



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103058944 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 05

(21) 申请号 201210376284. 5

(22) 申请日 2008. 11. 26

(30) 优先权数据

60/990, 574 2007. 11. 27 US

61/094, 388 2008. 09. 04 US

(62) 分案原申请数据

200880123408. 0 2008. 11. 26

(73) 专利权人 亚德生化公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 巴里·D·夸尔特

让-吕克·吉拉尔代

埃斯米尔·古尼奇 利-泰恩·叶

(74) 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

责任公司 11287

代理人 刘国伟

(51) Int. Cl.

C07D 249/12(2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006026356 A2, 2006. 03. 09, 全文.

WO 2007050087 A1, 2007. 05. 03, 全文.

CN 1934095 A, 2007. 03. 21, 全文.

US 4198513 A, 1980. 04. 15, 全文.

Zhijun Zhang 等. A Novel Nonnucleoside Analogue That Inhibits Human Immunodeficiency Virus Type 1 Isolates Resistant to Current Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. 《ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY》. 2007, 第 51 卷 (第 2 期), 429-437 页.

审查员 耿梅

权利要求书2页 说明书88页 附图4页

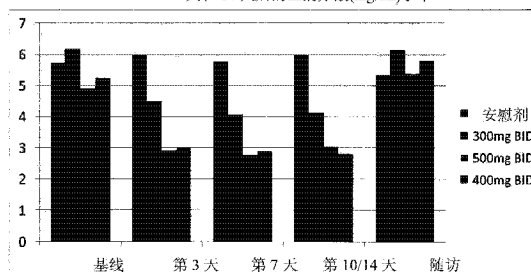
(54) 发明名称

调节血液尿酸水平的化合物

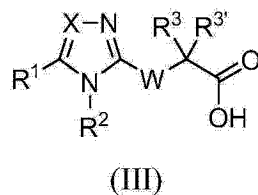
(57) 摘要

本发明阐述可用于调节血液尿酸水平的化合物、含有其的调配物和其使用方法。在一些实施例中, 本发明所述化合物用于治疗或预防与尿酸水平异常有关的病症。

以 300 mg、400 mg 或 500 mg 的剂量每天两次在人类中授予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基蔡-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 0 天、3 天、7 天和 14 天后的血清尿酸(mg/dL)水平



1. 一种式 (III) 化合物, 或其医药上可接受的盐:



其中

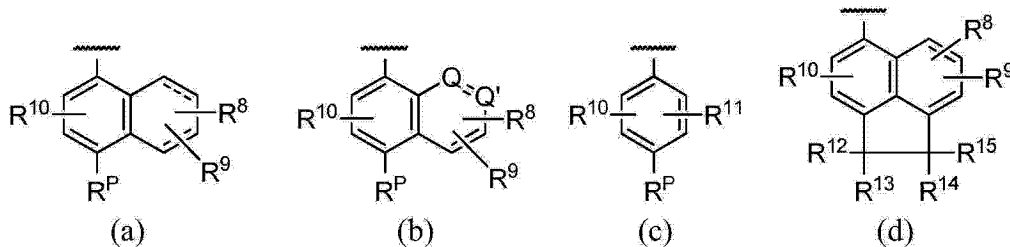
X 是 N;

W 是 S;

R¹ 是 Cl、Br、I、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、CF₃、CHF₂ 或 CH₂F;

R³ 和 R^{3'} 独立地选自 H 和 C₁-C₆ 烷基, 或 R³ 与 R^{3'} 连同其所附接的碳一起形成 4 元至 6 元碳环;

R² 选自由 (a)、(b)、(c) 和 (d) 组成的群组:



其中

----- 代表碳 - 碳单键或碳 - 碳双键;

Q 和 Q' 独立地选自 N 和 CH;

R^P 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环丙基甲基;

R⁸、R⁹ 和 R¹⁰ 独立地选自 H、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、CFH₂、CF₂H、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、OH、OCF₃、NH₂ 和 NHCH₃;

R¹¹ 是 Cl、Br、I、CF₃、甲氧基、异丙基、环丙基、叔丁基、环丁基或甲基; 且

R¹²、R¹³、R¹⁴ 和 R¹⁵ 独立地为 H 或甲基;

条件是所述式 (III) 化合物不为:

2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸, 或

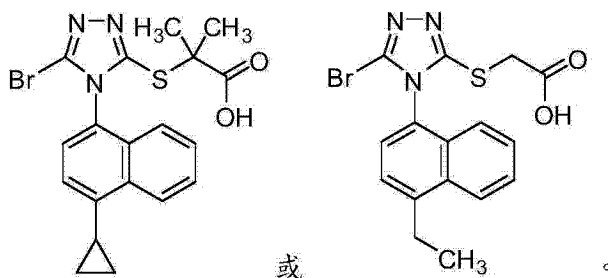
2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸锂。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中:

R² 是基团 (a); 且

R^P 是环丙基或乙基。

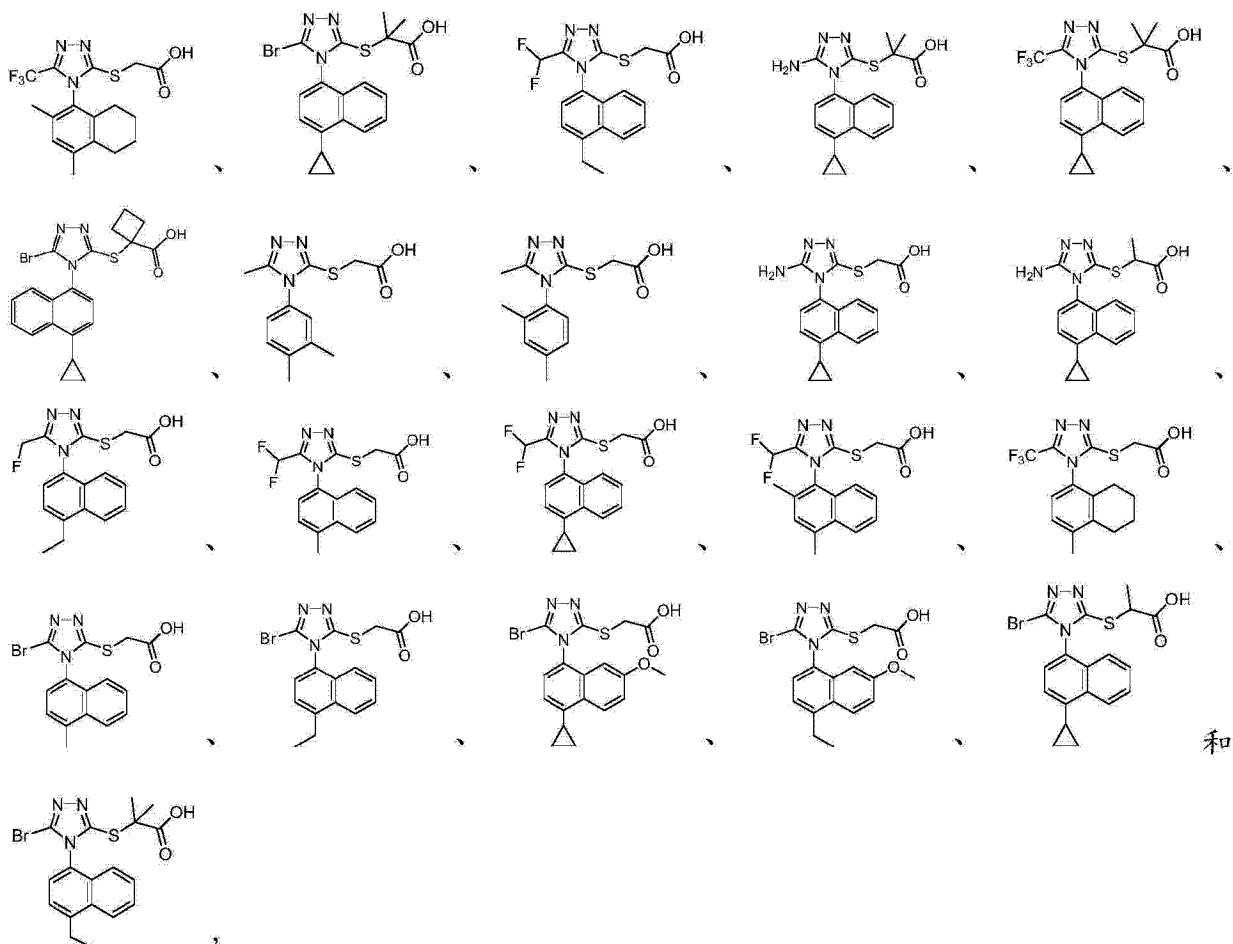
3. 如权利要求 1 所述的化合物或其医药上可接受的盐, 其具有以下结构:



4. 如权利要求 1 所述的化合物,其选自:

- 2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸钠;
- 2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸;
- 2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸钠;
- 2-(5-溴-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸;或
- 2-(5-溴-4-(4-乙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸钠。

5. 如权利要求 1 所述的化合物,其选自:



或其医药上可接受的盐。

调节血液尿酸水平的化合物

[0001] 本申请是申请日为 2008 年 11 月 26 日、申请号为 200880123408.0、名称为“化合物和组合物以及使用方法”的发明申请的分案申请。

[0002] 相关申请案交叉参考

[0003] 本申请案主张 2007 年 11 月 27 日申请的标题为“新颖组合物和其使用方法 (NOVEL COMPOSITIONS AND METHODS OF USING THEM)”的美国临时申请案第 60/990,574 号和 2008 年 9 月 04 日申请的标题为“化合物、组合物和其使用方法 (COMPOUNDS, COMPOSITIONS, AND METHODS OF USING SAME)”的美国临时申请案第 61/094,388 号的权利,所述申请案的全文以引用方式并入本文中。

背景技术

[0004] 尿酸是黄嘌呤氧化的产物。尿酸代谢病症包括(但不限于)红细胞增多症、髓样化生、痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症 (Lesch-Nyhan syndrome)、凯利-塞米勒综合症 (Kelley-Seegmiller syndrome)、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎症、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。

发明内容

[0005] 本发明提供降低需要降低尿酸水平的个体的一或多种组织或器官、血液、血清、尿或其组合中的尿酸水平的方法,其包含向所述个体投予使尿酸水平降低的量的式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。

[0006] 本发明还提供减少个体中的尿酸产生、增加尿酸排泄或二者的方法,其包含向所述个体投予式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。

[0007] 本发明还提供治疗患有特征在于组织尿酸水平异常的病状的个体的方法,其包含向所述个体投予有效量的式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。在一些实施例中,所述病状的特征在于低组织尿酸水平。在其它或另外的实施例中,所述病状的特征在于高组织尿酸水平。在其它或另外的实施例中,所述病症的特征在于尿酸产生过多、低尿酸排泄、肿瘤溶解、血液病症或其组合。在其它或另外的实施例中,所述血液病症是红细胞增多症或髓样化生。在其它或另外的实施例中,需要降低血清尿酸水平的个体患有痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎症、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。在一些优选实施例中,所述病状是痛风。在一些实施例中,所述病状是由尿酸晶体沉积于关节中而引起的关节炎症。在其它或另外的实施例中,尿酸晶体沉积于关节液(滑液)或关节衬里(joint lining)(滑膜衬里(synovial lining))中。

[0008] 本发明还提供治疗或预防个体高尿酸血症的方法,其包含向所述个体投予有效量的式(I)、式(II)或式(III)化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药,其中所述量可有效降低尿酸水平。

[0009] 本发明还提供治疗或预防个体的特征在于组织尿酸水平异常的病状的方法,所述个体具有增加的发生所述病状的风险,所述方法包含向所述个体投予有效量的式(I)、式(II)或式(III)化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。在其它或另外的实施例中,所述病状是红细胞增多症、髓样化生、痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎症、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。在一些优选实施例中,所述病状是痛风。在一些实施例中,所述病状是由尿酸晶体沉积于关节中而引起的关节炎症。在其它或另外的实施例中,尿酸晶体沉积于关节液(滑液)或关节衬里(滑膜衬里)中。

[0010] 本发明还提供治疗或预防个体以下病症的方法:红细胞增多症、髓样化生、痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎症、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病,其包含向所述个体投予有效量的式(I)、式(II)或式(III)化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。在优选实施例中,本发明提供治疗痛风的方法,其包含向所述个体投予有效量的式(I)、式(II)或式(III)化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。

[0011] 本发明还提供防止个体中形成痛风石(tophi/tophus)或减小其大小的方法,其包含向所述个体投予有效量的式(I)、式(II)或式(III)化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。

[0012] 本发明还提供降低个体的一或多种组织或器官、血液、血清、尿或其组合中的尿酸水平的方法,其包含向所述个体投予使尿酸水平降低的量的式(I)、式(II)或式(III)化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药,其中尿酸水平降低使高血压或心血管事件减少。

[0013] 本发明还提供治疗个体次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)缺乏的方法,其包含向所述个体投予式(I)、式(II)或式(III)化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。

[0014] 在一些实施例中,上文所述方法进一步包含投予可有效治疗所述病状的第二药剂。在其它或另外的实施例中,所述第二药剂可有效降低组织尿酸水平。在其它或另外的实施例中,所述第二药剂是非类固醇类消炎药(NSAID)、秋水仙素、皮质类固醇、促肾上腺皮质激素(ACTH)、丙磺舒(probenecid)、磺吡酮(sulfinpyrazone)、别嘌呤醇(allopurinol)、非布索坦(febuxostat)、FYX-051(4-(5-吡啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈)、或其组合。

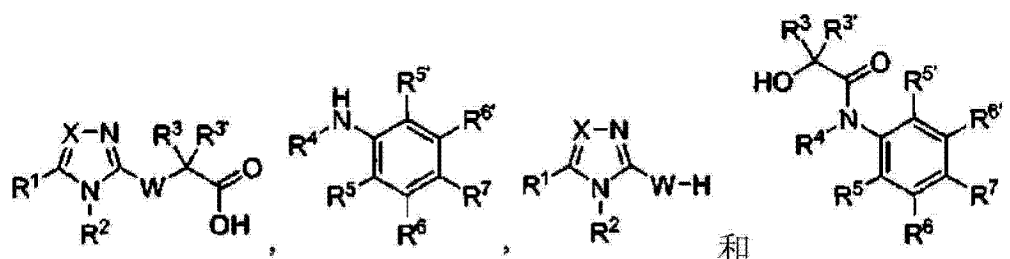
[0015] 在一些实施例中,上文所述方法进一步包含投予可有效治疗所述病状的第二药剂。在一些实施例中,所述第二药剂是URAT 1抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂、或其组合。在其它或另外的实施例中,所述第二药剂是非类

固醇类消炎药 (NSAID)、秋水仙素、皮质类固醇、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、丙磺舒、磺吡酮、别嘌呤醇、非布索坦、FYX-051 (4-(5-吡啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈)、或其组合。

[0016] 在某些实施例中,本发明揭示治疗特征在于血液和/或尿中尿酸水平异常的病症的方法。在一些实施例中,所述方法包含授予(a)本文所揭示化合物;及(b)URAT 1抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂、或其组合。在一些实施例中,所述方法包含授予别嘌呤醇、非布索坦、FYX-051 (4-(5-吡啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈)、或其组合。

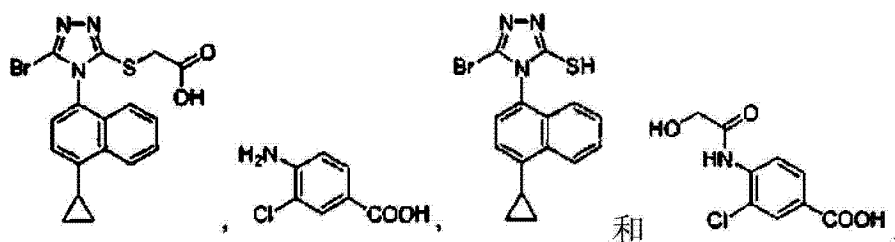
[0017] 在一些实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的医药上可接受的盐。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的溶剂合物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的多晶型物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的酯。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的互变异构体。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的前药。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(I)化合物的代谢物。在其它或另外的实施例中,所述代谢物具有选自以下的结构:

[0018]



[0019] 在其它或另外的实施例中,所述代谢物具有选自以下的结构:

[0020]



[0021] 在一些实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的医药上可接受的盐。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的溶剂合物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的多晶型物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的酯。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的互变异构体。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的前药。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(II)化合物的代谢物。

[0022] 在一些实施例中,本文所述方法包含授予式(III)化合物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(III)化合物的医药上可接受的盐。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式(III)化合物的溶剂合物。在其它或另外的实施例中,本文

所述方法包含授予式 (III) 化合物的多晶型物。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式 (III) 化合物的酯。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式 (III) 化合物的互变异构体。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式 (III) 化合物的前药。在其它或另外的实施例中,本文所述方法包含授予式 (III) 化合物的代谢物。

[0023] 在一些实施例中,所述个体是哺乳动物。在其它或另外的实施例中,所述哺乳动物是人类。在一些实施例中,所述个体患有特征在于个体体内尿酸含量异常地高的病症。在其它或另外的实施例中,所述病症的特征在于尿酸产生过多、低尿酸排泄、肿瘤溶解或血液病症。在其它或另外的实施例中,所述血液病症是红细胞增多症或髓样化生。在其它或另外的实施例中,需要降低血清尿酸水平的个体患有痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。

[0024] 在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 5%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 10%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 15%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 20%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 15%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 30%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 40%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 50%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 60%。在其它或另外的实施例中,尿酸水平降低至少约 75%。在其它或另外的实施例中,血液尿酸水平降低至少约 0.5mg/dL。在其它或另外的实施例中,血液尿酸水平降低至少约 1mg/dL。在其它或另外的实施例中,血液尿酸水平降低至少约 1.5mg/dL。在其它或另外的实施例中,血液尿酸水平降低至少约 2mg/dL。在其它或另外的实施例中,血液尿酸水平降低至少约 2.5mg/dL。

[0025] 在其它或另外的实施例中,组织或器官是血液、血清或血浆。

[0026] 本发明还涉及医药组合物,其包含有效量的本文所揭示化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药。在一些实施例中,所述医药组合物进一步包含医药上可接受的载剂。在一些实施例中,本文所揭示组合物含有佐剂、赋形剂、防腐剂、吸收延迟剂、填充剂、粘合剂、吸附剂、缓冲剂、崩解剂、增溶剂、其它载剂、其它惰性成份、或其组合。在一些实施例中,医药组合物呈适于经口授予的形式。在其它或另外的实施例中,医药组合物呈片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释调配物、溶液、悬浮液形式,作为无菌溶液、悬浮液或乳液用于非经肠注射、作为软膏或乳霜用于局部授予或作为栓剂用于直肠授予。在其它或另外的实施例中,医药组合物呈适于单次授予准确剂量的单位剂型。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量介于约 0.001 至约 1000mg/kg 体重/天范围内。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量介于约 0.5 至约 50mg/kg/天范围内。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.001 至约 7g/天。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.002 至约 6g/天。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.005 至约 5g/天。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.01 至约 5g/天。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.02 至约 5g/天。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.05 至约 2.5g/天。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物的量是约 0.1 至约 1g/天。在其它或另外的实施例中,低于上述范围的下限的剂量水平绰绰有余。在其它

或另外的实施例中,需要高于上述范围的上限的剂量水平。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物是以单次剂量每天投予一次。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物是以多次剂量每天投予一次以上。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物每天投予两次。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物每天投予三次。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物每天投予四次。在其它或另外的实施例中,式 I 化合物每天投予四次以上。在一些实施例中,所述医药组合物投予给哺乳动物。在其它或另外的实施例中,所述哺乳动物是人类。在其它或另外的实施例中,所述医药组合物进一步包含药用载剂、赋形剂和 / 或佐剂。在其它或另外的实施例中,所述医药组合物进一步包含至少一种治疗剂。

[0027] 在一些实施例中,所述医药组合物可用于降低尿酸水平。在其它或另外的实施例中,所述医药组合物可用于减少高血压或心血管事件。

[0028] 在一些实施例中,所述医药组合物包含

[0029] i) 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药 ;和

[0030] ii) 任选地一或多种医药上可接受的载剂。

[0031] 在其它或另外的实施例中,式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物的量足以降低尿酸水平。

[0032] 在其它或另外的实施例中,所述医药组合物包含 :

[0033] i) 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药 ;

[0034] ii) URAT 1 抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂、或其组合 ;和

[0035] iii) 任选地一或多种医药上可接受的载剂。

[0036] 在其它或另外的实施例中,所述医药组合物包含 :

[0037] i) 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药 ;

[0038] ii) 别嘌呤醇、非布索坦、FYX-051 (4-(5-吡啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈)、或其组合 ;和

[0039] iii) 任选地一或多种医药上可接受的载剂。

[0040] 本发明还提供可用于治疗水肿和高血压且还可使尿酸水平保持在治疗前水平或使尿酸水平降低的医药组合物,其包含 :

[0041] i) 抗高血压药 ;

[0042] ii) 使尿酸水平保持或降低的量的式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药 ;和

[0043] iii) 任选地一或多种医药上可接受的载剂。

[0044] 本发明还提供可用于治疗癌症且还可使尿酸水平保持在治疗前水平或使尿酸水平降低的医药组合物,其包含 :

[0045] i) 抗癌药 ;

[0046] ii) 使尿酸水平保持或降低的量的式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药 ;和

[0047] iii) 任选地一或多种医药上可接受的载剂。

[0048] 本发明还提供可用于降低癌症个体中的化学疗法的副作用的医药组合物,其包含:

[0049] i) 使尿酸水平保持或降低的量的式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药;和

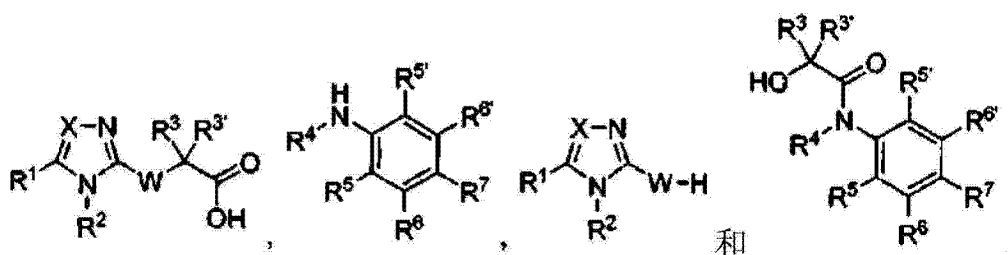
[0050] ii) 任选地一或多种医药上可接受的载剂;

[0051] 其中所述副作用与尿酸水平升高有关。

[0052] 在一些实施例中,所述医药组合物包含式 (I)、式 (II) 或式 (III) 化合物的代谢物。

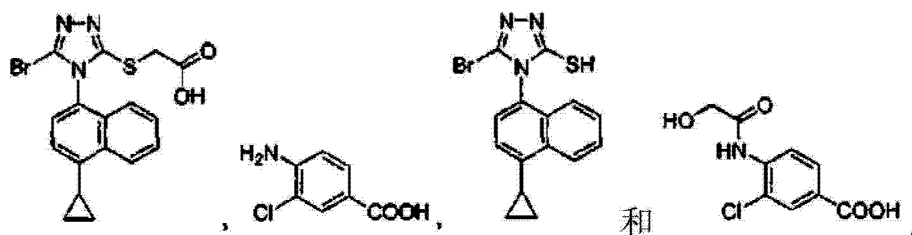
[0053] 在一些实施例中,所述代谢物具有选自以下的结构:

[0054]



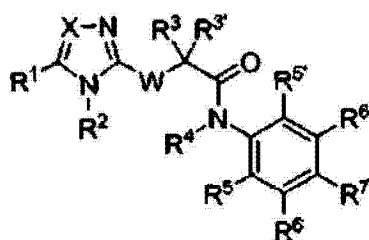
[0055] 在一些实施例中,所述代谢物具有选自以下的结构:

[0056]



[0057] 在一方面中,本发明提供式 (I) 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药:

[0058]



[0059] 式 (I)

[0060] 其中

[0061] X 是 CH 或 N;

[0062] W 是 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(任选经取代的烷基)、NC(O) (任选经取代的烷基) 或 CH₂;

[0063] R¹ 是 H、Cl、Br、I、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、任选经取代的甲基、任选经取代的乙基、任选经取代的正丙基、任选经取代的异丙基、CF₃、CHF₂ 或 CH₂F;

[0064] R³ 和 R^{3'} 独立地选自 H 和低碳数烷基,或 R³ 与 R^{3'} 连同其所附接的碳一起形成任

选地含有 1 个或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 4 元、5 元或 6 元环；

[0065] R^4 是 H、低碳数烷基、低碳数烯基或低碳数炔基；

[0066] R^5 、 $R^{5'}$ 、 R^6 、 $R^{6'}$ 和 R^7 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、经取代甲基、经取代乙基、经取代正丙基、经取代异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NH_2 、 NHR' 、 NR' 、 R'' 、 OR' 、 SR' 、 $C(O)R'$ 、 CO_2H 、 CO_2H 盐、 $COOR'$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHR'$ 、 $CONR'$ 、 R'' 、 SO_3H 、 SO_3H 盐、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2NH_2$ 、 $S(O)_2NHR'$ 、 $S(O)_2NR'$ 、 R'' 、芳基或杂环，其中

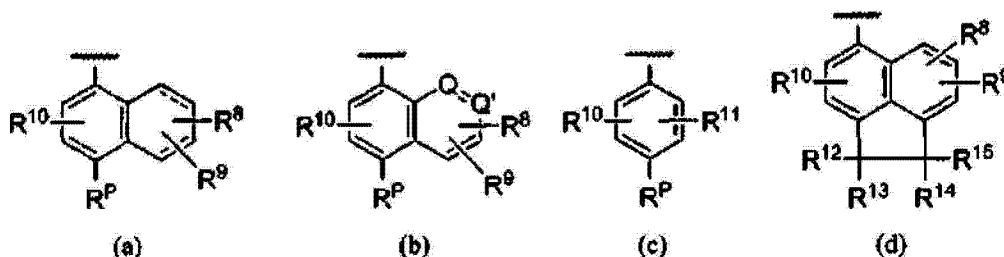
[0067] R' 是 H、 C_{1-3} 烷基、经取代 C_{1-3} 烷基，其中所述取代基选自 CF_3 、OH、 OC_{1-3} 烷基、 COC_{1-3} 烷基、 $COOH$ 、 $COOC_{1-3}$ 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-3} 烷基、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $CONHC_{1-3}$ 烷基、芳基或杂环；

[0068] R'' 是 H、 C_{1-3} 烷基、经取代 C_{1-3} 烷基，其中所述取代基选自 CF_3 、OH、 OC_{1-3} 烷基、 COC_{1-3} 烷基、 $COOH$ 、 $COOC_{1-3}$ 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-3} 烷基、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $CONHC_{1-3}$ 烷基、芳基或杂环；或

[0069] R' 与 R'' 连同其所附接的氮原子一起形成 4 元、5 元或 6 元杂环；

[0070] R^2 选自由 (a)、(b)、(c) 和 (d) 组成的群组；

[0071]



[0072] 其中

[0073] --- 代表碳-碳单键或碳-碳双键；

[0074] Q 和 Q' 独立地选自 N 和 CH；

[0075] R^p 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环丙基甲基；

[0076] R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、OH、 OCF_3 、 NH_2 和 $NHCH_3$ ；

[0077] R^{11} 是 Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、甲氧基、异丙基、环丙基、叔丁基、环丁基或甲基；且

[0078] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地为 H 或甲基。

[0079] 在一些实施例中，X 是 CR^x 或 N，其中 R^x 是 H、低碳数烷基或经取代低碳数烷基。

[0080] 在一些实施例中， R^2 是 (a)。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (b)。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (c)。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (d)。

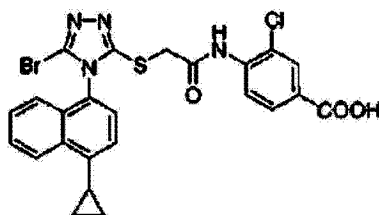
[0081] 在其它或另外的实施例中， R^p 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在其它或另外的实施例中， R^8 、 R^9 和 R^{10} 是 H。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (a) 且 R^p 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (a)， R^p 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基且 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是 H。

[0082] 在一些实施例中，X 是 N。在其它或另外的实施例中，X 是 CH。在其它或另外的实施例中，X 是低碳数烷基。在一些实施例中，W 是 O。在其它或另外的实施例中，W 是 S。在一些实施例中， R^1 是 Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施例中， R^3 、 $R^{3'}$ 和 R^4

是 H。在其它或另外的实施例中, X 是 N; W 是 O 或 S; R^1 是 Cl、Br 或 I 且 R^3 、 $R^{3'}$ 和 R^4 是 H。在一些实施例中, R^5 是 Cl、Br 或 I。在一些实施例中, R^6 是 H。在其它或另外的实施例中, R^5 是 Cl、Br 或 I 且 R^6 是 H。在其它或另外的实施例中, R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 COOR' 。在其它或另外的实施例中, R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 COOR' 且 R^6 是 H。在其它或另外的实施例中, R^5 是 Cl、Br 或 I, R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 COOR' 且 R^6 是 H。在其它或另外的实施例中, R^5 是 Cl, R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐且 R^6 是 H。在其它或另外的实施例中, X 是 N, W 是 O 或 S, R^1 是 Cl、Br 或 I, R^3 是 H, R^4 是 H, R^5 是 Cl、Br 或 I, R^6 是 H 且 R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 COOR' 。

[0083] 在一些实施例中, 式 (I) 化合物是 4-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药

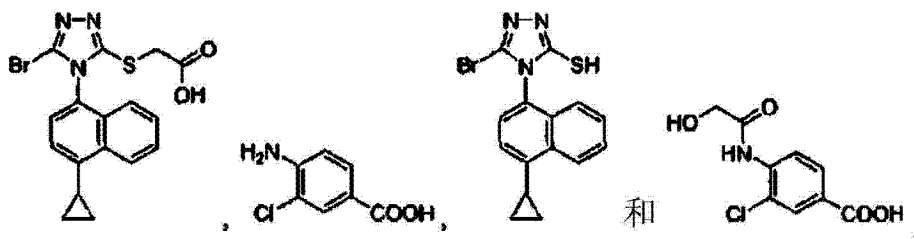
[0084]



[0085] 在一些实施例中, 式 (I) 化合物是 4-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸的代谢物。

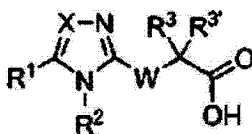
[0086] 在其它或另外的实施例中, 所述代谢物具有选自以下的结构:

[0087]



[0088] 在一方面中, 本发明提供式 (III) 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药:

[0089]



[0090] 式 (III)

[0091] 其中

[0092] X 是 CH 或 N;

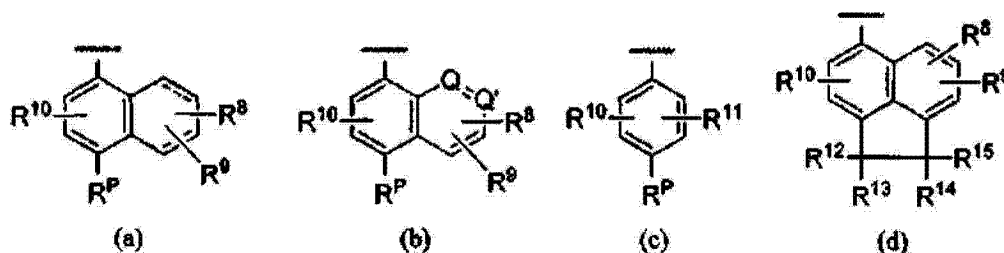
[0093] W 是 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(任选经取代的烷基)、NC(O)(任选经取代的烷基)或 CH₂;

[0094] R^1 是 H、Cl、Br、I、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、任选经取代的甲基、任选经取代的乙基、任选经取代的正丙基、任选经取代的异丙基、CF₃、CHF₂ 或 CH₂F;

[0095] R^3 和 $R^{3'}$ 独立地选自 H 和低碳数烷基, 或 R^3 与 $R^{3'}$ 连同其所附接的碳一起形成任选地含有 1 个或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 4 元、5 元或 6 元环;

[0096] R^2 选自自由 (a)、(b)、(c) 和 (d) 组成的群组：

[0097]



[0098] 其中

[0099] --- 代表碳-碳单键或碳-碳双键；

[0100] Q 和 Q' 独立地选自 N 和 CH；

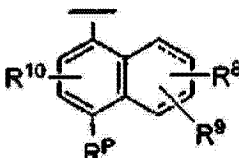
[0101] R^P 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环丙基甲基；

[0102] R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 H、F、Cl、Br、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、OH、 OCF_3 、 NH_2 和 NHCH_3 ；

[0103] R^{11} 是 Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、甲氧基、异丙基、环丙基、叔丁基、环丁基或甲基；且

[0104] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地为 H 或甲基。

[0105] 在一些实施例中，X 是 N。在其它实施例中，W 是 S 或 O。

[0106] 在一方面中， R^2 是 (a)  在一方面中， --- 代表碳-碳双键。在

一些实施例中， R^P 是环丙基。

[0107] 在一些实施例中，X 是 N；W 是 S；且 R^1 是 Cl、Br、I、任选经取代的甲基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 。

[0108] 在一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 不是 H。在一方面中， R^3 和 $R^{3'}$ 是 H。

[0109] 在一些实施例中， R^3 与 $R^{3'}$ 连同其所附接的碳一起形成任选地含有 1 个或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 4 元、5 元或 6 元环。在一些其它实施例中， R^3 与 $R^{3'}$ 连同其所附接的碳一起形成 4 元、5 元或 6 元环。

[0110] 在一方面中，本发明提供式 (II) 化合物，其中所述式 (II) 化合物是 3-经取代-5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑，其中 3 位上的取代基是 $-R^B$ ，或其医药上可接受的盐、溶剂合物或互变异构体：

[0111] 其中，

[0112] R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 四唑基、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 或 $-\text{SCH}_2\text{C}(\text{O 烷基})_3$ ；

[0113] R^{1a} 是 OR^{2a} 、 SR^{3a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇或其组合，

[0114] 其中

[0115] R^{2a} 是经取代 C_1-C_4 烷基、任选经取代的 C_5-C_{10} 烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基；或

[0116] R^{2a} 是医药上可接受的阳离子；或

[0117] R^{2a} 是 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_m R^{5c}$;

[0118] R^{3a} 是氢、任选经取代的 C_1-C_{10} 烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基;或 R^{3a} 是 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$;

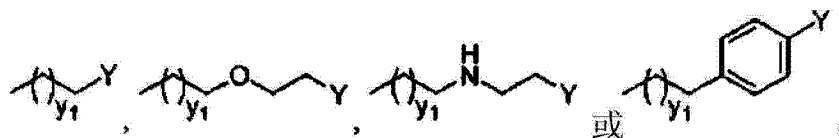
[0119] R^{4a} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基;且

[0120] R^{4b} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基;或

[0121] R^{4b} 是 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$;

[0122] 各 R^{5a} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、经取代 $-L-C_1-C_3$ 烷基、任选经取代的 $-L-C_4-C_9$ 烷基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 烯基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 炔基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 杂烷基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 环烷基、任选经取代的 $L-C_3-C_7$ 环烯基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 杂环烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 卤代烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、任选经取代的 $-L-$ 二- (C_1-C_4) 烷基胺、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 芳基、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 杂芳基、

[0123]



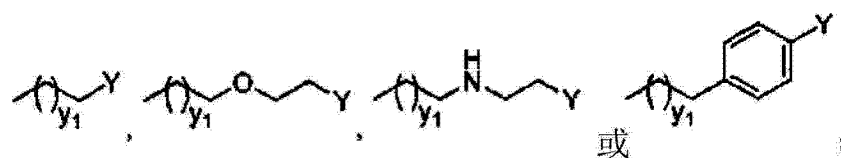
[0124] 各 R^{5b} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、经取代 $-L-C_1-C_3$ 烷基、任选经取代的 $-L-C_4-C_9$ 烷基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 烯基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 炔基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 杂烷基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 环烷基、任选经取代的 $L-C_3-C_7$ 环烯基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 杂环烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 卤代烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、任选经取代的 $-L-$ 二- (C_1-C_4) 烷基胺、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 芳基、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 杂芳基、

[0125]



[0126] R^{5c} 是氢、卤素、氰基、硝基、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、经取代 $-L-C_1-C_3$ 烷基、任选经取代的 $-L-C_4-C_9$ 烷基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 烯基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 炔基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 杂烷基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 环烷基、任选经取代的 $L-C_3-C_7$ 环烯基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 杂环烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 卤代烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、任选经取代的 $-L-$ 二- (C_1-C_4) 烷基胺、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 芳基、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 杂芳基、

[0127]



[0128] 其中 L 是键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2$;

[0129] y_1 是 0、1、2 或 3;

[0130] Y 是 OH、OMe、COOH、 SO_3H 、 OSO_3H 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或 $\text{NY}^2\text{Y}^3\text{Y}^4$; 其中

[0131] Y^2 和 Y^3 各自独立地为氢或甲基; 或

[0132] Y^2 与 Y^3 连同其所附接的氮一起形成任选地含有氧原子或第二个氮原子的五元或六元环; 且

[0133] Y^4 是电子对或氧原子;

[0134] m 是 1、2、3 或 4;

[0135] n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

[0136] 其中当 R^{2a} 是 $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})]_m\text{R}^{5c}$ 时, 则 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 中至少一者不为氢。

[0137] 在一些实施例中, R^{1a} 是至少一种氨基酸。在一些实施例中, R^{1a} 是肽。在一些实施例中, R^{1a} 是脂质。在一些实施例中, R^{1a} 是磷脂。在一些实施例中, R^{1a} 是糖苷。在一些实施例中, R^{1a} 是核苷。在一些实施例中, R^{1a} 是核苷酸。在一些实施例中, R^{1a} 是聚乙二醇。

[0138] 在一些实施例中, R^{1a} 是选自以下的一或多个基团的组合: 至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸和聚乙二醇。在一些实施例中, 所述一或多个 R^{1a} 基团共价连接。在一些实施例中, 所述一或多个 R^{1a} 基团形成偶联物。

[0139] 在一些实施例中, R^{1a} 是 OR^{2a} 。

[0140] 在一些实施例中, R^{2a} 是经取代 C_1 - C_4 烷基或任选经取代的 C_5 - C_{10} 烷基。在一些实施例中, R^{2a} 是医药上可接受的阳离子。在一些实施例中, R^{2a} 是选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 和质子化胺的医药上可接受的阳离子。

[0141] 在一些实施例中, R^{2a} 是 $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})]_m\text{R}^{5c}$; m 是 1、2、3、4; 且其中 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^{5c} 中至少一者不为氢。在一些实施例中, R^{5a} 是氢, R^{5b} 是氢且 R^{5c} 不是氢。

[0142] 在一些实施例中, R^{5c} 是至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸或聚乙二醇。

[0143] 在一些实施例中, R^{1a} 是 SR^{3a} 。在一些实施例中, R^{3a} 是任选经取代的 C_1 - C_{10} 烷基。

[0144] 在一些实施例中, R^{3a} 是 $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})]_n\text{R}^{5c}$ 。

[0145] 在一些实施例中, R^{5a} 是氢, R^{5b} 是氢且 R^{5c} 不是氢。在一些实施例中, R^{5c} 是至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸或聚乙二醇。

[0146] 在一些实施例中, R^{1a} 是 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 。

[0147] 在一些实施例中, R^{4a} 是氢。在一些实施例中, R^{4b} 是任选经取代的烷基。

[0148] 在一些实施例中, R^{4b} 是 $-\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})]_n\text{R}^{5c}$ 。

[0149] 在一些实施例中, R^{5a} 是氢, R^{5b} 是氢且 R^{5c} 不是氢。在一些实施例中, R^{5c} 是至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸或聚乙二醇。

