

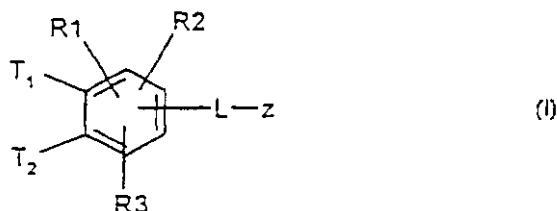
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International patent classification ⁷ C07J 41/00, A61K 31/575, C07J 9/00	A1	(11) International publication number: WO 00/24761 (43) International publication date: 4 May 2000 (04.05.00)
(21) International application number: PCT/EP99/07828 (22) International filing date: 15 October 1999 (15.10.99) (30) Data relating to the priority: 198 49 722.9 28 October 1998 (28.10.98) DE (71) Applicant AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH (DE/DE): Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).		(81) Designated states: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

As printed

(54) Title: BILE-ACID SUBSTITUTED PHENYL ALKENOYL GUANIDINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, USE THEREOF AS MEDICAMENTS OR DIAGNOSTIC AGENTS AND MEDICAMENTS THAT CONTAIN THEM

(54) Bezeichnung: GALLENSAUER SUBSTITUIERTE PHENYL-ALKENOYLGUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENTE ODER DIAGNOSTIKA SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT



(57) Abstract

The invention relates to substituted phenyl alkenoyl guanidines, the pharmaceutically acceptable salts thereof, and physiologically functional derivatives. Compounds of formula (I) are disclosed, wherein the radicals have the meanings thus cited. Also disclosed are the pharmaceutically acceptable salts thereof, physiologically functional derivatives and methods for the production thereof. The inventive compounds are, for instance, suitable for use as medicaments for the prophylaxis or treatment of gall stones.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft substituierte Phenyl-alkenoylguanidine und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate. Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze, physiologisch funktionelle Derivate und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamente zur Prophylaxe bzw. Behandlung von Gallensteinen.

Beschreibung

GALLENSAUER SUBSTITUIERTE PHENYL-ALKENOYLGUANIDINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENTE ODER DIAGNOSTIKA SOWIE SIE ENTHALTENDES MEDIKAMENT

5

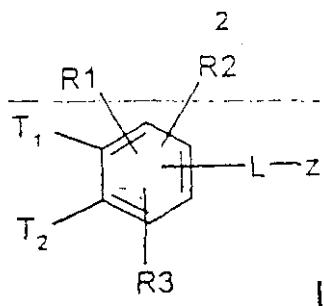
Die Erfindung betrifft substituierte Phenyl-alkenoylguanidine und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Die Bildung von Gallensteinen wird neben einer Reihe von Faktoren wesentlich 10 durch die Zusammensetzung der Galle bestimmt, im besonderen durch die Konzentration und das Verhältnis von Cholesterin, Phospholipiden und Gallensalzen. Voraussetzung für die Bildung von Cholesteringallesteinen ist das Vorhandensein einer an Cholesterin übersättigten Galle (Lit. Carey, M. C. and Small, D.M. (1978) The physical chemistry of cholesterol solubility in bile. 15 Relationship to gallstone formation and dissolution in man, J. Clin. Invest. 61: 998-1026).

Gallensteine werden bislang vorwiegend chirurgisch entfernt, so daß ein großer 20 therapeutischer Bedarf zur medikamentösen Gallensteinauflösung und zur Prävention der Gallensteinbildung besteht.

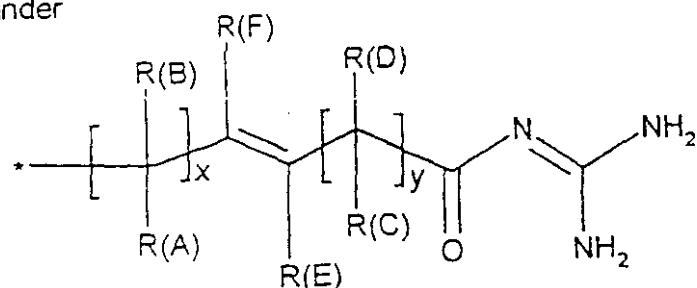
Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die in der Lage sind, die Bildung von Gallensteinen zu verhindern, indem sie die Übersättigung der Galle mit Cholesterin verhindern, oder indem sie die Bildung von 25 Cholesterinkristallen aus übersättigten Gallen verzögern.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



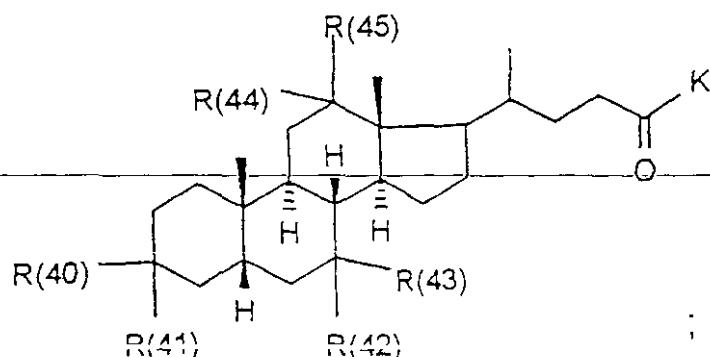
warin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein könne

z



R(A), R(B), R(C), R(D) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, -(C₁-C₈)-Alkyl, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, NHR(7), NR(7)R(8), O-(C₃-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

- R(7), R(8) unabhängig voneinander Wasserstoff, -(C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10); oder
- 5 R(7), R(8) bilden gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, NH, N-CH₃ oder N-Benzyl ersetzt sein kann;
- 10 R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Perfluoralkyl;
- 15 x Null, 1 oder 2;
- 20 y Null, 1 oder 2;
- R(E), R(F) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C₁-C₈)-Alkyl, O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);
- 25 R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, -(C₁-C₈)-Alkyl, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, -(C=O)-N=C(NH₂)₂, -(SO₀₋₂)-(C₁-C₈)-Alkyl, -(SO₂)-NR(7)R(8), -O-(C₀-C₈)-Alkylen-phenyl, -(C₀-C₈)-Alkylen-phenyl, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, -(C₀-C₈)-Alkylen-NR(9)R(10);
- 30 L -O-, -NR(47)-, -(C₁-C₈)-Alkylen-, -(C₁-C₈)-Alkenylen-, -(C₁-C₈)-Alkinylen-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO₂-NR(47)-,

-O-(CH₂)_n-O-, -NR(47)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-, -CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -O-CO-(CH₂)_n-O-, -SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-CH₂-CH₂-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-SO₂-(CH₂)_n-O-

5

R(47) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;

R(48) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

10

n 1 bis 8;

R(40) bis R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), -SR(50), NHR(50), -NR(50)₂, -O-(CO)-R(50), -S-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50), -O-PO-(OR(50))-OR(50), -O-(SO₂)-OR(50), -R(50), eine Bindung zu L; oder R(40) und R(41), R(42) und R(43), R(44) und R(45) bilden jeweils gemeinsam den Sauerstoff einer Carbonylgruppe;

wobei immer genau einer der Reste R(40) bis R(45) die Bedeutung einer Bindung zu L hat;

20

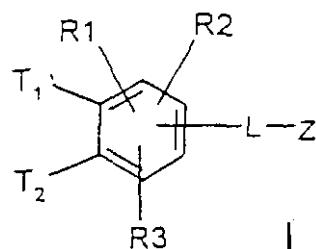
K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)₂, -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, -NH-CH₂-COOH, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -HN-CH(R46)CO₂H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;

25

R(46) Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, -CH₂-OH, H₃CSCH₂CH₂-, HO₂CCH₂-, HO₂CCH₂CH₂-;

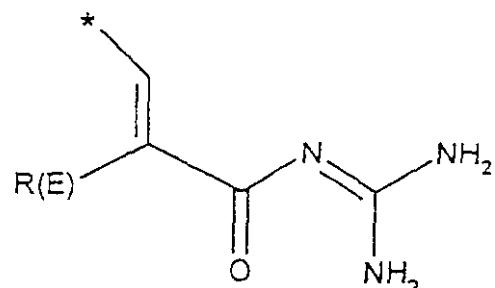
R(50) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy; sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I



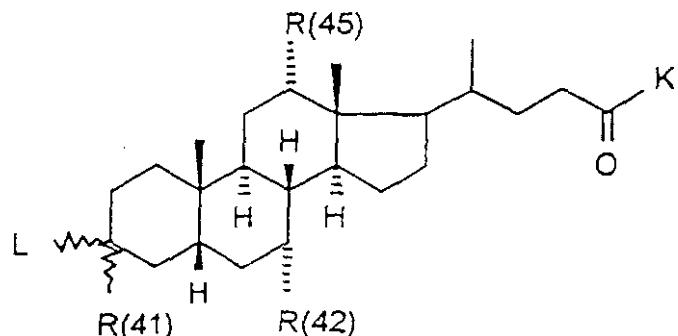
wohin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander gleich



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z



- 5 R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

10

R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, CH₃, CF₃;

R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO₂-(C₁-C₄)-

Alkyl, -SO₂-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, -SO₂-NH(C₁-C₄)-Alkyl, -SO₂-NH₂, -SO₂-

(C₁-C₄)-Alkyl -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkyreste

5 ein oder mehrfach mit F substituiert sein können,

-O-(C₀-C₄)-Alkylen-phenyl, -(C₀-C₄)-Alkylen-phenyl, wobei die

Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy;

10 L -O-, -NR(47)-, -(C₁-C₄)-Alkylen-, -(C₁-C₄)-Alkenylen-, -(C₁-C₄)-

Alkinylen-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO₂-NR(47)-, -O-(CH₂)_n-O-, -NR(47)-

(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-, -CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -SO₂-

NR(48)-(CH₂)_n-O-;

15 R(47) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;

R(48) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern
bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

20 n 1-4;

R(41), R(42), R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), NHR(50), -
NR(50)₂, -O-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50);

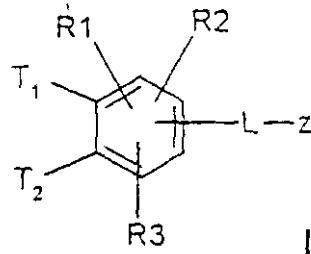
25 R(50) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern
bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)₂, -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, -HN-CH₂-CH₂-
SO₃H, -NH-CH₂-COOH, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -OKa, wobei Ka ein Kation
bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres

