



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104023727 B

(45)授权公告日 2017.04.05

(21)申请号 201280065637.8

迈克尔·格雷 尼尔·奥唐奈

(22)申请日 2012.10.26

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104023727 A

代理人 王思琪 郑霞

(43)申请公布日 2014.09.03

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

61/553,094 2011.10.28 US

A61K 31/495(2006.01)

61/607,487 2012.03.06 US

A61K 31/4985(2006.01)

61/607,503 2012.03.06 US

A61K 31/4965(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/41(2006.01)

A61P 1/16(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2014.06.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/062284 2012.10.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/063512 EN 2013.05.02

(73)专利权人 鲁美纳医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(56)对比文件

US 2004/0029845 A1, 2004.02.12, 表1.

US 2010/0130472 A1, 2010.05.27, 说明书
56-89、90、313、337、420、429-432段, 权利要求.

DAWSON, P.A. et al.. Bile acid
transporters.《Journal of Lipid Research》
.2009, 第50卷(第12期), 第2340-2357页.

审查员 包宁疆

(72)发明人 布罗尼斯拉娃·格杜林

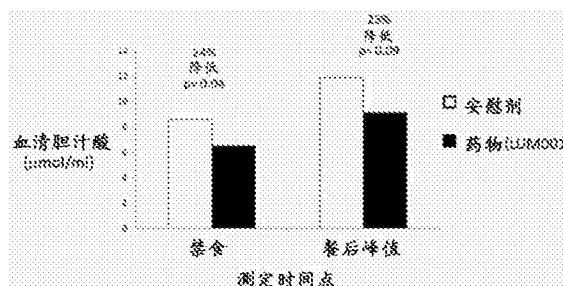
权利要求书11页 说明书108页 附图4页

(54)发明名称

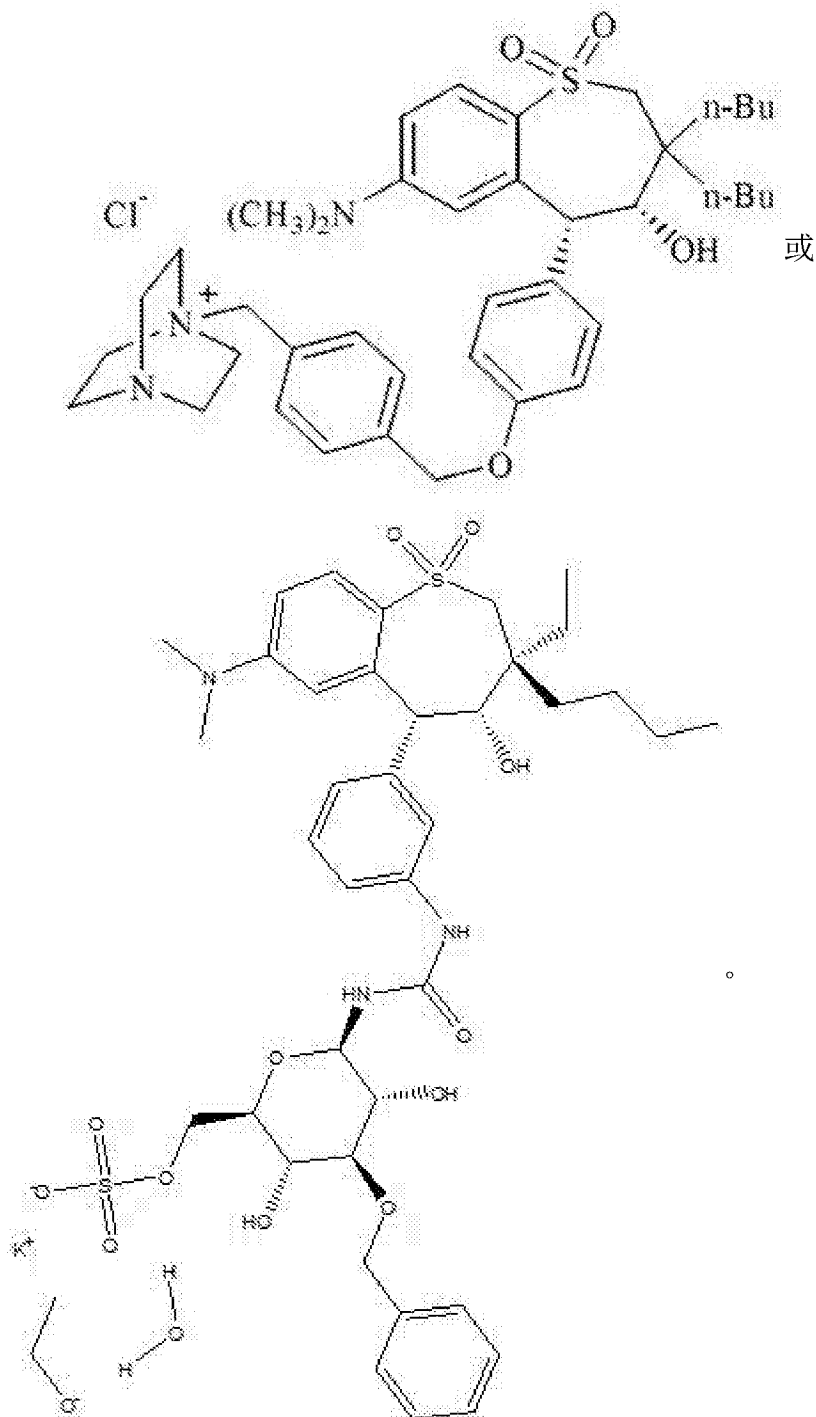
用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的胆汁酸再
循环抑制剂

(57)摘要

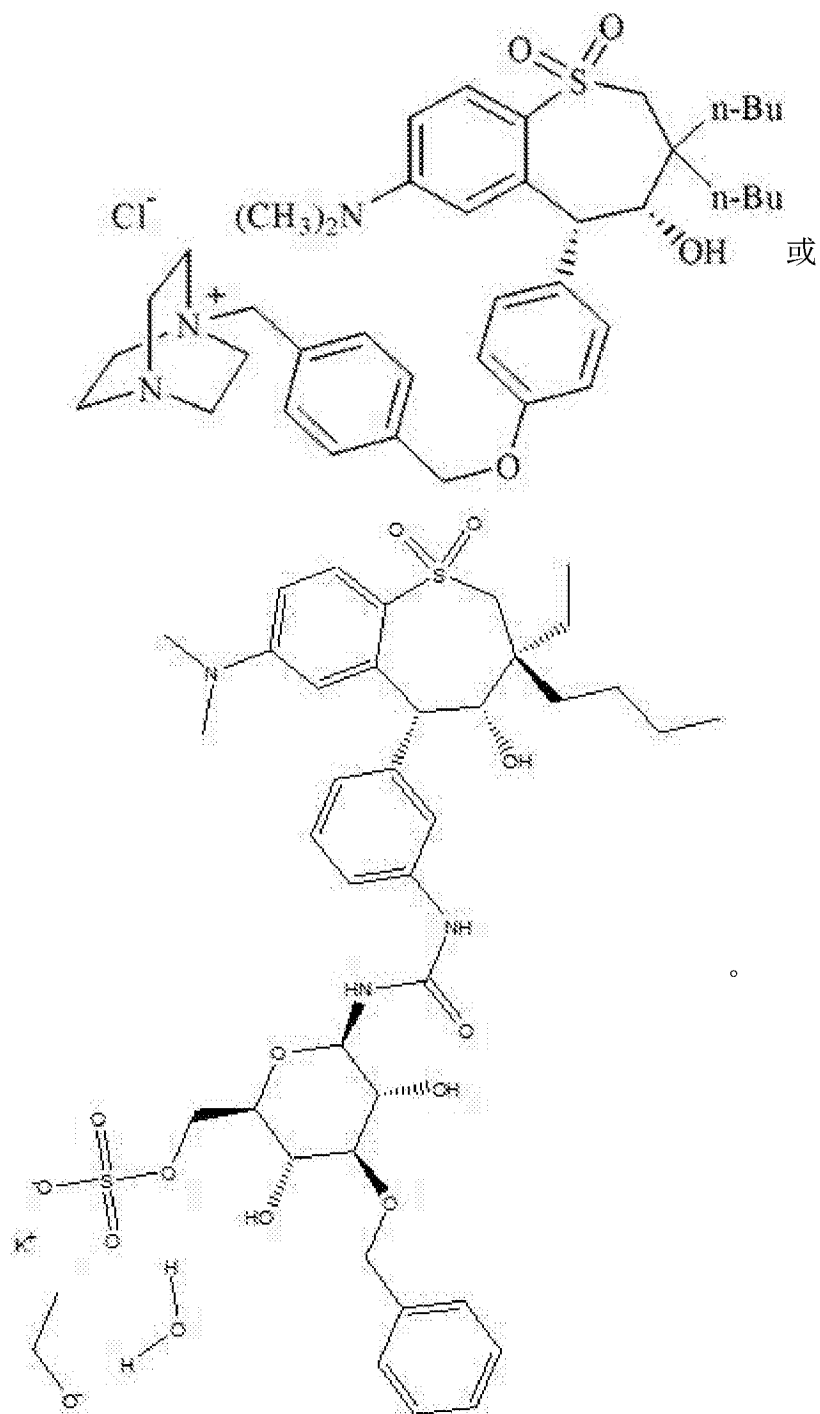
本发明提供了用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的儿科剂型, 通过向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的该儿科剂型来治疗, 该儿科剂型包含顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。本发明还提供了用于治疗小儿肝病、用于降低血清胆汁酸或肝脏胆汁酸水平、用于治疗瘙痒症、用于减少肝酶或胆红素的所述儿科剂型, 其包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的儿科制剂, 该儿科制剂包含ASBTI或其药学上可接受的盐。



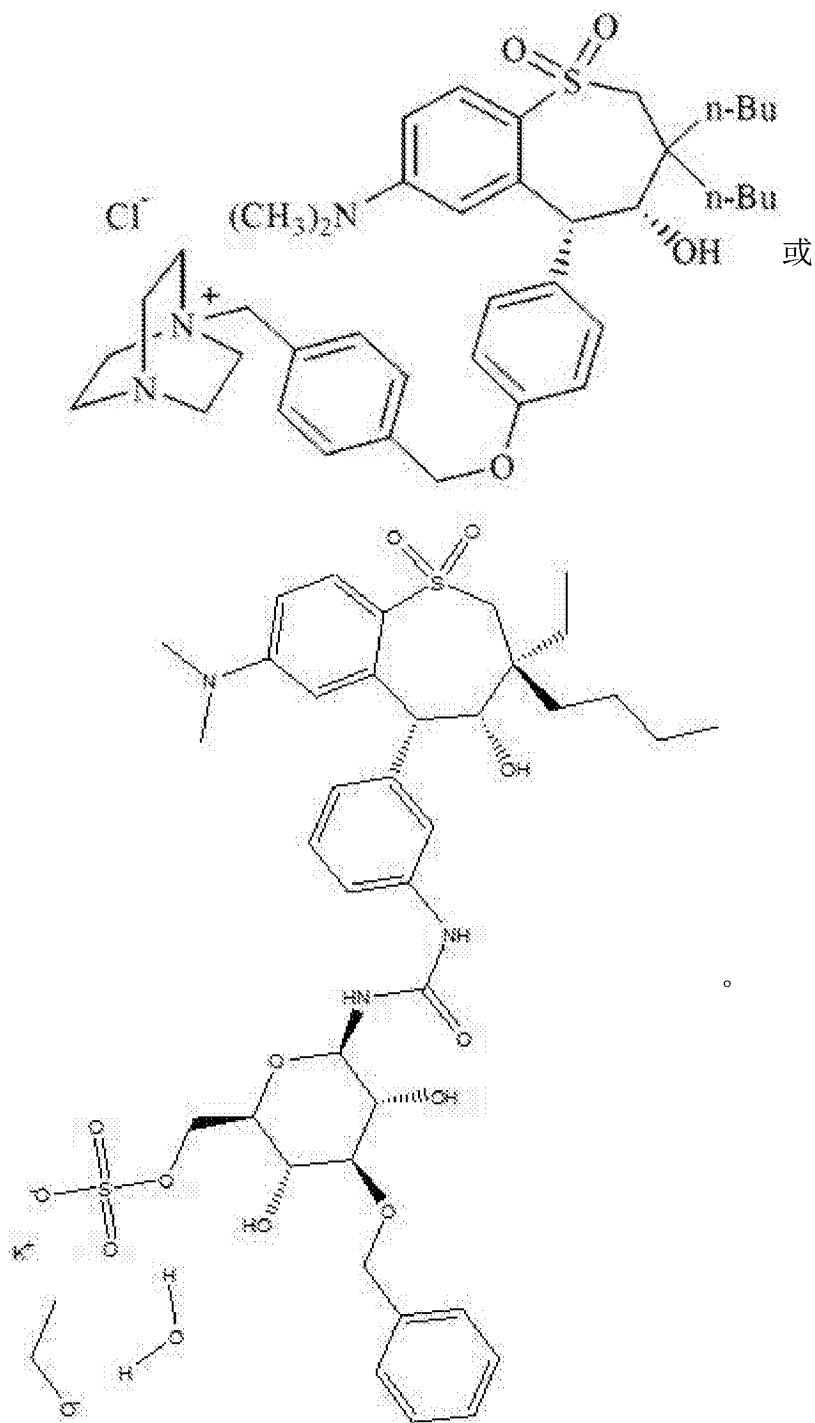
1. 组合物在制备用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的药物中的用途, 当所述药物被施用
时, 治疗有效量的该组合物被非系统性地施用至小儿患者, 该组合物包含顶端钠依赖性胆
汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI) 或其药学上可接受的盐, 其中所述ASBTI是



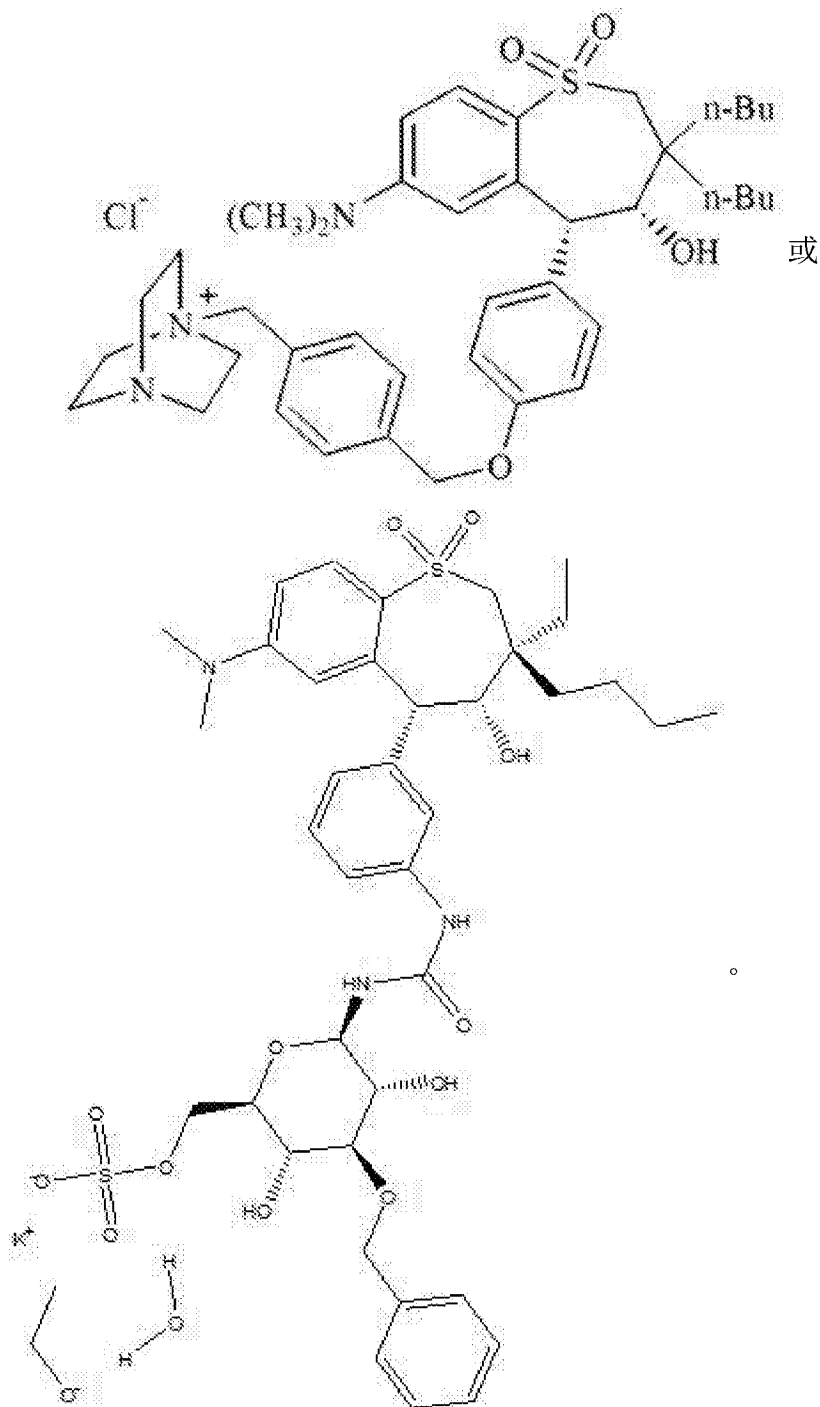
2. 组合物在制备用于治疗患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者的瘙痒症的药物中的
用途, 当所述药物被施用, 治疗有效量的该组合物被非系统性地施用至所述小儿患者, 该
组合物包含顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI) 或其药学上可接受的盐, 其中所
述ASBTI是



3. 组合物在制备用于治疗小儿高胆血症的药物中的用途, 当所述药物被施用, 治疗有效量的该组合物被非系统性地施用至小儿患者, 该组合物包含顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI) 或其药学上可接受的盐, 其中所述ASBTI是



4. 组合物在制备用于降低患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者的血清胆汁酸或肝脏胆汁酸水平的药物中的用途,当所述药物被施用,治疗有效量的该组合物被非系统性地施用至所述患者,该组合物包含顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI) 或其药学上可接受的盐,其中所述ASBTI是



5. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述组合物使得所述患者的血清胆汁酸或肝脏胆汁酸水平降低至少20%。

6. 如权利要求1-4中任一项所述的用途,其中所述组合物减少黄瘤、血清脂蛋白X、肝酶、胆红素、肠细胞内胆汁酸/盐或肝细胞坏死和/或对肝细胞结构的损伤。

7. 如权利要求5所述的用途,其中所述组合物减少黄瘤、血清脂蛋白X、肝酶、胆红素、肠细胞内胆汁酸/盐或肝细胞坏死和/或对肝细胞结构的损伤。

8. 如权利要求1-4和7中任一项所述的用途,其中所述组合物为儿科剂型。

9. 如权利要求5所述的用途,其中所述组合物为儿科剂型。

10. 如权利要求6所述的用途,其中所述组合物为儿科剂型。

11. 如权利要求8所述的用途,其中所述儿科剂型选自溶液、糖浆、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、橡皮糖、棒棒糖、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、囊剂、软胶胶囊和撒布口服粉末或颗粒。

12. 如权利要求9所述的用途,其中所述儿科剂型选自溶液、糖浆、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、橡皮糖、棒棒糖、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、囊剂、软胶胶囊和撒布口服粉末或颗粒。

13. 如权利要求10所述的用途,其中所述儿科剂型选自溶液、糖浆、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、橡皮糖、棒棒糖、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、囊剂、软胶胶囊和撒布口服粉末或颗粒。

14. 如权利要求11-13中任一项所述的用途,其中所述儿科剂型是悬浮液。

15. 如权利要求1-4、7和9-13中任一项所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。

16. 如权利要求5所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。

17. 如权利要求6所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。

18. 如权利要求8所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。

19. 如权利要求14所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 。

20. 如权利要求1-4、7和9-13中任一项所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

21. 如权利要求5所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

22. 如权利要求6所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

23. 如权利要求8所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

24. 如权利要求14所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至280 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

25. 如权利要求1-4、7和9-13中任一项所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

26. 如权利要求5所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

27. 如权利要求6所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

28. 如权利要求8所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

29. 如权利要求14所述的用途,其中所述ASBTI的剂量为从14 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 的任何剂量。

30. 如权利要求1-2、4、7、9-13、16-19、21-24和26-29中任一项所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、

小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

31. 如权利要求30所述的用途, 其中所述进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC) 是1型PFIC、2型PFIC或3型PFIC, 所述良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC) 是1型BRIC、2型BRIC或3型BRIC。

32. 如权利要求5所述的用途, 其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

33. 如权利要求6所述的用途, 其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

34. 如权利要求8所述的用途, 其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

35. 如权利要求14所述的用途, 其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

36. 如权利要求20所述的用途, 其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合

征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

37. 如权利要求25所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

38. 如权利要求15所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC)、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。

39. 如权利要求32-38中任一项所述的用途,其中所述进行性家族性肝内胆汁淤积 (PFIC) 是1型PFIC、2型PFIC或3型PFIC,所述良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC) 是1型BRIC、2型BRIC或3型BRIC。

40. 如权利要求1-2、4、7、9-13、16-19、21-24、26-29和31-38中任一项所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

41. 如权利要求5所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

42. 如权利要求6所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

43. 如权利要求8所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

44. 如权利要求14所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

45. 如权利要求20所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

46. 如权利要求25所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

47. 如权利要求15所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

48. 如权利要求30所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

49. 如权利要求39所述的用途,其中所述小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状:黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形

成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和肾衰竭。

50. 如权利要求1-4、7、9-13、16-19、21-24、26-29、31-38和41-49中任一项所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

51. 如权利要求5所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

52. 如权利要求6所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

53. 如权利要求8所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

54. 如权利要求14所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

55. 如权利要求20所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

56. 如权利要求25所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

57. 如权利要求15所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

58. 如权利要求30所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

59. 如权利要求39所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

60. 如权利要求40所述的用途，其中所述小儿患者为6个月至12岁。

61. 如权利要求1-4、7、9-13、16-19、21-24、26-29、31-38、41-49和51-60中任一项所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

62. 如权利要求5所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

63. 如权利要求6所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

64. 如权利要求8所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

65. 如权利要求14所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

66. 如权利要求20所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

67. 如权利要求25所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

68. 如权利要求15所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

69. 如权利要求30所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

70. 如权利要求39所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

71. 如权利要求40所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

72. 如权利要求50所述的用途，其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

73. 如权利要求1-4、7、9-13、16-19、21-24、26-29、31-38、41-49、51-60和62-72中任一项所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

74. 如权利要求5所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

75. 如权利要求6所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

76. 如权利要求8所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

77. 如权利要求14所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

78. 如权利要求20所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

79. 如权利要求25所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

80. 如权利要求15所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

81. 如权利要求30所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

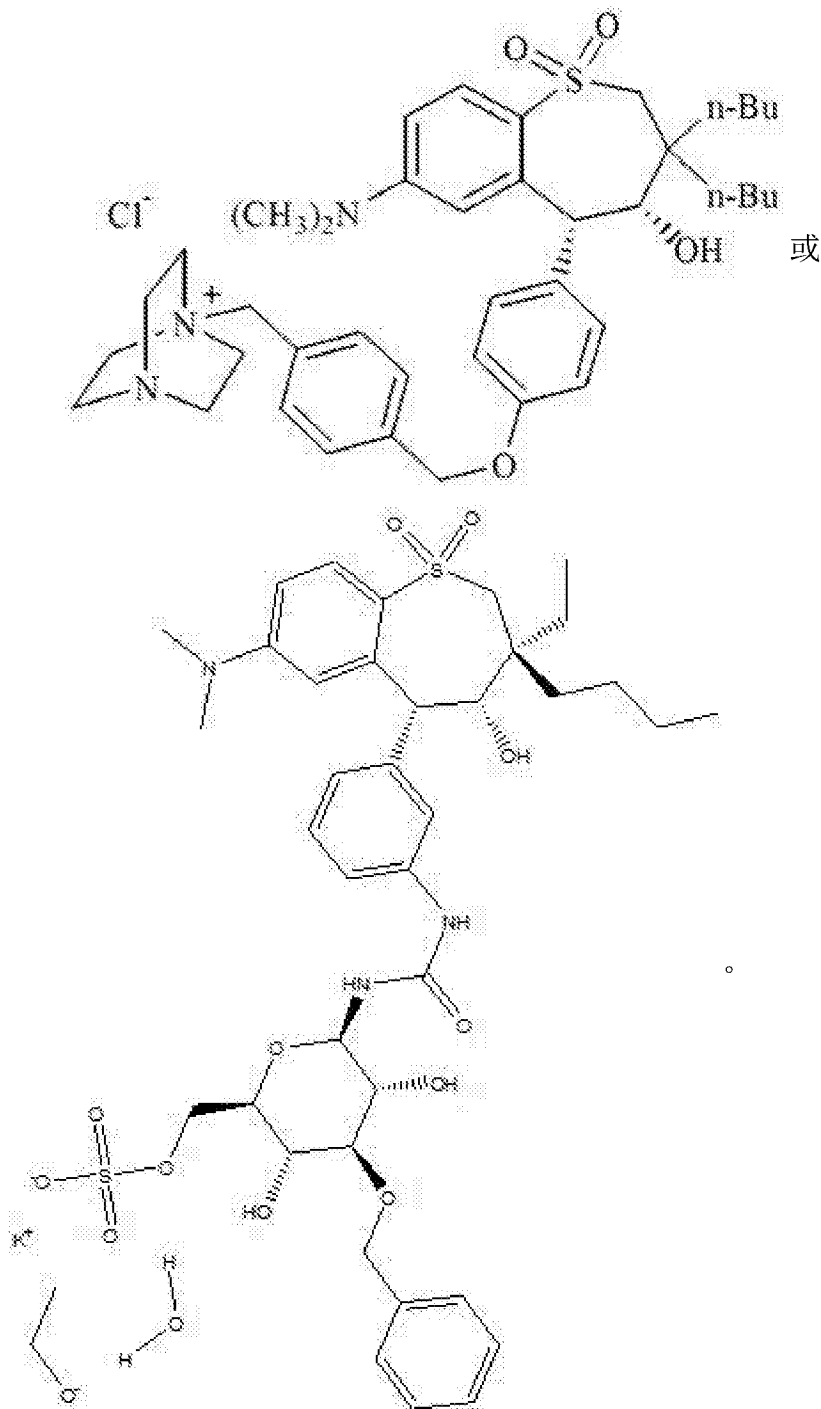
82. 如权利要求39所述的用途，其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

83. 如权利要求40所述的用途,其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

84. 如权利要求50所述的用途,其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

85. 如权利要求61所述的用途,其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

86. 一种儿科剂型,其包含儿科剂量的非系统性吸收的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐,其中所述ASBTI是



87. 根据权利要求86所述的儿科剂型,其中所述儿科剂型选自溶液、糖浆、悬浮液、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、橡皮糖、棒棒糖、冷冻汽水、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、囊剂、软胶胶囊和撒布口服粉末或颗粒。

88. 根据权利要求86或87所述的儿科剂型,其中所述ASBTI的剂量为10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{天}$ 至300

μg/kg/天。

89. 根据权利要求86或87所述的儿科剂型, 其中所述ASBTI的剂量为从14 μg/kg/天至280 μg/kg/天的任何剂量。

90. 根据权利要求86或87所述的儿科剂型, 其中所述ASBTI的剂量为从14μg/kg/天至140 μg/kg/天的任何剂量。

91. 根据权利要求86或87所述的儿科剂型, 其中所述儿科剂量包含0.1-20 mg的ASBTI。

92. 根据权利要求86或87所述的儿科剂型, 其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

93. 根据权利要求88所述的儿科剂型, 其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

94. 根据权利要求89所述的儿科剂型, 其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

95. 根据权利要求90所述的儿科剂型, 其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

96. 根据权利要求91所述的儿科剂型, 其中少于10%的ASBTI被系统性地吸收。

97. 根据权利要求86-87和93-96中任一项所述的儿科剂型, 其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

98. 根据权利要求88所述的儿科剂型, 其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

99. 根据权利要求89所述的儿科剂型, 其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

100. 根据权利要求90所述的儿科剂型, 其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

101. 根据权利要求91所述的儿科剂型, 其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

102. 根据权利要求92所述的儿科剂型, 其中所述组合物进一步包含胆汁酸螯合剂或粘合剂。

用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的胆汁酸再循环抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2011年10月28日提交的美国临时申请号61/553,094、2012年3月6日提交的美国临时申请号61/607,487、2012年3月6日提交的美国临时申请61/607,503的权益,将这些申请通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 小儿胆汁淤积性肝病影响了一小部分儿童,而每年治疗导致显著的医疗成本。目前,许多小儿胆汁淤积性肝病需要侵入性和高成本的治疗,如肝移植和手术。无法获得适用于小儿群体的有效微创治疗。

[0004] 能够很好理解并公认,儿童的治疗需求与成人的治疗需求是完全不同的,因为需要在儿童中对药物进行特定的研究。例如,口服固体剂型的药物对于大多数成人患者来说是无痛且简单的,但对于小儿患者群体,吞咽针对成人生产的口服固体剂型可能存在问题。此外,以固体剂型使用的药物常常具有令人不快的味道。更重要的是,口服靶向胆汁淤积性肝病的成人药物可能导致副作用,如腹泻和肠道不适。这些问题引起安全风险并影响依从性。需要针对小儿胆汁淤积性肝病的有效且可接受形式的儿科药物。

发明内容

[0005] 本文提供了用于治疗和改善小儿胆汁淤积性肝病或小儿胆汁淤积的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向小儿患者非系统性地施用治疗有效量的组合物,该组合物包含顶端钠依赖性胆汁转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向小儿患者非系统性地施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含顶端钠依赖性胆汁转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0006] 在某些实施方案中,本文提供了包含儿科剂量的非系统性吸收的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了包含本文所述的任何非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了包含本文所述的非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐以及第二药剂的儿科剂型。

[0007] 本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的组合物,该组合物包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某

些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文提供了用于治疗或改善小儿高胆血症的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿高胆血症的方法,该方法包括向小儿患者非系统性地施用治疗有效量的组合物,该组合物包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿高胆血症的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿高胆血症的方法,该方法包括向小儿患者非系统性地施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿高胆血症的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0009] 本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸水平或浓度或肝脏胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的组合物,该组合物包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于减少血清胆汁酸或肝脏胆汁酸的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸水平或浓度或肝脏胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于减少血清胆汁酸或肝脏胆汁酸的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0010] 在一些实施方案中,与施用本文提供的组合物之前的水平相比或与对照受试者相比,本文提供的组合物和方法使得血清或肝脏胆汁酸的水平降低至少50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,本文提供的方法使得血清或肝脏胆汁酸水平降低至少30%。在一些实施方案中,本文提供的方法使得血清或肝脏胆汁酸水平降低至少25%。在一些实施方案中,本文提供的方法使得血清或肝脏胆汁酸水平降低至少20%。在一些实施方案中,本文提供的方法使得血清或肝脏胆汁酸水平降低至少15%。

[0011] 本文提供了用于治疗或改善黄瘤的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善黄瘤的方法,该方法包括向患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的组合物,该组合物包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善黄瘤的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实

施方案中,本文提供了用于治疗或改善黄瘤的方法,该方法包括向患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善黄瘤的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0012] 在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清脂蛋白X水平或浓度的组合物和方法,该方法包括向患有黄瘤的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的组合物,该组合物包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于减少血清脂蛋白X的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于降低血清脂蛋白X水平或浓度的方法,该方法包括向患有黄瘤的小儿患者非系统性地施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供了用于减少血清脂蛋白X的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0013] 在某些实施方案中,本文描述了用于降低有此需要的个体的胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶或 γ -谷氨酰转移酶(GGT)或肝酶如碱性磷酸酶、ALT和AST的血浆水平的组合物和方法,其包括非系统性地施用治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐的组合物。在一些实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的组合物,该组合物包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文描述了用于降低有此需要的个体的胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶或 γ -谷氨酰转移酶(GGT)或肝酶如碱性磷酸酶、ALT和AST的血清水平的方法,该方法包括非系统性地施用治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的儿科剂型,该儿科剂型包含非系统性吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。

[0014] 在某些实施方案中,本文提供的方法包括施用抑制ASBT或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的化合物。在某些实施方案中,使用本文提供的化合物降低或抑制胆汁酸盐在胃肠道中的再循环。在某些实施方案中,本文提供的方法降低了肠细胞内胆汁酸/盐或降低肠或肝细胞的坏死和/或对肠或肝细胞结构的损伤。

[0015] 在某些实施方案中,本文所述方法通过增加胆汁酸/盐的管腔内浓度而后将其从粪便排出,从而降低有此需要的个体的总胆汁酸和血清胆汁酸或肝脏胆汁酸负载,来治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病。在某些实施方案中,根据本文所述方法增加管腔内胆汁酸浓度提供了对个体的已被胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病损伤的肝脏和/或肠的完整性的保护和/或控制。

[0016] 在某些实施方案中,本文所述方法通过增加管腔内浓度和/或降低胆汁酸/盐的血清浓度或肝脏浓度来治疗或改善有此需要的个体 的瘙痒症。在某些实施方案中,根据本文所述方法增加管腔内胆汁酸浓度提供对个体的已被胆汁淤积性肝病损伤的肝脏和/或肠的完整性的保护和/或控制。

[0017] 在某些实施方案中,本文所述方法通过增加胆汁酸/盐的管腔内浓度来降低有此需要的个体的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度。在某些实施方案中,根据本文所述方法增加管腔内胆汁酸浓度提供对个体的已被胆汁淤积性肝病损伤的肝脏和/或肠的完整性的

保护和/或控制。

[0018] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的ASBTI或其药学上可接受的盐,其中ASBTI被非系统性地吸收或配制为非系统性吸收的。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的药物组合物,其中所述组合物包含ASBTI和药学上可接受的赋形剂的儿科剂型,其中ASBTI被非系统性地吸收或配制为非系统性吸收的。在一些实施方案中,本文提供的组合物适于非系统性地施用于回肠末端、结肠和/或直肠。

[0019] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者的瘙痒症的ASBTI或其药学上可接受的盐,其中ASBTI被非系统性地吸收或配制为非系统性吸收的。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗瘙痒症的药物组合物,其中所述组合物包含ASBTI和药学上可接受的赋形剂的儿科剂型,其中ASBTI被非系统性地吸收或配制为非系统性吸收的。在一些实施方案中,本文提供的组合物适于非系统性地施用于回肠末端、结肠和/或直肠。

[0020] 在某些实施方案中,本文提供了用于降低患有小儿胆汁淤积性肝病的小儿患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的ASBTI或其药学上可接受的盐,其中ASBTI被非系统性地吸收或配制为非系统性吸收的。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的药物组合物,其中所述组合物包含ASBTI和药学上可接受的赋形剂的儿科剂型,其中ASBTI被非系统性地吸收或配制为非系统性吸收的。在一些实施方案中,本文提供的组合物适于非系统性地施用于回肠末端、结肠和/或直肠。

[0021] 在一些实施方案中,本文提供的ASBTI被最低限度地吸收或配制为最低限度吸收的。在一些实施方案中,将ASBTI的儿科剂型非系统性地施用于有此需要的个体的回肠末端、结肠和/或直肠。在一些实施方案中,将ASBTI非系统性地施用于有此需要的个体的回肠、结肠和/或直肠。在一些实施方案中,少于50%、少于40%、少于30%、少于20%、少于10%、少于9%、少于8%、少于7%、少于6%、少于5%、少于4%、少于3%、少于2%或少于1%的ASBTI被系统性地吸收。在一个优选的实施方案中,少于10%的ASBTI被系统性地吸收。在另一个优选的实施方案中,少于5%的ASBTI被系统性吸收。在另一个优选的实施方案中,少于1%的ASBTI被系统性地吸收。

[0022] 在一个方面,本文提供了用于治疗有此需要的个体的小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体的胃肠道末端非系统性地施用治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一个方面,本文提供了用于治疗有此需要的个体的瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体的胃肠道末端非系统性地施用治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一个方面,本文提供了用于降低有此需要的个体的血清胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体的胃肠道末端非系统性地施用治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,胃肠道末端为空肠、回肠、结肠或直肠。在一些实施方案中,胃肠道末端为回肠、结肠或直肠。在一些实施方案中,胃肠道末端为空肠。在一些实施方案中,胃肠道末端为回肠。

[0023] 在某些实施方案中,小儿胆汁淤积性肝病为进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)、1型PFIC、2型PFIC、3型PFIC、Alagille综合征、杜宾-约翰逊综合征、胆道闭锁、Kasai术后胆道闭锁、肝移植后胆道闭锁、肝移植后胆汁淤积、肝移植后相关的肝病、肠衰竭相关的肝病、

胆汁酸介导的肝损伤、小儿原发性硬化性胆管炎、MRP2缺陷综合征、新生儿硬化性胆管炎、小儿阻塞性胆汁淤积、小儿非阻塞性胆汁淤积、小儿肝外胆汁淤积、小儿肝内胆汁淤积、小儿原发性肝内胆汁淤积、小儿继发性肝内胆汁淤积、良性复发性肝内胆汁淤积 (BRIC)、1型BRIP、2型BRIC、3型BRIC、全胃肠外营养相关的胆汁淤积、癌旁胆汁淤积、Stauffer综合征、药物相关的胆汁淤积、感染相关的胆汁淤积或胆石病。在一些实施方案中，小儿胆汁淤积性肝病为本文所述肝病的儿科形式。

[0024] 在某些实施方案中，小儿胆汁淤积性肝病的特征为具有一种或多种选自以下的症状：黄疸、瘙痒症、硬化、高胆血症、新生儿呼吸窘迫综合征、肺炎、增加的血清胆汁酸浓度、增加的肝脏胆汁酸浓度、增加的血清胆红素浓度、肝细胞损伤、肝脏瘢痕形成、肝衰竭、肝肿大、黄瘤、吸收不良、脾肿大、腹泻、胰腺炎、肝细胞坏死、巨细胞形成、肝细胞癌、胃肠道出血、门静脉高血压、听力丧失、疲劳、食欲不振、厌食、异味、黑尿、稀粪便、脂肪泻、发育停滞和/或肾衰竭。

[0025] 在某些实施方案中，小儿患者为新生儿、早产新生儿、婴儿、学步幼儿、学龄前儿童、学龄儿童、青春期前儿童、青春期后儿童、青春期儿童或18岁以下的青少年。在一些实施方案中，小儿患者为新生儿、早产新生儿、婴儿、学步幼儿、学龄前儿童或学龄儿童。在一些实施方案中，小儿患者为新生儿、早产新生儿、婴儿、学步幼儿或学龄前儿童。在一些实施方案中，小儿患者为新生儿、早产新生儿、婴儿或学步幼儿。在一些实施方案中，小儿患者为新生儿。在一些实施方案中，小儿患者为新生儿。在一些实施方案中，小儿患者为新生儿。在一些实施方案中，小儿患者为学步幼儿。

[0026] 在某些实施方案中，个体为小于2岁的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为0-18个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为1-18个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为2-18个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为3-18个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为4-18个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为6-18个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为18-24个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为6-12个月的婴儿。在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为约2至约10岁的儿童。在一些情况下，所述个体小于约10岁。在一些情况下，所述个体为约10至约17岁。

[0027] 在一些情况下，对于本文所述的任何方法和/或组合物，所述个体为年龄为6个月至12岁的儿童。

[0028] 在某些实施方案中，本文提供了使用抑制顶端钠依赖性胆汁转运蛋白 (ASBT) 或其药学上可接受的盐或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的化合物用于治疗小儿胆汁淤积性肝病或瘙痒症或用于降低血清胆汁酸浓度的治疗方法和组合物。在某些情况下，使用本文提供的化合物降低或抑制胆汁酸盐在胃肠道内的再循环。在一些实施方案中，本文提供的方法用于降低肠细胞内胆汁酸/盐和/或由小儿胆汁淤积性肝病导致的对回肠或肝细胞结构的损伤和/或允许肠道衬壁或肝脏的再生。在一些实施方案中，胆汁转运蛋白抑制剂为非系统性化合物。在其他实施方案中，胆汁酸转运蛋白抑制剂为非系统性地递送的系统性化

合物。在其他实施方案中,胆汁酸转运蛋白抑制剂为系统性化合物。在某些实施方案中,本文所述胆汁转运蛋白抑制剂增强了肠L细胞的肠内分泌肽的分泌。

[0029] 在上述方法的一些实施方案中,ASBTI为如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐。在上述方法的一些实施方案中,ASBTI为如本文所述的式II的化合物或其药学上可接受的盐。在上述方法的一些实施方案中,ASBTI为如本文所述的式III的化合物或其药学上可接受的盐。在上述方法的一些实施方案中,ASBTI为如本文所述的式IV的化合物或其药学上可接受的盐。在上述方法的一些实施方案中,ASBTI为如本文所述的式V的化合物或其药学上可接受的盐。在上述方法的一些实施方案中,ASBTI为如本文所述的式VI或式VID的化合物或其药学上可接受的盐。

[0030] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式I的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式I的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于增加患有小儿胆汁淤积性肝病的个体的肠内分泌肽或激素水平的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式I的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式I的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。

[0031] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式II的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式II的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于增加患有小儿胆汁淤积性肝病的个体的肠内分泌肽或激素水平的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式II的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式II的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。

[0032] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式III的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式III的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于增加患有小儿胆汁淤积性肝病的个体的肠内分泌肽或激素水平的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式III的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式III的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。

[0033] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式IV的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包

括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式IV的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于增加患有小儿胆汁淤积性肝病的个体的肠内分泌肽或激素水平的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式IV的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式IV的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。

[0034] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式V的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式V的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于增加患有小儿胆汁淤积性肝病的个体的肠内分泌肽或激素水平的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式V的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式V的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。

[0035] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式VI的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗或改善瘙痒症的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式VI的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于增加患有小儿胆汁淤积性肝病的个体的肠内分泌肽或激素水平的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式VI的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于降低血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向有此需要的个体非系统性地施用治疗有效量的式VI的ASBTI或其药学上可接受的盐的儿科剂型。

[0036] 在某些实施方案中,ASBTI为本文所述的抑制胆汁酸/盐在个体的胃肠道内再循环的任何化合物。在某些实施方案中,ASBTI为(-)-(3R,5R)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂1,1-二氧化物(“化合物100A”)或其任何其他盐或类似物。在某些上述任何实施方案中,ASBTI为1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫氮杂^{5,6}-5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-铵双环[2.2.2]辛烷甲磺酸盐(“化合物100B”)或其任何其他盐或类似物。在某些实施方案中,ASBTI为N,N-二甲基亚氨基-二亚胺代甲二酰胺(“化合物100C”)或其任何盐或类似物。在某些实施方案中,ASBTI为任何市售的ASBTI,包括但不限于SD-5613、A-3309、264W94、S-8921、SAR-548304、BARI-1741、HMR-1453、TA-7552、R-146224或SC-435。在一些实施方案中,ASBTI为1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫氮杂二氮杂^{7,8}(benzothiadiazepine);1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫氮杂二氮杂^{7,8};1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫

基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-[N-((S)-2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]丙基}氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-{(R)- α -羧基-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;或1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(羧基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂 䈔 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂 䈔 ;或其药学上可接受的盐;1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-丁基-7-(二甲基氨基)-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂 䈔 -5-

基] 苯基] 氨基] -5-氧代戊基] 氨基] -1-脱氧-D-葡萄糖醇;或((2R,3R,4S,5R,6R)-4-苄氧基-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-丁基-7-二甲基氨基-3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]硫杂蒽-5-基)-苯基]-脲基}-3,5-二羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)硫酸乙醇钾水合物。在某些实施方案中,ASBTI为264W94 (Glaxo)、SC-435 (Pfizer)、SD-5613 (Pfizer)或A3309 (Astra-Zeneca)。