[0150] 在一些实施例中, R^b 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1a}$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 四唑基、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-烷基}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-烷基}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{3a}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-烷基}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$

或 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{烷基})_3$;

[0151] R^{1a} 是 OR^{2a} 、 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 、至少一种氨基酸、肽或糖苷;

[0152] R^{2a} 是经取代 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、任选经取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 烷基、任选经取代的杂烷基、

[0153] 任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;或

[0154] R^{2a} 是医药上可接受的阳离子;

[0155] R^{3a} 是氢、任选经取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基;

[0156] R^{4a} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基;且

[0157] R^{4b} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基。

[0158] 在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^{1a}$ 。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})$ - 至少一种氨基酸。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})$ - 赖氨酸。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})$ - 糖苷。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-}$ 葡萄糖苷酸。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{-}$ 四唑基。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHOH}$ 。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-}$ 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ 。在一些实施例中, $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-CH}_2\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ 。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-OC}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ 。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-CH}_2\text{-OC}(=\text{O})\text{OR}^{3a}$ 。在一些实施例中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-CH}(\text{CH}_3)\text{-OC}(=\text{O})\text{OR}^{3a}$ 。在一方面中, R^B 是 $-\text{SCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O-}$ 烷基 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{3a}$ 。

[0159] 在一方面中, R^{1a} 是 OR^{2a} 。在另一方面中, R^{1a} 是 $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$ 。

[0160] 在一方面中, 本发明提供降低需要降低尿酸水平的个体的一或多种组织或器官、血液、血清、尿或其组合中的尿酸水平的方法, 其包含向所述个体投予使尿酸水平降低的量的以下物质:

[0161] (i) 式 (I) 化合物;或

[0162] (ii) 式 (II) 化合物;或

[0163] (iii) 式 (III) 化合物;或

[0164] (iv) 其组合。

[0165] 在一方面中, 尿酸水平降低使高血压或心血管事件减少。

[0166] 在一方面中, 所述方法包含投予式 (I) 化合物的一或多种代谢物。

[0167] 在一方面中, 式 (I) 化合物是 4-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基))-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药。

[0168] 在一方面中, 式 (III) 化合物是 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基))-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酸或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药。

[0169] 在一些实施例中, 所述方法包含向所述个体投予式 (III) 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药。

[0170] 在一些实施例中, 所述方法包含向所述个体投予式 (II) 化合物, 其中所述式 (II) 化合物是 3, 5-经二取代-4-(4- R^C -萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑, 其中 3 位上的取代基是 $-\text{R}^B$

且 5 位上的取代基是 $-R^A$, 或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药。

[0171] 在一些实施例中, 所述方法包含向所述个体投予式 (II) 化合物, 其中所述式 (II) 化合物是 3- 经取代 -4- (4- 环丙基 - 萘 -1- 基) -4H-1, 2, 4- 三唑, 其中 3 位上的取代基是 $-R^B$, 或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药。

[0172] 在一些实施例中, 所述方法包含向所述个体投予式 (I) 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药。

[0173] 在一方面中, 本发明提供治疗或预防个体特征在于组织或器官尿酸水平异常的病状的方法, 其包含向所述个体投予有效量的以下物质:

[0174] (i) 式 (I) 化合物; 或

[0175] (ii) 式 (II) 化合物; 或

[0176] (iii) 式 (III) 化合物; 或

[0177] (iv) 其组合。

[0178] 在一些实施例中, 所述病状是痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施 - 奈恩综合症、凯利 - 塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎症、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病、结节病、次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (HPRT) 缺乏或其组合。

[0179] 在一方面中, 所述病状是痛风。在一些实施例中, 所述方法进一步包含投予可有效治疗痛风的其它药剂。在一些实施例中, 所述其它药剂是别嘌呤醇、非布索坦、FYX-051 (4- (5- 吡啶 -4- 基 -1H-[1, 2, 4] 三唑 -3- 基) 吡啶 -2- 甲腈)、或其组合。

[0180] 在一方面中, 本发明提供治疗或预防癌症且使尿酸水平保持在治疗前水平或使尿酸水平降低的方法, 其包含投予以下物质:

[0181] a) 有效量的抗癌药;

[0182] b) 使尿酸水平保持或降低的量的以下物质:

[0183] (i) 式 (I) 化合物; 或

[0184] (ii) 式 (II) 化合物; 或

[0185] (iii) 式 (III) 化合物; 或

[0186] (iv) 其组合。

[0187] 在一方面中, 本发明提供一种医药组合物, 其包含:

[0188] (i) 式 (I) 化合物; 或

[0189] (ii) 式 (II) 化合物; 或

[0190] (iii) 式 (III) 化合物; 或

[0191] (iv) (i)、(ii) 和 (iii) 的组合; 和

[0192] (v) 任选地一或多种医药上可接受的载剂。

[0193] 在一些实施例中, 所述医药组合物进一步包含别嘌呤醇、非布索坦、FYX-051 (4- (5- 吡啶 -4- 基 -1H-[1, 2, 4] 三唑 -3- 基) 吡啶 -2- 甲腈)、或其组合。

[0194] 在通篇说明书中, 所属领域的技术人员选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。

附图说明

[0195] 本发明的新颖特征详细阐释于随附权利要求书中。参考阐述利用本发明原理的例示性实施例的下文详细说明和附图将会更好地了解本发明的特征和优点，在附图中：

[0196] 图 1 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量 b. i. d (每天两次) 在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 0 天、3 天、7 天和 14 天后的血清尿酸 (mg/dL) 水平。

[0197] 图 2 代表以 300mg、400mg 或 500mg b. i. d 的剂量 (每天两次) 在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 0 天、3 天、7 天和 14 天后的血清尿酸 ($\mu\text{mol/L}$) 水平。

[0198] 图 3 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 3 天、7 天和 14 天后血清尿酸 (mg/dL) 水平的改变。

[0199] 图 4 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 3 天、7 天和 14 天后血清尿酸 ($\mu\text{mol/L}$) 水平的改变。

[0200] 图 5 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐后治疗期间血清尿酸 ($\mu\text{mol/dL}$) 水平的改变。

[0201] 图 6 代表在经口投予 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酸溶液后每天尿酸排出量的增加。

具体实施方式

[0202] 本发明的新颖特征详细阐释于随附权利要求书中。参考阐述利用本发明原理的例示性实施例的下文详细说明将会更好地了解本发明的特征和优点。

[0203] 尽管已在本文中显示及阐述本发明的优选实施例，但所属领域的技术人员应明了所述实施例仅作为实例提供。所属领域的技术人员现将构想出许多变更、改变和替代，此并不背离本发明。应了解，可在本发明实践中使用本文所述本发明实施例的各种替代实施例。本发明的范围打算由以下权利要求书界定，且因此在所述权利要求书和其等效内容的范围内的方法和结构均涵盖在本发明内。

[0204] 本文所用各部分标题仅出于组织目的，而不能理解为限制所述标的物。

[0205] 某些化学术语

[0206] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术及科学术语均具有与所主张标的物所属领域的技术人员通常所了解含义相同的含义。在本文中对于术语存在多种定义时，以此部分中的定义为准。

[0207] 应了解，上文概括说明和下文详细说明仅具例示性和阐释性，而非限制所主张的任一标的物。在本申请案中，除非另有特别说明，否则使用单数包括复数。必须注意，除非上下文另外明确说明，否则说明书及随附权利要求书中所用的单数形式“一 (a 及 an)”和“所述 (the)”均包括多个指示物。还应注意，除非另有说明，否则使用“或”意指“和/或”。此外，使用术语“包括 (including)”以及其它形式 (例如“include”、“includes”和

“included”) 不具有限制意义。

[0208] 标准化学术语的定义可参见参考著作, 包括凯利 (Carey) 和桑德伯格 (Sundberg), “高等有机化学 (ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY), 第 4 版”, A 卷 (2000) 及 B 卷 (2001), 普雷纳姆出版社 (Plenum Press), 纽约 (New York)。除非另有说明, 否则使用质谱、核磁共振 (NMR)、高效液相色谱 (HPLC)、红外 (IR) 和紫外可见 (UV/Vis) 光谱和药理学等所属领域的技术人员所熟知的常规方法。除非提供具体定义, 否则本文所用的命名是标准定义。化学品合成、化学品分析、医药制备、调配和递送、以及个体的治疗可使用标准技术。反应和纯化技术可例如使用制造商说明书的试剂盒、或如业内惯常方式、或如本文所述实施。以上技术和程序通常可按照所属领域的技术人员所熟知的常规方法且如通篇本说明书中所引用和论述的各种概括和更具体参考文献中所述来实施。在通篇说明书中, 所属领域的技术人员可选择基团和其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0209] 当取代基是由其自左至右书写的常规化学式来具体说明时, 其同样涵盖由自右至左书写结构而获得的化学上相同的取代基。作为非限制性实例, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0210] 除非另外说明, 否则使用一般化学术语 (例如但不限于“烷基”、“胺”、“芳基”) 等同其任选经取代的形式。例如, 本文所用的“烷基”包括任选经取代的烷基。

[0211] 在一些实施例中, 本文所提供的化合物具有一或多个立体中心。在一些实施例中, 立体中心呈 R 构型、S 构型或其组合。在一些实施例中, 本文所提供的化合物具有一或多个双键。在一些实施例中, 本文所提供的化合物具有一或多个双键, 其中各双键以 E (反式) 或 Z (顺式) 构型、或其组合存在。提供一种特定的立体异构体、区域异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体应理解为包括所有可能的立体异构体、区域异构体、非对映异构体、对映异构体或差向异构体及其混合物。因此, 本文所提供的化合物包括所有单独构型的立体异构、区域异构、非对映异构、对映异构或差向异构形式以及其对应混合物。使特定立体中心反转或使其不变的技术以及拆分立体异构体混合物的技术可参见 (例如) 弗尼斯 (Furniss) 等人 (编辑), 伏戈尔的实用有机化学百科全书 (VOGEL'S ENCYCLOPEDIA OF PRACTICAL ORGANIC CHEMISTRY), 第 5 增补版, 郎文科学与技术有限公司 (Longman Scientific and Technical Ltd.), 埃塞克斯 (Essex), 1991, 809-816; 及海勒 (Heller), 化学研究述评 (Acc. Chem. Res.) 1990, 23, 128。

[0212] 本文所用的术语“部分”、“化学部分”、“基团”和“化学基团”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常视为包埋于分子中或附加至分子上的化学实体。

[0213] 本文所用的术语“反应物”是指用于产生共价键的亲核体或亲电体。

[0214] 术语“键”或“单键”是指两个原子或两个部分之间的化学键, 此时通过键连接在一起的原子视为较大子结构的一部分。

[0215] 术语“任选的 (optional)”或“任选地 (optionally)”意指随后阐述的事件或情况可能发生或可能不发生, 且此描述包括所述事件或情况发生的状况和所述事件或情况不发生的状况。例如, “任选经取代的烷基”意指如下文所定义的“烷基”或“经取代烷基”。此外, 任选经取代的基团可未经取代 (例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、完全取代 (例如, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$)、单取代 (例如, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) 或以介于完全取代与单取代之间的任何程度经取代 (例如, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFHCHF}_2$ 等)。所属领域的技术人员应了解, 就含有一或多个取代基的任一基团来说, 所述基团不打算引入立体上不合实际和 / 或合成上不可行的任何取代或取代模式 (例

如,经取代烷基包括任选经取代的环烷基,其又定义为包括任选经取代的烷基,可能如此以至无穷)。因此,所述任何取代基通常应理解为具有约 1,000 道尔顿、且更通常至多约 500 道尔顿的最大分子量(明确包括大分子取代基的情况除外,例如,多肽、多糖、聚乙二醇、DNA、RNA 和诸如此类)。

[0216] 本文所用的 C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。仅举例说明,称为“ C_1-C_4 ”的基团表示在所述部分中具有 1 个至 4 个碳原子,即,含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子或 4 个碳原子的基团,范围 C_1-C_2 和 C_1-C_3 同理。因此,仅举例说明,“ C_1-C_4 烷基”表示在烷基中具有 1 个至 4 个碳原子,即,烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。无论本文中何时出现,诸如“1 至 10”等数值范围是指给定范围内的各整数;例如,“1 至 10 个碳原子”意指基团可能具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子、9 个碳原子或 10 个碳原子。

[0217] 与诸如烷基、烯基或炔基等术语组合的本文所用的术语“低碳数”(即“低碳数烷基”、“低碳数烯基”或“低碳数炔基”)是指具有一个至约六个碳原子、更优选地一个至三个碳原子的任选经取代的直链或任选经取代的具支链饱和烃单价基团。实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基。

[0218] 本文所用的术语“烃”(单独或组合)是指仅含有碳和氢原子的化合物或化学基团。

[0219] 本文所用的术语“杂原子”或“杂”(单独或组合)是指除碳或氢以外的原子。杂原子可独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡,但不限于这些原子。在存在两个或更多个杂原子的实施例中,所述两个或更多个杂原子可能彼此相同,或所述两个或更多个杂原子中的一些或全部可能彼此不同。

[0220] 本文所用的术语“烷基”(单独或组合)是指具有 1 个至约 10 个碳原子、更优选地 1 个至 6 个碳原子的任选经取代的直链或任选经取代的具支链饱和烃单价基团。实例包括(但不限于)甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基、以及更长的烷基,例如庚基、辛基和诸如此类。无论本文中何时出现,诸如“ C_1-C_6 烷基”或“ C_{1-6} 烷基”等数值范围意指烷基可含有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子,但是本定义还涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的情况。

[0221] 本文所用的术语“亚烷基”(单独或组合)是指源自上文所定义单价基团烷基的二价基团。实例包括(但不限于)亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、亚异丙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$)和诸如此类。

[0222] 本文所用的术语“烯基”(单独或组合)是指具有一或多个碳-碳双键且具有 2 个

至约 10 个碳原子、更优选地 2 个至约 6 个碳原子的任选经取代直链或任选经取代具支链烃单价基团。所述基团的双键可呈顺式或反式构象,且应理解为包括两种同分异构体。实例包括(但不限于)乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、异丙烯基($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$)、丁烯基、1,3-丁二烯基和诸如此类。无论本文中何时出现,诸如“ $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基”或“ C_{2-6} 烯基”等数值范围意指烯基可含有 2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子,但是本定义还涵盖未指定数值范围的术语“烯基”的情况。

[0223] 本文所用的术语“亚烯基”(单独或组合)是指源自上文所定义单价基团烯基的二价基团。实例包括(但不限于)亚乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}-$)、亚丙烯基同分异构体(例如, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$)和诸如此类。

[0224] 本文所用的术语“炔基”(单独或组合)是指具有一或多个碳-碳三键且具有 2 个至约 10 个碳原子、更优选地 2 个至约 6 个碳原子的任选经取代直链或任选经取代具支链烃单价基团。实例包括(但不限于)乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基和诸如此类。无论本文中何时出现,诸如“ $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基”或“ C_{2-6} 炔基”等数值范围意指炔基可含有 2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子,但是本定义还涵盖未指定数值范围的术语“炔基”的情况。

[0225] 本文所用的术语“亚炔基”(单独或组合)是指源自上文所定义单价基团炔基的二价基团。实例包括(但不限于)亚乙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、亚炔丙基($-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$)和诸如此类。

[0226] 本文所用的术语“脂肪族”(单独或组合)是指任选经取代的直链或具支链非环状的饱和、部分不饱和或完全不饱和的非芳香族烃。因此,所述术语总体上包括烷基、烯基和炔基。

[0227] 本文所用的术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”(单独或组合)分别是指如上所述的任选经取代的烷基、烯基和炔基结构,其中骨架链碳原子中的一或多个(和视需要任一相连的氢原子)各自独立地被以下替换:杂原子(即除碳之外的原子,例如但不限于氧、氮、硫、硅、磷、锡或其组合);或杂原子基团,例如但不限于 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{O}-$ 、 $=\text{N}-\text{N}=$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-\text{NH}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{SnH}_2-$ 和诸如此类。

[0228] 本文所用的术语“卤代烷基”、“卤代烯基”和“卤代炔基”(单独或组合)分别是指如上文所定义的任选经取代的烷基、烯基和炔基,其中一或多个氢原子被氟、氯、溴或碘原子、或其组合替换。在一些实施例中,两个或更多个氢原子可以被彼此相同的卤素原子替换(例如二氟甲基);在其它实施例中,两个或更多个氢原子可以被彼此并非全部相同的卤素原子替换(例如 1-氯-1-氟-1-碘乙基)。卤代烷基的非限制性实例是氟甲基和溴乙基。卤代烯基的非限制性实例是溴乙烯基。卤代炔基的非限制性实例是氯乙炔基。

[0229] 本文所用的术语“全卤代”(单独或组合)是指所有氢原子都被氟、氯、溴、碘、或其组合替换的基团。因此,作为非限制性实例,术语“全卤代烷基”是指所有 H 原子都被氟、氯、溴或碘、或其组合替换的如上文所定义的烷基。全卤代烷基的非限制性实例是溴甲基、氯甲基、氟甲基。全卤代烯基的非限制性实例是三氯乙烯基。全卤代炔基的非限制性实例是三溴丙炔基。

[0230] 本文所用的术语“碳链”(单独或组合)是指线性、环状或其任一组合的任一烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基或杂炔基。如果所述链是连接体的一部分且所述连接体包含一

或多个环作为核心骨架的一部分,出于计算链长度的目的,“链”仅包括构成指定环的底部或顶部而非同时构成二者的碳原子,且在所述环的顶部与底部长度不等的情况下,应使用较短距离来确定链长度。如果所述链含有杂原子作为骨架的一部分,则所述原子不作为碳链长度的一部分进行计算。

[0231] 本文所用的术语“环 (cycle)”、“环状的”、“环 (ring)”和“元环 (membered ring)” (单独或组合) 是指任一共价闭合的结构,其包括本文所述的脂环族、杂环状、芳香族、杂芳香族和多环状稠合或非稠合环系统。环可任选地经取代。环可构成稠合环系统的一部分。术语“元 (membered)”意欲表示组成环的骨架原子的数量。因此,仅举例说明,环己烷、吡啶、吡喃和嘧啶是六元环,而环戊烷、吡咯、四氢呋喃和噻吩是五元环。

[0232] 本文所用的术语“稠合”(单独或组合)是指两个或更多个环共享一或多个键的环状结构。

[0233] 本文所用的术语“环烷基”(单独或组合)是指任选经取代的饱和的烃单价基团环,其含有 3 个至约 15 个环碳原子或 3 个至约 10 个环碳原子,但是可包括其它的非环碳原子作为取代基(例如甲基环丙基)。无论本文中何时出现,诸如“C₃-C₆环烷基”或“C₃₋₆环烷基”等数值范围意指环烷基可含有 3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子,即为环丙基、环丁基、环戊基或环庚基,但是本定义还涵盖未指定数值范围的术语“环烷基”的情况。所述术语包括稠合、非稠合、桥接和螺基团。稠合环烷基可含有 2 个至 4 个稠合环,其中附接的环是环烷基环,且其它各环可以是脂环族、杂环状、芳香族、杂芳香族或其任一组合。实例包括(但不限于)环丙基、环戊基、环己基、萘烷基、和二环 [2.2.1] 庚基和金刚烷基环系统。例示性实例包括(但不限于)以下部分:



[0234] 和诸如此类。



[0235] 本文所用的术语“环烯基”(单独或组合)是指具有一或多个碳-碳双键和 3 个至约 20 个环碳原子、3 个至约 12 个环碳原子或 3 个至约 10 个环碳原子的任选经取代的非芳香族、单价基团烃环。所述术语包括稠合、非稠合、桥接和螺基团。稠合环烯基可含有 2 个至 4 个稠合环,其中附接的环是环烯基环,且其它各环可以是脂环族、杂环状、芳香族、杂芳香族或其任一组合。稠合环系统可经由键(其是碳-碳单键或碳-碳双键)稠合。环烯基的实例包括(但不限于)环己烯基、环戊二烯基和二环 [2.2.1] 庚-2-烯环系统。例示性实例包括(但不限于)以下部分:

[0236]

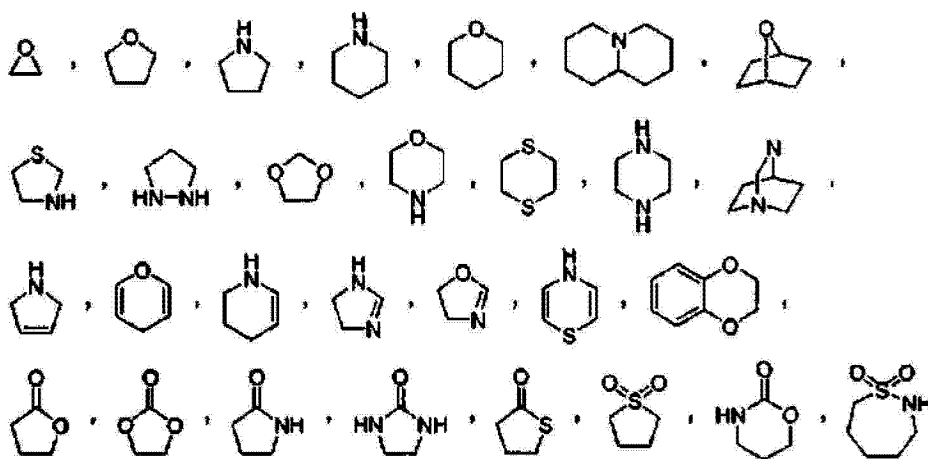


[0237] 和诸如此类。

[0238] 本文所用的术语“脂环基 (alicyclic)”或“脂环族的”(单独或组合)是指含有 3 个至约 20 个环碳原子、3 个至约 12 个环碳原子或 3 个至约 10 个环碳原子的任选经取代的

饱和、部分不饱和或完全不饱和的非芳香族烃环系统。因此,所述术语总体上包括环烷基和环烯基。

[0239] 本文所用的术语“非芳香族杂环基”和“杂脂环基”(单独或组合)是指含有 3 个至约 20 个环原子的任选经取代的饱和、部分不饱和或完全不饱和的非芳香族环单价基团,其中一或多个环原子是非碳原子,其独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡,但不限于这些原子。在环中存在两个或更多个杂原子的实施例中,所述两个或更多个杂原子可能彼此相同,或所述两个或更多个杂原子中的一些或全部可能彼此不同。所述术语包括稠合、非稠合、桥接和螺基团。稠合非芳香族杂环基团可含有 2 个至 4 个稠合环,其中附接的环是非芳香族杂环,且其它各环可以是脂环族、杂环状、芳香族、杂芳香族或其任一组合。稠合环系统可经由单键或双键稠合,以及经由碳-碳、碳-杂原子或杂原子-杂原子等键稠合。所述术语还包括具有 3 个至约 12 个骨架环原子、以及具有 3 个至约 10 个骨架环原子的基团。非芳香族杂环状亚基至其母体分子的附接可以经由杂原子或碳原子。同样,其它取代可以经由杂原子或碳原子。作为非限制性实例,咪唑烷非芳香族杂环可经由其 N 原子(咪唑烷-1-基或咪唑烷-3-基)或其任一碳原子(咪唑烷-2-基、咪唑烷-4-基或咪唑烷-5-基)附接至母体分子。在某些实施例中,非芳香族杂环含有一或多个羰基或硫代羰基,例如,含有侧氧基和硫基的基团。实例包括(但不限于)吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、N-哌啶基、N-吗啉基、N-硫吗啉基、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮呋基、二氮呋基、硫氮呋基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。杂环烷基(也称为非芳香族杂环)的例示性实例包括:



[0240]

和诸如此类。

[0241] 所述术语还包括所有环形式的碳水化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。

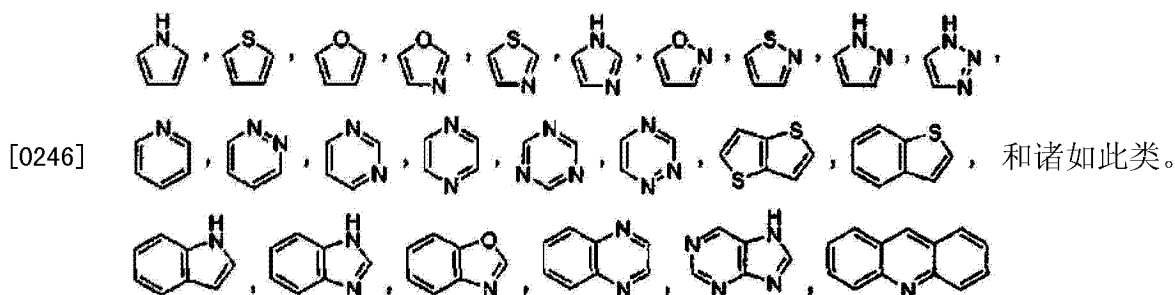
[0242] 本文所用的术语“芳香族”是指具有含有 $4n+2$ 个 π 电子的离域 π 电子系统的平面环状或多环状环部分,其中 n 是整数。芳香族环可由 5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 9 个以上原子形成。芳香族化合物可以任选经取代,且可以是单环状或环稠合的多环状。术语芳香族涵盖所有环原子均为碳的环(例如,苯基)和含有一或多个杂原子的环(例如,吡啶)。

[0243] 本文所用的术语“芳基”(单独或组合)是指具有 6 个至约 20 个环碳原子的任选

经取代的芳香族烃基团,且包括稠合和非稠合芳环。稠合芳环基团含有 2 个至 4 个稠合环,其中附接的环是芳环,且其它各环可以是脂环族、杂环状、芳香族、杂芳香族或其任一组合。此外,术语芳基包括含有 6 个至约 12 个环碳原子的稠合和非稠合环,以及含有 6 个至约 10 个环碳原子者。单环芳基的非限制性实例包括苯基;稠合环芳基包括萘基、菲基、蒽基、甘菊蓝基;且非稠合联-芳基包括联苯基。

[0244] 本文所用的术语“亚芳基”(单独或组合)是指源自上文所定义单价基团芳基的二价基团。实例包括(但不限于)1,2-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基、1,2-亚萘基和诸如此类。

[0245] 本文所用的术语“杂芳基”(单独或组合)是指含有约 5 个至约 20 个骨架环原子且其中一或多个环原子是独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、硒和锡但不限于这些原子的杂原子的任选经取代的芳香族单价基团,且条件是所述基团的环不含有两个相邻的 O 或 S 原子。在环中存在两个或更多个杂原子的实施例中,所述两个或更多个杂原子可能彼此相同,或所述两个或更多个杂原子中的一些或全部可能彼此不同。术语杂芳基包括具有至少一个杂原子的任选经取代的稠合和非稠合杂芳基基团。术语杂芳基还包括具有 5 个至约 12 个骨架环原子的稠合和非稠合杂芳基,以及具有 5 个至约 10 个骨架环原子者。可经由碳原子或杂原子键结至杂芳基。因此,作为非限制性实例,咪唑基团可经由其任一碳原子(咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基)或其氮原子(咪唑-1-基或咪唑-3-基)附接至母体分子。同样,杂芳基可经由其任一或全部碳原子和/或其任一或全部杂原子进一步经取代。稠合杂芳基基团可含有 2 个至 4 个稠合环,其中附接的环是杂芳香族环,且其它各环可以是脂环族、杂环状、芳香族、杂芳香族或其任一组合。单环杂芳基的非限制性实例包括吡啶基;稠合环杂芳基包括苯并咪唑基、喹啉基、吲哚基;且非稠合联-杂芳基包括联吡啶基。杂芳基的其它实例包括(但不限于)呋喃基、噻吩基、噁唑基、吡啶基、吩嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并三唑基、咪唑基、吲哚基、异噁唑基、异喹啉基、中氮茛基、异噻唑基、异吲哚基噁二唑基、吲唑基、吡啶基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、吡嗪基、吡唑基、嘌呤基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、四唑基、噻唑基、三嗪基、噻二唑基和诸如此类、和其氧化物,例如吡啶基-N-氧化物。杂芳基的例示性实例包括以下部分:



[0247] 本文所用的术语“亚杂芳基”(单独或组合)是指源自上文所定义单价基团杂芳基的二价基团。实例包括(但不限于)吡啶基和噻吩基。

[0248] 本文所用的术语“杂环基”(单独或组合)总体上是杂脂环基和杂芳基。在本文中,无论何时指出杂环中碳原子的数量(例如, C_1-C_6 杂环),所述环中必定存在至少一个非碳原子(杂原子)。诸如“ C_1-C_6 杂环”等称谓仅指环中碳原子的数量,而非指环中原子的总数量。诸如“4-6 元杂环”等称谓是指环中所含有原子的总数量(即,4 元、5 元或 6 元环,其

中至少一个原子是碳原子,至少一个原子是杂原子且其余 2 个至 4 个原子是碳原子或杂原子)。对于具有两个或更多个杂原子的杂环来说,所述两个或更多个杂原子可以彼此相同或不同。杂环可任选地经取代。非芳香族杂环基团包括在环中仅具有 3 个原子的基团,但芳香族杂环基团在环中必须具有至少 5 个原子。可经由杂原子或碳原子键结至杂环(即附接至母体分子或进一步取代)。

[0249] 本文所用的术语“碳环基”(单独或组合)总体上是指脂环基和芳基;即所有环原子均为碳的共价闭合的环结构,其可以是饱和的、部分不饱和的、完全不饱和的或芳香族。碳环可由 3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 9 个以上碳原子形成。碳环可任选地经取代。此术语将碳环与杂环区分开,所述杂环的环骨架中含有至少一个非碳原子。

[0250] 本文所用的术语“卤素”、“卤基”或“卤离子”(单独或组合)是指氟、氯、溴和碘。

[0251] 本文所用的术语“羟基”(单独或组合)是指单价基团 $-\text{OH}$ 。

[0252] 本文所用的术语“氰基”(单独或组合)是指单价基团 $-\text{CN}$ 。

[0253] 本文所用的术语“氰基甲基”(单独或组合)是指单价基团 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 。

[0254] 本文所用的术语“硝基”(单独或组合)是指单价基团 $-\text{NO}_2$ 。

[0255] 本文所用的术语“氧基”(单独或组合)是指二价基团 $-\text{O}-$ 。

[0256] 本文所用的术语“侧氧基”(单独或组合)是指二价基团 $=\text{O}$ 。

[0257] 本文所用的术语“羰基”(单独或组合)是指二价基团 $-\text{C}(=\text{O})-$, 其还可写成 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

[0258] 本文所用的术语“羧基(carboxy 或 carboxyl)”(单独或组合)是指部分 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, 其还可写成 $-\text{COOH}$ 。

[0259] 本文所用的术语“烷氧基”(单独或组合)是指烷基醚基团 $-\text{O}-$ 烷基, 包括基团 $-\text{O}-$ 脂肪族基团和 $-\text{O}-$ 碳环基, 其中所述烷基、脂肪族基团和碳环基可任选地经取代, 且其中术语烷基、脂肪族基团和碳环基是如本文所定义。烷氧基基团的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基 和诸如此类。

[0260] 本文所用的术语“亚磺酰基”(单独或组合)是指二价基团 $-\text{S}(=\text{O})-$ 。

[0261] 本文所用的术语“磺酰基”(单独或组合)是指二价基团 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

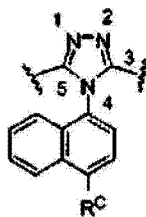
[0262] 本文所用的术语“磺酰胺(sulfonamide)”、“磺酰胺基(sulfonamido 和 sulfonamidyl)”(单独或组合)是指二价基团 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$ 和 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

[0263] 本文所用的术语“硫酰胺(sulfamide)”、“硫酰胺基(sulfamido 和 sulfamidyl)”(单独或组合)是指二价基团 $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-$ 。

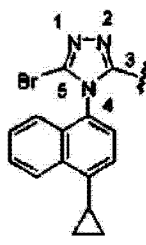
[0264] 应了解, 在两个或更多个基团相继用于定义附接至一个结构的取代基的实例中, 认为首次指定的基团是端基且认为最后指定的基团附接至所讨论的结构。因此, 例如, 芳基烷基基团经由烷基附接至所讨论的结构。

[0265] 本文所用的“3, 5- 二取代 4-(4- R^{C} - 萘-1-基)-4H-1, 2, 4- 三唑”是指:

[0266]



[0267] 本文所用的“3-经取代-5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑”是指：
[0268]



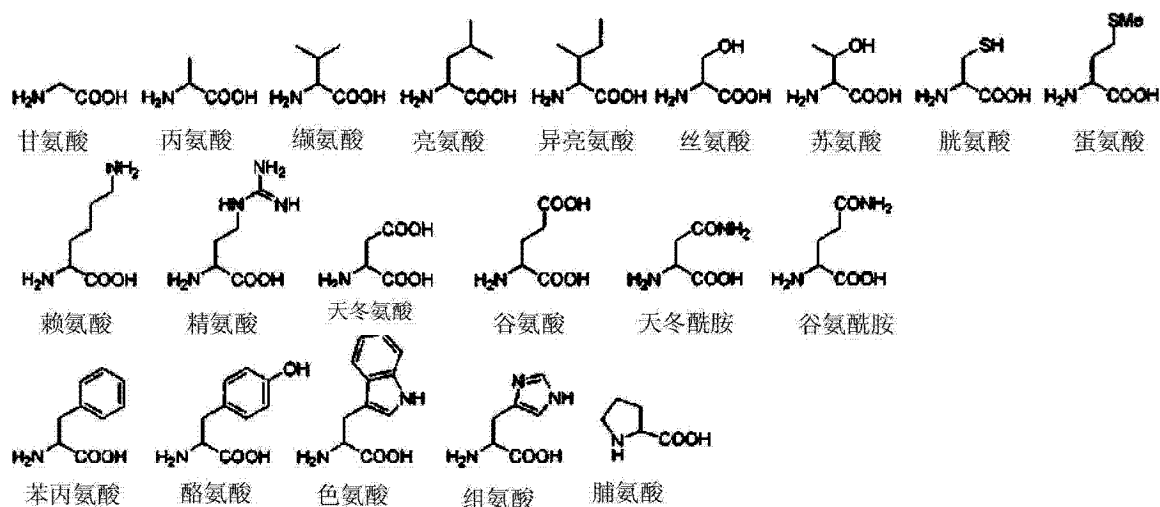
[0269] 本文所用的术语“天然的”是指基团或化合物存在于自然界中或由自然界产生。

[0270] 术语“非天然形成的 (unnatural)”或“非天然的 (non-natural)”是指基团或化合物不存在于自然界中或不是由自然界产生。“非天然形成的”或“非天然的”基团或化合物通常在人类介入下产生。“非天然形成的”或“非天然的”基团或化合物是人造的。

[0271] 本文所用的术语“氨基酸”是指由氨基、羧基、H原子和不同的R基团（或侧链）组成的基团或化合物。“氨基酸”包括 α -氨基酸、 β -氨基酸、 δ -氨基酸和 γ -氨基酸。 α -氨基酸由键结至 α -碳原子的氨基、羧基、H原子和不同R基团组成。“氨基酸”包括天然氨基酸、非天然形成的氨基酸、氨基酸类似物、氨基酸模拟物和诸如此类。

[0272] 一方面，术语“氨基酸”是指如下文所示的天然存在的二十种氨基酸（即 α -氨基酸）之一。氨基酸由氨基、羧基、H原子和不同R基团（或侧链）组成，以上全部键结至 α -碳原子。因为在 α -碳原子上含有三个不同的基团，所以氨基酸含有手性中心，且因此可以两种光学活性对映异构体D-和L-存在。天然存在的氨基酸以其L-衍生物形式被发现。

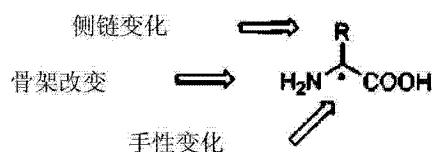
[0273]



[0274] 在另一方面中，氨基酸是“非天然形成的氨基酸”、“非天然氨基酸”、“氨基酸类似物”、“氨基酸模拟物”。本文所用的“非天然形成的氨基酸”、“非天然氨基酸”、“氨基酸类似

物”、“氨基酸模拟物”和诸如此类是指非所述 20 种天然氨基酸之一的氨基酸。这些术语是指基本的氨基酸分子已在某些方面经修饰的氨基酸。所述修饰包括（但不限于）侧链变化；氨基-CH-羧基骨架上的取代或改变；D-对映异构体；其组合和诸如此类。

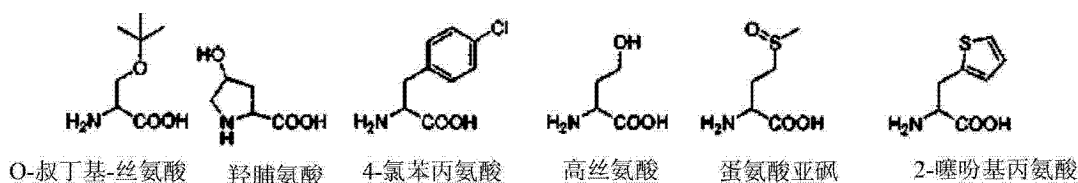
[0275]



[0276] 这些术语还包括（但不限于）天然存在但不天然地纳入于增长中的多肽链中的氨基酸，例如（但不限于）N-乙酰基葡萄糖胺基-L-丝氨酸、N-乙酰基葡萄糖胺基-L-苏氨酸、O-磷酸酪氨酸和诸如此类。此外，这些术语还包括（但不限于）非天然存在且可以合成方式获得或可通过对天然的、天然存在的或非天然氨基酸进行修饰而获得的氨基酸。

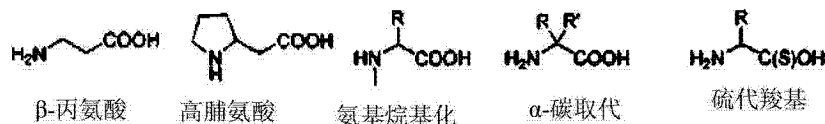
[0277] 侧链变化的例示性实例包括（但不限于）O-叔丁基-丝氨酸、羟脯氨酸、4-氯苯丙氨酸、高丝氨酸、蛋氨酸亚砷、噻吩基丙氨酸和诸如此类。

[0278]



[0279] 骨架改变的例示性实例包括（但不限于）β-氨基酸（例如 β-丙氨酸）、高脯氨酸、氨基的烷基化、α-碳原子上的取代、硫代羧基和诸如此类。

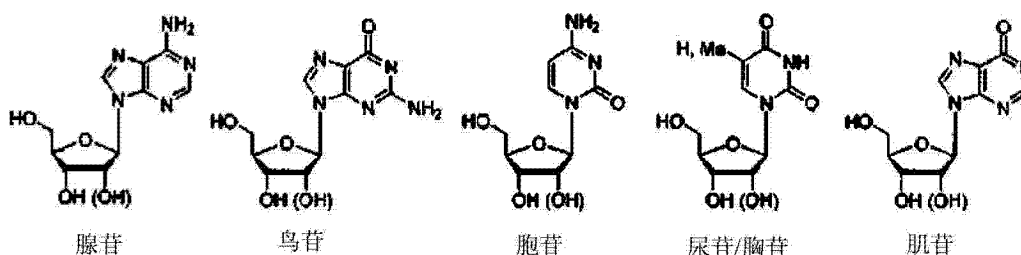
[0280]



[0281] 肽可以是天然的或非天然形成的，且由连接在一起的氨基酸组成。本文所用的术语“天然肽”、“天然多肽”、“天然蛋白质”和诸如此类是指通过共价肽键连接的天然氨基酸残基的聚合物，且包括任何长度的氨基酸链，包括全长蛋白质。本文所用的术语“非天然形成的肽”、“肽模拟物”、“肽类似物”、“非天然形成的多肽”、“非天然形成的蛋白质”和诸如此类是指任何长度的氨基酸残基的聚合物，包括全长蛋白质，其中一或多种氨基酸是非天然形成的氨基酸，和/或其中一或多种氨基酸通过除天然肽键以外的化学方式连接。可用作天然肽键的替代的连接基团的例示性实例包括（但不限于）亚乙基（-CH₂-CH₂-）、亚乙炔基（-CH=CH-）、酮亚甲基（-C(=O)CH₂-或-CH₂C(=O)-）、氨基亚甲基（-CH₂-NH-或-NH-CH₂-）、亚甲基醚（-CH₂-O-或-O-CH₂-）、硫醚（-CH₂-S-或-S-CH₂-）、硫代酰胺（-C(=S)NH-或-NH-C(=S)-）、酯（-C(=O)O-或-O-C(=O)-）、四唑、噻唑和诸如此类。