30 Ammoniumion;

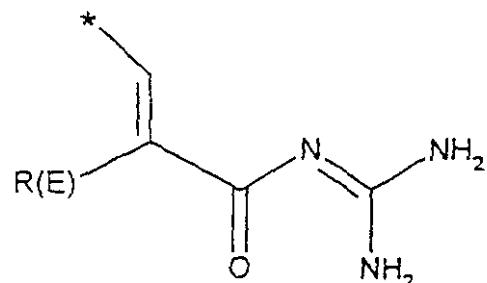
sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle
Derivate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I



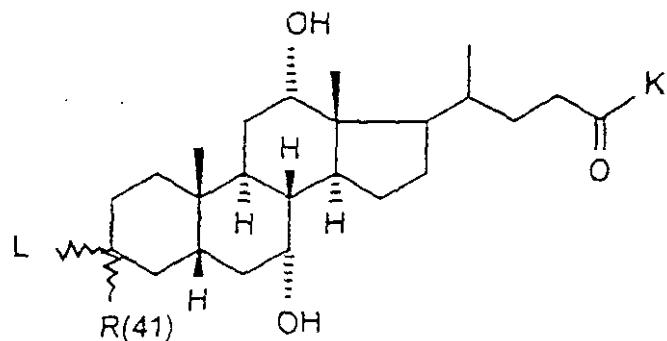
worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,

und L-z



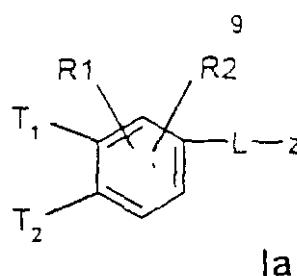
5

R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl, -O(C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, -OCF₃

10 R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO₂-CH₃, SO₂NH₂, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, -O-(C₀-C₄)-Alkylen-phenyl, -

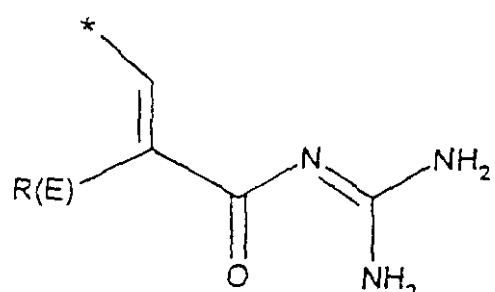
(C₀=C₄)-Alkylen-phenyl, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

- 5 R(3) Wasserstoff,
- L -O-, -NR(47)-, -CH₂-CH₂-, CH=CH-, -(C≡C)-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO₂-NR(47)-, -O-(CH₂)_n-O-, -NR(47)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-, -CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-;
- 10 R(47) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;
- R(48) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;
- 15 n 1-4;
- R(41) Wasserstoff, -OH;
- K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)₂, -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, -NH-CH₂-COOH, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkalition oder ein quartäres Ammoniumion;
- 20 R(50) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;
- sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.
- 25 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I mit der Struktur Ia



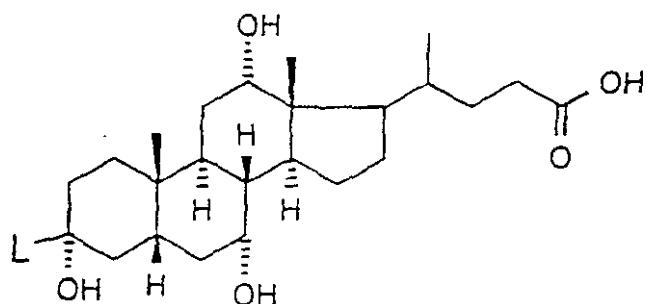
worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z



L

—C≡C—, -NH-CH₂-CH₂-O-;

5

R(E) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl;

R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO₂-CH₃, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

10

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5 *** markiert in in den obigen Formeln den Anknüpfungspunkt von T1 oder T2 an den Phenylring der Formel I.

10 Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

15 Die Doppelbindungsgeometrie der Verbindungen der Formel I kann sowohl E als auch Z sein. Die Verbindungen können als Doppelbindungsisomere im Gemisch vorliegen.

Der Ausdruck " wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann" umfasst auch perfluorierte Alkylreste.

20 Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

25 Pharmazeutisch verträgliche Säze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches

Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B.

30 Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Apfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch

verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisaiz (wie Magnesium- und Calciumsalze).

5 Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

10 Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

15 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

25 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

30 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

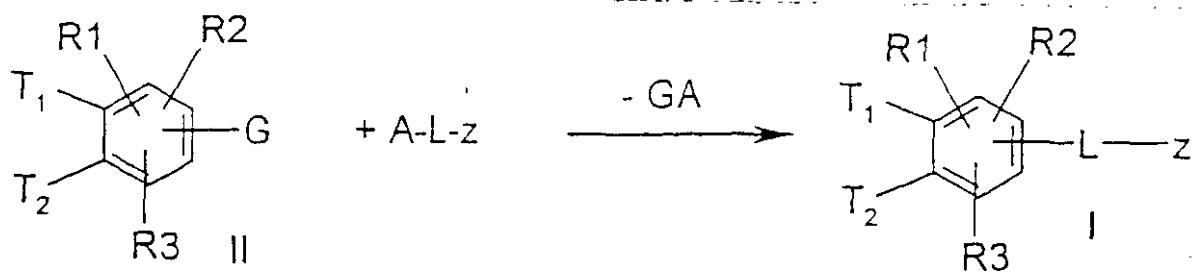
Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,1 mg bis 100 mg (typischerweise von 0,1 mg bis 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 0,1-10 mg/kg/Tag. Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 0,01 bis 100 mg, typischerweise von 0,02 bis 50 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträglicher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Aminopropanol-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale und perorale (z.B. sublinguale) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

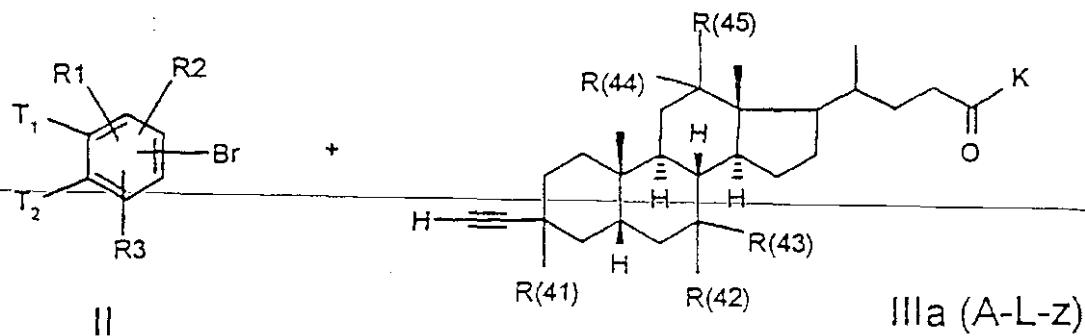
Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

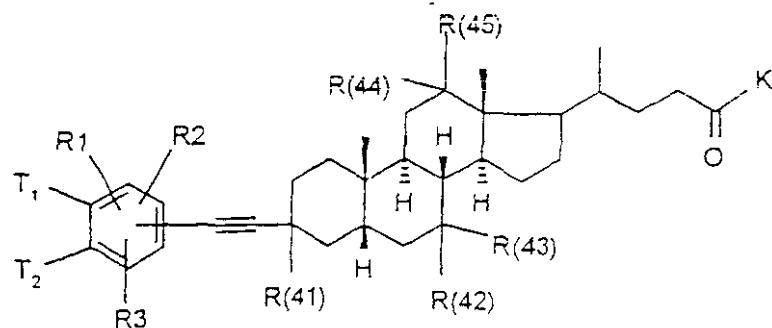
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,



- 5 wobei T1, T2, R(1), R(2) und R(3) die oben angegebene Bedeutung haben und G für eine durch L-z austauschbare Funktionalität steht, in einer dem Fachmann bekannten Art und Weise mit einer Verbindung A-L-z zur Reaktion bringt, wobei GA abgespalten wird und eine Verbindung der Formel I entsteht.
- 10 Die Funktionalität G der Verbindung mit der Formel II kann beispielsweise die Bedeutung von Brom oder Iod besitzen. Durch Pd(0)-Katalyse kann dann in bekannter Art und Weise die gewünschte C-C-Bindungsknüpfung erzielt werden.



Pd(0)-Katalysator
Hilfsbase
dipolar aprot. LM



Die Acetylen-Gallensäurederivate der Formel III werden aus geeigneten Gallensäureketonen hergestellt. Dazu wird Lithiumacetylid analog zu bekannten 5 Verfahren (US 5,641,767) an Ketogallensäuren addiert.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate zeichnen sich durch eine günstige Beeinflussung der Gallezusammensetzung und verhindern die Bildung von Gallensteinen, indem sie die Übersättigung der Galle mit Cholesterin verhindern, oder indem sie die Bildung von Cholesterinkristallen aus übersättigten Gallen verzögern. Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit lipidsenkenden Wirkstoffen eingesetzt werden. Die Verbindungen eignen sich insbesondere zur Prophylaxe sowie zur Behandlung von Gallensteinen.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (i) gelangen in das hepatobiliäre System und wirken daher in diesen Geweben. So wird die Wasserabsorption aus der Gallenblase durch Inhibition des apikalen NHE-Antiports vom Subtyp 3 des Gallenblasenepithels gehemmt, was eine verdünnte Gallenflüssigkeit zur Folge hat.

15

Die biologische Prüfung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgte durch Ermittlung der Inhibition des Natrium / Protonen-Austauscher Subtyp 3.