[0037] 在某些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用选自以下的第二药剂:熊二醇、UDCA、考来烯胺/树脂、抗组胺剂(例如,羟嗪、苯海拉明)、利福平、纳络酮、苯巴比妥、屈大麻酚(CB1激动剂)、甲氨蝶呤、皮质类固醇、环孢菌素、秋水仙碱、TPGS——任选地具有聚乙二醇、锌的维生素A、D、E或K,和用于吸收胆汁酸或其类似物的树脂或螯合剂。在某些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用选自以下的第二药剂:具有降低的毒性的胆汁酸或盐或亲水性胆汁酸如熊二醇、去甲熊脱氧胆酸(norursodiol)、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、胆酸、牛磺胆酸、熊胆酸(ursocholic acid)、甘氨胆酸、甘氨脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸盐、甘氨鹅脱氧胆酸或牛磺熊脱氧胆酸。

[0038] 在某些实施方案中,本文提供了几科剂型,如溶液、糖浆、悬浮液、酞剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、橡皮糖、棒棒糖、冷冻汽水(freezer pop)、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、囊剂、软胶胶囊和撒布口服粉末或颗粒。

[0039] 在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约1μg/kg/天至约10mg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约5μg/kg/天至约1mg/kg/day。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约10μg/kg/天至约300μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为从约14μg/kg/天至约280μg/kg/天的任何剂量。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为从约14μg/kg/天至约140μg/kg/天的任何剂量。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约5μg/kg/天至约200μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约10μg/kg/天至约200μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约10μg/kg/天至约175μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约10μg/kg/天至约150μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约10μg/kg/天至约140μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约25μg/kg/天至约140μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约50μg/kg/天至约140μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约70μg/kg/天至约140μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约10μg/kg/天至约100μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为10μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为20μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为30μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为35μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为40μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为50μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为60μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为70μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为80μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为90μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为100μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为110μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为120μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为130μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为140μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为150μg/kg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为175μg/kg/天。

[0040] 在一些实施方案中,本文提供的ASBTI的儿科剂量为14μg/kg/天至140μg/kg/天或

14 μ g/kg/天至280 μ g/kg/天。

[0041] 在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约0.5mg/天至约40mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约0.5mg/天至约30mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约1mg/天至约20mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约1mg/天至约10mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为约1mg/天至约5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为10mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为20mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至4.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至4mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至3.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至3mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至2.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至2mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至1.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天至1mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天至4.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天至4mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天至3.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天至3mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天至2.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天至2mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为0.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为1.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为2mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为2.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为3mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为3.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为4mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为4.5mg/天。在一些实施方案中,ASBTI的儿科剂量为5mg/天。在一些实施方案中,本文所述的儿科剂量为施用的总组合物的剂量。

[0042] 在一些实施方案中,儿科剂型包含0.5mg ASBTI。在一些实施方案中,儿科剂型包含1mg ASBTI。在一些实施方案中,儿科剂型包含2.5mg ASBTI。在一些实施方案中,儿科剂型包含5mg ASBTI。在一些实施方案中,儿科剂型包含10mg ASBTI。在一些实施方案中,儿科剂型包含20mg ASBTI。

[0043] 在某些实施方案中,每天给予一次儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天一次(q.d)给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天早上给予一次儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天中午给予一次儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天晚上或夜间给予一次儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天给予两次儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每日两次(b.i.d)给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天在早上和中午两次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天在早上和晚上两次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天在早上和夜间两次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天在中午和晚上两次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天在中午和夜间两次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每天给予三次儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每日三次(t.i.d)给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每日四次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每日四次(q.i.d)给予儿科剂量的ASBTI。在一些实

施方案中,每四小时给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每四小时(q.q.h)给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每隔一天给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每隔一天(q.o.d)给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每周三次给予儿科剂量的ASBTI。在一些实施方案中,每周三次(t.i.w)给予儿科剂量的ASBTI。

[0044] 在本文的某些实施方案中提供了用于治疗小儿胆汁淤积性肝病或瘙痒症或降低血清胆汁酸浓度的方法和剂型(例如,口服或直肠剂型),其包含治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐和载体。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体口服施用治疗有效量的最低限度吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体口服施用治疗有效量的最低限度吸收的ASBTI或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASBTI或其盐为最低限度吸收的ASBTI。在特定的实施方案中,该剂型为肠溶制剂、回肠-pH敏感释放制剂或栓剂或其他合适的形式。

[0045] 在一些实施方案中,用于治疗小儿胆汁淤积性肝病或瘙痒症或降低血清胆汁酸浓度的组合物包含至少一种分散剂或润湿剂。在一些实施方案中,该组合物包含吸收抑制剂。在一些情况下,吸收抑制剂为粘膜粘着剂(例如,粘膜粘着聚合物)。在某些实施方案中,粘膜粘着剂选自甲基纤维素、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠及其组合。在一些实施方案中,肠内分泌肽分泌增强剂共价连接至吸收抑制剂。在某些实施方案中,药物组合物包含肠溶衣。在一些实施方案中,上文所述的用于治疗胆汁淤积、胆汁淤积性肝病或瘙痒症的组合物包含载体。在某些实施方案中,该载体为适于直肠给药的载体。在某些实施方案中,本文所述的任何药物组合物被配制为栓剂、灌肠溶液、直肠泡沫或直肠凝胶。在一些实施方案中,本文所述的任何药物组合物包含适于口服给药的载体。

[0046] 在一些实施方案中,包含ASBTI的儿科剂型被口服施用。在一些实施方案中,ASBTI作为回肠pH敏感释放制剂施用,该制剂将ASBTI递送至个体的回肠末端、结肠和/或直肠。在一些实施方案中,ASBTI作为肠溶包衣制剂施用。在一些实施方案中,本文提供的ASBTI的口服递送可包括本领域公知的制剂,以通过任何数量的机制将药物延长或持续地递送至胃肠道。这些包括但不限于基于小肠的pH变化而从剂型的pH敏感释放,片剂或胶囊的缓慢侵蚀,基于制剂的物理性质而在胃内的滞留,剂型与肠道粘膜内层的生物粘着,或活性药物从剂型中的酶促释放。预期效果为通过对剂型的操纵延长活性药物分子被递送至作用部位(回肠)的时间。因此,肠溶包衣的和肠溶包衣控制释放制剂在本发明的范围内。合适的肠溶衣包括邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(polyvinylacetate phthalate)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

[0047] 在一些实施方案中,本文提供的方法和组合物进一步包括施用胆汁酸螯合剂或粘合剂,用于降低胃肠道副作用。在一些实施方案中,所述方法包括施用不稳定的胆汁酸螯合剂,其中该不稳定的胆汁酸螯合剂在个体的结肠或直肠中对于至少一种胆汁酸具有低亲和力。在一些实施方案中,本文提供的不稳定的胆汁酸螯合剂在人的结肠或直肠中释放胆汁酸。在一些实施方案中,本文提供的不稳定的胆汁酸螯合剂不螯合胆汁酸以从粪便排泄或消除。在一些实施方案中,本文提供的不稳定的胆汁酸螯合剂为非系统性不稳定胆汁酸螯

合剂。在一些实施方案中,非系统性不稳定胆汁酸螯合剂少于1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%被系统性地吸收。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为木质素或改性木质素。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为聚阳离子聚合物或共聚物。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为包含一个或多个N-烯基-N-烷基胺残基、一个或多个N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基氨基)烷基-铵残基、一个或多个N,N,N-三烷基-N-烯基-铵残基、一个或多个烯基-胺残基、考来烯胺、考来替泊或考来维仑(cholesevelam)或其组合的聚合物或共聚物。

[0048] 在上述方法的一些实施方案中,在摄取食物之前施用包含ASBTI的儿科剂型。在上述方法的一些实施方案中,与摄取食物同时或之后施用包含ASBTI的儿科剂型。

[0049] 在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用维生素补充剂以弥补患有小儿胆汁淤积性肝病、瘙痒症或血清胆汁酸水平或浓度升高的个体中维生素尤其是脂溶性维生素消化的降低。在一些实施方案中,维生素补充剂包含脂溶性维生素。在一些实施方案中,脂溶性维生素为维生素A、D、E或K。

[0050] 在一些情况下,对于上述任何方法,施用ASBTI减少了有此需要的个体的肠细胞内胆汁酸/盐。在一些实施方案中,本文所述的方法减少了有此需要的个体的回肠肠细胞内的胆汁酸/盐的累积。在一些情况下,对于上述任何方法,施用ASBTI抑制了胆汁酸/盐从有此需要的个体的回肠腔向肠细胞的转运。在一些情况下,对于上述任何方法,施用ASBTI增加了有此需要的个体的回肠腔胆汁酸/盐。在一些情况下,对于上述任何方法,施用ASBTI降低了有此需要的个体中与小儿胆汁淤积性肝病或血清或肝脏胆汁酸浓度升高相关的肠道(例如,回肠细胞)或肝细胞(例如,肝脏细胞)结构的损伤。在一些情况下,对于上述任何方法,施用ASBTI使患有胆汁淤积性肝病的个体中已被胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病损伤的肠内层或肝脏细胞再生。

[0051] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的包含ASBTI和熊二醇组合的儿科剂型。在一些实施方案中,本文提供了用于治疗小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的ASBTI和用于吸收胆汁酸的树脂或螯合剂的组合。在一些实施方案中,ASBTI与选自由以下药剂组成的组中的一种或多种药剂联合施用:熊二醇、UDCA、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、胆酸、牛磺胆酸、熊胆酸、甘氨酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸盐、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸、考来烯胺/树脂、抗组胺剂(例如,羟嗪、苯海拉明)、利福平、纳络酮、苯巴比妥、屈大麻酚(CB1激动剂)、甲氨蝶呤、皮质类固醇、环孢菌素、秋水仙碱、TPGS——任选地具有聚乙二醇、锌的维生素A、D、E或K,用于吸收胆汁酸的树脂或螯合剂。

[0052] 在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括部分胆汁外分流术(PEBD)疗法。

[0053] 在本文的一些实施方案中提供了包含本文所述的任何组合物(例如,配制为直肠给药的药物组合物)和用于在直肠或结肠内局部递送的装置的药盒。在某些实施方案中,该装置为注射器、袋或压力容器。

附图说明

[0054] 图1.口服施用264W94剂量依赖性地增加了粪便中的胆汁酸。与载体处理的大鼠相

比,粪便胆汁酸浓度升高至可达6.5倍,ED₅₀为0.17mg/kg。在264W94处理的大鼠中,粪便NEFA也略有增加。在264W94处理的大鼠中,血浆胆汁酸浓度剂量依赖性地降低。

[0055] 图2.施用递增剂量的SC-435和LUM002后ZDF大鼠的血浆胆汁酸水平。对雄性ZDF大鼠(n=4)通过口饲施用载体、SC-435(1、10或30mg/kg)或LUM002(0.3、1、3、10或30mg/kg),一天两次,持续2周。在第二周结束时确定血浆胆汁酸水平。数据表示为平均值±SEM。

[0056] 图3.施用递增的多个口服剂量的LUM001进行随机、双盲、安慰剂对照研究后对健康受试者的血清胆汁酸(SBA)分析。图中示出了0.5(n=16)、1.0(n=8)、2.5(n=8)、5.0(n=8)和10(n=8)mg剂量组的数据。第1天,在早餐之前和之后大约30分钟以及在午餐和晚餐后30分钟抽血测定基线SBA。在第14天获得样品。

[0057] 图4.施用递增的多个口服剂量的LUM001进行随机、双盲、安慰剂对照研究后对健康受试者的粪便胆汁酸分析。在第9-14天和第23-28天对除剂量滴定组(2.5(2)和5mg(2))之外的所有组采集粪便样品。

[0058] 图5.年龄为12岁以下的儿童的空腹血清胆汁酸水平和早上餐后峰值。在早上每天一次(QD)施用LUM001,持续14天。安慰剂患者具有8.6μmol/L的平均空腹血清胆汁酸水平和11.9μmol/L的餐后峰值血清胆汁酸水平。对于LUM001治疗的患者,该值分别为6.5μmol/L和9.2,代表24%和23%的降低。

具体实施方式

[0059] 胆汁酸/盐在激活消化酶和使脂肪和脂溶性维生素增溶方面起到至关重要的作用,并参与肝脏、胆和肠疾病。胆汁酸在肝脏中经多步、多细胞器途径合成。羟基加至类固醇结构上的特定位置,胆固醇B环的双键减少,并且侧链缩短3个碳原子,从而在侧链的末端产生羧基。最常见的胆汁酸为胆酸和鹅脱氧胆酸(“初级胆汁酸”)。在离开肝细胞和形成胆汁之前,胆汁酸缀合至甘氨酸(以产生甘氨酸胆酸或甘氨酸鹅脱氧胆酸)或牛磺酸(以产生牛磺胆酸或牛磺鹅脱氧胆酸)。缀合的胆汁酸称为胆汁盐,并且其两亲性使得它们成为比胆汁酸更有效的清洁剂。在胆汁中所见的是胆汁盐而非胆汁酸。

[0060] 胆汁盐由肝细胞排泄至小管中形成胆汁。小管排入左右肝管并且胆汁流入胆囊。胆汁从胆囊中释放并进入十二指肠,在十二指肠中胆汁有助于脂肪的代谢和降解。胆汁盐在末端回肠中被再吸收并通过门静脉回到肝脏。胆汁盐在通过粪便排出之前常常经历多次肠肝循环。一小部分胆汁盐可通过被动或载体介导的转运过程在近侧肠再吸收。大部分胆汁盐通过位于顶端的钠依赖性胆汁酸转运蛋白(称为顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT))在回肠末端回收。在肠细胞的基底表面,截短形式的ASBT参与胆汁酸/盐向门脉循环内的矢量转运。主要通过钠依赖性胆汁酸转运蛋白介导的转运过程完成的肠肝循环发生在肝细胞的基底外侧表面。肠道胆汁酸转运在胆汁盐的肠肝循环中起到关键作用。最近,对该过程的分子分析使得我们对肠胆汁酸转运的生物学、生理学和病理生理学的理解取得重要进展。

[0061] 在肠腔内,胆汁酸浓度随着肠末端中发生的再吸收的体积而变化。胆汁酸/盐改变了消化道中细菌群落的生长。本文描述了控制肠腔中胆汁酸浓度的某些组合物和方法,从而控制由肝脏中胆汁酸累积导致的肝细胞损伤。

[0062] 在另一方面,本文提供的组合物和方法增加了消化道中胆汁酸的浓度。胆汁酸/盐

的浓度的增加刺激了当肠道受到小儿胆汁淤积和/或小儿胆汁淤积性肝病(例如,与瘙痒症相关的小儿胆汁淤积性肝病或与血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度升高相关的小儿胆汁淤积性肝病)的损伤时保护和控制肠道完整性的因子的随后分泌。

[0063] 在又一方面,本文所述的组合物和方法优于系统性吸收的药剂。本文所述的组合物和方法利用了不被系统性地吸收的ASBT抑制剂。因此该组合物是有效的,而不离开消化道腔,从而降低了与系统性吸收相关的任何毒性和/或副作用。本文所述的儿科制剂优于现有的成人剂型及剂量,从而降低有害副作用并增加依从性。

[0064] 在另一方面,本文所述的组合物和方法刺激肠内分泌激素GLP-2和PYY的释放。GLP-2或PYY分泌的增加允许通过控制适应过程、减弱肠损伤、减少细菌移位、抑制氧自由基的释放、抑制促炎细胞因子的产生或其任意组合来预防或治疗小儿胆汁淤积和/或小儿胆汁淤积性肝病。

[0065] 本文描述了在胃肠(GI)道中具有活性的ASBT或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂在治疗或预防有此需要的个体的小儿胆汁淤积和/或小儿胆汁淤积性肝病中的应用。在某些实施方案中,本文描述了在胃肠(GI)道中具有活性的ASBT或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂在治疗或预防有此需要的个体的瘙痒症中的应用。在某些实施方案中,本文描述了在胃肠(GI)道中具有活性的ASBT或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂在降低有此需要的个体的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度中的应用。在某些实施方案中,本文提供的方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的ASBTI。在一些实施方案中,这样的ASBT抑制剂不被系统性地吸收。在一些这样的实施方案中,这样的胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内系统性吸收的部分或基团。在一些实施方案中,化合物上的带电部分或基团防止、降低或抑制化合物离开胃肠道并降低由系统性吸收导致的副作用的风险。在一些其他实施方案中,这样的ASBT抑制剂被系统性地吸收。在一些实施方案中,本文提供的ASBTI配制为非系统性地递送至回肠末端。在一些实施方案中,ASBTI被最低限度地吸收。在一些实施方案中,将ASBTI非系统性地施用于有此需要的个体的结肠或直肠。

[0066] 在一些实施方案中,这样的ASBT抑制剂不被系统性地吸收。在一些这样的实施方案中,这样的胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内系统性吸收的部分或基团。在一些实施方案中,化合物上的带电部分或基团防止、减少或抑制化合物离开胃肠道并降低由系统性吸收导致的副作用的风险。在一些其他实施方案中,这样的ASBT抑制剂被系统性地吸收。在一些实施方案中,ASBTI配制为非系统性地递送至回肠末端。在一些实施方案中,ASBTI被最低限度地吸收。在一些实施方案中,将ASBTI非系统性地施用于有此需要的个体的结肠或直肠。

[0067] 在一些实施方案中,少于50%、少于40%、少于30%、少于20%、少于10%、少于9%、少于8%、少于7%、少于6%、少于5%、少于4%、少于3%、少于2%或少于1%的ASBTI被系统性地吸收。在某些实施方案中,本文所述的ASBTI抑制胃肠道末端(例如,回肠末端、结肠和/或直肠)中有恢复力的胆汁酸盐转运蛋白清除胆汁盐。

[0068] 在一些实例中,胆汁盐再循环的抑制导致在胃肠道末端或其部分(例如,小肠末端和/或结肠和/或直肠)的内腔中更高的胆汁盐浓度。如本文所用的那样,胃肠道末端包括从回肠末端至肛门的区域。在一些实施方案中,本文所述的化合物减少了肠细胞内胆汁酸/盐

或其累积。在一些实施方案中,本文所述的化合物减少了与胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病相关的肝细胞或肠结构的损伤。

[0069] 哺乳动物微生物组、胆汁酸池和代谢相互作用

[0070] 肠腔中胆汁酸池的整体代谢导致其自身在宿主和微生物组共生体之间的复杂生化相互作用。

[0071] 胆汁酸/盐通过多酶协同过程在肝脏中从胆固醇合成,并且对于肠内膳食脂肪和脂溶性维生素的吸收是至关重要的。胆汁酸/盐在维持肠屏障功能以防止肠内细菌过度生长和移位以及肠细菌对潜在组织的入侵中发挥作用。

[0072] 在正常情况下(即,当个体未患小儿胆汁淤积和/或小儿胆汁淤积性肝病时),消化道共生微生物(微生物组)与宿主的代谢发生密切相互作用,并且是健康的重要决定因素。消化道中的许多细菌物种能够使胆汁酸/盐发生改变及代谢,并且消化道菌群影响系统过程如代谢和炎症。

[0073] 胆汁酸/盐具有强抗菌和抗病毒作用—缺乏会导致细菌过度生长并增加早期解离,从而导致回肠再吸收减少。在动物中,喂饲缀合的胆汁酸消除了细菌的过度生长、减少了细菌向淋巴结的移位并减轻了内毒素血症。

[0074] 因此,本文所述的方法和组合物允许将胆汁酸/盐更换、取代和/或重导至胃肠道的不同区域,从而影响(例如,抑制或减缓)可能导致感染相关的胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病的微生物的生长。

[0075] 小儿胆汁淤积性肝病的种类

[0076] 如本文所用的“胆汁淤积”是指包含对胆汁形成和/或胆汁流量的损伤的疾病或症状。如本文所用的“胆汁淤积性肝病”是指与胆汁淤积相关的肝脏疾病。胆汁淤积性肝病常常与黄疸、疲劳和瘙痒症相关。胆汁淤积性肝病的生物标志物包括升高的血清胆汁酸浓度、升高的血清碱性磷酸酶(AP)、升高的 γ -谷氨酰转肽酶、升高的结合性高胆红素血症和升高的血清胆固醇。

[0077] 胆汁淤积性肝病可在阻塞性(通常为肝外)胆汁淤积和非阻塞性(或肝内)胆汁淤积的两个主要的类别之间进行临床病理学分类。在前者中,当胆汁流如被胆结石或肿瘤或如在肝外胆道闭锁中被机械阻塞时导致胆汁淤积。

[0078] 患有非阻塞性肝内胆汁淤积的后一组又分为两个主要的亚组。在第一亚组中,当胆汁分泌和改性过程或胆汁成分的合成过程在肝细胞损伤中继发性发生且严重到可预期许多功能的非特异性损伤(包括促进胆汁形成的那些)时导致胆汁淤积。在第二亚组中,无法确定假设的肝细胞损伤的原因。在这类患者中当胆汁分泌或改性或胆汁成分合成中的一个步骤被组成性地损害时似乎可导致胆汁淤积。这类胆汁淤积被认为是主要的。

[0079] 因此,本文提供了用于刺激患有胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度和/或GLP-2浓度。

[0080] 高胆血症和AP(碱性磷酸酶)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 γ GT(γ -谷氨酰转肽酶)和5'-核苷酸酶水平的升高是胆汁淤积和胆汁淤积性肝病的生化标志。因此,本文提供了用于刺激患有高胆血症和AP(碱性磷酸酶)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 γ GT(γ -谷氨酰转肽酶或GGT)和/或5'-核苷酸酶水平升高的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适

应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于减轻高胆血症和升高AP(碱性磷酸酶)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 γ GT(γ -谷氨酰转肽酶)和5'-核苷酸酶的水平的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸来降低总胆汁酸负载。

[0081] 瘙痒通常与小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病相关。已有证据表明瘙痒由作用于外围疼痛传入神经的胆汁盐引起。瘙痒的程度因人而异(即,一些个体对胆汁酸/盐水平的升高更加敏感)。已表明在某些个体中施用降低血清胆汁酸浓度的药剂减少了瘙痒。因此,本文提供了用于刺激患有瘙痒症的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文进一步提供了用于治疗瘙痒症的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸降低总胆汁酸负载。

[0082] 小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的另一症状是缀合胆红素的血清浓度的升高。缀合胆红素的血清浓度的升高导致黄疸和深色尿。升高的程度在诊断上并不重要,因为在缀合胆红素的血清水平与胆汁淤积和胆汁淤积性肝病的严重程度之间并未建立关系。缀合胆红素浓度很少超过30mg/dL。因此,本文提供了用于刺激缀合胆红素的血清浓度升高的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中胆汁酸的浓度。本文进一步提供了用于治疗缀合胆红素的血清浓度升高的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸降低总胆汁酸负载。

[0083] 未缀合胆红素的血清浓度的增加也被认为是胆汁淤积和胆汁淤积性肝病的诊断特征。部分血清胆红素共价结合至白蛋白(δ 胆红素或胆素蛋白质)。在患有胆汁淤积性黄疸的患者中该部分可能占了总胆红素的较大比例。大量 δ 胆红素的存在表明长期存在胆汁淤积。脐带血或新生儿血液中的 δ 胆红素指示出生前小儿胆汁淤积/胆汁淤积性肝病。因此,本文提供了用于刺激未缀合胆红素或 δ 胆红素的血清浓度升高的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中胆汁酸的浓度。本文进一步提供了用于治疗未缀合胆红素和 δ 胆红素的血清浓度升高的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸来降低总胆汁酸负载。

[0084] 小儿胆汁淤积和胆汁淤积性肝病引起高胆血症。在代谢性胆汁淤积期间,肝细胞保留胆汁盐。胆汁盐从肝细胞回流至血清中,这导致外周循环中胆汁盐的浓度增加。此外,门静脉血中胆汁盐摄取进入肝脏效率低,导致胆汁盐溢出进入外周循环。因此,本文提供了用于刺激患有高胆血症的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中胆汁酸的浓度。本文进一步提供了用于治疗高胆血症的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸来降低总胆汁酸负载。

[0085] 高脂血症是一些而并非所有胆汁淤积性疾病的特征。由于循环胆汁盐(其有助于胆固醇的代谢和降解)的降低,导致胆汁淤积中血清胆固醇升高。胆固醇滞留与膜胆固醇含量的增加以及膜流动性和膜功能的降低相关。此外,由于胆汁盐是胆固醇的代谢产物,因此胆固醇代谢的降低导致胆汁酸/盐合成的降低。在患有胆汁淤积的儿童中观察到的血清胆固醇在约1,000mg/dL至约4,000mg/dL的范围内。因此,本文提供了用于刺激患有高脂血症

的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中胆汁酸的浓度。本文进一步提供了用于治疗高脂血症的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸来降低总胆汁酸负载。

[0086] 在患有小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的个体中,黄瘤从过多循环胆固醇向真皮内的沉积发展而来。黄瘤的发展是阻塞性胆汁淤积的更明显特征(与肝细胞胆汁淤积相比)。扁平黄瘤首先发生在 眼睛周围,而后在手掌和脚底的皱痕中发生,之后在颈部发生。结节性黄瘤与慢性和长期胆汁淤积有关。因此,本文提供了用于刺激患有黄瘤的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中胆汁酸的浓度。本文进一步提供了用于治疗黄瘤的方法和组合物,其包括通过从粪便排泄胆汁酸来降低总胆汁酸负载。

[0087] 在患有慢性胆汁淤积的儿童中,小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的一个主要的后果是发育停滞。发育停滞是胆汁盐向肠道的递送减少的结果,这导致脂肪的低效率消化和吸收以及维生素摄取的降低(维生素E、D、K和A在胆汁淤积中均具有吸收障碍)。此外,脂肪向结肠的递送可导致结肠分泌和腹泻。对发育停滞的治疗涉及饮食替代和补充长链甘油三酯、中链甘油三酯和维生素。用于治疗一些胆汁淤积疾病的熊脱氧胆酸不形成混合胶束,并且不影响脂肪吸收。因此,本文提供了用于刺激发育停滞的个体(例如,儿童)的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在一些这样的实施方案中,该方法包括增加肠腔中胆汁酸的浓度。本文进一步提供了用于治疗发育停滞的方法和组合物。其包括通过从粪便排泄胆汁酸来降低总胆汁酸负载。

[0088] 小儿胆汁淤积和小儿胆汁淤积性肝病的症状已采用以下药剂进行治疗:利胆剂(例如,熊二醇)、苯巴比妥、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特(bezafibrate)、他莫昔芬(tamoxifen)和拉米夫定(lamivudine)。因此,在一些实施方案中,本文所公开的任何方法进一步包括施用选自以下的附加活性剂:利胆剂(例如,熊二醇)、苯巴比妥、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定及其组合。在一些实施方案中,该方法用于治疗对于利用利胆剂(例如,熊二醇)、苯巴比妥、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定及其组合的治疗无响应的个体。在一些实施方案中,该方法用于治疗对利用利胆剂的治疗无响应的个体。在一些实施方案中,该方法用于治疗对利用熊二醇的治疗无响应的个体。

[0089] 进行性家族性肝内胆汁淤积(PFIC)

[0090] PFIC 1

[0091] PFIC1(也称作拜勒病或FIC1缺陷)与ATP8B1基因(也称为FIC1)的突变相关。编码P型ATP酶的该基因位于人类18号染色体上,并且也在较温和的表型——1型良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC1)和格陵兰岛家族性胆汁淤积中发生突变。FIC1蛋白位于肝细胞的小管膜上,但在肝脏内其主要在胆管细胞中表达。P型ATP酶似乎是负责保持磷脂酰丝氨酸和磷脂酰乙醇胺在质膜的内部小叶(与外部小叶相比)上的富集的氨磷脂转运蛋白。脂质在膜双层上的非对称分布起到防止小管腔中的高胆汁盐浓度的保护作用。异常的蛋白质功能可间接

扰乱胆汁酸的胆汁分泌。胆汁酸/盐的异常分泌导致肝细胞胆汁酸超负载。

[0092] PFIC-1通常发生于婴儿(例如,年龄为6-18个月)中。婴儿可能表现出瘙痒、黄疸、腹胀、腹泻、营养不良和身材矮小的体征。生物化学上,患有PFIC-1的个体具有升高的血清转氨酶、升高的胆红素、升高的血清胆汁酸水平和低水平的 γ GT。个体还可能患有肝纤维化。患有PFIC-1的个体通常不具有胆管增生。大多数患有PFIC-1的个体将在10岁时发展为晚期肝病。尚无医学治疗证明对PFIC-1的长期治疗是有益的。为了减轻肝外症状(例如,营养不良和发育停滞),通常向儿童施用中链甘油三酯和脂溶性维生素。未证明熊二醇在患有PFIC-1的个体中是有效的。

[0093] 在某些实施方案中,本文公开了用于治疗有此需要的个体的PFIC-1的方法,该方法包括非系统性地施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这样的ASBT抑制剂不被系统性地吸收。在一些这样的实施方案中,这样的胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内系统性吸收的部分或基团。在一些实施方案中,化合物上的带电部分或基团防止、降低或抑制化合物离开胃肠道并降低由系统性吸收导致的副作用的风险。在一些其他实施方案中,这样的ASBT抑制剂被系统性地吸收。在一些实施方案中,ASBTI配制为非系统性地递送至回肠末端。在一些实施方案中,ASBTI被最低限度地吸收。在一些实施方案中,ASBTI被非系统性地施用于有此需要的个体的结肠或直肠。在一些实施方案中,该方法进一步包括施用治疗有效量的次级胆汁酸(例如,熊二醇)、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定或其任意组合。

[0094] PFIC 2

[0095] PFIC 2(也称作拜勒综合征或BSEP缺陷)与ABCB11基因(也称为BSEP)的突变相关。ABCB11基因编码人类肝脏的ATP依赖性小管胆汁盐输出泵(BSEP),并且位于人类2号染色体上。在肝细胞小管膜上表达的BSEP蛋白是初级胆汁酸/盐针对抗极端浓度梯度的主要输出者。该蛋白质的突变导致受影响的患者中的胆管胆汁盐分泌减少,从而导致胆汁流量和肝细胞内胆汁盐的累积的降低,带来持续严重的肝细胞损伤。

[0096] PFIC-2通常发生于婴儿(例如,年龄6-18个月)中。婴儿可表现出瘙痒的体征。生物化学上,患有PFIC-2的个体具有升高的血清转氨酶、升高的胆红素、升高的血清胆汁酸水平和低水平的 γ GT。个体还可能患有肝门炎症和巨细胞性肝炎。此外,个体常常发展为肝细胞癌。尚无医学治疗证明对PFIC-1的长期治疗是有益的。为了减轻肝外症状(例如,营养不良和发育停滞),通常向儿童施用中链甘油三酯和脂溶性维生素。未证明熊二醇在患有PFIC-2的个体中是有效的。

[0097] 在某些实施方案中,本文公开了用于治疗有此需要的个体的PFIC-2的方法,该方法包括非系统性地施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这样的ASBT抑制剂不被系统性地吸收。在一些这样的实施方案中,这样的胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内系统性吸收的部分或基团。在一些实施方案中,化合物上的带电部分或基团防止、降低或抑制化合物离开胃肠道并降低由系统性吸收导致的副作用的风险。在一些其他实施方案中,这样的ASBT抑制剂被系统性地吸收。在一些实施方案中,ASBTI配制为非系统性地递送至回肠末端。在一

些实施方案中,ASBTI被最低限度地吸收。在一些实施方案中,ASBTI被非系统性地施用于有此需要的个体的结肠或直肠。在一些实施方案中,该方法进一步包括施用治疗有效量的次级胆汁酸(例如,熊二醇)、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定或其任意组合。

[0098] PFIC 3

[0099] PFIC3(也称为MDR3缺陷)是由位于7号染色体上的ABCB4基因(也称为MDR3)中的遗传缺陷导致的。III类多药耐药性(MDR3)P-糖蛋白(P-gp)是一种参与肝细胞小管膜中胆汁磷脂(磷脂酰胆碱)分泌的磷脂转位蛋白。PFIC3是由胆汁的毒性引起的,其中清洁剂胆汁盐未被磷脂激活,从而导致胆小管和胆管上皮细胞损伤。

[0100] PFIC-3也发生于幼儿中。与PFIC-1和PFIC-2相反,个体具有升高的 γ GT水平。个体还患有肝门炎症、纤维化、硬化和大规模胆管增生。个体还可能发展为肝内胆石病。熊二醇在治疗或改善PFIC-3方面已取得疗效。

[0101] 在某些实施方案中,本文公开了用于治疗有此需要的个体的PFIC-3的方法,该方法包括非系统性地施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这样的ASBT抑制剂不被系统性地吸收。在一些这样的实施方案中,这样的胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内系统性吸收的部分或基团。在一些实施方案中,化合物上的带电部分或基团防止、降低或抑制化合物离开胃肠道并降低由系统性吸收导致的副作用的风险。在一些其他实施方案中,这样的ASBT抑制剂被系统性地吸收。在一些实施方案中,ASBTI配制为非系统性地递送至回肠末端。在一些实施方案中,ASBTI被最低限度地吸收。在一些实施方案中,ASBTI被非系统性地施用于有此需要的个体的结肠或直肠。在一些实施方案中,该方法进一步包括施用治疗有效量的次级胆汁酸(例如,熊二醇)、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定或其任意组合。

[0102] 良性复发性肝内胆汁淤积(BRIC)

[0103] BRIC 1

[0104] BRIC1是由肝细胞小管膜中的FIC1蛋白的遗传缺陷导致的。BRIC1通常与正常的血清胆固醇和 γ -谷氨酰转肽酶水平相关,而非升高的血清胆汁盐。剩余的FIC1表达和功能与BRIC1相关。尽管胆汁淤积或胆汁淤积性肝病反复发作,但大多数患者没有发展为慢性肝病。在发作期间,患者患有严重的黄疸病并具有瘙痒症、脂肪泻和体重减轻。一些患者还患有肾结石、胰腺炎和糖尿病。

[0105] BRIC 2

[0106] BRIC2是由ABCB11突变引起的,导致BSEP表达和/或肝细胞小管膜功能缺陷。

[0107] BRIC 3

[0108] BRIC3与肝细胞小管膜中MDR3的表达和/或功能缺陷相关。具有MDR3缺陷的患者在存在正常或略微升高的胆汁酸水平时常表现出升高的血清 γ -谷氨酰转肽酶水平。

[0109] 杜宾-约翰逊综合征(DJS)

[0110] DJS的特征是源于MRP2的遗传性功能障碍的结合性高胆红素血症。在受影响的患

者中肝功能得到保持。几种不同的突变与该病况相关,导致在受影响的患者中完全缺乏免疫组织化学可检测的MRP2或受损的蛋白质成熟和分选。

[0111] 获得性胆汁淤积疾病

[0112] 小儿原发性硬化性胆管炎 (PSC)

[0113] 小儿PSC是一种在大多数受影响的患者中缓慢进展为晚期肝衰竭的慢性炎性肝病。在小儿PSC炎症中,大的或中等大小的肝内和肝外小管的纤维化和梗阻是主要的。

[0114] 胆石病

[0115] 胆石病是所有消化系疾病中最为常见且代价高昂的疾病之一,在白人女性中发病率高达17%。含有胆固醇的胆结石是胆结石的主要形式,因此胆汁中胆固醇的过饱和是胆结石形成的前提。胆固醇胆石病的发病机理中可能涉及ABCB4突变。

[0116] 药物诱发的胆汁淤积

[0117] 药物对BSEP功能的抑制是药物诱发的胆汁淤积的重要机制,其导致胆汁盐在肝内累积且随后对肝脏细胞造成损伤。几种药物与BSEP抑制相关。大多数这些药物,如利福平、环孢菌素、格列本脲或曲格列酮以竞争方式直接顺式抑制ATP依赖性牛磺胆酸盐转运,而雌激素和孕酮代谢物在通过Mrp2分泌至胆小管之后间接反式抑制Bsep。或者,药物介导的MRP2刺激可通过改变胆汁组成促进胆汁淤积或胆汁淤积性肝病。

[0118] 全胃肠外营养相关的胆汁淤积

[0119] TPNAC是最为严重的临床情况之一,其中胆汁淤积或胆汁淤积性肝病发病迅速并且与早逝高度相关。通常为早产儿以及消化道切除的婴儿依赖于TPN生长并且频繁发生胆汁淤积或胆汁淤积性肝病,其通常在生命结束前6个月迅速进展为纤维化、硬化和门静脉高血压。胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的程度以及这些婴儿的存活率与脓毒败血症发作的次数相关,败血症发作很可能由其消化道粘膜中的复发性细菌移位引发。虽然在这些婴儿中还存在来自静脉制剂的胆汁淤积效应,但是败血症介质很可能最有助于肝功能改变。

[0120] Alagille综合征

[0121] Alagille综合征是影响肝脏和其他器官的遗传病症。其通常发生于婴儿(例如,年龄为6-18个月)至幼儿期(例如,年龄为3-5岁),可能在10岁之后稳定。症状可能包括慢性进行性胆汁淤积、胆管发育不良、黄疸、瘙痒、黄瘤、先天性心脏病、肝内胆管缺乏、不良线性生长、激素抗性、后胚胎环、阿克森费尔德异常(Axenfeld anomaly)、色素性视网膜炎、瞳孔异常、心脏杂音、心房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭和法洛四联症。诊断患有Alagille综合征的个体已用熊二醇、羟嗪、考来烯胺、利福平和苯巴比妥治疗。由于吸收脂溶性维生素的能力降低,所以进一步对患有Alagille综合征的个体施用高剂量的多种维生素。

[0122] 在某些实施方案中,本文公开了用于治疗有此需要的个体的Alagille综合征的方法,该方法包括非系统性地施用治疗有效量的ASBTI或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这样的ASBT抑制剂不被系统性地吸收。在一些这样的实施方案中,这样的胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内系统性吸收的部分或基团。在一些实施方案中,化合物上的带电部分或基团防止、降低或抑制化合物离开胃肠道并降低由系统性吸收导致的副作用的风险。在一些其他实施方案中,这样的ASBT抑制剂被系统性地吸收。在一些实施方案中,ASBTI配制为非系统性地递送至回肠末端。在一些实施方案中,ASBTI被最低限度地吸收。在一些实施方案中,ASBTI被非系统性地施用于有此需要的个体的结肠或直肠。在一

些实施方案中,该方法进一步包括施用治疗有效量的次级胆汁酸(例如,熊二醇)、皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、免疫抑制剂(例如,硫唑嘌呤、环孢菌素A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯)、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定或其任意组合。

[0123] 胆道闭锁

[0124] 胆道闭锁是婴儿中危及生命的疾病,其中肝脏内部或外部的胆管不具有正常的开口。随着胆道闭锁,胆汁变得受限、累积并损害肝脏。这种损害导致瘢痕形成、肝脏组织损失和硬化。如果不治疗,最终导致肝脏衰竭,且婴儿需要进行肝移植才能存活。两种类型的胆道闭锁为胎儿和围产期胆道闭锁。胎儿胆道闭锁发生于当婴儿在子宫内时。围产期胆道闭锁更加常见,但直到出生后2-4周才变得明显。

[0125] Kasai术后胆道闭锁

[0126] 利用称为肛门肠吻合术(Kasai procedure)的手术或肝移植治疗胆道闭锁。肛门肠吻合术通常是胆道闭锁的首次治疗。在肛门肠吻合术过程中,儿科医生将婴儿受损的胆管去除并培育肠袢(loop of intestine)来取代它们。虽然肛门肠吻合术可以恢复胆汁流动并纠正由胆道闭锁引起的许多问题,但该手术不能治愈胆道闭锁。如果肛门肠吻合术不成功,婴儿通常需要在1-2年内进行肝移植。即使在手术成功后,大多数患有胆道闭锁的婴儿会在数年内缓慢发展为硬化,并且在成年时需要进行肝移植。肛门肠吻合术后可能的并发症包括腹水、细菌性胆管炎、门静脉高血压和瘙痒症。

[0127] 肝移植后胆道闭锁

[0128] 如果是完全闭锁,则肝移植是唯一的选择。虽然在治疗胆道闭锁时肝移植通常是成功的,但肝移植可能具有诸如器官排斥等的并发症。此外,可能无法获得供体肝脏。另外,对于一些患者,肝移植在治愈胆道闭锁方面可能是不成功的。

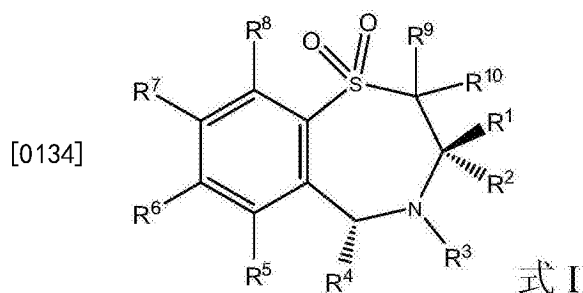
[0129] 黄瘤

[0130] 黄瘤是一种与胆汁淤积性肝病相关的皮肤病,其中某些脂肪在皮肤表面下堆积。胆汁淤积导致对脂质代谢的一些干扰,从而导致在血液中形成异常脂质颗粒,称为脂蛋白X。脂蛋白X是通过胆汁脂质从肝脏回流至血液中而形成的,其不与LDL受体结合,无法像正常LDL一样将胆固醇递送至整个身体的细胞。脂蛋白X使得肝脏产生的胆固醇增加了5倍,并且阻碍了肝脏从血液中正常清除脂蛋白颗粒。

[0131] 化合物

[0132] 在一些实施方案中,本文提供ASBT抑制剂,其减少或抑制胆汁酸在末端胃肠(GI)道(包括回肠末端、结肠和/或直肠)中的再循环。在某些实施方案中,ASBTI被系统性地吸收。在某些实施方案中,ASBTI不被系统性地吸收。在一些实施方案中,本文所述的ASBTI被修饰或取代(例如,被-L-K基团取代)为非系统性的。在某些实施方案中,任意的ASBT抑制剂被一个或多个带电基团(例如,K)及任选地被一个或多个连接体(例如,L)修饰或取代,其中L和K如本文所定义。

[0133] 在一些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式I的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物:



[0135] 其中：

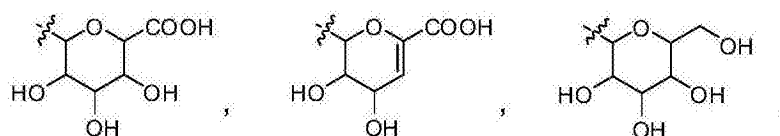
[0136] R^1 为直链 C_{1-6} 烷基；

[0137] R^2 为直链 C_{1-6} 烷基；

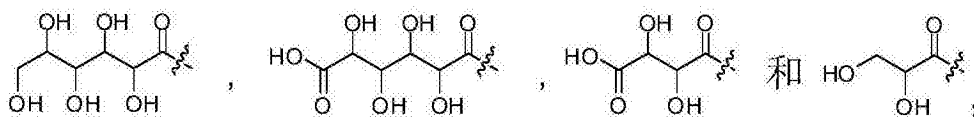
[0138] R^3 为氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；

[0139] R^4 为吡啶基或任选取代的苯基或 $-L_z-K_z$ ；其中 z 为1、2或3；各 L 独立地为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的杂环烷基；各 K 为防止系统性吸收的部分；

[0140] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 相同或不同，且各自选自氢、卤素、氰基、 R^5 -炔化物、 OR^{15} 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ 和 $-W-R^{31}$ ，其中 W 为 O 或 NH ，且 R^{31} 选自