[0282] “核苷”是由核碱基（通常简称为碱基）结合至核糖或脱氧核糖组成的葡基胺。核苷可以是天然核苷或非天然形成的核苷。本文所用的术语“天然核苷”是指结合至核糖或脱氧核糖的核碱基。其实例包括胞苷、尿苷、腺苷、鸟苷、胸苷和肌苷。

[0283]



[0284] 本文所用的术语“非天然形成的核苷”、“核苷类似物”和诸如此类是指不是所述 6 种核苷之一的核苷。这些术语是指基本的核苷分子已在某些方面经修饰的核苷。所述修饰包括（但不限于）碱基修饰、糖修饰、碱基与糖之间键的改变、使用替代立体化学；其组合和诸如此类。

[0285] 本文所用的术语“核苷酸”、“多核苷酸”、“寡核苷酸”、“核酸”、“核酸聚合物”和诸如此类是指脱氧核糖核苷酸、脱氧核糖核苷、核糖核苷或核糖核苷酸和其呈单链或双链形式的聚合物，其包括（但不限于）：(i) 天然核苷酸的类似物，其具有与参考核酸类似的结合特性且以与天然存在核苷酸类似的方式代谢；(ii) 寡核苷酸类似物，包括（但不限于）PNA（肽核酸）、用于反义技术中的 DNA 的类似物（硫代磷酸酯、磷酰胺酸和诸如此类）。

[0286] 本文所用的术语“脂质”是指任何脂溶性（亲脂性）的天然存在的分子，例如脂肪、油、蜡、胆固醇、固醇、脂溶性维生素（例如维生素 A、D、E 和 K）、甘油单酯、甘油二酯、磷脂、脂肪酸、脂肪酸酯和诸如此类。脂质可以是天然的或非天然形成的。在一个方面中，脂质是脂肪酸。脂肪酸是饱和的或不饱和的。饱和脂肪酸包括（但不限于）月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸。不饱和脂肪酸包括（但不限于）棕榈油酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、花生四烯酸。

[0287] “磷脂”是一种两亲性脂质。磷脂是一类脂质且含有甘油骨架，其中甘油骨架的两个羟基被脂肪酸（饱和的、不饱和的、天然的、非天然形成的）酯化，且使用第三个羟基来与磷酸形成磷酸酯。所得磷脂酸的磷酸酯部分进一步经乙醇胺、胆碱或丝氨酸酯化。磷脂是天然的或非天然形成的。天然磷脂包括（但不限于）缩醛磷脂、心磷脂、二棕榈酰磷脂酰胆碱、甘油磷脂、甘油磷酸、卵磷脂、溶血磷脂酸、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰肌醇 (3, 4)-双磷酸酯、磷脂酰肌醇 (3, 4, 5)-三磷酸酯、磷脂酰肌醇 (3, 5)-双磷酸酯、磷脂酰肌醇 (4, 5)-双磷酸酯、磷脂酰肌醇 3-磷酸酯、磷脂酰肌醇 4-磷酸酯、磷脂酰肌醇磷酸酯、磷脂酰肌醇甘露糖苷、磷脂酰丝氨酸、血小板激活因子、鞘磷脂、鞘氨醇磷脂。“非天然形成的磷脂”含有甘油二酯、磷酸酯基团和简单的有机分子（例如胆碱），但其不是由自然界制得。

[0288] 本文所用的“糖苷”是指包含任一亲水性糖（例如蔗糖、麦芽糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸和诸如此类）的基团。糖苷是通过糖苷键键结的任一糖基团。糖苷包括天然糖苷和非天然形成的糖苷。糖苷包括不对称碳且以 L-形式或 D-形式存在。天然糖苷优先以 D-形式存在。糖苷包括单糖、二糖和多糖。单糖的实例包括（但不限于）丙糖（例如甘油醛、二羟丙酮）、丁糖（例如赤藓糖、苏糖、赤藓酮糖）、戊糖（例如阿拉伯糖、来苏糖、核糖、脱氧核糖、木糖、核酮糖、木酮糖）、己糖（阿洛糖、阿卓糖、半乳糖、葡萄糖、古洛糖、艾杜糖、甘露糖、塔洛糖、果糖、阿洛酮糖、山梨糖、塔格糖）、庚糖（甘露庚酮糖、景天庚酮糖）；辛糖（例如辛酮糖、2-酮-3-脱氧-甘露-辛酸）、壬糖（例如唾液糖 (sialose)）。二糖包括（但不限于）蔗糖、乳糖、麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、曲二糖、黑曲霉糖、异麦芽糖、β, β-海藻糖、槐糖、

昆布二糖、龙胆二糖 (gentiobiose)、松二糖、麦芽酮糖、帕拉金糖、gentiobiulose、甘露二糖、蜜二糖、车前二糖、芸香糖 (rutinose)、rutinulose、木二糖。多糖包括聚糖。氮杂糖也包括在术语“糖苷”内。

[0289] 术语“聚乙二醇”是指线性或具支链的聚合的聚醚多元醇。

[0290] 某些医药术语

[0291] 术语“患者”、“受试者”或“个体”可互换使用。如本文所用,其是指患有病症的个体和诸如此类,涵盖哺乳动物和非哺乳动物。所述术语中无一要求个体处于医务人员的照护和/或监督下。哺乳动物是任何哺乳动物纲成员,其包括但不限于人类、非人类灵长类动物,例如黑猩猩和其它猿和猴类;农业动物,例如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,例如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿类动物,例如大鼠、小鼠和天竺鼠和诸如此类。非哺乳动物的实例包括(但不限于)禽类、鱼和诸如此类。在本发明所提供方法和组合物的一些实施例中,所述个体是哺乳动物。在优选实施例中,所述个体是人类。

[0292] 本文所用的术语“治疗(treat、treating或treatment)”和其它语法等效词包括缓和、减少或改善疾病或病状或其一或多种症状、预防额外症状、改善或预防症状的潜在代谢病因、抑制疾病或病状,例如,阻滞疾病或病状发展、减轻疾病或病状、引起疾病或病状消退、减轻由疾病或病状而引起的病状、或终止疾病或病状的症状,且意欲包括预防。所述术语进一步包括达成治疗益处和/或预防益处。所谓治疗益处意指所治疗潜在病症的根除或改善。而且,通过根除或改善与潜在病症有关的一或多种生理症状由此在个体中观察到改良来达成治疗益处,尽管所述个体仍受潜在病症折磨。对于预防益处,将组合物投予至具有发生特定疾病的风险的个体或报告疾病的一或多种生理症状的个体,即使所述疾病还未进行诊断。

[0293] 本文所用的术语“投予(administer、administering、administration)”和诸如此类是指可用于实现化合物或组合物至期望生物作用位点的递送的方法。所述方法包括(但不限于)经口途径、十二指肠内途径、非经肠注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和直肠投予。所属领域的技术人员熟悉可与本文所述化合物和方法一起使用的投予技术。在优选实施例中,经口投予本文所述的化合物和组合物。

[0294] 本文所用的术语“有效量”、“治疗有效量”或“医药有效量”是指足以将所治疗疾病或病状的一或多种症状减轻一定程度的所投予至少一种药剂或化合物的量。结果可以是疾病体征、症状或病因的减少和/或缓和、或生物系统的任何其它期望改变。例如,对于治疗用途来说,“有效量”是使疾病在临床上显著减轻所需要的包含本文所揭示化合物的组合物的量。合适的“有效”量可能因个体而异。任一个别情况下的合适“有效”量可利用诸如剂量逐步增加研究等技术来确定。

[0295] 对于调配物、组合物或成份来说,本文所用的术语“可接受的”意指对所治疗个体的总体健康状况没有持久有害的影响。

[0296] 本文所用的术语“医药上可接受的”是指一种物质(例如载剂或稀释剂),其不会消除本发明所述化合物的生物活性或特性,且相对无毒性,即,可将所述物质投予至个体而不会引起不期望的生物效应或以有害方式与组合物中所含有的任一其它组份相互作用。

[0297] 本文所用的术语“前药”是指药物前体,其在投予至个体且随后吸收后经由某一过程转化成活性的或更具活性的物质,例如通过代谢路径而转化。因此,此术语涵盖在投予至

接受者后能够直接或间接提供本发明化合物或其医药活性代谢物或残基的化合物的任一衍生物。一些前药具有存在于所述前药上的化学基团,所述基团使其具有较低活性和/或赋予药物溶解性或某一其它特性。在将化学基团自前药裂解和/或对其进行修饰后,即产生活性药物。经常使用前药,这是因为在一些情况下其可能较母体药物更容易投予。例如,前药可通过经口投予供生物利用,而母体药物则不行。尤其有利的衍生物或前药是当将本发明化合物投予至个体时可提高所述化合物的生物利用度(例如,通过使经口投予的化合物更容易地吸收至血液中)者或可提高母体化合物至生物腔室(例如,脑或淋巴系统)的递送者。

[0298] 本文所用的术语“医药上可接受的盐”是指保留指定化合物的游离酸和碱的生物效力且非生物学或其它方面不合意的盐。本文所述化合物可具有酸性或碱性基团,且因此可与多种无机碱或有机碱、和无机酸和有机酸中的任一者反应而形成医药上可接受的盐。这些盐可在本发明化合物最后分离和纯化期间原位制备,或通过使呈游离碱形式的经纯化化合物与适宜有机酸或无机酸单独反应并分离由此形成的盐来制备。

[0299] 本文所用的术语“医药组合物”是指任选地与至少一种医药上可接受的化学组份混合的生物活性化合物,所述化学组份是例如(但不限于)载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、赋形剂和诸如此类。

[0300] 本文所用的术语“载剂”是指有利于使化合物纳入于细胞或组织中的相对无毒性的化学化合物或试剂。

[0301] 本文所用的术语“医药组合”、“实施额外疗法”、“投予额外治疗剂”和诸如此类是指由将一种以上的活性成份混合或组合而获得的医药疗法,且包括活性成份的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指将至少一种本发明所述化合物与至少一种辅助药剂二者以单一实体或剂量的形式同时投予至个体。术语“非固定组合”意指至少一种本发明所述化合物和至少一种辅助药剂是作为单独的实体同时、并行或依序(具有可变的间隔期限)投予至个体,其中所述投予在个体体内提供有效水平的两种或更多种化合物。这些同样适用于鸡尾酒疗法(cocktail therapy),例如投予三种或三种以上活性成份。

[0302] 本文所用的术语“共投予”、“组合投予”和其语法等效词或诸如此类意欲涵盖向单一个体投予所选治疗剂,且意欲包括其中所述药剂以相同或不同投予途经或在相同或不同时间投予的治疗方案。在一些实施例中,本发明所述化合物将与其它药剂共投予。所述术语涵盖向动物投予两种或更多种药剂,由此两种药剂和/或其代谢物同时存在于动物中。其包括以单独组合物同时投予、以单独组合物在不同时间投予、和/或以两种药剂均存在于其中的组合物实施投予。因此,在一些实施例中,本发明化合物和其它药剂在单一组合物中进行投予。在一些实施例中,将本发明化合物和其它药剂混合于组合物中。

[0303] 本文所用的术语“代谢物”是指化合物代谢时所形成的化合物的衍生物。

[0304] 本文所用的术语“活性代谢物”是指化合物代谢时所形成的化合物的生物活性衍生物。

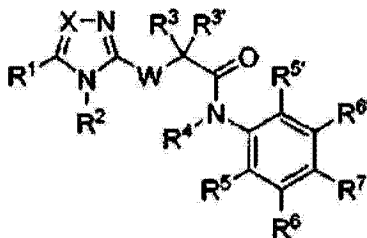
[0305] 本文所用的术语“代谢”是指生物体改变特定物质所通过的过程(包括但不限于水解反应和由酶催化的反应)的总和。因此,酶可使化合物发生特定结构改变。例如,细胞色素 P450 催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活性葡萄糖醛酸分子转移到芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离硫氢基上。关于代谢的更多信息可自治疗学

的药理学基础 (The Pharmacological Basis of Therapeutics), 第 9 版, 麦格劳 - 希尔 (McGraw-Hill) (1996) 获得。

[0306] 化合物

[0307] 本发明阐述式 I 化合物、其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药：

[0308]



[0309] 式 (I)

[0310] 其中

[0311] X 是 CH 或 N；

[0312] W 是 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(任选经取代的烷基)、NC(O)(任选经取代的烷基)或 CH₂；

[0313] R¹ 是 H、Cl、Br、I、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、任选经取代的甲基、任选经取代的乙基、任选经取代的正丙基、任选经取代的异丙基、CF₃、CHF₂ 或 CH₂F；

[0314] R³ 和 R^{3'} 独立地选自 H 和低碳数烷基，或 R³ 与 R^{3'} 连同其所附接的碳一起形成任选地含有 1 个或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 4 元、5 元或 6 元环；

[0315] R⁴ 是 H、低碳数烷基、低碳数烯基或低碳数炔基；

[0316] R⁵、R^{5'}、R⁶、R^{6'} 和 R⁷ 独立地选自 H、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基、经取代甲基、经取代乙基、经取代正丙基、经取代异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂、NHR'、NR'R''、OR'、SR'、C(O)R'、CO₂H、CO₂H 盐、COOR'、CONH₂、CONHR'、CONR'R''、SO₃H、SO₃H 盐、S(O)₂R'、S(O)₂NH₂、S(O)₂NHR'、S(O)₂NR'R''、芳基或杂环，其中

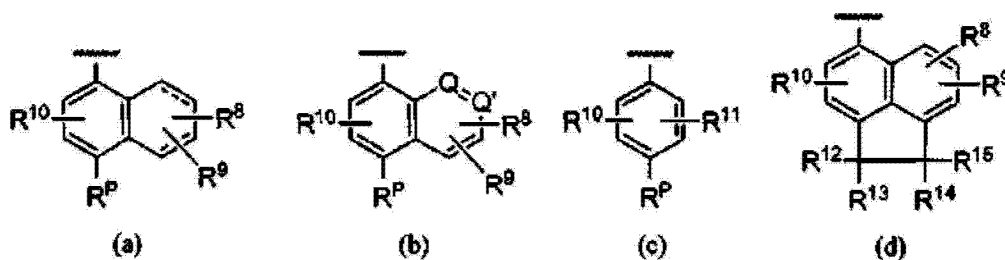
[0317] R' 是 H、C₁₋₃ 烷基、经取代 C₁₋₃ 烷基，其中所述取代基选自 CF₃、OH、OC₁₋₃ 烷基、COC₁₋₃ 烷基、COOH、COOC₁₋₃ 烷基、NH₂、NHC₁₋₃ 烷基、N(C₁₋₃ 烷基)(C₁₋₃ 烷基)、CONHC₁₋₃ 烷基、芳基或杂环；

[0318] R'' 是 H、C₁₋₃ 烷基、经取代 C₁₋₃ 烷基，其中所述取代基选自 CF₃、OH、OC₁₋₃ 烷基、COC₁₋₃ 烷基、COOH、COOC₁₋₃ 烷基、NH₂、NHC₁₋₃ 烷基、N(C₁₋₃ 烷基)(C₁₋₃ 烷基)、CONHC₁₋₃ 烷基、芳基或杂环；或

[0319] R' 与 R'' 连同其所附接的氮原子一起形成 4 元、5 元或 6 元杂环；

[0320] R² 选自由 (a)、(b)、(c) 和 (d) 组成的群组；

[0321]



[0322] 其中

[0323] --- 代表碳-碳单键或碳-碳双键；

[0324] Q 和 Q' 独立地选自 N 和 CH ；

[0325] R^P 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环丙基甲基；

[0326] R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、 OH 、 OCF_3 、 NH_2 和 $NHCH_3$ ；

[0327] R^{11} 是 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、甲氧基、异丙基、环丙基、叔丁基、环丁基或甲基；且

[0328] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地为 H 或甲基。

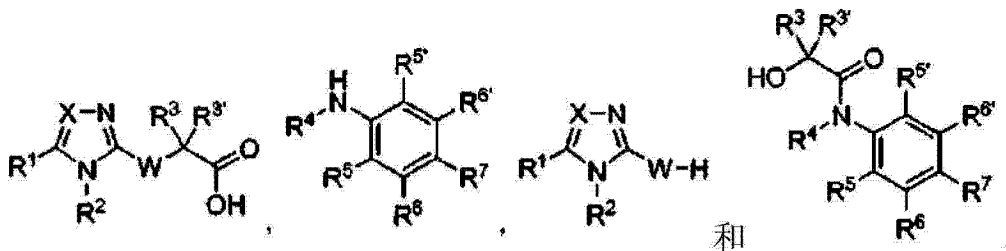
[0329] 在一些实施例中， R^2 是 (a)。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (b)。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (c)。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (d)。

[0330] 在其它或另外的实施例中， R^P 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在其它或另外的实施例中， R^8 、 R^9 和 R^{10} 是 H 。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (a) 且 R^P 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在其它或另外的实施例中， R^2 是 (a)， R^P 是环丙基、环丁基、环戊基或环己基且 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是 H 。

[0331] 在一些实施例中， X 是 N 。在其它或另外的实施例中， X 是 CH 。在其它或另外的实施例中， X 是低碳数烷基。在一些实施例中， W 是 O 。在其它或另外的实施例中， W 是 S 。在一些实施例中， R^1 是 Cl 、 Br 、 I 、甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施例中， R^3 和 R^4 是 H 。在其它或另外的实施例中， X 是 N ； W 是 O 或 S ； R^1 是 Cl 、 Br 或 I 且 R^3 和 R^4 是 H 。在一些实施例中， R^5 是 Cl 、 Br 或 I 。在一些实施例中， R^6 是 H 。在其它或另外的实施例中， R^5 是 Cl 、 Br 或 I 且 R^6 是 H 。在其它或另外的实施例中， R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 $COOR'$ 。在其它或另外的实施例中， R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 $COOR'$ 且 R^6 是 H 。在其它或另外的实施例中， R^5 是 Cl 、 Br 或 I ， R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 $COOR'$ 且 R^6 是 H 。在其它或另外的实施例中， R^5 是 Cl ， R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐且 R^6 是 H 。在其它或另外的实施例中， X 是 N ， W 是 O 或 S ， R^1 是 Cl 、 Br 或 I ， R^3 是 H ， R^4 是 H ， R^5 是 Cl 、 Br 或 I ， R^6 是 H 且 R^7 是 CO_2H 、 CO_2H 盐或 $COOR'$ 。

[0332] 在一些实施例中，所述式 (I) 化合物是式 (I) 化合物的代谢物。在其它或另外的实施例中，所述代谢物具有选自以下的结构：

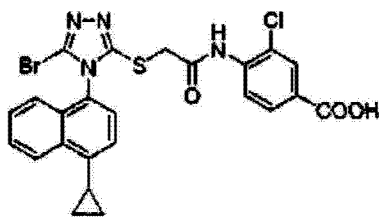
[0333]



[0334] 在一些实施例中，所述式 (I) 化合物是 4-(2-(5-溴-4-(1-环丙基

萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药；

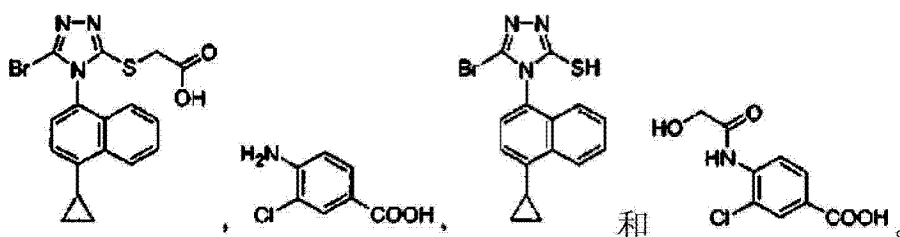
[0335]



[0336] 在一些实施例中，所述式(I)化合物是4-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸的代谢物。

[0337] 在其它或另外的实施例中，所述代谢物具有选自以下的结构：

[0338]



[0339] 在一方面中，本发明提供式(II)化合物，其中所述式(II)化合物是3,5-经二取代-4-(4- R^C -萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑，其中3位上的取代基是 $-R^B$ 且5位上的取代基是 $-R^A$ ，或其医药上可接受的盐、溶剂合物或互变异构体，

[0340] 其中，

[0341] R^A 是H、Cl、Br、I、 NH_2 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、任选经取代的甲基、任选经取代的乙基、任选经取代的正丙基、任选经取代的异丙基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F ；

[0342] R^B 是 $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ 、 $-SCH_2$ -四唑基、 $-SCH_2C(=O)NHOH$ 、 $-SCH_2C(=O)O$ -烷基- $OC(=O)R^{3a}$ 、 $-SCH_2C(=O)O$ -烷基- $OC(=O)OR^{3a}$ 、 $-SCH_2C(=O)O$ -烷基- $OC(=O)NR^{4a}R^{4b}$ 或 $-SCH_2C(O$ 烷基) $_3$ ；

[0343] R^C 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环丙基甲基；

[0344] R^{1a} 是 OR^{2a} 、 SR^{3a} 、 $NR^{4a}R^{4b}$ 、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇或其组合，

[0345] 其中

[0346] R^{2a} 是经取代 C_1 - C_4 烷基、任选经取代的 C_5 - C_{10} 烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基；或

[0347] R^{2a} 是医药上可接受的阳离子；

[0348] R^{2a} 是 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_mR^{5c}$ ；或

[0349] R^{3a} 是氢、任选经取代的 C_1 - C_{10} 烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基；

[0350] 或

[0351] R^{3a} 是 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}$ ；

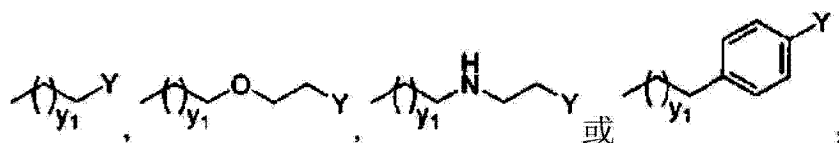
[0352] R^{4a} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基；且

[0353] R^{4b} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基；或

[0354] R^{4b} 是 $-[C(R^{5a})(R^{5b})]_n R^{5c}$ ；

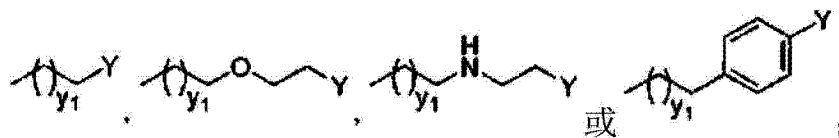
[0355] 各 R^{5a} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、经取代 $-L-C_1-C_3$ 烷基、任选经取代的 $-L-C_4-C_9$ 烷基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 烯基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 炔基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 杂烷基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 环烷基、任选经取代的 $L-C_3-C_7$ 环烯基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 杂环烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 卤代烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、任选经取代的 $-L-$ 二- (C_1-C_4) 烷基胺、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 芳基、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 杂芳基、

[0356]



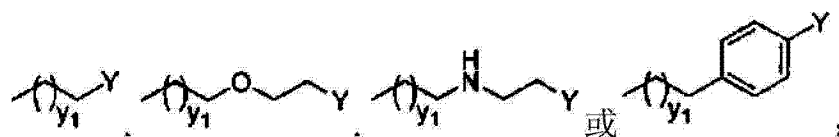
[0357] 各 R^{5b} 独立地为氢、卤素、氰基、硝基、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、经取代 $-L-C_1-C_3$ 烷基、任选经取代的 $-L-C_4-C_9$ 烷基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 烯基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 炔基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 杂烷基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 环烷基、任选经取代的 $L-C_3-C_7$ 环烯基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 杂环烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 卤代烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、任选经取代的 $-L-$ 二- (C_1-C_4) 烷基胺、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 芳基、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 杂芳基、

[0358]



[0359] R^{5c} 是氢、卤素、氰基、硝基、至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸、聚乙二醇、 $-L-OH$ 、 $-L-SH$ 、 $-L-NH_2$ 、经取代 $-L-C_1-C_3$ 烷基、任选经取代的 $-L-C_4-C_9$ 烷基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 烯基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 炔基、任选经取代的 $L-C_2-C_5$ 杂烷基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 环烷基、任选经取代的 $L-C_3-C_7$ 环烯基、任选经取代的 $-L-C_3-C_7$ 杂环烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 卤代烷基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷氧基、任选经取代的 $-L-C_1-C_4$ 烷基胺、任选经取代的 $-L-$ 二- (C_1-C_4) 烷基胺、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 芳基、任选经取代的 $-L-C_5-C_7$ 杂芳基、

[0360]



[0361] 其中 L 是键、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)$ 或 $-S(O)_2$ ；

[0362] y_1 是 0、1、2 或 3；

[0363] Y 是 OH 、 OMe 、 $COOH$ 、 SO_3H 、 OSO_3H 、 $OS(O)_2NH_2$ 、 $P(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 $OP(O)(OH)$

(O-C₁₋₄烷基)或NY²Y³Y⁴;其中

[0364] Y²和Y³各自独立地为氢或甲基;或

[0365] Y²与Y³连同其所附接的氮一起形成任选地含有氧原子或第二个氮原子的五元或六元环;且

[0366] Y⁴是电子对或氧原子;

[0367] m 是 1、2、3 或 4;

[0368] n 是 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

[0369] 在一些实施例中,R^A是Br;且R^C是环丙基。

[0370] 在一方面中,所述式(II)化合物是3-经取代-5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑,其中3位上的取代基是-R^B。

[0371] 在一些实施例中,R^{1a}是至少一种氨基酸。在一些实施例中,R^{1a}是肽。在一些实施例中,R^{1a}是脂质。在一些实施例中,R^{1a}是磷脂。在一些实施例中,R^{1a}是糖苷。在一些实施例中,R^{1a}是核苷。在一些实施例中,R^{1a}是核苷酸。在一些实施例中,R^{1a}是聚乙二醇。

[0372] 在一些实施例中,R^{1a}是选自以下的一或多个基团的组合:至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸和聚乙二醇。在一些实施例中,所述一或多个R^{1a}基团共价连接。在一些实施例中,所述一或多个R^{1a}基团形成偶联物。

[0373] 在一些实施例中,R^{1a}是OR^{2a}。

[0374] 在一些实施例中,R^{2a}是经取代C₁-C₄烷基或任选经取代的C₅-C₁₀烷基。在一些实施例中,R^{2a}是医药上可接受的阳离子。在一些实施例中,R^{2a}是选自Li⁺、Na⁺、K⁺、Mg⁺⁺、Ca⁺⁺和质子化胺的医药上可接受的阳离子。

[0375] 在一些实施例中,R^{2a}是-[C(R^{5a})(R^{5b})]_mR^{5c};m 是 1、2、3、4;且其中R^{5a}、R^{5b}和R^{5c}中至少一者不为氢。在一些实施例中,R^{5a}是氢,R^{5b}是氢且R^{5c}不是氢。

[0376] 在一些实施例中,R^{5c}是至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸或聚乙二醇。

[0377] 在一些实施例中,R^{1a}是SR^{3a}。在一些实施例中,R^{3a}是任选经取代的C₁-C₁₀烷基。

[0378] 在一些实施例中,R^{3a}是-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}。

[0379] 在一些实施例中,R^{5a}是氢,R^{5b}是氢且R^{5c}不是氢。在一些实施例中,R^{5c}是至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸或聚乙二醇。

[0380] 在一些实施例中,R^{1a}是NR^{4a}R^{4b}。

[0381] 在一些实施例中,R^{4a}是氢。在一些实施例中,R^{4b}是任选经取代的烷基。

[0382] 在一些实施例中,R^{4b}是-[C(R^{5a})(R^{5b})]_nR^{5c}。

[0383] 在一些实施例中,R^{5a}是氢,R^{5b}是氢且R^{5c}不是氢。在一些实施例中,R^{5c}是至少一种氨基酸、肽、脂质、磷脂、糖苷、核苷、核苷酸、寡核苷酸或聚乙二醇。

[0384] 在一些实施例中,R^B是-SCH₂C(=O)R^{1a}、-SCH₂-四唑基、-SCH₂C(=O)NHOH、-SCH₂C(=O)O-烷基-OC(=O)R^{3a}、-SCH₂C(=O)O-烷基-OC(=O)OR^{3a}、-SCH₂C(=O)O-烷基-OC(=O)NR^{4a}R^{4b}或-SCH₂C(O烷基)₃;

[0385] R^{1a}是OR^{2a}、NR^{4a}R^{4b}、至少一种氨基酸、肽或糖苷;

[0386] R^{2a}是经取代C₁-C₄烷基、任选经取代的C₅-C₁₀烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基或任选经取代的杂芳基;或

[0387] R^{2a} 是医药上可接受的阳离子；

[0388] R^{3a} 是氢、任选经取代的 C_1 - C_{10} 烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基、任选经取代的杂环烷基、任选经取代的芳基、任选经取代的杂芳基；

[0389] R^{4a} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基；且

[0390] R^{4b} 是氢、任选经取代的烷基、任选经取代的杂烷基、任选经取代的环烷基或任选经取代的杂环烷基。

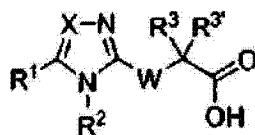
[0391] 在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ 。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)-$ 至少一种氨基酸。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)-$ 赖氨酸。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)-$ 糖苷。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)O-$ 葡萄糖苷酸。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2-$ 四唑基。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)NHOH$ 。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)O-$ 烷基 $-OC(=O)R^{3a}$ 。在一些实施例中， $-SCH_2C(=O)O-CH_2-OC(=O)R^{3a}$ 。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)O-CH(CH_3)-OC(=O)R^{3a}$ 。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)O-CH_2-OC(=O)OR^{3a}$ 。在一些实施例中， R^B 是 $-SCH_2C(=O)O-CH(CH_3)-OC(=O)OR^{3a}$ 。在一方面中， R^B 是 $-SCH_2C(O$ 烷基 $)_3$ 。

[0392] 在一方面中， R^{1a} 是 OR^{2a} 。在另一方面中， R^{1a} 是 $NR^{4a}R^{4b}$ 。

[0393] 在一方面中， R^B 是选自以下的基团： $-SCH_2C(=O)R^{1a}$ 、 $-SCH_2-$ 四唑基、 $-SCH_2C(=O)NHOH$ 、 $-SCH_2C(=O)O-$ 烷基 $-OC(=O)R^{3a}$ 、 $-SCH_2C(=O)O-$ 烷基 $-OC(=O)OR^{3a}$ 、 $-SCH_2C(=O)O-$ 烷基 $-OC(=O)NR^{4a}R^{4b}$ 或 $-SCH_2C(O$ 烷基 $)_3$ ，由此 R^B 在活体内代谢以使 R^B 是 $-SCH_2C(=O)OH$ 。

[0394] 在一方面中，本发明提供式 (III) 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、溶剂合物、酯、互变异构体或前药：

[0395]



[0396] 式 (III)

[0397] 其中

[0398] X 是 CH 或 N；

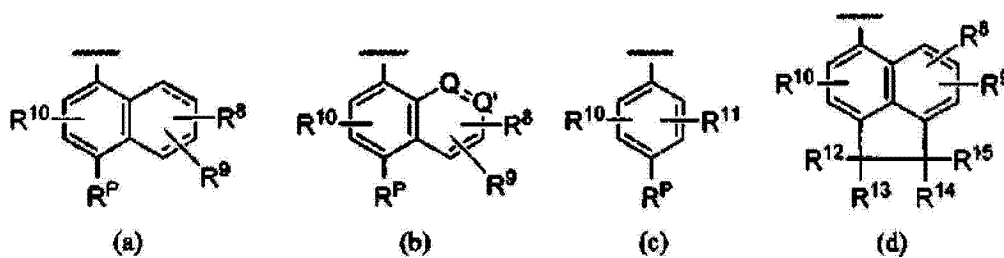
[0399] W 是 O、S、S(O)、S(O)₂、NH、N(任选经取代的烷基)、NC(O) (任选经取代的烷基) 或 CH₂；

[0400] R^1 是 H、Cl、Br、I、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、任选经取代的甲基、任选经取代的乙基、任选经取代的正丙基、任选经取代的异丙基、CF₃、CHF₂或 CH₂F；

[0401] R^3 和 $R^{3'}$ 独立地选自 H 和低碳数烷基，或 R^3 与 $R^{3'}$ 连同其所附接的碳一起形成任选地含有 1 个或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 4 元、5 元或 6 元环；

[0402] R^2 选自由 (a)、(b)、(c) 和 (d) 组成的群组：

[0403]



[0404] 其中

[0405] --- 代表碳-碳单键或碳-碳双键；

[0406] Q 和 Q' 独立地选自 N 和 CH ；

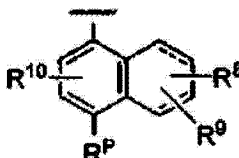
[0407] R^P 是甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环丙基甲基；

[0408] R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 CH_3 、 CF_3 、 CFH_2 、 CF_2H 、乙基、异丙基、环丙基、甲氧基、 OH 、 OCF_3 、 NH_2 和 $NHCH_3$ ；

[0409] R^{11} 是 Cl 、 Br 、 I 、 CH_3 、 CF_3 、甲氧基、异丙基、环丙基、叔丁基、环丁基或甲基；且

[0410] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地为 H 或甲基。

[0411] 在一些实施例中， X 是 N 。在其它实施例中， W 是 S 或 O 。

[0412] 在一方面中， R^2 是 (a)  在一方面中， --- 代表碳-碳双键。在

一些实施例中， R^P 是环丙基。

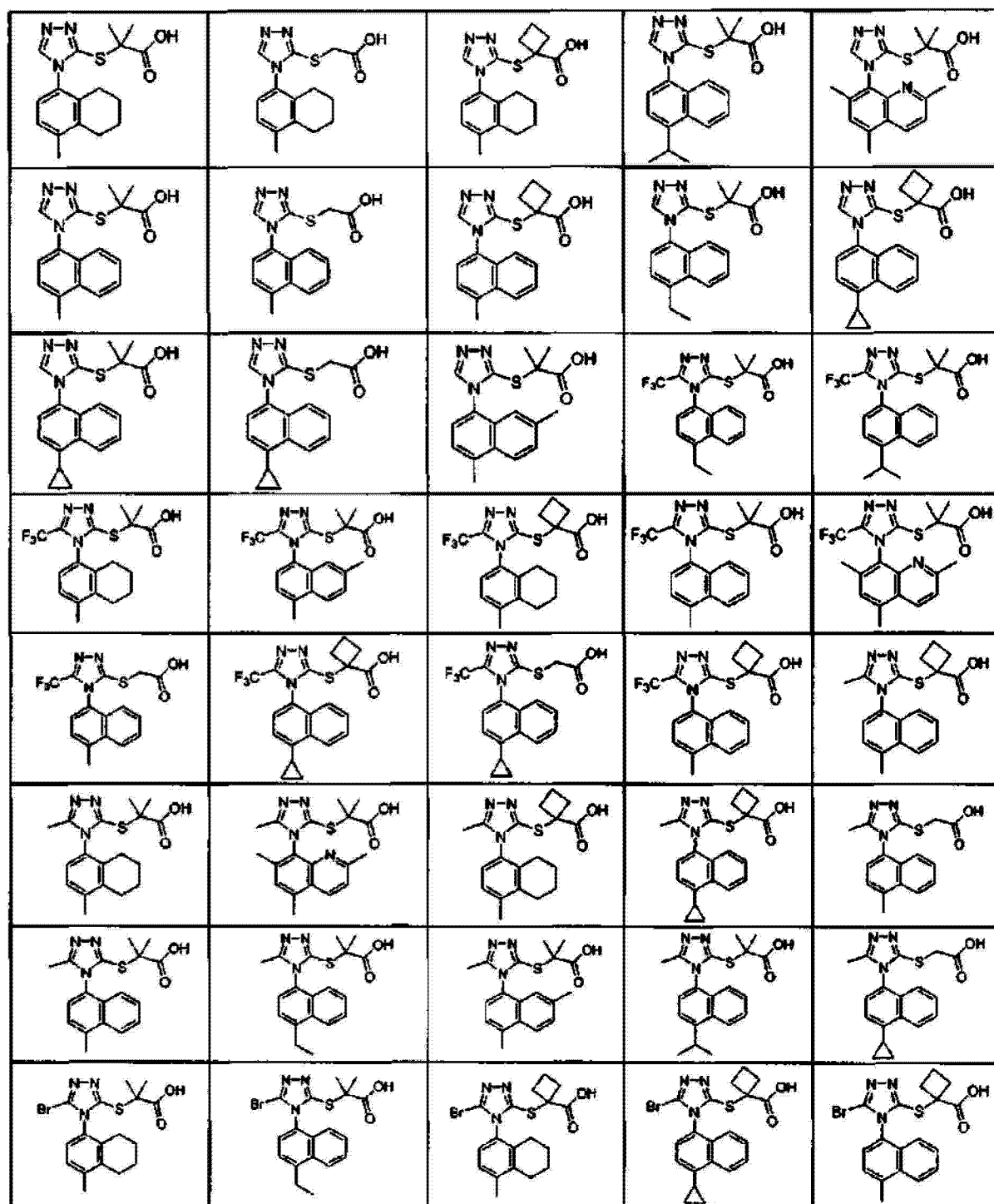
[0413] 在一些实施例中， X 是 N ； W 是 S ；且 R^1 是 Cl 、 Br 、 I 、任选经取代的甲基、 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 。

[0414] 在一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 不是 H 。在一方面中， R^3 和 $R^{3'}$ 是 H 。