1. Testbeschreibung

20

Zur Bestimmung der IC₅₀-Werte für die Hemmung von humanem NHE-3 Protein (exprimiert in LAP1-Zelllinie) wurde die Erholung des intrazellulären pHs (pH_i) nach einer Ansäuerung ermittelt, die bei funktionsfähigem NHE auch unter bicarbonatfreien Bedingungen einsetzt. Dazu wurde der pH_i mit dem pH-sensitiven

25

Fluoreszenzfarbstoff BCECF (Calbiochem, eingesetzt wird die Vorstufe BCECF-AM) bestimmt. Die Zellen wurden zunächst mit BCECF beladen. Die BCECF-Fluoreszenz wurde in einem "Ratio Fluorescence Spectrometer" (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) bei Anregungswellenlängen von 505 und 440 nm und einer Emissionswellenlänge von 535 nm bestimmt und mittels Kalibrierungskurven in den pH_i umgerechnet. Die Zellen wurden bereits bei der BCECF-Beladung in NH₄Cl-Puffer (pH 7,4) inkubiert (NH₄Cl-Puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM Hepes, 5 mM Glucose, 1 mg/ml BSA; mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,4 eingestellt). Die

intrazelluläre Ansäuerung wurde durch Zugabe von 975 μ l eines NH₄Cl-freien Puffers zu 25 μ l Aliquots der in NH₄Cl-Puffer inkubierten Zellen induziert. Die nachfolgende Geschwindigkeit der pH-Erholung wurde 3 Minuten registriert. Für die Berechnung der inhibitorischen Potenz der getesteten Substanzen wurden die Zellen 5 zunächst in Puffern untersucht, bei denen eine vollständige bzw. überhaupt keine pH-Erholung stattfand. Zur vollständigen pH-Erholung (100%) wurden die Zellen in Na⁺-haltigem Puffer inkubiert (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM Na₂HPO₄, 0,23 mM NaH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Für die Bestimmung des 0%-Wertes 10 wurden die Zellen in einem Na⁺-freien Puffer inkubiert (133,8 mM Cholinchlorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl₂, 1,25 mM MgCl₂, 0,97 mM K₂HPO₄, 0,23 mM KH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM Glucose, mit 1 M NaOH wird ein pH von 7,0 eingestellt). Die zu 15 testenden Substanzen wurden in dem Na⁺-haltigem Puffer angesetzt. Die Erholung des intrazellulären pHs bei jeder getesteten Konzentration einer Substanz wurde in Prozent der maximalen Erholung ausgedrückt. Aus den Prozentwerten der pH-Erholung wurde mittels des Programms SigmaPlot (Version 3.0, Jandel Scientific, USA) der IC₅₀-Wert der jeweiligen Substanz berechnet.

Ergebnisse:

20

Beispiel 1: IC₅₀ = 1,7 μ M / l

25

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung, ohne dieselbe auf in den Beispielen beschriebene Produkte und Ausführungsformen einzuschränken.

Liste der Abkürzungen:

	MeOH	Methanol
30	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	EI	electron impact
	CI	Chemical Ionisation
	RT	Raumtemperatur
35	EE	Ethylacetat (EtOAc)

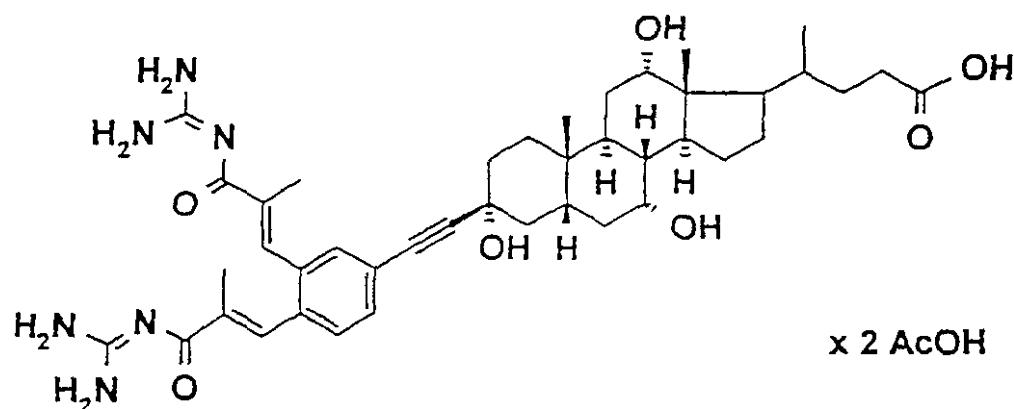
mp	Schmelzpunkt
HEP	n-Heptan
DME	Dimethoxyethan
ES	Elektronenspray
5 FAB	Fast Atom Bombardment
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
THF	Tetrahydrofuran
eq.	Äquivalent

10 Allgemeines Verfahren zur Kopplung von Arylhalogeniden und substituierten, terminalen Acetylenen:

Das Arylhalogenid (1 eq) wird zusammen mit einer Hilfsbase (4 eq) wie z.B. Triethylamin und einem Pd-Katalysator wie z.B. Palladium-bis-triphenylphosphino-dichlorid (3 mol%) in DMF vorgelegt. Innerhalb von 0.5-3h wird das Acetylenderivat 15 langsam zugegeben und falls nötig nochmals obige Menge an Katalysator zugesetzt. Die Reaktionstemperatur kann dabei RT überschreiten und annähernd 100°C erreichen, typischerweise liegt sie bei 60°C. Durch Zusatz von Essigester lässt sich das Rohprodukt präzipitieren und filtrieren. Eine sich anschließende Salzbildung wird 20 durch Säurezugabe in Aceton erreicht.

Beispiel 1:

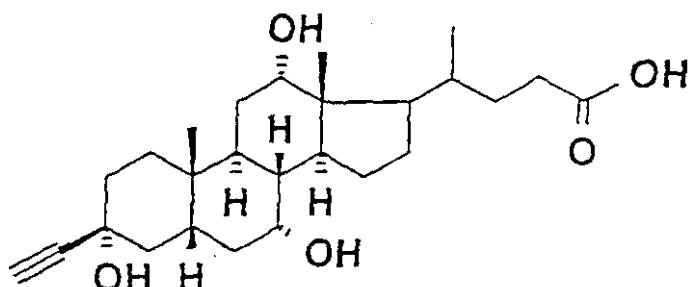
- 5 4-{3 β -[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure-diacetat, gelblicher Feststoff, Smp. 250°C (Zers.), MS: M⁺+H (FAB)=880.



10

Darstellung der Zwischenprodukte 1 und 2:

Zwischenprodukt 1: 3 β -Acetylen-cholsäure



15 Syntheseweg:

a) 3,7,12-Triacetylcholsäuremethylester

90 g Cholsäuremethylester und 3.0 g Dimethylaminopyridin wurden in 500 ml Pyridin gelöst, mit 500 ml Acetanhydrid versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat

20

(3x) extrahiert. Trocknen ($MgSO_4$) und Eindampfen der organischen Phase ergaben 92 g 3,7,12-Triacetylcholsäuremethylester, MS: M^++Li (FAB)=555.

5 b) 7,12-Diacetyl-cholsäuremethylester

Bei 5°C wurden 150 ml Acetanhydrid langsam in 1.5 l Methanol zugetropft. Nach 15 Minuten wurden 92 g 3,7,12-Triacetylcholsäuremethylester zugegeben und 1 h bei Zimmertemperatur gerührt. Es wurde auf Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1N Na_2CO_3 -Lösung gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Es wurden 85 g Rohprodukt erhalten, MS: M^++Li (FAB)=513.

10 c) 3-Keto-7,12-diacetyl-cholsäuremethylester

85 g (168 mmol) 7,12-Diacetylcholsäuremethylester, 183.7 g Pyridiniumchlorochromat und 175 g Molekularsieb wurden in 2.5 l Dichlormethan 2 h bei Zimmertemperatur gerührt. Es wurde auf 7 l Diethylether gegossen, die Feststoffe abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Nach Chromatographie über eine Florisil-Säule wurden 59.6 g Produkt erhalten, MS: M^++Li (FAB)=511.

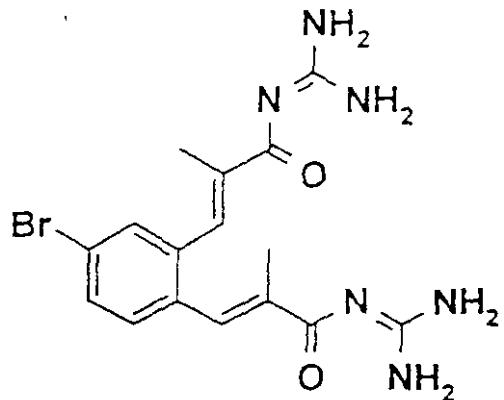
15 d) 3β -Acetylen-7,12-diacetyl-cholsäuremethylester

20 In 750 ml abs. Tetrahydrofuran wurde bei -55°C unter Argon 25 min Acetylen eingeleitet. Zu dieser Lösung wurden 145 ml 15% n-Butyllithium in Hexan zugetropft und 10 min nachgerührt. Anschließend wurden 45 g (89 mmol) 3-Keto-7,12-diacetylchoisäuremethylester zugegeben und 1.5 h bei -40°C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden 500 ml gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Ethylacetat (3x) extrahiert, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselgel chromatographiert (n-Heptan/ Ethylacetat 1:1). Es wurden 35.3 g Produkt erhalten, MS: M^++Li (FAB)=537.

25 e) 3β -Acetylen-cholsäure

30 35.2 g (66 mmol) des Produkts aus d) wurden in 1 l Methanol gelöst, mit 300 ml 2N Natriumhydroxidlösung versetzt und 25 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und mit 2N Salzsäure bis pH 2 angesäuert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen. Trocknung des Rückstandes ergab 14.6 g Produkt, MS: M^++Li (FAB)=439.