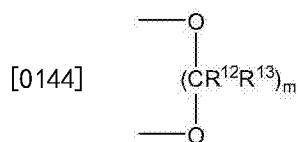


[0141]



[0142] 其中 p 为1-4的整数， n 为0-3的整数，且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选取代的 C_{1-6} 烷基；或

[0143] R^6 和 R^7 连接形成基团



[0145] 其中 R^{12} 和 R^{13} 如前述定义，且 m 为1或2；且

[0146] R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0147] 在所述方法的一些实施方案中，式I的化合物为如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物：

[0148] 其中：

[0149] R^1 为直链 C_{1-6} 烷基；

- [0150] R^2 为直链 C_{1-6} 烷基；
- [0151] R^3 为氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；
- [0152] R^4 为任选取代的苯基；
- [0153] R^5 、 R^6 和 R^8 独立地选自氢、任选被氟取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基；
- [0154] R^7 选自卤素、氰基、 R^{15} -炔化物、 OR^{15} 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $HNCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_pR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ；
- [0155] 其中 n 、 p 及 R^{12} 至 R^{15} 如前述定义；
- [0156] 条件是 R^5 至 R^8 中的至少两个不为氢。
- [0157] 在本文所述方法的一些实施方案中，式I的化合物为如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物：
- [0158] 其中：
- [0159] R^1 为直链 C_{1-6} 烷基；
- [0160] R^2 为直链 C_{1-6} 烷基；
- [0161] R^3 为氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；
- [0162] R^4 为未取代的苯基；
- [0163] R^5 为氢或卤素；
- [0164] R^6 和 R^8 独立地选自氢、任选被氟取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基；
- [0165] R^7 选自 OR^{15} 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ，其中 p 为1-4的整数， n 为0-3的整数，且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0166] R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0167] 在所述方法的一些实施方案中，其中式I的化合物为如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物：
- [0168] 其中：
- [0169] R^1 为甲基、乙基或正丙基；
- [0170] R^2 为甲基、乙基、正丙基、正丁基或正戊基；
- [0171] R^3 为氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；
- [0172] R^4 为未取代的苯基；
- [0173] R^5 为氢；
- [0174] R^6 和 R^8 独立地选自氢、任选被氟取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基；
- [0175] R^7 选自 OR^{15} 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ，其中 p 为1-4的整数， n 为0-3的整数，且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0176] R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0177] 在所述方法的一些实施方案中，式I的化合物为如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物：
- [0178] 其中：

- [0179] R^1 为甲基、乙基或正丙基；
- [0180] R^2 为甲基、乙基、正丙基、正丁基或正戊基；
- [0181] R^3 为氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 为氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；
- [0182] R^4 为未取代的苯基；
- [0183] R^5 为氢；
- [0184] R^6 为 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基；
- [0185] R^7 为 OR^{15} ，其中 R^{15} 为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0186] R^8 为氢或卤素；
- [0187] R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。
- [0188] 在所述方法的一些实施方案中，式I的化合物为
- [0189] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；
- [0190] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇-1,1-二氧化物；
- [0191] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；
- [0192] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇-1,1-二氧化物；
- [0193] (3R,5R)-7-溴-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；
- [0194] (3R,5R)-7-溴-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘(benxothiaxepin)-4-醇-1,1-二氧化物；
- [0195] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-7,8-二醇-1,1-二氧化物；
- [0196] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-7-醇-1,1-二氧化物；
- [0197] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物；
- [0198] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；
- [0199] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物；
- [0200] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4,8-二醇；
- [0201] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-硫醇-1,

1-二氧化物；

[0202] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-磺酸1,1-二氧化物；

[0203] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8,9-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-11-二氧化物；

[0204] (3R,5R)-3-丁基-7,8-二乙氧基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0205] (±)-反式-3-丁基-8-乙氧基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0206] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-异丙氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物盐酸盐；

[0207] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-甲醛-1,1-二氧化物；

[0208] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0209] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0210] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4,8-二醇1,1-二氧化物；

[0211] (RS)-3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0212] (±)-反式-3-丁基-8-乙氧基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇-1-二氧化物；

[0213] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-异丙氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇1,1-二氧化物；

[0214] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8,9-三甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇1,1-二氧化物；

[0215] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4,7,8-三醇1,1-二氧化物；

[0216] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4,7,8-三甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0217] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇1,1-二氧化物；

[0218] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇1,1-二氧化物；

[0219] 3,3-二丁基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇1,1-二氧化物；

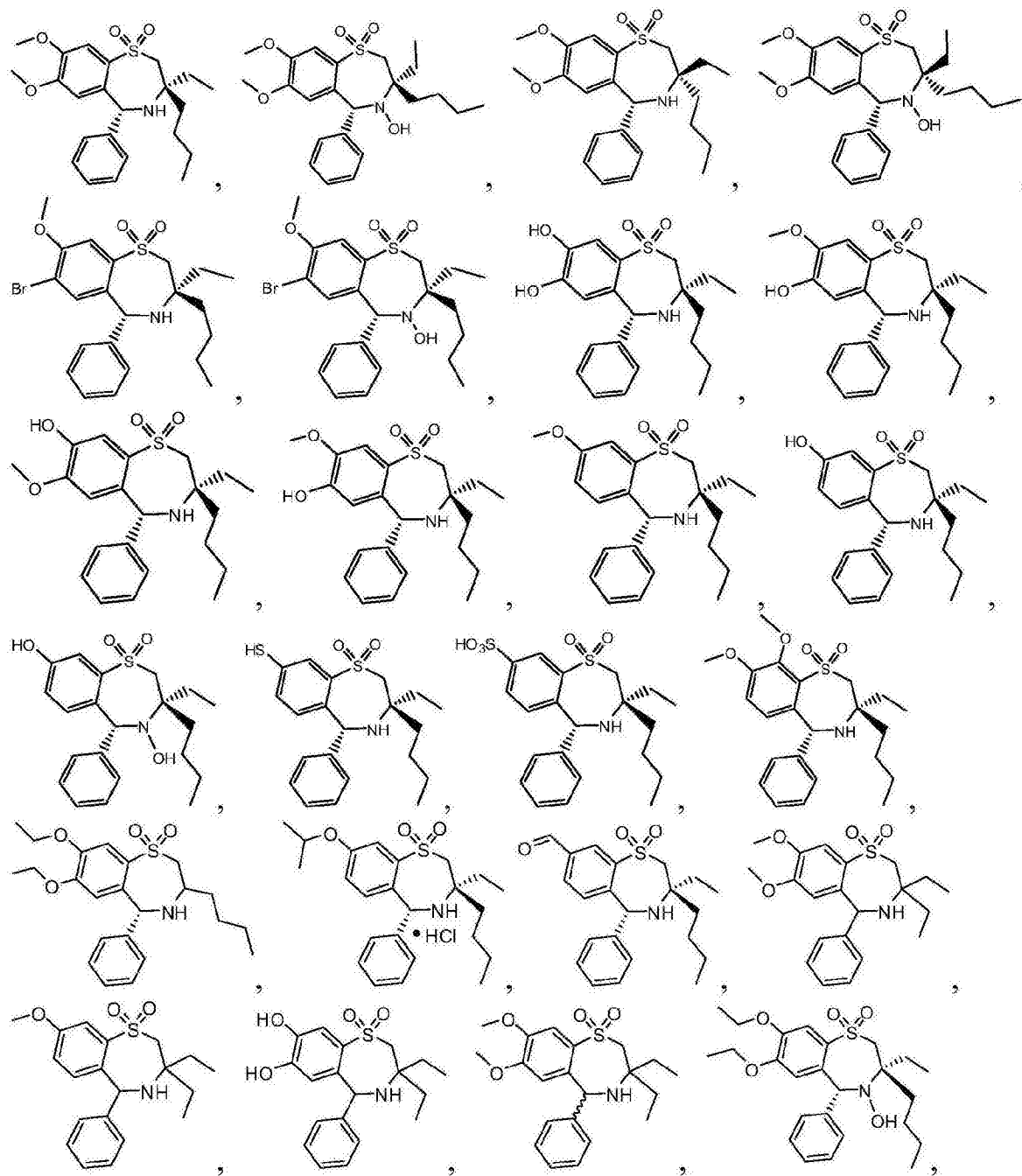
[0220] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-1,1-二氧化代-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂

基-8-基硫酸氢盐;或

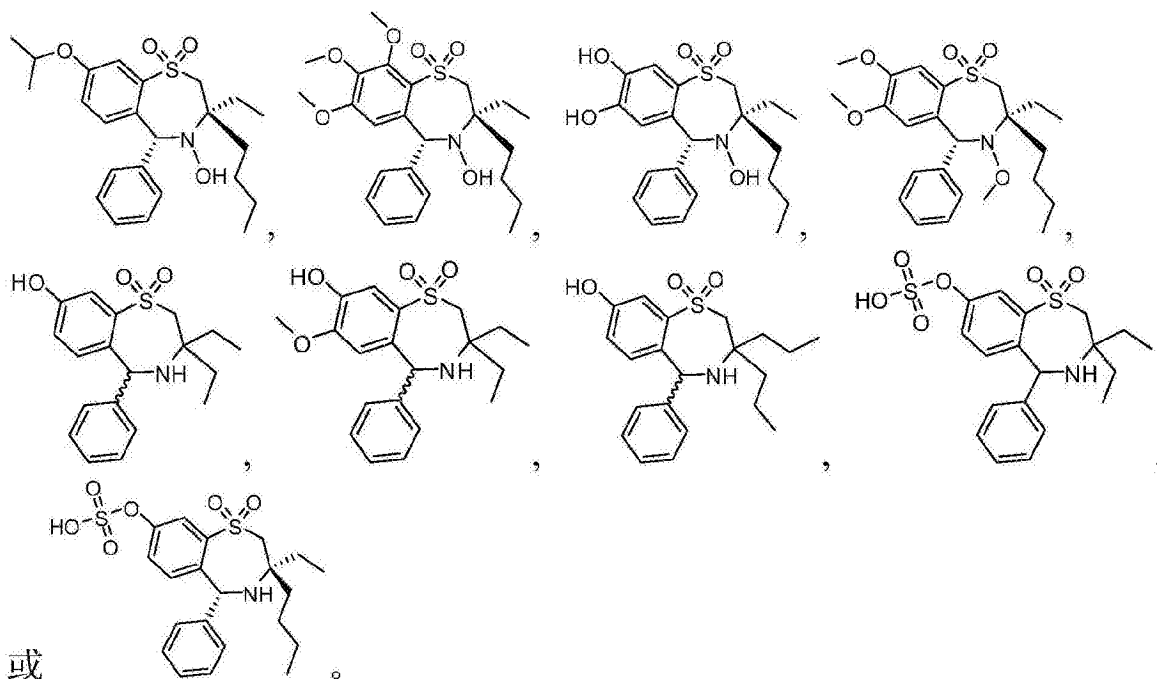
[0221] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-1,1-二氧化-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-基硫酸氢盐。

[0222] 在一些实施方案中,式I的化合物为

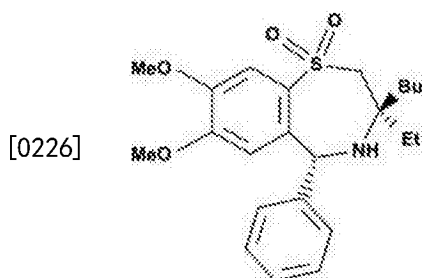
[0223]



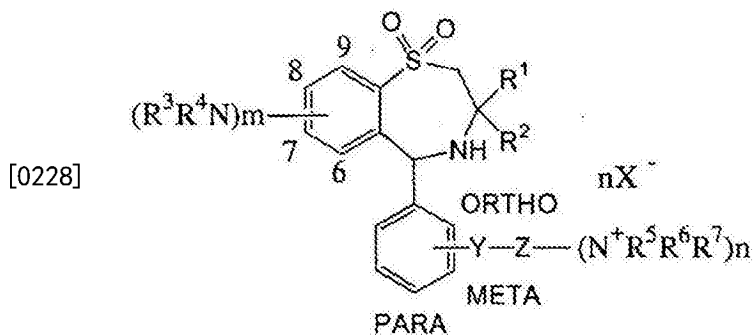
[0224]



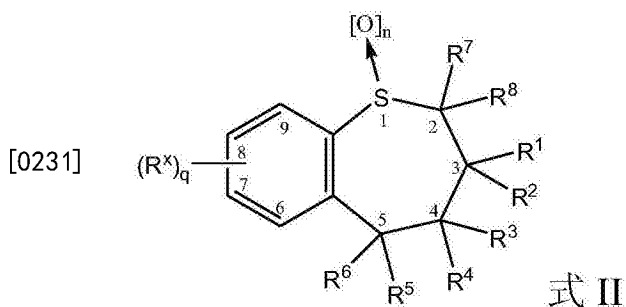
[0225] 在所述方法的一些实施方案中,式I的化合物为



[0227] 在一些实施方案中,式I的化合物不为如下所示结构的化合物:

[0229] 其中m表示1或2的整数,且R³和R⁴可互不相同,各自表示具有1至5个碳原子的烷基。

[0230] 在一些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式II的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0232] 其中：

[0233] q为1-4的整数；

[0234] n为0-2的整数；

[0235] R^1 和 R^2 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(聚烷基)芳基和环烷基组成的组，

[0236] 其中烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(聚烷基)芳基和环烷基任选地被选自由 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^wA^-$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代，

[0237] 其中烷基、烯基、炔基、烷基芳基、烷氧基、烷氧基烷基、(聚烷基)芳基和环烷基任选地具有一个或多个被O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 或亚苯基所替代的碳，

[0238] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^w 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基组成的组；或

[0239] R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 C_3-C_{10} 环烷基；

[0240] R^3 和 R^4 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、酰氧基、芳基、杂环、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 和 SO_3R^9 组成的组，其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义；或

[0241] R^3 和 R^4 一起= O 、= NOR^{11} 、= S 、= $NNR^{11}R^{12}$ 、= NR^9 或= $CR^{11}R^{12}$ ，

[0242] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、烷氧羰基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 组成的组，其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义，条件是 R^3 和 R^4 不能都为OH、 NH_2 和SH，或

[0243] R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环；

[0244] R^5 和 R^6 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 和 $-L_z-K_z$ 组成的组；

[0245] 其中z为1、2或3；各L独立地为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的杂环烷基；各K为防止系统性吸收的部分；

[0246] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基可被独立地选自由烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、P

(OR¹³) OR¹⁴、S⁺R¹³R¹⁴A⁻和N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻组成的组中的一个或多个取代基所取代，

[0247] 其中：

[0248] A⁻为药学上可接受的阴离子，M为药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可进一步被选自由OR⁷、NR⁷R⁸、S(O)R⁷、SO₂R⁷、SO₃R⁷、CO₂R⁷、CN、氧代、CONR⁷R⁸、N⁺R⁷R⁸R⁹A⁻、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、P(O)R⁷R⁸、P⁺R⁷R⁸R⁹A⁻和P(O)(OR⁷)OR⁸组成组中的一个或多个取代基所取代，且

[0249] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可任选地具有一个或多个被O、NR⁷、N⁺R⁷R⁸A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁷A⁻、PR⁷、P(O)R⁷、P⁺R⁷R⁸A⁻或亚苯基所替代的碳，且R¹³、R¹⁴和R¹⁵独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和-G-T-V-W组成的组，

[0250] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有一个或多个被O、NR⁹、N⁺R⁹R¹⁰A⁻、S、SO、SO₂、S⁺R⁹A⁻、PR、P⁺R⁹R¹⁰A⁻、P(O)R⁹、亚苯基、碳水化合物、C₂-C₇多元醇、氨基酸、肽或多肽所替代的碳，且

[0251] G、T和V各自独立地为键、-O-、-S-、-N(H)-、取代的或未取代的烷基、-O-烷基、-N(H)-烷基、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳基烷基、取代的或未取代的烯基烷基、炔基烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的羧基烷基、取代的或未取代的烷氧羰基烷基、或取代的或未取代的环烷基，且

[0252] W为季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、OS(O)₂OM或S⁺R⁹R¹⁰A⁻，且

[0253] R¹³、R¹⁴和R¹⁵任选地被选自由磺基烷基、季杂环、季杂芳基、OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、氧代、CO₂R⁹、CN、卤素、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹⁰R¹¹A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻和C(O)OM组成的组中的一个或多个基团所取代，

[0254] 其中R¹⁶和R¹⁷独立地选自组成R⁹和M的取代基；或

[0255] R¹⁴和R¹⁵与它们所连接的氮原子一起形成环状环；且

[0256] 选自由烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基组成的组；且

[0257] R⁷和R⁸独立地选自由氢和烷基组成的组；且

[0258] 一个或多个R^x独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、聚烷基、酰氧基、芳基、芳基烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、聚醚、季杂环、季杂芳基、OR¹³、NR¹³R¹⁴、SR¹³、S(O)R¹³、S(O)₂R¹³、SO₃R¹³、S⁺R¹³R¹⁴A⁻、NR¹³OR¹⁴、NR¹³NR¹⁴R¹⁵、NO₂、CO₂R¹³、CN、OM、SO₂OM、SO₂NR¹³R¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、NR¹⁴C(O)R¹³、C(O)OM、COR¹³、OR¹⁸、S(O)_nNR¹⁸、NR¹³R¹⁸、NR¹⁸R¹⁴、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物组成的组，

[0259] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、聚烷基、杂环、酰氧基、芳基烷基、卤代烷基、聚醚、季杂环和季杂芳基可进一步被OR⁹、NR⁹R¹⁰、N⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、氧代、CO₂R⁹、CN、卤素、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、P⁺R⁹R¹¹R¹²A⁻、S⁺R⁹R¹⁰A⁻或C(O)M取代，且

[0260] 其中R¹⁸选自由酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基组成的组，

[0261] 其中酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基、季杂环和季杂芳基任选地被选自 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_3R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 和 $C(O)OM$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代，

[0262] 其中在 R^x 中，一个或多个碳任选地被 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、亚苯基、氨基酸、肽、多肽、碳水化合物、聚醚或聚烷基所替代，

[0263] 其中在所述聚烷基、亚苯基、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物中，一个或多个碳任选地被 O 、 NR^9 、 $R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 或 $P(O)R^9$ 替代；

[0264] 其中季杂环和季杂芳基任选地被选自烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 组成的组中的一个或多个基团所取代，

[0265] 条件是 R^5 和 R^6 不能都为氢或 SH ；

[0266] 条件是当 R^5 或 R^6 为苯基时， R^1 或 R^2 中仅有一个为 H ；

[0267] 条件是当 $q=1$ 且 R^x 为苯乙烯基、苯胺基或苯胺基羰基时， R^5 或 R^6 中仅有一个为烷基。

[0268] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0269] q 为1-4的整数；

[0270] n 为2；

[0271] R^1 和 R^2 独立地选自 H 、烷基、烷氧基、二烷基氨基和烷硫基组成的组，

[0272] 其中烷基、烷氧基、二烷基氨基和烷硫基任选地被选自 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代；

[0273] 各 R^9 和 R^{10} 分别独立地选自 H 、烷基、环烷基、芳基、酰基、杂环和芳基烷基组成的组；

[0274] R^3 和 R^4 独立地选自 H 、烷基、酰氧基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 SO_2R^9 组成的组，其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义；

[0275] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H 、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、烷氧羰基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 组成的组，其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义，条件是 R^3 和 R^4 不能都为 OH 、 NH_2 和 SH ，或

[0276] R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环；

[0277] R^5 和 R^6 独立地选自 H 、烷基、芳基、环烷基、杂环和 $-L_z-K_z$ 组成的组；

[0278] 其中 z 为1或2；各 L 独立地为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的杂环烷基；各 K 为防止系统性吸收的部分；

[0279] 其中烷基、芳基、环烷基和杂环可被独立地选自烷基、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、

$\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 和 CR^{13} 组成的组中的一个或多个取代基所取代，

[0280] 其中：

[0281] A^- 为药学上可接受的阴离子， M 为药学上可接受的阳离子；

[0282] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基和季杂芳基烷基组成的组，其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素和 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 组成的组中的一个或多个基团所取代；或

[0283] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成环状环；并且

[0284] 选自由烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基组成的组；且

[0285] R^7 和 R^8 独立地选自由氢和烷基组成的组；且

[0286] 一个或多个 R^x 独立地选自由H、烷基、酰氧基、芳基、芳基烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 和 COR^{13} 组成的组；

[0287] 条件是 R^5 和 R^6 不能都为氢；

[0288] 条件是当 R^5 或 R^6 为苯基时， R^1 或 R^2 中仅有一个为H；

[0289] 条件是当 $q=1$ 且 R^x 为苯乙烯基、苯胺基或苯胺基羰基时， R^5 或 R^6 中仅有一个为烷基。

[0290] 在一些实施方案中，式II的化合物为如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0291] q 为1；

[0292] n 为2；

[0293] R^x 为 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

[0294] R^7 和 R^8 独立地为H；

[0295] R^1 和 R^2 为烷基；

[0296] R^3 为H，且 R^4 为OH；

[0297] R^5 为H，且 R^6 选自由烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 和 $-\text{L}_z-\text{K}_z$ 组成的组；

[0298] 其中 z 为1、2或3；各 L 独立地为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的烷氧基、取代的或未取代的氨基烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的杂环烷基；各 K 为防止系统性吸收的部分；

[0299] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基可被独立地选自由烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $\text{OR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 CR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 和 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代，

[0300] 其中 A^- 为药学上可接受的阴离子， M 为药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可进一步被选自由 OR^7 、 NR^7R^8 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、

SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、CN、氧代、 CONR^7R^8 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^-$ 和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)\text{OR}^8$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代,且

[0301] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可任选地具有一个或多个被O、 NR^7 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^7\text{A}^-$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}^-$ 或亚苯基所替代的碳,且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和-G-T-V-W组成的组,

[0302] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有一个或多个被O、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 PR^9 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 多元醇、氨基酸、肽或多肽所替代的碳,且

[0303] G、T和V各自独立地为键、-O-、-S-、-N(H)-、取代的或未取代的烷基、-O-烷基、-N(H)-烷基、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)-、-N(H)C(O)N(H)-、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳基烷基、取代的或未取代的烯基烷基、炔基烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的羧基烷基、取代的或未取代的烷氧羰基烷基、或取代的或未取代的环烷基,且

[0304] W为季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OM}$ 或 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$,且

[0305] R^9 和 R^{10} 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基组成的组;

[0306] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、烷氧羰基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 组成的组,其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义,条件是 R^3 和 R^4 不能都为OH、 NH_2 和SH,或

[0307] R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环;

[0308] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、CN、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 组成的组中的一个或多个基团所取代,

[0309] 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自组成 R^9 和M的取代基;或

[0310] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成环状环;且选自由烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基组成的组。

[0311] 在一些实施方案中,式II的化合物为如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0312] q为1;

[0313] n为2;

[0314] R^x 为 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

[0315] R^7 和 R^8 独立地为H;

[0316] R^1 和 R^2 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;

[0317] R^3 为H,且 R^4 为OH;

[0318] R^5 为H,且 R^6 为被独立地选自由烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环

烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代的芳基，

[0319] 其中 A^- 为药学上可接受的阴离子， M 为药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可进一步被选自由 OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ 组成的组中的一个或多个取代基所取代，且

[0320] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可任选地具有一个或多个被 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 或亚苯基所替代的碳，且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 $-G-T-V-W$ 组成的组，

[0321] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有一个或多个被 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 C_2-C_7 多元醇、氨基酸、肽或多肽所替代的碳，且

[0322] G 、 T 和 V 各自独立地为键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、取代的或未取代的 烷基、 $-O-$ 烷基、 $-N(H)-$ 烷基、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的芳基烷基、取代的或未取代的烯基烷基、炔基烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的杂环、取代的或未取代的羧基烷基、取代的或未取代的烷氧羰基烷基、或取代的或未取代的环烷基，且

[0323] W 为季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A^-$ ，且

[0324] R^9 和 R^{10} 独立地选自由 H 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基组成的组；

[0325] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由 H 、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、烷氧羰基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 组成的组，其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义，条件是 R^3 和 R^4 不能都为 OH 、 NH_2 和 SH ，或

[0326] R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环；

[0327] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 和 $C(O)OM$ 组成的组中的一个或多个基团所取代，

[0328] 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自组成 R^9 和 M 的取代基；或

[0329] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成环状环；且选自由烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基组成的组。

[0330] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为如下定义的化合物：

[0331] 其中

[0332] R^5 和 R^6 独立地选自由 H 、芳基、杂环、季杂环和季杂芳基组成的组；

[0333] 其中所述芳基、杂芳基、季杂环和季杂芳基任选地被选自烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 和 $-L_z-K_z$ 组成的组中的一个或多个基团所取代。

[0334] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物是为如下定义的化合物：

[0335] 其中

[0336] R^5 或 R^6 为 $-Ar-(R^y)_t$

[0337] t 为0-5的整数；

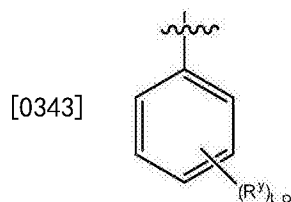
[0338] Ar 选自自由苯基、苯硫基、吡啶基、哌嗪基、胡椒基、吡咯基、萘基、呋喃基、蒽基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、嘧啶基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基和苯并异噻唑基组成的组；且

[0339] 一个或多个 R^y 独立地选自烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 和 $-L_z-K_z$ 组成的组；

[0340] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可进一步被选自 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ 和或亚苯基组成的组中的一个或多个取代基所取代；

[0341] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可任选地具有一个或多个被 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 或亚苯基所替代的碳。

[0342] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为这样的化合物，其中 R^5 或 R^6 为



[0344] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中 n 是1或2的化合物。在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中 R^1 和 R^2 独立地为 H 或 C_{1-7} 烷基的化合物。在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中各 C_{1-7} 烷基独立地为乙基、正丙基、正丁基或异丁基的化合物。在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中 R^3 和 R^4 独立地为 H 或 OR^9 的化合物。在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中 R^9 是 H 的化合物。

[0345] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中一个或多个 R^x 处于式II的苯并环的7-、8-或9-位的化合物。在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中 R^x 处于式II的苯并环的7-位的化合物。在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为其中一个或多个 R^x 独立地选自 OR^{13} 和 $NR^{13}R^{14}$ 的化合物。

[0346] 在所述方法的一些实施方案中，式II的化合物为如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：

[0347] 其中:

[0348] q为1或2;

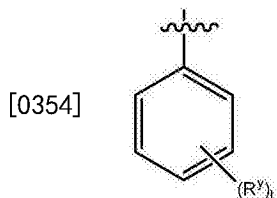
[0349] n为2;

[0350] R^1 和 R^2 各自为烷基;

[0351] R^3 为羟基;

[0352] R^4 和 R^6 为氢;

[0353] R^5 具有式



[0355] 其中

[0356] t为0-5的整数;

[0357] 一个或多个 R^t 为 OR^{13} 或 $OR^{13}R^{14}$;

[0358] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自由氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基和季杂芳基烷基组成的组;

[0359] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有一个或多个被O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、P(O) R^9 、亚苯基、碳水化合物、氨基酸、肽或多肽所替代的碳;

[0360] R^{13} 和 R^{14} 任选地被独立地选自由磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、S(O) R^9 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、CN、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、PO(OR^{16}) OR^{17} 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 和C(O)OM组成的组中的一个或多个基团所取代,

[0361] 其中A为药学上可接受的阴离子,且M为药学上可接受的阳离子,

[0362] R^9 和 R^{10} 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基组成的组;

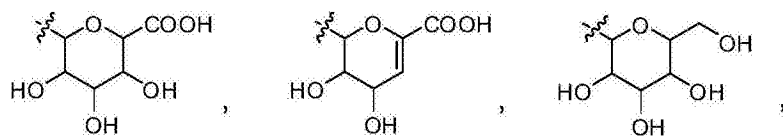
[0363] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、烷氧羰基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、S(O) R^9 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 组成的组,其中 R^9 和 R^{10} 如前述定义,条件是 R^3 和 R^4 不能都为OH、 NH_2 和SH;或

[0364] R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮或碳原子一起形成环状环;且

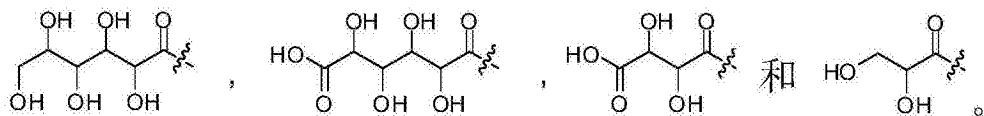
[0365] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自组成 R^9 和M的取代基;

[0366] R^7 和 R^8 为氢;且

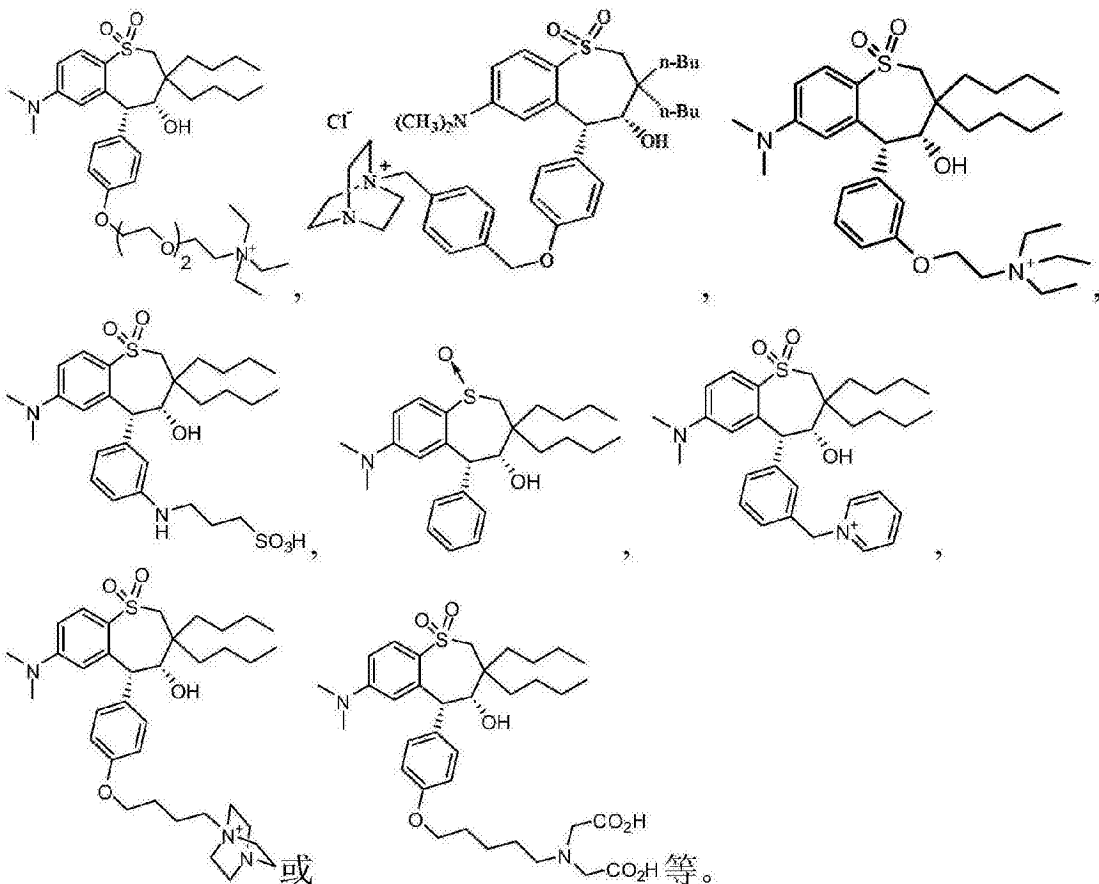
[0367] 一个或多个 R^x 独立地选自由烷氧基、烷基氨基和二烷基氨基和-W- R^{31} 组成的组,其中W为O或NH,且 R^{31} 选自



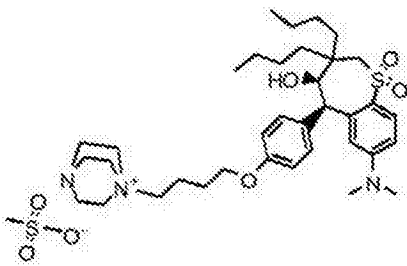
[0368]



[0369] 在一些实施方案中,式II的化合物为

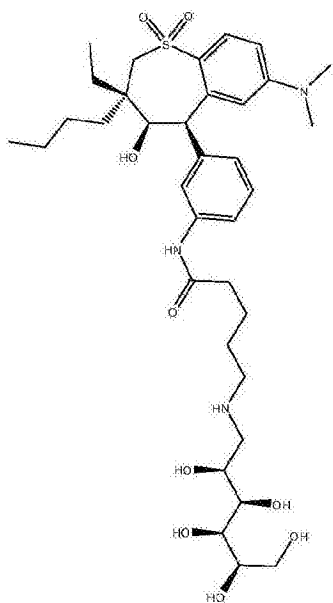


[0371] 在所述方法的一些实施方案中,式II的化合物为



[0373] 在某些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为化合物100C的非系统性类似物。本文所提供的某些化合物为被修饰或取代 为包含带电基团的化合物100C类似物。在特定的实施方案中,化合物100C类似物被为铵基团(例如,环状或无环铵基团)的带电基团修饰或取代。在某些实施方案中,铵基团为含有季氮的非质子铵基团。

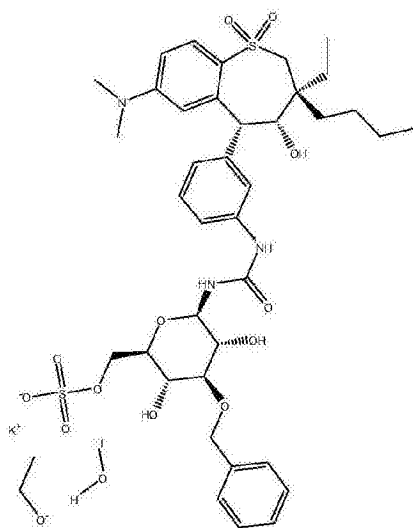
[0374] 在一些实施方案中,式II的化合物为



[0375]

[0376] 在一些实施方案中,式II的化合物为1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-丁基-7-(二甲基氨基)-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5基]苯基]氨基]-5-氧代戊基]氨基]-1-脱氧-D-葡萄糖醇或SA HMR1741(也称为BARI-1741)。

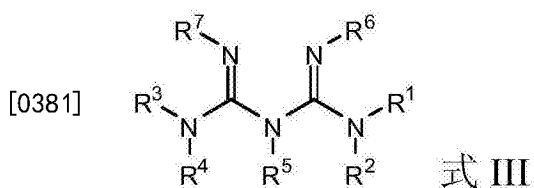
[0377] 在一些实施方案中,式II的化合物为



[0378]

[0379] 在一些实施方案中,式II的化合物为((2R,3R,4S,5R,6R)-4-苄氧基-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-丁基-7-二甲基氨基-3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]硫杂萘-5-基)-苯基]-脲基}-3,5-二羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)硫酸乙醇钾水合物或SAR548304B(也称为SAR-548304)。

[0380] 在一些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式III的化合物或其药学上可接受的前药:



[0381]

[0382] 其中：

[0383] 各 R^1 、 R^2 独立地为H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；或 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成任选地被 R^8 取代的3-8元环；

[0384] 各 R^3 、 R^4 独立地为H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；

[0385] R^5 为H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基，

[0386] 各 R^6 、 R^7 独立地为H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；或 R^6 和 R^7 一起形成键；

[0387] 各X独立地为NH、S或O；

[0388] 各Y独立地为NH、S或O；

[0389] R^8 为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K；

[0390] L为 A_n ，其中

[0391] 各A独立地为 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的杂环烷基；其中各m独立地为0-2；

[0392] n为0-7；

[0393] K为防止系统性吸收的部分；

[0394] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中的至少一个为-L-K。

[0395] 在式III的化合物的一些实施方案中， R^1 和 R^3 为-L-K。在一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 为-L-K。

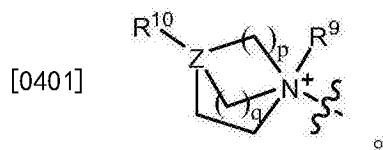
[0396] 在一些实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个为H。在某些实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 为H，且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 为烷基、芳基、烷基-芳基或杂烷基。在一些实施方案中， R^1 和 R^2 为H。在一些实施方案中， R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 为H。在一些实施方案中， R^6 和 R^7 一起形成键。在某些实施方案中， R^5 、 R^6 和 R^7 为H、烷基或O-烷基。

[0397] 在一些实施方案中, R^1 和 R^3 为 $-L-K$ 。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 为 $-L-K$ 。在一些实施方案中, R^3 和 R^4 为 $-L-K$ 。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成 3-8 元环, 并且该环被 $-L-K$ 取代。在一些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 为任选地被 $-L-K$ 取代的芳基。在一些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 为任选地被 $-L-K$ 取代的烷基。在一些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 为任选地被 $-L-K$ 取代的烷基-芳基。在一些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 为任选地被 $-L-K$ 取代的杂烷基。

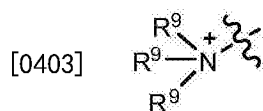
[0398] 在一些实施方案中, L 为 C_1-C_7 烷基。在一些实施方案中, L 为杂烷基。在某些实施方案中, L 为 C_1-C_7 烷基-芳基。在一些实施方案中, L 为 C_1-C_7 烷基-芳基- C_1-C_7 烷基。

[0399] 在某些实施方案中, K 为非质子带电基团。在一些特定实施方案中, 各 K 为铵基团。在一些实施方案中, 各 K 为无环非质子铵基团。在一些实施方案中, 各 K 为无环非质子铵基团。

[0400] 在某些实施方案中, 各 K 为具有以下结构的环状非质子铵基团:



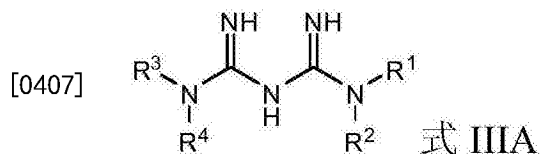
[0402] 在某些实施方案中, K 为具有以下结构的无环非质子铵基团:



[0404] 其中 p 、 q 、 R^9 、 R^{10} 和 Z 如前述定义。在某些实施方案中, p 为 1。在其他实施方案中, p 为 2。在其他实施方案中, p 为 3。在一些实施方案中, q 为 0。在其他实施方案中, q 为 1。在一些其他实施方案中, q 为 2。

[0405] 该化合物进一步包含选自 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $R^{11}SO_3^-$ 、 $(SO_3^-R^{11}-SO_3^-)$ 、 $R^{11}CO_2^-$ 、 $(CO_2^-R^{11}-CO_2^-)$ 、 $(R^{11})_2(P=O)O^-$ 和 $(R^{11})(P=O)O_2^{2-}$ 的 1、2、3 或 4 个阴离子抗衡离子, 其中 R^{11} 如前述定义。在一些实施方案中, 该抗衡离子为 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $CH_2CO_2^-$ 、 $CH_3SO_3^-$ 或 $C_6H_5SO_3^-$ 或 $CO_2^-(CH_2)_2-CO_2^-$ 。在一些实施方案中, 式 III 的化合物具有一个 K 基团和一个抗衡离子。在其他实施方案中, 式 III 的化合物具有一个 K 基团, 且两分子的式 III 的化合物具有一个抗衡离子。在另外其他的实施方案中, 式 III 的化合物具有两个 K 基团和两个抗衡离子。在其他一些实施方案中, 式 III 的化合物具有一个含有两个铵基团的 K 基团和两个抗衡离子。

[0406] 本文还描述了具有式 IIIA 的化合物:



[0408] 其中:

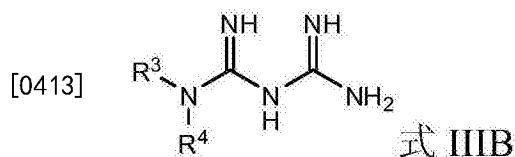
[0409] 各 R^1 、 R^2 独立地为 H、取代的或未取代的烷基或 $-L-K$; 或 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成任选地被 R^8 取代的 3-8 元环;

[0410] 且 R^3 、 R^4 、 R^8 、 L 和 K 如前述定义。

[0411] 在式 IIIA 的化合物的一些实施方案中, L 为 A_n , 其中各 A 为取代的或未取代的烷基、

或取代的或未取代的杂烷基,且n为0-7。在式IIIA的化合物的某些特定的实施方案中, R^1 为H。在式IIIA的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成任选地被-L-K取代的3-8元环。

[0412] 本文还描述了具有式IIIB的化合物:



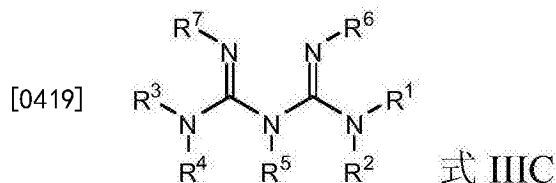
[0414] 其中:

[0415] 各 R^3 、 R^4 独立地为H、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基或-L-K;

[0416] 且 R^1 、 R^2 、L和K如前述定义。

[0417] 在式IIIB的某些实施方案中, R^3 为H。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 各自为-L-K。在一些实施方案中, R^3 为H且 R^4 为含有1或2个-L-K基团的取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基。

[0418] 在一些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式IIIC的化合物或其药学上可接受的盐:



[0420] 其中:

[0421] 各 R^1 、 R^2 独立地为H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR⁸、-YC(=X)R⁸、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;或 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成任选地被R⁸取代的3-8元环;

[0422] 各 R^3 、 R^4 独立地为H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR⁸、-YC(=X)R⁸、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;

[0423] R^5 为H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR⁸、-YC(=X)R⁸、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基,

[0424] 各 R^6 、 R^7 独立地为H、羟基、烷基、烷氧基、-C(=X)YR⁸、-YC(=X)R⁸、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取

代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;或 R^6 和 R^7 一起形成键;

[0425] 各X独立地为NH、S或O;

[0426] 各Y独立地为NH、S或O;

[0427] R^8 为取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的烷基-芳基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的烷基-环烷基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基-杂芳基、取代的或未取代的杂环烷基、取代的或未取代的烷基-杂环烷基或-L-K;

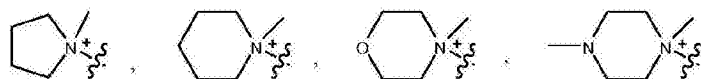
[0428] L为 A_n ,其中

[0429] 各A独立地为 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的杂烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的环烷基、或取代的或未取代的杂环烷基;其中各m独立地为0-2;

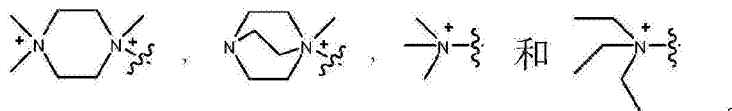
[0430] n为0-7;

[0431] K为防止系统性吸收的部分。

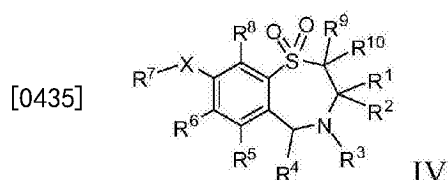
[0432] 在式I、II或III的一些特定实施方案中,K选自



[0433]



[0434] 在一些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式IV的化合物及其盐:



[0436] 其中

[0437] R^1 为直链 C_{1-6} 烷基;

[0438] R^2 为直链 C_{1-6} 烷基;

[0439] R^3 为氢或基团 OR^{11} ,其中 R^{11} 为是氢、任选取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