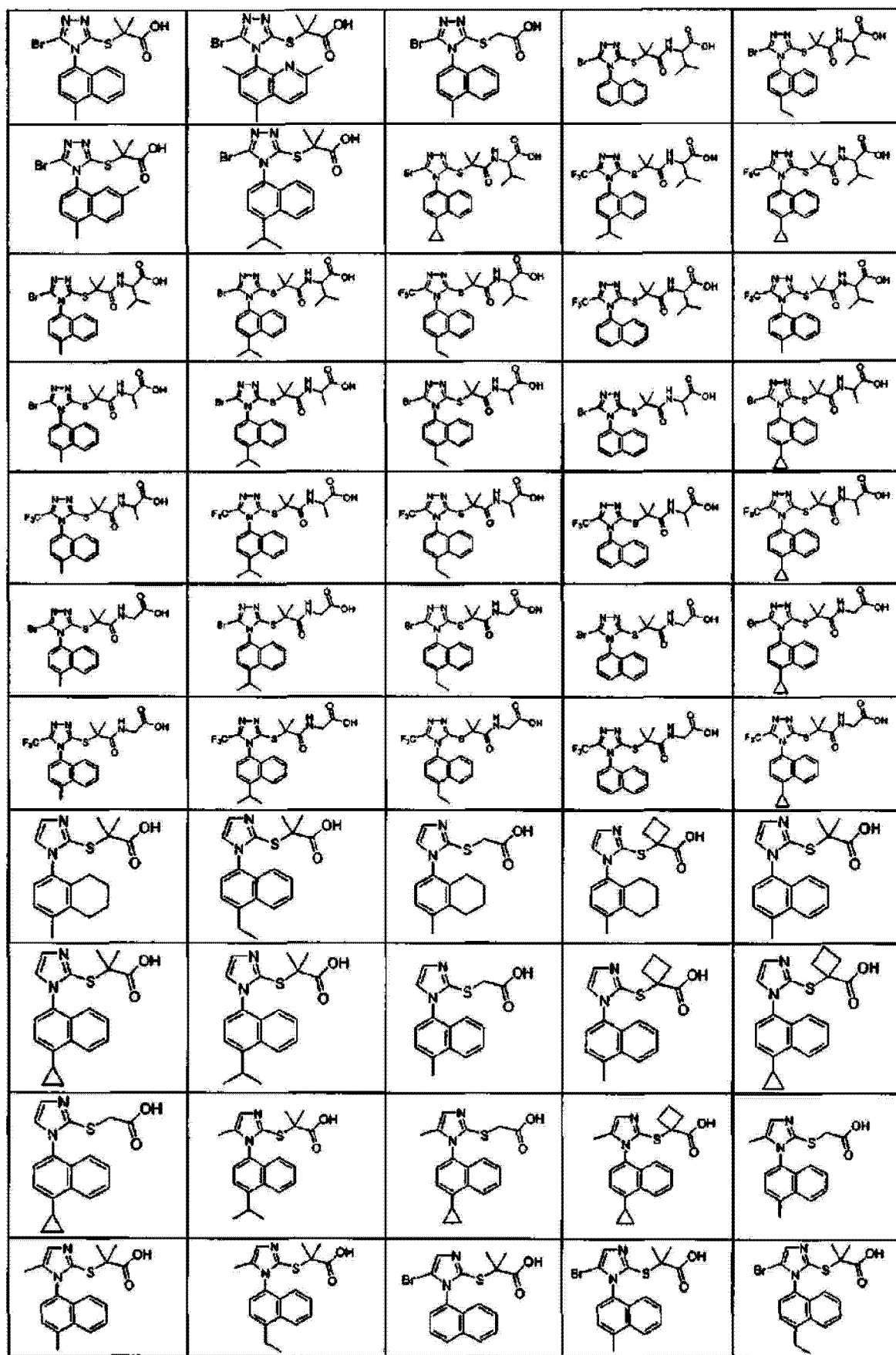
[0415] 在一些实施例中， R^3 与 $R^{3'}$ 连同其所附接的碳一起形成任选地含有 1 个或 2 个选自 N 、 S 和 O 的杂原子的 4 元、5 元或 6 元环。在一些其它实施例中， R^3 与 $R^{3'}$ 连同其所附接的碳一起形成 4 元、5 元或 6 元环。

[0416] 在其它或另外的实施例中，式 (III) 化合物具有以下结构：

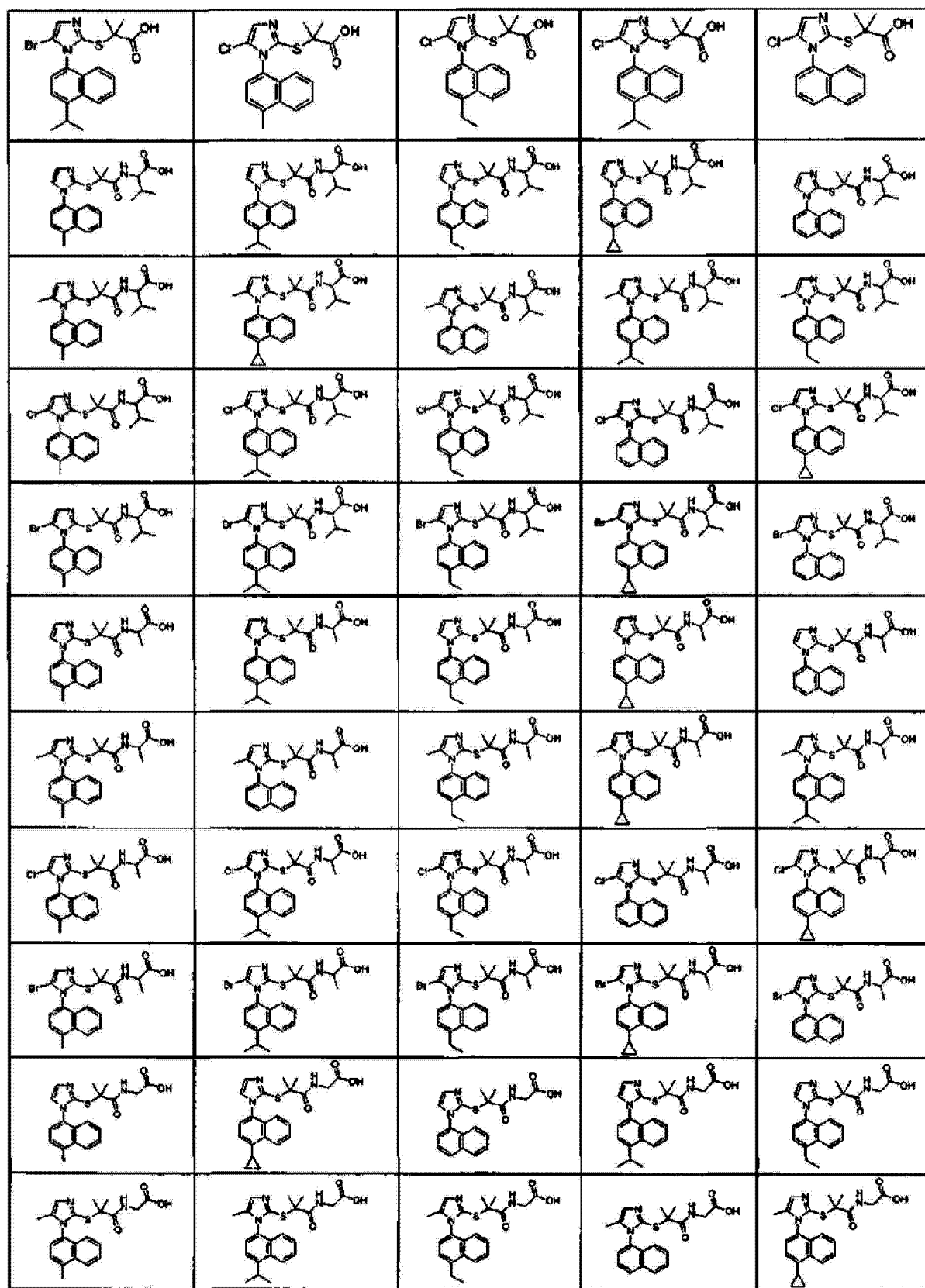
[0417]



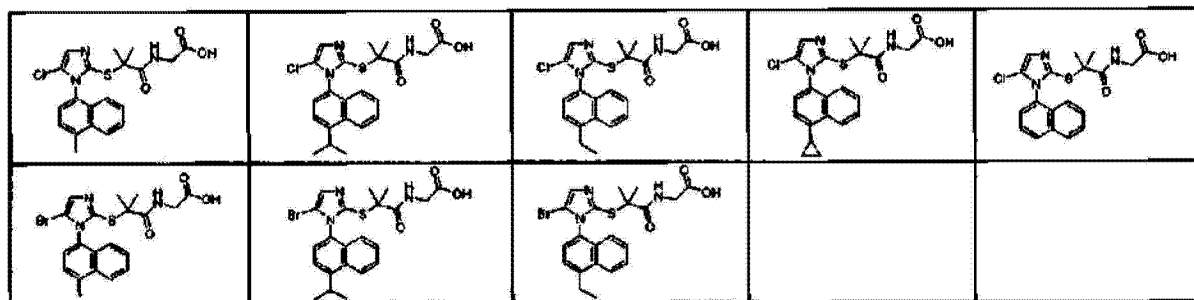
[0418]



[0419]



[0420]



[0421] 合成程序

[0422] 在另一方面中,本发明提供合成本发明所述化合物的方法。在一些实施例中,本发明所述化合物可通过下文所述的方法来制备。下文的程序和实例意欲阐释所述方法。程序和实例均不应理解为以任何方式限制本发明。在一些实施例中,通过任一适宜方法来合成本发明所述化合物。

[0423] 在一些实施例中,用于合成本文所述化合物的起始材料是自市售来源获得,例如奥德里奇化学公司 (Aldrich Chemical Co.) (密尔沃基 (Milwaukee), 威斯康星州 (Wis.))、西格玛化学公司 (Sigma Chemical Co.) (圣路易斯 (St. Louis), 密苏里州 (Mo.))。在一些实施例中,使用以下文献中所述的技术和材料来合成用于合成本文所述化合物的起始材料,例如马奇 (March), 高等有机化学 (ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY), 第 4 版, (威利出版公司 (Wiley) 1992); 凯里 (Carey) 和桑德博格 (Sundberg), 高等有机化学 (ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY), 第 4 版, A 和 B 卷 (普林汉诺出版公司 (Plenum) 2000, 2001); 和格林 (Green) 和伍兹 (Wuts), 有机合成中的保护基团 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS), 第 3 版, (威利出版公司 (Wiley) 1999) (所有这些文献的所述揭示内容均以引用方式并入本文中)。在一些实施例中,使用以下合成方法。

[0424] 通过使亲电体与亲核体反应来形成共价键

[0425] 本文所述化合物可使用多种亲电体或亲核体加以修饰而形成新官能团或取代基。下表标题为“共价键和其前体的实例”,其列示共价键和前体官能团的选择实例,其产生多种亲电体与亲核体可得组合且可用作指导。前体官能团以亲电基团和亲核基团形式展示。

[0426] 共价键和其前体的实例

[0427]

共价键产物	亲电体	亲核体
甲酰胺	活性酯	胺 / 苯胺
甲酰胺	酰基叠氮化物	胺 / 苯胺
甲酰胺	酰基卤化物	胺 / 苯胺
酯	酰基卤化物	醇 / 酚
酯	酰基腈	醇 / 酚
甲酰胺	酰基腈	胺 / 苯胺
亚胺	醛	胺 / 苯胺
胺	醛或酮	肼
肟	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤化物	胺 / 苯胺
酯	烷基卤化物	羧酸
硫醚	烷基卤化物	硫醇
醚	烷基卤化物	醇 / 酚
硫醚	磺酸烷基酯	硫醇

酯	磺酸烷基酯	羧酸
醚	磺酸烷基酯	醇 / 酚
酯	酸酐	醇 / 酚
甲酰胺	酸酐	胺 / 苯胺
苯硫酚	芳基卤化物	硫醇
芳基胺	芳基卤化物	胺
硫醚	氮丙啶	硫醇
硼酸酯	硼酸酯	二醇
甲酰胺	羧酸	胺 / 苯胺
酯	羧酸	醇
胂	酰胂	羧酸
N- 酰基脲或酸酐	碳化二亚胺	羧酸
酯	重氮烷烃	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
氨基三嗪	卤代三嗪	胺 / 苯胺
三嗪基醚	卤代三嗪	醇 / 酚
脒	亚氨酸酯	胺 / 苯胺
脲	异氰酸酯	胺 / 苯胺
氨基甲酸酯	异氰酸酯	醇 / 酚
硫脲	异硫氰酸酯	胺 / 苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
亚磷酸酯	亚磷酰胺	醇
甲硅烷基醚	甲硅烷基卤化物	醇
烷基胺	磺酸酯	胺 / 苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇
酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺酰胺	磺酰基卤化物	胺 / 苯胺
磺酸酯	磺酰基卤化物	酚 / 醇

[0428] 使用保护基团

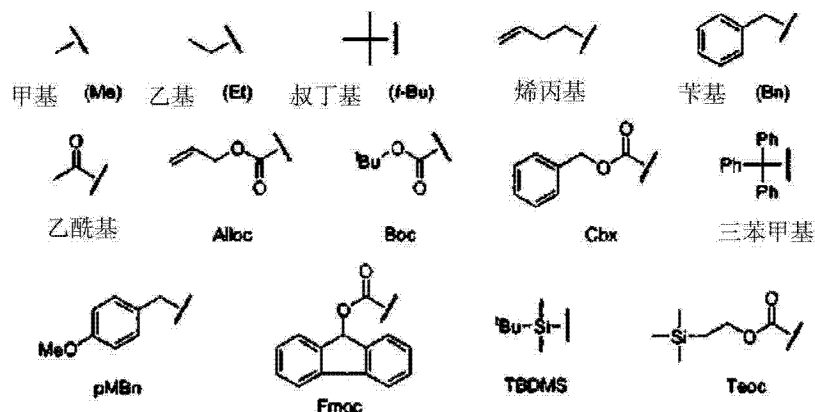
[0429] 在本文所述反应的一些实施例中,需要保护反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基基团(在终产物中需要这些基团),以避免其不合需要地参与所述反应。使用保护基团来阻断一些或全部反应性部分并阻止所述基团参与化学反应,直至移除保护基团。优选地,可通过不同手段来移除各保护基团。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团满足差别移除的要求。保护基团可通过酸、碱及氢解来移除。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基等基团是酸不稳定性基团,且在一些实施例中用于在经苄氧羰基(Cbz)基团(其可通过氢解来移除)及9-苄基氧羰基(Fmoc)基团(其为碱不稳定性基团)保护的氨基存在下保护羧基和羟基反应性部分。在一些实施例中,在经诸如氨基甲酸叔丁基酯等酸不稳定性基团或酸及碱稳定性但可水解移除的氨基甲酸酯阻断的胺存在下,使用碱不稳定性基团(例如但不限于甲基、乙基和乙酰基)来阻断羧酸及羟基反应性部分。

[0430] 在一些实施例中,同样使用可水解移除的保护基团(例如苄基)来阻断羧酸及羟基反应性部分,而使用诸如9-苄基氧羰基(Fmoc)等碱不稳定性基团来阻断能够与酸氢键结合的胺基团。在一些实施例中,羧酸反应性部分是通过转化成本文例示的简单酯化合物予以保护,或使用诸如2,4-二甲氧基苄基等可氧化移除的保护基团来阻断,而使用氟化物不稳定性氨基甲酸甲硅烷基酯来阻断同时存在的氨基。

[0431] 烯丙基阻断基团在酸及碱保护基团存在下可用,这是因为前者稳定且可随后通过金属或 π 酸催化剂予以移除。例如,经烯丙基阻断的羧酸可在酸不稳定性氨基甲酸叔丁基酯或碱不稳定性乙酸胺 (acetate amine) 保护基团存在下经 Pd 催化的反应去保护。在一些实施例中,将本文所揭示的化合物或其中间体形式附接到树脂上。只要将残基附接到树脂上,官能团即被阻断且不能反应。在自树脂释放后,官能团可以反应。

[0432] 在一些实施例中,保护或阻断基团选自:

[0433]



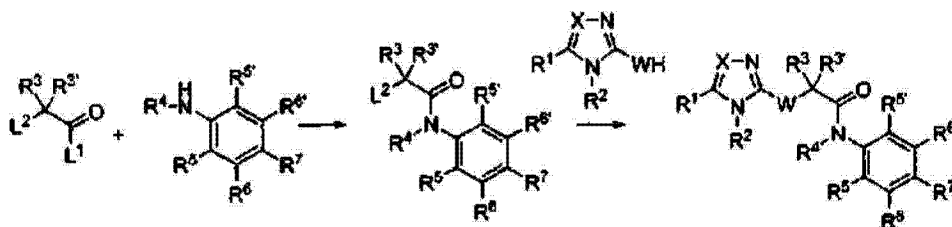
[0434] 其它保护基团加上适用于产生及移除保护基团的技术的详细说明阐述于格林和伍兹,有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis),第3版,约翰·威利父子出版公司,纽约, NY,1999;和考斯恩科 (Kocienski),保护基团 (Protective Groups),蒂梅沃莱格 (Thieme Verlag),纽约, NY,1994,所述揭示内容以引用方式并入本文中。

[0435] 制备式 I 化合物

[0436] 本发明阐述制备式 I 化合物的方法。在一些实施例中,遵循实质上如以下专利中所述的程序来实施本发明化合物的合成:WO 2004/030611、WO 2004/050643、WO/2004/030611、US 2008/0176850、US 2006/013556、US 5,939,462 和 US 7,435,752。

[0437] 在一种合成途径中,使用活性羧酸化合物 ($L^2-CHR^3-C(O)-L^1$, 优选地 L^1 是卤离子) 来酰胺化经适宜取代 (R^5, R^6, R^7) 的苯胺,其中所述活性羧酸化合物进一步包括离去基团 L^2 (优选为溴离子)。形成酰苯胺 (anilide) 后,使反应产物与置换离去基团的 $-WH$ 经取代三唑或咪唑反应,形成如下文所绘示的期望化合物。

[0438]

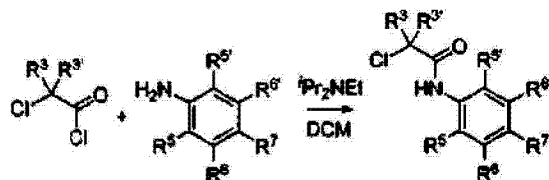


[0439] 在三唑或咪唑相对于苯胺价格较高的情况下此方案较有利,这是因为直至最后一步才使用三唑或咪唑且不会经受在中间体合成操作期间发生的不可避免的损失。离去基团 L^1 和 L^2 的选择在一定程度上取决于胺的具体选择,且在较低程度上取决于具体的三唑或咪唑。尤其优选地, L^1 和 L^2 是卤离子,最优选是氯离子或溴离子。适宜用于酰胺化反应的溶剂包括醚、醇和烃 (优选为经卤化的),且适宜溶剂的选择至少部分取决于反应物的化学性

质。就上文反应中使用的溶剂、催化剂和 / 或碱来说,康奈尔 (Conne11) 等人 (美国专利第 5,939,462 号) 阐述的考虑因素通常适用。三唑 / 咪唑与酰苯胺前体的反应通常在诸如 DMF 等极性非质子溶剂中于诸如碳酸钾等碱存在下实施。在一些情况下不需要碱。

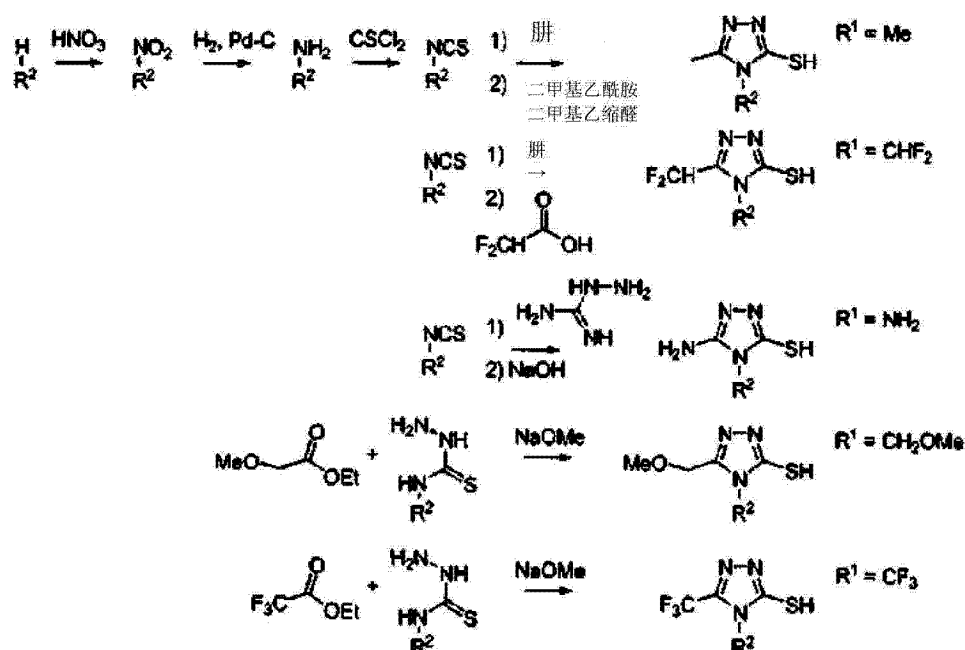
[0440] 下文显示使用氯乙酰氯的酰苯胺形成反应的实例。

[0441]



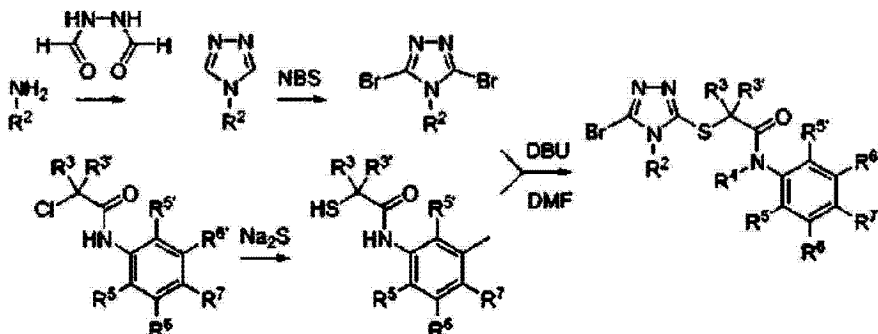
[0442] 下文显示用于制备带有各种 R¹取代基 (Me、CHF₂、NH₂、CH₂OMe、CF₃) 的三唑前体的合成途径。

[0443]



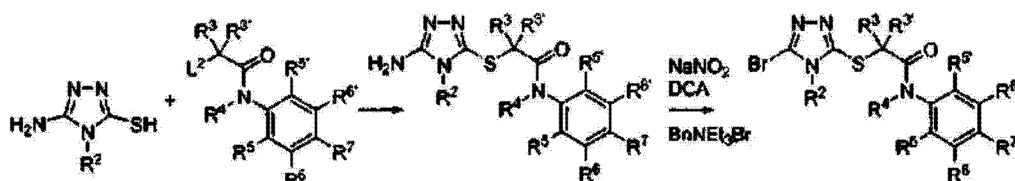
[0444] 在一些实施例中,通过二卤化三唑、随后置换一个卤离子来制备 R¹卤素取代的三唑,如下文所示。

[0445]



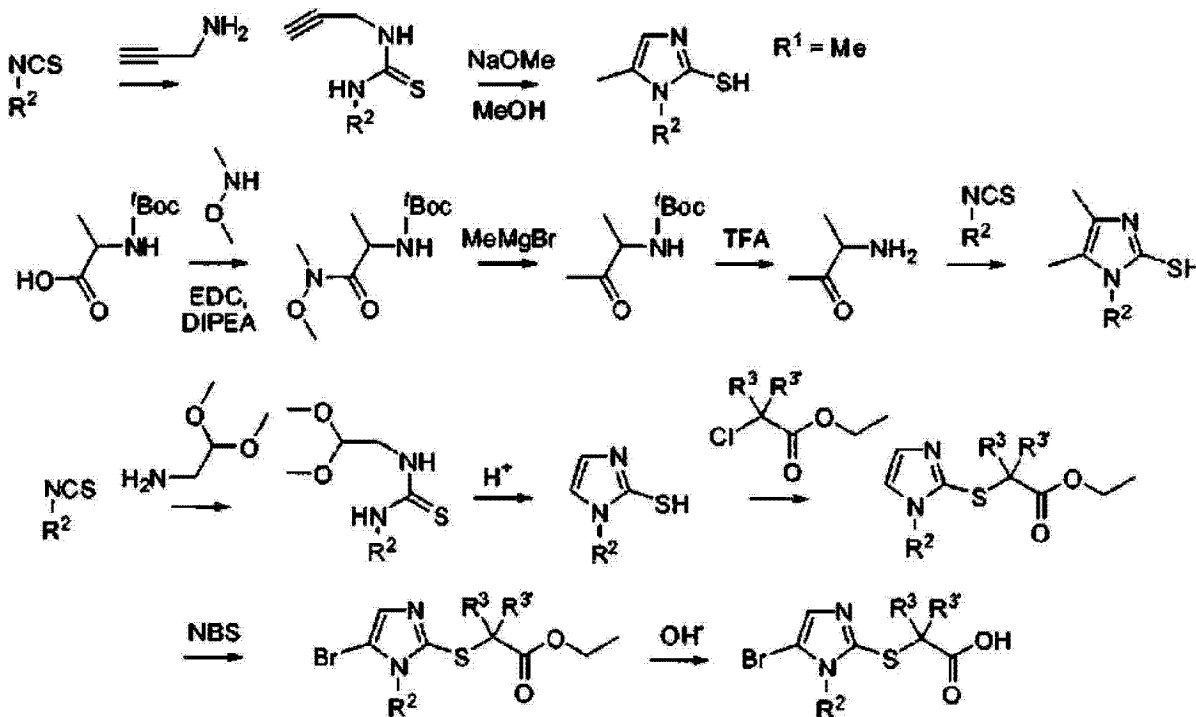
[0446] 在一些实施例中,通过重氮化氨基三唑来制备 R¹卤素取代的三唑,如下文所示。

[0447]



[0448] 下文显示用于制备咪唑衍生物的合成途径。

[0449]

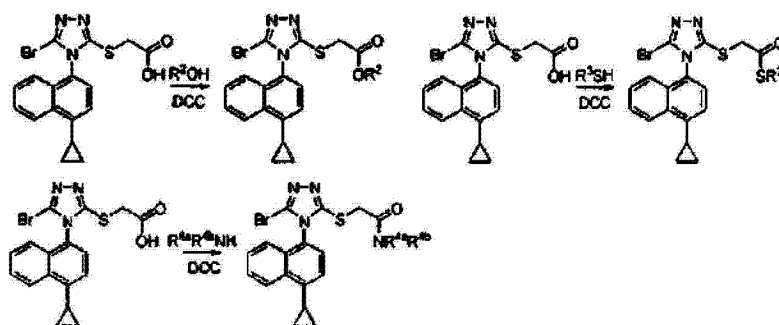


[0450] 制备式 II 化合物

[0451] 本发明所述化合物可经由化学合成领域的技术人员所了解的多种合成途径来制备。出于例示目的,下文显示这些途径中的一些途径的实例。

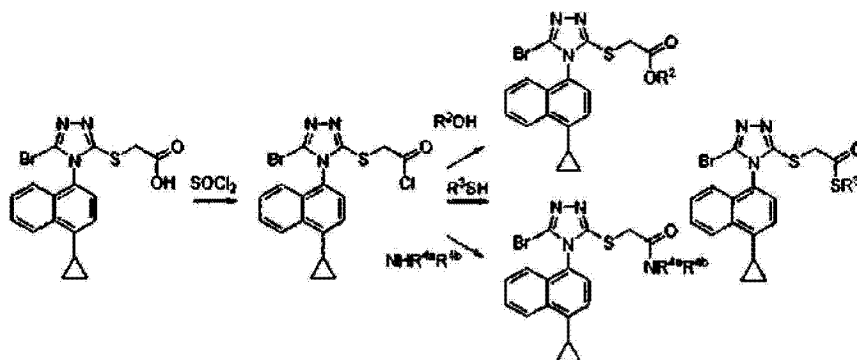
[0452] 可使合成中间体 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸与醇、硫醇、伯胺或仲胺在偶合剂(例如N,N'-二环己基碳化二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基碳化二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(EDC)和诸如此类)存在下反应,形成酯、硫酯或酰胺衍生物。

[0453]



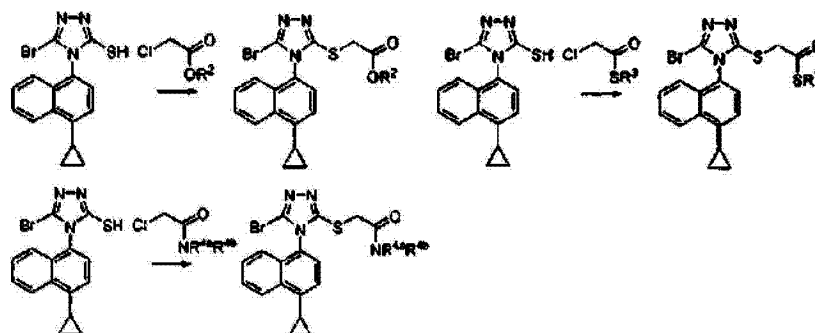
[0454] 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸还可经由用亚硫酰氯处理且随后与醇、硫醇、伯胺或仲胺反应以形成酯或酰胺衍生物来转化成2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰氯。

[0455]



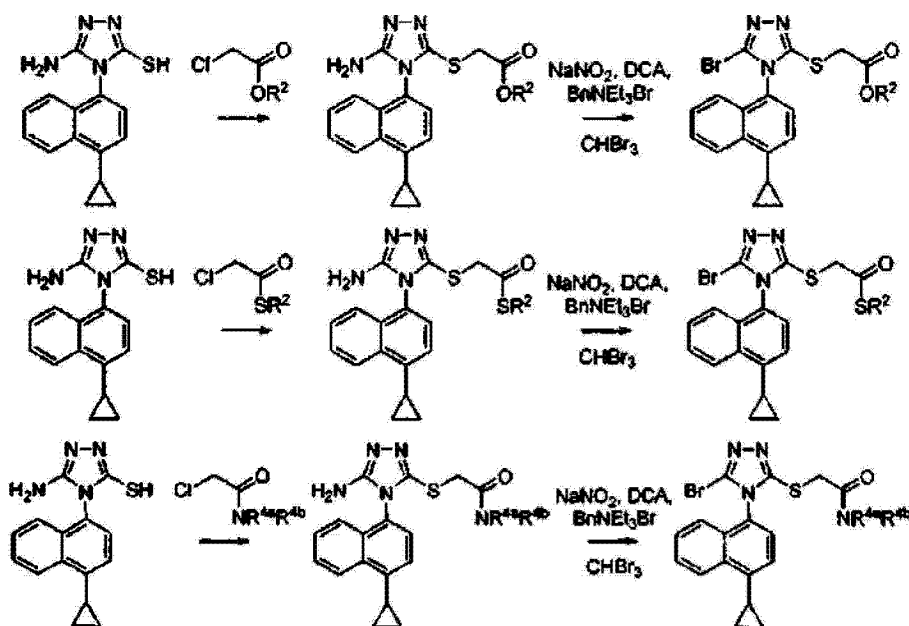
[0456] 在一略有不同的途径中,可使中间体 5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇与 2-氯-乙酸、2-氯硫代乙酸酯或 2-氯-乙酰胺衍生物反应,得到与上文相同的酯、硫酯或酰胺衍生物。

[0457]



[0458] 可使合成中间体 5-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇与醇、硫醇、伯胺或仲胺反应,形成对应的酯、硫酯或酰胺,随后经由例如与亚硝酸钠 / 二氯乙酸 / 溴化 N-苄基-N,N-二乙基乙铵反应而转化成 5-溴衍生物。

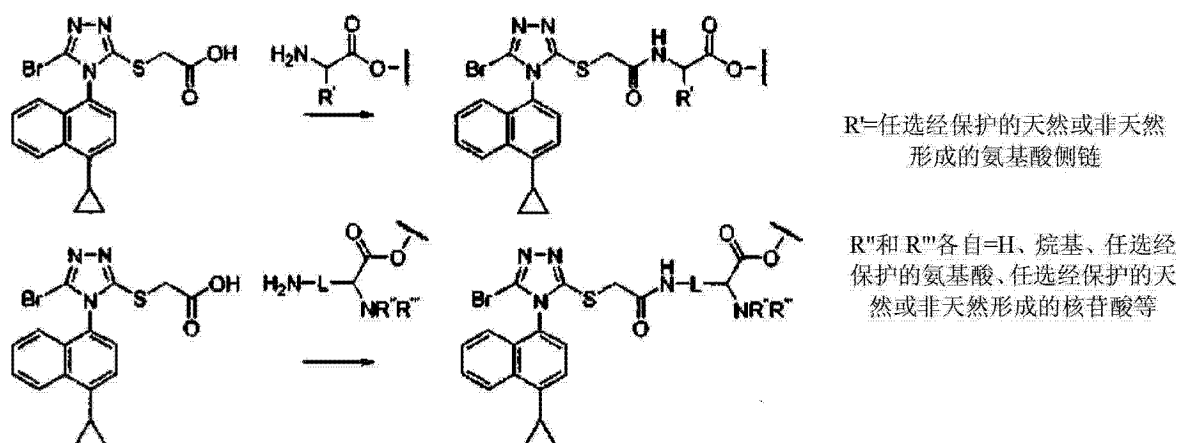
[0459]



[0460] 可使合成中间体 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸与天然或非天然形成的氨基酸残基的胺官能团(氨基酸(例如赖氨酸)的 α -胺或非

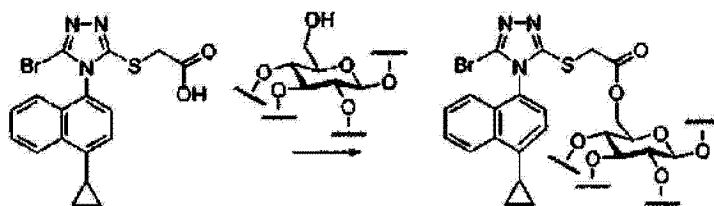
α -胺)偶合(使用标准氨基酸偶合条件),形成氨基酸偶联物,例如下文所示者。

[0461]



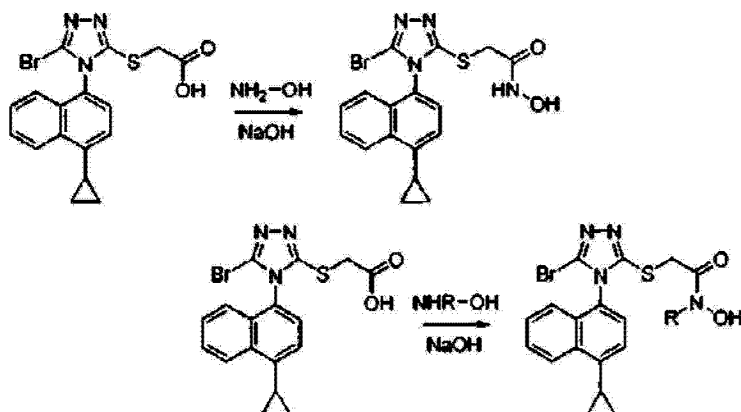
[0462] 在一些实施例中,可使合成中间体2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸与天然或非天然形成的糖苷的羟基偶合(使用标准偶合条件)以形成糖苷偶联物,例如下文所示者。在一些实施例中,其它羟基各自经保护、未经保护(即-OH)或进一步经取代。

[0463]



[0464] 可使2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸与羟胺反应以形成2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-羟基乙酰胺。使用N-经取代的羟胺会得到N-经取代的产物。

[0465]



[0466] 本发明所揭示化合物的其它形式

[0467] 同分异构体

[0468] 在一些实施例中,本发明所述化合物以几何异构体形式存在。在一些实施例中,本发明所述化合物具有一或多个双键。本发明所提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、反式(entgegen)(E)和顺式(zusammen)(Z)同分异构体以及其对应混合物。在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本发明所述化合物包括

本文所述各式内所有可能的互变异构体。在一些情况下,本发明所述化合物具有一或多个手性中心,且各中心以 R 构型或 S 构型存在。本发明所述化合物包括所有 非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其对应混合物。在本发明所提供化合物和方法的其它实施例中,由单一制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物可用于本文所述应用。在一些实施例中,本发明所述化合物可通过以下步骤以其单个立体异构体形式来制备:使所述化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物,将所述非对映异构体分开,并回收光学纯对映异构体。在一些实施例中,优选为可离解的复合物(例如,结晶非对映异构体盐)。在一些实施例中,非对映异构体具有独特的物理特性(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)且通过利用所述不同加以分离。在一些实施例中,通过手性色谱或优选地通过基于溶解度差异的分离 / 拆分技术将所述非对映异构体分开。在一些实施例中,随后通过不导致外消旋的任一实用方法来回收光学纯对映异构体以及拆分剂。

[0469] 标记化合物

[0470] 在一些实施例中,本发明所述化合物以其同位素标记形式存在。在一些实施例中,本发明所揭示方法包括通过授予所述同位素标记化合物来治疗疾病的方法。在一些实施例中,本发明所揭示方法包括通过作为医药组合物授予所述同位素标记化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施例中,本发明所揭示化合物包括同位素标记化合物,除一或多个原子由原子质量或质量数不同于自然界中通常所发现的原子质量或质量数的原子代替外,其与本文所列举化合物相同。可纳入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 及 ^{36}Cl 。含有上述同位素和 / 或其它原子的其它同位素的本发明所述化合物和其代谢物、医药上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或衍生物包括在本发明范围内。某些同位素标记的化合物,例如其中纳入诸如 ^3H 及 ^{14}C 等放射性同位素的化合物可用于药物和 / 或底物组织分布分析。含氚(即 ^3H) 及碳 -14(即 ^{14}C) 同位素因易于制备及可检测性而尤其优选。此外,用诸如氘(即, ^2H) 等重同位素取代会因较强的代谢稳定性而提供某些治疗优点,例如活体内半衰期延长或所需剂量降低。在一些实施例中,通过任一适宜方法来制备同位素标记化合物、其医药上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或衍生物。

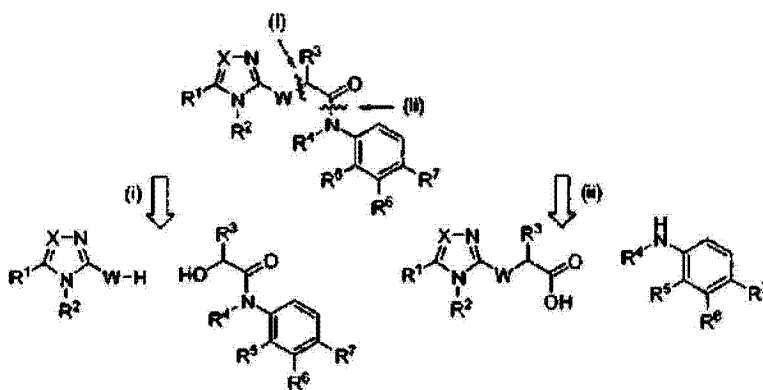
[0471] 在一些实施例中,通过其它方式来标记本发明所述化合物,包括(但不限于)使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0472] 代谢物

[0473] 在一些实施例中,本发明所述化合物以其代谢物形式存在。在一些实施例中,本发明所揭示方法包括通过授予所述代谢物来治疗疾病的方法。在一些实施例中,本发明所揭示方法包括通过作为医药组合物授予所述代谢物来治疗疾病的方法。

[0474] 本发明所述化合物通过多种代谢机制(例如水解、氧化、糖酵解、磷酸化、烷基化和诸如此类)进行代谢。尽管不欲受限于任一特定理论,但下图阐释了两个可能的裂解位点,在所述位点上式(I)化合物可代谢生成所示代谢物。所属领域的技术人员可构想出产生其它代谢物的其它代谢路径,其同样打算包括在本发明内。

[0475]



[0476] 医药上可接受的盐

[0477] 在一些实施例中,本发明所述化合物以其医药上可接受的盐形式存在。在一些实施例中,本发明所揭示方法包括通过投予所述医药上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施例中,本发明所揭示方法包括通过作为医药组合物投予所述医药上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0478] 在一些实施例中,本发明所述化合物具有酸性或碱性基团,且因此可与多种无机碱或有机碱、和无机酸和有机酸中的任一者反应而形成医药上可接受的盐。在一些实施例中,这些盐是在本发明化合物最后分离和纯化期间原位制备,或通过使呈游离形式的经纯化化合物与适宜酸或碱单独反应并分离由此形成的盐来制备。

[0479] 医药上可接受的盐的实例包括通过使本发明所述化合物与矿物、有机酸或无机碱反应而制备的盐,所述盐包括:乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 γ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、巴莫酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲基磺酸盐。

[0480] 此外,本发明所述化合物可制备成通过使游离碱形式的化合物与医药上可接受的无机酸或有机酸反应而形成的医药上可接受的盐形式,所述酸包括(但不限于)无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸和诸如此类;和有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对-甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。在一些实施例中,其它酸(例如草酸)尽管自身并非医药上可接受的,

但同样可用于制备在获得本发明化合物及其医药上可接受的酸加成盐中用作中间体的盐。

[0481] 在一些实施例中,使包含游离酸基团的本发明所述化合物与适宜碱(例如医药上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐)、与氨、或与医药上可接受的有机伯胺、仲胺或叔胺反应。代表性碱金属或碱土金属盐包括锂、钠、钾、钙、镁及铝盐及诸如此类。碱的例示性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 及诸如此类。