Zwischenprodukt 2: 1,2-Bis-[3-(E-2-methyl-propensäureguanidid)]-4-brom-benzol-dihydrochlorid

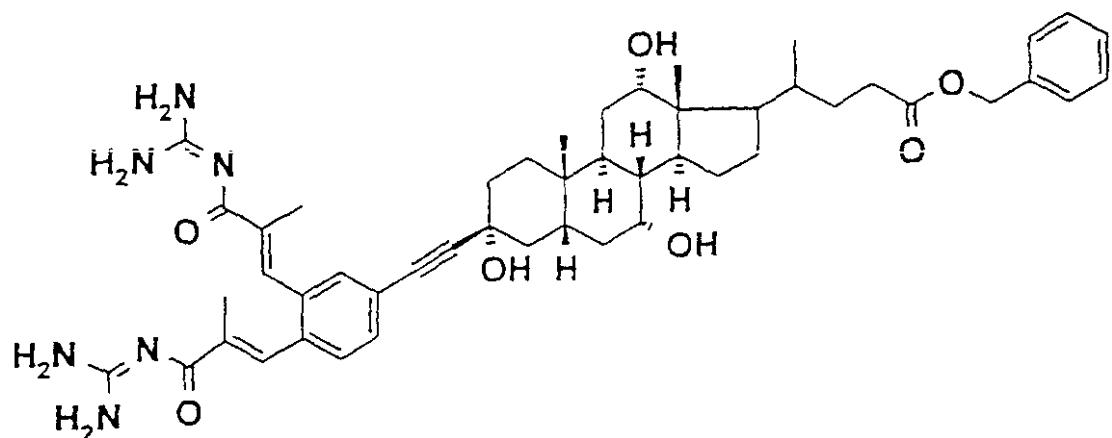


5 Syntheseweg:

- a) 4-Brom-1,2-phthaldialkohol aus 4-Brom-phthalsäuredimethylester gemäß Standardmethoden (z.B. Reduktion mit LAH), farbloses Öl; MS (CI): $M^+ + H = 217$.
- b) 4-Brom-1,2-phthaldialdehyd aus 2a) durch z.B. Swern Oxidation unter Standardbedingungen, amorpher Feststoff, MS (CI): $M^+ + H = 213$.
- 10 c) 4-Brom-1,2-di-[3-(E-2-methyl-propensäureethylester)]-benzol durch Deprotonierung von 1 eq 2-Phosphonopropionsäuretriethylester mit 1 eq. n-Butyllithium in Hexan bei $0^\circ C$ und anschließender Reaktion bei RT mit 0.5 eq. 4-Brom-1,2-phthaldialdehyd 2b). Nach vollständiger Abreaktion des Dialdehyds wurde mit Wasser aufgearbeitet und dreimal mit Toluol ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das verbleibende Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel mit EE/HEP-Gemischen als Eluent getrennt, farbloses Öl; MS (CI): $M^+ + H = 381$.
- 15 d) 4-Brom-1,2-di-[3-(E-2-methyl-propensäure)]-benzol aus 2c) durch Verseifung gemäß einer Standardmethode (Natriumhydroxid in Methanol), farbloser amorpher Feststoff, MS (ES): $M^+ + H = 325$.
- e) 1,2-Bis-[3-(E-2-methyl-propensäureguanidid)]-4-brom-benzol-dihydrochlorid aus 2d) gemäß allg. Variante, farbloser Feststoff; mp $240^\circ C$; MS (FAB): $M^+ + H = 407$.
- f) 4-(3 β -[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure-diacetat aus 2e) und 3 β -Acetylencholsäure mittels Pd(0)-Kopplung nach allg. Verfahren in DMF bei $60^\circ C$ innerhalb 2h.

Beispiel 2:

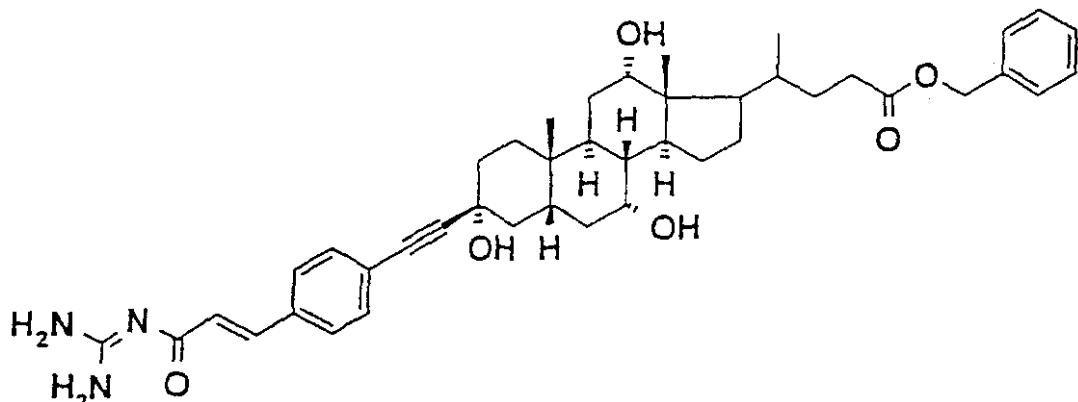
5 4-[3 β -[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-benzylester, gelblicher Feststoff, Smp. 155°C, MS: M $^+$ +H (ES)=849.



Synthese: analog Beispiel 1 unter Verwendung von 3 β -Acetylen-choleinsäurebenzylester.

Beispiel 3:

5 4-{3 β -[4-(3-Guanidino-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäurebenzylester,

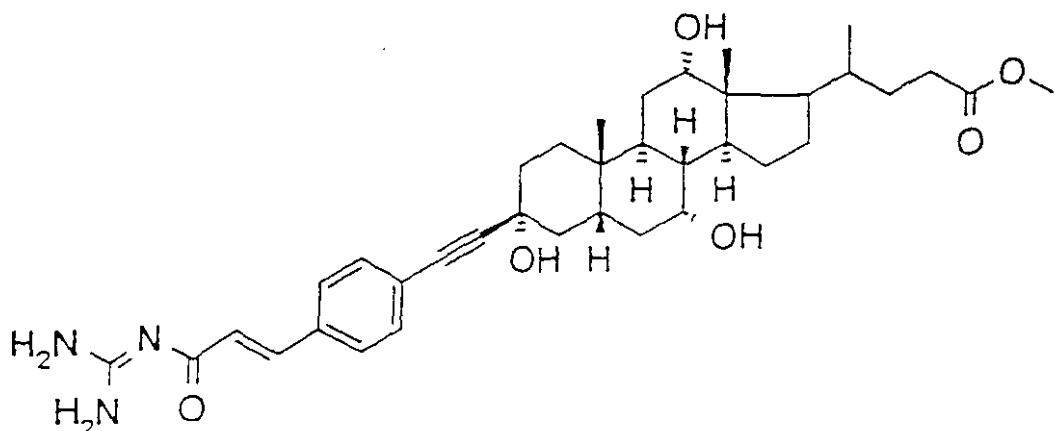


gelblicher Feststoff, Smp. 189°C, MS: M⁺+H (FAB)=710.

10 Synthese analog allg. Verfahren unter Verwendung von 4-Brom-zimtsäureguanidid und 3 β -Acetylen-choolsäurebenzylester.

Beispiel 4:

15 4-{3 β -[4-(3-Guanidino-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäuremethylester, gelblicher Feststoff, Smp. 60°C, MS: M⁺+H (FAB)=718.

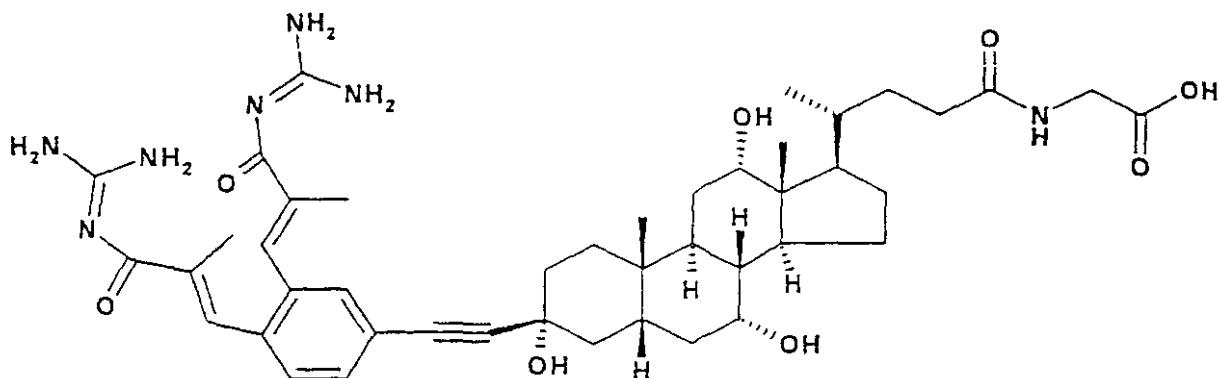


Synthese analog allg. Verfahren durch Reaktion von 4-Brom-zimtsäureguanidid und 3 β -Acetylen-cholsäurebenzylester.

Beispiel 5:

5

(4-{3 β -[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy- 10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentanoylamino)-essigsäure.



10

a) [4-(3 β -Ethynyl-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentanoylamino]-essigsäure-methylester

530 mg 3 β -Acetylen-cholsäure (Zwischenprodukt 1e) sowie 510 μ l Triethylamin

15 werden in 30 ml THF gelöst und bei 0°C 175 μ l Chlorameisensäureethylester zugetropft. 15 Minuten wird bei 0°C nachgerührt, anschließend eine Lösung von 340 mg Glycinmethylester-Hydrochlorid in 10 ml DMF zugetropft und 4 h bei RT gerührt. Mit 200 ml EE wird verdünnt und 2 mal mit je 50 ml einer 5% wäßrigen NaHSO₄-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml EE ausgenommen und 3 mal mit je 50 ml einer gesättigten wäßrigen Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/MeOH 10:1 und anschließend ein zweites Mal mit EE liefert 280 mg eines farblosen Schaumes.

20 25 R_f(EE) = 0.37

MS (FAB) : 518 (M+H)⁺

- b) [4-(3 β -Ethynyl-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentanoylamino]-essigsäure

270 mg [4-(3 β -Ethynyl-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-

5 cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentanoylamino]-essigsäure-methylester und 630 μ l einer 1n wäßrigen NaOH-Lösung werden in 5 ml Ethanol gelöst und 16 h bei RT stehen gelassen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 50 ml einer gesättigten wäßrigen NaH_2PO_4 -Lösung aufgenommen und 3 mal mit je 50 ml EE extrahiert. Über MgSO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.
10 Man erhält 230 mg eines amorphen Feststoffs.

