)

調製方法：

プロペラ式攪拌機を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、1グラムのメチルセルロースを、100 mLの精製水に溶解し、15分間攪拌する。その後、胃管栄養チューブに接続された12のシリンジを、3 mLの組成物でそれぞれ充填した。

【0495】

実施例17：膵臓炎処置における血漿活性GLP-1値に対する、胆汁酸、タウロコール酸塩のインビボの効果

膵酵素分泌の減少は、膵臓炎の処置のための重要な因子である。

GLP-1は、外分泌の膵液分泌を減少させ、膵臓炎を改善する且つ緩和することが実証された。そのため、ヒト被験体における膵臓炎のマーカーを減少させるために血漿GLP-1値を増加させることが我々の目的であった。

【0496】

方法：10の被験体を、各々、研究の10時間前の一晩の絶食および100 mgのシタグリプチンの経口投与後に5回にわたって研究した。その後、被験体は、タウロコール酸塩(0.66、2、6.66、または20 mmol es)の4回分のうち1回の直腸内の注入、またはランダムな盲検の方法(random blinded fashion)でビヒクルのプラセボを受けた。タウロコール酸塩を、1分間にわたって、20 mLの1%カルボキシメチルセルロースエマルジョン中で投与した。GLP-1ホルモンに対する血漿サンプルを、注入の前に、および注入後1時間採取した。

【0497】

結果：タウロコール酸塩は、GLP-1の用量相関性の増加をもたらし、結果として、20 mmol es タウロコール酸塩は、プラセボより~6倍高いピーク濃度をもたらした(P < .0001)。図2. 統合GLP-1反応に対する効果に関するED₅₀値は、8.1 mmol esであった。

【0498】

結論：直腸で投与されたタウロコール酸ナトリウムは、GLP-1分泌の著しい用量依存性の増加をもたらし、これは、膵臓炎の処置および予防に関係する。タウロコール酸塩などの腸内分泌促進剤は、膵臓炎の処置に有益である。

【0499】

実施例18：腸溶性錠剤

a) 5 mgのタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

コアの調剤：5 mgのタウロコール酸ナトリウム、25 mgの微結晶性セルロース、20 mgのマンニトール、および10 mgのクロスカルメロースナトリウムを、15分間、

10

20

30

40

50

ホバートミキサーで混合する。最適の顆粒が得られるまで、混合物を、20%のポリビニルピロリドン(4mg)の溶液で粒状にする。顆粒を、50で一晩乾燥する。その後、顆粒を、#30メッシュに通す。その後、顆粒を、1mgのステアリン酸マグネシウムで混合する。F-Press 1/4"の標準的な凹状の丸パンチ(concave round punch)を使用して、顆粒を錠剤に詰め込む。侵食可能なポリマー層および二重マトリックスの錠剤の調剤：415mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、75mgの微結晶性セルロース、および6mgのポリビニルピロリドンを、モルタルと一律に混合する。最適の顆粒が得られるまで、粉末混合物を、50%のv/vアルコール溶液で粒状にする。顆粒を、50で一晩乾燥する。その後、顆粒を、#40メッシュスクリーンに通す。その後、顆粒を、2.5mgのステアリン酸マグネシウムと混合する。Carver Pressおよび7/16"の標準的な凹状の丸パンチを使用して、顆粒の半分をダイ窪部に入れ、その後、コアをダイ窪部に入れ、顆粒のもう半分をダイ窪部に入れる。重量(mass)を5,000lbsまで圧縮し、二重マトリックスの錠剤を形成する。腸溶コーティング：プロペラ式ミキサーを使用して、42gのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび4.2gの蒸留されたアセチル化したモノグリセリドを、514mLの、ケトンと無水アルコール(1:1)の混合物中に溶解する。その後、散布システムを使用して、二重マトリックスの錠剤を、腸溶コーティング溶液でコーティングする。およそ60mgのコーティング材(乾燥量基準)を、1つの錠剤につき適用される。