[0482] 用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪及诸如此类。应了解,本发明所述化合物还包括其含有的任一含碱性氨基团的季铵化形式。在一些实施例中,通过所述季铵化来获得水或油溶性或分散性产物。本发明所述化合物可制备成当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)替换;或与有机碱配位时所形成的医药上可接受的盐。还可通过使游离酸形式的本发明所述化合物与医药上可接受的无机碱或有机碱反应来制备碱加成盐,所述碱包括(但不限于)有机碱,例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺和诸如此类;和无机碱,例如氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠和诸如此类。另外,可使用起始材料或中间体的盐来制备本发明所揭示化合物的盐形式。

[0483] 溶剂合物

[0484] 在一些实施例中,本发明所述化合物以溶剂合物形式存在。本发明提供通过投予所述溶剂合物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供通过作为医药组合物投予所述溶剂合物来治疗疾病的方法。

[0485] 溶剂合物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,且在一些实施例中,在用医药上可接受的溶剂(例如水、乙醇和诸如此类)结晶过程期间形成。当溶剂是水时形成水合物,或当溶剂是醇时形成醇合物。本文所述化合物的溶剂合物可在本文所述过程期间方便地制备或形成。仅举例说明,本发明所述化合物的水合物可通过自水性/有机溶剂混合物重结晶方便地制备,所使用的有机溶剂包括(但不限于)二噁烷、四氢呋喃或甲醇。另外,本文所提供的化合物可以非溶剂合物形式以及溶剂合物形式存在。通常,对于本文所提供的化合物和方法来说,溶剂合物形式视为等同于非溶剂合物形式。

[0486] 多晶型物

[0487] 在一些实施例中,本发明所述化合物以多晶型物形式存在。本发明提供通过投予所述多晶型物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供通过作为医药组合物投予所述多晶型物来治疗疾病的方法。

[0488] 因此,本发明所述化合物包括所有其结晶形式(称为多晶型物)。多晶型物包括相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。在某些情况下,多晶型物具有不同X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解度。在某些情况下,诸如重结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素会使某单晶形式占主导地位。

[0489] 前药

[0490] 在一些实施例中,本发明所述化合物以前药形式存在。本发明提供通过投予所述前药来治疗疾病的方法。本发明进一步提供通过作为医药组合物投予所述前药来治疗疾病的方法。

[0491] 前药通常是药物前体,其在投予至个体且随后吸收后经由某一过程转化成活性的

或更具活性的物质,例如通过代谢路径而转化。一些前药具有存在于所述前药上的化学基团,所述基团使其具有较低活性和/或赋予药物溶解性或某一其它特性。在将化学基团自前药裂解和/或对其进行修饰后,即产生活性药物。经常使用前药,这是因为在一些情况下其可能较母体药物更容易投予。例如,前药可通过经口投予供生物利用,而母体药物则不行。在某些情况下,前药还具有优于母体药物的于医药组合物中改良的溶解性。前药的非限制性实例是可以酯(“前药”)形式投予以促进跨细胞膜传送(其中水溶性对于流动性不利)但随后进入细胞后可代谢水解成羧酸(即活性实体)(其中水溶性是有益的)的本文所述化合物。前药的另一实例可以是与酸基团键结的短肽(聚氨基酸),其中所述肽可经代谢以显示活性部分。(参见例如班德格阿得(Bundgaard),“前药的设计与应用(Design and Application of Prodrugs)”,药物设计与研发教材(A Textbook of Drug Design and Development),克劳斯格阿得-拉森(Krosgaard-Larsen)和班德格阿得(Bundgaard)编辑,1991,第5章,113-191,其以引用方式并入本文中)。

[0492] 在一些实施例中,前药设计成可逆药物衍生物,以用作修饰剂来增强药物至位点特异性组织的转运。迄今为止前药的设计旨在增加治疗化合物的有效水溶性以靶向水是主要溶剂的区域。

[0493] 另外,本文所述化合物的前药衍生物可通过所属领域的技术人员原本已知的本文所述方法来制备(更多细节可参见索尔尼尔(Saulnier)等人,生物有机与医药化学快报(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters),1994,4,1985)。仅举例说明,合适的前药可通过使非衍生化的化合物与适宜氨甲酰化剂反应来制备,所述氨甲酰化剂例如(但不限于)1,1-酰氧基烷基羰酰氯、碳酸二对硝基苯酯或诸如此类。本文所述化合物的前药形式包括于权利要求书的范围内,其中所述前药在活体内代谢而产生本文所述的衍生物。实际上,一些本文所述化合物是另一衍生物或活性化合物的前药。

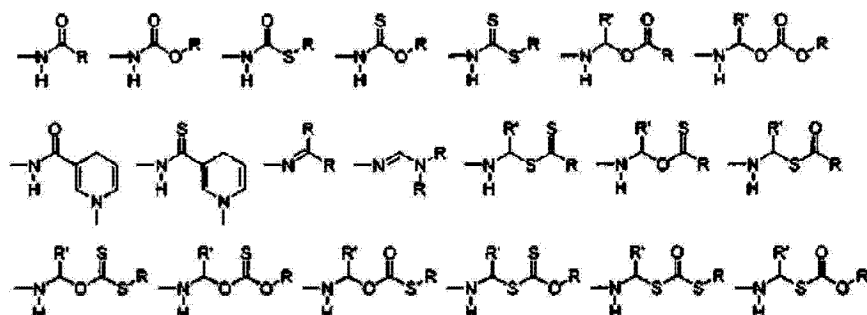
[0494] 在一些实施例中,前药包括其中氨基酸残基或由两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基构成的多肽链是通过酰胺或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,且还包括4-羟脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素、异锁链素、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和蛋氨酸。在其它实施例中,前药包括其中核酸残基或由两个或更多个(例如,两个、三个或四个)核酸残基构成的寡核苷酸共价连接至本发明化合物的化合物。

[0495] 本发明所述化合物的医药上可接受的前药还包括(但不限于)酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵衍生物、N-曼尼希碱(N-Mannich base)、希夫碱(Schiffbase)、氨基酸偶联物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧酸基团的化合物可转化成前药。例如,游离羧基可衍生化成酰胺或烷基酯。在某些情况下,所有所述前药部分都纳入包括(但不限于)醚、胺和羧酸官能团在内的基团。

[0496] 羟基前药包括酯,例如但不限于酰氧基烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基)酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯和含有二硫化物的酯;醚、酰胺、氨基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰基氧基甲基氧基羰基,如高级药物递送评论(Advanced Drug Delivery Reviews)1996,19,115中所概述。

[0497] 胺衍生前药包括(但不限于)以下基团和基团组合:

[0498]



[0499] 以及磺酰胺和磷酰胺。

[0500] 在某些情况下,任一芳香族环部分上的位点容易发生各种代谢反应,因此在芳香族环结构上纳入合适的取代基可减弱此代谢路径、使其减弱到最低限度或消除此代谢路径。

[0501] 医药组合物

[0502] 本发明阐述医药组合物。在一些实施例中,所述医药组合物包含有效量的式 I 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或衍生物。在一些实施例中,所述医药组合物包含有效量的式 I 化合物、或其代谢物、医药上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或衍生物、以及至少一种医药上可接受的载剂。在一些实施例中,所述医药组合物用于治疗病症。在一些实施例中,所述医药组合物用于治疗哺乳动物病症。在一些实施例中,所述医药组合物用于治疗人类病症。

[0503] 投予方式

[0504] 在一些实施例中,本文所述化合物和组合物是单独或与医药上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合于医药组合物中投予。本文所述化合物和组合物的投予可通过能够将所述化合物递送至作用位点的任一方法来实施。所述方法包括(但不限于)经由以下途径实施递送:肠内途径(包括经口、胃或十二指肠饲喂管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、非经肠途径(注射或输注,包括动脉内、心脏内、真皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、经真皮、经粘膜、舌下、含服和局部(包括表皮(epicutaneous)、真皮、灌肠剂、滴眼液、滴耳液、鼻内、阴道)投予,但是最适宜的途径取决于例如接受者的状况和病症。仅举例说明,本文所述化合物可通过例如手术期间局部输注、局部施用(例如乳霜或软膏)、注射、导管或植入体局部投予至需要治疗的区域,所述植入体由(例如)包括膜(例如硅橡胶膜(sialastic membrane))或纤维在内的多孔、无孔或凝胶状材料制成。所述投予还可通过在患病的组织或器官位点直接注射来实施。

[0505] 在一些实施例中,适于经口投予的调配物是以下列形式存在:离散单元,例如胶囊、扁囊剂或片剂,各含有预定量的活性成份;粉剂或颗粒;存于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或水包油液体乳液或油包水液体乳液。在一些实施例中,活性成份是以大丸药、药糖剂或糊剂形式存在。

[0506] 可经口使用的医药制剂包括片剂、由明胶制成的配合插入胶囊以及由明胶及增塑剂(例如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。可通过压缩或模制来制备片剂,其任选地含有一或多种辅助成份。压制片剂可通过在适宜机器中压缩呈自由流动形式(例如粉剂或颗粒)的活性成份来制备,所述活性成份任选地与粘合剂、惰性稀释剂、或润滑剂、表面活性

剂或分散剂混合。可通过在适宜机器中模制经惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备模制片剂。在一些实施例中,对片剂实施涂覆或刻痕并对其实施调配以达成其中活性成份的缓慢或受控释放。所有经口投予的调配物都应具有适合所述投予的剂量。所述配合插入胶囊可含有活性成份与填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)及任选地稳定剂的混合物。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇等适宜液体中。在一些实施例中,添加稳定剂。糖衣药丸核心具有适宜的包衣。为达成此目的,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液及适宜的有机溶剂或溶剂混合物。还可向片剂或糖衣药丸包衣中添加染料或颜料用以辨识或表征活性化合物剂的不同组合。

[0507] 在一些实施例中,医药制剂经调配用于通过注射(例如,浓注或连续输注)实施非经肠投予。用于注射的调配物可以单位剂型存在,例如存于安瓿或存于多剂量容器(添加有防腐剂)中。所述组合物可呈存于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液形式,且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等调配剂。所述调配物可于单位剂量或多剂量容器(例如,密封安瓿及小瓶)中提供,且可以粉剂形式储存或储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需在即将使用前加入无菌液体载剂(例如,盐水或无菌无热原水)。临时配制的注射溶液及悬浮液可由上述类型的无菌粉剂、颗粒和片剂来制备。

[0508] 用于非经肠投予的调配物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂及可使调配物与预期接受者的血液等渗的溶质;及水性和非水性无菌悬浮液,其可包括悬浮剂和增稠剂。适宜的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯)或脂质体。水性注射悬浮液可含有能增加所述悬浮液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或右旋糖酐。任选地,所述悬浮液还可含有适宜稳定剂或增加所述化合物的溶解性的试剂,以能够制得高浓度溶液。

[0509] 医药制剂还可调配成储积制剂(depot preparation)。所述长效调配物可通过植入(例如,经皮下或肌内)或通过肌内注射投予。因此,例如,所述化合物可用适宜的聚合或疏水性材料(例如,作为存于可接受油中的乳液)或离子交换树脂调配,或作为微溶性衍生物,例如,作为微溶性盐。

[0510] 对于含服或舌下投予,所述组合物可采用以常规方式调配的片剂、菱形片剂、香锭或凝胶的形式。所述组合物可包含存于诸如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶等矫味基质中的活性成份。

[0511] 医药组合物还可调配于诸如栓剂或保留灌肠剂等含有(例如)常规栓剂基质(例如,可可油、聚乙二醇或其它甘油酯)的直肠组合物中。

[0512] 医药制剂可局部投予,即,通过非全身性投予。此包括将本发明化合物施加至表皮或口腔的外部并将所述化合物滴注到耳朵、眼睛和鼻子中,以使所述化合物不显著进入血流。相比之下,全身性投予是指经口、静脉内、腹膜内和肌内投予。

[0513] 适于局部投予的医药制剂包括适于透过皮肤到达炎症部位的液体或半液体制剂(例如,凝胶、搽剂、洗剂、乳霜、软膏或糊剂)及适于投予至眼睛、耳朵或鼻子的滴液。对于局部投予来说,活性成份可占调配物重量的0.001%至10%w/w,例如1%至2%。然而,其可占

调配物的高达 10%w/w,但优选地占小于 5%w/w,更优选地占 0.1% 至 1%w/w。

[0514] 用于吸入投予的医药制剂可方便地自吹入器、雾化器加压包装或递送气溶胶喷雾的其它方便构件递送。加压包装可包含适宜的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜气体。如果是加压气溶胶,则可通过提供阀门来递送计量量来确定剂量单位。或者,对于吸入或吹入投予,医药制剂可采用干粉组合物形式,例如化合物与适宜粉末基质(例如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以单位剂型存在,例如存在于胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,所述粉末可借助吸入器或吹入器自其投予。

[0515] 应了解,除上文特别提及的成份外,本文所述化合物和组合物可包括业内习用的其它试剂,此视目标调配物的类型而定,例如,适用于经口投予者可包括矫味剂。

[0516] 调配物

[0517] 本文所述化合物或组合物可于囊泡(例如脂质体)中递送。本文所述化合物和医药组合物还可在受控释放系统中递送,或可将受控释放系统置于治疗靶标附近。在一个实施例中,可使用泵。

[0518] 本文所述的医药组合物还可含有活性成份且呈适于经口使用的形式,例如,片剂、口含锭、菱形片剂、水性或油性悬浮液、可分散粉剂或颗粒、乳液、硬或软胶囊、或糖浆或酏剂。打算口服使用的组合物任选地按照已知方法来制备,且所述组合物可含有一或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂组成的群组的试剂以提供医药上美观且适口的制剂。片剂含有活性成份与适于制造片剂且在医药上可接受的无毒赋形剂的混合物。所述赋形剂可以是(例如)惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒及崩解剂,例如微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶、聚乙烯-吡咯烷酮或阿拉伯胶;及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。所述片剂可未经涂覆或通过已知技术进行涂覆以掩蔽药物的味道或延迟在胃肠道中的崩解及吸收,并借此提供长时间持续作用。例如,可适当地使用水溶性味道掩蔽材料(例如羟丙基甲基-纤维素或羟丙基纤维素)或时间延迟材料(例如,乙基纤维素或乙酸丁酸纤维素)。用于口服使用的调配物还可作为硬明胶胶囊存在,其中活性成份与惰性固体稀释剂(例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土)混合;或其可作为软明胶胶囊,其中活性成份与水溶性载剂(例如,聚乙二醇)或油性介质(例如,花生油、液体石蜡或橄榄油)混合。

[0519] 水性悬浮液含有活性材料与适于制备水性悬浮液的赋形剂的混合物。所述赋形剂是悬浮剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、海藻酸钠、聚乙烯-吡咯烷酮、黄蓍胶及阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂可以是诸如卵磷脂等天然存在的磷脂、或环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯)、或环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物(例如,十七亚乙氧基鲸蜡醇)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸与己糖醇的部分酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨醇单油酸酯)、或环氧乙烷与衍生自脂肪酸与己糖醇酐的部分酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)。所述水性悬浮液还可含有一或多种诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯等防腐剂、一或多种着色剂、一或多种矫味剂、及一或多种诸如蔗糖、糖精或阿斯巴甜(aspartame)等甜味剂。

[0520] 适宜的药用载剂包括惰性稀释剂或填充剂、水和各种有机溶剂。如果需要,所述医药组合物可含有其它成份,例如矫味剂、粘合剂、赋形剂和诸如此类。因此,对于经口投予,含有各种赋形剂(例如柠檬酸)的片剂可与各种崩解剂(例如淀粉、海藻酸及某些复合硅

酸盐)及粘合剂(例如蔗糖、明胶和阿拉伯树胶)一起使用。另外,润滑剂(例如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠及滑石粉)常用于形成片剂。在软及硬填充明胶胶囊中还可采用相似类型的固体组合物。因此,优选材料包括乳糖(lactose或milk sugar)和高分子量的聚乙二醇。当经口投予需用水性悬浮液或酞剂时,其中的活性化合物可与各种甜味剂或矫味剂、着色物质或染料及(如果需要)乳化剂或悬浮剂连同稀释剂(例如水、乙醇、丙二醇、甘油或其组合)组合使用。

[0521] 可通过将活性成份悬浮于植物油(例如,花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)中或悬浮于诸如液体石蜡等矿物油中来调配油性悬浮液。所述油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂(例如,上文所述者)及矫味剂以提供适口口服制剂。所述组合物可通过加入抗氧化剂(例如丁基化羟基苯甲醚或 α -生育酚)进行保存。

[0522] 适于通过添加水来制备水性悬浮液的可分散粉末及颗粒可包含活性成份与分散剂或润湿剂、悬浮剂及一或多种防腐剂的混合物。适宜的分散或润湿剂及悬浮剂由已于上文中提及者来例示。还可存在其它赋形剂,例如,甜味剂、矫味剂和着色剂。所述组合物可通过添加诸如抗坏血酸等抗氧化剂来保存。

[0523] 医药组合物还可呈水包油乳液形式。油相可以是植物油(例如,橄榄油或花生油)或矿物油(例如,液体石蜡)或所述的混合物。适宜乳化剂可以是天然存在的磷脂(例如,大豆卵磷脂)、及衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或部分酯(例如,山梨醇酐单油酸酯)、及所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯)。所述乳液还可含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。

[0524] 糖浆和酞剂可使用甜味剂(例如,甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖)进行调配。所述调配物还可含有缓和剂、防腐剂、矫味及着色剂及抗氧化剂。

[0525] 医药组合物可呈无菌可注射水溶液形式。可采用的可接受媒剂和溶剂包括水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。所述无菌可注射制剂还可以是其中活性成份溶解于油相中的无菌可注射水包油微乳液。例如,可首先将活性成份溶解于大豆油与卵磷脂的混合物中。然后将所述油性溶液引入水与甘油混合物中并进行处理以形成微乳液。所述可注射溶液或微乳液可通过局部浓注导入个体的血流中。或者,可有利地以维持本发明化合物的恒定循环浓度的方式投予所述溶液或微乳液。为维持此恒定浓度,可使用持续静脉内递送装置。此装置的实例是劲达(Deltec)CADD-PLUS™5400型静脉内泵。所述医药组合物可呈用于肌内及皮下投予的无菌可注射水性或油性悬浮液形式。所述悬浮液可按照已知技术使用已于上文提及的适宜分散剂或润湿剂及悬浮剂来调配。无菌可注射制剂还可以是存于无毒性的非经肠可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如,存于1,3-丁二醇中的溶液。此外,通常采用无菌不挥发油作为溶剂或悬浮介质。任何温和的不挥发油(包括合成甘油单酯或甘油二酯)均可用于此目的。此外,在可注射制剂的制备中可使用诸如油酸等脂肪酸。

[0526] 对于药物的直肠投予来说,医药组合物还可以栓剂形式进行投予。所述组合物可通过将活性成份与适宜无刺激赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体,且因此在直肠中融化以释放药物。所述材料包括可可油、甘油明胶、氢化植物油、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[0527] 对于局部使用来说,可使用含有本发明化合物或组合物的乳霜、软膏、凝胶剂、溶

液或悬浮液等。本文所用的局部施用可包括漱口药水和漱口剂。

[0528] 医药组合物可以鼻内形式经由局部使用适宜鼻内媒剂和递送装置来投予,或使用经真皮皮肤贴片经由经真皮途径投予。当然,对于以经真皮递送系统形式投予来说,整个剂量方案期间的剂量投予应为连续的而非间歇的。

[0529] 所述调配物可方便地以单位剂型提供,且可通过制药技术中熟知的任何方法来制备。所有方法均包括使本发明化合物或其医药上可接受的盐、酯、前药或溶剂合物(“活性成份”)与载剂组合的步骤,所述载剂是一或多种辅助成份。通常,所述调配物可通过使活性成份与液体载剂或微细固体载剂或两者均匀且充分组合且然后(如果需要)使产物形成期望调配物来制备。

[0530] 剂型

[0531] 例如,医药组合物可呈适用于经口投予的片剂、胶囊、丸剂、粉剂、缓释调配物、溶液、悬浮液形式,呈适用于非经肠注射的无菌溶液、悬浮液或乳液形式,呈适用于局部投予的软膏或乳霜形式或呈适用于直肠投予的栓剂形式。所述医药组合物可呈适用于单次投予准确剂量的单位剂型。所述医药组合物可包括常规药用载剂或赋形剂和作为活性成份的本发明化合物。另外,其可包括其它医疗或药用试剂、载剂、佐剂等。

[0532] 实例性非经肠投予形式包括活性化合物存于无菌水性溶液(例如,水性丙二醇或右旋糖溶液)中的溶液或悬浮液。如果需要,所述剂型可适当地进行缓冲。

[0533] 剂量

[0534] 所投予医药组合物的量首先取决于所治疗的哺乳动物。在医药组合物投予给人类个体的情况下,日剂量通常由处方医师来确定,且剂量通常根据以下因素而变化:个体的年龄、性别、饮食、体重、总体健康状况和反应、个体症状的严重程度、所治疗的确切适应症或病状、所治疗适应症或病状的严重程度、投予时间、投予途径、组合物的布置、排泄速率、药物组合和处方医师的判断。而且,投予途径可视病状和其严重程度而有所变化。优选地,医药组合物呈单位剂型。采用此形式时,将制剂细分成含有适量(例如,达到所期望目的的有效量)活性组份的单位剂量。具体情况的适宜剂量的确定已为所属领域的技术人员所了解。通常,治疗以小于化合物最佳剂量的较小剂量开始。此后,逐步少量增加剂量直至达到所述状况下的最佳效果为止。为方便起见,可视需要将每日总剂量分为若干部分且每日分多次投予。本发明所述化合物及(如果适用)其它治疗剂和/或疗法的投予量和频率应根据主治临床医师(医师)考虑诸如上述因素作出的判断进行调整。因此,拟投予医药组合物的量可在宽范围内变化。投予可以介于约 0.001 毫克/公斤体重至约 100 毫克/公斤体重/天之间的量实施(以单次剂量或分次剂量投予),更优选地至少约 0.1 毫克/公斤体重/天。具体治疗剂量可包括(例如)约 0.01 毫克至约 7000 毫克化合物,且优选包括(例如)约 0.05 毫克至约 2500 毫克。根据具体施用,呈单位剂量制剂的活性化合物的量可在约 0.1 毫克至 1000 毫克、优选约 1 毫克至 300 毫克、更优选 10 毫克至 200 毫克之间变化或调整。在一些情况下,低于上述范围下限的剂量量可能更合适,而在其它情况下可使用更大剂量而不会造成任何有害副作用,例如,通过将所述较大剂量分成若干小剂量来全天投予。所投予的量应视所用化合物的具体 IC_{50} 值而变化。在所述化合物不是唯一疗法的组合施用中,可投予较少量的化合物且仍具有治疗或预防效果。

[0535] 组合法

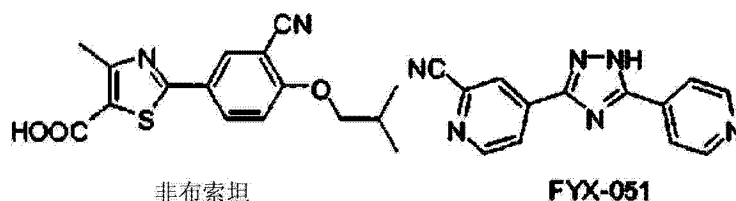
[0536] 本发明所述化合物或其医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药可作为唯一疗法进行授予。本发明所述化合物或其医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药还可与另外一或多种疗法组合进行授予。

[0537] 例如,可通过授予佐剂来增强一种本文所述化合物的治疗效力(即,所述佐剂本身可能仅具有极小治疗益处,但与另一治疗剂组合则会增强对个体的总体治疗益处)。或者,仅举例说明,可通过授予一种本文所述化合物与同样具有治疗益处的另一治疗剂(也包括治疗方案)来增加个体经历的益处。仅举例说明,在涉及授予一种本发明所述化合物的痛风的治疗中,也可通过给个体提供另一痛风治疗剂来达成增加的治疗益处。或者,仅举例说明,如果个体在服用一种本发明所述化合物后经历的一种副作用是恶心,则授予抗恶心药与所述化合物的组合可能较为适合。或者,其它一或多种疗法可包括(但不限于)物理疗法、精神疗法、放射疗法、在患病部位施用敷布、休息、改变饮食和诸如此类。与所治疗的疾病、病症或病状无关,个体经历的总体益处可能是两种疗法或治疗剂的加和,或者个体可能经历协同益处。

[0538] 在本发明所述化合物与其它治疗剂组合授予的情况下,本发明所述化合物无需与其它治疗剂于同一医药组合物中进行授予,而且由于物理和化学特征不同,其可通过不同途径进行授予。例如,所述化合物/组合物可经口授予以产生并维持其良好的血液水平,而另一治疗剂可静脉内授予。因此,本发明所述化合物可与其它治疗剂并行(例如,同时、基本上同时或在相同治疗方案中)、依序授予或单独投药。可根据业内习知的确定方案首先实施授予,且随后由熟练的临床医师基于所观察到的效果来改变剂量、授予方式和授予时间。

[0539] 化合物和其它治疗剂的具体选择将视主治医师的诊断及其对个体病状的判断以及适当的治疗方案而定。在一些实施例中,另一药剂是 URAT 1 抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶、黄嘌呤氧化还原酶抑制剂、嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制剂、尿酸转运蛋白抑制剂、葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 抑制剂、GLUT-9 抑制剂、溶质载体家族 2 (易化葡萄糖转运蛋白 (facilitated glucose transporter))、成员 9 (SLC2A9) 抑制剂、有机阴离子转运蛋白 (OAT) 抑制剂、OAT-4 抑制剂或其组合。在某些情况下,URAT 1 是调介尿酸盐转运的离子交换剂。在某些情况下,URAT 1 调介近端小管中的尿酸盐转运。在某些情况下,URAT 1 将近端小管中的尿酸盐交换成乳酸盐和烟酸盐。在某些情况下,黄嘌呤氧化酶将次黄嘌呤氧化成黄嘌呤,并进一步氧化成尿酸。在某些情况下,黄嘌呤脱氢酶催化黄嘌呤、 NAD^+ 和 H_2O 转化成尿酸盐、 NADH 和 H^+ 。在一些实施例中,所述其它药剂是别嘌呤醇、非布索坦 (2-(3-氰基-4-异丁氧基苯基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-甲酸)、FYX-051 (4-(5-吡啶-4-基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)吡啶-2-甲腈)、丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆 (benzbromarone)、对乙酰氨基酚 (acetaminophen)、类固醇、非类固醇类消炎药 (NSAID)、促肾上腺皮质激素 (ACTH)、秋水仙素、糖皮质激素、雄激素、环氧合酶-2 抑制剂、PPAR 激动剂、萘普生 (naproxen)、司维拉姆 (sevelamer)、西布曲明 (sibutmaine)、曲格列酮 (troglitazone)、吡格列酮 (pioglitazone)、另一降尿酸药、氯沙坦 (losartan)、纤维酸 (fibric acid)、苯碘达隆 (benziodarone)、水杨酸盐、氨氯地平 (amlodipine)、维生素 C 或其组合。

[0540]



[0541] 疾病

[0542] 本发明阐述治疗患有疾病的个体的所述疾病的方法，其包含向所述个体投予有效量的包含本文所揭示化合物或其医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药的组合物。

[0543] 本发明还阐述预防或延迟具有发生疾病风险的个体的所述疾病发作的方法，其包含向所述个体投予可有效预防或延迟所述疾病发作的量的包含本文所揭示化合物或其医药上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、酯、互变异构体或前药的组合物。

[0544] 本发明另外阐述预防或治疗人类或其它哺乳动物的尿酸水平异常发挥作用的任一疾病或病症的方法，所述疾病或病症包括（但不限于）：高尿酸血症、痛风、痛风性关节炎、炎症性关节炎、肾脏疾病、肾石病（肾结石）、关节炎、关节中沉积尿酸盐晶体、尿路结石症（在泌尿道中形成结石）、肾实质中沉积尿酸盐晶体、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、痛风发作、痛风石性痛风、肾衰竭或其组合。本发明所揭示方法扩展到所述用途和化合物用以制造用于治疗所述疾病或病症的药剂的用途。此外，本发明所揭示方法扩展到向人类投予有效量的本文所揭示化合物以治疗任一所述疾病或病症。

[0545] 可按照本发明方法用本发明所述化合物、或所述化合物的医药上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、水合物或衍生物进行治疗的个体包括（例如）经诊断患有以下疾病的个体：痛风、痛风性关节炎、炎症性关节炎、肾脏疾病、肾石病（肾结石）、关节炎、关节中沉积尿酸盐晶体、尿路结石症（在泌尿道中形成结石）、肾实质中沉积尿酸盐晶体、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、痛风发作、痛风石性痛风、肾衰竭或其组合。

[0546] 在一些实施例中，向具有异常尿酸水平的个体投予足以调节异常尿酸水平（例如，调节到医学上可接受的水平）的量的至少一种本文所揭示化合物。在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体呈现异常尿酸水平，其中血液中的尿酸水平超过医学上可接受的范围（即，高尿酸血症）。在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体呈现异常尿酸水平，其中对于女性个体血液中的尿酸水平超过 $360 \mu\text{mol/L}$ (6mg/dL) 或对于男性个体超过 $400 \mu\text{mol/L}$ (6.8mg/dL)。在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体呈现异常尿酸水平，其中尿中的尿酸水平超过医学上可接受的范围（即，高尿酸尿症）。在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体呈现异常尿酸水平，其中尿中的尿酸水平超过 800mg/天 （在男性个体中）和大于 750mg/天 （在女性个体中）。

[0547] 在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体 (1) 呈现异常尿酸水平，且 (2) 患有心血管病症。在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体 (1) 呈现异常尿酸水平，且 (2) 患有动脉瘤；咽峡炎；动脉粥样硬化；中风；脑血管疾病；充血性心脏衰竭；冠状动脉疾病；和/或心肌梗塞。在一些实施例中，使用本文所揭示化合物治疗的个体 (1) 呈现异常尿酸水平，且 (2) 呈现 (a) C 反应蛋白 (CRP) 水平高于约 3.0mg/L ；(b) 高半胱氨酸水平高于约 15.9mmol/L ；(c) LDL 水平高于约 160mg/dL ；(d) HDL 水平低于约 40mg/dL ；和/或 (e) 血清肌酸酐水平高于约 1.5mg/dL 。

[0548] 在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有糖尿病。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有I型糖尿病。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有II型糖尿病。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)经受胰腺中胰岛 β 细胞损失。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有胰岛素抵抗和/或胰岛素敏感性降低。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)呈现(a)空腹血浆葡萄糖水平 $\geq 126\text{mg/dL}$; (b)葡萄糖耐量试验后两小时血浆葡萄糖水平 $\geq 200\text{mg/dL}$;和/或(c)高血糖症症状且随机血浆葡萄糖水平 $\geq 200\text{mg/dL}$ (11.1mmol/L)。

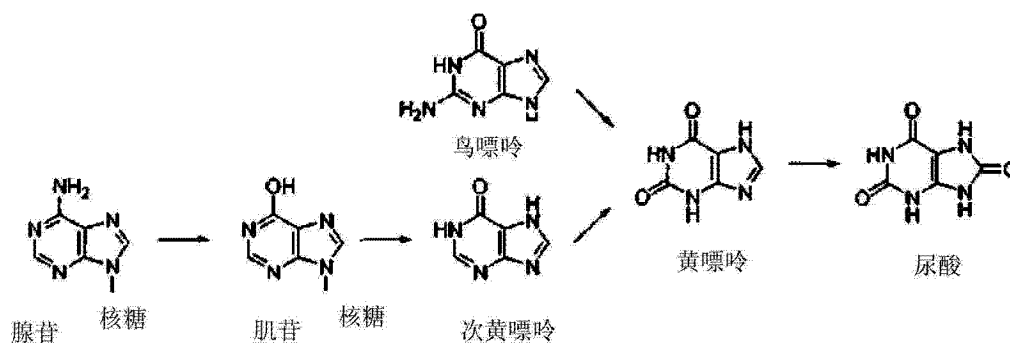
[0549] 在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有代谢综合症。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有(a)糖尿病、葡萄糖耐受不良、空腹葡萄糖异常和/或胰岛素抵抗, (b)以下中的至少两者:(i)血压: $\geq 140/90\text{mmHg}$; (ii)血脂异常:甘油三酯(TG): $\geq 1.695\text{mmol/L}$ 且高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $\leq 0.9\text{mmol/L}$ (男性)、 $\leq 1.0\text{mmol/L}$ (女性); (iii)向心性肥胖:腰臀比 >0.90 (男性); >0.85 (女性),和/或体重指数 $>30\text{kg/m}^2$;和(iv)微量白蛋白尿:尿白蛋白排泄比 $\geq 20\text{mg/min}$ 或白蛋白:肌酸酐比 $\geq 30\text{mg/g}$ 。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有胰岛素抵抗(即,在非糖尿病个体中空腹胰岛素值的高值25%)且(b)以下中的至少两者:(i)向心性肥胖:腰围 $\geq 94\text{cm}$ (男性), $\geq 80\text{cm}$ (女性); (ii)血脂异常: TG $\geq 2.0\text{mmol/L}$ 和/或HDL-C $<1.0\text{mmol/L}$ 或进行血脂异常治疗; (iii)高血压:血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 或服用抗高血压药物;和(iv)空腹血浆葡萄糖 $\geq 6.1\text{mmol/L}$ 。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)呈现以下中的至少三者:(a)腰围增加:男性 ≥ 40 英寸(男性)和 ≥ 35 英寸(女性); (b)甘油三酯增加: $\geq 150\text{mg/dL}$; (c)HDL减少: $<40\text{mg/dL}$ (男性)和 $<50\text{mg/dL}$ (女性); (d)血压升高: $\geq 130/85\text{mmHg}$ 或使用药物治疗高血压;且(e)空腹葡萄糖增加: $\geq 100\text{mg/dL}$ (5.6mmol/L)或使用药物治疗高血糖症。

[0550] 在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)患有肾脏疾病或肾衰竭。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)呈现少尿(尿产生减少)。在一些实施例中,使用本文所揭示化合物治疗的个体(1)呈现异常尿酸水平,且(2)每天产生少于400mL尿(成人)、产生少于0.5mL/kg/h尿(儿童)、或产生少于1mL/kg/h尿(婴儿)。

[0551] 尿酸

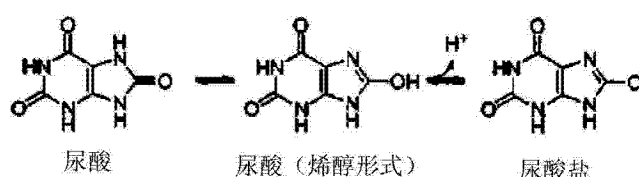
[0552] 在某些情况下,源自食物或组织转化(细胞核苷酸经历连续转化)的嘌呤(腺嘌呤、鸟嘌呤)在人类中分解代谢成其最终的氧化产物尿酸。在某些情况下,鸟嘌呤被氧化成黄嘌呤,其又通过黄嘌呤氧化酶作用进一步被氧化成尿酸;腺苷转化成肌苷,其又进一步被氧化成次黄嘌呤。在某些情况下,黄嘌呤氧化酶将次黄嘌呤氧化成黄嘌呤,并进一步氧化成尿酸。在某些情况下,作为逆过程的一部分,次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)拯救鸟嘌呤和次黄嘌呤。

[0553]



[0554] 在某些情况下,尿酸的酮形式与烯醇形式处于平衡状态,后者在生理 pH 下失去一个质子而形成尿酸盐。在某些情况下(例如,在血清条件(pH 7.40, 37°C)下),约 98% 的尿酸被离子化成尿酸单钠盐。在某些情况下,尿酸盐是强还原剂和强效抗氧化剂。在人类中,血浆的约一半的抗氧化剂能力来自尿酸。

[0555]



[0556] 在某些情况下,大部分尿酸溶解于血液中并通到肾脏中,其在肾脏中通过肾小球过滤和肾小管分泌而被排泄。在某些情况下,相当一部分尿酸被肾小管再吸收。尿酸转运系统的独特特征之一在于,尽管肾小管功能的净活动是再吸收尿酸,但所述分子在其通过肾单位的通道中既被分泌又被再吸收。在某些情况下,在近端小管的 S1 和 S3 段中再吸收占优势,而在 S2 段中分泌占优势。在某些情况下,双向转运导致抑制尿酸转运的药物减少而非增加尿酸排泄,危及其治疗有效性。在某些情况下,成人中的正常尿酸水平(5.1+/-0.93mg/dL)接近尿酸盐溶解度(约 7mg/dL,在 37°C 下)的界限,此产生微妙的生理尿酸盐平衡。在某些情况下,女性的正常尿酸范围比男性范围低约 1mg/dL。

[0557] 高尿酸血症

[0558] 在某些情况下,高尿酸血症的特征在于在较长时间内持续高于正常血液尿酸水平。在某些情况下,血液尿酸盐水平升高可能缘于尿酸产生增加(约 10-20%)和/或尿酸的肾排泄减少(约 80-90%)。在某些情况下,高尿酸血症的病因可能包括:

[0559] • 肥胖 / 体重增加

[0560] • 酒精使用过量

[0561] • 饮食中过量摄入嘌呤(食物例如贝类、鱼卵、扇贝、豌豆、小扁豆、蚕豆和红肉,尤其内脏-脑、肾脏、肚、肝)

[0562] • 某些药物,包括低剂量阿司匹林(aspirin)、利尿药、尼亚新(niacin)、环孢菌素(cyclosporine)、吡嗪酰胺(pyrazinamide)、乙胺丁醇(ethambutol)、一些高血压药物和一些癌症化疗药物、免疫抑制剂和细胞毒性剂

[0563] • 特定疾病状态,尤其与高细胞更新速率有关的疾病状态(例如恶性肿瘤、白血病、淋巴瘤或银屑病),也包括高血压、血红蛋白血症、溶血性贫血、镰状细胞性贫血、各种肾病变、骨髓组织增生性和淋巴组织增生性疾病、甲状旁腺功能亢进症、肾病、与胰岛素抵抗和糖尿病有关的病状、和在移植物接受者中、以及可能的心脏疾病

- [0564] • 遗传性酶缺陷
- [0565] • 肾脏功能异常（例如 ATP 转化增加、肾小球尿酸盐过滤降低）
- [0566] • 暴露于铅（铅毒症或“铅中毒性痛风”）
- [0567] 在某些情况下，高尿酸血症可能无症状，但可能伴随以下病状：
- [0568] • 痛风
- [0569] • 痛风性关节炎
- [0570] • 泌尿道中有尿酸结石（尿路结石症）
- [0571] • 软组织中沉积尿酸（痛风石）
- [0572] • 肾脏中沉积尿酸（尿酸肾病变）
- [0573] • 肾脏功能受损，可能导致慢性和急性肾衰竭

[0574] 痛风

[0575] 流行程度

[0576] 在过去二十年中痛风的发病率日益增加，且在美国，其侵袭多达 2.7% 的 20 岁和 20 岁以上的群体，总共超过 510 万美国成人。痛风在男性中比在女性中更为常见（3.8% 或 340 万男性对 1.6% 或 170 万女性），其通常侵袭 40 多岁和 50 多岁的男性（但是痛风发作可能在青春期之后发生，其经历尿酸水平的增加）。观察到在 1990 年至 1999 年期间，痛风的流行程度自每 1000 人 2.9 人增加到 5.2 人，其中大部分增加发生在年龄超过 65 岁的人中。痛风发作在绝经后的女性中更为常见。在某些情况下，痛风是关节炎的最常见形式之一，占有关节炎病例的约 5%。在某些情况下，在 10-18% 的痛风个体中发生肾衰竭和尿路结石症，且其是所述疾病发病和死亡的常见原因。