[0440] R^4 为吡啶基或任选取代的苯基;

[0441] R^5 、 R^6 和 R^8 相同或不同,且各自选自:

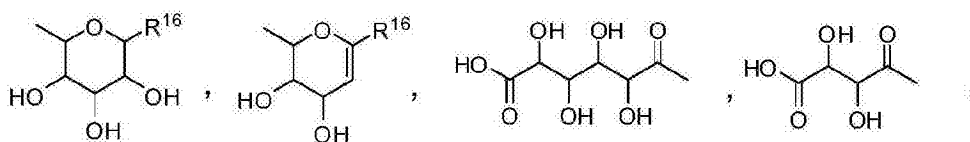
[0442] 氢、卤素、氰基、 R^{15} -炔化物、 OR^{15} 、任选取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$,其中

[0443] p为1-4的整数,

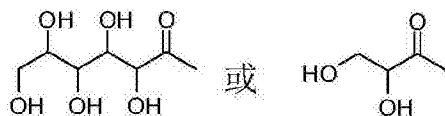
[0444] n为0-3的整数,且

[0445] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选取代的 C^{1-6} 烷基;

[0446] R^7 为下式的基团



[0447]

[0448] 其中羟基可被乙酰基、苄基或—(C₁-C₆)-烷基-R¹⁷取代,

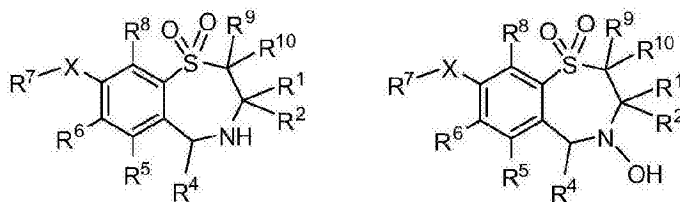
[0449] 其中烷基可被一个或多个羟基取代;

[0450] R¹⁶为-COOH、-CH₂-OH、-CH₂-O-乙酰基、-COOMe或-COOEt;[0451] R¹⁷为H、-OH、-NH₂、-COOH或COOR¹⁸;[0452] R¹⁸为(C₁-C₄)-烷基或-NH-(C₁-C₄)-烷基;

[0453] X为-NH-或-O-;且

[0454] R⁹和R¹⁰相同或不同,且各自为氢或C₁-C₆烷基。

[0455] 在一些实施方案中,式IV的化合物具有式IVA或式IVB的结构:

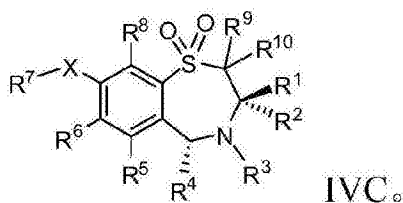


[0456]

式 IVA

式 IVB

[0457] 在一些实施方案中,式IV的化合物具有式IVC的结构:

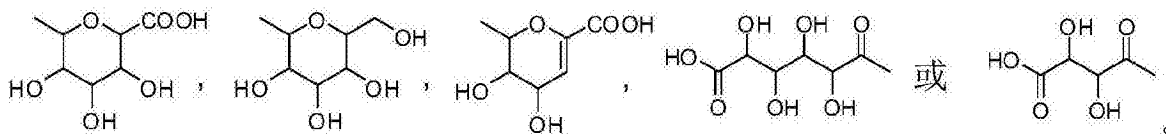


[0458]

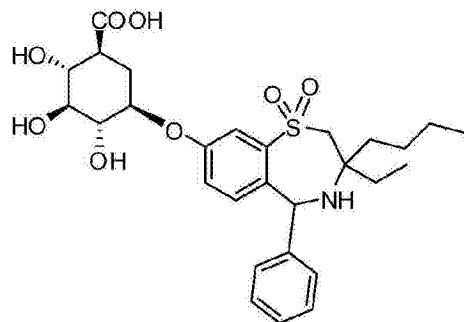
IVC。

[0459] 在式IV的一些实施方案中,X为O,且R⁷选自

[0460]



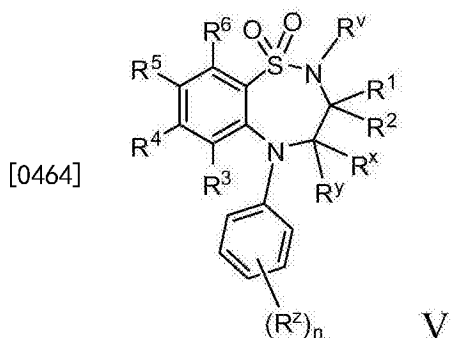
[0461] 在一些实施方案中,式IV的化合物为:



[0462]

。

[0463] 在一些实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式V的化合物或其药学上可接受的盐或在其可获得的羧基或羟基上形成的可在体内水解的酯或酰胺:



[0465] 其中:

[0466] R^v 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

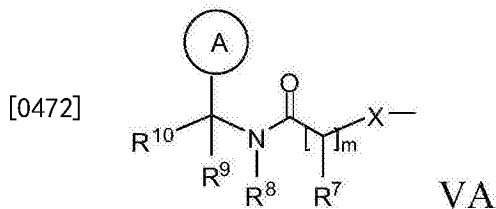
[0467] R^1 和 R^2 中的一个选自氢或 C_{1-6} 烷基,另一个选自 C_{1-6} 烷基;

[0468] R^x 和 R^y 独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷基S(O)_a,其中a为0-2;

[0469] R^z 选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的 C_{1-6} 烷基S(O)_a、 C_{1-6} 烷氧基羰基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基和N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基磺酰基;

[0470] n为0-5;

[0471] R^4 和 R^5 中的一个为式(VA)的基团:



[0473] R^4 和 R^5 中的另一个以及 R^3 和 R^6 独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的 C_{1-6} 烷基S(O)_a、 C_{1-6} 烷氧基羰基、N—(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基和N,N—(C_{1-6} 烷基)₂氨基磺酰基;

[0474] 其中 R^4 和 R^5 中的另一个以及 R^3 和 R^6 可任选地在碳上被一个或多个 R^{17} 取代;

[0475] X为—O—、—N(R^a)—、—S(O)_b—或—CH(R^a)—;

[0476] 其中 R^a 为氢或 C_{1-6} 烷基,且b为0-2;

[0477] 环A为芳基或杂芳基;

[0478] 其中环A任选地在碳上被选自 R^{18} 的一个或多个取代基取代;

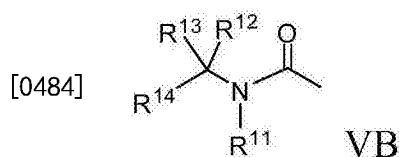
[0479] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基或杂环基;

[0480] 其中 R^7 任选地在碳上被选自 R^{19} 的一个或多个取代基取代;并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团,则该氮可任选地被选自 R^{20} 的基团取代;

[0481] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0482] R^9 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0483] R^{10} 为氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10}烷基)_3$ 铵基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 a 为0-2的 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基磺酰基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基磺酰基氨基、 C_{1-10} 烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、碳环基- $(C_{1-10}亚烷基)_p-R^{21}-(C_{1-10}亚烷基)_q-$ 或杂环基- $(C_{1-10}亚烷基)_r-R^{22}-(C_{1-10}亚烷基)_s-$ ；其中 R^{10} 任选地在碳上被选自 R^{23} 的一个或多个取代基所取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团，则该氮可任选地被选自 R^{24} 的基团取代；或 R^{10} 为式(VB)的基团：

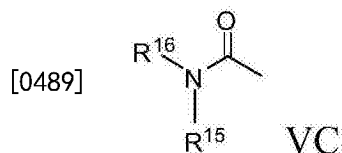


[0485] 其中：

[0486] R^{11} 为氢或 C_{1-6} 烷基；

[0487] R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤代、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷酰基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 a 为0-2的 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基磺酰基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基磺酰基氨基、碳环基或杂环基；其中 R^{12} 和 R^{13} 可独立任选地在碳上被选自 R^{25} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团，则该氮可任选地被选自 R^{26} 的基团取代；

[0488] R^{14} 选自氢、卤代、氨基甲酰基、氨基磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-10} 烯基、 C_{1-10} 烷酰基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 a 为0-2的 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基磺酰基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基磺酰基氨基、碳环基、碳环基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、碳环基- $(C_{1-10}亚烷基)_p-R^{27}-(C_{1-10}亚烷基)_q-$ 或杂环基- $(C_{1-10}亚烷基)_r-R^{28}-(C_{1-10}亚烷基)_s-$ ；其中 R^{14} 可任选地在碳上被选自 R^{29} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团，则该氮可任选地被选自 R^{30} 的基团取代；或 R^{14} 为式(VC)的基团：



[0490] R^{15} 为氢或 C_{1-6} 烷基；且 R^{16} 为氢或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{16} 可任选地在碳上被选自 R^{31} 的一个或多个基团取代；

[0491] 或 R^{15} 和 R^{16} 与它们所连接的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可任选地在碳上被一个或多个 R^{37} 取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团，则该氮可任选地被选自 R^{38} 的基团取代；

[0492] m 为1-3；其中 R^7 的值可相同或不同；

[0493] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、 R^{31} 和 R^{37} 独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲

酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基$ 、 $N,N,N-(C_{1-10}烷基)_3铵基$ 、 $C_{1-10}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 a 为0-2的 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨磺酰基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨磺酰基$ 、 $N-(C_{1-10}烷基)氨磺酰基氨基$ 、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2氨磺酰基氨基$ 、 $C_{1-10}烷氧基羰基氨基$ 、碳环基、碳环基 $C_{1-10}烷基$ 、杂环基、杂环基 $C_{1-10}烷基$ 、碳环基- $(C_{1-10}亚烷基)_p-R^{32}-(C_{1-10}亚烷基)_q-$ 或杂环基- $(C_{1-10}亚烷基)_r-R^{33}-(C_{1-10}亚烷基)_s-$ ；其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 、 R^{31} 和 R^{37} 可独立任选地在碳上被一个或多个 R^{34} 取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团，则该氮可任选地被选自 R^{35} 的基团取代；

[0494] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 或 R^{33} 独立地选自—O—、— NR^{36} —、— $S(O)_x$ —、— $NR^{36}C(O)NR^{36}$ —、— $NR^{36}C(S)NR^{36}$ —、— $OC(O)N=C$ —、— $NR^{36}C(O)-$ 或— $C(O)NR^{36}-$ ；其中 R^{36} 选自氢或 C_{1-6} 烷基，且 x 为0-2；

[0495] p 、 q 、 r 和 s 独立地选自0-2；

[0496] R^{34} 选自卤代、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 N -甲基氨基甲酰基、 N,N -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、 N -甲基氨磺酰基、 N,N -二甲基氨磺酰基、 N -甲基氨磺酰基氨基和 N,N -二甲基氨磺酰基氨基；

[0497] R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} 、 R^{35} 和 R^{38} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨基甲酰基$ 、苄基、苄氧基羰基、苄甲酰基和苄磺酰基；且

[0498] 其中“杂芳基”为完全不饱和的单或双环，其含有3-12个原子，其中至少一个原子选自氮、硫和氧，除非另有说明，该杂芳基可为碳或氮连接的；

[0499] 其中“杂环基”为饱和的、部分饱和的或不饱和的单或双环，其含有3-12个原子，其中至少一个原子选自氮、硫和氧，除非另有说明，该杂环基可为碳或氮连接的，其中— CH_2 —基团可任选地被— $C(O)-$ 基团替代，并且环硫原子可任选地被氧化以形成 S -氧化物；且

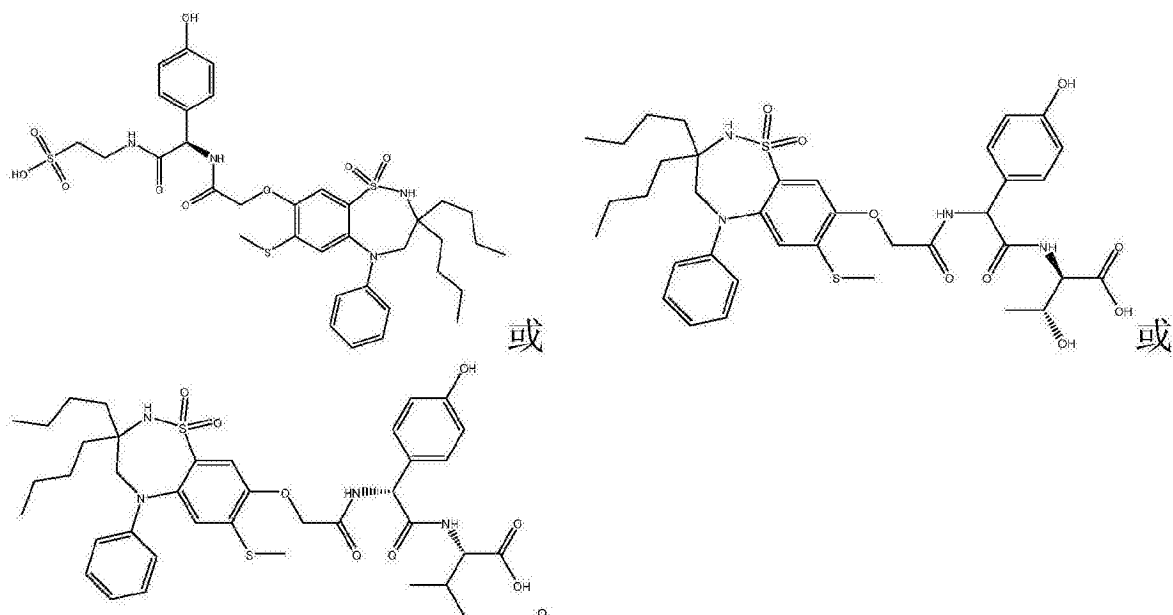
[0500] 其中“碳环基”为饱和的、部分饱和的或不饱和的单或双环碳环，其含有3-12个原子；其中— CH_2 —基团可任选地被— $C(O)$ 基团替代。

[0501] 在一些实施方案中，式V的化合物为1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-($N-\{(R)-\alpha-[N-(R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬$ ；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-($N-\{(R)-\alpha-[N-(S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬$ ；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-($N-\{(R)-\alpha-[N-(S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬$ ；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-($N-\{(R)-\alpha-[N-(S)-1-羧基丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬$ ；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-($N-\{(R)-\alpha-[N-(S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]苄基\}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-$

四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]丙基}氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -羧基-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;或1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(羧基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘,或其盐。

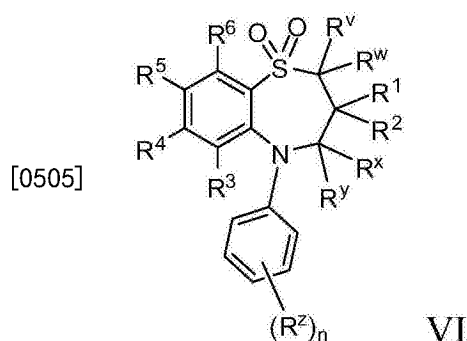
[0502] 在一些实施方案中,式V的化合物为

[0503]



[0504] 在一实施方案中,适于本文所述方法的ASBTI为式VI的化合物或其药学上可接受

的盐、溶剂化物或该盐的溶剂化物, 或在其可获得的羧基或羟基上形成的可在体内水解的酯, 或在其可获得的羧基上形成的可在体内水解的酰胺:



[0506] 其中：

[0507] R^v 和 R^w 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

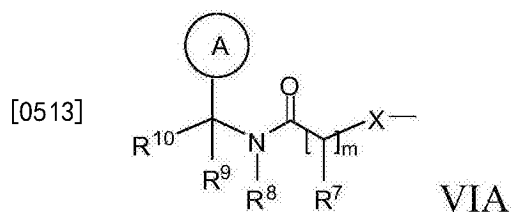
[0508] R^1 和 R^2 中的一个选自氢或 C_{1-6} 烷基,另一个选自 C_{1-6} 烷基;

[0509] R^x 和 R^y 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;或 R^x 和 R^y 中的一个为氢或 C_{1-6} 烷基,另一个为羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0510] R²选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、N—(C₁₋₆烷基)氨基、N,N—(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷酰基氨基、N—(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₆烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₆烷基S(O)_a、C₁₋₆烷氧基羰基、N—(C₁₋₆烷基)氨磺酰基和N,N—(C₁₋₆烷基)₂氨磺酰基；

[0511] n为0-5;

[0512] R^4 和 R^5 中的一个为式(VIA)的基团:



[0514] R^4 和 R^5 中的另一个以及 R^3 和 R^6 独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}烷基)氨基$ 、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨基$ 、 $C_{1-6}烷酰基氨基$ 、 $N-(C_{1-6}烷基)氨基甲酰基$ 、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨基甲酰基$ 、 a 为0-2的 $C_{1-6}烷基S(0)_a$ 、 $C_{1-6}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-6}烷基)氨磺酰基$ 和 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨磺酰基$ ；其中 R^4 和 R^5 中的另一个以及 R^3 和 R^6 可任选地在碳上被一个或多个 R^{17} 取代；

[0515] X为—O—、—N(R^a)—、—S(O)_b—或—CH(R^a)—;其中R^a为氢或C₁₋₆烷基,且b为0-2;

[0516] 环A为芳基或杂芳基;其中环A任选地在碳上被选自R¹⁸的一个或多个取代基取代;

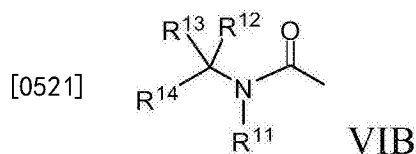
[0517] R^7 为氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基或杂环基；其中 R^7 任选地在碳上被选自 R^{19} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团，则该氮可任选地被选自 R^{20} 的基团取代；

[0518] R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

[0519] R⁹为氢或C₁₋₆烷基;

[0520] R¹⁰为氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰

基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷酰基、C₁₋₁₀烷酰氧基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基、N,N,N—(C₁₋₁₀烷基)₃铵基、C₁₋₁₀烷酰基氨基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₁₀烷基S(O)_a、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₁₀烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基C₁₋₁₀烷基、杂环基、杂环基C₁₋₁₀烷基、碳环基—(C₁₋₁₀亚烷基)_p—R²¹—(C₁₋₁₀亚烷基)_q—或杂环基—(C₁₋₁₀亚烷基)_r—R²²—(C₁₋₁₀亚烷基)_s—;其中R¹⁰任选地在碳上被选自R²³的一个或多个取代基取代;并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团,则该氮可任选地被选自R²⁴的基团取代;或R¹⁰为式(VIB)的基团:

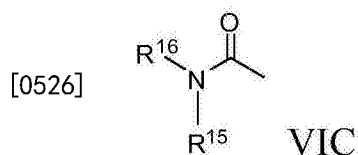


[0522] 其中:

[0523] R¹¹为氢或C₁₋₆烷基;

[0524] R¹²和R¹³独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷酰基、C₁₋₁₀烷酰氧基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基、C₁₋₁₀烷酰基氨基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₁₀烷基S(O)_a、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、碳环基或杂环基;其中R¹²和R¹³可独立任选地在碳上被选自R²⁵的一个或多个取代基取代;并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团,则该氮可任选地被选自R²⁶的基团取代;

[0525] R¹⁴选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷酰基、C₁₋₁₀烷酰氧基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基、N,N,N—(C₁₋₁₀烷基)₃铵基、C₁₋₁₀烷酰基氨基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₁₀烷基S(O)_a、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₁₀烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基C₁₋₁₀烷基、杂环基、杂环基C₁₋₁₀烷基、碳环基—(C₁₋₁₀亚烷基)_p—R²⁷—(C₁₋₁₀亚烷基)_q—或杂环基—(C₁₋₁₀亚烷基)_r—R²⁸—(C₁₋₁₀亚烷基)_s—;其中R¹⁴可任选地在碳上被选自R²⁹的一个或多个取代基取代;并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团,则该氮可任选地被选自R³⁰的基团取代;或R¹⁴为式(VIC)的基团:



[0527] R¹⁵为氢或C₁₋₆烷基;

[0528] R¹⁶为氢或C₁₋₆烷基;其中R¹⁶可任选地在碳上被选自R³¹的一个或多个基团取代;

[0529] n为1-3;其中R⁷的值可相同或不同;

[0530] R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁹或R³¹独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、脒基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷酰基、C₁₋₁₀烷酰氧基、(C₁₋₁₀烷基)₃甲硅烷基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基、N,

N,N—(C₁₋₁₀烷基)₃铵基、C₁₋₁₀烷酰基氨基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₁₀烷基S(O)_a、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基、N—(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基氨基、N,N—(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₁₀烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基C₁₋₁₀烷基、杂环基、杂环基C₁₋₁₀烷基、碳环基—(C₁₋₁₀亚烷基)_p—R³²—(C₁₋₁₀亚烷基)_q—或杂环基—(C₁₋₁₀亚烷基)_r—R³³—(C₁₋₁₀亚烷基)_s—;其中R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁹或R³¹可独立任选地在碳上被一个或多个R³⁴取代;并且其中如果所述杂环基包含—NH—基团,则该氮可任选地被选自R³⁵的基团取代;

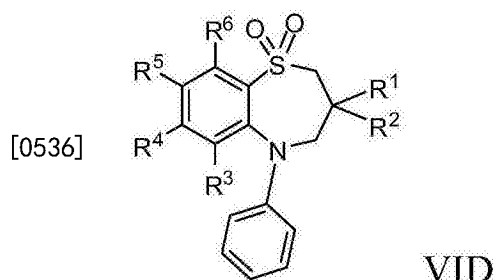
[0531] R²¹、R²²、R²⁷、R²⁸、R³²或R³³独立地选自—O—、—NR³⁶—、—S(O)_x—、—NR³⁶C(O)NR³⁶—、—NR³⁶C(S)NR³⁶—、—OC(O)N=C—、—NR³⁶C(O)—或—C(O)NR³⁶—;其中R³⁶选自氢或C₁₋₆烷基,且x为0-2;

[0532] p、q、r和s独立地选自0-2;

[0533] R³⁴选自卤代、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、N-甲基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N-甲基氨磺酰基氨基和N,N-二甲基氨磺酰基氨基;

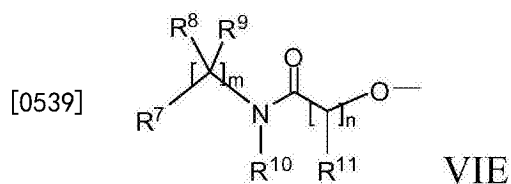
[0534] R²⁰、R²⁴、R²⁶、R³⁰或R³⁵独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、氨基甲酰基、N—(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

[0535] 在一些实施方案中,式VI的化合物具有式VID的结构:



[0537] 其中:

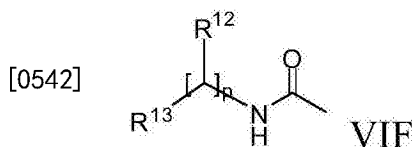
[0538] R¹和R²独立地选自C₁₋₆烷基;R⁴和R⁵中的一个为式(VIE)的基团:



[0540] R⁴和R⁵中的另一个及R³和R⁶独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷酰氧基、N—(C₁₋₄烷基)氨基、N,N—(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷酰基氨基、N—(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、N,N—(C₁₋₄烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₄烷基S(O)_a、C₁₋₄烷氧基羰基、N—(C₁₋₄烷基)氨磺酰基和N,N—(C₁₋₄烷基)₂氨磺酰基;其中R⁴和R⁵中的另一个及R³和R⁶可任选地在碳上被一个或多个R¹⁴取代;

[0541] R⁷为羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、—P(O)(OR^a)(OR^b)、P(O)(OH)(OR_a)、—P(O)(OH)

(R^a) 或 P(O)(OR^a)(R^b), 其中 R^a 和 R^b 独立地选自 C₁₋₆ 烷基; 或 R⁷ 为式 (VIF) 的基团:



[0543] R⁸和R⁹独立地为氢、C₁₋₄烷基或饱和的环基团, 或R⁸和R⁹共同形成C₂₋₆亚烷基; 其中R⁸和R⁹或R⁸和R⁹一起可独立任选地在碳上被选自R¹⁵的一个或多个取代基取代; 并且其中如果所述饱和的环基团包含—NH—部分, 则该氮可任选地被一个或多个R²⁰取代;

[0544] R¹⁰为氢或C₁₋₄烷基; 其中R¹⁰任选地在碳上被选自R²⁴的一个或多个取代基取代;

[0545] R¹¹为氢、C₁₋₄烷基、碳环基或杂环基; 其中R¹¹任选地在碳上被选自R¹⁶的一个或多个取代基取代; 并且其中如果所述杂环基包含—NH—部分, 则该氮可任选地被一个或多个R²¹取代;

[0546] R¹²为氢或C₁₋₄烷基、碳环基或杂环基; 其中R¹²任选地在碳上被选自R¹⁷的一个或多个取代基取代; 并且其中如果所述杂环基包含—NH—部分, 则该氮可任选地被一个或多个R²²取代;

[0547] R¹³为羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、—P(O)(OR^c)(OR^d)、—P(O)(OH)(OR^c)、—P(O)(OH)(R^c)或—P(O)(OR^c)(R^d), 其中R^c和R^d独立地选自C₁₋₆烷基;

[0548] m为1-3; 其中R⁸和R⁹的值可相同或不同;

[0549] n为1-3; 其中R¹¹的值可相同或不同;

[0550] p为1-3; 其中R¹²的值可相同或不同;

[0551] R¹⁴和R¹⁶独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷酰氧基、N-(C₁₋₄烷基)氨基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷酰基氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₄烷基S(O)_a、C₁₋₄烷氧基羰基、N-(C₁₋₄烷基)氨磺酰基和N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨磺酰基; 其中R¹⁴和R¹⁶可独立任选地在碳上被一个或多个R¹⁸取代;

[0552] R¹⁵和R¹⁷独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷酰氧基、N-(C₁₋₄烷基)氨基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷酰基氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₄烷基S(O)_a、C₁₋₄烷氧基羰基、N-(C₁₋₄烷基)氨磺酰基和N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨磺酰基、碳环基、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、膦酰基、—P(O)(OR^e)(OR^f)、—P(O)(OH)(OR^e)、—P(O)(OH)(R^e)或—P(O)(OR^e)(R^f), 其中R^e和R^f独立地选自C₁₋₆烷基; 其中R¹⁵和R¹⁷可独立任选地在碳上被一个或多个R¹⁹取代; 并且其中如果所述杂环基包含—NH—部分, 则该氮可任选地被一个或多个R²³取代;

[0553] R¹⁸、R¹⁹和R²⁵独立地选自卤代、羟基、氰基、氨基甲酰基、脒基、氨基、硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、N-甲基氨磺酰基和N,N-二甲基氨磺酰基;

[0554] R²⁰、R²¹、R²²、R²³和R²⁶独立地为C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、氨磺酰基、N-(C₁₋₄烷基)氨磺酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨磺酰基、C₁₋₄烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁₋₄烷基)

氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基甲酰基、苄基、苄乙基、苄甲酰基、苄基磺酰基和苯基；

[0555] R²⁴选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷酰氧基、N-(C₁₋₄烷基)氨基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷酰基氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基甲酰基、a为0-2的C₁₋₄烷基S(O)_a、C₁₋₄烷氧基羰基、N-(C₁₋₄烷基)氨基磺酰基和N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基磺酰基、碳环基、杂环基；其中R²⁴可独立任选地在碳上被一个或多个R²⁵取代；并且其中如果所述杂环基包含—NH—部分，则该氮可任选地被一个或多个R²⁶取代；

[0556] 其中任何饱和的环基团为完全或部分饱和的单或双环，其含有3-12个原子，其中0-4个原子选自氮、硫或氧，所述饱和的环基团可为碳或氮连接的；

[0557] 其中任何杂环基为饱和的、部分饱和的或不饱和的单或双环，其含有3-12个原子，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，所述杂环基可为碳或氮连接的，其中—CH₂—基团可任选地被—C(O)—替代，或者环硫原子可任选地被氧化以形成S-氧化物；且

[0558] 其中任何碳环基为饱和的、部分饱和的或不饱和的单或双环碳环，其含有3-12个原子，其中—CH₂—基团可任选地被—C(O)—替代；

[0559] 或其药学上可接受的盐。

[0560] 在一些实施方案中，式IV的化合物为1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-羧基丙基]氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-α-[N'-(S)-1-羧基乙基]氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；或其盐。

[0561] 在一些实施方案中，采用任何合适的方法将本文所述的任何化合物与胆汁酸共价缀合。在一些实施方案中，本文所述的化合物与环糊精或可生物降解的聚合物（例如，多糖）共价键合。

[0562] 在某些实施方案中，本文所述的化合物不被系统性地吸收。此外，本文提供了抑制胆汁盐在个体的胃肠道中的再循环的化合物。在一些实施方案中，本文所述的化合物可不从消化道腔转运和/或不与ASBT相互作用。在一些实施方案中，本文所述的化合物不影响或最低限度地影响脂肪的消化和/或吸收。在某些实施方案中，施用治疗有效量的本文所述的任何化合物不会导致个体的胃肠紊乱或乳酸性酸中毒。在某些实施方案中，本文所述的化合物经口服施用。在一些实施方案中，ASBTI在回肠末端释放。与本文所述的方法相容的ASBTI可为顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白的直接抑制剂、变构抑制剂或部分抑制剂。

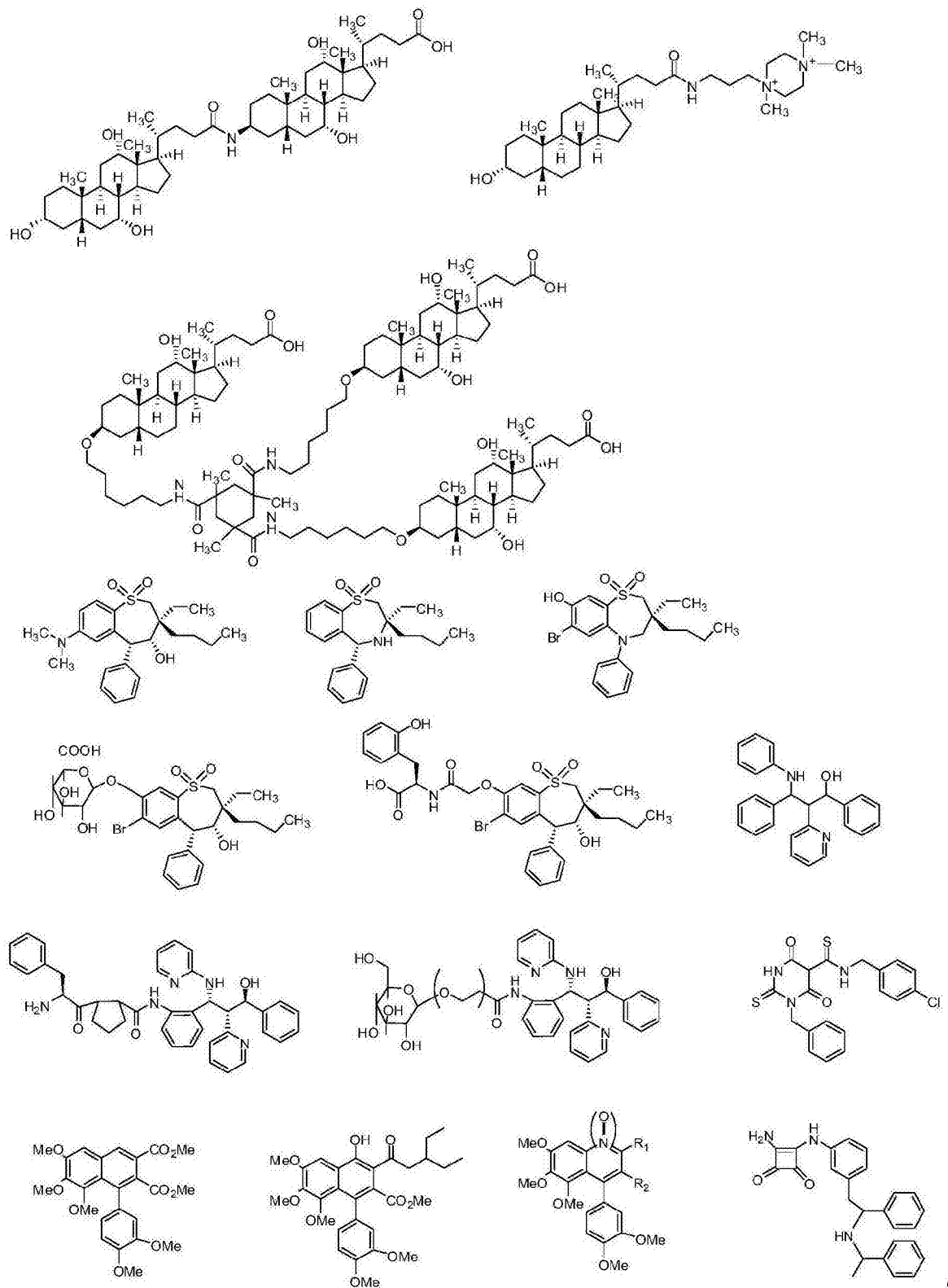
[0563] 在某些实施方案中，抑制ASBT或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物为描述于EP1810689、美国专利号6,458,851、7413536、美国申请公布号2002/0147184、2003/0119809、2003/0149010、2004/0014806、2004/0092500、2004/0180861、2004/0180860、2005/0031651、2006/0069080、2006/0199797、2006/0241121、2007/0065428、2007/0066644、2007/0161578、2007/0197628、2007/0203183、2007/0254952、2008/0070888、

2008/0070892、2008/0070889、2008/0070984、2008/0089858、2008/0096921、2008/0161400、2008/0167356、2008/0194598、2008/0255202、2008/0261990、W02002/50027、W02005/046797、W02006/017257、W02006/105913、W02006/105912、W02006/116499、W02006/117076、W02006/121861、W02006/122186、W02006/124713、W02007/050628、W02007/101531、W02007/134862、W02007/140934、W02007/140894、W02008/028590、W02008/033431、W02008/033464、W02008/031501、W02008/031500、W02008/033465、W02008/034534、W02008/039829、W02008/064788、W02008/064789、W02008/088836、W02008/104306、W02008/124505和W02008/130616中的化合物；上述文献所述的抑制有恢复力的胆汁酸转运的化合物通过引用并入本文。

[0564] 在某些实施方案中，抑制ASBT或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物为在W093/16055、W094/18183、W094/18184、W096/05188、W096/08484、W096/16051、W097/33882、W098/38182、W099/35135、W098/40375、W099/64409、W099/64410、W000/01687、W000/47568、W000/61568、DE19825804、W000/38725、W000/38726、W000/38727 (包括那些具有2,3,4,5-四氢-1-苯并硫杂 $\text{[1,1]}\text{-}1,1\text{-}$ 二氧化物结构的化合物)、W000/38728、W001/66533、W002/50051、EP0864582 (例如 (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧代-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并硫氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}8\text{-}$ 基 (β -D-吡喃葡萄糖苷酸 (glucopyranosiduronic acid)、W094/24087、W098/07749、W098/56757、W099/32478、W099/35135、W000/20392、W000/20393、W000/20410、W000/20437、W001/34570、W000/35889、W001/68637、W001/68096、W002/08211、W003/020710、W003/022825、W003/022830、W003/0222861、JP10072371、美国专利号5,910,494;5,723,458;5,817,652;5,663,165;5,998,400;6,465,451;5,994,391;6,107,494;6,387,924;6,784,201;6,875,877;6,740,663;6,852,753;5,070,103;6,114,322;6,020,330;7,179,792、EP251315、EP417725、EP489-423、EP549967、EP573848、EP624593、EP624594、EP624595、EP869121、EP1070703、W004/005247中所述的化合物，在Drugs of the Future,24,425-430 (1999),Journal of Medicinal Chemistry,48,5837-5852, (2005)和Current Medicinal Chemistry,13,997-1016, (2006)中描述为具有IBAT活性的化合物；上述文献所述的抑制有恢复力的胆汁酸转运的化合物通过引用并入本文。

[0565] 在一些实施方案中，抑制ASBT或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物为苯并硫杂 $\square$ 、苯并硫氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}$ (包括1,2-苯并硫氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}$ 、1,4-苯并硫氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}$ 、1,5-苯并硫氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}$ 和/或1,2,5-苯并硫杂二氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}$)。在一些实施方案中，抑制ASBT或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物包括并不限于S-8921 (公开于EP597107、W093/08155)、公开于W096/05188的264W94 (GSK) ;SC-435 (1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧代-1-苯并硫杂 $\text{[1,1]}\text{-}5\text{-}$ 基] 苯氧基] 丁基] 4-氮杂-1-铵双环[2.2.2] 辛烷甲磺酸盐),SC-635 (Searle) ;2164U90 (3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂 $\text{[1,1]}\text{-}1,1\text{-}$ 二氧化物) ;BARI-1741 (Aventis SA),AZD7508 (Astra Zeneca) ;巴昔巴特 (barixibat) (11-(D-葡萄糖酰胺基)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-羟基-3-苯基-2-(2-吡啶基)-1-(2-吡啶基氨基) 丙基] 苯基} 十一酰胺) 等,或其组合。在一些实施方案中,ASBTI为

[0566]



[0567] 在某些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心。照此,本文设想所有立体异构体。在各实施方案中,本文所述的化合物以旋光性或外消旋形式存在。应理解,本发明的化合物 涵盖具有本文所述的治疗上有用的性质的外消旋、旋光性、区域异构和立体异构形式,或其组合。可采用任何合适的方法,作为非限制性的实例,包括通过用再

结晶技术拆分外消旋形式,通过自旋光性起始原料合成,通过手性合成,或通过采用手性固定相层析分离,来实现旋光性形式的制备。在一些实施方案中,一种或多种异构体的混合物被用作本文所述的治疗性化合物。在某些实施方案中,本文所述的化合物含有一个或多个手性中心。通过任何方法,包括对映体选择性合成和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物的分离,来制备这些化合物。通过任何方法,作为非限制性的实例,包括化学工艺、酶工艺、分级结晶、蒸馏、层析等,来实现化合物及其异构体的拆分。

[0568] 采用本文所述和如在例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,1-17卷(John Wiley和Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,1-5卷及增补本(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,1-40卷(John Wiley和Sons,1991),Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989),March,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版,(Wiley1992);Carey和Sundberg,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版,A和B卷(Plenum2000,2001);以及Green和Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS,第3版,(Wiley1999)(它们全部通过引用这样的公开内容而并入本文)中所述的技术和材料,合成本文所述的化合物和具有不同取代基的其他相关化合物。为引入如本文所提供的通式中的各部分,通过采用适当的试剂和条件,对用于制备如本文所述化合物的通用方法进行修改。作为指导,采用以下合成方法。

[0569] 通过亲电体与亲核体的反应形成共价键

[0570] 使用各种亲电体和/或亲核体对本文描述的化合物进行修饰,以形成新的官能团或取代基。标题为“共价键及其前体的实例”的表A列出了共价键和产生共价键的前体官能团的所选择的非限制性实例。表A用作对提供共价键的多种可用的亲电体和亲核体组合的指导。前体官能团作为亲电基团和亲核基团示出。

[0571] 表A:共价键及其前体的实例

共价键产物	亲电体	亲核体
羧酰胺	活化的酯	胺/苯胺
羧酰胺	酰基叠氮	胺/苯胺
羧酰胺	酰卤	胺/苯胺
酯	酰卤	醇/苯酚
酯	酰肼	醇/苯酚
羧酰胺	酰肼	胺/苯胺
亚胺	醛	胺/苯胺
腓	醛或酮	肼
肟	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤	胺/苯胺
酯	烷基卤	羧酸
硫醚	烷基卤	硫醇
醚	烷基卤	醇/苯酚
硫醚	烷基磺酸酯	硫醇
酯	烷基磺酸酯	羧酸

醚	烷基磺酸酯	醇/苯酚
酯	酐	醇/苯酚
羧酰胺	酐	胺/苯胺
苯硫酚	芳基卤	硫醇
芳胺	芳基卤	胺
硫醚	氮丙啶 (Aziridine)	硫醇
硼酸酯	硼酸酯	甘醇
羧酰胺	羧酸	胺/苯胺
酯	羧酸	醇
肼	酰肼	羧酸
N-酰基脲或酐	碳二亚胺	羧酸

[0572]

酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
三嗪胺 (Ammotriazine)	卤代三嗪	胺/苯胺
三嗪基醚	卤代三嗪	醇/苯酚
脘	亚胺酯	胺/苯胺
脲	异氰酸酯	胺/苯胺
尿烷	异氰酸酯	醇/苯酚
硫脲	异硫氰酸酯	胺/苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
亚磷酸酯	亚磷酸酯	醇
甲硅烷基醚	甲硅烷基卤	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	磺酰卤	胺/苯胺
磺酸酯	磺酰卤	苯酚/醇

[0573] 保护基的使用

[0574] 在描述的反应中,必须要保护期望存在于终产物中的反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代基或羧基,以便避免它们不必要地参与反应。保护基用来封闭一些或全部的反应性部分,并阻止这样的基团参与化学反应,直至该保护基被去除。在一些实施方案中,考虑到各个保护基可通过不同的手段去除。在完全不同的反应条件下被切割的保护基满足了差异性去除的需求。

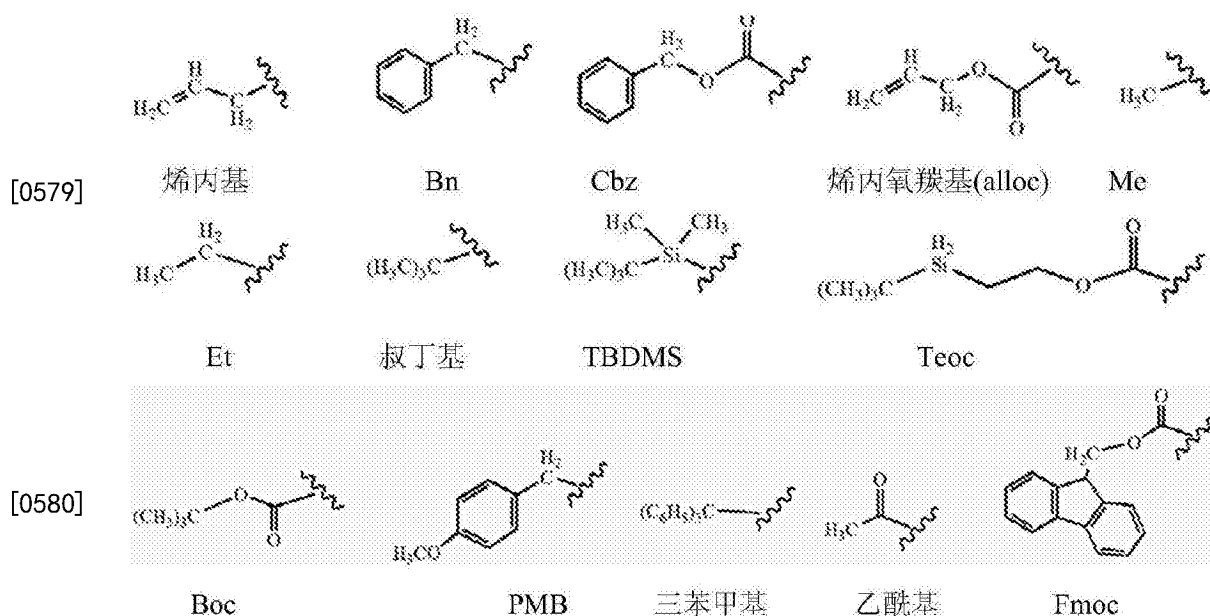
[0575] 在一些实施方案中,保护基通过酸、碱、还原条件(例如氢解作用)和/或氧化条件去除。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定的,并且在存在用通过氢解作用可去除的Cbz基团和碱不稳定的Fmoc基团保护的氨基