10 Man erhält 230 mg eines amorphen Feststoffs.

R_f(Aceton/Wasser 10:1) = 0.25 MS (FAB) : 502 (M+2Li)⁺

c) (4-{3 β -[3,4-Bis-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy- 10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentanoylamino)-essigsäure

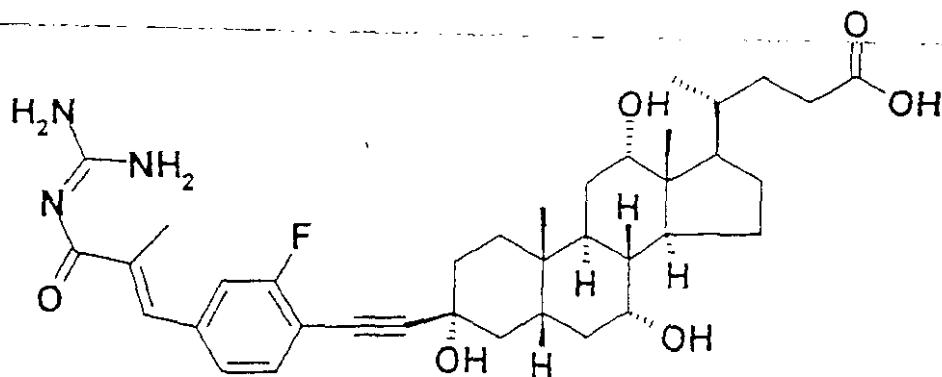
230 mg [4-(3 β -Ethynyl-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-10 β ,13 β -dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren- 17-yl)-pentanoylamino]-essigsäure sowie 183 mg N-(3-[4-Brom-2-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenyl]-2-methyl-acryloyl)-guanidin werden mittels Pd(0)-Kopplung nach allg. Verfahren in DMF bei 60°C innerhalb 3 h umgesetzt. Nach präparativer HPLC über C18 LiChrosorb mit Acetonitril/Wasser 2:4 + 0.1% Essigsäure + 0.1% Ammoniumacetat erhält man 70 mg eines amorphen Feststoffs.

R_f(n-Butanol/Eisessig/Wasser 3:1:1) = 0.33 MS (ES) : 816 (M+H)⁺

25

Beispiel 6:

4-[3-{2-Fluor-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethynyl]-3,7,12-trihydroxy- 10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure



a) 3-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-butylester

5 2 g 1-Brom-2-fluor-4-iod-benzol und 1,1 ml Diisopropylethylamin werden in 20 ml Dimethylacetamid (wasserfrei) gelöst und 5 Minuten lang ein leichter Argonstrom durch die Lösung geleitet. Anschließend werden 1,4 ml Acrylsäurebutylester und 10 mg 2,6-Di-*t*-butyl-4-methylphenol zugegeben und auf 100°C erwärmt. Schließlich werden weitere 4 ml Dimethylacetamid mittels eines Argonstroms entgast und 80 mg 10 Trans-bis(β-acetato)bis[o-(di-*o*-tolylphosphino)benzyl]dipalladium (Tetrahedron Lett. 1996, 37(36), 6535-6538) darin suspendiert. Diese Suspension wird zur Mischung der übrigen Reaktionspartner addiert und 90 Minuten bei 140°C gerührt. Das Gemisch wird anschließend mit 200 ml EE verdünnt, 2 mal mit je 100 ml Wasser und 15 1 mal mit 100 ml einer gesättigten wäßrigen NaCl-Lösung gewaschen. Über MgSO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel liefert 230 mg eines farblosen Öls.

R_f(EE/HEP) = 0.27

MS (DCI) : 315 (M+H)⁺

20 b) 3-{4-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-25 hexadecahydro- cyclopenta[a]phenanthren-3-ylethynyl]-3-fluor-phenyl}-2-methyl-acrylsäure-butylester

64 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, 17 mg CuI, 0,5 ml Triethylamin 25 sowie 230 mg 3-(4-Brom-3-fluor-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-butylester werden in 10 ml wasserfreiem DMF gelöst und bei 60°C innerhalb einer Stunde eine Lösung von 395 mg 3-*β*-Acetylen-cholsäure in 10 ml wasserfreiem DMF zugetropft. Eine Stunde wird bei 60°C gerührt und dann erneut eine Lösung von 395 mg 3-*β*-Acetylen-

choolsäure in 10 ml wasserfreiem DMF bei 60 °C langsam zugetropft. Weitere 2 Stunden wird bei 60°C gerührt, anschließend nochmals 64 mg Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid und 17 mg Cul zugegeben und erneut 2 Stunden bei 60°C gerührt. Schließlich werden weitere 80 mg 3D-Acetylen-choolsäure und 2 Stunden bei 60°C gerührt. Das Solvens wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in 100 ml einer 5% wäßrigen NaHSO₄-Lösung aufgenommen und 3 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/MeOH 5:1 liefert 90 mg einer wachsähnlichen Substanz.

10 R_f (EE/MeOH 5:1) = 0.56 MS (FAB) : 667 (M+H)⁺

c) 4-{3-[2-Fluor-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylethinyl]-3,7,12-trihydroxy- 10,13-dimethyl-hexadecahydro-
15 cyclopenta[a]phenanthren-17-yl}-pentansäure

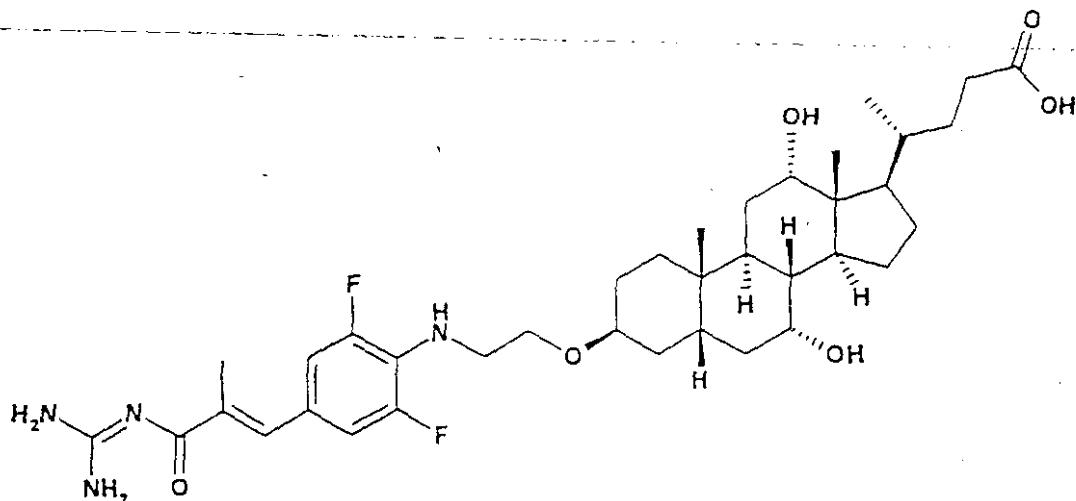
73 mg Guanidin-Hydrochlorid und 71 mg Kalium-t-butylat werden in 2 ml
X wasserfreiem DMF gelöst und 30 Minuten bei RT gerührt. Diese Suspension wird zu
85 mg 3-{4-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-3,7,12-trihydroxy-10,13-dimethyl-
20 hexadecahydro- cyclopenta[a]phenanthren-3-ylethinyl]-3-fluor-phenyl}-2-methyl-

acrylsäure-butylester gespritzt und 5 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Abkühlung werden 10 ml Wasser zugegeben, mit wäßriger HCl-Lösung auf pH=4 gestellt und 3 mal mit je 10 ml EE extrahiert. Über MgSO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Wasser 10:1 liefert 15,5
25 mg eines amorphen Feststoffs.

MS (ES) : 652 (M+H)⁺

Beispiel 7:

30 4-(3-{2-[2,6-Difluoro-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)- phenylamino]-ethoxy}-
7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-
pentansäure



- a) 4-(7,12-Dihydroxy-3-methanesulfonyloxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure

5

100 g Cholsäure werden in 500 ml Pyridin gelöst und bei 0°C 23,1 ml Mesylchlorid über einen Zeitraum von 30 Minuten zugetropft. 3 Stunden lang wird bei RT gerührt, anschließend bei 0°C auf eine Lösung von 400 ml H₂SO₄ in 3 l Wasser gegossen und 4 mal mit je 750 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Diisopropylether zur Kristallisation gebracht und man erhält 117,1 g; mp 121°C (unter Zersetzung).

R_f(EE/HEP/Essigsäure 5:5:1) = 0.31

MS (FAB): 487

(M+H)⁺

15

- b) 4-[7,12-Dihydroxy-3-(2-hydroxy-ethoxy)-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester

116 g 4-(7,12-Dihydroxy-3-methanesulfonyloxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure sowie 130 ml Triethylamin werden in 650 ml Glycol gelöst und 3 Stunden bei 100°C sowie 7,5 Stunden bei 115°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C auf eine Lösung von 400 ml H₂SO₄ in 3 l Wasser gegossen und 7 mal mit je 750 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält das Zwischenprodukt ZWP.

Bei 0°C werden 130 ml Acetylchlorid zu 900 ml Methanol getropft. Dann wird eine Lösung von ZWP in 400 ml zugegeben und 6 Stunden bei RT gerührt. 60 Stunden wird bei RT stehen gelassen, dann auf 2.6 l Wasser gegossen und 8 mal mit je 500 ml Diisopropylether (DIP) extrahiert. Die organische Phase wird anschließend noch 6 mal mit je 600 ml einer halbgesättigten wäßrigen ~~einer~~ NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.

Chromatographie an Kieselgel mit EE liefert 32 g eines harzähnlichen Feststoffs.

$R_f(\text{EE}) = 0.19$

MS (FAB) : 467

$(\text{M}+\text{H})^+$

10

c) 4-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethoxy]-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester

15

1.5 g 4-[7,12-Dihydroxy-3-(2-hydroxy-ethoxy)-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester, 950 mg

Triphenylphosphin und 550 mg Phthalimid werden in 26 ml THF auf 45 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 1,14 ml Azodicarbonsäurediethylester zugetropft. 2

20

Stunden wird bei 45°C gerührt, anschließend das Reaktionsgemisch in 200 ml einer halbkonzentrierten wäßrigen NaHCO_3 -Lösung gegossen und 3 mal mit je 200 ml EE extrahiert. Über Na_2SO_4 wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt.

Chromatographie an Kieselgel mit *t*-Butylmethylether (MTB) liefert 1.76 g eines zähen Öls.