[0577] 主要原因

[0578] 在大多数情况下，痛风与高尿酸血症有关。在某些情况下，对于任一给定血浆尿酸盐浓度，患有痛风的个体比非痛风个体少排泄约 40% 的尿酸。在某些情况下，尿酸盐水平增加直至达到饱和点。在某些情况下，当达到饱和点时尿酸盐晶体发生沉淀。在某些情况下，在关节和皮肤中形成所述硬化的结晶的沉积物（痛风石），导致关节炎症（关节炎）。在某些情况下，在关节液（滑液）和 / 或关节衬里（滑膜衬里）中生成沉积物。所述沉积物的常见部位是大脚趾、脚、踝和手（较不常见的部位包括耳朵和眼睛）。在某些情况下，受侵袭关节周围的皮肤变红且发亮，其中受侵袭部位压痛且触摸有疼痛感。在某些情况下，痛风发作的频率增加。在某些情况下，未经治疗的急性痛风发作导致永久关节损伤和残疾。在某些情况下，尿酸盐组织沉积导致：急性炎症性关节炎、慢性关节炎、肾实质中沉积尿酸盐晶体和尿路结石症。在某些情况下，在血清尿酸盐水平为 7 至 8.9mg/dL 的个体中痛风性关节炎的发生率增加 5 倍，而在水平 >9mg/dL (530 μ mol/L) 的个体中高达 50 倍。在某些情况下，患有痛风的个体发生肾功能不全和晚期肾病（即，“痛风性肾病变”）。在某些情况下，痛风性肾病变的特征在于慢性间质性肾病变，其由髓质沉积尿酸单钠盐而引起。

[0579] 在某些情况下，痛风包括急性单关节炎性关节炎的疼痛发作、关节中沉积尿酸盐晶体、肾实质中沉积尿酸盐晶体、尿路结石症（在泌尿道中形成结石）、和肾石病（形成肾结石）。在某些情况下，在患有癌症、尤其白血病的个体中和患有其它血液病症（例如红细胞增多症、髓样化生等）的个体中发生继发性痛风。

[0580] 症状

[0581] 在某些情况下,痛风发作发生得非常迅速,通常第一次发作在夜间发生。在某些情况下,症状包括突然严重关节疼痛且关节部位的极度压痛、关节肿胀和关节周围的皮肤呈现亮红色或紫色。在某些情况下,发作不经常,持续 5-10 天,每次发作事件之间没有症状。在某些情况下,发作变得较频繁且可能持续较长时间,尤其在不控制病症时。在某些情况下,发作事件损伤受侵袭关节,导致变硬、肿胀、运动受限和 / 或永久性轻度至中度疼痛。

[0582] 治疗

[0583] 在某些情况下,通过减少尿酸产生来治疗痛风。在某些情况下,通过增加尿酸排泄来治疗痛风。在某些情况下,使用以下药剂来治疗痛风:URAT 1、黄嘌呤氧化酶、黄嘌呤脱氢酶、黄嘌呤氧化还原酶、嘌呤核苷磷酸化酶 (PNP) 抑制剂、尿酸转运蛋白 (URAT) 抑制剂、葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 抑制剂、GLUT-9 抑制剂、溶质载体家族 2 (易化葡萄糖转运蛋白)、成员 9 (SLC2A9) 抑制剂、有机阴离子转运蛋白 (OAT) 抑制剂、OAT-4 抑制剂或其组合。通常,痛风治疗的目标是:i) 减轻急性发作的疼痛、肿胀并缩短持续时间,和 ii) 防止以后发作和关节损伤。在某些情况下,使用组合治疗来成功地治疗痛风发作。在某些情况下,痛风是最可治疗的关节炎形式之一。

[0584] i) 治疗痛风发作。在某些情况下,急性痛风发作伴随的疼痛和肿胀可使用诸如对乙酰氨基酚、类固醇、非类固醇类消炎药 (NSAID)、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 或秋水仙素等药物予以解决。在某些情况下,适当的药物治疗将痛风控制在 12 至 24 小时内,且治疗在数天后停止。在某些情况下,药物治疗与休息、增加流体摄取、冰裹法、抬高和 / 或保护受侵袭部位结合使用。在某些情况下,上述治疗不能防止发作再次复发且其不影响异常尿酸代谢的潜在病症。

[0585] ii) 预防以后发作。在某些情况下,使血清尿酸水平降低到饱和水平以下是预防进一步痛风发作的目标。在一些情况下,此是通过降低尿酸产生 (例如别嘌呤醇) 或使用排尿酸剂 (例如丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆) 增加尿酸排泄来达成。

[0586] 在某些情况下,别嘌呤醇抑制尿酸形成,使得血清和尿中的尿酸水平降低并在 2 至 3 个月后完全有效。

[0587]



[0588] 在某些情况下,别嘌呤醇是次黄嘌呤的结构类似物 (不同之处仅在于 7 位和 8 位上的碳和氮原子的换位),其抑制黄嘌呤氧化酶作用,所述酶负责使次黄嘌呤转化成黄嘌呤,并使黄嘌呤转化成尿酸。在某些情况下,其代谢成对应的黄嘌呤类似物别黄嘌呤 (alloxanthine) (奥昔嘌呤 (oxypurinol)),后者同样是黄嘌呤氧化酶的抑制剂。在某些情况下,尽管别黄嘌呤在抑制黄嘌呤氧化酶方面更强效,但是由于其具有较低的口服生物利用度,所以其在医药上较不可接受。在某些情况下,已报导使用别嘌呤醇会由于超敏反应、骨髓抑制、肝炎和血管炎而引起致命反应。在某些情况下,副作用的发生率可能总计为使用所述药物进行治疗的所有个体的 20%。自引入别嘌呤醇以后的二十年中,尿酸代谢病症的治疗未有显著进展。

[0589] 在某些情况下, 排尿酸剂 (例如, 丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆) 增加尿酸排泄。在某些情况下, 丙磺舒使得肾小管的尿酸分泌增加, 且在长期使用时使体内的尿酸盐结石移动。在某些情况下, 25-50% 的使用丙磺舒治疗的个体不能达到血清尿酸水平降低至 <6mg/dL。在某些情况下, 由于药物耐受不良、伴随的水杨酸盐摄入和肾受损造成对丙磺舒不敏感。在某些情况下, 三分之一的个体发生对丙磺舒耐受不良。在某些情况下, 投予排尿酸剂还导致尿路结石、胃肠阻塞、黄疸和贫血。

[0590] 铅毒症或“铅中毒性痛风”

[0591] 在某些情况下, 过量暴露于铅 (铅中毒或铅毒症) 导致“铅中毒性痛风”, 其是由于铅抑制肾小管尿酸盐转运导致尿酸的肾排泄降低而造成的铅引发的高尿酸血症。在某些情况下, 多于 50% 的患有铅性肾病变的个体患有痛风。在某些情况下, 相比于大脚趾, 铅中毒性痛风的急性发作更频繁地发生在膝部。在某些情况下, 相比于原发性痛风, 在铅中毒性痛风中肾病更频繁且更严重。在某些情况下, 治疗由以下组成: 使个体不再暴露于铅、使用螯合剂移除铅、和控制急性痛风性关节炎和高尿酸血症。在某些情况下, 铅中毒性痛风的特征在于比原发性痛风的发作较不频繁。在某些情况下, 与铅有关的痛风发生在绝经前的女性中, 与铅无关的痛风在此类女性中罕有发生。

[0592] 莱施 - 奈恩综合症

[0593] 在某些情况下, 100,000 名活产儿中约 1 名活产儿患有莱施 - 奈恩综合症 (LNS 或奈恩综合症 (Nyhan's syndrome))。在某些情况下, LNS 是由次黄嘌呤 - 鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (HGPRT) 的遗传缺陷而引起。在某些情况下, LNS 是 X 连锁隐性疾病。在某些情况下, 在男婴出生时存在 LNS。在某些情况下, 所述病症导致严重痛风、肌肉控制不良和中度精神发育迟滞, 这些在生命的第一年中出现。在某些情况下, 所述病症还导致自残行为 (例如, 咬伤嘴唇和手指、重击头部), 此开始于生命的第二年。在某些情况下, 所述病症还导致关节中痛风样肿胀和严重的肾脏问题。在某些情况下, 所述病症导致神经学症状, 包括做鬼脸、无意识扭动和反复运动臂和腿, 与亨廷顿氏症 (Huntington's disease) 所见类似。LNS 个体的预后较差。在某些情况下, 未经治疗的 LNS 个体的预期寿命不超过约 5 岁。在某些情况下, 经治疗的 LNS 个体的预期寿命超过约 40 岁。

[0594] 高尿酸血症和其它疾病

[0595] 在某些情况下, 在患有心血管疾病 (CVD) 和 / 或肾病的个体中发现高尿酸血症。在某些情况下, 在患有以下疾病的个体中发现高尿酸血症: 前期高血压、高血压、近端钠再吸收增加、微量白蛋白尿、蛋白尿、肾脏疾病、肥胖、高甘油三酯血症、低水平高密度脂蛋白胆固醇、超高胰岛素血症、高瘦素血症 (hyperleptinemia)、低脂合素血症、外周动脉、颈动脉和冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、充血性心脏衰竭、中风、肿瘤溶解综合症、内皮功能障碍、氧化性应激、肾素水平升高、内皮缩血管肽水平升高、和 / 或 C 反应蛋白水平升高。在某些情况下, 在患有肥胖 (例如, 向心性肥胖)、高血压、高脂血症和 / 或空腹葡萄糖异常的个体中发现高尿酸血症。在某些情况下, 在患有代谢综合症的个体中发现高尿酸血症。在某些情况下, 痛风性关节炎是急性心肌梗塞风险升高的指示。在一些实施例中, 向个体投予本发明所述化合物可用于降低与高尿酸血症相关的疾病或病状的伴随临床事件的可能性, 所述疾病或病状包括 (但不限于) 前期高血压、高血压、近端钠再吸收增加、微量白蛋白尿、蛋白尿、肾脏疾病、肥胖、高甘油三酯血症、低水平高密度脂蛋白胆固醇、超高胰岛素血症、高

瘦素血症、低脂合素血症、外周动脉、颈动脉和冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、充血性心脏衰竭、中风、肿瘤溶解综合症、内皮功能障碍、氧化性应激、肾素水平升高、内皮缩血管肽水平升高、和 / 或 C 反应蛋白水平升高。

[0596] 在一些实施例中,将本发明所述化合物授予给患有需要用利尿药化合物进行治疗的疾病或病状的个体。在一些实施例中,将本发明所述化合物授予给患有需要用利尿药化合物进行治疗的疾病或病状的个体,其中利尿药导致尿酸盐肾潴留。在一些实施例中,所述疾病或病状是充血性心脏衰竭或原发性高血压。

[0597] 在一些实施例中,向个体授予本发明所述化合物可用于改善活动性或提高生活质量。

[0598] 在一些实施例中,向个体授予本发明所述化合物可用于治疗或降低癌症治疗的副作用。

[0599] 在一些实施例中,向个体授予本发明所述化合物可用于降低顺铂的肾脏毒性。

[0600] 试剂盒

[0601] 本发明所述化合物、组合物和方法提供用于治疗病症(例如本文所述者)的试剂盒。所述试剂盒包含存于容器中的本发明所述化合物(一或多种化合物)或组合物、和任选地教导按照本文所述各种方法和途径使用试剂盒的说明书。所述试剂盒还可包括资料,例如科学参考文献、包装插页材料、临床试验结果和 / 或所述的概述和诸如此类,其指明或确定所述组合物的活性和 / 或优点,且 / 或阐述剂量、授予、副作用、药物相互作用或对医护服务提供者有用的其它资料。所述资料可基于各种研究的结果,例如,使用实验动物涉及活体内模型的研究和基于人类临床试验的研究。本文所述试剂盒可提供、出售和 / 或推销给医护服务提供者,包括医师、护士、药剂师、药典委员(formulary officials)和诸如此类。在一些实施例中,还可将试剂盒直接出售给消费者。

[0602] 本发明所述化合物可用于诊断和用作研究试剂。例如,本发明所述化合物(单独或与其它化合物组合)可用作差示和 / 或组合分析的工具来阐明细胞和组织内所表达基因的表达模式。作为一个非限制性实例,将使用一或多种化合物处理的细胞或组织内的表达模式与未经化合物处理的对照细胞或组织进行比较,且由于所述表达模式是关于(例如)所检测基因的疾病相关性、信号传导路径、细胞定位、表达水平、大小、结构或功能,因此针对基因表达的差异水平来分析所产生的模式。可对受刺激或未受刺激的细胞且于存在或不存在影响表达模式的其它化合物下实施所述分析。

[0603] 除可用于人类治疗外,本发明化合物和调配物还可用于伴侣动物、外来动物和农场动物(包括哺乳动物、啮齿类动物和诸如此类)的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。

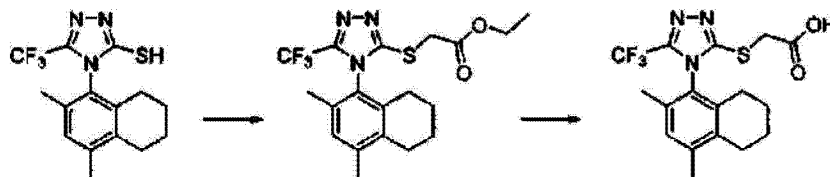
[0604] 下文提供的实例和制备进一步阐释和例示本发明化合物和制备所述化合物的方法。应了解,本发明范围不以任何方式受限于以下实例和制备的范围。在以下实例中,除非另有说明,否则具有单一手性中心的分子以外消旋混合物形式存在。除非另有说明,否则具有两个或更多个手性中心的分子以非对映异构体的外消旋混合物形式存在。可通过所属领域的技术人员已知的方法来获得单一对映异构体 / 非对映异构体。

[0605] 实例

[0606] I 化学合成

[0607] 实例 1: 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸

[0608]

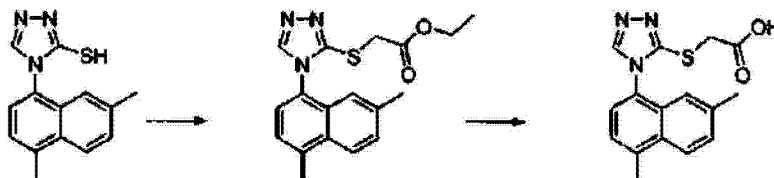


[0609] 步骤 A: 将 2-溴乙酸乙酯 (68 μ L, 0.611mmol) 和碳酸钾 (0.17g, 1.22mmol) 添加至 4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.2g, 0.611mmol) 存于 THF (2.44mL) 中的溶液中。将所得混合物在 60℃ 下加热 18 小时。浓缩混合物, 添加 2-溴乙酸乙酯 (68 μ L, 0.611mmol) 和 DMF (1.2mL), 并将混合物在 60℃ 下加热 24 小时。添加水 (40mL), 并用乙酸乙酯 (2x40mL) 萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并通过 SGC (0-50% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化, 获得澄清油状 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸乙酯 (0.137g, 54%)。

[0610] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.436mL, 0.436mmol) 添加至 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸乙酯 (0.09g, 0.218mmol) 存于 THF / 甲醇 / 水 (3/3/1, 1.5mL) 中的溶液中, 并在室温下搅拌 18h。将粗反应混合物浓缩, 用 HCl (1M 水溶液, 4mL) 酸化, 并用乙酸乙酯 (2x3mL) 萃取。浓缩合并的有机萃取物, 获得米色泡沫状 2-(4-(2,4-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (0.082g, 98%)。

[0611] 实例 2: 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸

[0612]



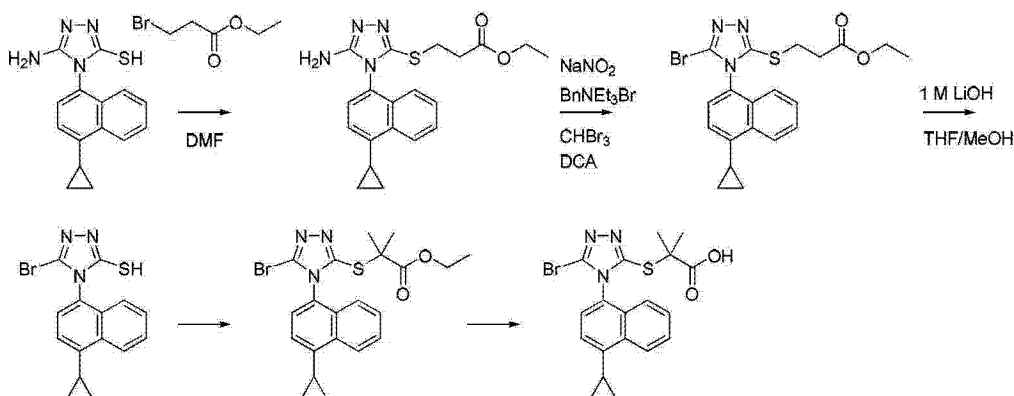
[0613] 步骤 A: 将 2-溴乙酸乙酯 (87 μ L, 0.783mmol) 和碳酸钾 (0.216g, 1.57mmol) 添加至 4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.2g, 0.783mmol) 存于 THF (3.1mL) 中的溶液中。随后将所得混合物加热到 60℃, 保持 1 小时。再添加 DMF (1mL), 并将混合物在 60℃ 下加热 18 小时。添加水 (3mL), 并用乙酸乙酯 (3x5mL) 萃取混合物。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并通过 SGC (0-100% EtOAc / 己烷) 进行纯化, 获得澄清油状 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸乙酯 (0.231g, 86%)。

[0614] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.88mL, 0.488mmol) 添加至 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸乙酯 (0.15g, 0.44mmol) 存于 THF / 乙醇 / 水 (1:1:1, 7mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2h。随后浓缩粗反应混合物, 用 HCl (1M, 3mL) 酸化并用乙酸乙酯 (3x5mL) 萃取。浓缩合并的有机萃取物, 获得米色固体状 2-(4-(4,7-二甲基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (0.129g, 94%)。

[0615] 实例 3: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基

丙酸

[0616]



[0617] 步骤A：将3-溴-丙酸乙基酯(158 μ L, 224mg; 1.239mmol)添加至5-氨基-4-(4-环丙基-苯-1-基)-4H-[1,2,4]三唑-3-硫醇(0.35g, 1.239mmol)存于DMF(2.5mL)中的溶液中。将所得混合物加热到60℃,保持20小时。浓缩反应混合物并用乙醚超声波处理数次,轻轻倒出乙醚层。将所得浅黄色油状物置于高真空中,获得浅褐色油质泡沫状粗3-(5-氨基-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸乙酯(0.409g, 87%),其直接用于下一步骤中。

[0618] 步骤B：将3-(5-氨基-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸酯(200mg, 0.523mmol)、亚硝酸钠(361mg, 5.233mmol, 10当量)和苄基三乙基溴化铵(427mg, 1.570mmol, 3当量)悬浮于溴仿(3mL)中,并在室温下搅拌约30min。随后添加二氯乙酸(86 μ L, 135mg; 1.047mmol, 2当量),并将混合物在室温下搅拌过夜,期间用金属薄片覆盖烧瓶以避免光。添加水(5mL),并再持续搅拌30min。随后将反应混合物转移至分液漏斗中,并再添加水和二氯甲烷。收集有机层并用二氯甲烷(2x)洗涤水性层。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,浓缩并通过快速柱色谱(6:4己烷/乙酸乙酯)进行纯化,得到浅褐色油状3-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸乙酯(111mg, 47.6%)。

[0619] 步骤C：将氢氧化锂水溶液(1M, 437 μ L, 0.437mmol, 3当量)添加至3-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)丙酸乙酯(65mg, 0.146mmol)存于THF(1.5mL)和甲醇(1mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌约2小时,并添加HCl(1N, 584 μ L, 0.584mmol, 4当量)。浓缩混合物,添加少量水,超声波处理并通过过滤分离出米色固体。将所分离出的物质置于少量甲醇中,再次超声波处理,并随后过滤,得到米色固体状5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(39mg, 78%)。

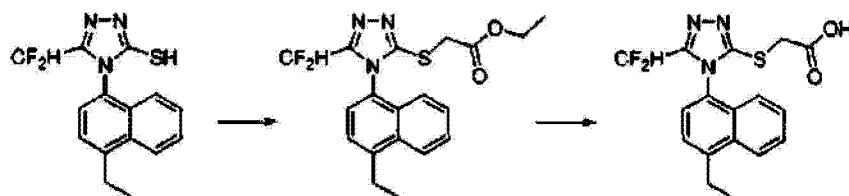
[0620] 步骤D：将5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(50mg, 0.144mmol)、2-溴-2-甲基丙酸乙酯(22 μ L, 0.144mmol)和二异丙基乙胺(76 μ L, 0.433mmol)存于DMF(1mL)中的溶液加热到60℃,保持20小时。随后浓缩混合物,在乙醚中进行超声波处理直至完全溶解,并用1N HCl洗涤。用乙醚(2x5mL)萃取混合物,并将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩,获得褐色油状2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯(60mg, 91%)。

[0621] 步骤E：将氢氧化锂溶液(1M水溶液, 358 μ L, 0.358mmol, 3当量)添加至

2-(5- 溴 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基)-2- 甲基丙酸乙酯 (55mg, 0.119mmol) 存于 THF(1mL) 和甲醇 (0.5mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 2 小时。随后浓缩粗反应混合物, 用 HCl (1N) 酸化并进行超声波处理以破碎固体。过滤得到米色固体状 2-(5- 溴 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基)-2- 甲基丙酸 (39mg, 76%)。

[0622] 实例 4: 2-(5-(二氟甲基)-4-(4- 乙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酸

[0623]

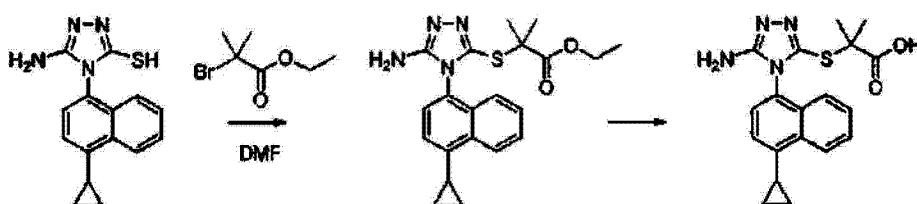


[0624] 步骤 A: 将三乙胺 (0.11mL, 0.786mmol) 和 2- 溴乙酸乙酯 (80 μ L, 0.72mmol) 添加至 5-(二氟甲基)-4-(4- 乙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 硫醇 (0.2g, 0.655mmol) 存于二氯甲烷 (2.6mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物搅拌 2h。通过 SGC(0-50%EtOAc/ 己烷) 对粗反应混合物进行纯化, 获得米色固体状 2-(5-(二氟甲基)-4-(4- 乙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酸乙酯 (0.246g, 96%)。

[0625] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.77mL, 0.77mmol) 添加至 2-(5-(二氟甲基)-4-(4- 乙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酸乙酯 (0.15g, 0.38mmol) 存于 THF/ 水 (3:1, 1.5mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 8h。随后浓缩粗反应混合物, 并用 HCl (1N, 3mL) 酸化并用乙酸乙酯 (3x2mL) 萃取。浓缩合并的有机萃取物, 获得米色泡沫状 2-(5-(二氟甲基)-4-(4- 乙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酸 (0.136g, 99%)。

[0626] 实例 5: 2-(5- 氨基 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基)-2- 甲基丙酸

[0627]



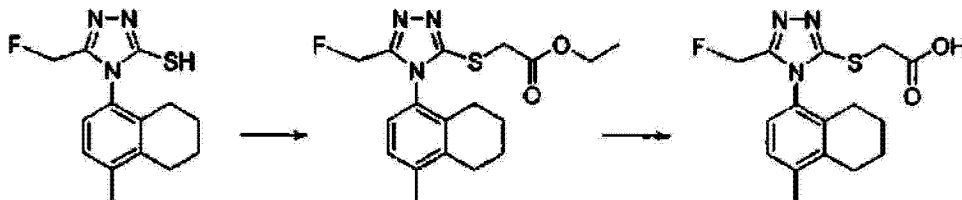
[0628] 步骤 A: 将 2- 溴 -2- 甲基丙酸乙酯 (184 μ L, 1.239mmol) 添加至 5- 氨基 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 硫醇 (0.35g, 1.239mmol) 存于 DMF (2.5mL) 中的溶液中, 并在 60°C 下加热 20 小时, 此后添加数个碘化钾晶体, 并将混合物在 70°C 下再加热 24h。随后升温至 90°C, 并将混合物再加热 6 天。使混合物冷却至室温, 浓缩并溶解于二氯甲烷中。添加三乙胺及水并分离各层。用二氯甲烷 (2x) 萃取水性层, 并将合并的有机萃取物经 NaSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩并通过柱色谱 (乙酸乙酯) 进行纯化, 获得茶色固体状 2-(5- 氨基 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基)-2- 甲基丙酸乙酯 (0.134g, 27%)。

[0629] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.757mL, 0.757mmol) 添加至 2-(5- 氨基 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基)-2- 甲基丙酸乙酯 (100mg, 0.252mmol) 存于 THF (2mL) 和甲醇 (1mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌

20h。用 HCl (1N, 1mL) 酸化粗反应混合物并进行超声波处理以破碎固体, 随后通过过滤实施分离, 得到白色固体状 2-(5-氨基-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸 (69mg, 74%)。

[0630] 实例 6: 2-(5-(氟甲基)-4-(4-甲基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基) 乙酸

[0631]

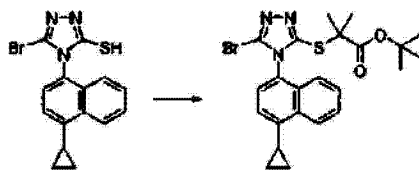


[0632] 步骤 A: 将三乙胺 (0.087mL, 0.623mmol) 和 2-溴乙酸乙酯 (63 μ L, 0.571mmol) 添加至 5-(氟甲基)-4-(4-甲基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫醇 (0.144g, 0.519mmol) 存于二氯甲烷 (2.1mL) 中的溶液中, 并在室温下搅拌 2 小时。通过 SGC (0-100%EtOAc/己烷) 对粗反应混合物进行纯化, 获得米色固体状 2-(5-(氟甲基)-4-(4-甲基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基) 乙酸乙酯 (0.168g, 89%)。

[0633] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.59mL, 0.59mmol) 添加至 2-(5-(氟甲基)-4-(4-甲基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基) 乙酸乙酯 (107mg, 0.294mmol) 存于 THF/水 (3/1, 1.2mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 18h。浓缩粗反应混合物, 用 HCl (1N, 3mL) 酸化并用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得 2-(5-(氟甲基)-4-(4-甲基-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基) 乙酸。

[0634] 实例 7: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸叔丁酯

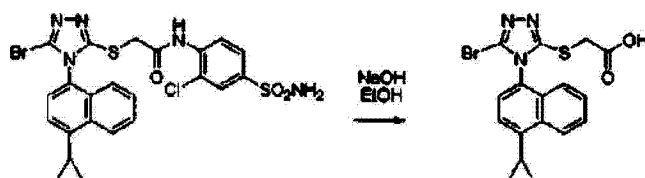
[0635]



[0636] 将 5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-硫醇 (如上所述制备; 500mg, 1.444mmol) 和 2-溴-2-甲基丙酸叔丁酯 (270 μ L, 1.444mmol) 以及二异丙基乙胺 (755 μ L, 4.332mmol) 存于 DMF (3mL) 中的溶液在 60°C 下加热 20 小时。随后浓缩混合物, 添加乙醚 (15mL), 并对混合物进行超声波处理直至所有固体都溶解。随后用 HCl (1N, 10mL) 洗涤溶液, 并用乙醚 (2x15mL) 萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 获得浅褐色泡沫状 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸叔丁酯 (532mg, 75% 产率)。

[0637] 实例 8: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基) 乙酸

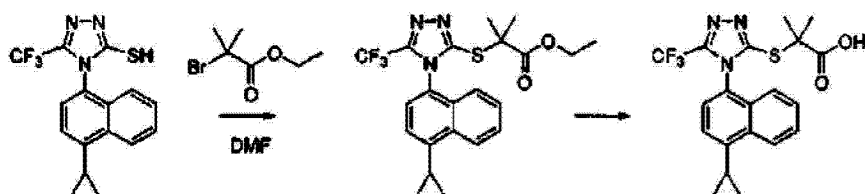
[0638]



[0639] 将氢氧化钠溶液 (2M 水溶液, 33.7mL, 67mmol, 2 当量) 添加至 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-(2-氯-4-氨磺酰基苯基)乙酰胺 (通过先前所公开的程序制备; 20g, 34mmol) 存于乙醇 (200mL) 中的悬浮液中, 并将混合物回流搅拌 4 小时。添加活性炭 (10g), 将混合物在室温下搅拌 12 小时并通过过滤移除活性炭。将活性炭用乙醇洗涤数次并随后浓缩滤液。添加水 (200mL) 并随后浓缩至约三分之一体积, 以移除所有乙醇。添加水 (200mL) 和乙酸乙酯 (250mL), 将混合物剧烈搅拌 15min 并移除有机层。将水性层冷却至 0°C 并通过用 HCl (1N) 处理进行酸化, 导致形成不透明油质沉淀。用乙酸乙酯 (3x) 萃取混合物, 并将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩, 得到米色固体状 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (11.2g, 82%)。

[0640] 实例 9: 2-(4-(4-环丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸

[0641]

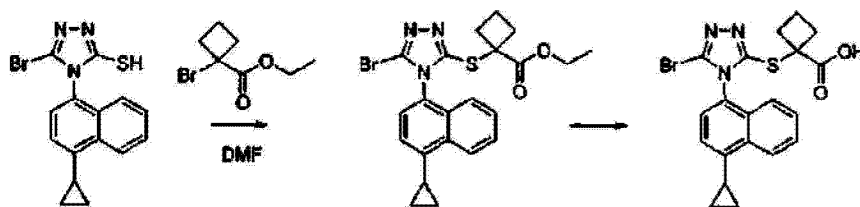


[0642] 步骤 A: 将 2-溴-2-甲基丙酸乙酯 (89 μ L, 0.5mmol) 和二异丙基乙胺 (0.31mL, 1.789mmol) 添加至 4-(4-环丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (0.2g, 0.596mmol) 存于 DMF (1.2mL) 中的溶液中, 并将混合物在 60°C 下加热 20 小时。浓缩混合物, 用 HCl (1M 水溶液, 2mL) 酸化并用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 浓缩并通过柱色谱 (0-25%EtOAc/己烷) 进行纯化, 获得澄清油状 2-(4-(4-环丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (0.1g, 37%)。

[0643] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.67mL, 0.67mmol) 添加至 2-(4-(4-环丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸乙酯 (0.1g, 0.22mmol) 存于 THF (0.88mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 18h。浓缩粗反应混合物; 添加水 (100mL) 并随后用乙酸乙酯 (2x 40mL) 洗涤。水性层用 HCl (1N 水溶液, 10mL) 酸化并用乙酸乙酯 (30mL) 萃取。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩, 获得米色固体状 2-(4-(4-环丙基萘-1-基)-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸 (49mg, 53%)。

[0644] 实例 10: 1-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)环丁烷甲酸

[0645]



[0646] 步骤 A: 将 5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇 (100mg, 0.289mmol)、1-溴环丁烷甲酸乙酯 (47 μ L, 0.289mmol) 和二异丙基乙胺 (151 μ L, 0.866mmol) 存于 DMF (1mL) 中的溶液在 60℃ 下加热 4 天。冷却至室温后, 浓缩混合物并分配于二氯甲烷 (15mL) 与 HCl (1N 水溶液, 15mL) 之间。用二氯甲烷 (2x15mL) 萃取水性层, 并将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 浓缩并通过柱色谱 (40%EtOAc/己烷) 进行纯化, 获得浅黄色粘性泡沫状 1-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基) 环丁烷甲酸乙酯 (75mg, 55% 产率)。

[0647] 步骤 B: 将氢氧化锂溶液 (1M 水溶液, 0.387mL, 0.387mmol, 3 当量) 添加至 1-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基) 环丁烷甲酸乙酯 (61mg, 0.129mmol) 存于 THF/ 甲醇 (2/1, 3mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 18h。将混合物用 HCl (1N 水溶液, 0.645mL, 0.645mmol, 5 当量) 酸化, 浓缩, 添加水 (10mL) 并用乙醚 (2x15mL) 萃取。合并的有机萃取物经氯化钙干燥并浓缩, 得到米色固体状 1-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基) 环丁烷甲酸 (43mg, 75%)。

[0648] 实例 11

[0649] 按照上文实例中所述的方案来制备数种式 (I) 化合物。在下表中给出所述化合物的分析数据。

[0650] II 生物学评价

[0651] 实例 12: 尿酸摄取分析

[0652] 产生表达 hURAT1 转运蛋白的稳定细胞系: 使用 Not I 限制酶切位点将全长人类 URAT1 基因 (SLC22A12) 自质粒 pCMV6-XL5 (傲锐东源 (Origene)) 亚克隆至真核表达质粒 pCMV6/Neo (傲锐东源 (Origene)) 中。基因测序证实 hURAT1 序列如基因库 (Genbank) (登记号为 NM 144585.2) 中所述。如 ATCC 所述在 5%CO₂ 和 95% 空气的气氛中在 EMEM 组织培养基中繁殖 HEK293 人类胚肾细胞 (ATCC#CRL-1573)。使用 L2000 转染试剂 (英杰 (Invitrogen)) 如制造商所述用 pCMV6/Neo/URAT1 构建体转染 HEK293 细胞。24h 后, 将经转染细胞分至 10cm 组织培养板中并生长 1 天, 此后用含有 G418 (格兰特岛生物公司 (Gibco)) (最终浓度为 0.5mg/mL) 的新鲜生长培养基替换所述培养基。约 8 天后挑选药物抗性无性系, 并随后测试 ¹⁴C-尿酸转运活性。将 HEK293/urat1 细胞以每孔 75,000 个细胞的密度铺板于涂覆聚-D-赖氨酸的 96-孔板上。

[0653] 使细胞在培育箱中于 37℃ 下生长过夜 (20-26 小时)。使板达到室温并使用 250 μ L 洗涤缓冲液 (125mM 葡萄糖酸钠, 10mM Hepes pH 7.3) 进行一次洗涤来冲洗培养基。将化合物或媒介添加至含有 C14 尿酸的分析缓冲液中, 尿酸的最终浓度为 40 μ M 尿酸, 比活性为 54mCi/mmol。分析缓冲液是 125mM 葡萄糖酸钠, 4.8mM 葡萄糖酸钾, 1.2mM 磷酸二氢钾, 1.2mM 硫酸镁, 1.3mM 葡萄糖酸钙, 5.6mM 葡萄糖, 25mM HEPES, pH 7.3。将板在室温下培育 10 分钟, 随后用 50 μ L 洗涤缓冲液洗涤 3 次并用 250 μ L 洗涤缓冲液洗涤 3 次。添加微森特 (Microscint) 20 闪烁液, 并将板在 45℃ 下培育过夜至平衡。随后在拓普康 (TopCount)

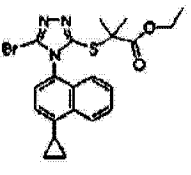
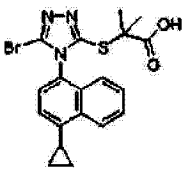
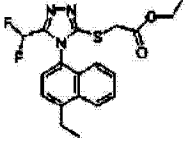
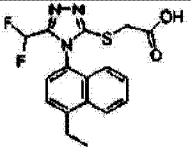
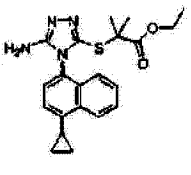
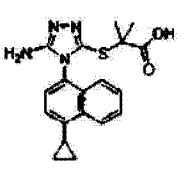
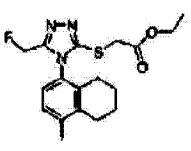
平板读数仪上对板进行读数,并产生 EC₅₀ 值。(参见榎本 (Enomoto) 等人,自然 (Nature), 2002,417,447-451 和 安西 (Anzai) 等人,生物化学期刊 (J.Biol Chem.),2004,279, 45942-45950.)