时,用于保护羧基和羟基反应性部分。在存在用酸不稳定的基团如氨基甲酸叔丁酯或用酸和碱都稳定但水解可去除的氨基甲酸酯封闭的胺时,羧酸和羟基反应性部分用例如但不限于甲基、乙基和乙酰基的碱不稳定的基团来封闭。

[0576] 在一些实施方案中,羧酸和羟基反应性部分用水解可去除的保护基如苄基来封闭,而能够与酸形成氢键的胺基团用碱不稳定的基团如Fmoc来封闭。羧酸反应性部分如本文示例的那样通过转化成简单的酯化合物(包括转化为烷基酯)而受保护,或者用可氧化去除的保护基例如2,4-二甲氧苄基来封闭,而同时存在的氨基用氟化物不稳定的氨基甲酸甲硅烷酯来封闭。

[0577] 烯丙基封端基团(blocking group)在存在酸和碱保护基时是有用的,因为它稳定并且随后通过金属或 π 酸催化剂去除。例如,在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸酯胺保护基的存在下,用 Pd^0 -催化的反应对烯丙基封闭的羧酸去保护。另一种形式的保护基是化合物或中间体附着到其上的树脂。只要残基附着于树脂,该官能团就被封闭,并且不反应。一旦从树脂上释放,该官能团就可反应。

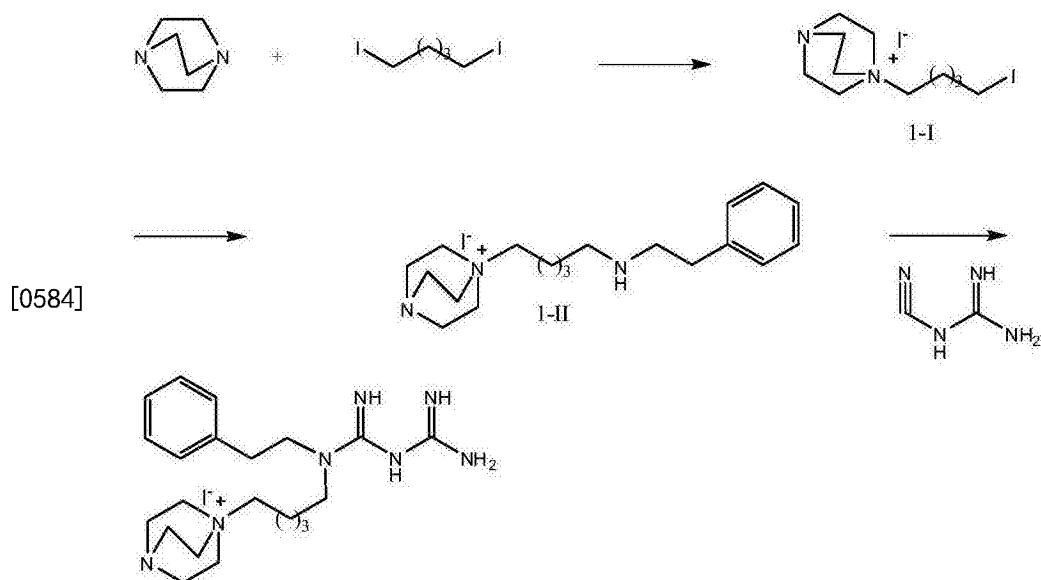
[0578] 典型地,封闭/保护基选自:



[0581] 其他保护基以及适用于产生和去除保护基的技术的详细说明描述于Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley&Sons, New York, NY, 1999; 和Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994中, 其通过引用这样的公开内容而并入本文。

[0582] 在一些实施方案中,如例如在W0 96/05188、美国专利号5,994,391、7,238,684、6,906,058、6,020,330和6,114,322中所述的那样,合成本文所述的ASBTI。在一些实施方案中,由可从商业来源得到或采用本文概述的程序制备的化合物开始,合成本文所述的ASBTI。在一些实施方案中,根据流程1中提出的方法制备本文所述的化合物:

[0583] 流程1:

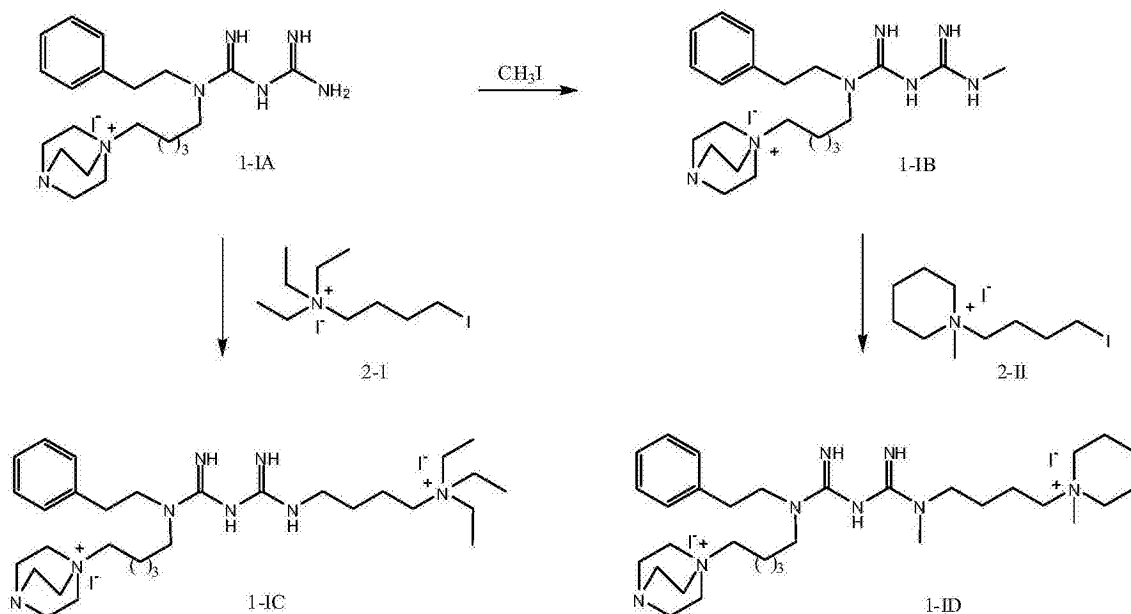


[0585] 在某些实施方案中,以1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷与4-碘-1-氯丁烷的反应得到结构1-I的化合物开始合成。以任何适当的方式,例如,如在Tremont, S. J. 等, J. Med. Chem. 2005, 48, 5837-5852中所述, 制备这类化合物。然后使结构1-I的化合物与苯乙胺反应,得到结构1-II的化合物。再使结构1-II的化合物与二氨基二酰胺反应,得到式I的化合物。

[0586] 在一些实施方案中,如以下流程2中所示,使式III的第一化合物进一步反应,得到式III的第二化合物。

[0587] 流程2:

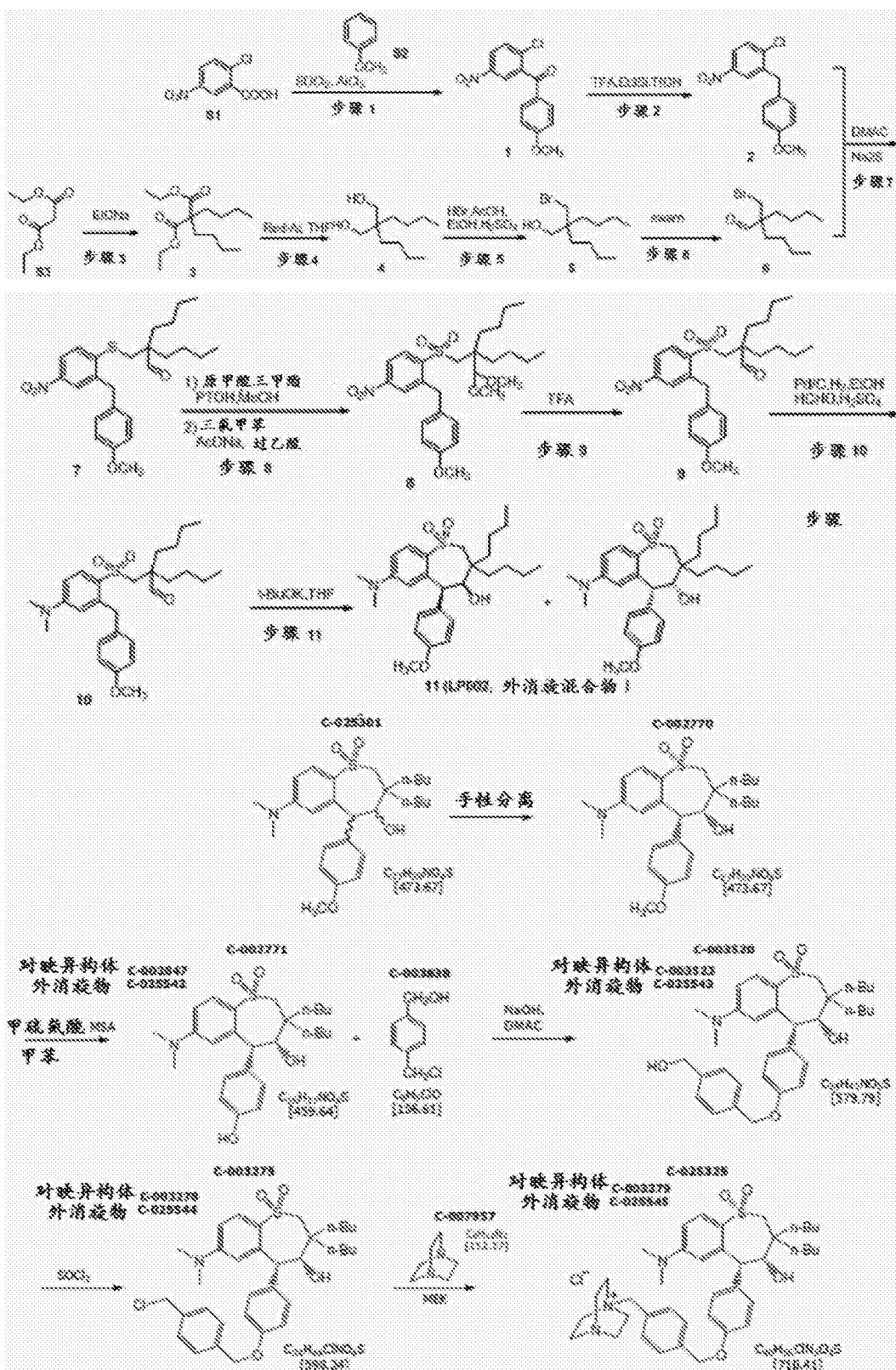
[0588]



[0589] 式III的第一化合物(1-IA)被碘甲烷烷基化,得到式III的第二化合物1-IB。1-IB经结构2-II的化合物烷基化得到式III的另一化合物IC。在备选的实施方案中,式III的第一化合物1-IA被结构2-I的化合物烷基化,得到式III的第二化合物1-IC。

[0590] 在一些实施方案中,根据流程3中提出的方法制备本文所述的化合物:

[0591]



[0592]

[0593] 一般定义

[0594] 如本文所用的术语“胆汁酸”包括类固醇酸(和/或其羧酸阴离子)及其盐,见于动物(例如,人)的胆汁中,作为非限制性的实例,包括胆酸、胆酸盐、脱氧胆酸、脱氧胆酸盐、猪脱氧胆酸、猪脱氧胆酸盐、甘氨酸胆酸、甘氨酸胆酸盐、牛磺胆酸、牛磺胆酸盐、鹅脱氧胆酸、熊脱氧胆酸、熊二醇、牛磺熊脱氧胆酸、甘氨酸熊脱氧胆酸、7-B-甲基胆酸、甲基胆酸、鹅脱氧

胆酸盐、石胆酸、石胆酸盐等。牛磺胆酸和/或牛磺胆酸盐在本文中称为TCA。本文所用的胆汁酸的任何引用包括引用胆汁酸、一种且仅一种胆汁酸、一种或多种胆汁酸或至少一种胆汁酸。因此,术语“胆汁酸”、“胆汁盐”、“胆汁酸/盐”、“胆汁酸”、“胆汁盐”和“胆汁酸/盐”,除非另有说明,在本文中可互换使用。对本文所用的胆汁酸的任何引用包括引用胆汁酸或其盐。此外,药学上可接受的胆汁酸酯任选地用作本文所述的“胆汁酸”,例如,与氨基酸(例如,甘氨酸或牛磺酸)缀合的胆汁酸/盐。其他胆汁酸酯包括,例如,取代的或未取代的烷基酯、取代的或未取代的杂烷基酯、取代的或未取代的芳基酯、取代的或未取代的杂芳基酯等。例如,术语“胆汁酸”包括分别与甘氨酸或牛磺酸缀合的胆酸:甘氨胆酸盐和牛磺胆酸盐(及其盐)。对本文所用的胆汁酸的任何引用包括引用相同的天然的或合成制备的化合物。此外,应当理解,对本文所用的成分(胆汁酸或其他)的任何单数引用包括引用一种且仅一种、一种或多种或至少一种这类成分。同样,除非另有说明,对本文所用的成分的任何复数引用包括引用一种且仅一种、一种或多种或至少一种这类成分。此外,如本文所用的,本文所述的胆汁酸/盐模拟物或拟态物是尤其在TGR5 (GPBAR1、BG37、AxoR109) 受体处模拟胆汁酸/盐的激动剂信号传导性质的化合物。实例包括W02010/014836中描述的那些,其以该公开内容并入本文。在一些实施方案中,胆汁酸模拟物包括三萜类化合物,如齐墩果酸、熊果酸等。

[0595] 术语“受试者”、“患者”或“个体”在本文中可互换使用,是指例如罹患本文所述的病症的哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人;非人灵长类动物,如黑猩猩和其他猿和猴的物种;农畜,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟、鱼等。在本文提供的方法和组合物中的一个实施方案中,该哺乳动物是人。

[0596] 除非另有说明,在本申请(包括说明书和权利要求书)中所用的以下术语具有以下针对“小儿”或“小儿患者”赋予的定义,包括新生儿(年龄为0-4周的儿童)、婴儿(年龄为4周至2岁)、儿童(年龄2-5岁)、儿童(年龄6-11岁)和青少年(12-18岁)。

[0597] 如本文所用的术语“约”包括在所述值的10%以内的任何值。

[0598] 如本文所用的术语“在...之间(...至...)”包括所述范围的较低和较高数值。

[0599] 如本文所用的术语“结肠”包括盲肠、升结肠、肝曲、脾曲、降结肠和乙状结肠。

[0600] 如本文所用的术语“组合物”包括组合物和以本文所述方法施用的组合物的公开内容。此外,在一些实施方案中,本发明的组合物是或包括如本文所述的口服剂型或直肠剂型的“制剂”。

[0601] 本文使用的术语“治疗”及其他语法等同表达包括缓解、抑制或减轻症状,减轻或抑制疾病或病况的严重程度,降低疾病或病况的发病率,减少或抑制疾病或病况的复发,延迟疾病或病况的发作,延迟疾病或病况的复发,减轻或改善疾病或病况症状,改善症状的潜在原因,抑制疾病或病况,例如阻止疾病或病况的发展,缓解疾病或病况,使疾病或病况消退,缓解由该疾病或病况引起的病况,或终止疾病或病况的症状。这些术语进一步包括获得治疗益处。所谓的治疗益处是指所治疗的潜在病症的根除或缓解和/或与潜在病症相关的一种或多种生理症状的根除或缓解,从而在患者中观察到改善。

[0602] 术语“预防”、“防止”或“防范”和如本文所用的其他语法上的等同表达,包括预防额外的症状,预防引起症状的根本原因,抑制疾病或病况,例如,阻止疾病或病况的发展,并

意欲包括预防。该术语还包括实现预防益处。为了预防益处,将组合物任选地施用于处于特定疾病风险下的患者、表现出疾病的一种或多种生理学症状的患者或处于疾病复发风险下的患者。

[0603] 在设想联合治疗或预防方法时,并不旨在使本文所述的药剂受到所述组合的特定性质的限制。例如,将本文所述的药剂任选地作为简单的混合物以及化学杂合体联合施用。后者的实例是其中的药剂共价连接至靶向载体或连接至活性药物。可采用多种方式,诸如,然而不限于,采用市售获得的交联剂,实现共价结合。此外,任选地分开或同时实施联合治疗。

[0604] 如本文所用的术语“药物组合”、“施用额外的疗法”、“施用额外的治疗剂”及类似术语是指由混合或组合多于一种活性成分而得到的药物疗法,且包括该活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指至少一种本文所述的药剂和至少一种助剂以单一实体或剂量的形式同时向患者施用。术语“非固定组合”是指至少一种本文所述的药剂和至少一种助剂作为单独的实体同时、并行或以可变间隔时限依次向患者施用,其中这样的施用提供两种或更多种药剂在患者体内的有效水平。在一些情况下,在一次性或经一段时间施用药剂后,一次性或经一段时间施用助剂。在其他情况下,在经一段时间施用助剂后,实施涉及施用助剂和药剂的疗法。在另外的其他实施方案中,在一次性或经一段时间施用药剂后,一次性或经一段时间施用助剂。这些也适合于鸡尾酒(cocktail)疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0605] 如本文所用的术语“共同施用”、“联合施用”及其语法上的等同表达意在涵盖向单个患者施用选定的治疗剂,且旨在包括通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。在一些实施方案中,本文所述的药剂将与其他药剂共同施用。这些术语涵盖向动物施用两种或更多种药剂以使药剂和/或其代谢物同时存在于动物中。其包括以单独的组合物同时施用,以单独的组合物在不同时间施用,和/或以存在这两种药剂的组合物施用。因此,在一些实施方案中,本文所述的药剂和其他药剂以单一的组合物施用。在一些实施方案中,本文所述的药剂和其他药剂混合于组合物中。

[0606] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的至少一种药剂的足够量,该量达到期望的结果,例如,在一定程度上缓解所治疗的疾病或病况的一或多种症状。在某些情况下,结果是疾病的体征、症状或病因的减少和/或减轻,或生物系统的任何其他期望的变化。在某些情况下,用于治疗用途的“有效量”是包含如本文所述的药剂的组合物使疾病在临床上显著减轻所需要的量。在任何个别的情况下,使用诸如剂量递增研究等任何合适的技术来确定适当的“有效”量。

[0607] 如本文所用的术语“施用”、“给药”、“给予”及类似术语是指可用于将药剂或组合物递送至所需生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠给药。可在文献来源例如Goodman和Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 现行版本; Pergamon; 和Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (现行版本), Mack Publishing Co., Easton, Pa. 中找到对于本文所述的药剂和方法任选采用的给药技术。在某些实施方案中,本文所述的药剂和组合物经口服施用。

[0608] 如本文所用的术语“药学上可接受的”是指不会消除本文所述的药剂的生物活性

或性质且相对无毒的材料(即,材料的毒性显著低于材料的益处)。在一些情况下,可向个体施用药学上可接受的材料而不会导致显著的不期望的生物效应或者不会与含有它的组合物中的任何组分以有害方式进行显著的相互作用。

[0609] 如本文所用的术语“载体”指在某些情况下,促进药剂引入细胞或组织的相对无毒的化学药剂。

[0610] 如本文所用的术语“非系统性的”或“最低限度地吸收的”指所施用的化合物的低系统生物利用率和/或吸收。在一些情况下,非系统性化合物为基本不被系统性地吸收的化合物。在一些实施方案中,本文所述的ASBTI组合物将ASBTI递送至回肠末端、结肠和/或直肠并且是非系统性地(例如,大部分的ASBTI不被系统性地吸收)。在一些实施方案中,非系统性化合物的系统性吸收小于所施用剂量(wt.%或mol%)的0.1%、0.3%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、3%或5%。在一些实施方案中,非系统性化合物的系统性吸收小于所施用剂量的10%。在一些实施方案中,非系统性化合物的系统性吸收小于所施用剂量的15%。在一些实施方案中,非系统性化合物的系统性吸收小于所施用剂量的25%。在备选的方法中,非系统性ASBTI为相对于系统性ASBTI(例如,化合物100A、100C)的系统生物利用率具有更低的系统生物利用率的化合物。在一些实施方案中,本文所述的非系统性ASBTI的生物利用率小于系统性ASBTI(例如,化合物100A、100C)的生物利用率的30%、40%、50%、60%或70%。

[0611] 在另一种备选的方法中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的10%。在一些实施方案中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的20%。在一些实施方案中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的30%。在一些实施方案中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的40%。在一些实施方案中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的50%。在一些实施方案中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的60%。在一些实施方案中,配制本文所述的组合物以系统性地递送小于ASBTI的施用剂量的70%。在一些实施方案中,采用任何适当的方式(包括施用后的总循环量、清除量等)来确定系统性吸收。

[0612] 术语“ASBT抑制剂”指抑制顶端钠依赖性胆汁转运或任何有恢复力的胆汁盐转运的化合物。术语顶端钠依赖性胆汁转运蛋白(ASBT)与术语回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)可互换使用。

[0613] 术语“增强肠内分泌肽分泌”指肠内分泌肽药剂水平的充分增加,例如,足以治疗本文所述的任何疾病或病症。在一些实施方案中,增强的肠内分泌肽分泌逆转或缓解胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的症状。

[0614] 在各实施方案中,作为非限制性的实例,本文所述的药学上可接受的盐包括硝酸盐、氯化物、溴化物、磷酸盐、硫酸盐、醋酸盐、六氟磷酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、丙酸盐、丁酸盐、磺基水杨酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、安索酸盐(amsonate)、扑酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐等。此外,作为非限制性的实例,药学上可接受的盐包括碱土金属盐(例如,钙或镁)、碱金属盐(例如,钠依赖的或钾)、铵盐等。

[0615] 术语“任选取代的”或“取代的”指引用的基团被一个或多个另外的基团取代。在某

些实施方案中,一个或多个另外的基团各自及独立地选自酰胺、酯、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、杂脂环基(heteroalicyclic)、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基(arylthio)、烷基亚砷、芳基亚砷、酯、烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、烷酰基(alkoyl)、烷酰基氧代(alkoyloxo)、异氰酸基(isocyanato)、硫氰酸基(thiocyanato)、异硫氰酸基(isothiocyanato)、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氟烷基、氨基、烷基-氨基、二烷基-氨基、酰胺基。

[0616] “烷基”基团指脂肪族烃基基团。提及烷基包括“饱和烷基”和/或“不饱和烷基”。烷基,无论是饱和还是不饱和的,都包括支链、直链或环状基团。仅作为示例,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基。在一些实施方案中,烷基包括,但绝不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。“低级烷基”为 C_1 - C_6 烷基。“杂烷基”基团用杂原子取代烷基的任何一个碳,该杂原子连接适当数目的氢原子(例如, CH_2 基团连接至NH基团或O基团)。

[0617] 术语“亚烷基”是指二价烷基。任何以上提到的单价烷基可通过从烷基中去除第二个氢原子而成为亚烷基。在一个方面,亚烷基为 C_1 - C_{10} 亚烷基。在另一个方面,亚烷基为 C_1 - C_6 亚烷基。典型的亚烷基包括但不限于 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 等。

[0618] “烷氧基”基团指(烷基)O-基团,其中烷基如本文中所定义。

[0619] 术语“烷基胺”指 $-N(烷基)_xH_y$ 基团,其中烷基如本文中所定义,且 x 和 y 选自以下的组: $x=1$ 、 $y=1$ 和 $x=2$ 、 $y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与它们所连接的氮一起任选地形成环状环系。

[0620] “酰胺”是具有式 $-C(O)NHR$ 或 $-NHC(O)R$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(经环碳键接)和杂脂环基(经环碳键接)。

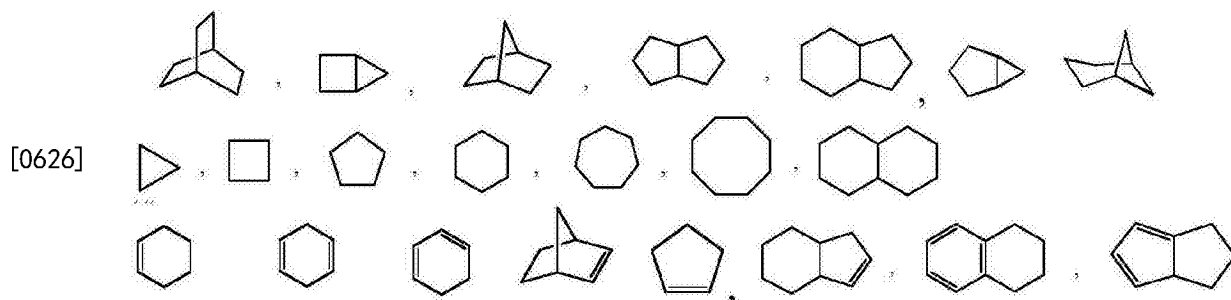
[0621] 术语“酯”指具有式 $-C(=O)OR$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂脂环基组成的组。

[0622] 如本文所用的术语“芳基”指其中形成环的每个原子都是碳原

[0623] 子的芳环。本文所述的芳环包括具有5、6、7、8、9个或多于9个碳原子的环。芳基任选地被取代。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。

[0624] 术语“芳香族”是指具有包含 $4n+2$ 个 π 电子的离域 π 电子系统的平面环,其中 n 为整数。芳香环可由五、六、七、八、九、十个或多于十个原子构成。芳香环任选地被取代。术语“芳香族”既包括碳环芳基(“芳基”,例如苯基)也包括杂环芳基(或“杂芳基”或“芳杂环”)基团(例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即共用相邻碳原子对的环)基团。

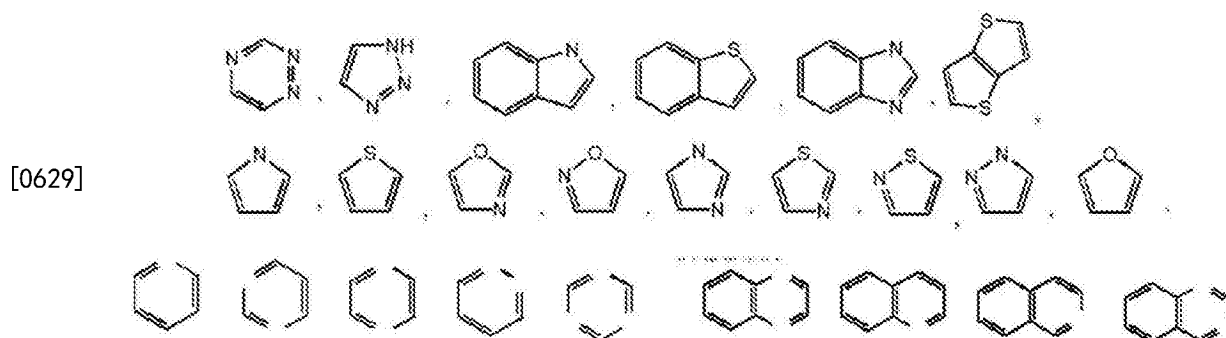
[0625] 术语“环烷基”指单环或多环的非芳族基团,其中形成环的每个原子(即,骨架原子)都是碳原子。在各种实施方案中,环烷基为饱和的或部分不饱和的。在一些实施方案中,环烷基与芳环稠合。环烷基包括具有3-10个环原子的基团。环烷基的示例性实例包括但不限于以下部分:



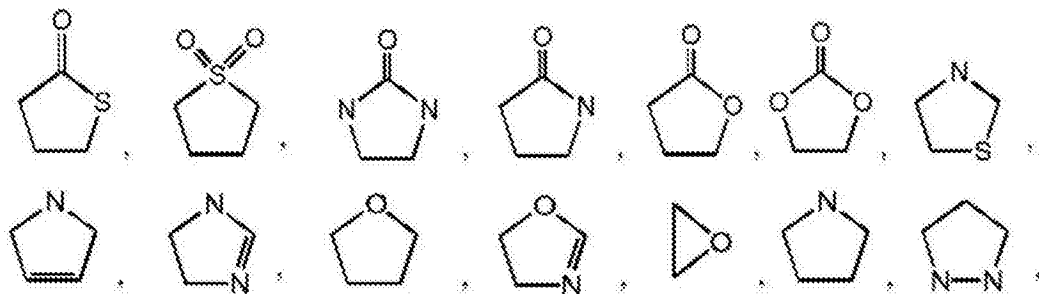
等。单环环烷基包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0627] 术语“杂环”是指含有1-4个各自选自O、S和N的环杂原子的杂芳香族和杂脂环族基团。在某些情况下,各个杂环基团在其环系中具有4-10个原子,且条件是所述基团的环不包含两个相邻的O或S原子。非芳香族杂环基团包括在其环系中具有3个原子的基团,但芳香族杂环基团必须在其环系中具有至少5个原子。杂环基团包括苯并稠合的环系。3元杂环基团的一个实例是氮杂环丙烷基(衍生自氮杂环丙烷)。4元杂环基团的一个实例是氮杂环丁烷基(衍生自氮杂环丁烷)。5元杂环基团的一个实例是噻唑基。6元杂环基团的一个实例是吡啶基,而10元杂环基团的一个实例是喹啉基。非芳香族杂环基团的实例为吡咯烷基、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、哌啶子基(piperidino)、吗啉基、硫代吗啉基、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、高哌啶基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧杂氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)、1,3-二氧杂环戊烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、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-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基和喹啉基(quinoliziny)。芳香族杂环基团的实例为吡啶基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻吩基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、吲哚基、酞嗪基(phthalaziny)、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噻二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、喹啉基、喹啉基、喹啉基和呋喃并吡啶基。

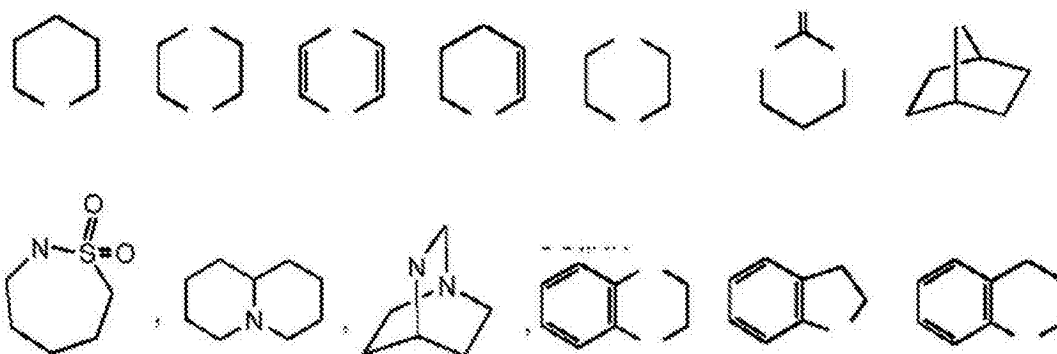
[0628] 术语“杂芳基”或者“杂芳香族”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基基团。包含N的“杂芳香族”或“杂芳基”部分是指其中环上的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。在某些实施方案中,杂芳基是单环的或多环的。杂芳基的说明性实例包括以下部分:



[0630] “杂脂环族”基团或“杂环”基团指环烷基基团,其中至少一个环骨架原子为选自氮、氧和硫的杂原子。在各实施方案中,该基团带有芳基或杂芳基。杂环基团(也被称为非芳族杂环)的说明性实例包括:



[0631]



等。术语“杂脂环族”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。

[0632] 术语“卤代”或者作为选择的“卤素”指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0633] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素取代的烷基和烷氧基结构。在基团包含多于一个卤素的实施方案中,各卤素相同或不同。术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括其中卤代为氟的卤代烷基和卤代烷氧基基团。

[0634] 术语“杂烷基”包括任选取代的具有选自并非碳的原子,例如,氧、氮、硫、磷、硅或其组合的一个或多个骨架链原子的烷基、烯基和炔基。在某些实施方案中,一个或多个杂原子位于杂烷基的任何内部位置。实例包括,但不限于, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。在一些实施方案中,最多两个杂原子是连续的,举例来说,诸如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0635] “氰基”指 $-\text{CN}$ 基团。

[0636] “异氰酸基”指 $-\text{NCO}$ 基团。

[0637] “硫氰酸基”基团指 $-\text{CNS}$ 基团。

[0638] “异硫氰酸基”基团指 $-\text{NCS}$ 基团。

[0639] “烷酰氧基(Alkoyloxy)”指 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 基团。

[0640] “烷酰基(Alkoyl)”指 $\text{RC}(=\text{O})-$ 基团。

[0641] 如本文所用的术语“调节”是指对某一水平具有一定的效应(例如,增加、升高或维持)。

[0642] 术语“任选取代的”或“取代的”是指引用的基团可被各自且独立地选自以下基团

的一个或多个额外的基团所取代： C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 杂脂环族、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、芳烷氧基、芳基烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、芳硫基、 C_1-C_6 烷基亚砷、芳基亚砷、 C_1-C_6 烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、 C_2-C_8 酰基、 C_2-C_8 酰氧基、硝基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氟代烷基和氨基（包括 C_1-C_6 烷基氨基）及其保护的衍生物。举例来说，任选的取代基可为 L^sR^s ，其中各 L^s 独立地选自键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-$ 或 $-(C_2-C_6\text{烯基})-$ ；并且各 R^s 独立地选自H、 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $(C_3-C_8\text{环烷基})$ 、杂芳基、芳基和 C_1-C_6 杂烷基。任选取代的非芳香基团可被一个或多个氧代($=O$)取代。可形成上述取代基的保护衍生物的保护基是本领域技术人员已知的，并且可以在参考资料（如Greene和Wuts，同上）中找到。在一些实施方案中，本文所述的烷基任选地被连接至两个相邻碳原子的O取代（即，形成环氧化物）。

[0643] 如本文所用的术语“治疗有效量”或“有效量”是指足以在受试者或个体中提供期望的效果的治疗活性剂的量。在一些实施方案中，ASBTI的“治疗有效量”或“有效量”是指足以在受试者或个体中治疗胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的ASBTI的量。

[0644] L细胞

[0645] 发明人已经发现肠内分泌细胞L细胞在修复中发挥作用。上皮屏障也是宿主防御的关键成分。进一步的前胰高血糖素原剪接产物——GLP-2是由小肠末端的肠内分泌L细胞分泌的，并且已表明可在TGF- β （抗炎细胞因子TGF- β ）介导的过程中改善肠创伤愈合，小肠的响应好于大肠。还表明GLP-2改善由实验应激和食物变态反应诱发的屏障功能障碍。此外，L细胞由腔内营养物激活，并且在TPN中观察到的屏障受损可部分地反映在缺乏肠刺激时其分泌减少。另外，GLP-2也至少部分是短肠模型中观察到的生长和适应的原因。因此，异常肠内分泌细胞（EEC）功能可能易感GI炎症病症，并且潜在的营养-EEC-迷走神经途径是在本实施方案中考虑到的受损消化道中的靶标。

[0646] L细胞零散遍布于从十二指肠到直肠的消化道的上皮层，其中在回肠、结肠和直肠的数量最多。它们的特征是开孔形态，具有朝向于消化道内腔内的顶端微绒毛和毗邻基底膜的分泌小泡，并因此直接接触肠腔内的营养物。此外，L细胞位于非常靠近肠的神经元和微脉管系统的位置，从而使得L细胞受到神经中枢和激素信号的影响。除了胰高血糖素样肽1（GLP-1）和胰高血糖素样肽2（GLP-2），L细胞还分泌肽YY（PYY）和谷氨酸盐。这些细胞仅是庞大的肠内分泌细胞家族的一个成员，该肠内分泌细胞分泌多种激素，包括生长素释放肽（ghrelin）、GIP、缩胆囊素、生长激素抑制素和分泌素，其参与消化道生理机能的局部调节，并且在控制细胞因子释放和/或控制适应过程、减弱肠损伤、减少细菌移位、抑制氧自由基的释放或其任意组合中起到较广泛的作用。L细胞不均匀地分布于胃肠道中，在胃肠道的末端部分（例如，在回肠末端、结肠和直肠中）具有较高的浓度。

[0647] 胆汁酸

[0648] 胆汁含有水、电解质和包含胆汁酸、胆固醇、磷脂和胆红素在内的多种有机分子。胆汁由肝脏分泌并存储于胆囊内，由于脂肪餐的摄入，胆囊收缩时，使得胆汁通过胆管进入肠。胆汁酸/盐对于小肠中的脂肪和脂溶性维生素的消化和吸收至关重要。成人每天产生400-800mL胆汁。胆汁的分泌可被认为发生在两个阶段。首先，肝细胞向小管内分泌胆汁，胆汁从小管流入胆管，并且这种肝脏胆汁含有大量胆汁酸、胆固醇和其他有机分子。而后，随

着胆汁流动通过胆管,通过加入来自管上皮细胞的富含碳酸氢盐的水性分泌物来对胆汁进行改性。在存储于胆囊期间,胆汁浓缩,通常浓缩5倍。

[0649] 空腹时胆汁的流量最低,并且大部分被转移至胆囊中进行浓缩。当来自摄入膳食的食糜进入小肠时,酸和部分消化的脂肪和蛋白质刺激缩胆囊素和分泌素(两者对于胆汁的分泌和流动非常重要)的分泌。缩胆囊素(cholecysto(胆囊)=gallbladder(胆囊),且kinin(激肽)=运动)是一种刺激胆囊和胆总管的收缩,从而导致将胆汁递送至消化道内的激素。对缩胆囊素释放的最有效刺激是在十二指肠中存在脂肪。分泌素是一种响应于十二指肠中的酸而分泌的激素,并且其刺激胆管细胞分泌碳酸氢盐和水,碳酸氢盐和水扩大了胆汁的体积并增加了其流出进入肠的流量。

[0650] 胆汁酸/盐是胆固醇的衍生物。作为饮食的一部分摄入的或来源于肝脏合成的胆固醇在肝细胞中转化为胆汁酸/盐。这类胆汁酸/盐的实例包括胆酸和鹅脱氧胆酸,其而后与氨基酸(如甘氨酸或牛磺酸)缀合以产生主动分泌至小管的缀合形式。人体内最丰富的胆汁盐为胆酸盐和脱氧胆酸盐,它们通常与甘氨酸或牛磺酸缀合分别产生甘氨胆酸盐或牛磺胆酸盐。

[0651] 游离的胆固醇在水溶液中几乎不可溶,然而在胆汁中通过胆汁酸/盐和脂质的作用变得可溶。胆汁酸/盐的肝脏合成占体内胆固醇分解的大部分。在人体内,每天大约500mg的胆固醇转化为胆汁酸/盐并在胆汁中消除。因此,分泌至胆汁中是消除胆固醇的主要途径。每天大量的胆汁酸/盐分泌至肠内,但仅有相当少量从体内损失。这是因为递送至十二指肠的大约95%的胆汁酸/盐在回肠内通过称作“肠肝循环”的过程被吸收回到血液。

[0652] 来自回肠的静脉血直接进入门静脉,并因此通过肝脏血窦。肝细胞非常有效地从窦血中提取胆汁酸/盐,并且少量逃脱健康肝脏进入体循环。胆汁酸/盐而后被转运通过肝细胞而重新分泌至小管中。这种肠肝循环的净效应是每种胆汁盐分子可重复利用约20次,在单一的消化阶段常常是2次或3次。胆汁生物合成代表胆固醇的主要代谢转归,占成人代谢过程中平均消耗的大约800mg/天的胆固醇的一半以上。相比之下,类固醇激素生物合成每天仅消耗约50mg胆固醇。每天需要远远超过400mg的胆汁盐并将其分泌至肠道中,这是通过使胆汁盐再循环实现的。分泌至小肠上部区域的大多数胆汁盐与膳食脂质一起被吸收,它们在小肠的下端被乳化。胆汁盐与膳食脂质分离并回至肝脏以再利用。因此再循环能够使每天20-30g胆汁盐被分泌到小肠内。

[0653] 胆汁酸/盐是两亲性的,具有含有疏水(脂溶性的)和极性(亲水性)部分的胆固醇衍生的部分,而氨基酸缀合物通常是极性且亲水性的。这种两亲性的性质使得胆汁酸/盐能够执行两个重要的功能:脂质聚集物的乳化和脂质在水性环境中的溶解和转运。胆汁酸/盐具有对膳食脂肪颗粒的清洁剂作用,其导致脂肪球分解或乳化。乳化是重要的,因为其大大增加了可被脂酶(其无法进入脂质小滴的内部)消化的脂肪的表面积。此外,胆汁酸/盐是脂质载体并且能够通过形成胶束来溶解许多脂质,且对于脂溶性维生素的转运和吸收是至关重要的。

[0654] 药物组合物及使用方法

[0655] 在一些实施方案中,向受试者或个体施用用于递送肠内分泌肽分泌增强剂的本文所述的组合物。在某些实施方案中,将本文所述的任何组合物配制用于回肠、直肠和/或结肠递送。在更具体的实施方案中,将组合物配制用于非系统性或局部递送至直肠和/或结

肠。应当理解,如本文所使用的,递送至结肠包括递送至乙状结肠、横结肠和/或升结肠。在更加具体的实施方案中,将组合物配制用于非系统性或局部递送至直肠和/或结肠,进行直肠施用。在其他具体实施方案中,将组合物配制用于非系统性或局部递送至直肠和/或结肠,进行口服施用。

[0656] 在一些实施方案中,本文提供了包含肠内分泌肽分泌增强剂和任选的药学上可接受的载体的组合物,其用于缓解个体的小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病的症状。

[0657] 在某些实施方案中,该组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂和吸收抑制剂。在特定实施方案中,该吸收抑制剂为抑制与之组合的特定(或至少一种)肠内分泌肽分泌增强剂的吸收的抑制剂。在一些实施方案中,该组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂、吸收抑制剂和载体(例如,适合口服给药的载体或适合直肠给药的载体,这取决于预期给药的模式)。在某些实施方案中,该组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂、吸收抑制剂、载体和一种或多种胆固醇吸收抑制剂、肠内分泌肽、肽酶抑制剂、分散剂和润湿剂。

[0658] 在其他实施方案中,口服施用本文所述的组合物以用于将胆汁盐活性成分非系统性地递送至直肠和/或结肠,包括乙状结肠、横结肠和/或升结肠。在特定实施方案中,将配制用于口服施用的组合物(仅作为非限制性的实例)进行肠溶包衣或配制为口服剂型,如片剂和/或胶囊。应当理解,术语“受试者”和“个体”在本文中可互换使用,并且包括,例如,人和需要治疗的人类患者。

[0659] 吸收抑制剂

[0660] 在某些实施方案中,本文所述的配制用于非系统性地递送ASBTI的组合物进一步包括吸收抑制剂。如本文所使用的,吸收抑制剂包括抑制胆汁酸/盐的吸收的药剂或一组药剂。

[0661] 作为非限制性的实例,合适的胆汁酸吸收抑制剂包括阴离子交换基质、聚胺、含有季胺的聚合物、季铵盐、聚丙烯胺聚合物和共聚物、考来维仑、盐酸考来维仑、考来胶(CholestaGel)(具有(氯甲基)环氧乙烷、2-丙烯-1-胺和N-2-丙烯基-1-癸胺盐酸盐的N,N,N-三甲基-6-(2-丙烯基氨基)-1-己烷氯化铵聚合物)、环糊精、壳聚糖、壳聚糖衍生物、结合胆汁酸的碳水化合物、结合胆汁酸的脂质、结合胆汁酸的蛋白质和蛋白质类材料以及结合胆汁酸的抗体和白蛋白。合适的环糊精包括结合胆汁酸/盐的那些环糊精,作为非限制性的实例,如 β -环糊精和羟丙基- β -环糊精。合适的蛋白质包括结合胆汁酸/盐的那些蛋白质,作为非限制性的实例,如牛血清白蛋白、卵清蛋白、酪蛋白、 α -酸糖蛋白、明胶、大豆蛋白、花生蛋白、杏仁蛋白和小麦植物蛋白。