【0500】

b) 500mMのグリココール酸ナトリウム

調製方法：

コアの調製：

5mgのグリココール酸ナトリウム、25mgの微結晶性セルロース、20mgのマンニトール、および10mgのクロスカルメロスナトリウムを、15分間、ホバートミキサーで混合する。最適の顆粒が得られるまで、混合物を、20%のポリビニルピロリドン(4mg)の溶液で粒状にする。顆粒を、50で一晩乾燥する。その後、顆粒を、#30メッシュに通す。その後、顆粒を、1mgのステアリン酸マグネシウムと混合する。F-Press 1/4"の標準的な凹状の丸パンチを使用して、顆粒を錠剤に詰め込む。侵食可能なポリマー層および二重マトリックスの錠剤の調剤：415mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、75mgの微結晶性セルロース、および6mgのポリビニルピロリドンを、モルタルと一律に混合する。最適の顆粒が得られるまで、粉末混合物を、50%のv/vアルコール溶液で粒状にする。顆粒を、50で一晩乾燥する。その後、顆粒を、#40メッシュスクリーンに通す。その後、顆粒を、2.5mgのステアリン酸マグネシウムと混合する。Carver Pressおよび7/16"の標準的な凹状の丸パンチを使用して、顆粒の半分をダイ窪部に入れ、その後、コアをダイ窪部に入れ、顆粒のもう半分をダイ窪部に入れる。重量を5,000lbsまで圧縮し、二重マトリックスの錠剤を形成する。腸溶コーティングプロペラ式ミキサーを使用して、42gのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび4.2gの蒸留されたアセチル化したモノグリセリドを、514mLの、ケトンと無水アルコール(1:1)の混合物中に溶解する。その後、散布システムを使用して、二重マトリックスの錠剤を、腸溶コーティング溶液でコーティングする。およそ60mgのコーティング材(乾燥量基準)を、1つの錠剤につき適用される。

【0501】

c) 胆汁酸塩(対照)

調製方法：

コアの調製：

25mgの微結晶性セルロース、20mgのマンニトール、および10mgのクロスカルメロスナトリウムを、15分間、ホバートミキサーで混合する。最適の顆粒が得られるまで、混合物を、20%のポリビニルピロリドン(4mg)の溶液で粒状にする。顆粒を、50で一晩乾燥する。その後、顆粒を、#30メッシュに通す。その後、顆粒を、1

10

20

30

40

50

mgのステアリン酸マグネシウムと混合する。F - P r e s s 1 / 4 " の標準的な凹状の丸パンチを使用して、顆粒を錠剤に詰め込む。侵食可能なポリマー層および二重マトリックスの錠剤の調剤：415 mgのヒドロキシプロピルメチルセルロース、75 mgの微結晶性セルロース、および6 mgのポリビニルピロリドン、モルタルと一律に混合する。最適の顆粒が得られるまで、粉末混合物を、50%のv/vアルコール溶液で粒状にする。顆粒を、50 で一晚乾燥する。その後、顆粒を、#40メッシュスクリーンに通す。その後、顆粒を、2.5 mgのステアリン酸マグネシウムと混合する。C a r v e r P r e s s および7 / 16 " の標準的な凹状の丸パンチを使用して、顆粒の半分をダイ窪部に入れ、その後、コアをダイ窪部に入れ、顆粒のもう半分をダイ窪部に入れる。重量を5,000 lbsまで圧縮し、二重マトリックスの錠剤を形成する。腸溶コーティング：プロペラ式ミキサーを使用して、42 gのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび4.2 gの蒸留されたアセチル化したモノグリセリドを、514 mLの、ケトンと無水アルコール(1:1)の混合物中に溶解する。その後、散布システムを使用して、二重マトリックスの錠剤を、腸溶コーティング溶液でコーティングする。およそ60 mgのコーティング材(乾燥量基準)を、1つの錠剤につき適用される。