[0654] 按照上文所述程序来检测如上文实例 1-11 中所述制备的式 (I) 化合物,并产生 EC₅₀ 值。下表概述化合物在尿酸摄取分析中的活性,其中 A 代表 EC₅₀ 值在 1nM 至 1 μM 范围内;B 代表 EC₅₀ 值在 1 μM 至 30 μM 范围内;且 C 代表 EC₅₀ 值大于 30 μM。(N/A 意指不能获得数据)。

[0655]

实例	结构	NMR 化学位移	MS	活性 (EC ₅₀)
1A		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.33 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 3 H) 1.64 - 1.93 (m, 4 H) 2.25 (s, 3 H) 2.31 (s, 3 H) 2.52 - 2.68 (m, 3 H) 2.76 - 2.87 (m, 1 H) 4.29 (q, <i>J</i> =7.26 Hz, 2 H) 4.35 - 4.59 (m, 2 H) 7.30 (s, 1 H)	质量实验值 414.05 (M+1)	C
1B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.51 - 1.65 (m, 1 H) 1.65 - 1.83 (m, 3 H) 2.21 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 2.34 - 2.47 (m, 1 H) 2.60 (t, <i>J</i> =5.91 Hz, 2 H) 2.80 - 2.93 (m, 1 H) 4.38 - 4.56 (m, 2 H) 7.07 (s, 1 H) 12.97 (br. s., 1 H)	质量实验值 386.04 (M+1)	B
2A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.18 (t, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 4.03 - 4.15 (m, 4 H) 6.99 (s, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 2 H) 7.56 (dd, <i>J</i> =8.71, 1.66 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H) 8.90 (s, 1 H)	质量实验值 342.04 (M+1)	B
2B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.45 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 4.03 (d, <i>J</i> =3.32 Hz, 2 H) 7.00 (s, 1 H) 7.44 - 7.53 (m, 2 H) 7.56 (dd, <i>J</i> =8.71, 1.66 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =8.71 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 12.94 (br. s., 1 H)	质量实验值 314.04 (M+1)	C
3A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.80 - 0.93 (m, 2 H) 1.11 - 1.22 (m, 5 H) 2.54 - 2.61 (m, 2 H) 2.70 - 2.79 (m, 2 H) 3.14 - 3.23 (m, 2 H) 3.98 - 4.08 (m, 2 H) 7.46 (d, <i>J</i> =7.26 Hz, 1 H) 7.56 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.69 (td, <i>J</i> =7.62, 1.14 Hz, 1 H) 7.74 - 7.82 (m, 2 H) 8.27 (br. s., 2 H) 8.60 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H)	质量实验值 383.07 (M+1)	B
3B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.80 - 0.92 (m, 2 H) 1.07 - 1.23 (m, 5 H) 2.54 - 2.62 (m, 1 H) 2.77 (t, <i>J</i> =6.84 Hz, 2 H) 3.28 (td, <i>J</i> =6.89, 2.38 Hz, 2 H) 4.03 (q, <i>J</i> =7.05 Hz, 2 H) 7.15 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1 H) 7.62 - 7.71 (m, 2 H) 7.75 (ddd, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.59 (d, 1 H)	质量实验值 445.98 (M+1)	B

[0656]

3D		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.88 - 0.94 (m, 2 H) 1.18 - 1.24 (m, 5 H) 1.61 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 2.42 - 2.52 (m, 1 H) 4.06 - 4.14 (m, 2 H) 7.15 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 7.28 - 7.35 (m, 1 H) 7.40 (dd, <i>J</i> =7.67, 0.83 Hz, 1 H) 7.59 (ddd, <i>J</i> =8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1 H) 7.69 (ddd, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H)	质量实验值 460.04 (M+1)	A
3E		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.80 - 1.00 (m, 2 H) 1.13 - 1.23 (m, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.54 (s, 3 H) 2.55 - 2.65 (m, 1 H) 7.05 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1 H) 7.59 (d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1 H) 7.67 (ddd, <i>J</i> =8.34, 7.00, 1.04 Hz, 1 H) 7.76 (ddd, <i>J</i> =8.40, 7.05, 1.14 Hz, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H) 12.97 - 13.15 (m, 1 H)	质量实验值 432.00 (M+1)	A
4A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.20 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 3 H) 1.37 - 1.45 (m, 3 H) 3.23 (q, <i>J</i> =7.46 Hz, 2 H) 4.08 - 4.18 (m, 4 H) 7.06 - 7.36 (m, 2 H) 7.60 - 7.76 (m, 4 H) 8.30 (d, 1 H)	质量实验值 392.05 (M+1)	C
4B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.41 (t, <i>J</i> =7.57 Hz, 3 H) 3.23 (q, <i>J</i> =7.60 Hz, 2 H) 4.09 (s, 2 H) 7.07 - 7.36 (m, 2 H) 7.53 - 7.80 (m, 4 H) 8.29 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 13.03 (br. s., 1 H)	质量实验值 364.04 (M+1)	B
5A		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.82 - 0.96 (m, 2 H) 1.10 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 3 H) 1.21 (dq, <i>J</i> =8.47, 1.67 Hz, 2 H) 1.50 (s, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 2.41 - 2.50 (m, 1 H) 3.90 (q, <i>J</i> =7.26 Hz, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 7.31 - 7.44 (m, 3 H) 7.60 (ddd, <i>J</i> =8.34, 7.00, 1.24 Hz, 1 H) 7.69 (ddd, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H)	质量实验值 397.11 (M+1)	C
5B		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.76 - 0.96 (m, 2 H) 1.12 - 1.21 (m, 2 H) 1.33 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 2.56 - 2.60 (m, 1 H) 5.84 (s, 2 H) 7.04 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 2 H) 7.58 - 7.65 (m, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 1 H) 8.56 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 12.80 (br. s., 1 H)	质量实验值 369.10 (M+1)	C
6A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.20 (t, 3 H) 1.59 - 1.71 (m, 2 H) 1.72 - 1.84 (m, 2 H) 2.08 - 2.19 (m, 1 H) 2.24 - 2.36 (m, 4 H) 2.65 - 2.72 (m, 2 H) 4.08 - 4.21 (m, 4 H) 5.23 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 1 H) 5.35 (d, <i>J</i> =1.24 Hz, 1 H) 7.11 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.25 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H)	质量实验值 364.11 (M+1)	B

[0657]

7		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.88 - 0.94 (m, 2 H) 1.17 - 1.24 (m, 2 H) 1.44 (s, 9 H) 1.61 (s, 3 H) 1.65 (s, 3 H) 2.42 - 2.51 (m, 1 H) 7.17 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 2 H) 7.58 (ddd, <i>J</i> =8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1 H) 7.68 (ddd, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H)	质量实验值 488.05 (M+1)	C
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.84 - 0.91 (m, 2 H) 1.12 - 1.19 (m, 2 H) 2.54 - 2.61 (m, 1 H) 3.99 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 2 H) 7.16 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1 H) 7.59 - 7.70 (m, 2 H) 7.75 (td, <i>J</i> =7.62, 1.14 Hz, 1 H) 8.59 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H) 12.94 (br. s., 1 H)	质量实验值 404.5 (M+1)	B
9A		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.88 - 0.93 (m, 2 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.60 (s, 3 H) 1.62 (s, 3 H) 2.55 - 2.64 (m, 1 H) 7.09 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =7.05 Hz, 1 H) 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.73 - 7.79 (m, 1 H) 8.60 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 13.17 (br. s., 1 H)	质量实验值 422.10 (M+1)	A
10A		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.88 - 0.95 (m, 2 H) 1.18 - 1.27 (m, 5 H) 1.95 - 2.20 (m, 2 H) 2.25 - 2.42 (m, 2 H) 2.43 - 2.52 (m, 1 H) 2.75 - 2.87 (m, 2 H) 4.11 - 4.18 (m, 2 H) 7.21 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.61 (ddd, <i>J</i> =8.29, 6.95, 1.14 Hz, 1 H) 7.70 (ddd, <i>J</i> =8.40, 7.05, 1.14 Hz, 1 H) 8.58 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H)	质量实验值 472.03 (M+1)	N/A
10B		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.86 - 0.94 (m, 2 H) 1.17 - 1.27 (m, 5 H) 1.92 - 2.04 (m, 1 H) 2.05 - 2.15 (m, 1 H) 2.15 - 2.26 (m, 1 H) 2.31 - 2.42 (m, 1 H) 2.55 (tt, <i>J</i> =8.37, 5.42 Hz, 1 H) 2.69 - 2.81 (m, 2 H) 3.64 (q, <i>J</i> =7.05 Hz, 2 H) 7.14 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.45 - 7.52 (m, 2 H) 7.64 (ddd, <i>J</i> =8.34, 7.00, 1.24 Hz, 1 H) 7.73 (ddd, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.65 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H)	质量实验值 444.02 (M+1)	N/A
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.55 - 1.86 (m, 4 H) 2.28 (s, 3 H) 2.67 (t, <i>J</i> =6.32 Hz, 2 H) 4.01 (d, <i>J</i> =5.80 Hz, 2 H) 7.07 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 12.92 (br. s., 1 H)	质量实验值 305.05 (M+1)	B
25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.19 (t, <i>J</i> =7.05 Hz, 3 H) 1.53 - 1.80 (m, 4 H) 1.89 (s, 3 H) 2.11 - 2.21 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.59 - 2.65 (m, 2 H) 4.06 - 4.19 (m, 4 H) 7.11 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H)	质量实验值 346.09 (M+1)	B

[0658]

26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.19 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 3 H) 1.66 (br. s., 2 H) 1.72 - 1.86 (m, 2 H) 2.28 (s, 3 H) 2.67 (t, <i>J</i> =6.22 Hz, 2 H) 3.99 - 4.18 (m, 4 H) 7.07 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H)	质量实验值 332.12 (M+1)	B
27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 - 1.78 (m, 4 H) 1.89 (s, 3 H) 2.17 (t, <i>J</i> =6.12 Hz, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.58 - 2.65 (m, 2 H) 4.06 (s, 2 H) 7.11 (s, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 12.92 (br. s., 1 H)	质量实验值 318.08 (M+1)	C
28		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.59 - 1.82 (m, 4 H) 2.22 - 2.30 (m, 5 H) 2.67 (t, <i>J</i> =6.32 Hz, 2 H) 4.01 (d, <i>J</i> =5.80 Hz, 2 H) 7.07 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.20 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 8.70 (s, 1 H) 12.92 (br. s., 1 H)	质量实验值 304.05 (M+1)	C
31		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.02 (s, 3 H) 3.52 (m, 2 H) 7.60-7.92 (m, 3 H) 8.22 (d, 1 H) 8.56 (d, 1 H) 8.84 (d, 1 H)	质量实验值 301.10 (M+1)	C
32		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.92 (br. s., 2 H) 2.18 (s, 3 H) 2.25 - 2.37 (m, 6 H) 7.15 (d, <i>J</i> =7.26 Hz, 1 H) 7.22 (br. s., 1 H) 7.35 (d, <i>J</i> =6.84 Hz, 1 H)	质量实验值 278.07 (M+1)	C
33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.92 (s, 2 H) 2.15 (s, 3 H) 7.58 - 7.72 (m, 3 H) 7.78 - 7.84 (m, 1 H)	质量实验值 284.00 (M+1)	C
36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.94 (br. s., 3 H) 2.07 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 7.14 - 7.24 (m, 2 H) 7.30 (s, 1 H)	质量实验值 278.07 (M+1)	C
37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 2.07 (s, 3 H) 3.57 (d, <i>J</i> =3.11 Hz, 2 H) 3.80 (s, 3 H) 7.13 (td, <i>J</i> =7.62, 1.14 Hz, 1 H) 7.30 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 7.35 (dd, <i>J</i> =7.67, 1.66 Hz, 1 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H)	质量实验值 280.02 (M+1)	C
38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.93 (s, 6 H) 2.05 (s, 3 H) 3.70 (br. s., 2 H) 7.28 - 7.34 (m, 2 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H)	质量实验值 278.07 (M+1)	C
46		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.79 - 0.95 (m, 2 H) 1.12 - 1.24 (m, 5 H) 2.54 - 2.64 (m, 1 H) 4.01 (d, <i>J</i> =1.45 Hz, 2 H) 4.07 - 4.17 (m, 2 H) 7.48 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =7.88 Hz, 1 H) 7.72 (td, <i>J</i> =7.62, 1.14 Hz, 1 H) 7.76 - 7.83 (m, 2 H) 8.34 (br. s., 2 H) 8.62 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H)	质量实验值 369.10 (M+1)	C

[0659]

47		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.78 - 0.92 (m, 2 H) 1.16 (dd, $J=8.50$, 2.07 Hz, 2 H) 2.54 - 2.59 (m, 1 H) 3.71 (s, 2 H) 5.75 (s, 2 H) 7.23 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.60 - 7.67 (m, 1 H) 7.72 (ddd, $J=8.40$, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H)	质量实验值 341.03 (M+1)	B
48		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80 - 0.96 (m, 2 H) 1.08 - 1.24 (m, 5 H) 1.39 - 1.49 (m, 3 H) 2.56 - 2.64 (m, 1 H) 4.00 - 4.13 (m, 2 H) 4.22 (dq, $J=16.35$, 7.20 Hz, 1 H) 7.44 - 7.56 (m, 2 H) 7.66 - 7.82 (m, 3 H) 8.26 (br. s., 2 H) 8.62 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H)	质量实验值 383.07 (M+1)	B
49		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.80 - 0.93 (m, 2 H) 1.14 - 1.22 (m, 2 H) 1.35 (t, $J=7.46$ Hz, 3 H) 2.55 - 2.62 (m, 1 H) 3.83 - 3.99 (m, 1 H) 6.39 (br. s., 2 H) 7.25 (t, $J=7.57$ Hz, 1 H) 7.43 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.55 (dd, $J=7.67$, 2.28 Hz, 1 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 7.70 - 7.77 (m, 1 H) 8.58 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H)	质量实验值 355.07 (M+1)	B
51		^1H NMR (300 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.23 (t, 3 H) 3.20 (q, 2 H) 4.03 (m, 2 H) 5.01-5.43 (m, 2 H) 7.07-7.65 (m, 4 H) 8.02-8.22 (m, 2 H)	质量实验值 346.0 (M+1)	B
53		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.75 (s, 3 H) 4.02 (s, 2 H) 6.95 - 7.38 (m, 1 H) 7.50 - 8.21 (m, 5 H)	质量实验值 350.0 (M+1)	B
54		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.50 - 1.82 (m, 4 H) 2.18 - 2.35 (m, 4 H) 2.64 (s, 3 H) 7.02 - 7.71 (m, 4 H)	质量实验值 353.1 (M+1)	B
56		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.85 - 0.94 (m, 2 H) 1.16 - 1.26 (m, 2 H) 2.02 (s, 1 H) 2.48 - 2.59 (m, 1 H) 4.06 (br. s., 2 H) 6.70 - 7.03 (m, 1 H) 7.22 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.54 - 7.66 (m, 2 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 8.63 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H)	质量实验值 376.06 (M+1)	B
61		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.20 (t, 3 H) 2.16 (s, 3 H) 2.77 (s, 3 H) 4.10 - 4.26 (m, 4 H) 7.00 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.08 - 7.38 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.58 - 7.72 (m, 2 H) 8.14 - 8.20 (m, 1 H)	质量实验值 392.05 (M+1)	C
62		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.15 (s, 3 H) 2.76 (s, 3 H) 4.02 - 4.20 (m, 2 H) 7.00 (d, $J=7.88$ Hz, 1 H) 7.09 - 7.37 (m, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.58 - 7.71 (m, 2 H) 8.16 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 13.03 (br. s., 1 H)	质量实验值 364.04 (M+1)	B

[0660]

64		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.04 (s, 2 H) 7.19 (d, 1 H) 6.95 - 7.38 (m, 1 H) 7.50 - 8.21 (m, 5 H)	质量实验值 353.9 (M+1)	B
66		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.17 - 1.25 (m, 3 H) 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 1.78 (quin, $J=6.12$ Hz, 2 H) 2.05 - 2.16 (m, 1 H) 2.28 - 2.40 (m, 4 H) 2.69 (t, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.12 - 4.29 (m, 4 H) 7.22 - 7.30 (m, 2 H)	质量实验值 400.08 (M+1)	B
67		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 - 1.72 (m, 2 H) 1.78 (quin, $J=6.01$ Hz, 2 H) 2.10 (dt, $J=16.74, 5.93$ Hz, 1 H) 2.26 - 2.40 (m, 4 H) 2.69 (t, $J=6.22$ Hz, 2 H) 4.08 - 4.23 (m, 2 H) 7.21 - 7.29 (m, 2 H) 13.09 (br. s., 1 H)	质量实验值 372.01 (M+1)	A
69		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.84 - 0.91 (m, 2 H) 1.12 - 1.19 (m, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 4.06 (d, $J=3.73$ Hz, 2 H) 7.15 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.61 - 7.71 (m, 2 H) 7.75 (td, $J=7.62, 1.14$ Hz, 1 H) 8.59 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H)	质量实验值 418.2 (M+1)	B
70		^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.78 (s, 3 H) 3.84 (s, 2 H) 7.12 (d, 1 H) 7.52 - 7.78 (m, 4 H) 8.21 (d, 2 H)	质量实验值 377.8 (M+1)	B
73		^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 1.48 (t, $J=7.46$ Hz, 3 H) 3.24 (q, $J=7.60$ Hz, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 4.08 (d, $J=6.43$ Hz, 2 H) 7.25 - 7.28 (m, 1 H) 7.39 - 7.44 (m, 1 H) 7.50 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.60 (ddd, $J=8.29, 6.95, 1.14$ Hz, 1 H) 7.64 - 7.70 (m, 1 H) 8.21 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H)	质量实验值 405.95 (M+1)	A
74		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.40 (t, $J=7.57$ Hz, 3 H) 3.22 (q, $J=7.46$ Hz, 2 H) 4.01 (d, $J=1.66$ Hz, 2 H) 7.17 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.58 - 7.77 (m, 4 H) 8.30 (d, $J=8.50$ Hz, 1 H)	质量实验值 391.92 (M+1)	A
76		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81 - 0.93 (m, 2 H) 1.10 - 1.24 (m, 5 H) 2.58 (tt, $J=8.42, 5.47$ Hz, 1 H) 3.98 - 4.16 (m, 4 H) 7.17 (d, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.46 (d, $J=7.46$ Hz, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 2 H) 7.77 (ddd, $J=8.34, 7.00, 1.24$ Hz, 1 H) 8.61 (d, $J=8.29$ Hz, 1 H)	质量实验值 431.96 (M+1)	A
78		^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.83 - 0.91 (m, 2 H) 1.16 - 1.24 (m, 2 H) 2.02 (s, 2 H) 2.43 - 2.55 (m, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 6.47 (d, $J=2.49$ Hz, 1 H) 7.29 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 7.35 (dd, $J=9.33, 2.49$ Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=7.67$ Hz, 1 H) 8.53 (d, $J=9.33$ Hz, 1 H)	质量实验值 433.96 (M+1)	B

[0661]

82		¹ H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.45 (t, <i>J</i> =7.46 Hz, 3 H) 3.22 (q, <i>J</i> =7.60 Hz, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.89 - 4.14 (m, 2 H) 6.49 (d, <i>J</i> =2.49 Hz, 1 H) 7.33 (dd, <i>J</i> =9.33, 2.49 Hz, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 1 H) 7.47 - 7.54 (m, 1 H) 8.20 (d, <i>J</i> =9.33 Hz, 1 H)	质量实验值 421.95 (M+1)	B
85		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.85 - 0.96 (m, 2 H) 1.16 - 1.31 (m, 5 H) 1.54 - 1.71 (m, 3 H) 2.47 (tt, <i>J</i> =8.50, 5.49 Hz, 1 H) 4.09 - 4.23 (m, 2 H) 4.53 (qd, <i>J</i> =7.22, 4.66 Hz, 1 H) 7.24 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 1 H) 7.32 - 7.43 (m, 2 H) 7.57 - 7.65 (m, 1 H) 7.66 - 7.74 (m, 1 H) 8.54 - 8.61 (m, 1 H)	质量实验值 446.00 (M+1)	B
86		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 0.88 - 0.96 (m, 2 H) 1.19 - 1.26 (m, 2 H) 1.51 - 1.62 (m, 3 H) 2.48 (tt, <i>J</i> =8.47, 5.42 Hz, 1 H) 4.35 (dq, <i>J</i> =14.67, 7.27 Hz, 1 H) 7.23 (dd, <i>J</i> =11.20, 8.29 Hz, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H) 7.64 (m, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.45, 1.45 Hz, 1 H) 7.69 - 7.77 (m, 1 H) 8.60 (dd, <i>J</i> =8.29, 5.60 Hz, 1 H)	质量实验值 417.97 (M+1)	A
88		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0.87 - 0.94 (m, 2 H) 1.15 - 1.21 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H) 2.55 - 2.63 (m, 1 H) 3.93 (d, <i>J</i> =2.70 Hz, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.78 (ddd, <i>J</i> =8.40, 6.95, 1.24 Hz, 1 H) 8.62 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H)	质量实验值 460.01 (M+1)	C
89		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm 1.22 (t, <i>J</i> =7.15 Hz, 3 H) 1.50 (t, <i>J</i> =7.46 Hz, 3 H) 1.62 (s, 3 H) 1.66 (s, 3 H) 3.25 (q, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 4.06 - 4.14 (m, 2 H) 7.16 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H) 7.36 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1 H) 7.50 (d, <i>J</i> =7.46 Hz, 1 H) 7.57 (ddd, <i>J</i> =8.34, 7.00, 1.04 Hz, 1 H) 7.66 (ddd, <i>J</i> =8.45, 7.00, 1.35 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 1 H)	质量实验值 448.02 (M+1)	A
90		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.37 - 1.44 (m, 3 H) 1.50 (s, 3 H) 1.54 (s, 3 H) 3.22 (qd, <i>J</i> =7.43, 4.04 Hz, 2 H) 7.04 (d, <i>J</i> =7.67 Hz, 1 H) 7.58 - 7.67 (m, 3 H) 7.68 - 7.75 (m, 1 H) 8.29 (d, <i>J</i> =8.29 Hz, 1 H) 13.09 (br. s., 1 H)	质量实验值 419.99 (M+1)	A

[0662] 实例 13:活体外代谢稳定性

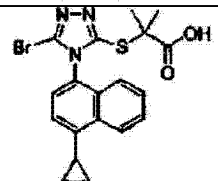
[0663] 在大鼠和人类肝微粒体 (RLM/HLM) 中评估活体外代谢稳定性。培育混合器中含有以下物质:1 μM 测试化合物、1mg/mL HLM/RLM、100mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.4)、1mM NADPH 和 5mM MgCl₂。将所述混合物预培育 3min,随后在 37℃ 下培育 30 分钟。利用添加 NADPH 开始反应并通过添加等体积的乙腈 (含有内标物) 来终止反应。使用不含 NADPH 的培育试样作为对照试样。涡流并离心后,将上清液注射至 LC-MS/MS 上实施定量。

[0664] 按照所述程序对上文实例 3E 中制备的化合物 (2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-2-甲基丙酸) 进行检测,且结果显示于下表中。

[0665]

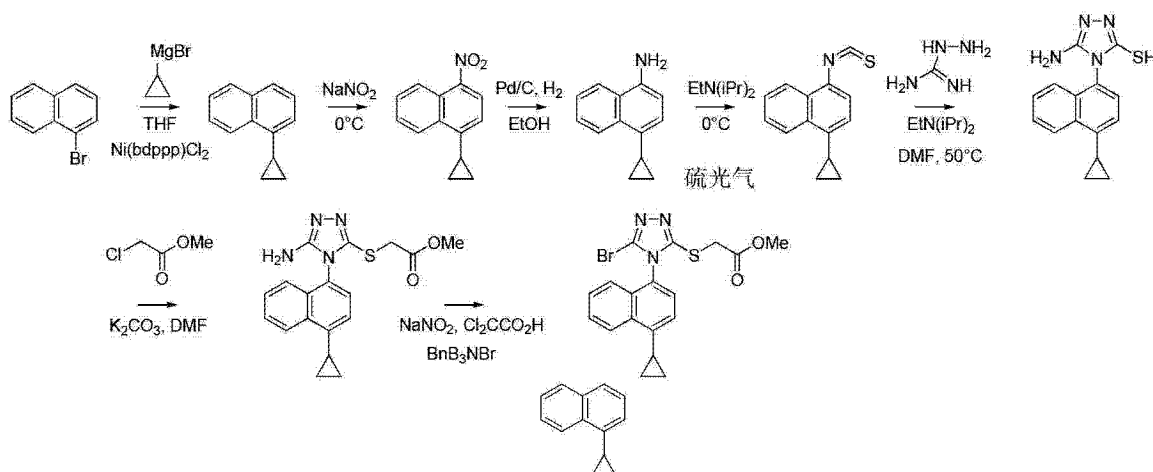
化合物	肝微粒体稳定性
-----	---------

[0666]

	%剩余	
	人类	大鼠
实例 3E 	97 ± 2%	98 ± 0.1%

[0667] 实例 14: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯

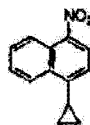
[0668]



[0669] 1-环丙基萘

[0670] 将环丙基溴化镁 (150mL, 0.5M, 于四氢呋喃中) 缓慢添加至 1-溴萘 (10g, 50mmol) 和 [1,3-双(二苯基膦基)丙烷] 二氯化镍 (II) 存于四氢呋喃 (10mL) 中的在 0℃ 下搅拌的溶液中, 并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。在减压下移除溶剂, 并添加乙酸乙酯和氯化铵水溶液。萃取后, 有机层经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱纯化残留物, 获得 1-环丙基萘 (6.4g, 76%)。

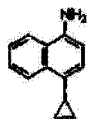
[0671]



[0672] 1-环丙基-4-硝基萘

[0673] 将亚硝酸钠 (30mL) 缓慢添加至 (经 2 小时) 在 0℃ 下搅拌的 1-环丙基萘 (6.4g, 38mmol) 中。将反应混合物在 0℃ 下再搅拌 30min, 并随后缓慢倾倒至冰中。添加水, 随后添加乙酸乙酯。萃取后, 将有机层用氢氧化钠水溶液 (1%) 和水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱对残留物进行纯化, 获得 1-环丙基-4-硝基萘 (5.2g, 64%)。

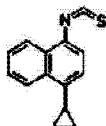
[0674]



[0675] 1-氨基-4-环丙基萘

[0676] 将1-环丙基-4-硝基萘(5g, 23mmol)存于乙醇(200mL)中的溶液在氢气中于Pd/C(10%纯净, 1.8g)存在下搅拌。将反应混合物振荡过夜, 经硅藻土过滤, 并在减压下浓缩。通过硅胶色谱对残留物进行纯化, 获得1-氨基-4-环丙基萘(3.1g, 73%)。

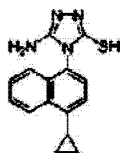
[0677]



[0678] 1-环丙基-4-异硫氰基萘

[0679] 在0℃下, 将硫光气(1.1g, 9.7mmol)添加至1-氨基-4-环丙基萘(1.8g, 9.7mmol)和二异丙基乙胺(2当量)存于二氯甲烷(50mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌5min并随后添加HCl水溶液(1%溶液)。分离有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥、过滤并在减压下移除溶剂。添加己烷, 并过滤所得沉淀。蒸发溶剂, 获得1-环丙基-4-异硫氰基萘(1.88g, 86%)。

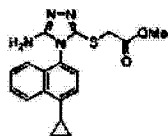
[0680]



[0681] 5-氨基-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇

[0682] 将氨基胍盐酸盐(3.18g, 29mmol)、1-环丙基-4-异硫氰基萘(3.24g, 14mmol)和二异丙基乙胺(3当量)存于DMF(20mL)中的混合物在50℃下搅拌15小时。在减压下移除溶剂, 添加甲苯, 并再次蒸发溶剂。添加氢氧化钠溶液(2M, 30mL), 并将反应混合物在50℃下加热60小时。过滤反应混合物, 并用HCl水溶液(2M)中和滤液。再次过滤混合物并在减压下移除溶剂。通过硅胶色谱对残留物进行纯化, 获得5-氨基-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(2.0g, 49%)。

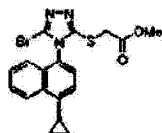
[0683]



[0684] 2-(5-氨基-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯

[0685] 在室温下, 将2-氯乙酸甲酯(0.73mL, 8.3mmol)经5min逐滴添加至5-氨基-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-硫醇(2.24g, 7.9mmol)和碳酸钾(1.21g, 8.7mmol)存于DMF(40mL)中的悬浮液中。将反应物在室温下搅拌24h并缓慢倾倒入搅拌的冰-冷水溶液中。通过真空过滤收集茶色沉淀并在高真空中于50℃下于P₂O₅存在下干燥16h, 获得2-(5-氨基-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯(2.24g, 80%)。

[0686]

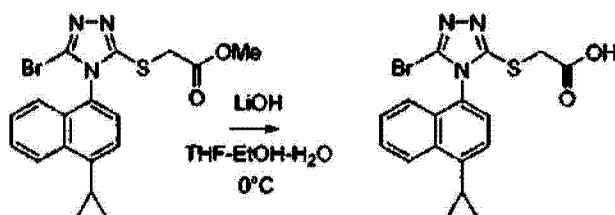


[0687] 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯

[0688] 将亚硝酸钠 (2.76g, 40mmol) 添加至 2-(5-氨基-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯 (0.71g, 2mmol) 和苄基三乙氯化铵 (1.63g, 6mmol) 存于溴仿 (10 mL) 中的溶液中。随后添加二氯乙酸 (0.33mL, 4mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 3h。将混合物直接加载至填充有二氯甲烷 (DCM) 的 7 英寸硅胶柱中。首先用 DCM 洗脱柱, 直至所有溴仿洗脱出来, 随后用丙酮 /DCM (5:95) 洗脱, 得到 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯 (713mg, 85%)。

[0689] 实例 15: 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸

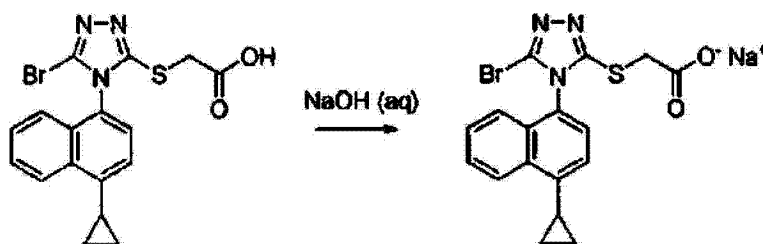
[0690]



[0691] 在 0℃下, 将氢氧化锂 (98mg, 4.1mmol) 存于水 (10mL) 中的溶液经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸甲酯 (如上文实例 1 中所述制备; 1.14g, 2.7mmol) 存于乙醇 (10mL) 和 THF (10mL) 中的溶液中。将混合物在 0℃下再搅拌 45min, 并随后通过添加 0℃的 0.5N HCl 溶液中和至 pH 7。将所得混合物在真空中浓缩至其原来体积的 1/5, 随后用水 (约 20mL) 稀释, 并通过添加 0.5N HCl 酸化至 pH 2-3, 产生粘性固体。(如果在酸化期间产物以油状物形式出现, 则建议用 DCM 萃取。) 通过真空过滤收集茶色固体并在高真空中在 50℃下于 P₂O₅存在下干燥 16h, 获得 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (1.02g, 93%)。

[0692] 实例 16: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸钠

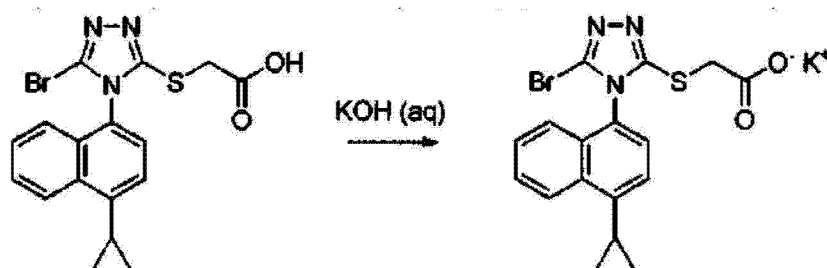
[0693]



[0694] 在 10℃下, 将氢氧化钠水溶液 (1M, 2.0mL, 2.0mmol) 经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (810mg, 2.0mmol) 存于乙醇 (10mL) 中的溶液中。将混合物在 10℃下再搅拌 10min。在真空中移除挥发性溶剂至干燥, 获得固体状 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸钠 (850mg, 100%)。

[0695] 实例 17: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸钾

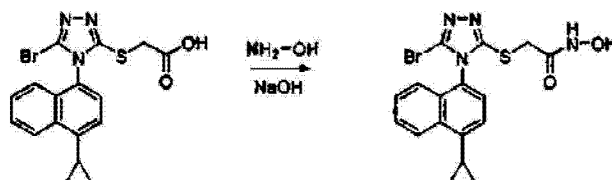
[0696]



[0697] 在 10℃ 下, 将氢氧化钾水溶液 (1M, 2.0mL, 2.0mmol) 经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (810mg, 2.0mmol) 存于乙醇 (10mL) 中的溶液中。将混合物在 10℃ 下再搅拌 10min。在真空中移除挥发性溶剂至干燥, 获得固体状 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸钾 (884mg, 100%)。

[0698] 实例 18: 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-羟基乙酰胺

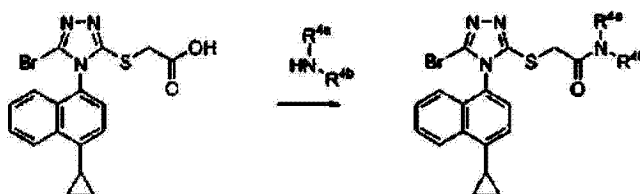
[0699]



[0700] 将 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (1.0mmol) 存于 THF (2mL) 和甲醇 (2mL) 中的溶液添加至氢氧化钠 (5mmol) 和 50% 羟胺水溶液 (2mL) 的溶液中。在室温下搅拌 1hr 后, 添加水 (4mL) 并在真空中移除挥发性溶剂。随后通过添加 HCl (1N) 将溶液中和至 pH 7-8, 并通过过滤分离所得沉淀, 获得 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N-羟基乙酰胺。

[0701] 实例 19: 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N(R^{4a}, R^{4b})-乙酰胺

[0702]

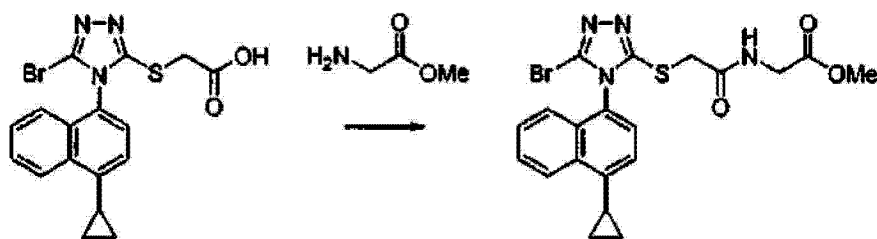


[0703] 在 0℃ 下, 将磷酰氯 (2.6mmol) 经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (2.2mmol) 和胺 (NHR^{4a}R^{4b}; 2.2mmol) 存于吡啶 (22mL) 中的溶液中。将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时, 并随后通过添加水 (1mL) 骤冷。在真空中移除挥发性溶剂并添加 DCM (200mL)。有机相用水 (1x50mL)、饱和碳酸钠溶液 (1x50mL) 和盐水 (1x50mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至干燥。添加乙醇和水以产生固体, 通过过滤收集固体。通过用 DCM 萃取滤液来回收额外产物。将合并的产物浓缩, 干燥并通过柱色谱 (丙酮/DCM 洗脱液) 进行纯化, 获得 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)-N(R^{4a}R^{4b})-乙酰胺。

[0704] 实例 20: 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙

酰胺基)乙酸

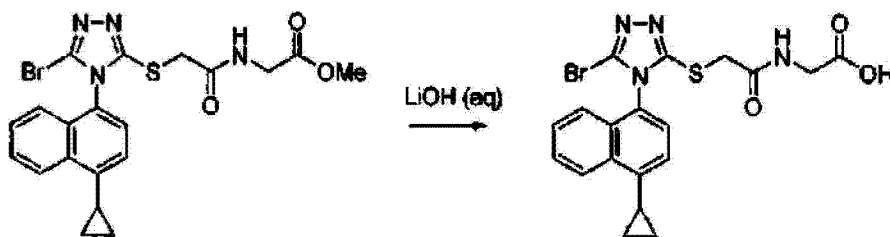
[0705]



[0706] 将甘氨酸乙基酯盐酸盐 (0.21g, 1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (0.36g, 1.86mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (0.25g, 1.86mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.43mL, 3.71mmol, 3.0) 添加至 2-(5-溴-4-(4-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (0.5g, 1.24mmol) 存于二氯甲烷 (6.18mL) 中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌 18 小时。通过 SGC (0-100%EtOAc/己烷) 进行纯化,获得 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)乙酸。

[0707] 实例 21: 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)乙酸

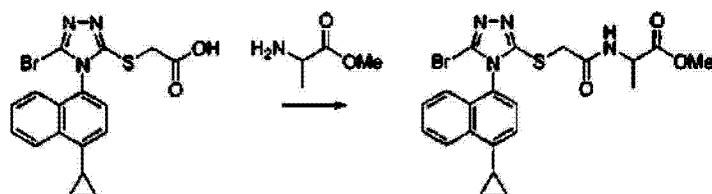
[0708]



[0709] 将氢氧化锂水溶液 (1M, 0.8mL, 0.8mmol) 添加至 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)乙酸乙酯 (0.4mmol) 存于 3:1, THF/H₂O (1.6mL) 中的溶液中,并将混合物在室温下搅拌 18h。浓缩粗反应混合物并用 HCl 水溶液 (1M, 1.2mL) 酸化,并随后用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠),过滤并浓缩,获得 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)乙酸。

[0710] 实例 22: 2-(2-(5-溴-4-(1-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)丙酸甲酯

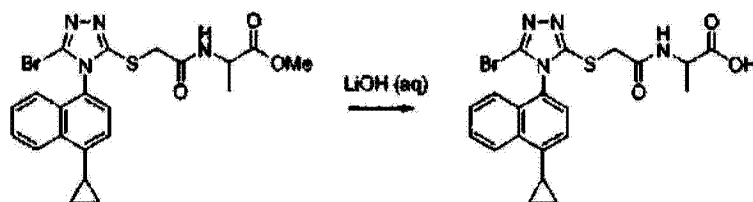
[0711]



[0712] 将丙氨酸甲基酯盐酸盐 (1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (1.86mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (1.86mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.43mL, 3.71mmol) 添加至 2-(5-溴-4-(4-环丙基苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (0.5g, 1.24mmol) 存于二氯甲烷 (6.18mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 18 小时,并随后通过 SGC (0-100%EtOAc/己烷) 进行纯化。

[0713] 实例 23: 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)丙酸

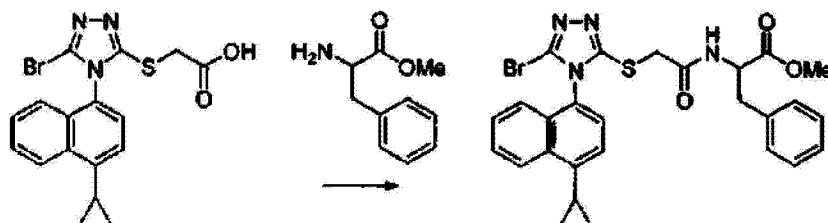
[0714]



[0715] 将氢氧化锂水溶液 (1M, 0.8mL, 0.8mmol) 添加至 2-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (0.4mmol) 存于 3:1, THF/H₂O (1.6mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 18h。浓缩粗反应混合物并用 HCL 水溶液 (1M, 1.2mL) 酸化, 并随后用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤并浓缩, 获得期望产物。

[0716] 实例 24: 2-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-苯基丙酸甲酯

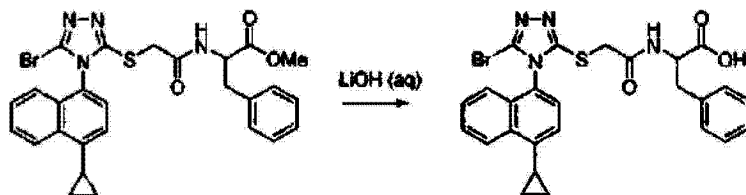
[0717]



[0718] 将苯丙氨酸甲基酯盐酸盐 (1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (1.86mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (1.86mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.43mL, 3.71mmol) 添加至 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (0.5g, 1.24mmol) 存于二氯甲烷 (6.18mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 18 小时, 并随后通过 SGC (0-100%EtOAc/己烷) 进行纯化。

[0719] 实例 25: 2-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-苯基丙酸

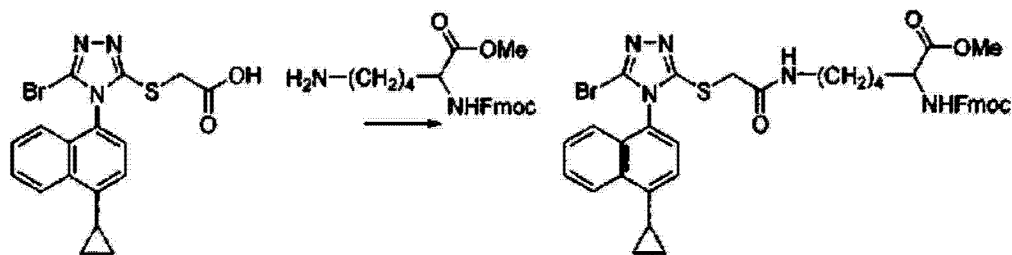
[0720]



[0721] 将氢氧化锂水溶液 (1M, 0.8mL, 0.8mmol) 添加至 2-(2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-苯基丙酸甲酯 (0.4mmol) 存于 3:1, THF/H₂O (1.6mL) 中的溶液中, 并将混合物在室温下搅拌 18h。浓缩粗反应混合物并用 HCL 水溶液 (1M, 1.2mL) 酸化, 并随后用乙酸乙酯 (3x3mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (硫酸钠), 过滤并浓缩, 获得期望产物。

[0722] 实例 26: 2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-6-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)己酸甲酯

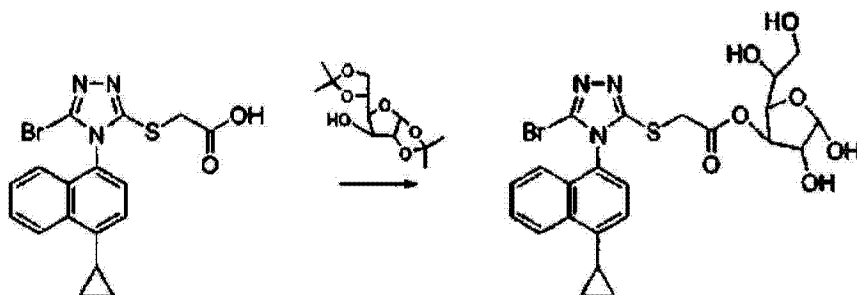
[0723]