25

$R_f(\text{EE}) = 0.60$

MS (FAB) : 602 ($\text{M}+\text{Li}$)⁺

d) 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester

30

1.7 g 4-[3-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethoxy]-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester sowie 0.52 ml Hydrazinhydrat (80%) werden in 14 ml Methanol gelöst und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird auf 40°C abgekühlt und das

30

Reaktionsgemisch mit 8.7 ml einer 2N-wäßrigen HCl-Lösung versetzt. 30 Minuten wird bei 40°C nachgerührt, anschließend die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit Aceton/Wasser 10:1 liefert 540 mg harzähnlichen Feststoffs.

5 R_f (Aceton/Wasser 10:1) = 0.06 MS (FAB) : 466 (M+H)⁺

e) 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure

10 3 g 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure-methylester und 310 mg NaOH werden in 5 ml Wasser sowie 30 ml Methanol 24 Stunden bei RT gerührt. Die Solventien werden im Vakuum entfernt, mit 200 ml Wasser aufgenommen und mit wäßriger HCl-Lösung auf pH = 7-7.5 gestellt. 1 Stunde wird nachgerührt und anschließend das Produkt abfiltriert. Man erhält 1.6 g eines blaßgelbe kristallinen Feststoffs. mp 185-195°C.

15 R_f (CH₂Cl₂/MeOH/Essigsäure/Wasser 32:8:1:1) = 0.18 MS (ES) : 452 (M+H)⁺

20 f) 2-Methyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-acrylsäure-ethylester

4.3 ml 2-Phosphonopropionsäure-triethylester werden in 30 ml wasserfreiem THF gelöst und bei 0°C 12.5 ml einer 1.6 N Lösung von n-Butyllithium in Hexan zugetropft. 15 Minuten wird bei RT gerührt und anschließend eine Lösung von 3.2 g 3,4,5-Trifluorbenzaldehyd in 8 ml wasserfreiem THF zugetropft. Eine Stunde wird bei RT gerührt und 16 Stunden bei RT stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit 300 ml Wasser verdünnt, 30 ml einer gesättigten wäßrigen Na₂CO₃-Lösung zugegeben und 3 mal mit je 100 ml EE extrahiert. Über Na₂SO₄ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit EE/HEP 1:8 liefert 3.8 g farblosen Kristalle; mp 54°C.

25 R_f (EE/HEP 1:8) = 0.35 MS (DCI) : 245 (M+H)⁺

g) 3-(4-{2-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-3-yloxy]-ethylamino}-3,5-difluoro-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-ethylester

5 600 mg 4-[3-(2-Amino-ethoxy)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl]-pentansäure, 390 mg 2-Methyl-3-(3,4,5-trifluoro-phenyl)-acrylsäure-ethylester und 828 mg K_2CO_3 werden in 10 ml Dimethylacetamid 2.5 Stunden lang bei 130°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen mit 400 ml CH_2Cl_2 verdünnt und mit 400 ml einer 5% wäßrigen $NaHSO_4$ -Lösung gewaschen. Über $MgSO_4$ wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie an Kieselgel mit $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1 liefert 155 mg eines farblosen Öls.

10 $R_f(CH_2Cl_2/MeOH\ 10:1) = 0.27$

MS (ES) : 676 (M+H)⁺

15

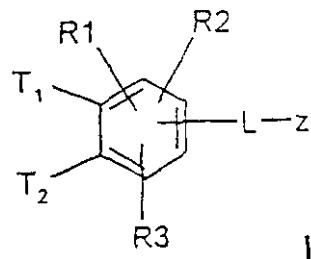
i) 4-(3-{2-[2,6-Difluoro-4-(3-guanidino-2-methyl-3-oxo-propenyl)-phenylamino]-ethoxy}-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-17-yl)-pentansäure

20 130 mg Guanidin-Hydrochlorid und 125 mg Kalium-*t*-Butylat werden in 1 ml wasserfreiem DMF 30 Minuten bei RT gerührt. Anschließend wird eine Lösung von 150 mg 3-(4-{2-[17-(3-Carboxy-1-methyl-propyl)-7,12-dihydroxy-10,13-dimethyl-hexadecahydro-cyclopenta[a]phenanthren-3-yloxy]-ethylamino}-3,5-difluoro-phenyl)-2-methyl-acrylsäure-ethylester in 1 ml wasserfreiem DMF addiert und 6 Stunden bei 110-115°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 100 ml Wasser gegossen, mit wäßriger HCl-Lösung auf pH = 6 gestellt und das Produkt abfiltriert. Im Feinvakuum wird getrocknet und man erhält 8.0 mg eines amorphen Feststoffs.

25 $R_f(CH_2Cl_2/MeOH/Essigsäure/Wasser\ 32:8:1:1) = 0.21$ MS (ES) : 689 (M+H)⁺

Patentansprüche:

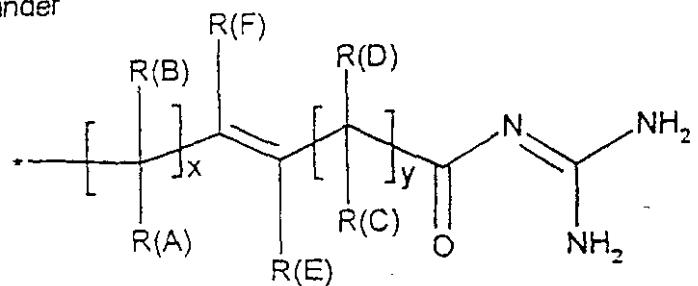
1. Verbindungen der Formel I



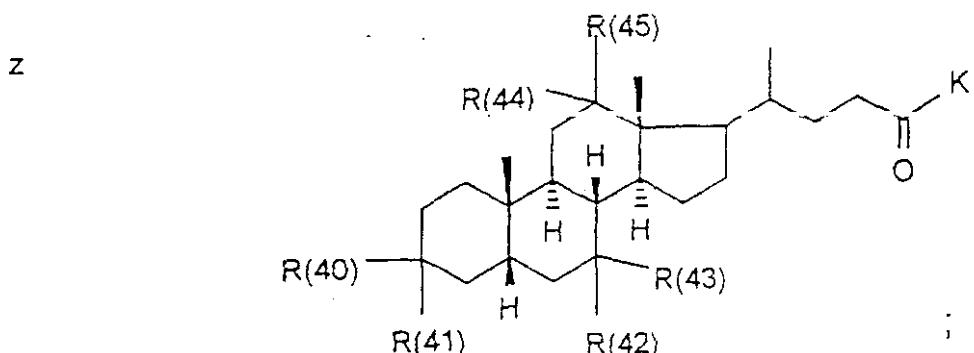
worin bedeuten

T1 und T2

unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können



5

R(A), R(B), R(C), R(D) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, -(C₁-C₈)-Alkyl, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl, NHR(7), NR(7)R(8), O-(C₃-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-

10

Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

R(7), R(8) unabhängig voneinander Wasserstoff, -(C₁-C₈)-Alkyl, wobei der
5 Alkylrest ein oder mehrfach mit F substituiert sein kann,
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Phenyl,
Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit
F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10); oder
R(7), R(8) bilden gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von
10 denen eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff, Schwefel, NH, N-CH₃ oder
N-Benzyl ersetzt sein kann;

R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-
15 Perfluoralkyl;

x Null, 1 oder 2;

y Null, 1 oder 2;

20 R(E), R(F) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C₁-C₈)-Alkyl,
O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei der Alkylrest ein oder mehrfach mit F
substituiert sein kann,
(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-(C₃-C₆)-Alkenyl, O-(C₃-C₈)-Cycloalkyl, O-
25 Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert
sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, -(C₁-C₈)-
Alkyl, -O-(C₁-C₈)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F
substituiert sein können,

30 -(C=O)-N=C(NH₂)₂, -(SO₀₋₂)-(C₁-C₈)-Alkyl, -(SO₂)-NR(7)R(8), -O-
(C₀-C₈)-Alkylen-phenyl, -(C₀-C₈)-Alkylen-phenyl, wobei die

Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF₃,

Methyl, Methoxy, -(C₀-C₈)-Alkylen-NR(9)R(10);

L -O-, -NR(47)-, -(C₁-C₈)-Alkylen-, -(C₁-C₈)-Alkenylen-, -(C₁-C₈)-Alkinylen-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO₂-NR(47)-,
 5 -O-(CH₂)_n-O-, -NR(47)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-, -CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -O-CO-(CH₂)_n-O-, -SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-CH₂-CH₂-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-SO₂-(CH₂)_n-O-

10

R(47) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;

R(48) Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

15

n 1 bis 8;

R(40) bis R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), -SR(50), NHR(50), -NR(50)₂, -O-(CO)-R(50), -S-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50), -O-PO-

20 (OR(50))-OR(50), -O-(SO₂)-OR(50), -R(50), eine Bindung zu L; oder

R(40) und R(41), R(42) und R(43), R(44) und R(45) bilden jeweils gemeinsam der Sauerstoff einer Carbonylgruppe;

wobei immer genau einer der Reste R(40) bis R(45) die Bedeutung einer Bindung zu L hat;

25

K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)₂, -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, -NH-CH₂-COOH, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -HN-CH(R46)CO₂H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkalition oder ein quartäres Ammoniumion;

30

R(46) Wasserstoff C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, -CH₂-OH, H₃CSCH₂CH₂-,
 HO₂CCH₂-, HO₂CCH₂CH₂-;

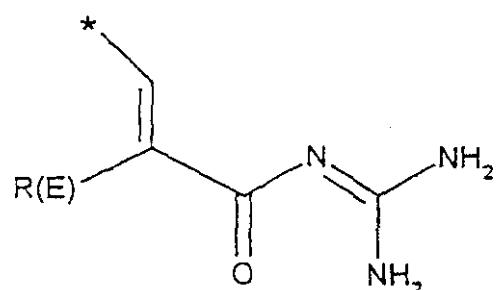
35

R(50) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

5 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

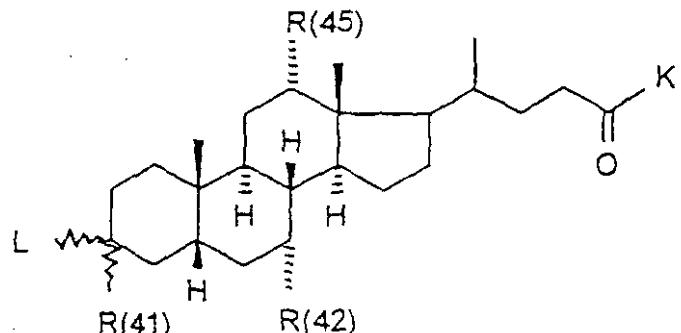
2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z