[0662] 在某些实施方案中,吸收抑制剂为考来烯胺。在特定实施方案中,考来烯胺与胆汁酸组合。考来烯胺(一种离子交换树脂)为含有由二乙烯基苯交联的季铵基的苯乙烯聚合物。在其他实施方案中,吸收抑制剂为考来替泊。在特定实施方案中,考来替泊与胆汁酸组合。考来替泊(一种离子交换树脂)为二亚乙基三胺和1-氯-2,3-环氧丙烷的共聚物。

[0663] 在本文所述的组合物和方法的某些实施方案中,ASBTI与吸收抑制剂连接,而在其他实施方案中,ASBTI和吸收抑制剂是单独的分子实体。在特定实施方案中,胆汁酸、胆汁酸模拟物或修饰的胆汁酸与本文所述的胆汁酸吸收抑制剂连接。

[0664] 胆固醇吸收抑制剂

[0665] 在某些实施方案中,本文所述的组合物任选地包括至少一种胆固醇吸收抑制剂。

作为非限制性的实例,合适的胆固醇吸收抑制剂包括依泽替米贝 (SCH58235)、依泽替米贝类似物、ACT抑制剂、甾甾烷基磷酸胆碱 (stigmasterol phosphorylcholine)、甾甾烷基磷酸胆碱类似物、 β -内酰胺胆固醇吸收抑制剂、硫酸多糖、新霉素、植物皂苷、植物固醇、植物甾醇 (phytosterol) 制剂 FM-VP4、谷甾醇、 β -谷甾醇、酰基辅酶A:胆固醇-O-酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂、阿伐麦布、英普他派、甾体糖苷 (steroidal glycoside) 等。作为非限制性的实例,合适的依泽替米贝类似物包括 SCH48461、SCH58053 等。作为非限制性的实例,合适的 ACT 抑制剂包括三甲氧基脂肪酸苯胺如 Cl-976、3-[癸基二甲基甲硅烷基]-N-[2-(4-甲基苯基)-1-苯基乙基]-丙酰胺、亚油甲苄胺等。作为非限制性的实例, β -内酰胺胆固醇吸收抑制剂包括 (3R,4S)-1,4-二-(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯基丙基)-2-氮杂环丁酮等。

[0666] 肽酶抑制剂

[0667] 在一些实施方案中,本文所述的组合物任选地包括至少一种肽酶抑制剂。这样的肽酶抑制剂包括但不限于二肽基肽酶-4抑制剂 (DPP-4)、中性内肽酶抑制剂和转化酶抑制剂。作为非限制性的实例,合适的二肽基肽酶-4抑制剂 (DPP-4) 包括维格列汀 (Vildagliptin)、2S)-1-{2-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基}吡咯烷-2-甲腈、西他列汀、(3R)-3-氨基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮杂双环[4.3.0]壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮、沙格列汀和 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-1-金刚烷基)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈。这样的中性内肽酶抑制剂包括但不限于坎沙曲拉和依卡曲尔。

[0668] 分散剂/润湿剂

[0669] 在某些实施方案中,本文所述的组合物任选地包含分散剂。在一些实施方案中,利用分散剂改善组合物在结肠和/或直肠中的分散。作为非限制性的实例,合适的分散剂包括羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、胶体二氧化硅、丙二醇、环糊精、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙基甘油酯、聚卡波非、二正辛基酯、CetiolTMOE、脂肪醇聚烷撑二醇醚、AethoxalTMB)、2-乙基己基棕榈酸酯、CegesoftTMC24) 和异丙基脂肪酸酯。

[0670] 在一些实施方案中,本文所述的组合物任选地包含润湿剂。在一些实施方案中,利用润湿剂改善组合物在结肠和直肠中的润湿性。作为非限制性的实例,合适的润湿剂包括离子型或非离子型表面活性剂。在一些实施方案中,作为非限制性的实例,表面活性剂选自 SLS、泊洛沙姆 (例如,泊洛沙姆 188)、聚山梨醇酯 (例如,20 或 80)、硬脂基庚酸酯 (stearyl heptanoate)、C₁₂-C₁₈ 链长度的饱和脂肪醇的辛酸/癸酸脂肪酸酯、异硬脂基双甘油异硬脂酸、十二烷基硫酸钠、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯和肉豆蔻酸异丙酯/硬脂酸异丙酯/棕榈酸异丙酯混合物。

[0671] 维生素

[0672] 在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用一种或多种维生素。

[0673] 在一些实施方案中,所述维生素为维生素 A、B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、B₇、B₉、B₁₂、C、D、E、K、叶酸、泛酸、烟酸、核黄素、硫胺素、视黄醇、 β -胡萝卜素、吡哆醇、抗坏血酸、胆钙化醇、氰钴胺素、生育酚、叶绿醌、甲基萘醌。

[0674] 在一些实施方案中,所述维生素为脂溶性维生素如维生素 A、D、E、K、视黄醇、 β -胡萝卜素、胆钙化醇、生育酚、叶绿醌。在优选的实施方案中,脂溶性维生素为生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)。

[0675] 胆汁酸螯合剂/粘合剂

[0676] 在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为酶依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,所述酶为细菌酶。在一些实施方案中,所述酶为在人结肠或直肠中发现的高浓度(相对于在小肠中发现的浓度)细菌酶。微生物群落激活的系统的实例包括包含活性剂的果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、 β -D-木吡喃糖苷等的缀合物)的剂型。胃肠微生物群落酶的实例包括细菌糖苷酶,举例而言,例如,D-半乳糖苷酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖酶、 β -D-吡喃木糖酶(D-xylopyranosidase)等。

[0677] 在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为时间依赖性胆汁酸螯合剂。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合1、2、3、4、5、6、7、8、9或10秒后降解。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合15、20、25、30、35、40、45、50或55秒后降解。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合1、2、3、4、5、6、7、8、9或10分钟后降解。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合约15、20、25、30、35、45、50或55分钟后降解。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时后降解。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合1、2或3天后降解。

[0678] 在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂对初级胆汁酸具有高亲和力,对次级胆汁酸具有低亲和力。

[0679] 在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为pH依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为6或低于6时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于6时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为6.5或低于6.5时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于6.5时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7或低于7时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.1或低于7.1时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.1时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.2或低于7.2时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.2 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.3或低于7.3时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.3时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.4或低于7.4时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.4时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.5或低于7.5时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.5时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.6或低于7.6时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.6时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.7或低于7.7时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.7时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH为7.8或低于7.8时对胆汁酸具有高亲和力,而在pH高于7.8时对胆汁酸具有低亲和力。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于6时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于6.5时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.1时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.2时降解。在一些实施方案中,

pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.3时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.4时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.5时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.6时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.7时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.8时降解。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于7.9时降解。

[0680] 在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为木质素或改性木质素。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为聚阳离子聚合物或共聚物。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂为含有一个或多个N-烯基-N-烷基胺残基、一个或多个N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基氨基)烷基-铵残基、一个或多个N,N,N-三烷基-N-烯基-铵残基、一个或多个烯基-胺残基或其组合的聚合物或共聚物。

[0681] 在一些实施方案中,胆汁酸粘合剂为考来烯胺和包括,例如,在美国专利号3,383,281;3,308,020;3,769,399;3,846,541;3,974,272;4,172,120;4,252,790;4,340,585;4,814,354;4,874,744;4,895,723;5,695,749和6,066,336中所述的考来烯胺的多种组合物。在一些实施方案中,胆汁酸粘合剂为考来替泊或考来维纶。

[0682] 方法

[0683] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括非系统性地施用治疗有效量的ASBTI。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括使有此需要的个体的胃肠道(包括回肠末端和/或结肠和/或直肠)与ASBTI接触。本文还提供了用于减少个体的肠细胞内胆汁酸、降低由胆汁淤积或胆汁淤积性肝病导致的对个体的肝细胞或肠结构的损伤的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的ASBTI。

[0684] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗个体的小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病的方法,该方法包括向该个体的回肠或结肠递送治疗有效量的本文所述的任何ASBTI。在一些实施方案中,本文提供了用于降低由胆汁淤积或胆汁淤积性肝病引起的对肝细胞或肠结构或细胞的损伤的方法,该方法包括施用治疗有效量的ASBTI。在某些实施方案中,本文提供了用于减少肠细胞内胆汁酸/盐的方法,该方法包括向有此需要的个体施用治疗有效量的ASBTI。

[0685] 在一些实施方案中,该方法用于在向个体施用本文所述的任何化合物后立即提供对胆汁盐再循环的抑制。在某些实施方案中,本文所述的ASBTI在施用后立即被系统性地吸收。在某些实施方案中,本文所述的ASBTI不被系统性地吸收。在某些实施方案中,向个体口服施用本文的ASBTI。在某些实施方案中,递送和/或在个体的回肠末端释放本文所述的ASBTI。

[0686] 在某些情况下,使小儿个体的回肠末端与ASBTI(例如,本文所述的任何ASBTI)接触以抑制胆汁酸再摄取并增加回肠末端和/或结肠和/或直肠中L细胞附近的胆汁酸/盐的浓度,从而减少肠细胞内胆汁酸,降低血清和/或肝脏胆汁酸水平,降低总胆汁酸负载和/或降低由胆汁淤积或胆汁淤积性肝病导致的对回肠结构的损伤。不局限于任何特定的理论,降低血清和/或肝脏胆汁酸水平减轻了胆汁淤积和/或胆汁淤积性疾病。

[0687] 以任何适当的方式,作为非限制性的实例,包括经口、肠、胃肠外(例如,静脉内、皮下、肌内)、鼻内、颊、局部、直肠或经皮给药途径,实现本文所述化合物的施用。以适于治疗

新生儿或婴儿的方法或制剂施用本文所述的任何化合物或组合物。以用于治疗新生儿或婴儿的口服制剂(例如,固体制剂或液体制剂)施用本文所述的任何化合物或组合物。在一些实施方案中,儿科剂型选自溶液、糖浆、悬浮液、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、棒棒糖、冷冻汽水、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、口服崩解条剂和撒布口服粉末或颗粒。在一些实施方案中,以适于治疗儿童的方法或儿科剂型制剂施用本文所述的化合物或组合物。在一些实施方案中,以适于治疗青少年的方法或儿科剂型制剂施用本文所述的化合物或组合物。在一些实施方案中,以适于治疗新生儿或婴儿的方法或儿科剂型制剂施用本文所述的化合物或组合物。在一些实施方案中,以用于治疗新生儿或婴儿的口服制剂(例如,固体制剂或液体制剂)施用本文所述的化合物或组合物。在一些实施方案中,在摄取食物之前、摄取食物的同时或摄取食物之后,施用本文所述的儿科剂型。

[0688] 在某些实施方案中,为预防和/或治疗性处置施用本文所述化合物或含有本文所述化合物的组合物。在治疗应用中,向已经患有疾病或病况的个体施用足以治愈或至少部分抑制所述疾病或病况的症状的量的组合物。在各情况下,这种应用的有效量取决于疾病或病况的严重性和进程、先前的疗法、个体的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医生的判断。

[0689] 在预防性应用中,向易患或其他处于特定疾病、病症或病况的风险下的个体施用本文所述的化合物或含有本文所述化合物的组合物。在该应用的某些实施方案中,所施用化合物的准确的量取决于个体的健康状况、体重等。此外,在一些情况下,当向个体施用本文所述的化合物或组合物时,该应用的有效量取决于疾病、病症或病况的严重性和进程、先前的疗法、个体的健康状况和对药物的反应以及治疗医生的判断。

[0690] 在某些情况下,在施用所选剂量的本文所述的化合物或组合物之后,个体的病况没有改善的情况下,根据医生的判断,任选地长期(即,在延长的时间段,包括个体整个生命期间)施用本文所述化合物或组合物,以改善或另外控制或限制个体的病症、疾病或病况的症状。

[0691] 在某些实施方案中,根据许多因素诸如具体化合物、疾病或病况及其严重性、需要治疗的受治者或宿主的特性(例如,体重)中的一种或多种,所给药剂的有效量不同,并根据围绕病例的具体条件,包括例如所施用的具体药剂、给药途径、正在治疗的病况和正在治疗的受治者或宿主来确定。在一些实施方案中,所施用的剂量包括不超过最大可忍受剂量的那些剂量。在一些实施方案中,所施用的剂量包括不超过新生儿或婴儿最大可忍受剂量的那些剂量。

[0692] 在某些实施方案中,以约0.001-5000mg/天、约0.001-1500mg/天、约0.001至约100mg/天、约0.001至约50mg/天或约0.001至约30mg/天或约0.001至约10mg/天的剂量向有此需要的个体施用本文所述的化合物。在各实施方案中,需要的剂量便利地以单一剂量或同时(或经短时间段)或以适当的时间间隔,例如按每天2、3、4个或更多个分剂量施用的分开的剂量形式提供。在各实施方案中,单一剂量为约0.001mg/kg至约500mg/kg。在各实施方案中,单一剂量为约0.001、0.01、0.1、1或10mg/kg至约10、50、100或250mg/kg。在各实施方案中,ASBTI的单一剂量为约0.001mg/kg至约100mg/kg。在各实施方案中,ASBTI的单一剂量为约0.001mg/kg至约50mg/kg。在各实施方案中,ASBTI的单一剂量为约0.001mg/kg至约10mg/kg。在各实施方案中,每6小时、每12小时、每24小时、每48小时、每72小时、每96小时、

每5天、每6天或一周一次施用单一剂量的ASBTI。

[0693] 在患者的状况得到改善的情况下,根据医生的判断,任选地连续给予ASBTI;或者,所施用的药物剂量临时减少或临时暂停某一长度的时间(即,“休药期”)。休药期的长度任选地在2天和1年之间不等,仅作为示例,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在休药期期间的剂量减少包括10%–100%,仅作为示例,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。在一些实施方案中,ASBTI的总单一剂量处于上述描述的范围之内。

[0694] 一旦患者的病况有所改善,如需要则施用维持剂量。随后,根据症状而定,减少剂量或给药次数,或者既减少剂量又减少给药次数,以达到维持疾病、病症或病况改善的水平。在一些实施方案中,一旦发生症状的任何复发,患者需要长期的间歇性治疗。

[0695] 在某些情况下,关于个体治疗方案存在大量的可变因素,且与这些推荐值的极大偏差要在本文所述的范围内考虑。根据多种可变因素,作为非限制性实例,例如所用化合物的活性、待治疗的疾病或病况、给药方式、个体患者的需要、被治疗的疾病或病况的严重性和执业医师的判断,任选地改变本文所述的剂量。

[0696] 任选地通过细胞培养或试验动物中的药理学程序,包括但不限于,确定LD₅₀(50%群体致死的剂量)和ED₅₀(对50%群体治疗有效的剂量)来确定这类治疗方案的毒性和疗效。毒性和疗效之间的剂量比例为治疗指数,它可表示为LD₅₀与ED₅₀之比。表现出高治疗指数的化合物是优选的。在某些实施方案中,得自细胞培养试验和动物研究的数据被用来制定用于人的剂量范围。在特定的实施方案中,本文所述化合物的剂量处于包括具有最小毒性的ED₅₀的循环浓度范围内。根据所用剂型和所用给药途径,剂量任选地在该范围内变化。

[0697] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的任何系统性吸收的ASBTI(例如化合物100A、100C)的系统暴露相比时,治疗有效量的本文所述的任何非系统性ASBTI(例如,本文所述的包含非系统部分如L-K或其他基团的ASBTI)的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与任何系统性吸收的ASBTI(例如化合物100A、100C)的AUC相比时,治疗有效量的本文所述的任何非系统性ASBTI(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的ASBTI)的AUC减少至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

[0698] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的系统暴露相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式I化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式I化合物)的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式I化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式I化合物)的AUC减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式I化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式I化合物)的AUC减少约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式I化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式I化合物)的AUC减少约75%。

[0699] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的系统暴露相比时,不被系统

性地吸收的治疗有效量的式II化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式II化合物)的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式II化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式II化合物)的AUC减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式II化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式II化合物)的AUC减少约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式II化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式II化合物)的AUC减少约75%。

[0700] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的系统暴露相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的AUC相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的AUC减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的AUC相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的AUC减少约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的AUC相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的AUC减少约75%。

[0701] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的系统暴露相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式IV化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式IV化合物)的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式IV化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式IV化合物)的AUC减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式IV化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式IV化合物)的AUC减少约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式IV化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式IV化合物)的AUC减少约75%。

[0702] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的系统暴露相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式V化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式V化合物)的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式V化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式V化合物)的AUC减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式V化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式V化合物)的AUC减少约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式V化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式V化合物)的AUC减少约75%。

[0703] 在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的系统暴露相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式VI或VID化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式VI或VID化合物)的系统暴露减少。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合

物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式VI或VID化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式VI或VID化合物)的AUC减少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式VI或VID化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式VI或VID化合物)的AUC减少约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100A的AUC相比时,不被系统性地吸收的治疗有效量的式I化合物(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的式VI或VID化合物)的AUC减少约75%。

[0704] 在某些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的C_{max}相比时,治疗有效量的本文所述的任何非系统性的ASBTI(例如,包含非系统部分如L-K或本文所述的其他基团的ASBTI)的C_{max}下降至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

[0705] 作为实例,当与治疗有效量的化合物100C的C_{max}相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的C_{max}下降约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%或约90%。在一些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的C_{max}相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的C_{max}下降约25%。在某些实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的C_{max}相比时,治疗有效量的式III、IIIA或IIIB的化合物的C_{max}下降约50%。在其他实施方案中,当与治疗有效量的化合物100C的C_{max}相比时,治疗有效量的式III、IIIA、IIIB或IIIC的化合物的C_{max}下降约75%。

[0706] 在某些实施方案中,施用的药物组合物包括治疗有效量的胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂和载体(例如,适合口服给药的载体或适合直肠给药的载体,取决于预期的给药模式)。在某些实施方案中,使用的或施用的药物组合物包含胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂、载体,和胆固醇吸收抑制剂、肠内分泌肽、肽酶抑制剂、分散剂和润湿剂中的一种或多种。

[0707] 在特定实施方案中,用于制备直肠剂型或直肠施用的药物组合物包含胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂、适合直肠给药的载体、任选的胆固醇吸收抑制剂、任选的肠内分泌肽、任选的肽酶抑制剂、任选的分散剂和任选的润湿剂。在某些实施方案中,直肠施用的组合物引起肛门直肠响应。在特定实施方案中,肛门直肠响应为结肠和/或直肠(例如,在结肠和/或直肠的上皮层)中的细胞(例如,L细胞)的一种或多种肠内分泌物的分泌的增加。在一些实施方案中,肛门直肠响应持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时。在其他实施方案中,肛门直肠响应持续24小时至48小时的周期,而在其他实施方案中,肛门直肠响应持续长于48小时的周期。

[0708] 在另一特定实施方案中,用于制备口服剂型或口服施用的药物组合物包含胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂、适合口服给药的载体、任选的胆固醇吸收抑制剂、任选的肠内分泌肽、任选的肽酶抑制剂、任选的分散剂和任选的润湿剂。在某些实施方案中,口服施用的组合物引起肛门直肠响应。在特定实施方案中,肛门直肠响应为结肠和/或直肠中的细胞(例如,在结肠和/或直肠的上皮层的L细胞)的一种或多种肠内分泌物的分泌的增加。在一些实施方案中,肛门直肠响应持续至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24小时。在其他实施方案中,肛门直肠响应持续24

小时至48小时的周期,而在其他实施方案中,肛门直肠响应持续长于48小时的周期。

[0709] 给药途径和剂量

[0710] 在一些实施方案中,配制本文所述的组合物和在本文所述的方法中施用的组合物以抑制胆汁酸再摄取或降低血清或肝脏胆汁酸水平。在某些实施方案中,将本文所述的组合物配制用于直肠或口服给药。在一些实施方案中,此类制剂分别经直肠或口服施用。在一些实施方案中,本文所述的组合物与装置组合,用于将该组合物局部递送至直肠和/或结肠(乙状结肠、横结肠或升结肠)。在某些实施方案中,为用于直肠给药,将本文所述的组合物配制为灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂。在一些实施方案中,为用于口服给药,将本文所述的组合物配制用于口服施用并经肠递送至结肠。

[0711] 在某些实施方案中,本文所述的组合物或方法是非系统性的。在一些实施方案中,本文所述的组合物将ASBTI非系统性地(例如,大部分的肠内分泌肽分泌增强剂不被系统性地吸收)递送至回肠末端、结肠和/或直肠。在一些实施方案中,本文所述的口服组合物将ASBTI非系统性地(例如,大部分肠内分泌肽分泌增强剂不被系统性地吸收)递送至回肠末端、结肠和/或直肠。在一些实施方案中,本文所述的直肠组合物将ASBTI非系统性地(例如,大部分肠内分泌肽分泌增强剂不被系统性地吸收)递送至回肠末端、结肠和/或直肠。在某些实施方案中,本文所述的非系统组合物系统性地递送少于90%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于80%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于70%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于60%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于50%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于40%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于30%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于25%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于20%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于15%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于10%w/w的ASBTI。在某些实施方案中,本文所述的非系统性组合物系统性地递送少于5%w/w的ASBTI。在一些实施方案中,以任何合适的方式(包括施用后的总循环量、清除量等)确定系统性吸收。

[0712] 在某些实施方案中,每天至少一次施用本文所述的组合物和/或制剂。在某些实施方案中,每天至少两次施用含有ASBTI的制剂,而在其他实施方案中,每天至少三次施用含有ASBTI的制剂。在某些实施方案中,每天施用含有ASBTI的制剂多达五次。应当理解,在某些实施方案中,通过考虑各种因素如患者的年龄、性别和饮食来确定含有本文所述的ASBTI的组合物的给药方案。

[0713] 在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约1mM至约1M。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约1mM至约750mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约1mM至约500mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约5mM至约500mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约10mM至约500mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的浓度为约25mM至约500mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约50mM

至约500mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约100mM至约500mM。在某些实施方案中,在本文所述的制剂中施用的ASBTI的浓度为约200mM至约500mM。

[0714] 在某些实施方案中,本文所述的任何组合物包含治疗有效量(例如,用于治疗胆汁淤积或胆汁淤积性肝病)的熊二醇。在一些实施方案中,熊二醇可被任何其他治疗性胆汁酸或盐替代。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.01mg至约10g的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mg至约500mg的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mg至约100mg的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mg至约50mg的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mg至约10mg的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.5mg至约10mg的熊二醇。在一些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mmol至约1mol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.01mmol至约500mmol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mmol至约100mmol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.5mmol至约30mmol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.5mmol至约20mmol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约1mmol至约10mmol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.01mmol至约5mmol的熊二醇。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含或本文所述的方法包括施用约0.1mmol至约1mmol的熊二醇。在各实施方案中,某些胆汁酸/盐具有不同的效力并且任选地对剂量进行相应调整。例如,在TGR5转染的CHO细胞中对天然胆汁酸/盐的TGR5激动剂效力的研究表明了以下效力次序:石胆酸(LCA)>脱氧胆酸(DCA)>鼠胆酸(Muro-CA)>兔脱氧胆酸(lago-DCA)>鹅脱氧胆酸(CDCA)>胆酸(CA)>猪脱氧胆酸(HDCA)>熊脱氧胆酸(UDCA);并且对TGR5转染的CHO细胞的分析表明UDCA的EC₅₀(μ M)为36.4、牛磺CA(TauroCA, TCA)为4.95, LCA为0.58。

[0715] 在某些实施方案中,通过靶向胃肠道末端(例如,回肠末端、结肠和/或直肠),本文所述的组合物和方法采用降低剂量的肠内分泌肽分泌增强剂(例如,与不靶向胃肠道末端的口服剂量相比)提供了功效(例如,降低微生物生长和/或缓解胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的症状)。

[0716] 直肠给药制剂

[0717] 将本文所述的用于将本文所述化合物非系统性地递送至直肠和/或结肠的药物组合物配制为直肠灌肠剂、直肠泡沫、直肠凝胶和直肠栓剂用于直肠给药。本文描述了这类制剂的组分。应当理解,如本文所用的药物组合物和组合物为本文所述的制剂或包含本文所述的制剂。在一些实施方案中,直肠制剂包含直肠灌肠剂、泡沫、凝胶或栓剂。

[0718] 在某些实施方案中,作为非限制性的实例,本文所述的组合物和/或制剂中的液体载体媒介或共溶剂包括,纯净水、丙二醇、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、聚乙二醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丙烯-3-醇(烯丙醇)、丙二醇、甘油、2-甲基-2-丙醇、甲酰胺、甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺、乙基甲酰胺、二乙基甲酰胺、乙酰胺、甲基乙酰胺、二甲基乙酰胺、乙基乙酰胺、二乙基乙酰胺、2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、四甲基脒、1,

3-二甲基-2-咪唑啉酮、碳酸丙烯酯、1,2-丁烯碳酸酯、2,3-丁烯碳酸酯、二甲基亚砷、二乙基亚砷、六甲基磷酰胺、丙酮醛二甲基缩醛、二甲基异山梨酯(dimethylisosorbide)及其组合。

[0719] 在一些实施方案中,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的稳定剂包括但不限于聚氧乙烯饱和脂肪酸的部分甘油酯。

[0720] 在某些实施方案中,作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的表面活性剂/乳化剂包括,十六/十八醇(cetostearyl alcohol)与由聚氧乙烯脂肪酸酯化的脱水山梨糖醇的混合物、聚氧乙烯脂肪醚、聚氧乙烯脂肪酯、脂肪酸、硫酸化脂肪酸、磷酸化脂肪酸、磺基琥珀酸酯、两亲性表面活性剂、非离子型泊洛沙姆、非离子型美罗沙波、石油衍生物、脂肪族胺、聚硅氧烷衍生物、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、月桂基聚氧乙烯醚(laureth)-4、PEG-2二月桂酸酯、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、椰油两性丙酸酯(cocoamphopropionate)、泊洛沙姆188、美罗沙波258、三乙醇胺、聚二甲基硅氧烷、聚山梨醇酯60、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、其药学上可接受的盐及其组合。

[0721] 在一些实施方案中,作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的非离子型表面活性剂包括,磷脂、烷基聚环氧乙烷、泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆188)、聚山梨醇酯、二辛基磺基琥珀酸钠、Brij™-30(月桂基聚氧乙烯醚-4)、Brij™-58(十六烷基聚氧乙烯醚(Ceteth)-20)和Brij™-78(硬脂醇聚醚-20)、Brij™-721(硬脂醇聚醚-21)、Crillett-1(聚山梨醇酯20)、Crillett-2(聚山梨醇酯40)、Crillett-3(聚山梨醇酯60)、Crillett45(聚山梨醇酯80)、Myrj-52(PEG-40硬脂酸酯)、Myrj-53(PEG-50硬脂酸酯)、Pluronic™ F77(泊洛沙姆217)、Pluronic™ F87(泊洛沙姆237)、Pluronic™ F98(泊洛沙姆288)、Pluronic™ L62(泊洛沙姆182)、Pluronic™ L64(泊洛沙姆184)、Pluronic™ F68(泊洛沙姆188)、Pluronic™ L81(泊洛沙姆231)、Pluronic™ L92(泊洛沙姆282)、Pluronic™ L101(泊洛沙姆331)、Pluronic™ P103(泊洛沙姆333)、Pluracare™ F108NF(泊洛沙姆338)和Pluracare™ F127NF(泊洛沙姆407)及其组合。Pluronic™聚合物可从美国和德国巴斯夫(BASF)公司购买到。

[0722] 在某些实施方案中,作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的阴离子型表面活性剂包括,月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠(SDS)、十二烷基硫酸铵、烷基硫酸盐、烷基苯磺酸盐及其组合。

[0723] 在一些实施方案中,作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的阳离子型表面活性剂包括苯扎氯铵、苜蓿氯铵、鲸蜡基三甲基溴化铵、十六烷基三甲基溴化铵、其他烷基三甲基铵盐、氯化十六烷基吡啶、聚乙氧基化动物脂(polyethoxylated tallow)及其组合。

[0724] 在某些实施方案中,作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的增稠剂包括天然多糖、半合成聚合物、合成聚合物及其组合。作为非限制性的实例,天然多糖包括阿拉伯胶(acacia)、琼脂、藻酸盐、角叉菜聚糖、瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、黄耆胶、果胶、葡聚糖、吉兰糖胶和黄原胶。作为非限制性的实例,半合成聚合物包括纤维素酯、改性淀粉、改性纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。作为非限制性的实例,合成聚合物包括聚氧化烯、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸酯、聚 羧乙烯(卡泊姆)、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、聚醋酸乙烯酯、聚乙二醇

和泊洛沙姆。作为非限制性的实例，其他增稠剂包括聚氧乙烯二醇异硬脂酸酯 (polyoxyethyleneglycol isostearate)、十六烷醇、聚乙二醇300异硬脂酸酯、丙二醇、胶原、明胶和脂肪酸 (例如，月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、棕榈油酸、亚油酸、亚麻酸、油酸等)。

[0725] 在一些实施方案中，作为非限制性的实例，在本文所述的组合物和/或制剂中使用的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 或其盐、磷酸盐及其组合。

[0726] 在一些实施方案中，在本文所述的直肠制剂中使用的一种或多种螯合剂的浓度为合适的浓度，例如，约0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%或0.5% (w/v)。

[0727] 在一些实施方案中，作为非限制性的实例，在本文所述的组合物和/或制剂中使用的防腐剂包括对羟基苯甲酸酯 (paraben)、棕榈酸抗坏血酸酯、苯甲酸、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、氯丁醇、乙二胺、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯、硫代甘油、苯酚、苯乙醇、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钠、山梨酸、二氧化硫、马来酸、没食子酸丙酯、苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、醋酸氯己定、葡萄糖酸氯己定、山梨酸、山梨醇钾、氯丁醇、苯氧乙醇、氯化十六烷基吡啶、硝酸苯汞、硫柳汞 (thimerosal) 及其组合。

[0728] 在某些实施方案中，作为非限制性的实例，在本文所述的组合物和/或制剂中使用的抗氧化剂包括抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、氧气、醌类、叔丁基氢醌、异抗坏血酸、橄榄 (齐墩果) 油、钆喷酸五钠 (pentasodium penetetate)、钆喷酸、生育酚、醋酸生育酚及其组合。

[0729] 药学上可接受的防腐剂包括季铵盐，如苯扎氯铵；醇，如苄醇；有机酸或盐及其衍生物如苯甲酸、苯甲酸钠、山梨酸、山梨酸钾、丙酸、丙酸钠；对羟基苯甲酸酯如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丁酯、保湿剂 (aqua conservans)；氯己定二醋酸盐 (chlorhexidine diacetate)、-二葡萄糖酸盐。考虑到该组合物的预期用途，防腐剂优选地适于儿科用途。优选的防腐剂为对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸丁酯，尤其是对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯。防腐剂以便于在预浓缩组合物或重构后的液体组合物中提供足够的抗微生物活性的浓度存在于组合物中。优选地，在得到的重构后的液体组合物中，防腐剂的浓度高达约3% (w/w)，更优选地高达约2.5% (w/w)，更优选地高达约2% (w/w)，这取决于实际使用的防腐剂。

[0730] 本发明的组合物还可包含一种或多种抗氧化剂，举例而言，例如，焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠、抗坏血酸、BHA (丁基羟基苯甲醚)、BHT (丁基羟基甲苯)、维生素E、没食子酸丙酯、棕榈酸抗坏血酸酯；或络合物形成剂如EDTA (乙二胺四乙酸)、柠檬酸、酒石酸、六偏磷酸钠等。考虑到该组合物的预期用途，抗氧化剂或络合物形成剂优选适用于儿科用途。优选的抗氧化剂为BHA、BHT、维生素E或没食子酸丙酯。在一些实施方案中，在本文所述的直肠制剂中使用的一种或多种抗氧化剂的浓度足以获得期望的结果，例如，约0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4%或0.5% (w/v)。

[0731] 作为非限制性的实例，在本文所述的组合物和/或制剂中使用的润滑剂包括天然或合成的脂肪或油 (例如，三脂肪酸甘油酯等)。在一些实施方案中，作为非限制性的实例，

润滑剂包括甘油(也称作丙三醇、1,2,3-丙三醇和三羟基丙烷)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚异丁烯、聚环氧乙烷、山萘酸、山萘醇、山梨醇、甘露醇、乳糖、聚二甲基硅氧烷及其组合。

[0732] 在某些实施方案中,粘膜粘着和/或生物粘附聚合物在本文所述的组合物和/或制剂中用作抑制肠内分泌肽分泌增强剂在直肠或结肠粘膜上的吸收的药剂。作为非限制性的实例,生物粘附或粘膜粘着聚合物包括羟丙基纤维素、聚环氧乙烷均聚物、聚乙烯醚-马来酸共聚物、甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、聚氨酯、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物、羧甲基纤维素钠、聚乙烯、聚丙烯、凝集素、黄原胶、藻酸盐、藻酸钠、聚丙烯酸、壳聚糖、透明质酸及其酯衍生物、醋酸乙烯酯均聚物、聚卡波非钙、明胶、天然树胶、刺梧桐树胶、黄蓍胶、藻胶、壳聚糖、淀粉、果胶及其组合。

[0733] 在一些实施方案中,作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的缓冲剂/pH调节剂包括磷酸、磷酸二氢钠或磷酸二氢钾、三乙醇胺(TRIS)、N-二甘氨酸(BICINE)、羟乙基哌嗪乙硫磺酸(HEPES)、三羟甲基氨基甲烷(Trizma)、甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、碳酸盐、碳酸氢盐、偏磷酸钾、磷酸钾、一碱价乙酸钠、乙酸、乙酸盐、柠檬酸、无水柠檬酸钠、柠檬酸钠二水合物及其组合。在某些实施方案中,加入酸或碱来调节pH。作为非限制性的实例,合适的酸或碱包括HCL、NaOH和KOH。

[0734] 在某些实施方案中,在本文所述的直肠制剂中使用的一种或多种缓冲剂的浓度足以获得或维持生理上期望的pH,例如,约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.8%、0.9%或1.0%(w/w)。

[0735] 作为非限制性的实例,在本文所述的组合物和/或制剂中使用的张力调节剂包括氯化钠、氯化钾、磷酸钠、甘露醇、山梨醇或葡萄糖。

[0736] 儿科剂量制剂和组合物

[0737] 在某些实施方案中,本文提供了包含治疗有效量的本文所述的任何化合物的儿科剂量制剂或组合物。在某些情况下,该药物组合物包含ASBT抑制剂(例如,本文所述的任何ASBTI)。

[0738] 在某些实施方案中,作为非限制性的实例,合适的剂型包括水性或非水性口服分散剂、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆剂、悬浮液、溶液、控释制剂、速融制剂、泡腾制剂、冻干制剂、咀嚼片、橡皮糖、口腔崩解片、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、撒布口服粉末或颗粒、糖锭剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多微粒制剂和混合的速释和控释制剂。在一些实施方案中,本文提供了药物组合物,其中儿科剂型选自溶液、糖浆、悬浮液、酏剂、用于重构为悬浮液或溶液的粉末、可分散片/泡腾片、咀嚼片、橡皮糖、棒棒糖、冷冻汽水、锭剂、口服薄带、口腔崩解片、口服崩解条剂、囊剂和撒布口服粉末或颗粒。

[0739] 在另一方面,本文提供了其中至少一种赋形剂为调味剂或甜味剂的药物组合物。在一些实施方案中,本文提供了包衣。在一些实施方案中,本文提供了选自以下的掩味技术:用中性味道的聚合物通过喷雾干燥、湿法制粒、流化床和微胶囊化对药物颗粒进行包衣;利用熔融石蜡和其他药物佐剂的混合物的熔融石蜡进行包衣;通过水性聚合物分散体的络合、絮凝或凝聚捕获药物颗粒;将药物颗粒吸附在树脂和无机支持物上;以及其中通过溶剂蒸发将药物与一种或多种味道中性化合物熔化及冷却或共沉淀的固体分散体。在一些

实施方案中,本文提供了在速率控制聚合物或基质中包含药物粒子或颗粒的延迟释放或持续释放制剂。

[0740] 合适的甜味剂包括蔗糖、葡萄糖、果糖或强力甜味剂,即,当与蔗糖对比时具有高增甜能力(例如,比蔗糖至少甜10倍)的试剂。合适的强力甜味剂包括阿斯巴甜、糖精、糖精钠或糖精钾或糖精钙、安赛蜜钾、三氯蔗糖、阿力甜、木糖醇、甜蜜素(cyclamate)、neomate、新橙皮苷二氢查耳酮或其混合物、索马甜、糖醇、甜菊苷、甜菊双糖苷、麦力甜(R)。甜味剂的总浓度基于重构后的液体组合物可有效地在0至约300mg/ml的范围内。

[0741] 为了增强用水性介质重构后的液体组合物的适口性,可向该组合物中加入一种或多种掩味剂以掩盖ASBT抑制剂的味道。掩味剂可为甜味剂、调味剂或其组合。掩味剂通常占总药物组合物的多达约0.1%或5%(重量)。在本发明的一个优选实施方案中,组合物既含有一种或多种甜味剂,又含有一种或多种调味剂。

[0742] 本文的调味剂是能够增强组合物的味道和香气的物质。合适的天然或合成调味剂可选自标准参考书,例如Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients,第三版(1995)。在本文所述的制剂中有用的调味剂和/或甜味剂的非限制性实例包括,例如,阿拉伯树胶糖浆、安赛蜜K、阿力甜、大茴香、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚奶油、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑橘、柑橘潘趣酒(citrus punch)、柑橘奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑橘、甜蜜素、cylamate、右旋糖、桉树(eucalyptus)、丁香酚、果糖、水果潘趣酒(fruit punch)、姜、甘草亭酸盐(glycyrrhetinate)、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇(isomalt)、柠檬、酸橙(lime)、柠檬奶油、甘草酸单铵(monoammonium glycyrrhizinate)(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露醇、枫树、药蜀葵(marshmallow)、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜、桔子、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉末、覆盆子、沙士、朗姆酒、糖精、黄樟素、山梨醇、留兰香、留兰香奶油、草莓、草莓奶油、甜菊糖、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、安赛蜜钾、甘露醇、肽灵(talin)、木糖醇(sylitol)、三氯蔗糖、山梨醇、瑞士奶油、塔格糖、橘子、奇异果甜蛋白、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇,或这些调味成分的任何组合,例如大茴香-薄荷醇、樱桃-大茴香、肉桂-桔子、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、桔子-奶油、香草-薄荷,及其混合物。调味剂可以单独使用或以两种或更多种的组合使用。在一些实施方案中,水性液体分散体包含浓度为该水性分散体体积的约0.001%至约5.0%的甜味剂或调味剂。在一个实施方案中,水性液体分散体包含浓度为该水性分散体体积的约0.001%至约1.0%的甜味剂或调味剂。在另一个实施方案中,水性液体分散体包含浓度为该水性分散体体积的约0.005%至约0.5%的甜味剂或调味剂。在又一个实施方案中,水性液体分散体包含浓度为该水性分散体体积的约0.01%至约1.0%的甜味剂或调味剂。在又一个实施方案中,水性液体分散体包含浓度为该水性分散体体积的约0.01%至约0.5%的甜味剂或调味剂。

[0743] 在某些实施方案中,根据常规方法采用一种或多种生理学上可接受的有利于将活性化合物加工成适于药用的制剂的载体(包括,例如,赋形剂和辅剂)配制药物组合物。在某些实施方案中,适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述参见,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,

Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms), Marcel Decker, 纽约, N.Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0744] 如本文所用的药物组合物是指本文所述的化合物, 例如式I-VI的化合物, 与其他化学成分, 如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在某些情况下, 药物组合物有助于将该化合物施用于个体或细胞。在实施本文所提供的治疗或使用方法的某些实施方案中, 将治疗有效量的本文所述化合物以药物组合物施用于患有待治疗的疾病、病症或病况的个体。在特定的实施方案中, 该个体为人。如本文所讨论的那样, 单独地或与一种或多种其他治疗剂联合使用本文所述的化合物。

[0745] 在某些实施方案中, 将本文所述的药物制剂以任何方式施用于个体, 该方式包括多种给药途径中的一种或多种, 作为非限制性的实例, 诸如经口、胃肠外 (例如, 静脉内、皮下、肌肉)、鼻内、颊、局部、直肠或经皮给药途径。

[0746] 在某些实施方案中, 本文所述的药物组合物包含一种或多种呈游离酸或游离碱形式或呈药学上可接受的盐形式的作为活性成分的本文所述化合物。在某些实施方案中, 采用作为N-氧化物或呈晶体或非晶体形式 (即, 多晶型物) 的本文所述化合物。在某些情况下, 本文所述化合物作为互变异构体存在。所有互变异构体都包含在本文提出的化合物的范围内。在某些实施方案中, 本文所述化合物以未溶剂化或溶剂化形式存在, 其中溶剂化形式包含任何药学上可接受的溶剂, 例如, 水、乙醇等。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中描述。

[0747] 在某些实施方案中, “载体” 包括药学上可接受的赋形剂并根据与本文所述化合物, 诸如式I-VI的任何化合物的相容性和期望的剂型的释放谱性质进行选择。示例的载体材料包括, 例如, 粘合剂、助悬剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂等。参见, 例如, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, 纽约, N.Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[0748] 此外, 在某些实施方案中, 将本文所述的药物组合物配制为剂型。因此, 在一些实施方案中, 本文提供了适合施用至个体的、包含本文所述的化合物的剂型。在某些实施方案中, 作为非限制性的实例, 合适的剂型包括水性口服分散剂、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆剂、悬浮液、固体口服剂型、气雾剂、控释制剂、速融制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖锭剂、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多微粒制剂和混合的速释和控释制剂。

[0749] 在某些方面, 口服施用含有本文所述的一种或多种化合物的组合物或制剂用于将ASBTI或本文所述的化合物局部递送至结肠和/或直肠。此类组合物的单位剂型包括配制用于经肠递送至结肠的丸剂、片剂或胶囊。在某些实施方案中, 此类丸剂、片剂或胶囊含有包埋或嵌入微球中的本文所述的组合物。在一些实施方案中, 作为非限制性的实例, 微球包括

壳聚糖微核HPMC胶囊和醋酸丁酸纤维素(CAB)微球。在某些实施方案中,使用药物制剂领域技术人员已知的常规方法来制备口服剂型。例如,在某些实施方案中,使用标准片剂加工程序和设备来制备片剂。用于形成片剂的一种示例性方法是对含有单独的或与一种或多种载体、添加剂等组合的活性剂的粉末、晶体或颗粒组合物进行直接压制。在备选实施方案中,使用湿法制粒或干法制粒工艺来制备片剂。在一些实施方案中,从湿润的或其他易处理的材料出发来对片剂进行模制而非压制。

[0750] 在某些实施方案中,为了口服给药而制备的片剂含有多种赋形剂,作为非限制性的实例,包括粘合剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、着色剂、调味剂等。在一些实施方案中,粘合剂用于赋予片剂粘着性质,从而确保片剂在压制后保持完整。作为非限制性的实例,合适的粘合剂材料包括淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蜡以及天然和合成树脂,例如,阿拉伯胶藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素等)、硅酸镁铝(Veegum)及其组合。在某些实施方案中,稀释剂用于增加片剂的体积,以便提供实际大小的片剂。作为非限制性的实例,合适的稀释剂包括磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、糖粉及其组合。在某些实施方案中,润滑剂用于促进片剂制备;作为非限制性的实例,合适的润滑剂的实例包括植物油如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油、甘油、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸及其组合。在一些实施方案中,崩解剂用于促进片剂的崩解,作为非限制性的实例,其包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶、交联聚合物及其组合。作为非限制性的实例,填充剂包括诸如二氧化硅、二氧化钛、矾土、滑石、高岭土、粉状纤维素和微晶纤维素等材料,以及诸如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化钠和山梨醇等可溶材料。在某些实施方案中,稳定剂用于抑制或减慢药物分解反应,举例来说,这些反应包括氧化反应。在某些实施方案中,表面活性剂为阴离子型、阳离子型、两亲性或非离子型表面活性剂。