【0502】

実施例19：吸収阻害剤

a) 対照：500 mMのタウロコール酸ナトリウム

調製方法：

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、26.88 gのタウロコール酸ナトリウム、0.25 gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3 gのEDTA(ジナトリウム塩)、および0.38 gの安息香酸ナトリウムを、100 mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4 gのポリソルベート20および4 gのイソステアリン酸ポリグリコール300を加え、攪拌を15分間継続する。その後、懸濁液を、エアゾール缶に注入し、ディスペンサーバルブを締めることによってすぐに密封する。その後、6.5 gのフレオン12および3.5 gのフレオン114を缶に注入することによって、缶を加圧する。

【0503】

b) 500 mMのタウロコール酸ナトリウム + 候補の吸収阻害剤

調製方法：

プロペラ式攪拌機およびターボ乳化器を装備したステンレス鋼の溶解槽を使用して、26.88 gのタウロコール酸ナトリウム、0.25 gのメタ重亜硫酸カリウム、0.3 gのEDTA(ジナトリウム塩)、0.38 gの安息香酸ナトリウム、および0.01 gから20 gの間の候補の吸収阻害剤を、100 mLの精製水に溶解する。攪拌しながら、4 gのポリソルベート20および4 gのイソステアリン酸ポリグリコール300を加え、攪拌を15分間継続する。その後、懸濁液を、エアゾール缶に注入し、ディスペンサーバルブを締めることによってすぐに密封する。その後、6.5 gのフレオン12および3.5 gのフレオン114を缶に注入することによって、缶を加圧する。

【0504】

< 吸収阻害の分析 >

上に記載される起泡剤を、5の故意に一晚絶食させた被験体(例えば、スプラーグドリーラット)に直腸で投与する。結腸及び/又は直腸粘膜にわたって腸内分泌ペプチドの分泌促進剤(この場合タウロコール酸ナトリウム)の吸収を阻害する吸収阻害剤の能力を、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の全身的な濃度を測定することによって決定する。腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の全身的な濃縮を、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の投与の前および投与後の時間(例えば、1時間後)に測定する。腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の減少した全身的な濃縮は、候補の吸収阻害剤が、腸内分泌ペプチドの分泌促進剤の吸収を阻害することを示す。

【0505】

実施例 2 0

特定の例では、直腸に胆汁酸塩または他の腸内分泌ペプチド促進剤を入れることには、いくつかの利点があり、それによって、遠位の消化管ホルモン、GLP-2、オキシントモジュリンおよびPYYを全体のプロセスに関する本質的な情報が提供される。研究は、以下の測定を含む：

- ・ 血流中のGLP-2およびPYYの値の用量反応性の増加。
- ・ 下痢のない直腸中の胆汁酸塩の高い局所濃度の上昇。

【0506】

実施例 2 1：膵臓炎の処置及び / 又は緩和におけるASBTIの効力を試験する臨床試験
この研究は、膵臓炎の症状の処置及び / 又は緩和におけるASBTIの効力を測定する。

10

【0507】

画像診断に基づいた慢性膵炎、慢性膵炎による持続性の腹痛の診断を受けた患者、前処置期間中に疼痛スコアを満たしている者、および試験訪問のスケジュールおよび試験条件に従う患者が、資格を有する。

【0508】

被験体は、遠位の回腸中の放出のために製剤された化合物(100B)の一日の経口量を投与される。

【0509】

主要評価指標は、8週目の平均の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化(change)である。副次的評価項目は、16週目の平均の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化、および16週目の最悪の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化である。

20

【0510】

他のASBTIも、本明細書に記載される腸内分泌ペプチド促進剤及び / 又はFXRアゴニストと同様に、臨床試験で試験され得る。

【0511】

実施例 2 2：膵臓炎の症状の処置及び / 又は緩和における胆汁酸の抱合体の効力を試験する臨床試験

この研究は、膵臓炎で苦しむ患者における処置のための胆汁酸の抱合体の効力を測定する。

30

【0512】

画像診断に基づいた慢性膵炎、慢性膵炎による持続性の腹痛の診断を受けた患者、前処置期間中に疼痛スコアを満たしている者、および試験訪問のスケジュールおよび試験条件に従う患者が、資格を有する。