[0724] 将 2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基氨基)-6-氨基己酸甲酯 (N- α -Fmoc-赖氨酸 (NH₂)-OMe, 1.48mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺盐酸盐 (1.86mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (1.86mmol) 和 2,6-二甲基吡啶 (0.43mL, 3.71mmol) 添加至 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (0.5g, 1.24mmol) 存于二氯甲烷 (6.18mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌 18 小时,并随后通过 SGC(0-100% EtOAc/己烷)进行纯化。

[0725] 实例 27: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 2-(1,2-二羟基乙基)-4,5-二羟基四氢呋喃-3-基酯

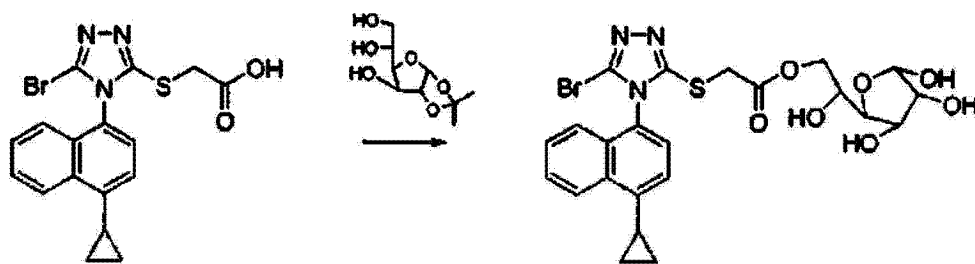
[0726]



[0727] 在 0℃ 下,将磷酰氯 (2.4mmol) 经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (810mg, 2.0mmol) 存于吡啶 (20mL) 中的溶液中。将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时,并随后经 5min 逐滴添加 1,2:5,6-二-O-亚异丙基- β -D-呋喃型葡萄糖 (320mg, 2.0mmol) 存于吡啶 (5mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时,并在 20℃ 下搅拌 1 小时,并随后通过添加水 (1mL) 骤冷。在真空中移除挥发性溶剂并添加 DCM(200mL)。有机相用水 (1x50mL)、饱和碳酸钠溶液 (1x50mL) 和盐水 (1x50mL) 洗涤,经 Na₂SO₄ 干燥并浓缩至干燥。添加乙醇和水以产生固体,通过过滤收集固体。通过用 DCM 萃取滤液来回收额外产物。浓缩合并的产物,干燥并通过柱色谱 (丙酮 / DCM 洗脱液) 进行纯化。将合并的固体溶解于乙酸 (25mL) 与水 (5mL) 的混合物中,在 60℃ 下加热 3 小时。在真空中移除挥发性溶剂。添加乙醇和水以产生固体,通过过滤收集固体。

[0728] 实例 28: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 2-羟基-2-(3,4,5-三羟基四氢呋喃-2-基)乙基酯

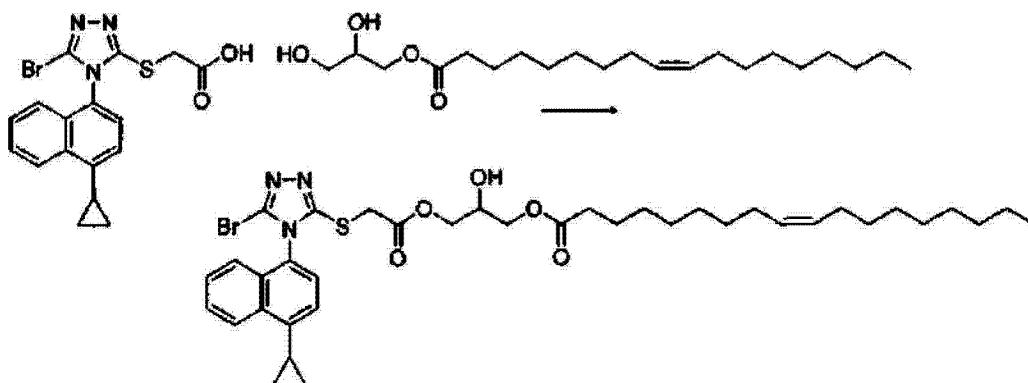
[0729]



[0730] 在 0℃ 下, 将磷酰氯 (2.4mmol) 经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (810mg, 2.0mmol) 存于吡啶 (20mL) 中的溶液中。将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时, 并随后经 5min 逐滴添加 1,2-O-亚异丙基- α -D-呋喃型葡萄糖 (440mg, 2.0mmol) 溶解于吡啶 (5mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下再搅拌 3 小时, 并在 20℃ 下搅拌 1 小时, 并随后通过添加水 (1mL) 骤冷。在真空中移除挥发性溶剂并添加 DCM (200mL)。有机相用水 (1x50mL)、饱和碳酸钠溶液 (1x50mL) 和盐水 (1x50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干燥。添加乙醇和水以产生固体, 通过过滤收集固体。通过用 DCM 萃取滤液来回收额外产物。浓缩合并的产物, 干燥并通过柱色谱 (丙酮 / DCM 洗脱液) 进行纯化。将合并的固体溶解于乙酸 (25mL) 与水 (5mL) 的混合物中, 在 60℃ 下加热 3 小时。在真空中移除挥发性溶剂。添加乙醇和水以产生固体, 通过过滤收集固体。

[0731] 实例 29: 油酸 3-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰氧基)-2-羟基丙基酯

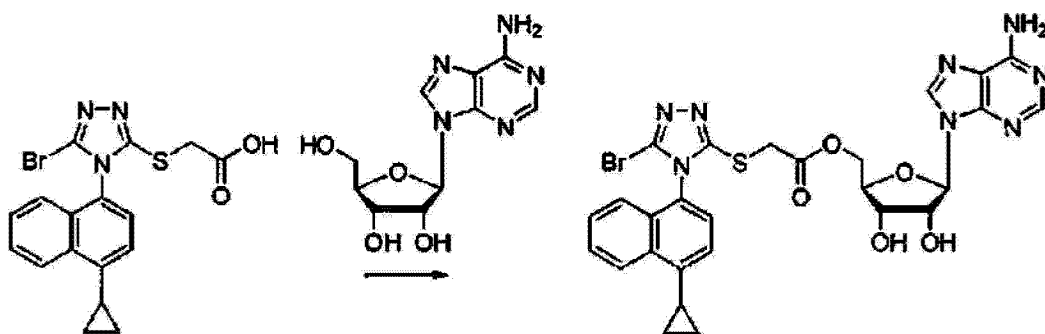
[0732]



[0733] 在 0℃ 下, 将磷酰氯 (2.4mmol) 经 5min 逐滴添加至 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 (810mg, 2.0mmol) 存于吡啶 (20mL) 中的溶液中。将混合物在 0℃ 下再搅拌 1 小时, 并随后经 5min 逐滴添加单油酸甘油酯 (715mg, 2.0mmol) 溶解于吡啶 (5mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 下再搅拌 3 小时, 并在 20℃ 下搅拌 1 小时, 并随后通过添加水 (1mL) 骤冷。在真空中移除挥发性溶剂并添加 DCM (200mL)。有机相用水 (1x50mL)、饱和碳酸钠溶液 (1x50mL) 和盐水 (1x50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩至干燥并通过柱色谱 (丙酮 / DCM 洗脱液) 进行纯化, 获得油酸 3-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰氧基)-2-羟基丙基酯。

[0734] 实例 30: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲基酯

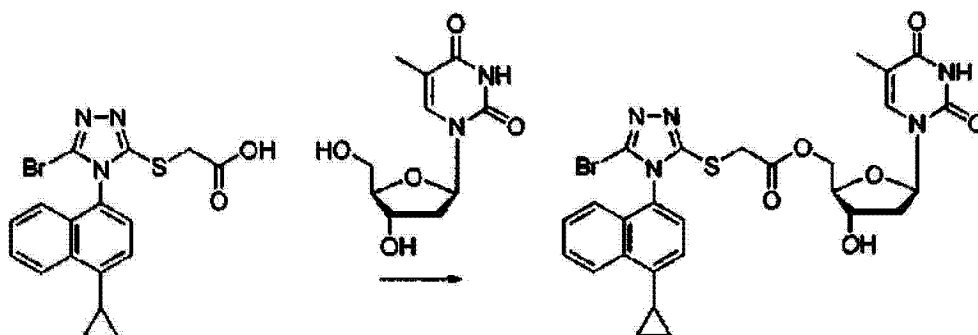
[0735]



[0736] 按照上文所示的合成反应图来制备含氧核糖核苷 (oxyribonucleoside) 标题化合物。可使用保护基团且可在合成结束时移除或不移除保护基团。

[0737] 实例 31: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸((2R,3S,5R)-3-羟基-5-(5-甲基-2,4-二侧氧基-3,4-二氢嘧啶-1(2H)-基)四氢呋喃-2-基)甲基酯

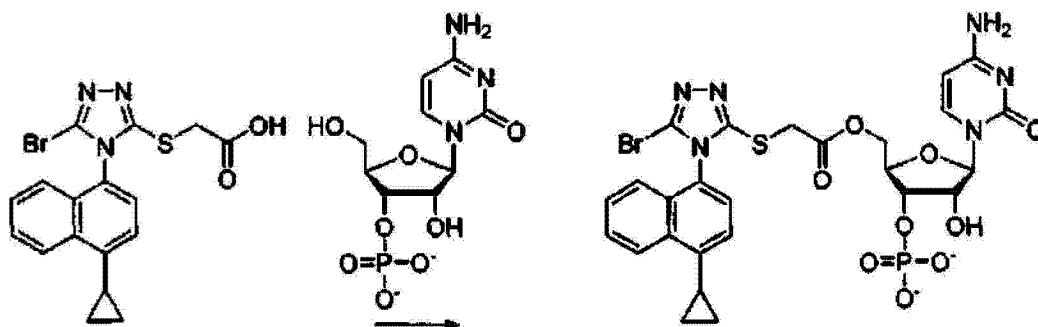
[0738]



[0739] 按照上文所示的合成反应图来制备脱氧核糖核苷标题化合物。可使用保护基团且可在合成结束时移除或不移除保护基团。

[0740] 实例 32: 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸((2R,3S,4R,5R)-5-(4-氨基-2-侧氧基嘧啶-1(2H)-基)-4-羟基-3-(磷酸氧基)四氢呋喃-2-基)甲基酯

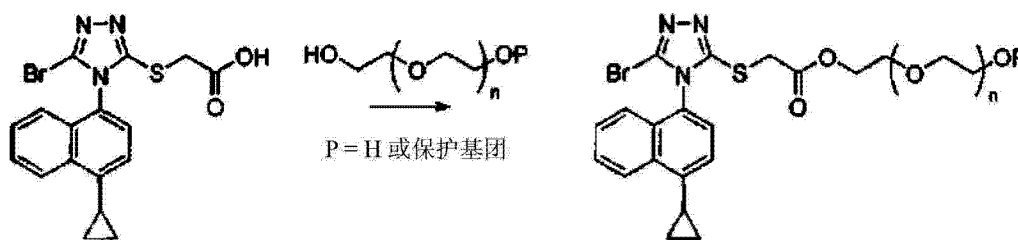
[0741]



[0742] 按照上文所示的合成反应图来制备含氧核糖核苷酸标题化合物。可使用保护基团且可在合成结束时移除或不移除保护基团。

[0743] 实例 33: 2-(5-溴-4-(1-环丙基萘-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸-PEG 偶联物

[0744]



[0745] 按照上文所示的合成反应图来制备标题 PEG- 偶联物。可使用保护基团且可在合成结束时移除或不移除保护基团。

[0746] **实例 34:** 2-(5- 溴 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酸盐 - 游离酸、钠盐和哌嗪盐的溶解度

[0747] 向埃彭多夫 (eppendorf) 小瓶中的 1.00mL (或 0.50mL) 测试溶剂中添加各种称量量的 2-(5- 溴 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酸盐 (以游离酸、钠盐和哌嗪盐形式), 并记录重量。当其出现时, 达到饱和点, 停止添加, 并将埃彭多夫小瓶以 1000rpm 的恒定速度在 22°C 下振荡 24 小时。随后将管在 10-15,000rpm 下离心 5 分钟, 并检查沉淀。用乙腈 / 水 (1/1) (或异丙醇与己烷) 稀释试样并通过 HPLC 针对已知标准进行分析。结果显示于下表中。

[0748]

溶剂	溶解度(mg/mL)		
	游离酸	Na 盐	哌嗪盐
DMSO	>122.9	>136	约 54
丙酮		7.9	0.26
水(pH 4.85)		49.2	
PEG-400		1.2	2.4
IPA	>102.1	6.4	1.6
EtOAc		2.1	0.055
乙腈	约 47.6		
甲醇	>130.9		
己烷	约 18.4		
二氯甲烷	>215.3		
乙醇			9.1

[0749] II 临床实例

[0750] **实例 35:** 活体内降尿酸活性

[0751] 在多重渐增剂量、双盲、安慰剂对照研究中在健康成年男性人类志愿者中证实本发明所述化合物的降尿酸活性, 如下实施。

[0752] 所述研究遵照赫尔辛基 (Helsinki) 宣言的当前版本和良好临床实践导则的 ICH 注释 (CPMP/ICH/135/95) 来实施。

[0753] 16 名健康男性个体, 18-45 岁 (包括 18 岁和 45 岁), 体重指数 (BMI) 在 18-30kg/m² 内 (包括 18kg/m² 和 30kg/m²), 已提供书面知情同意, 至少 6 个月未吸烟, 在筛选之前两周

未使用任一药物治疗（对于酶诱导药物为两个月），偶然使用对乙酰氨基酚除外。自剂量投予前一天直至第 17 天最后一次剂量投予后 72 小时，个体被限制在临床基地，并在第 21±1 天返回随访。

[0754] 使用 (4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸,钾盐) 实施研究,其以存于 2 号明胶胶囊中的 100-mg 固体粉末提供。匹配安慰剂胶囊以 2 号明胶胶囊提供。个体随机接受与投予至活性物质个体相同数量的安慰剂胶囊。

[0755] 在标准早餐（早晨剂量）和晚餐（晚间剂量）后 30min 经口投予胶囊（活性物质或安慰剂）与 240mL 水,持续 14 天。

[0756] 16 名个体（每个剂量组 8 名个体 [6 名活性物质个体和 2 名安慰剂个体]）。

[0757] a 群组 1 :安慰剂

[0758] b 群组 2 :300mg (3x100-mg 胶囊) 实例 1b. i. d.

[0759] c 群组 3 :500mg (5x100-mg 胶囊) 实例 1b. i. d.

[0760] 在第 0、3、7、14 天和随访时采集个体的血液。使用标准自动程序来测量血清尿酸水平。结果显示于下表中（尿酸水平以 $\mu\text{mol/L}$ 计）。

[0761]

尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	分析时 间点	平均值	95% C.I.<a>	标准 误差	标准 偏差	中值	最小值	最大值
安慰剂 (n=4)	第 3 天	14.5726	(-66.36491; 95.51011)	25.43248	50.86496	9.5168	-39.257	78.514
	第 7 天	2.0818	(-52.72848; 56.89208)	17.22269	34.44537	5.9480	-38.067	34.498
	第 14 天	14.2752	(-60.30917; 88.85957)	23.43618	46.87235	16.3570	-35.093	59.480
	随访	-22.6024	(-64.91525; 19.71045)	13.29570	26.59140	-26.7660	-48.179	11.301
300 mg (n=6)	第 3 天	-100.3229	(-137.35391; -63.29195)	14.40568	35.28657	-101.4134	-137.399	-58.885
	第 7 天	-126.2959	(-181.13450; -71.45723)	21.33316	52.25536	-119.8522	-203.422	-68.402
	第 14 天	-121.2401	(-188.47405; -54.00608)	26.15516	64.06680	-104.9822	-201.637	-60.075
	随访	-2.2801	(-81.47624; 76.91610)	30.80866	75.46549	0.8922	-114.796	77.919
500 mg (n=6)	第 3 天	-118.7617	(-171.20777; -66.31569)	20.40240	49.97547	-112.1198	-179.630	-47.584
	第 7 天	-127.6837	(-172.68132; -82.68615)	17.50482	42.87789	-144.2390	-168.923	-59.480
	第 14 天	-111.8224	(-161.47549; -62.16931)	19.31590	47.31409	-124.9080	-167.139	-33.309
	随访	27.2617	(-24.73034; 79.25368)	20.22578	49.54283	27.3608	-54.722	98.142

[0762] 图 1 和 2 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量 b. i. d. (每天两次) 授予实例 1 后 0、3、7 和 14 天的尿酸水平 (分别以 mg/dL 和 $\mu\text{mol/L}$ 计)。

[0763] 图 3 和 4 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量 b. i. d. (每天两次) 授予实例 1 后 3、7 和 14 天尿酸水平的变化 (分别以 mg/dL 和 $\mu\text{mol/L}$ 计)。

[0764] 图 5 代表以 300mg、400mg 或 500mg 的剂量 b. i. d. (每天两次) 授予实例 1 后治疗期间尿酸水平的变化 ($\mu\text{mol/dL}$)。

[0765] 实例 36: 比较 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸对吲哚美辛 (Indomethacin) 的功效的人类临床试验

[0766] 设计

- [0767] 这是一项双盲、平行组、多中心、随机化的为期 5 天的研究。
- [0768] 终点
- [0769] 主要功效终点是：
- [0770] a. 个体疼痛评估。
- [0771] 次要功效终点是：
- [0772] a 研究关节的压痛情况；
- [0773] b 研究关节的肿胀情况；和
- [0774] c. 由于缺乏功效而导致个体中止的比例。
- [0775] 治疗方案
- [0776] 将个体随机分成两组：对照组 (n=100) 和实验组 (n=100)。
- [0777] 对照组授予吲哚美辛 (75mg) 缓释胶囊 (每天两次)，总共为期两周。
- [0778] 实验组授予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐，其以存于 2 号明胶胶囊中的 100-mg 固体粉末提供，总共为期两周。
- [0779] 纳入标准
- [0780] 男性或女性
- [0781] ≥ 18 岁
- [0782] 按照 1980ARA 急性原发性痛风关节炎的分类标准，诊断患有痛风。
- [0783] 在随机化之前 48 小时以内经历临床上诊断的急性发作。
- [0784] 对于以下三种症状问卷的评分总和为 5：疼痛 (0-至 4-李克特量表 (Likert scale))、压痛情况 (0-至 3-分数量表) 和肿胀情况 [0-至 3-分数量表]，其中疼痛评分至少为中等 (即在 0-至 4-李克特量表上为 2、3 或 4)。
- [0785] 育龄女性个体的妊娠测试必须呈阴性。
- [0786] 育龄女性个体必须不孕或正在避孕。
- [0787] 统计学方法
- [0788] 主要分析是基于使用意向治疗方法在研究第 2 天至第 5 天自反应平均值计算得到的自个体疼痛评估基线的变化。所有个体功效变量 (除以比例界定的终点外) 均通过 ANCOVA (模型包括以下各项：研究部位、层 [单关节对多关节急性痛风]、基线协变量和治疗组) 进行评估，直至通过治疗无 2-因子相互作用。对于成对治疗差异通过 95% 置信区间来评估各治疗组的可比性。个体疼痛评估的 95% 置信区间必须完全在可比性范围内 (即 ± 0.5 个李克特单位)。使用费希尔氏 (Fisher's) 确切检验来比较各群组间以比例界定的终点。分别通过夏皮罗-威尔克 (Shapiro-Wilk) 统计量和方差齐性检验 (Levene's test) 来评估正态性和同质性假定。如果发现显著相互作用 ($p \leq 0.050$)，则评估相互作用的性质并实施进一步调查分析。
- [0789] **实例 37：**比较 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基苯-1-基)-4H-1, 2, 4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸在治疗高血压的个体中的功效的人类临床试验
- [0790] 假设
- [0791] 噻嗪诱导的高尿酸血症会降低噻嗪控制 BP 的功效，导致内皮功能障碍，并提高胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良的发生率。

[0792] 研究设计

[0793] 此项研究是随机化、双盲、安慰剂对照的持续 8 周的临床试验,其中募集总共 220 名患有 I 期高血压且未经治疗的非裔美国人个体,随机化并如下进行治疗:

[0794] 实验组接受氯噻酮 (chlorthalidone) (25mg/ 天) 和氯化钾 (40mEq/ 天),持续 4 周。随后为其随机附加化合物 4-(2-(5- 溴 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酰胺基)-3- 氯苯甲酸钾盐 (300mg/ 天) 或安慰剂。

[0795] 调节 4-(2-(5- 溴 -4-(4- 环丙基萘 -1- 基)-4H-1, 2, 4- 三唑 -3- 基硫基) 乙酰胺基)-3- 氯苯甲酸的剂量以使血清尿酸水平介于 4mg/dL 与 5.5mg/dL 之间。所有个体均接受低钠饮食。

[0796] 终点

[0797] 主要终点是心脏收缩 BP 降低。

[0798] 次要终点测量以下各项的变化:内皮功能、动态血压、身体组成 (body composition)、全身炎症、代谢参数、氧化剂应激和肾血流动力学。

[0799] 纳入标准:

[0800] 非裔美国人 (包括出生于加勒比海地区 (Caribbean)、非洲、加拿大等地的黑人个体)

[0801] 男性或女性

[0802] 18 岁或 18 岁以上

[0803] 未用任何抗高血压药进行治疗,平均坐位临床 BP 介于 140/90mm Hg 与 159/99mm Hg 之间

[0804] 随机尿液 (Random spot) 的尿蛋白 / 肌酸酐比小于 0.5 (24 小时尿蛋白排泄近似为 500mg/ 天)

[0805] 计算的 MDRD GFR 大于或等于 60ml/min/1.73/m²

[0806] 在进入研究之前至少一个月未摄取别嘌呤醇或丙磺舒

[0807] 淘汰标准

[0808] ●有癌症或急进型高血压病史

[0809] ●证实总白细胞计数少于 2,500/mm³、贫血或血小板减少症

[0810] ●已知具有肝病病史

[0811] ●已知具有高血压继发性病因

[0812] ●已知患有糖尿病或空腹血液葡萄糖大于或等于 126mg/dL

[0813] ●具有心脏衰竭、急性心肌梗塞或中风病史,或服用 β - 阻断剂或钙通道阻断剂用于心血管适应症而非用于降低血压

[0814] ●EKG 异常且需要药物干预

[0815] ●具有临床或肾活检史或肾实质性疾病迹象

[0816] ●在进入研究两周内急性痛风发作

[0817] ●在最近两年内有药物滥用史,包括麻醉品、可卡因 (cocaine) 或酒精 (每周饮用超过 21 次)

[0818] ●臂围大于 52cm,此使得不能使用 ‘大腿’ 血压袖带进行测量

[0819] ●在研究期间妊娠或打算妊娠,或人乳喂养

[0820] ●有不顺从史,不能遵照研究要求,或当前正参与另一研究

[0821] ●在获得筛选实验室数据之前未空腹。如果参与者明显未空腹,我们将排除随机血液葡萄糖水平大于或等于 200mg/dL 的个体。在空腹血糖超过 126mg/dL 的情况下,将在第二天按照美国糖尿病协会(American Diabetes Association)标准再次确认所获得的血液葡萄糖测量。

[0822] 实例 38: 高尿酸血症或高尿酸尿症的人类临床试验

[0823] 研究设计

[0824] 此项研究是随机化、双盲、安慰剂对照的持续 4 周的临床试验,其中募集总共 100 名患有动脉粥样硬化的个体,随机化并如下进行治疗:

[0825] 实验组接受 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐(300mg/天)。对照组接受阿托伐他汀(atorvastatin)(每天 80-mg)。

[0826] 主要的纳入标准

[0827] ●男性和女性个体

[0828] ●年龄介于 30 岁至 75 岁之间

[0829] ●主要心脏血管中至少一处阻塞,根据目测估计内腔直径至少变窄 20%。

[0830] ●IVUS 检查的“靶血管”在最短 30mm 长度的区段内(“靶区段”)内腔变窄不超过 50%。靶血管必须未经历先前干预,而且在基线导管插入术时也不是干预的候选者。

[0831] ●如果个体服用抗高血脂药物,则在 4 周至 10 周清除期后,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)介于 125mg/dL 与 210mg/dL 之间。

[0832] ●对于女性个体,血液中的尿酸水平超过 360 $\mu\text{mol/L}$ (6mg/dL) 或对于男性个体超过 400 $\mu\text{mol/L}$ (6.8mg/dL);或尿中的尿酸水平超过 800mg/天(在男性个体中)和超过 750mg/天(在女性个体中)。

[0833] 终点

[0834] 主要功效参数是尿酸水平恢复到医学上可接受的水平。

[0835] 次要终点是:

[0836] a TPV 的变化

[0837] b 斑块百分比 PPV 的变化

[0838] 实例 39:

[0839] 如下将 2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基))-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酸投予给 12 名健康受试者:

[0840] a 100mg,空腹状态(4 名受试者)

[0841] b 100mg,进食状态(4 名受试者)

[0842] c 200mg,空腹状态(4 名受试者)

[0843] 如图 6 中所示,各群组显示降尿酸效果的迹象。

[0844] 本文所述实例和实施例仅为举例说明的目的,而且所属领域的技术人员所能想到的各种修改或变化包括在本申请案的精神与范围内及随附权利要求书的范围内。

以 300 mg、400 mg 或 500 mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基蔡-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 0 天、3 天、7 天和 14 天后的血清尿酸(mg/dL)水平

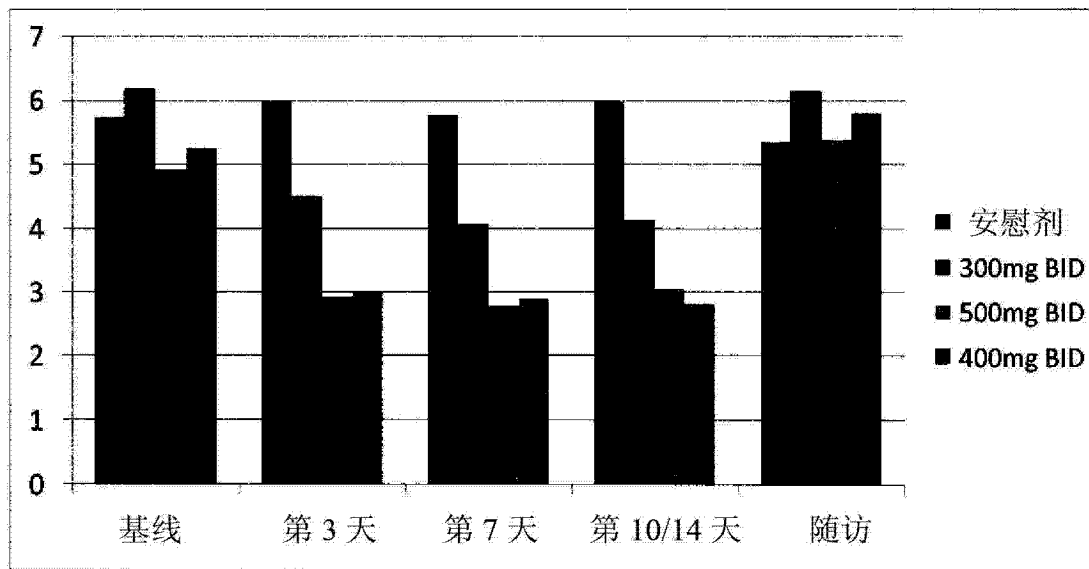


图 1

以 300 mg、400 mg 或 500 mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基蔡-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 0 天、3 天、7 天和 14 天后的血清尿酸(μ mol/L)水平

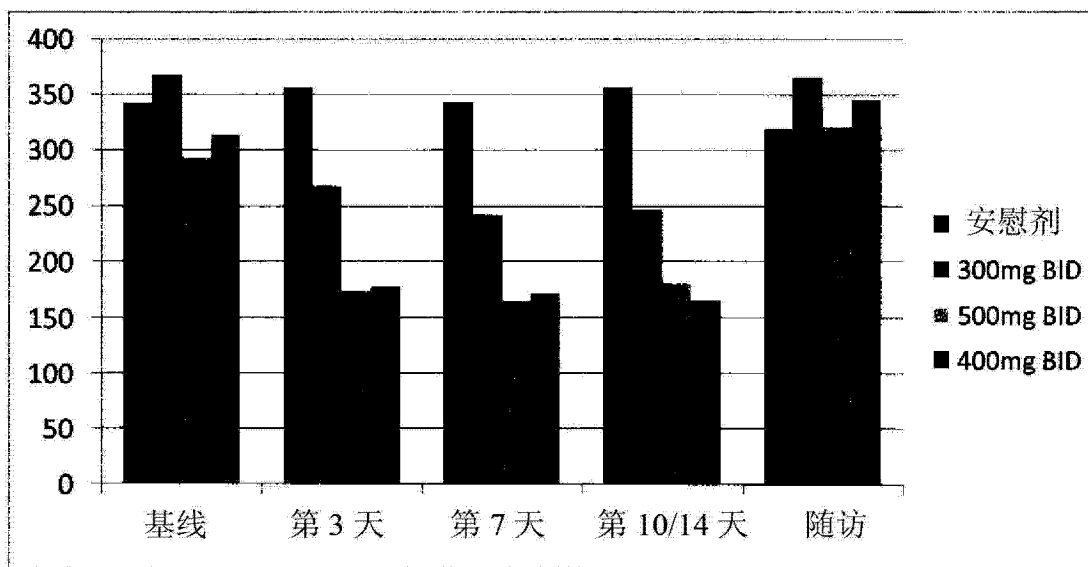


图 2

以 300 mg、400 mg 或 500 mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 3 天、7 天和 14 天后血清尿酸(mg/dL)水平的改变

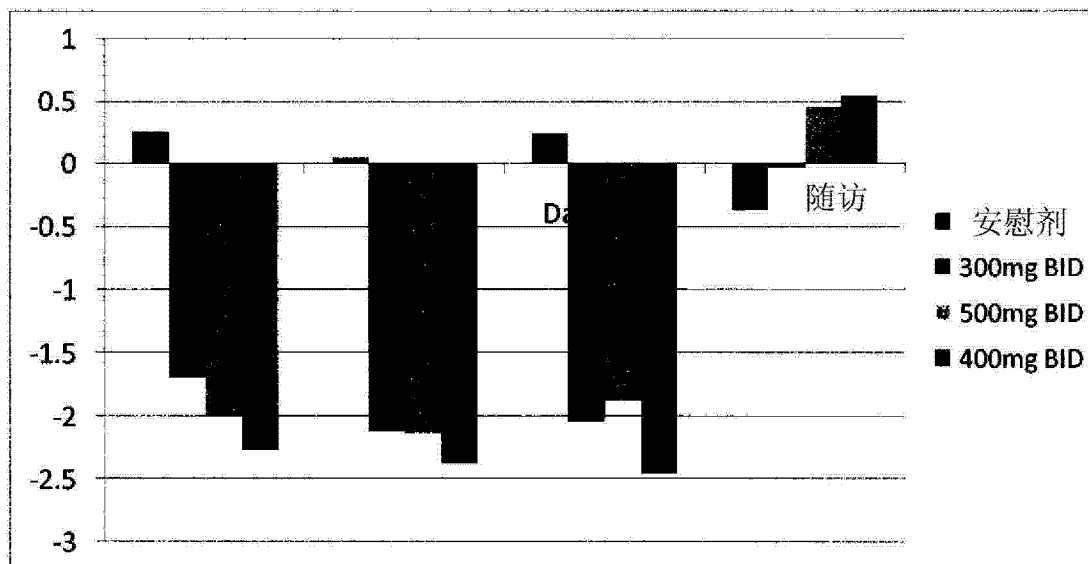


图 3

以 300 mg、400 mg 或 500 mg 的剂量每天两次在人类中投予 4-(2-(5-溴-4-(4-环丙基萘-1-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫基)乙酰胺基)-3-氯苯甲酸钾盐 3 天、7 天和 14 天后血清尿酸($\mu\text{mol/L}$)水平的改变

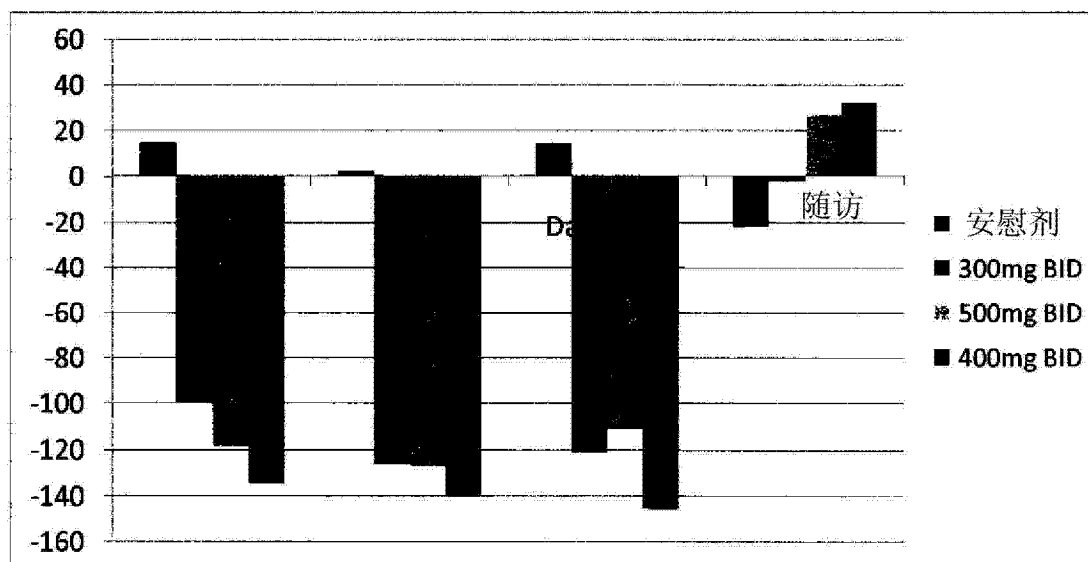


图 4

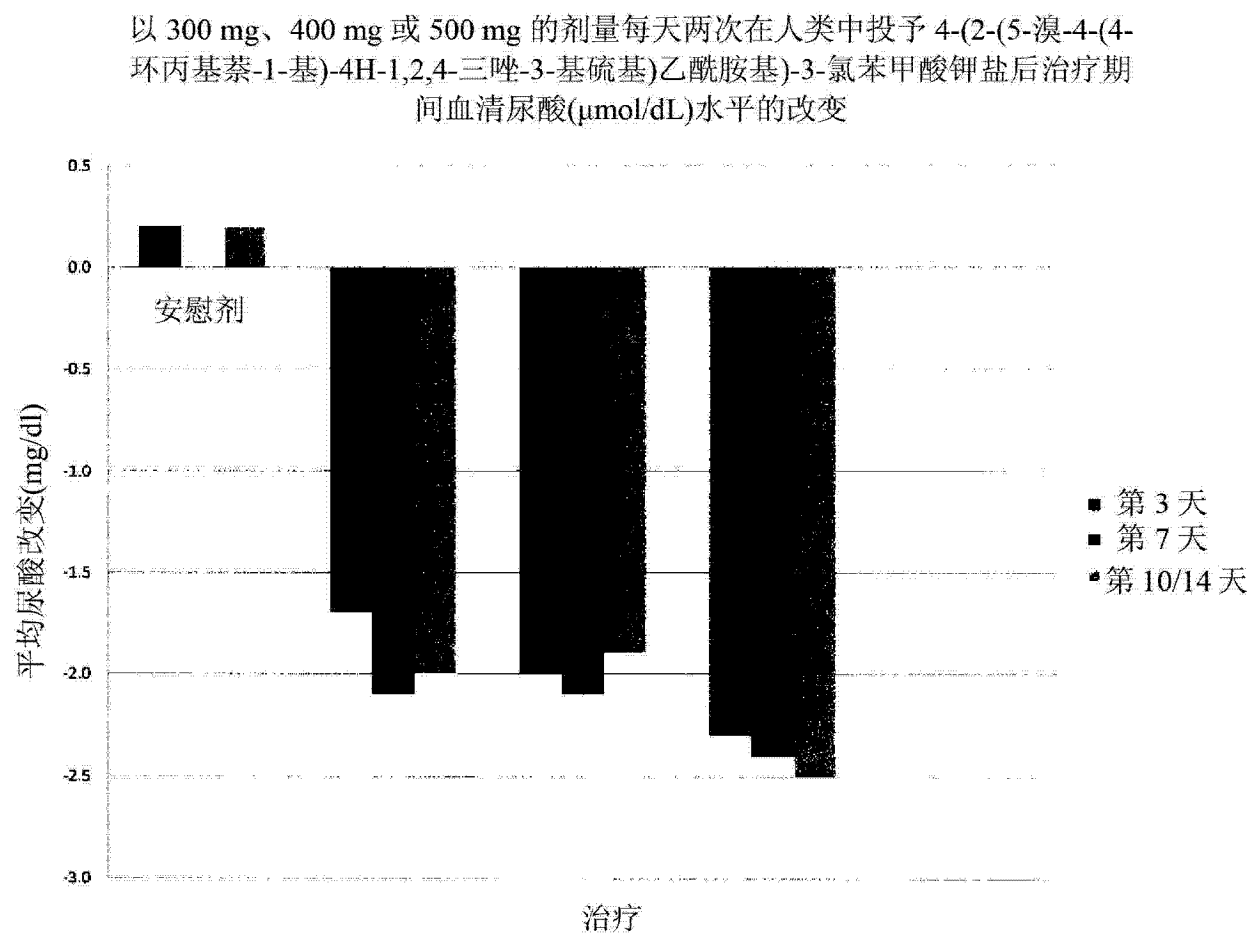


图 5

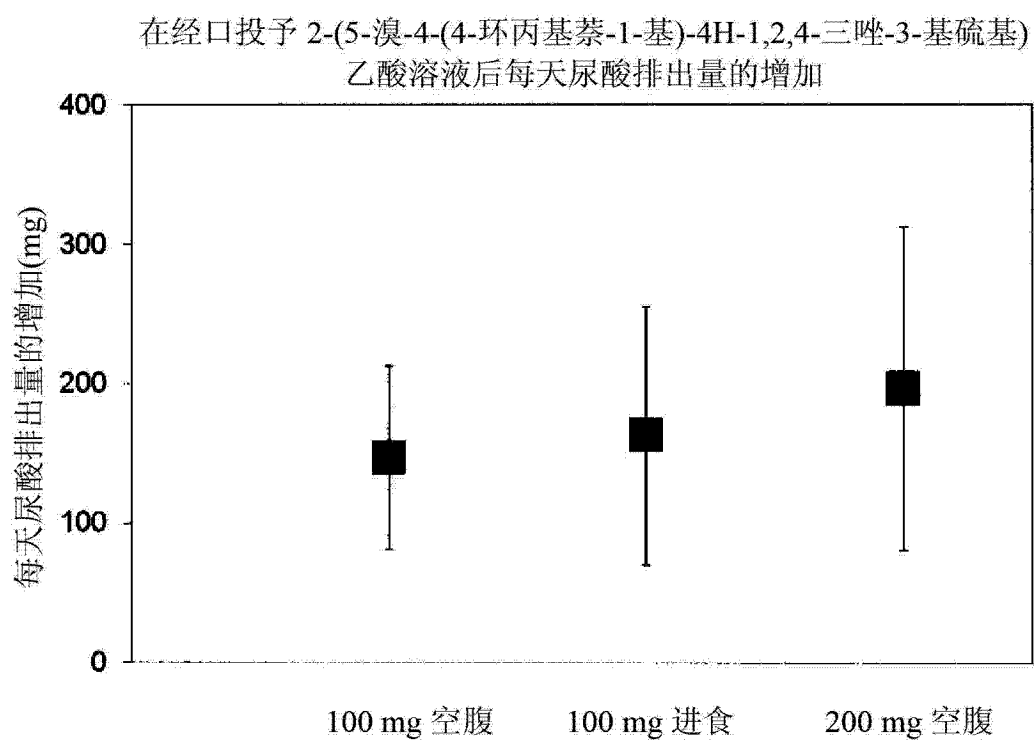


图 6