[0751] 在一些实施方案中,ASBTI或本文所述的其他化合物与适合于递送至胃肠道末端(例如,回肠末端、结肠和/或直肠)的载体一起口服施用。

[0752] 在某些实施方案中,本文所述的组合物包含与基质(例如,包含羟丙基纤维素的基质)组合的ASBTI或本文所述的其他化合物,该基质允许活性剂在回肠和/或结肠末端部分中控制释放。在一些实施方案中,组合物包含pH敏感的(例如,来自Cosmo Pharmaceuticals的MMX™基质)并允许活性剂在回肠末端部分控制释放的聚合物。适合于控制释放的这类pH敏感性聚合物的实例包括但不限于聚丙烯酸聚合物(例如,甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物,例如,Carbopol®聚合物),该聚丙烯酸聚合物包含酸基(例如,-COOH、-SO₃H)并且在肠的碱性pH(例如,pH约7至约8)下膨胀。在一些实施方案中,适合于在回肠末端控制释放的组合物包含微粒活性剂(例如,微粉化的活性剂)。在一些实施方案中,非酶促降解的(外消旋-丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)核适合于将肠内分泌肽分泌增强剂(例如,胆汁酸)递送至回肠末端。在一些实施方案中,包含肠内分泌肽分泌增强剂(例如,胆汁酸)的剂型用肠溶性聚合物(例如,Eudragit®S-100、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸的阴离子聚合物、甲基丙烯酸酯等)进行包衣,以便位点特异性地递送至回肠末端和/或结肠。在一些实施方案中,细菌激活的系统适合于靶向递送至回肠的末端部分。微生物群落激活的系统的实例包括包含果胶、

半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、β-D-木吡喃糖苷等的缀合物)的活性剂的剂型。胃肠微生物群落酶的实例包括细菌糖苷酶,例如,D-半乳糖苷酶、β-D-葡萄糖苷酶、α-L-阿拉伯呋喃糖酶、β-D-吡喃木糖酶等。

[0753] 本文所述的药物组合物任选地包含本文所述的额外的治疗化合物和一种或多种药学上可接受的添加剂,如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在一些方面,使用标准包衣程序,如在Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中所述的那些包衣程序,围绕式I化合物的制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中,本文所述的化合物呈颗粒形式,并且一些或全部化合物颗粒被包衣。在某些实施方案中,一些或全部本文所述化合物的颗粒被微胶囊化。在某些实施方案中,本文所述化合物的颗粒未被微胶囊化和未被包衣。

[0754] 在进一步的实施方案中,包含ASBTI或本文所述的其他化合物的片剂或胶囊被薄膜包衣以用于递送至胃肠道内的靶部位。肠溶膜包衣的实例包括但不限于羟丙基甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,羟丙基纤维素,聚乙烯醇3350、4500、8000,甲基纤维素,伪乙基纤维素,支链淀粉等。

[0755] 用于儿科给药的固体剂型

[0756] 本发明的用于儿科给药的固体剂型可通过标准生产技术

[0757] 制备。用于儿科给药的口服固体剂型的非限制性实例如下所述。

[0758] 泡腾组合物

[0759] 本发明的泡腾组合物可根据药学领域熟知的技术来制备。

[0760] 泡腾制剂含有碱组分和酸组分的泡腾对,该组分在存在水时生成气体。在一些实施方案中,碱组分可包含,例如,碱金属或碱土金属碳酸盐或碳酸氢盐。酸组分可包含,例如,脂肪族羧酸或其盐,如柠檬酸。碱和酸组分可各自独立地构成泡腾组合物的例如25%-55%(w/w)。酸组分与碱组分的比值可以在1:2到2:1的范围内。

[0761] 本发明的泡腾组合物可酌情使用额外的药学上可接受的载体或赋形剂来配制。例如,可以使用一种或多种掩味剂。还可以使用染料,因为小儿患者往往更喜欢富有色彩的药物组合。组合物可以采用,例如,片剂、颗粒或粉末、存在于囊中的颗粒或粉末的形式。

[0762] 咀嚼片

[0763] 本发明的咀嚼片可根据药学领域公知的技术来制备。

[0764] 咀嚼片为预期在咀嚼或吮吸动作下在口中崩解的片剂,并且在口中,活性成分因此有较大的机会与舌头上的苦味感受器接触。

[0765] 克服该问题的一种方法是将活性成分吸收至合适的基底上。该方法在美国专利号4,647,459中有所描述。

[0766] 另一种方法涉及使活性成分与预膨胀的基本上无水的水胶体一起形成聚集体。水胶体吸收唾液并获得光滑质感,这使其能够使聚集体颗粒变润滑并遮掩活性成分的味道。该方法在欧洲专利申请0190826中有所描述。

[0767] 另一种方法涉及使用水不溶性吸湿赋形剂如微晶纤维素。该方法在美国专利号5,275,823中有所描述。

[0768] 除上述方法之外,本发明的咀嚼片还可含有其他经受压片的赋形剂如崩解剂和掩

味剂。

[0769] 口分散片

[0770] 本发明的口分散片可根据药学领域公知的技术来制备。

[0771] 在本发明的口分散片中,赋形剂混合物如此为其提供崩解速率,以使其在非常短的时间内、特别是在短于60秒的时间内于口腔中发生崩解。在一些实施方案中,赋形剂混合物的特征在于活性物质是微粒的包衣或非包衣微晶的形式。在一些实施方案中,口分散片包含一种或几种羧甲基纤维素型或不可溶网状PVP型的崩解剂,一种或多种可包含羧甲基纤维素、淀粉、改性淀粉或微晶纤维素或任选的直接压缩糖的膨胀剂。

[0772] 用于重构的粉末

[0773] 用于本发明的重构药物组合物的粉末可根据药学领域公知的技术制备。

[0774] 在一些实施方案中,用于本发明的重构组合物的粉末包含有效量的至少一种内部脱水剂。内部脱水剂可增强粉末的稳定性。在一些实施方案中,内部脱水剂是柠檬酸镁或碳酸钠。在一些实施方案中,粉末组合物包含药学上可接受的稀释剂,如蔗糖、右旋糖、甘露醇、木糖醇或乳糖。

[0775] 可将本发明的粉末组合物置于囊或瓶中用于同时溶解或以液体形式短期储存(例如,7天)。

[0776] 橡皮糖

[0777] 本发明的橡皮糖可根据药学领域公知的技术制备。

[0778] 传统的橡皮糖由明胶基质制成。明胶给予糖果以弹性、期望的耐嚼一致性和较长的保质期。在一些实施方案中,本发明的橡皮糖药物组合物包含粘合剂、甜味剂和活性成分。

[0779] 在一些实施方案中,粘合剂是果胶凝胶、明胶、食物淀粉或其任意组合。

[0780] 在一些实施方案中,橡皮糖包含甜味剂、粘合剂、天然和/或人造香料和颜料以及防腐剂。在一些实施方案中,橡皮糖包含葡萄糖糖浆、天然甘蔗汁、明胶、柠檬酸、乳酸、天然颜料、天然香料、分馏椰子油和巴西棕榈蜡。

[0781] 液体剂型

[0782] 本发明的药物液体剂型可根据药学领域公知的技术制备。

[0783] 溶液是指液体药物制剂,其中活性成分溶解在液体中。

[0784] 本发明的药物溶液剂包括糖浆和酏剂。悬浮液是指液体药物制剂,其中活性成分在液体中的沉淀物中。

[0785] 在液体剂型中,期望具有特定的pH和/或维持在特定pH范围内。为了控制pH,可使用合适的缓冲体系。此外,缓冲体系应具有足以维持期望的pH范围的能力。在本发明中有用的缓冲体系的实例包括但不限于柠檬酸盐缓冲液、磷酸盐缓冲液或本领域已知的任何其他合适的缓冲液。任选地,缓冲体系包括柠檬酸钠、柠檬酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸二氢钠和磷酸二氢钾等。最终悬浮液中缓冲体系的浓度根据诸如缓冲体系的强度和液体剂型需要的pH/pH范围等因素而不同。在一个实施方案中,最终液体剂型中的浓度处于0.005-0.5w/v%的范围内。

[0786] 包含本发明的液体剂型的药物组合物还可包括助悬剂/稳定剂以防止活性物质的沉淀。随着时间的推移,沉淀可能导致活性成分向产品包装的内壁结块,从而导致再分散和

精确分散的困难。合适的稳定剂包括但不限于多糖稳定剂如黄原胶、瓜尔胶和黄蓍胶以及纤维素衍生物HPMC(羟丙基甲基纤维素)、甲基纤维素和Avicel RC-591(微晶纤维素/羧甲基纤维素钠)。在另一实施方案中,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)也可用作稳定剂。

[0787] 除了上述组分,ASBTI口服悬浮液形式还可任选地含有药物组合物中常见的其他赋形剂,如备选的溶剂、掩味剂、抗氧化剂、填充剂、酸化剂、酶抑制剂和在Handbook of Pharmaceutical Excipients,Rowe等人编,第四版,Pharmaceutical Press(2003)(通过引用并入本文)中所述的其他组分。

[0788] 备选溶剂的加入可帮助提高活性成分在液体剂型中的溶解度,并因此增加受试者体内的吸收和生物利用度。优选地,备选的溶剂包括甲醇、乙醇或丙二醇等。

[0789] 在另一方面,本发明提供了一种制备液体剂型的方法。该方法包括以下步骤:使ASBTI或其药学上可接受的盐与包括甘油或糖浆或其混合物、防腐剂、缓冲体系和助悬剂/稳定剂等在内的组分在液体介质中成为混合物。通常,通过在液体介质中均匀且密切地混合这些不同的组分来制备液体剂型。例如,诸如甘油或糖浆或其混合物、防腐剂、缓冲体系和助悬剂/稳定剂等组分可溶解在水中形成水溶液,而后活性成分可分散在该水溶液中形成悬浮液。

[0790] 在一些实施方案中,本文提供的液体剂型的体积可以是5ml-50ml。在一些实施方案中,本文提供的液体剂型的体积可以是5ml-40ml。在一些实施方案中,本文提供的液体剂型的体积可以是5ml-30ml。在一些实施方案中,本文提供的液体剂型的体积可以是5ml-20ml。在一些实施方案中,本文提供的液体剂型的体积可以是10ml-30ml。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约0.001%-90%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约0.01%-80%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约0.1%-70%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约1%-60%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约1%-50%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约1%-40%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约1%-30%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约1%-20%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约1%-10%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-70%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-60%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-50%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-40%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-30%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-20%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约5%-10%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约10%-50%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约10%-40%。在一些实施方案中,ASBTI的量可以是总体积的约10%-30%。在一个实施方案中,得到的液体剂型的液体体积可以是10ml-30ml,优选地20ml,并且活性成分的量可以是约0.001mg/ml至约16mg/ml,或约0.025mg/ml至约8mg/ml,或约0.1mg/ml至约4mg/ml,或约0.25mg/ml,或约0.5mg/ml,或约1mg/ml,或约2mg/ml,或约4mg/ml,或约5mg/ml,或约8mg/ml,或约10mg/ml,或约12mg/ml,或约14mg/ml,或约16mg/ml。

[0791] 胆汁酸螯合剂

[0792] 在某些实施方案中,用于本文所述的任何方法中的口服制剂为,例如,与不稳定的

胆汁酸螯合剂组合的ASBTI。不稳定的胆汁酸螯合剂是对胆汁酸具有不稳定的亲和力的胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,本文所述的胆汁酸螯合剂是螯合(吸收或充有)胆汁酸和/或其盐的试剂。

[0793] 在特定实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是螯合(例如,吸收或充有)胆汁酸和/或其盐并且在胃肠道末端(例如,结肠、升结肠、乙状结肠、结肠末端、直肠或其任何组合)释放至少一部分吸收的或填充的胆汁酸和/或其盐的试剂。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是酶依赖性胆汁酸螯合剂。在特定实施方案中,酶是细菌酶。在一些实施方案中,酶是在人结肠或直肠中发现的高浓度(相对于在小肠中发现的浓度)细菌酶。微生物群落激活的系统的实例包括包含果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、 β -D-木吡喃糖苷等的缀合物)的活性剂的剂型。胃肠微生物群落酶的实例包括细菌糖苷酶,例如,D-半乳糖苷酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖酶、 β -D-吡喃木糖酶等。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是时间依赖性胆汁酸螯合剂(即,胆汁酸螯合胆汁酸和/或其盐并且在一段时间后释放至少一部分胆汁酸和/或其盐)。在一些实施方案中,时间依赖性胆汁酸螯合剂是在水性环境中随时间降解的试剂。在某些实施方案中,本文所述的不稳定胆汁酸螯合剂是对胆汁酸和/或其盐具有低亲和力的胆汁酸螯合剂,从而允许胆汁酸螯合剂继续螯合其中存在高浓度胆汁酸/盐和/或其盐的环境中的胆汁酸和/或其盐,并在其中以较低的相对浓度存在胆汁酸/盐和/或其盐的环境中释放它们。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂对初级胆汁酸具有高亲和力,对次级胆汁酸具有低亲和力,从而允许胆汁酸螯合剂螯合初级胆汁酸或其盐,并且随后当初级胆汁酸或其盐转化(例如,代谢)为次级胆汁酸或其盐时,释放次级胆汁酸或其盐。在一些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是pH依赖性胆汁酸螯合剂。在一些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH6或低于pH6时对胆汁酸具有高亲和力,在pH高于6时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH依赖性胆汁酸螯合剂在pH高于6时降解。

[0794] 在一些实施方案中,本文所述的不稳定的胆汁酸螯合剂包括可以通过任何合适的机制螯合胆汁酸/盐和/或其盐的任何化合物,例如,宏观结构的化合物。例如,在某些实施方案中,胆汁酸螯合剂通过离子相互作用、极性相互作用、静电相互作用、疏水相互作用、亲脂相互作用、亲水相互作用、空间相互作用等螯合胆汁酸/盐和/或其盐。在某些实施方案中,宏观结构的化合物通过将胆汁酸/盐和/或其盐诱捕至宏观结构化合物的袋中以及任选的其他相互作用(如以上所述的那些相互作用)螯合胆汁酸/盐和/或螯合剂。在一些实施方案中,作为非限制性的实例,胆汁酸螯合剂(例如,不稳定的胆汁酸螯合剂)包括木质素,改性木质素,聚合物,聚阳离子聚合物和共聚物,含有一个或多个N-烯基-N-烷基胺残基、一个或多个N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基氨基)烷基-铵残基、一个或多个N,N,N-三烷基-N-烯基-铵残基、一种或多种烯基-胺残基或其组合中的任一种的聚合物和/或共聚物,或其任意组合。

[0795] 药物与载体的共价连接

[0796] 在一些实施方案中,作为非限制性的实例,用于结肠靶向递送的策略包括,将ASBTI或本文所述的其他化合物共价连接至载体,用pH敏感性聚合物对该剂型进行包衣用于在达到结肠的pH环境时递送,使用氧化还原敏感性聚合物,使用延时释放制剂,利用被结肠细菌特异性降解的包衣,使用生物粘附系统以及使用渗透控制的药物递送系统。

[0797] 在这种包含ASBTI或本文所述的其他化合物的组合物的口服给药的某些实施方案

中,涉及与载体的共价连接,其中当口服给药时,连接的部分在胃和小肠中保持完整。当进入结肠后,共价连接被pH变化、酶和/或肠微生物群落的降解破坏。在某些实施方案中,作为非限制性的实例,ASBTI和载体之间的共价连接包括偶氮连接、糖苷缀合物、葡糖苷酸缀合物、环糊精缀合物、葡聚糖缀合物和氨基酸缀合物(载体氨基酸的高亲水性和长链长度)。

[0798] 用聚合物——pH-敏感性聚合物进行包衣

[0799] 在一些实施方案中,本文所述的口服剂型用肠溶衣进行包衣以促进ASBTI或本文所述的其他化合物向结肠和/或直肠的递送。在某些实施方案中,肠溶衣是在胃的低pH环境中保持完整,但当达到特定包衣的最佳溶解pH(取决于肠溶衣的化学组成)时容易溶解的肠溶衣。包衣的厚度将取决于包衣材料的溶解度特征。在某些实施方案中,在本文所述的这类制剂中使用的包衣厚度为约25 μ m至约200 μ m。

[0800] 在某些实施方案中,对本文所述的组合物或制剂进行包衣,以便将ASBTI或组合物或制剂的本文所述的其他化合物递送至结肠和/或直肠,而不在肠道的上部吸收。在特定实施方案中,通过用仅在结肠pH环境中降解的聚合物对剂型进行包衣获得向结肠和/或直肠的特异性递送。在备选的实施方案中,用在肠pH中溶解的肠溶衣和在肠中缓慢侵蚀的外层基质对组合物进行包衣。在一些这样的实施方案中,基质缓慢侵蚀直至只剩下包含肠内分泌肽分泌增强剂(和(在一些实施方案中)药剂的吸收抑制剂)的核心组合物,并且将该核心递送至结肠和/或直肠。

[0801] 在某些实施方案中,pH依赖性系统利用沿着人胃肠道(GIT)从消化部位的胃(pH1-2,在消化过程中增加至4)、小肠(pH6-7)到回肠末端的7-8递增的pH。在某些实施方案中,用于本文所述的组合物的口服给药的剂型用pH敏感性聚合物进行包衣以提供延迟释放并保护肠内分泌肽分泌增强剂免受胃液的影响。在某些实施方案中,这类聚合物能够抵抗胃和小肠近端部分的较低pH值,但在回肠末端和/或回盲连接处的中性或微碱性pH下崩解。因此,在某些实施方案中,本文提供了包含包衣的口服剂型,该包衣包含pH敏感性聚合物。在一些实施方案中,作为非限制性的实例,用于结肠和/或直肠靶向的聚合物包括甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯50、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯55、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素及其组合。

[0802] 在某些实施方案中,适合用于递送至结肠和/或直肠的口服剂型包含具有可降解和/或细菌可降解的聚合物或被结肠中的微生物群落(细菌)降解的聚合物的包衣。在此类可生物降解的系统中,作为非限制性的实例,合适的聚合物包括偶氮聚合物、含有偶氮基的线性型分段聚氨酯、聚半乳甘露聚糖、果胶、戊二醛交联的葡聚糖、多糖、直链淀粉、瓜尔胶、果胶、壳聚糖、菊粉、环糊精、硫酸软骨素、葡聚糖、刺槐豆胶、硫酸软骨素、壳聚糖、聚(-己内酯)、聚乳酸和(乳酸-乙醇酸)共聚物。

[0803] 在含有一种或多种ASBTI或本文所述的其他化合物的组合物的这种口服给药的某些实施方案中,通过用被结肠中微生物群落(细菌)降解的氧化还原敏感性聚合物对剂型进行包衣,将组合物递送至结肠,而不在肠的上部吸收。在这类可生物降解的系统中,作为非限制性的实例,此类聚合物包括在主链中含有偶氮和/或二硫键的氧化还原敏感性聚合物。

[0804] 在一些实施方案中,将配制用于递送至结肠和/或直肠的组合物配制为延时释放。

在一些实施方案中,延时释放制剂抵抗胃的酸性环境,从而延迟肠内分泌肽分泌增强剂的释放直至剂型进入结肠和/或直肠。

[0805] 在某些实施方案中,本文所述的延时释放制剂包含具有水凝胶塞的胶囊(包含肠内分泌肽分泌增强剂和任选的吸收抑制剂)。在某些实施方案中,胶囊和水凝胶塞被水溶性盖盖住,并且整个单元用肠溶性聚合物进行包衣。当胶囊进入小肠时,肠溶衣溶解,并且水凝胶塞膨胀并在一段时间后从胶囊移除,组合物从胶囊中释放出来。水凝胶的量用于调节释放内含物的时间。

[0806] 在一些实施方案中,本文提供了包含多层包衣的口服剂型,其中该包衣包含具有不同pH敏感性的不同聚合物层。当包衣的剂型沿着胃肠道(GIT)移动时,该不同层根据遇到的pH而溶解。作为非限制性的实例,在此类制剂中使用的聚合物包括具有合适的pH溶解特征的聚甲基丙烯酸酯、Eudragit® RL和Eudragit® RS(内层)和Eudragit® FS(外层)。在其他实施方案中,该剂型是具有羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯(HPMCAS)外壳的肠溶包衣的片剂。

[0807] 在一些实施方案中,本文提供了包含具有邻苯二甲酸丁酸纤维素、纤维素氢邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸丙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素醋酸酯、二氧丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素醋酸酯琥珀酸酯、由丙烯酸、甲基丙烯酸及其组合形成的聚合物和共聚物。

[0808] 联合治疗

[0809] 在某些情况下,本文提供了包含本文所述的任何化合物和另外的治疗剂的组合物和/或疗法。在一些实施方案中,该另外的治疗剂是L-细胞内分泌肽促进剂。在某些实例中,该L-细胞内分泌肽促进剂是GLP-2促进剂。在一些实施方案中,该GLP-2促进剂是GLP-2、GLP-2分泌促进剂、GLP-2降解抑制剂等或它们的组合。在某些实例中,提高的GLP-2浓度提供肠内层的再生和/或治愈对胃肠结构的损伤和/或降低对细胞因子的诱导和/或增强适应过程、减轻肠损伤、降低细菌移位、抑制氧自由基的释放或其任意组合。在某些实例中,该L-细胞内分泌肽促进剂是PYY促进剂。在某些实例中,该L-细胞内分泌肽促进剂是泌酸调节肽促进剂。在某些实例中,增强的PYY或泌酸调节肽分泌治愈由胆汁淤积或胆汁淤积性肝病导致的肠损伤。

[0810] TGR5受体调节剂

[0811] 在某些实例中,所述另外的治疗剂调节胃肠内腔中的胆汁酸受体。在一些实施方案中,该另外的治疗剂激动或部分激动胃肠道中的胆汁酸受体(例如,TGR5受体或类法呢醇(Farnesoid)-X受体)。在一些实施方案中,该另外的治疗剂是胆汁酸类似物。在某些实例中,该另外的治疗剂是TGR5激动剂。在某些实例中,与任何本文所述的化合物联合施用TGR5激动剂促进肠内分泌肽自L-细胞的分泌。TGR5调节剂(例如,激动剂)包括但不限于在W02008/091540、W02008/067219和美国申请号2008/0221161中描述的化合物。

[0812] 肠内分泌肽

[0813] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂是肠内分泌肽。在一些实施方案中,肠内分泌肽治愈由于胆汁淤积性肝病导致的肠或肝损伤。作为另外的治疗剂施用的肠内分泌肽的实例包括但不限于GLP-1或GLP-1类似物,诸如Taspoglutide® (Ipsen)等。

[0814] 与脂溶性维生素的联合治疗

[0815] 在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用一种或多种维生素。在一些实施方案中,该维生素是维生素A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、叶酸、泛酸、烟酸、核黄素、硫胺素、视黄醇、 β -胡萝卜素、吡哆辛、抗坏血酸、胆骨化醇、氰钴胺、生育酚、叶绿醌、甲基萘醌。

[0816] 在一些实施方案中,该维生素是脂溶性维生素,如维生素A、D、E、K、视黄醇、 β -胡萝卜素、胆骨化醇、生育酚、叶绿醌。在一个优选实施方案中,该脂溶性维生素是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)。

[0817] 与部分胆汁外分流术(PEBD)的联合治疗

[0818] 在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括使用部分胆汁外分流术作为对未发展为硬化的患者的治疗。该治疗有助于降低肝脏中胆汁酸/盐的循环,以便减少并发症并阻止许多患者对早期移植的需求。

[0819] 该外科技术涉及从肠的其余部分分离10cm长的肠节段以用作胆管(胆汁通过的通道)。该管道的一端连接至胆囊,将另一端引入皮肤中以形成小孔(手术构建的允许废物通过的开口)。部分胆汁外分流术可用于对所有药物治疗均无反应的患者,尤其是年老的较大患者。该操作可能不利于年轻患者如婴儿。部分胆汁外分流术可降低瘙痒的强度和血液中异常低水平的胆固醇。

[0820] 与ASBTI和熊二醇的联合治疗

[0821] 在一些实施方案中,ASBTI与熊二醇或熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、胆酸、牛磺胆酸、熊胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸盐、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸联合施用。在一些情况下,肠末端中胆汁酸/盐浓度的增加诱发肠 的再生、减轻肠损伤、降低细菌移位、抑制氧自由基的释放、抑制促炎细胞因子的产生或其任意组合或其任意组合。

[0822] 采用ASBTI和第二活性成分,以使该组合以治疗有效量存在。该治疗有效量由ASBTI和另一种活性成分(例如,熊二醇)的组合的使用引起,其中各自按治疗有效量使用,或借助于由联合使用引起的叠加或协同作用而使用,各自也可按亚临床治疗有效量使用,即,如果单独使用,对本文关注的治疗目的提供减少的效果的量,条件是联合使用是治疗上有效的。在一些实施方案中,ASBTI和如本文所述的其他任何活性成分的组合的使用涵盖其中ASBTI或其他活性成分以治疗有效量存在,而另一种以亚临床治疗有效量存在的组合,条件是由于它们的叠加或协同效应,该联合使用是治疗有效的。如本文所用的,术语“叠加效应”描述两种(或更多种)药物活性剂的联合效应,它等于单独给予的各药剂的效应的总和。协同效应是其中两种(或更多种)药用活性剂的联合效应大于单独给予的各药剂的效应的总和的效应。ASBTI与一种或多种上述其他活性成分和任选地与一种或多种其他药理学活性物质的任何适当的组合都预期在本文所述方法的范围内。

[0823] 在一些实施方案中,化合物的具体选择取决于主治医生的诊断及其对个体的状况的判断和适当的治疗方案。根据疾病、病症或病况的性质,个体的状况和所用化合物的实际选择,任选地同时(例如,同时、基本同时或在同一治疗方案内)或相继施用所述化合物。在某些实例中,在治疗期间对各治疗剂的给药顺序和重复给药的次数的确定是基于对所治疗的疾病的评估和个体的状况。

[0824] 在一些实施方案中,当药物在治疗组合中使用时,治疗有效剂量有所不同。文献中描述了通过试验确定药物和用于联合治疗方案的其他药物的治疗有效剂量的方法。

[0825] 在本文所述的联合治疗的一些实施方案中,根据所用辅药(co-drug)的类型、所用具体药物、所治疗的疾病或病况等,联合施用的化合物的剂量有所不同。此外,当与一种或多种生物学活性剂联合施用时,本文所提供的化合物任选地与生物活性剂同时或相继给药。在某些实例中,如果相继给药,主治医生将会对与其他治疗剂组合的本文所述的治疗化合物的适当顺序作出决定。

[0826] 任选地按任何顺序或甚至同时施用多种治疗剂(其中至少一种是本文所述的治疗化合物)。如果同时,则任选地以单一、统一形式或多种形式提供多种治疗剂(仅作为示例,或者作为单一丸剂或者作为两种单独的丸剂)。在某些实例中,任选地以多次剂量给予治疗剂中的一种。在其他实例中,任选地以多次剂量给予两种治疗剂。如果不同时,则在多次剂量之间的时限是任何适当的时限,例如,从超过0周到少于4周。此外,联合方法、组合物和制剂并不限于只采用两种药剂;还设想采用多种治疗组合(包括本文所述的两种或多种化合物)。

[0827] 在某些实施方案中,根据多种因素来改变用来治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案。这些因素包括受试者所患的病况以及受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况。因此,在各实施方案中,实际采用的剂量方案不同且偏离本文所提出的剂量方案。

[0828] 在一些实施方案中,以意欲基本同时给药的合并剂型或以单独的剂型提供构成本文所述的联合治疗的药剂。在某些实施方案中,构成联合治疗的药物相继施用,任一治疗化合物通过要求两步给药的方案施用。在一些实施方案中,两步给药方案要求相继施用活性剂或间隔施用单独的活性剂。在某些实施方案中,作为非限制性实例,根据各药剂的性质,诸如药剂的效力、溶解性、生物利用率、血浆半衰期和动力学分布,多次给药步骤之间的时间段从几分钟到数小时不等。

[0829] 在某些实施方案中,本文提供了联合治疗。在某些实施方案中,本文所述的组合物包含额外的治疗剂。在一些实施方案中,本文所述的方法包括施用包含额外的治疗剂的第二剂型。在某些实施方案中,联合治疗中,本文所述的组合物作为方案的一部分进行施用。因此,额外的治疗剂和/或额外的药物剂型可直接或间接地应用于患者,并且与本文所述的组合物和制剂同时或相继地应用。

[0830] 药盒

[0831] 在另一方面,本文提供了包含预填充有本文所述的药物组合物的用于直肠给药的装置的药盒。在某些实施方案中,药盒包含用于口服给药的装置和本文所述的药物组合物。在某些实施方案中,药盒包括用于口服给药的预填充囊剂或瓶子,而在其他实施方案中,药盒包括用于施用直肠凝胶剂的预填充袋。在某些实施方案中,药盒包括用于施用口服灌肠剂的预填充注射器,而在其他实施方案中,药盒包括用于施用直肠凝胶剂的预填充注射器。在某些实施方案中,药盒包括用于施用直肠泡沫剂的预填充加压罐。

[0832] 在回肠末端和/或结肠中的释放

[0833] 在某些实施方案中,剂型包含允许活性剂在空肠末端、回肠近端、回肠远端和/或结肠中控制释放的基质(例如,含有羟丙甲纤维素的基质)。在某些实施方案中,剂型包含pH敏感的(例如,来自Cosmo Pharmaceuticals的MMX™基质)并允许活性剂在回肠和/或结肠中

控制释放的聚合物。适于控制释放的这类pH敏感性聚合物的实例包括但不限于包含酸性基团(例如, $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$) 并且在肠的碱性pH(例如, 约7至约8的pH) 下膨胀的聚丙烯酸聚合物(例如, 甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物, 例如, Carbopol[®]聚合物)。在一些实施方案中, 适于在回肠末端控制释放的剂型包含微粒活性剂(例如, 微粉化活性剂)。在一些实施方案中, 非酶降解的聚(dl-丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA) 芯适于将 ASBTI递送至回肠末端。在一些实施方案中, 为了部位特异性地递送至回肠和/或结肠, 包含ASBTI的剂型用肠聚合物(例如, Eudragit[®]S-100, 邻苯二甲酸乙酸纤维素, 聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯, 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯, 甲基丙烯酸、甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物, 等等) 包衣。在一些实施方案中, 细菌活化的系统适于向回肠靶向递送。微生物群落激活的系统的实例包括含有果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如, D-半乳糖苷、 β -D-吡喃木糖苷的缀合物等) 的活性剂的剂型。例如, 胃肠微生物群落酶的实例包括细菌糖苷酶, 如D-半乳糖苷酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖苷酶、 β -D-吡喃木糖苷酶等。

[0834] 本文所述的药物固体剂型任选地包含本文所述的其他治疗化合物和一种或多种药学上可接受的添加剂, 如相容的载体、粘合剂、填充剂、助悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在某些方面, 采用标准包衣程序, 如在Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版(2000)中所述的那些包衣程序, 围绕式I-VI化合物制剂提供薄膜包衣。在一个实施方案中, 本文所述的化合物呈颗粒形式, 并且一些或全部化合物颗粒被包衣。在某些实施方案中, 一些或全部本文所述化合物的颗粒被微胶囊化。在某些实施方案中, 本文所述化合物的颗粒未被微胶囊化和未被包衣。

[0835] ASBT抑制剂(例如, 式I-VI化合物) 用于制备预防和/或治疗性处理胆汁淤积和/或胆汁淤积性肝病的药物。对需要这种治疗的个体治疗本文所述的任何疾病或病症的方法包括对所述个体施用治疗有效量的药物组合物, 该药物组合物含有至少一种本文所述的ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0836] 筛选方法

[0837] 在本文的某些实施方案中提供了鉴别适用于治疗胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的化合物的方法和试剂盒。在某些实施方案中, 本文提供了通过以下步骤鉴别选择性抑制ASBT的化合物的试验:

[0838] a. 提供作为肠细胞的模型的细胞;

[0839] b. 使细胞接触化合物(例如, 如本文所述的化合物);

[0840] c. 检测或测定化合物对ASBT活性抑制的影响。

[0841] 在某些实施方案中, 本文提供了通过以下步骤鉴别为非系统性化合物的化合物的试验:

[0842] a. 提供作为肠通透性模型的细胞(例如, Caco-2细胞);

[0843] b. 在适配于多孔培养板的孔的半透性塑料载体上将细胞培养为单层;

[0844] c. 使细胞的顶部或底外侧表面接触化合物(例如, 如本文所述的化合物) 并孵育适当长度的时间;

[0845] d. 通过液相色谱-质谱法(LC-MS) 检测或测量在单层的两侧的化合物浓度并计算

化合物的肠通透性。

[0846] 在某些实施方案中,通过适当的平行人工膜通透性试验(PAMPA)鉴别非系统性化合物。

[0847] 在某些实施方案中,通过使用分离的血管灌注的消化道制剂来鉴别非系统性化合物。

[0848] 在某些实施方案中,本文提供了通过以下步骤鉴别抑制胆汁酸盐再循环的化合物的试验:

[0849] a. 提供作为具有顶端胆汁酸转运蛋白的肠细胞模型的细胞(例如,BHK细胞、CHO细胞);

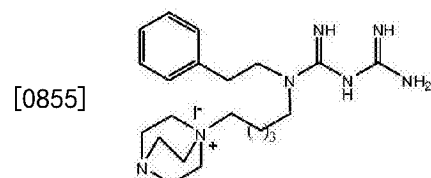
[0850] b. 使细胞与化合物(例如,如本文所述的化合物)和/或放射标记的胆汁酸(例如, ^{14}C 牛磺胆酸盐)孵育适当长度的时间;

[0851] c. 用适当的缓冲液(例如磷酸盐缓冲盐水)洗涤细胞;

[0852] d. 检测或测定在细胞中的放射标记的胆汁酸的残余浓度。

[0853] 实施例

[0854] 实施例1: 1-苯乙基-1-((1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基)戊基)亚氨基二亚胺代甲二酰胺碘化盐的合成

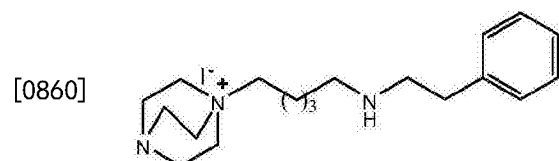


[0856] 步骤1: 5-(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基)-1-碘戊烷碘化盐的合成



[0858] 使1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷悬浮于THF中。逐滴加入二碘戊烷,使混合物回流过夜。过滤反应混合物。

[0859] 步骤2: N-苯乙基-5-(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基)-1-碘戊烷碘化盐的合成。



[0861] 将5-(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基)-1-碘戊烷碘化盐悬浮于乙腈中。逐滴加入苯乙胺,并使混合物回流过夜。过滤反应混合物。

[0862] 步骤3: 1-苯乙基-1-((1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基)戊基)亚氨基二亚胺代甲二酰胺碘化盐的合成。

[0863] 将N-苯乙基-5-(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛基)-1-碘戊烷碘化盐与二氰基二酰胺一起在正丁醇中加热4h。在减压下浓缩反应混合物。

[0864] 采用如本文所述的方法并采用适当的起始材料制备表1的化合物。

[0865] 表1

[0866]

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0867]

[0868] 实施例2:对ASBT-介导的胆汁酸摄取的抑制的体外试验

[0869] 用人ASBT的cDNA转染幼仓鼠肾(BHK)细胞。以60,000个细胞/孔将细胞接种于96-孔组织培养板中。在接种的24小时内进行试验。

[0870] 在试验当天,用100mL试验缓冲液洗涤细胞单层。将测试化合物与6mM [14 C] 牛磺胆酸盐一起加至各孔的试验缓冲液中(各孔中的最终浓度为3mM [14 C] 牛磺胆酸盐)。细胞培养物在37℃下孵育2h。用PBS洗涤各孔。将闪烁计数液加至各孔,在测量各孔中的放射性水平之前摇动细胞30分钟。具有显著ASBT抑制活性的测试化合物提供了其中在细胞中观察到低水平放射性的试验。

[0871] 实施例3:对GLP-2分泌的体外试验

[0872] 人NCI-H716细胞用作L-细胞的模型。在各试验实验进行前两天,将细胞接种于用Matrigel®包被的12-孔培养板以诱导细胞粘附。在试验当天,用缓冲液洗涤细胞。细胞与单独的培养基或与测试化合物一起孵育2小时。分析细胞外培养基中GLP-2的存在。通过反相吸附收集培养基中的肽,并贮存提取物直到试验。采用ELISA分析GLP-2的存在。在含有测试化合物的孔中检测到增加的GLP-2水平确定了该测试化合物是能够增强GLP-2从L-细胞中分泌的化合物。

[0873] 实施例4:体内生物利用率试验

[0874] 将测试化合物溶解于盐水溶液中。按2-10mg/kg体重经静脉内或口服给药给予Sprague Dawley大鼠。在最多8小时的选择的时间段从股动脉取外周血样。通过定量HPLC和/或质谱法测定化合物的血浆浓度。测定化合物的清除率和AUC值。

[0875] 对于口服给药,还通过从门静脉抽取血浆样品来计算生物利用率。将插管插入股动脉和肝门静脉中,得到没有在肝中经历首过清除的药物的总吸收估计值。吸收分数(F)计算如下

[0876] $F = AUC_{po} / AUC_{iv}$

[0877] 实施例5:用于确定回肠肠细胞内和腔内胆汁酸水平的试验

[0878] SD大鼠中的回肠腔胆汁酸水平如下确定:用无菌的冷PBS冲洗回肠末端的3-cm段。用额外的PBS冲洗之后,对回肠的同一段进行称重,然后在新鲜的PBS中均质化以用于确定肠细胞内胆汁酸水平。利用LC/MS/MS系统评估胆酸、DCA、LCA、鹅脱氧胆酸和熊脱氧胆酸水平。

[0879] 实施例6:用于确定对胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的治疗效果的动物

[0880] 胆汁淤积或胆汁淤积性肝病诱导的大鼠(通过四氯化碳/苯巴比妥)的Mdr2敲除小鼠模型用于测试本文所述的组合物。对这些动物口服施用组合物,该组合物包含ASBTI,如100B、264W94;SD5613;SAR548304B;SA HMR1741;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂䓬;或1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-

(R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈀 。

[0881] 胆汁淤积或胆汁淤积性肝病通过血清总胆汁酸和胆红素与施用安慰剂的对照小鼠/大鼠中的血清总胆汁酸和胆红素进行比较来量化。血清胆汁酸/盐通过使用针对胆酸和CCDCA的特异性抗体的ELISA来测定。血清胆红素水平通过自动化常规试验来测定。或者,

[0882] 可以收获小鼠的肝脏并且可以测定肝细胞损伤的病理学。

[0883] 实施例7:经口递送的LUM001和1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂 䈀 -5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-铵双环

[2.2.2]辛烷甲磺酸盐(化合物100B)对正常大鼠血浆GLP-2水平的影响的研究

[0884] 使12周龄雄性HSD大鼠禁食16h,并给予0、3、30、100mg/kg口服剂量的处于缬氨酸-吡咯烷在水中的混合物中的ASBTI,即LUM001或1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂 䈀 -5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-铵双环[2.2.2]辛烷甲磺酸盐(由Nanosyn Inc.,CA,USA合成)(n=5/组)。化合物施用后0、1、3和5h,针对各时间点用肝素化毛细管从尾部静脉取0.6ml体积的血样,并测定血浆GLP-2水平。抑酶肽和10 μ l DPP-IV抑制剂/ml血用于在10min离心过程中的血样保存和在-70℃或更低温度下的储存。用任何可以商业获得的ELISA试剂盒来检测GLP-2(活性pM)。

[0885] 实施例8:片剂制剂

[0886] 首先经适当的筛子(例如500微米)筛选10kg式I-VI化合物。再将25kg乳糖一水合物、8kg羟丙基甲基纤维素、过筛后的式I-VI化合物和5kg磷酸氢钙(无水)加至适当的搅拌机(例如转鼓混合机)中并掺混。经适当的筛子(例如500微米)筛选掺混物并再掺混。使约50%的润滑剂(2.5kg,硬脂酸镁)过筛,加至所述掺混物中并短暂混合。使剩余的润滑剂(2kg,硬脂酸镁)过筛,加至所述掺混物中并短暂混合。使颗粒(例如200微米)过筛以获得期望大小的颗粒化颗粒。在一些实施方案中,颗粒任选地包覆有药物释放控制聚合物,如聚乙烯吡咯烷、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素或甲基丙烯酸共聚物,以提供延长释放制剂。将颗粒填充在明胶胶囊中。

[0887] 实施例9:儿科制剂

[0888] 崩解片制剂

[0889] 以下实施例描述了式I-VI的ASBTI化合物(例如,LUM-001或LUM-002)的大规模制备(100kg)。

活性成分(LUM-001)	2.5kg
乳糖一水合物NF	47.5kg
预胶化淀粉NF	18kg
微晶纤维素NF	17kg
交联羧甲基纤维素钠NF	6.5kg
聚维酮K29/32USP	8.5kg
	100kg

[0890] 使ASBTI(2.5kg)、乳糖一水合物NF(47.5kg)、预胶化淀粉NF(18kg)、微晶纤维素NF(17kg)、交联羧甲基纤维素钠NF(6.5kg)和聚维酮K29/32USP(8.5kg)通过#10目筛。将过筛后的材料加至600Collette混合器中。在低速下混合6分钟(不使用切碎机)。将来自前一步骤

的直接掺混混合物加至20立方英尺的V-壳搅拌机(型号C266200)中。使硬脂酸镁NF(0.5-1kg)通过10目筛进入适当准备的容器中。向PK搅拌机的每一侧加入大约一半的硬脂酸镁并混合5分钟。将来自前一步骤的掺混混合物加至Kikusui压片机中以压成片剂。可配备压缩设备以制作用于50mg片剂、75mg片剂和100mg片剂的模具。

[0891] 实施例10:泡腾片

[0892] 将活性成分、无水柠檬酸一钠、碳酸氢钠和阿斯巴甜混合在一起并通过加入聚乙烯吡咯烷酮的乙醇溶液来制粒。使混合后获得的颗粒干燥并通过校准器,而后将得到的颗粒与苯甲酸钠和调味剂混合。使用配备有20mm冲头(punch)的备选机器将成粒的材料压制成片剂。

[0893] 配备有20mm冲头的旋转机器也可用于压片。

活性成分	4.4mg
碳酸氢钠	20.5mg
无水柠檬酸一钠	20.6mg
阿斯巴甜	1.25mg
聚乙烯吡咯烷酮	1.0mg
苯甲酸钠	1.5mg
柑橘香料IFF 29G44	0.5mg
柠檬香料IFF 29M194	0.25mg
用于制粒的无水乙醇	

[0894] 实施例11:咀嚼片

[0895] 将40% (w/w) 的Eudragit E100的乙醇溶液在搅拌下加入活性成分中并混合直至形成颗粒。将得到的颗粒干燥,而后通过16目筛过筛。

活性成分	4.0mg
Eudragit E100	0.6mg
山梨醇:直接压缩级	18.8mg
乳糖:直接压缩级	15.6mg
交联羧甲纤维素钠A型	1.2mg
阿斯巴甜	0.3mg
茴香调味剂	0.6mg
奶油糖果调味剂	0.6mg
硬脂酸镁	0.6mg
微晶纤维素	4.7mg
(Avicel PH102)	
	47mg