【0513】

被験体は、胆汁酸アナログRG-239の一日の直腸の用量を投与される。

【0514】

主要評価指標は、8週目の平均の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化である。副次的評価項目は、16週目の平均の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化、および16週目の最悪の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化である。

40

【0515】

他の腸内分泌ペプチド促進剤も、本明細書に記載されるASBTI及び / 又はFXRアゴニストと同様に、臨床試験で試験され得る。

【0516】

実施例 2 3：膵臓炎の症状の処置及び / 又は緩和におけるFXRアゴニストの効力を試験する臨床試験

この研究の目的は、膵臓炎を処置する際のFXRアゴニストの懸濁液の効果を測定することである。

50

【0517】

画像診断に基づいた慢性膵炎、慢性膵炎による持続性の腹痛の診断を受けた患者、前処置期間中に疼痛スコアを満たしている者、および試験訪問のスケジュールおよび試験条件に従う患者が、資格を有する。

【0518】

被験体は、F X R アゴニストの懸濁液の一日量を投与される。

【0519】

主要評価指標は、8週目の平均の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化である。副次的評価項目は、16週目の平均の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化、および16週目の最悪の慢性膵炎の疼痛強度スコア中のベースラインからの変化である。

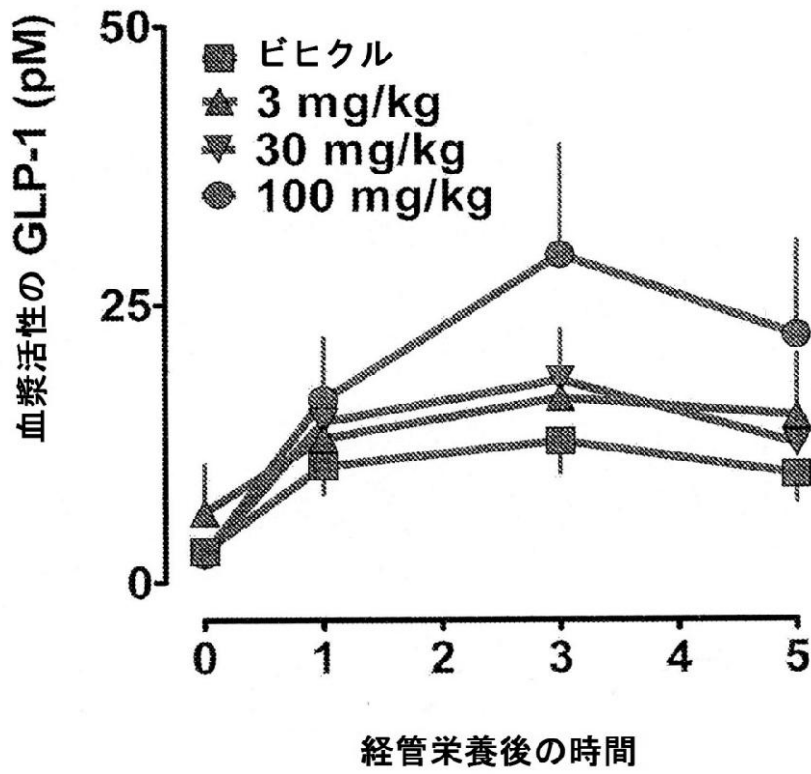
10

【0520】

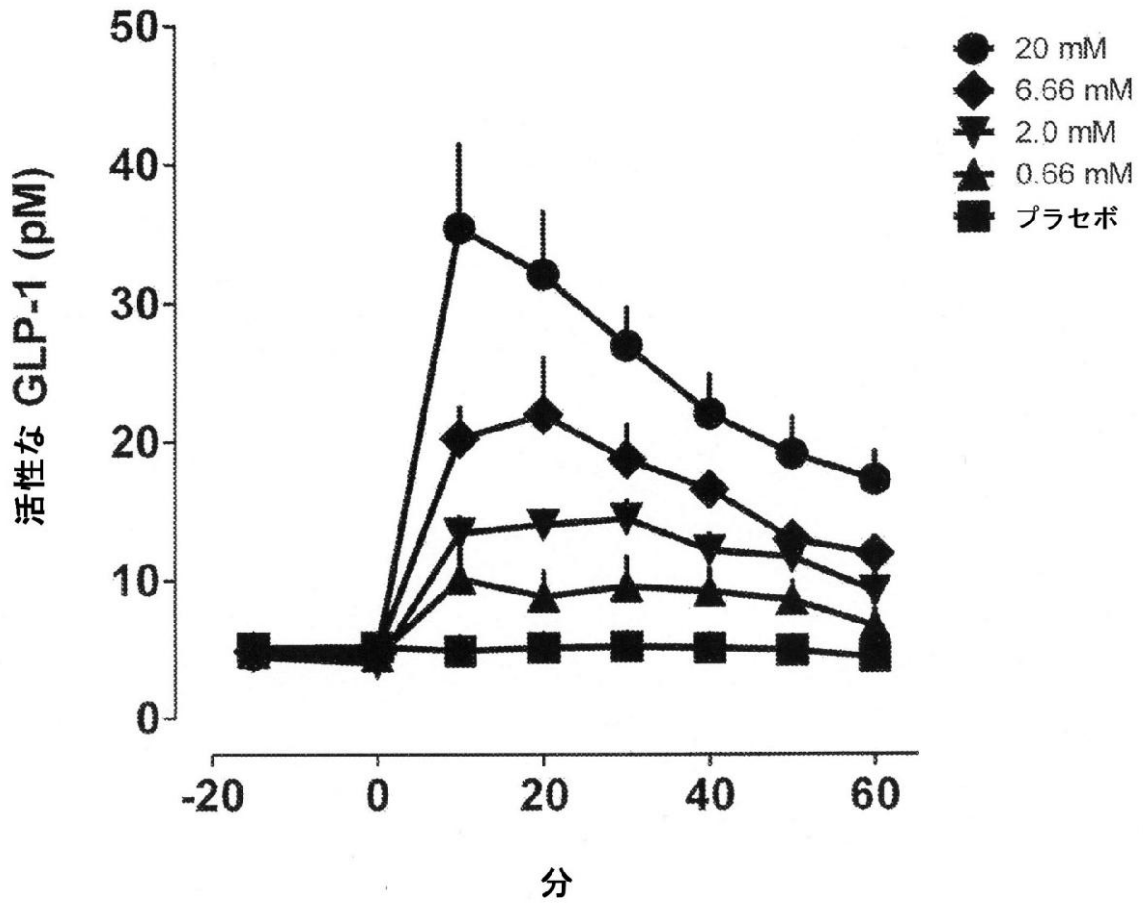
他のF X R アゴニストも、本明細書に記載されるA S B T I 及び / 又は腸内分泌ペプチド促進剤と同様に、臨床試験で試験され得る。

【図1】



GLP-1分泌におけるASBTi SC435の効果



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US2012/049637 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
| <i>A61K 31/554(2006.01)i, A61K 38/28(2006.01)i, A61K 38/22(2006.01)i, A61P 1/18(2006.01)i</i> | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/554; A61K 31/365; G01N 33/53; A61K 31/452; A61P 3/00; A61K 38/22 | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: pancreatitis, apical sodium-dependent bile acid transporter inhibitor, enteroendocrine peptide enhancing, FXR agonist | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X A | US 2010-0130472 A1 (YOUNG, A. A. et al.) 27 May 2010 See paragraph [0023], [0045], [0057], [0398], [0402]-[0403], and [0423]. | 6-8, 11, 15 1-5, 9-10 |
| X A | US 2010-0130426 A1 (YOUNG, A. A. et al.) 27 May 2010 See paragraphs [0106], [0182], claims 1-2, 5, 7, and 9. | 6-8, 11 1-5, 9-10, 15 |
| X A | US 2009-0253153 A1 (CHU, Z. et al.) 08 October 2009 See paragraphs [0066], [0070], [0133], and [0151]-[0152]. | 1-3, 6, 8 4-5, 7, 9-11, 15 |
| X A | US 2004-0186154 A1 (SEIBERT, K. et al.) 23 September 2004 See claims 1, 4, 11, and table 2. | 1-3 4-11, 15 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 28 FEBRUARY 2013 (28.02.2013) | | Date of mailing of the international search report 28 FEBRUARY 2013 (28.02.2013) |
| Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140 | | Authorized officer KIM, EUN HEE Telephone No. 82-42-481-5543  |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/049637

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 17-20 and 26-28
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 17-20,26-28 are unclear since they are referring to the multiple dependent claims.