10

R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, (C₃-C₆)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Alkenyl, O-(C₃-C₆)-Cycloalkyl, O-Phenyl, O-Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy, NR(9)R(10);

15

---R(9), R(10) unabhängig voneinander Wasserstoff, CH₃, CF₃;

R(1), R(2), R(3) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO₂(C₁-C₄)-

Alkyl, -SO₂-N((C₁-C₄)-Alkyl)₂, -SO₂-NH(C₁-C₄)-Alkyl, -SO₂-NH₂, -SO₂-

5 (C₁-C₄)-Alkyl -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste
ein oder mehrfach mit F substituiert sein können,
-O-(C₀-C₄)-Alkylen-phenyl, -(C₀-C₄)-Alkylen-phenyl, wobei die
Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF₃,
Methyl, Methoxy;

10

L -O-, -NR(47)-, -(C₁-C₄)-Alkylen-, -(C₁-C₄)-Alkenylen-, -(C₁-C₄)-
Alkinylen-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO₂-NR(47)-, -O-(CH₂)_n-O-, -NR(47)-
(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-, -CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -SO₂-
NR(48)-(CH₂)_n-O-;

15

R(47) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;

R(48) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern
bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

20

n 1-4;

R(41), R(42), R(45) unabhängig voneinander Wasserstoff, -OR(50), NHR(50), -
NR(50)₂, -O-(CO)-R(50), -NH-(CO)-R(50);

25

R(50) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern
bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

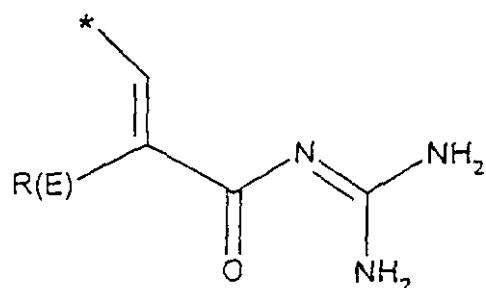
30

K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)₂, -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, -HN-CH₂-CH₂-
SO₃H, -NH-CH₂-COOH, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -OK_a, wobei K_a ein Kation
bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres
Ammoniumion;

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

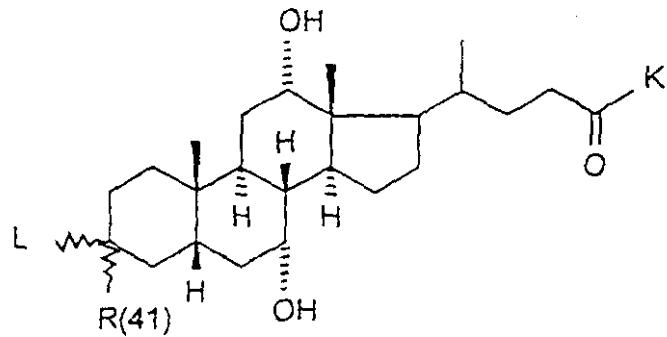
3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch
5 gekennzeichnet, daß darin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können,

und L-z



10

R(E) Wasserstoff, F, Cl, CN, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkyl, -O(C₁-C₄)-Alkyl,
CF₃, -OCF₃;

15 R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO₂-CH₃, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkylreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können, -O-(C₀-C₄)-Alkylen-phenyl, -(C₀-C₄)-Alkylen-

phenyl, wobei die Phenylkerne bis zu 3-fach substituiert sein können mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

5 R(3) Wasserstoff,

10 L -O-, -NR(47)-, -CH₂-CH₂-, CH=CH-, -(C≡C)-, -COO-, -CO-NR(47)-, -SO₂-NR(47)-, -O-(CH₂)_n-O-, -NR(47)-(CH₂)_n-O-, -NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-, -CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-, -SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-;

15 R(47) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, R(48)-CO-, Phenyl, Benzyl;

R(48) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

20 15 n 1-4;

R(41) Wasserstoff, -OH;

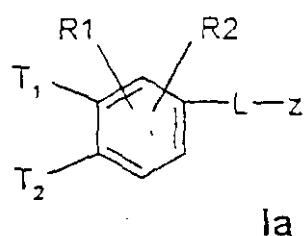
25 K -OR(50), -NHR(50), -NR(50)₂, -HN-CH₂-CH₂-CO₂H, -HN-CH₂-CH₂-SO₃H, -NH-CH₂-COOH, -N(CH₃)CH₂CO₂H, -OKa, wobei Ka ein Kation bedeutet, wie z.B. ein Alkali- oder Erdalkaliion oder ein quartäres Ammoniumion;

R(50) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei der Phenylkern bis zu 3-fach substituiert sein kann mit F, Cl, CF₃, Methyl, Methoxy;

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

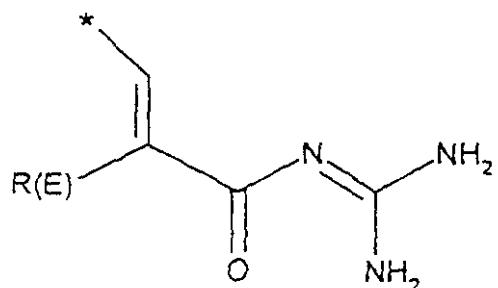
4. Verbindungen der Formel I, gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 30 3, dadurch gekennzeichnet, daß Formel I die Struktur Ia aufweist

39



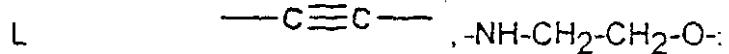
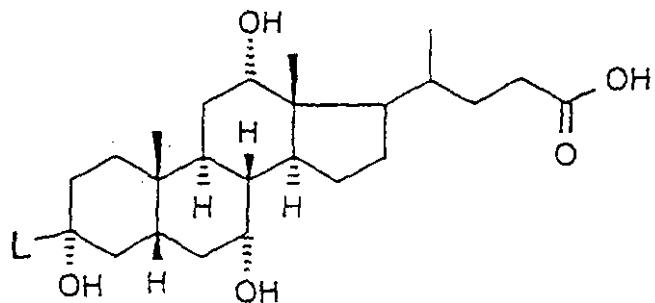
worin bedeuten

T1 und T2 unabhängig voneinander



oder Wasserstoff, wobei T1 und T2 nicht gleichzeitig Wasserstoff sein können;

L-z



5

R(E) Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl;

R(1), R(2) unabhängig voneinander Wasserstoff, F, Cl, CN, -SO₂-CH₃, -(C₁-C₄)-Alkyl, -O-(C₁-C₄)-Alkyl, wobei die Alkyreste ein oder mehrfach mit F substituiert sein können;

10

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und ein oder mehrere lipidsenkende Wirkstoffe.

10

7. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Anwendung als Medikament zur Prophylaxe oder Behandlung von Gallensteinen.

15

8. Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 in Kombination mit mindestens einem weiteren lipidsenkenden Wirkstoff als Medikament zur Behandlung von Gallensteinen.

20

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

25

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe oder Behandlung von Gallensteinen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07828

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07J41/00 A61K31/575 C07J9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 624 594 A (HOECHST AG) 17 November 1994 (1994-11-17) page 5, line 29 - line 38; examples 26,27 -----	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 January 2000

Date of mailing of the international search report

24/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wachtorn, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07828

Patent document cited in search report	Publication date		Patent/family member(s)		Publication date
EP 0624594	A	17-11-1994	AT 183191 T		15-08-1999
			AU 673419 B		07-11-1996
			AU 6194994 A		10-11-1994
			CA 2123052 A		09-11-1994
			CZ 9401137 A		16-11-1994
			DE 59408602 D		16-09-1999
			FI 942077 A		09-11-1994
			HU 67574 A		28-04-1995
			IL 109580 A		12-03-1999
			JP 7002891 A		06-01-1995
			NO 941680 A		09-11-1994
			NZ 260471 A		27-04-1995
			US 5610151 A		11-03-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07828

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07J41/00 A61K31/575 C07J9/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestpräilstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07J A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestpräilstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 624 594 A (HOECHST AG) 17. November 1994 (1994-11-17) Seite 5, Zeile 29 - Zeile 38; Beispiele 26,27	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13. Januar 2000

24/01/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P. S. 5218 Patentamt 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: 31 651 600 61
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Wachtorn, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07828

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0624594	A 17-11-1994	AT	183191 T	15-08-1999
		AU	673419 B	07-11-1996
		AU	6194994 A	10-11-1994
		CA	2123052 A	09-11-1994
		CZ	9401137 A	16-11-1994
		DE	59408602 D	16-09-1999
		FI	942077 A	09-11-1994
		HU	67574 A	28-04-1995
		IL	109580 A	12-03-1999
		JP	7002891 A	06-01-1995
		NO	941680 A	09-11-1994
		NZ	260471 A	27-04-1995
		US	5610151 A	11-03-1997

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07J 41/00

A61K 31/575 C07J 9/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 99812751.5

[43] 公开日 2001 年 12 月 5 日

[11] 公开号 CN 1325403A

[22] 申请日 1999.10.15 [21] 申请号 99812751.5

[30] 优先权

[32] 1998.10.28 [33] DE [31] 19849722.9

[86] 国际申请 PCT/EP99/07828 1999.10.15

[87] 国际公布 WO00/24761 德 2000.5.4

[85] 进入国家阶段日期 2001.4.27

[71] 申请人 阿文蒂斯药物德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 A·维切特 A·恩森 E·法尔克

H-W·简森 W·克拉莫

J-R·施瓦克

H·J·朗

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 林柏楠

IHC 010900

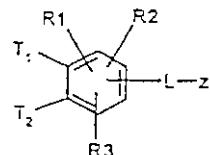
C 010740

权利要求书 7 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 胆汁酸取代的苯基链烯酰基脲、其制备方法、其作为药物或诊断剂的应用以及含有它们的药物