[0896] 将活性成分颗粒和颗粒外赋形剂放入椎体搅拌机中并充分混合。将得到的混合物从搅拌机中排出,并在配有合适的冲头的合适的旋转压片机上进行压制。

[0897] 实施例12:口分散片

[0898] 将活性成分引入流化气床装置中,向其上喷雾乙基纤维素的乙醇溶液。

[0899] 将赋形剂过筛,并在混合设备中于干燥条件下将包衣的活性成分与赋形剂进行均

质化。

[0900] 在配备有直径等于16mm且曲率半径等于20mm的冲头的压片机上进行分布和压片。

[0901] 压力为15千牛顿±1。如此获得的片剂的硬度为50牛顿±5。在口腔中的崩解时间为15-20秒。

活性成分(具有乙基纤维素)	4.0mg
网状聚乙烯吡咯烷酮	20.0mg
淀粉	40mg
甜味剂	1.0mg
香料	1.0mg
硬脂酸镁	1.0mg
	67.0mg

[0902] 实施例13:粉末制剂

[0903] 活性成分和聚维酮(5重量份数)的粉末混合物用7%的纯净水(重量/重量)制粒。

[0904] 用以下成分制备预混合物:卡巴匹林钙(其量对应于乙酰水杨酸的重量份数);无水柠檬酸(168重量份数);碳酸氢钠(232重量份数);乳糖(1500重量份数);柠檬酸镁(180重量份数);苯甲酸钾(250重量份数)。而后将预混合物干燥压实。

[0905] 混合粉末状活性成分混合物和干燥的压实预混合物,以及粉末形式的以下化合物:阿斯巴甜和人造香草调味剂。

[0906] 可将粉末混合物直接包装在药囊中。

活性成分	4.0mg
聚烯吡酮	0.2mg
卡巴匹林钙	2.6mg
柠檬酸	6.7mg
碳酸氢钠	9.3mg
乳糖	60mg
柠檬酸镁	7.2mg
苯甲酸钾	10mg
	100mg

[0907] 实施例14:橡皮糖

[0908] 将约50磅温水与约50磅明胶在混合罐中混合,以形成具有水和明胶的50/50均质掺混物的100磅胶凝化合物。将重量比约为0.1%-10%的硫酸氢钠加入该胶凝化合物中,以使该胶凝化合物的pH降至约3.5。

[0909] 在混合重量容器中,将该胶凝化合物与约6磅水、38.3磅蔗糖和50磅玉米糖浆混合以形成糖果浆体。如果活性成分不是热敏药物,则在烹煮之前将活性成分加入糖果浆体中。将重量比约为0.1%的柠檬酸钠加入糖果浆体中来将浆体的pH维持在约3.0-3.5。

[0910] 接下来,将糖果浆体加热至约180°F的温度,然后使其通过缓冲液储存罐,进入静态灶具。在静态灶具中,将糖果浆体加热至约240°F-245°F的温度,使浆体脱水至约78的白利糖度。

[0911] 将糖果烹煮之后,将烹煮的糖果送至真空室,在真空室中将糖果进一步脱水至约

80的白利糖度。在离开真空后,将烹煮的糖果放入剂量仪(dosier)中,在其中将约1.5重量%的草莓调味剂和约1重量%的紫甘蓝着色剂加入烹煮的糖果中。为了平衡调味剂,将约0.1重量%的柠檬酸和约0.1重量%的乳酸加至烹煮的糖果中。

[0912] 加入调味剂和着色剂之后,将烹煮的糖果存放在mogul机器中,而后进行固化。将糖果固化后,将它们加入翻滚式圆筒中以破坏仍保留在糖果上的任何淀粉。随着糖果翻滚,向该圆筒中倒入约1重量%的分馏椰油和约1重量%的巴西棕榈蜡来对糖果进行包衣以防止它们粘结在一起。

活性成分(5mg)	5%
乳酸	1%
柠檬酸	1%
蔗糖	23.5%
玉米糖浆	50.0%
明胶	7%
硫酸氢钠	0.1%-10%
调味剂(天然的/人造的)	1.5%
着色剂(天然的/人造的)	1.0%

[0913] 实施例15:掩味液体制剂

[0914] 本发明的水性药物组合物如下配制:制备溶解在50毫升纯净水中的羟乙基纤维素与0.5mL柑橘调味剂的混合物,(从热水混合物)加入磷酸氢二钾和磷酸二氢钾。之后加入4.0mg活性成分,混合直至溶解。加入氢氧化钠将pH从约6.7调节至约6.9。

活性成分	4.0mg
羟乙基纤维素	10mg
磷酸氢二钾	4.5mg
磷酸二氢钾	4.5mg
氢氧化钠	0.1mL
柑橘调味剂	0.5mL
纯净水	50mL

[0915] 以下提供了备选的液体口服制剂。对于以下每种制剂,可以加入0.5%-2%的甜味剂如三氯蔗糖、甘露醇、蔗糖和/或0.5%-2%的调味剂如葡萄、樱桃、泡泡糖、柑橘、柠檬、草莓。聚丙二醇可用一种PEG替代。

成分	浓度
LUM001	0.02-4mg/mL
丙二醇	10-300mg/mL
水,适量加至	1mL

[0916]	成分	浓度
	LUM001	0.02-4 mg/mL
	PEG 200 (或 300、400、600)	10-300 mg/mL
	水, 适量加至	1 mL

成分	浓度
LUM001	0.02-4mg/mL
丙二醇	10-300mg/mL
十二烷基硫酸钠	1-10mg/mL
水, 适量加至	1mL

[0917]

成分	浓度
LUM001	0.02-4mg/mL
丙二醇	10-300mg/mL
泊洛沙姆188	1-10mg/mL
水, 适量加至	1mL

[0918] 实施例16: 囊剂

[0919] 以下配方用于生产儿科用途的囊剂。可加入0.5%-2%的甜味剂如三氯蔗糖、甘露醇、蔗糖和/或0.5%-2%的调味剂如葡萄、樱桃、泡泡糖、柑橘、柠檬、草莓。糖和十二烷基硫酸钠可与其他表面活性剂互换。

成分	浓度
LUM001	0.05-10mg
可溶稀释剂	10-500mg
糖	10-250mg
十二烷基硫酸钠	5-50mg
调味剂	10-100mg

[0920] 实施例17: 动物研究

[0921] 动物准备。雄性Zucker糖尿病肥胖大鼠 (ZDF/GmiCr1-fa/fa) 购自Charles River (Raleigh, NC) 并置于受控条件下 (12:12明暗周期, 24℃和50%的相对湿度), 自由获取啮齿动物食物 (Purina5008, Harlan Teklad, Indianapolis, IN)。所有大鼠到达七周龄 (±3天)。经过1周的驯化期后, 将大鼠用异氟烷 (Abbott Laboratories, IL) 麻醉, 并在上午9点采集尾静脉血样 (不禁食)。用血糖仪 (Bayer, Leverkusen, 德国) 测量血糖水平。为了保证均衡的处理组, 基于基线葡萄糖将ZDF大鼠分为6个处理组: 载体 (0.5%HPMC、0.1%吐温80) 和5种剂量的264W94 (0.001、0.01、0.1、1、10mg/kg)。通过每天口饲两次来给予所有处理, 跟踪动物2周, 在每周结束时上午9点从尾静脉采集血样 (不禁食)。在第二周处理期间收集粪便样品24小时。

[0922] 临床化学参数的测量。使用Olympus AU640临床化学分析仪 (Beckman Coulter,

Irving, TX) 测量非酯化脂肪酸 (NEFA)、胆汁酸和粪便提取物中的胆汁酸。

[0923] 粪便胆汁酸排泄物和血浆胆汁酸浓度的变化。口服264W94剂量依赖性地增加粪便中的胆汁酸。当与载体处理的大鼠相比时,粪便胆汁酸浓度升高最多达6.5倍,ED₅₀为0.17mg/kg。在264W94处理的大鼠中粪便NEFA也略有增加。相反,在264W94处理的大鼠中血浆胆汁酸浓度剂量依赖性地降低。参见图1。

[0924] 施用递增剂量的SC-435和LUM002后ZDF大鼠的血浆胆汁酸水平。通过每天口饲两次对雄性ZDF大鼠 (n=4) 施用载体、SC-435 (1、10或30mg/kg) 或LUM002 (0.3、1、3、10或30mg/kg), 持续2周。在第二周结束时测量血浆胆汁酸水平。对于所有剂量的SC-435和LUM002, 血浆胆汁酸水平降低。数据表示为平均值±SEM。参见图2。

[0925] 实施例18

[0926] 关于单一口服剂量的LUM001对比格犬餐后总血清胆汁酸的ASBTI活性的作用持续时间和起效时间的动物研究

[0927] 测试化合物:LUM001-形式I

[0928] 剂量准备和施用:将LUM001以施用0.2ml/kg的溶液所需的浓度溶解在水中。将溶液置于明胶胶囊 (Torpac Inc., 13号, 批次594, East Hanover NJ) 中并口服施用。

[0929] 狗:雄性比格犬获自Covance Research Products, Cumberland VA or Marshall Farms USA, Inc., North Rose NY。这些实验中总共使用20只狗 (1-5岁, 体重6.8-15.6kg)。使这些狗习惯于12小时明/暗循环并每天从上午7点到8点保持1小时的获取食物的限饲 (Richman Standard Certified Canine Diet#5007, PMI Nutrition, Inc., St Louis MO)。将它们训练为当供食 (1罐397g, Evanger的100%犬用牛肉, Evanger's Dog and Cat Food Co., Inc., Wheeling IL, 与50g切达奶酪混合) 时在20分钟内迅速吃掉特别餐食。

[0930] 血清总胆汁酸 (SBA) 测定:通过酶试验测定SBA。SBA值表示为μg总胆汁酸/ml血清。

[0931] 用于评估系统血清胆汁酸的升高和升高的持续时间的对照实验:先前的工作证明比格犬的SBA在喂食上述餐食1小时后升高至峰值水平, 并保持在稳定水平4小时, 而后下降。为了评估该稳定水平的细节, 给予6只狗测试餐食, 并从喂食时间起在-30、0、30、60、65、70、80、90、120、180、240、360、480、720、1410和1440分钟时采集用于SBA测定的血样。在第一次向狗供食后20min移除任何剩余的食物。为了建立扩展SBA的升高的稳定水平的方法, 在0hr时给予6只狗餐食, 并在第一餐后4hr再次给予额外的1/2量的餐食。在0、1、2、3、4、4.5、6、7和8hr时采集血样。在这些实验中获得的SBA水平-时间曲线用作确定LUM001实验中的血样采集时间的参考。只要有可能, 实验设计允许, 在使用测试化合物的实验中, 每只狗作为其自身的同步对照, 并且平均1hr SBA值作为所有其他平均值与其进行比较的参考。

[0932] 用于测量LUM001活性的起效时间的实验:在喂食标准实验餐食1hr后, 将LUM001以0、0.01、0.05、0.2和1mg/kg经口施用至狗 (n=6)。从喂食时间起-30、0、30、60、65、70、80、90、120和180分钟时采集用于SBA测量的血样。每只狗充当其自身对照, 并且将平均SBA水平与60分钟时的平均SBA水平进行比较。

[0933] 表1.LUM001对狗血清胆汁酸的活性的起效

[0934]

SD-5613 时间 (min)	血清胆汁酸 ($\mu\text{g/ml}$)									
	Water, n=6		0.01 mg/kg, n=6		0.05 mg/kg, n=6		0.2 mg/kg, n=6		1 mg/kg, n=6	
	平均值	sem	平均值	sem	平均值	sem	平均值	sem	平均值	sem
-30	2.2	0.3	1.5	0.1	1.4	0.1	2.4	0.5	2.1	0.2
0	2.0	0.3	1.4	0.1	2.1	0.6	1.9	0.2	2.8	0.4
30	6.9	2.1	5.8	2.5	6.8	2.3	9.1	2.1	7.6	1.8
60	17.8	3.2	14.6	2.8	10.4	1.2	19.1	2.7	13.8	1.4
65	16.6	3.6	13.9	2.4	12.2	1.7	14.9	1.7	13.5	1.4
70	16.2	1.9	14.1	2.2	12.0	1.6	16.7	2.3	15.4	1.8
80	16.1	2.3	12.8	1.8	10.0	1.3	14.3	2.2	12.1	1.4
90	15.2	2.8	11.0	2.0	8.8	1.6	9.8*	0.6	7.4*	1.2
120	15.5	3.6	10.8	1.7	6.5*	1.2	4.8*	0.3	3.0*	0.1
180	14.7	3.1	11.0	1.8	6.5*	1.2	4.0	0.6	2.8*	0.2

[0935] 所有动物在0分钟时喂食,并在60分钟时给药。

[0936] *=通过双尾成对双样品t检验与同一曲线中的60分钟值比较 $p < 0.05$ 。

[0937] 用于测量LUM001作用持续时间的实验:单一实验餐在狗体内产生餐后SBA升高,其在喂食后1小时升高至峰值并在额外的3小时内保持恒定。先前的实验(2)表明LUM001保持活性超过4.5小时。使用餐后SBA水平测量ASBT抑制剂的作用持续时间需要在对照情况下,SBA水平保持升高并在整个化合物作用期间保持恒定,或者在餐后升高发生之前长时间施用该化合物,并在喂食前长时间内在空消化系统中保持活性。因此,使用两种备选方法来提供恒定SBA升高的窗口,其可用于测量ASBT抑制剂的作用持续时间。

[0938] 方法1:两餐用于延长SBA的升高:在喂食后1hr将LUM001以0.05和0.2mg/kg经口施用至6只狗。在供食后4小时,提供为第一餐量的1/2的第二餐。和第一餐一样,也将其迅速彻底地吃掉,并且提供延长、恒定的SBA稳定水平。从提供第一餐的时间起在0、1、1.5、2、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5和8小时采集用于SBA测量的血样。将平均SBA水平与1小时时的平均SBA水平进行比较,每只狗作为其自身对照。认为活性结束发生在平均SBA值不显著低于1hr平均值的时间点。

[0939] 表2.LUM001对狗血清胆汁酸的作用持续时间I

[0940]

血清胆汁酸 ($\mu\text{g/ml}$)						
SD-5613 时间 (hr)	水, n=6		0.05 mg/kg, n=6		0.2 mg/kg, n=6	
	平均值	SEM	平均值	SEM	平均值	SEM
0	2.5	0.5	1.4	0.1	1.3	0.1
1	13.1	1.3	9.2	1.8	11.1	1.5
1.5			9.6	2.0	9.1	0.6
2	14.6	1.2	6.7	0.6	3.8*	0.4
3	14.4	1.7				
4	14.8	1.2	5.1*	0.7	2.5*	0.4
4.5	16.6	1.5	6.4	0.7	3.3*	0.6
5	15.8	2.0	7.0	0.7	3.1*	0.4
6	15.5	2.1	7.0	0.9	3.6*	0.7
7	14.4	2.5	7.4	0.8	3.9*	0.5
8	13.3	1.5	6.5	1.1	5.8*	0.8

[0941] 在0小时对所有动物喂食全餐,在1小时经口给予化合物,然后在4小时喂食额外的1/2餐食。*=通过双尾成对双样品t检验对同一曲线中的平均值比较 $p < 0.05$ 。

[0942] 方法2:一餐和给药与喂食之间的延长间隔:备选地,在喂食前1.5小时以0.05mg/kg,或在喂食前2小时以0.05或0.2mg/kg,向6只狗经口给予水或LUM001。这使得升高的SBA稳定水平在时间上从给药点移出。在临给药前(0或0.5hr)、喂食时(2hr)、喂食后2.5、3、4和5小时采集用于SBA测定的血样。这使得对活性的检测达到给药后5.5和6小时,而无需第二次对狗喂食。将平均SBA水平与水处理的对照中的相应平均SBA水平进行比较。认为活性结束发生在平均SBA值不显著低于相应对照平均值的第一时间点。

[0943] 表3.LUM001对狗血清胆汁酸的作用持续时间II

[0944]

血清胆汁酸 ($\mu\text{g/ml}$)								
给药时间 喂食时间	2 hr		0.5 hr 2 hr		0 hr 2 hr		0 hr 2 hr	
SD-5613 时间 (hr)	水, n=6 平均值	SEM	0.05 mg/kg, n=9 平均值	SEM	0.05 mg/kg, n=9 平均值	SEM	0.2 mg/kg, n=6 平均值	SEM
0					1.7	0.1	1.3	0.1
0.5			1.8	0.3				
2	2.0	0.3	1.7	0.1	2.0	0.5	1.7	0.3
2.5	6.9	2.1	2.5	0.6				
3	17.8	3.2	9.7	2.6	9.0*	1.4	4.1*	0.6
4	15.5	3.6	12.4	2.0	10.8	1.2	6.5*	0.8
5	14.7	3.1	11.6	2.4	10.6	0.9	7.9*	1.1

[0945] *=通过双尾双样品t检验(未假设方差齐性)与水处理比较 $p < 0.05$

[0946] 结论:在狗SBA模型中,喂食1小时后经口施用的LUM001的ED₅₀剂量(0.2mg/kg)在给

药30分钟内显著降低血清胆汁酸水平,并且这些水平在至少6小时内保持显著降低。通过比较,0.05mg/kg的阈剂量在给药后约1-2小时内显著降低SBA水平,但这种显著降低维持不超过给药后3小时。将高于ED₅₀水平的剂量增加至1mg/kg不会缩短SBA显著降低的起效时间,并且在给药后仍保持最大抑制2小时。当在喂食前2小时施用LUM001时,产生在喂食后保持至少2-3小时的显著效应需要0.2mg/kg的剂量。这些研究的结果表明,胃肠道中食物的存在对ASBT抑制剂的药效学活性具有显著影响,最可能的是通过改变药物在小肠中的停留时间。

[0947] 实施例19

[0948] 递增的多重口服LUM001剂量在健康受试者中的随机化、双盲、安慰剂对照的安全性、耐受性、药代动力学和药效学研究。

[0949] 该I期研究是递增的多重口服LUM001剂量在健康成年受试者中的随机化、双盲、安慰剂对照的研究。该研究以单中心 进行。存在13个LUM001给药组:每天早上10、20、60、100和20mg (qAM) (2) (即,在研究中第二次测试该方案),每天晚上5mg (qPM),0.5、1、2.5、5、2.5 (2)、5 (2) 和0.5-5mg qAM剂量滴定。大多数给药组包括用匹配的安慰剂治疗的受试者。图中示出了0.5 (n=16)、1.0 (n=8)、2.5 (n=8)、5.0 (n=8) 和10 (n=8) mg给药组的数据。

[0950] 对于qAM给药组,在治疗期(28天)的每一天,在大约08:00临早餐之前和抽取任何必要的血液之后施用LUM001或安慰剂。

[0951] 血清胆汁酸(SBA)分析:在第-1天,在早餐前和早餐后大约30分钟以及午餐和晚餐后30分钟抽取血液用于分析基线SBA。在治疗期间,在第2、14和28天(14天的结果示于图3中)的每日3餐后-30、30、60、120和240分钟获得样品用于分析。对于每个样品,通过静脉穿刺或盐水锁(saline lock)采集大约3mL静脉血。

[0952] 分析SBA,作为对每个时间点采集的血清样品的常规临床分析的一部分。

[0953] 粪便胆汁酸分析:在第9-14天和23-28天对除剂量滴定组2.5 (2) 和5mg (2) 之外的所有组采集粪便样品(数据在图4中示出)。第9-14天和23-28天的24小时FBA排泄物由Pharmacia进行量化。在24小时收集容器中收集粪便,在08:00开始,并在24小时后结束。在第9-14天和23-28天,利用针对每个24小时周期发放的新收集容器继续进行该过程。在CRF上记录每个24小时粪便收集物的重量。将标本储存在24小时容器中,分析前在大约-80℃冷冻。

[0954] 将在第23-28天收集的每个24小时粪便样品的小份合并、均质化,并由ANAPHARM分析胆汁酸物质的浓度。评估的粪便胆汁酸物质包括鹅脱氧胆酸、胆酸、脱氧胆酸和石胆酸。

[0955] 结论:结果显示血清胆汁酸显著降低,而粪便胆汁酸显

[0956] 著增加。

[0957] 实施例20

[0958] 用于测试ASBTI对降低小儿患者中血清胆汁酸的功效的儿科研究

[0959] 已对年龄在18岁以下的40名患者施用了LUM001。下表示出了接受LUM001的五名儿童的示例性特征。每天一次(QD)在早上施用药物,持续14天。在第8天测量LUM001的系统暴露水平,并且确认药物被儿童最低限度地吸收。这些剂量类似于用于治疗患有胆汁淤积疾病的儿童的剂量。

[0960] 表4.LUM001在小儿受试者中的药代动力学(研究NB-00-02-014)

[0961]

受试者编号	LUM001 治疗 (mg)	性别	剂量 $\mu\text{g/kg}$	平均血清药物暴露 (ng/ml)
0309	1.0	男	35.0	0.0
0304	1.0	男	24.3	0.0
0308	1.0	男	28.9	0.0
0410	2.5	女	42.0	0.0
0510	5.0	男	168.4	0.0

[0962] 通过测定年龄小于18岁的儿童和青少年在给药8天后的总血清胆汁酸来确定LUM001的功效。在下次给药前30分钟,大约在早上8点,测定血清胆汁酸水平。在采样前12小时限制儿童进食,从而提供空腹血清胆汁酸水平。早餐后,直到下一个4小时(上午8点到中午),测定血清胆汁酸并记录峰值血清胆汁酸浓度。表明LUM001通常降低空腹和餐后血清胆汁酸的峰值水平(见表)。在下表中,安慰剂患者具有 $8.6\mu\text{mol/L}$ 的平均空腹血清胆汁酸水平和 $11.9\mu\text{mol/L}$ 的餐后峰值血清胆汁酸水平。对于LUM001治疗的患者,该值分别为 $6.5\mu\text{mol/L}$ 和 $9.2\mu\text{mol/L}$,代表24%和23%的降低(参见图5)。

[0963] 表5. 小儿受试者中的空腹SBA和早晨餐后峰值

[0964]

	患者									
	301	307	405	408	508	304	308	309	401	510
药物剂量(mg)	安慰剂	安慰剂	安慰剂	安慰剂	安慰剂	1	1	1	2.5	5
空腹血清胆汁酸($\mu\text{mol/L}$)	9.1	7.4	10.5	8.3	7.7	5.6	6.8	6.9	6.0	7.4
早晨餐后峰值($\mu\text{mol/L}$)	11.9	10.7	13.1	13.4	10.4	8.4	9.3	10.0	6.8	11.3

[0965] 实施例21

[0966] 用于测试ASBTI在治疗和/或缓解小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病症状中的功效的临床试验

[0967] 本研究将确定ASBTI治疗在患有小儿胆汁淤积或小儿胆汁淤积性肝病的患者中的功效。

[0968] 在临床上诊断为胆汁淤积或胆汁淤积性肝病的12岁以下的受试者将入选。受试者可以根据诸如黄疸、慢性瘙痒症、总血清胆汁酸/胆红素升高等症状进行诊断。

[0969] 将排除患有危及生命的肾病、心血管疾病或先天性畸形的受试者。

[0970] 对受试者施用配制为在回肠末端释放的每日口服剂量的化合物LUM001。或者,任

何以下化合物可以是该临床试验的对象:264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 或1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 。

[0971] 主要终点是显示基线体征和症状例如黄疸、胆汁酸/盐和/或胆红素血清水平、瘙痒症的消除或改善的受试者的比例。

[0972] 实施例22

[0973] 用于测试ASBTI在治疗和/或缓解进行性家族性肝内胆汁淤积1 (PFIC-1) 的症状中的疗效的临床试验

[0974] 本研究将确定ASBTI对于治疗患有PFIC1的小儿患者的疗效。

[0975] 在遗传学上被诊断为具有ATP8B1、ABCB11或ABCB4基因异常的患者和表现出PFIC-1的患者具有入选资格。

[0976] 入选标准包括严重瘙痒(高于II级);对熊二醇(ursodiol)无反应;原肝;与PFIC1或Alagille综合征一致的遗传或免疫组织化学发现;知情同意;年龄12个月或更大。

[0977] 排除标准包括需要静脉液体或营养干预的慢性腹泻;肠肝循环的外科中断;或代偿失调性肝硬化(PT>16s, alb<3.0gr/dl, 腹水, 利尿治疗, 静脉曲张出血, 脑病)。

[0978] 将对受试者施用配制为在回肠末端释放的每日口服剂量的LUM001。或者,任何以下化合物可以是该临床试验的对象:264W94; SAR548304B; SA HMR1741; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 ; 或1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈔 。

[0979] 1期将是4周剂量递增研究,以确定患者的最低耐受剂量。剂量1:14ug/kg/天,持续

7天;剂量2:35ug/kg/天,持续7天;剂量3:70ug/kg/天,持续7天;剂量4:140ug/kg/天,持续7天。

[0980] 2期将是双盲、安慰剂对照的交叉研究。受试者将随机接受最大耐受剂量或安慰剂8周,而后是2周的休药期,并交叉接受备选方案8周。

[0981] 主要终点是显示基线体征和症状例如黄疸、胆汁酸/盐和/或胆红素血清水平、瘙痒症的消除或改善的受试者的比例。

[0982] 实施例23

[0983] 用于测试ASBTI在治疗和/或缓解良性复发性肝内胆汁淤积或胆汁淤积性肝病(BRIC)症状中的疗效的临床试验

[0984] 本研究的目的是确定非系统性ASBTI悬浮液在治疗BRIC中的效果。还可每天一次对受试者施用ASBTI的肠回肠pH-释放悬浮液。

[0985] 在遗传学上被诊断为具有ATP8B1、ABCB11或ABCB4基因异常和表现出非慢性但复发性胆汁淤积或胆汁淤积性肝病症状的小儿患者将入选。

[0986] 将对受试者施用配制为在回肠末端释放的每日口服剂量的化合物LUM001。或者,任何以下化合物可以是该临床试验的对象:264W94;SD5613;SAR548304B;SA HMR1741;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈑 ;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈑 ;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈑 ;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈑 ;或1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈑 。主要终点是显示出基线体征和症状例如黄疸、胆汁酸/盐和/或胆红素血清水平、瘙痒症的消除或改善的受试者的比例。

[0987] 实施例24

[0988] 用于测试ASBTI在治疗和/或缓解全胃肠外营养相关的胆汁淤积或胆汁淤积性肝病(TPN-AC)症状中的疗效的临床试验

[0989] 本研究的目的是确定非系统性ASBTI悬浮液在治疗TPN-AC中的效果。还可每天一次对受试者施用ASBTI的肠回肠pH-释放悬浮液。

[0990] 在临床上诊断为患有TPN-AC和相关症状的小儿患者将入选。

[0991] 将对受试者施用配制为在回肠末端释放的每日口服剂量的化合物LUM001。或者,任何以下化合物可以是该临床试验的对象:264W94;SAR548304B;SA HMR1741;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈑 ;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]

基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈷 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈷 ;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈷 ;或1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂 䈷 。主要终点是显示出基线体征和症状例如黄疸、胆汁酸/盐和/或胆红素血清水平、瘙痒症的消除或改善的受试者的比例。

[0992] 实施例25

[0993] 用于测试LUM-001在治疗和/或缓解FIC1疾病和Alagille综合征症状中的疗效的临床试验

[0994] 将测试年龄为12个月和更大的患有FIC1疾病(n=15)和Alagille综合征(n=20)的小儿患者。

[0995] 入选标准将包括(1)对常规药物治疗无反应的严重瘙痒(>II级),(2)原肝,(3)与FIC1疾病一致的遗传或临床发现或Alagille综合征的遗传发现,和(4)知情同意和视情况同意。

[0996] 排除标准将包括(1)需要针对腹泻和/或其后遗症进行特定静脉液体或营养干预的慢性腹泻,或(2)肠肝循环的外科中断,(3)代偿失调性硬化($PT>16s$, $alb<3.0gr/dl$,腹水,利尿剂治疗,静脉曲张出血、脑病)。

[0997] 1期:4周的LUM-001剂量递增(剂量基于青少年/成人剂量),以确定患者的最大耐受剂量。剂量1- $14\mu g/kg/天$,持续7天;剂量2- $35\mu g/kg/天$,持续7天;剂量3- $70\mu g/kg/天$,持续7天;剂量4- $140\mu g/kg/天$,持续7天。

[0998] 2期:双盲、安慰剂对照的交叉实验。随机接受最大耐受剂量或安慰剂8周,而后是2周的洗脱,并交叉接受备选方案8周。

[0999] 可能的3期是开放标签治疗。

[1000] 主要终点:LUM-001的安全性和耐受性。

[1001] 次要终点:瘙痒评分、临床实验室结果、粪便胆汁酸分泌、血清胆汁酸和血清7 α -羟基-4-胆甾烯-3-酮(7 α C4)的变化。

[1002] 基线评估将包括:FIC1或Jagged1基因型分型,完整的病史和身体检查,全面的临床实验概况,72小时粪便胆汁酸收集、胆汁酸血清水平、胆汁酸合成标记物(7 α C4)。

[1003] 1期——将在每个7天治疗期结束时重复基线评估(除了基因型分型、病史和身体检查)。在每次给药开始和结束时由患者、儿童(如果可能的话)以及临床医生对瘙痒评分进行评估。

[1004] 2期——将在每个8周治疗期结束时重复基线评估(除了基因型分型、病史和身体检查)。

[1005] LUM-001显示在儿科多剂量研究中耐受性良好:2周每日一次多达5mg(39名年龄为10-17岁的受治疗者)。

[1006] 虽然本文已经显示和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员显而

易见的是,这些实施方案仅以实例的方式提供。在不背离本发明的情况下,本领域技术人员将会想到许多变更、变化和替代方案。应当理解,在本发明的实践中可以采用本文所述的本发明的实施方案的多种备选方案。以下权利要求意在限定本发明的范围,从而涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

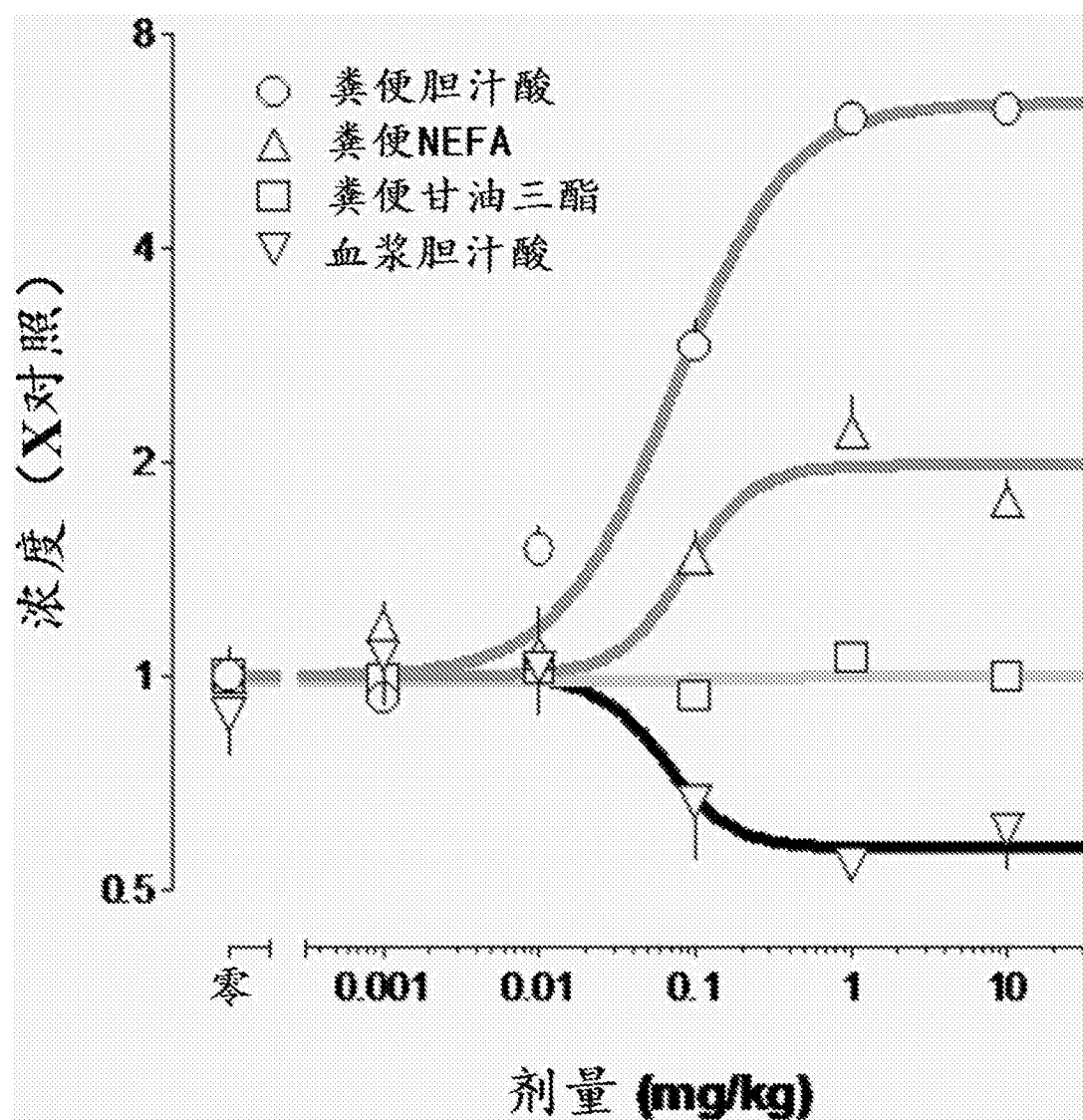


图1

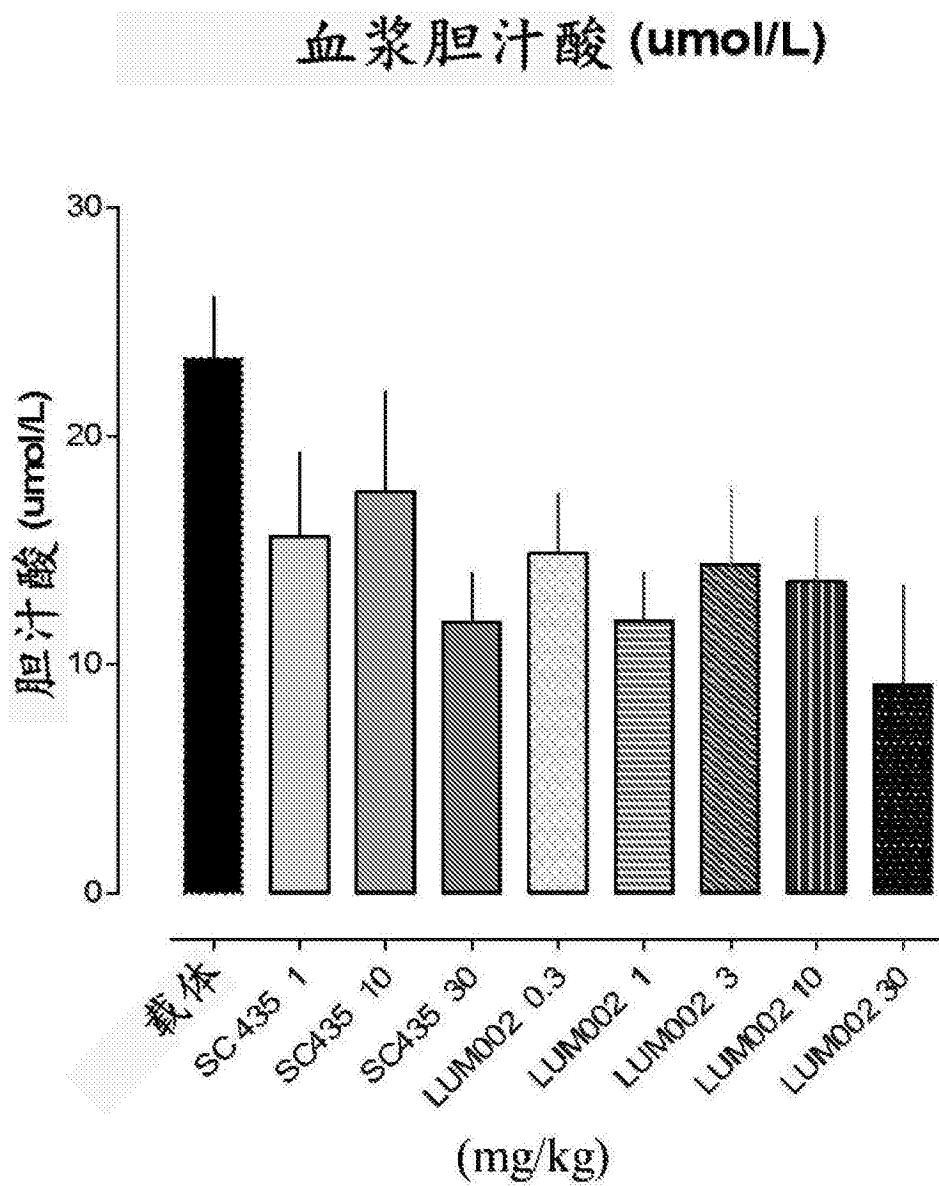


图2

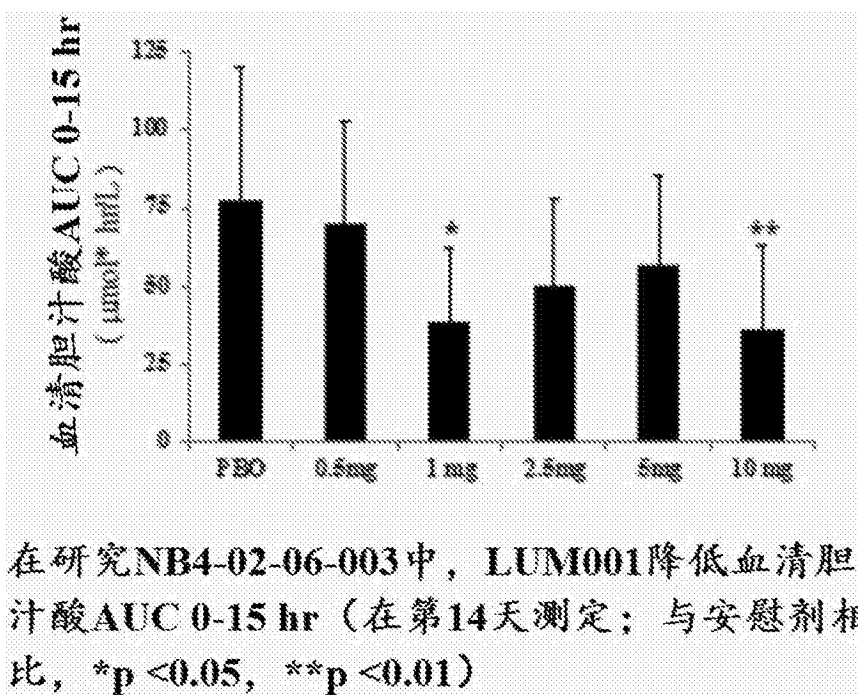


图3

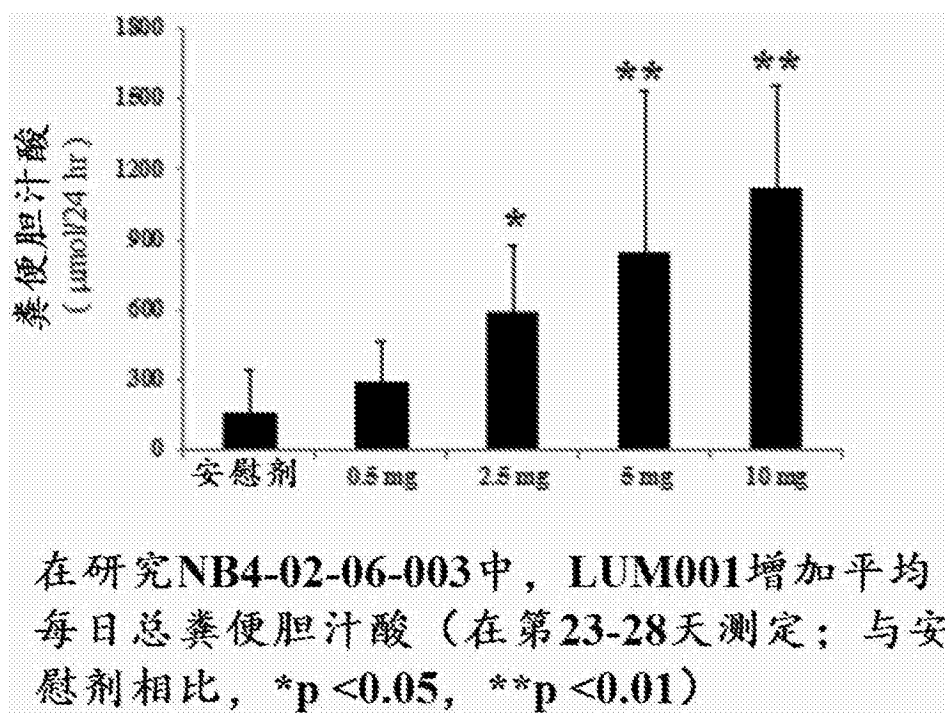


图4

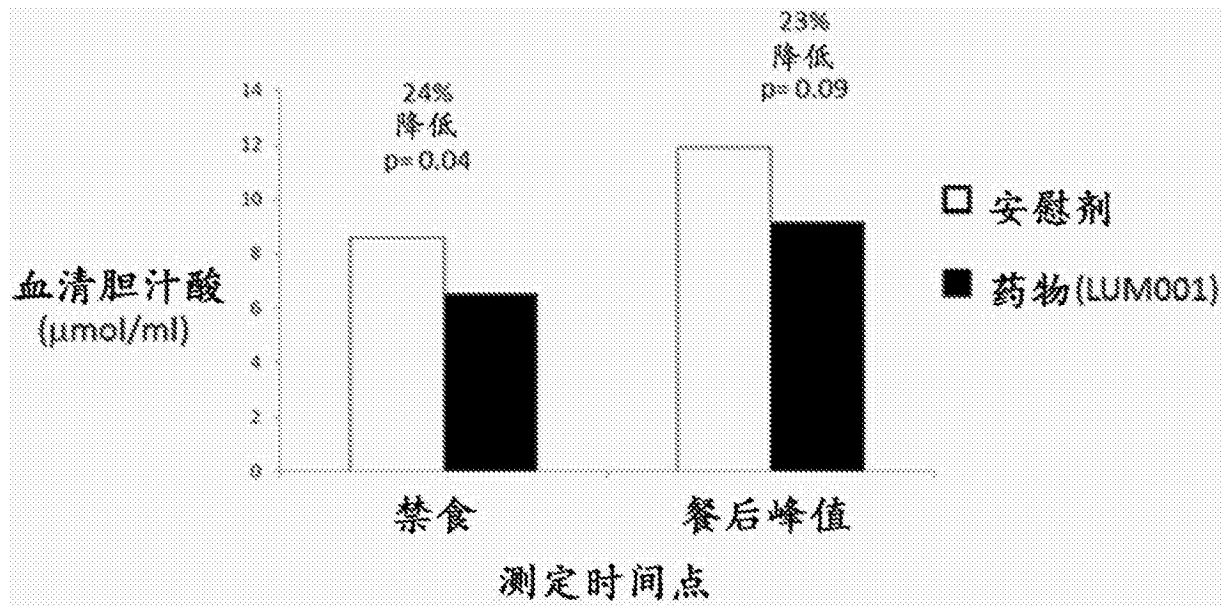


图5