3. Claims Nos.: 12-14, 16, 21-25, 29-33
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/049637

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| US 2010-0130472 A1 | 27.05.2010 | CA 2744817 A1 | 03.06.2010 |
| | | CN 102316872 A | 11.01.2012 |
| | | EP 2367554 A2 | 28.09.2011 |
| | | GB 0920704 D0 | 13.01.2010 |
| | | GB 2465879 A | 09.06.2010 |
| | | JP 2012-509891 A | 26.04.2012 |
| | | WO 2010-062861 A2 | 03.06.2010 |
| | | WO 2010-062861 A9 | 26.08.2010 |
| | | WO 2010-062861 A9 | 03.06.2010 |
| US 2010-0130426 A1 | 27.05.2010 | CA 2744697 A1 | 03.06.2010 |
| | | CN 102316889 A | 11.01.2012 |
| | | EP 2364161 A2 | 14.09.2011 |
| | | GB 0920703 D0 | 13.01.2010 |
| | | GB 2465677 A | 02.06.2010 |
| | | JP 2012-509892 A | 26.04.2012 |
| | | US 8318663 B2 | 27.11.2012 |
| | | WO 2010-062863 A2 | 03.06.2010 |
| | | WO 2010-062863 A3 | 03.06.2010 |
| WO 2010-062863 A3 | 23.09.2010 | | |
| US 2009-0253153 A1 | 08.10.2009 | AR 071127A1 | 26.05.2010 |
| | | AU 2009-234418 A1 | 15.10.2009 |
| | | CA 2633354 A1 | 15.06.2009 |
| | | CA 2633354 C | 26.07.2011 |
| | | CN 102016593 A | 13.04.2011 |
| | | EA 201070996 A1 | 29.04.2011 |
| | | EP 2108960 A1 | 14.10.2009 |
| | | EP 2146210 A1 | 20.01.2010 |
| | | EP 2263091 A1 | 22.12.2010 |
| | | IL 208244 D0 | 30.12.2010 |
| | | JP 2009-250977 A | 29.10.2009 |
| | | KR 10-2010-0134695 A | 23.12.2010 |
| | | MX 2010010952 A | 12.11.2010 |
| | | TW 200946911 A | 16.11.2009 |
| | | US 2010-0203556 A1 | 12.08.2010 |
| | | US 2010-0210666 A1 | 19.08.2010 |
| | | US 7838254 B2 | 23.11.2010 |
| WO 2009-126245 A1 | 15.10.2009 | | |
| US 2004-0186154 A1 | 23.09.2004 | AU 2002-306868 A8 | 15.10.2002 |
| | | CA 2442328 A1 | 10.10.2002 |
| | | CN 1527709 A | 08.09.2004 |
| | | CN 1527709 C0 | 08.09.2004 |
| | | EP 1435956 A2 | 14.07.2004 |
| | | JP 2005-507854 A | 24.03.2005 |
| | | KR 10-2004-0025910 A | 26.03.2004 |
| | | WO 02-078625 A2 | 10.10.2002 |
| | | WO 02-078625 A3 | 10.10.2002 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2012/049637

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| | | WO 02-078626 A2 | 10.10.2002 |
| | | WO 02-078626 A3 | 10.10.2002 |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|----------------------------------|-----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/7042 (2006.01) | A 6 1 K 31/7042 | |
| A 6 1 K 31/575 (2006.01) | A 6 1 K 31/575 | |

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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC91 CB09 DA11 MA02 MA03 MA04 MA55 NA14
ZA66