[57] 摘要

本发明涉及取代的苯基链烯酰基脲及其可药用盐和生理功能衍生物。本发明公开了式(I)化合物,其中各基团的定义同说明书所述。本发明还公开了式(I)化合物的生理可接受盐、生理功能衍生物及其制备方法。本发明化合物适于例如用作预防或治疗胆结石的药物。

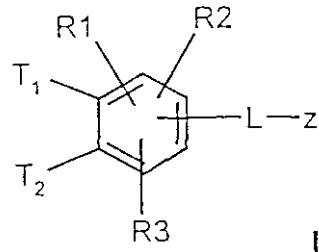


(I)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

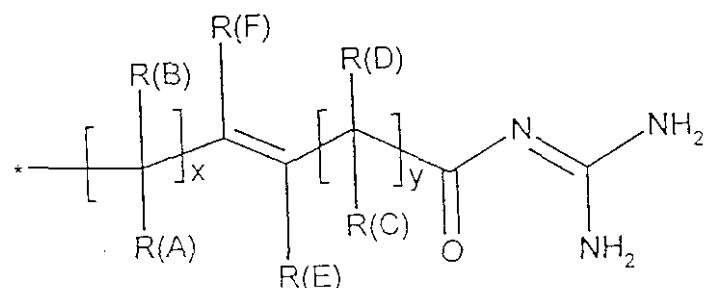
权利要求书

1. 式I化合物及其可药用盐和生理功能衍生物，



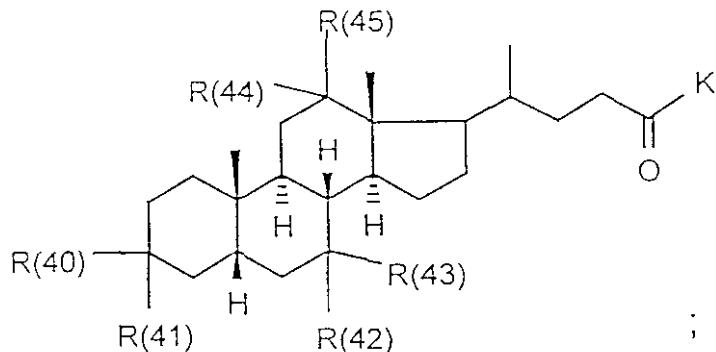
其中

T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

z是



R(A)、R(B)、R(C)、R(D)彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、-(C₁-C₈)-烷基、-O-(C₁-C₈)-烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为(C₃-C₈)-环烷基、苯基、苄基、NHR(7)、NR(7)R(8)、O-(C₃-C₆)-链烯基、O-(C₃-C₈)-环烷基、O-苯基、O-苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；

R(7)、R(8)彼此独立地为氢、-(C₁-C₈)-烷基，其中所述烷基可

被F取代一次或多次，或者彼此独立地为(C₃—C₈)—环烷基、(C₃—C₆)—链烯基、(C₃—C₈)—环烷基、苯基、苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；或者

R(7)、R(8)一起形成具有4或5个亚甲基的链，其中的一个CH₂基团可被氧、硫、NH、N—CH₃或N—苄基替代；

R(9)、R(10)彼此独立地为氢、—(C₁—C₄)—烷基、(C₁—C₄)—全氟烷基；

x是0、1或2；

y是0、1或2；

R(E)、R(F)彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、CN、(C₁—C₈)—烷基、0—(C₁—C₈)—烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为(C₃—C₈)—环烷基、0—(C₃—C₆)—链烯基、0—(C₃—C₈)—环烷基、0—苯基、0—苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；

R(1)、R(2)、R(3)彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、CN、—(C₁—C₈)—烷基、—0—(C₁—C₈)—烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为—(C=O)—N=C(NH₂)₂、—(SO₀₋₂)—(C₁—C₈)—烷基、—(SO₂)—NR(7)R(8)、—0—(C₀—C₈)—亚烷基苯基、—(C₀—C₈)—亚烷基苯基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、—(C₀—C₈)—亚烷基—NR(9)R(10)取代最高达3次；

L是—0—、—NR(47)—、—(C₁—C₈)—亚烷基—、—(C₁—C₈)—亚链烯基—、—(C₁—C₈)—亚炔基—、—COO—、—CO—NR(47)—、—SO₂—NR(47)—、—0—(CH₂)_n—0—、—NR(47)—(CH₂)_n—0—、—NR(48)—CO—(CH₂)_n—0—、—CO—NR(48)—(CH₂)_n—0—、—NR(48)—CO—CH₂—CH₂—CO—NR(48)—(CH₂)_n—0—、—NR(48)—CO—CH=CH—CO—NR(48)—(CH₂)_n—0—、—NR(48)—SO₂—(CH₂)_n—0—；

R(47)是氢、(C₁—C₈)—烷基、R(48)—CO—、苯基、苄基；

R(48)是氢、(C₁—C₈)—烷基、苯基和苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

n是1~8;

R(40)~R(45)彼此独立地为氢、-OR(50)、-SR(50)、NHR(50)、-NR(50)₂、-O-(CO)-R(50)、-S-(CO)-R(50)、-NH-(CO)-R(50)、-O-PO-(OR(50))-OR(50)、-O-(SO₂)-OR(50)、-R(50)、L上的键；或者

每种情况下的R(40)与R(41)、R(42)与R(43)、R(44)与R(45)一起形成羧基的氧；

其中R(40)~R(45)当中总是恰好有一个基团是L上的键；

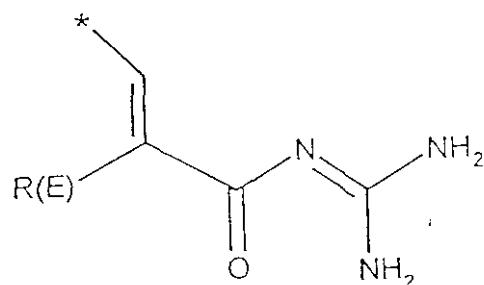
K是-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-HN-CH₂-CH₂-SO₃H、-HN-CH₂-COOH、-N(CH₃)CH₂CO₂H、-HN-CH(R46)CO₂H、-OKa，其中Ka是阳离子，例如碱金属或碱土金属离子或季铵离子；

R(46)是氢、C₁~C₄-烷基、苄基、-CH₂-OH、H₃CSCH₂CH₂-、HO₂CCH₂-、HO₂CCH₂CH₂-；

R(50)是氢、(C₁~C₄)-烷基、苯基或苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次。

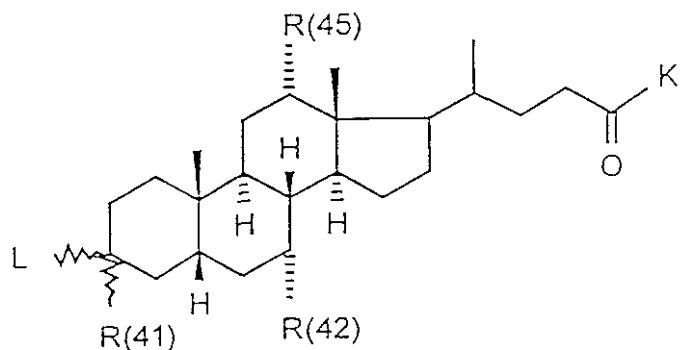
2. 权利要求1的式I化合物或其可药用盐和生理功能衍生物，其中

T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

L-Z是



R(E)是氢、F、Cl、CN、(C₁—C₄)-烷基、-O-(C₁—C₄)-烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者R(E)为(C₃—C₆)-环烷基、(C₃—C₈)-链烯基、O-(C₃—C₆)-环烷基、O-苯基、O-苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；

R(9)、R(10)彼此独立地为氢、CH₃、CF₃；

R(1)、R(2)、R(3)彼此独立地为氢、F、Cl、CN、-SO₂-(C₁—C₄)-烷基、-SO₂-N((C₁—C₄)-烷基)₂、-SO₂-NH(C₁—C₄)-烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-(C₁—C₄)-烷基、-(C₁—C₄)-烷基、-O-(C₁—C₄)-烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为-O-(C₀—C₄)-亚烷基苯基、-(C₀—C₄)-亚烷基苯基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

L是-O-、-NR(47)-、-(C₁—C₄)-亚烷基-、-(C₁—C₄)-亚链烯基-、-(C₁—C₄)-亚炔基-、-COO-、-CO-NR(47)-、-SO₂-NR(47)-、-O-(CH₂)_n-O-、-NR(47)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-、-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-；

R(47)是氢、(C₁—C₄)-烷基、R(48)-CO-、苯基、苄基；

R(48)是氢、(C₁—C₄)-烷基、苯基和苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

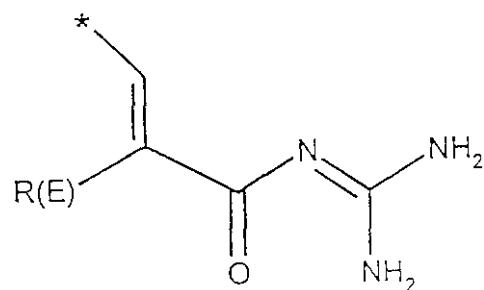
n是1—4；

R(41)、R(42)、R(45)彼此独立地为氢、-OR(50)、NHR(50)、-NR(50)₂、-O-(CO)-R(50)、-NH-(CO)-R(50)；

R(50)是氢、(C₁—C₄)-烷基、苯基或苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

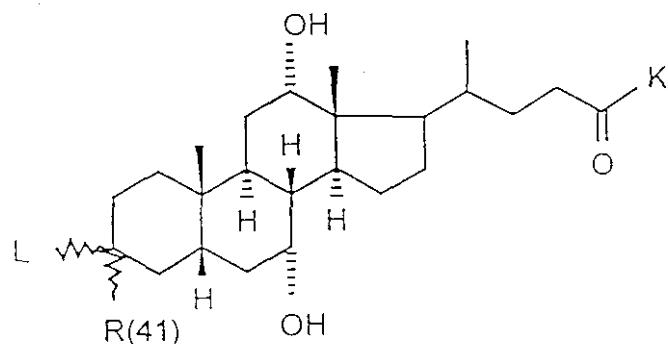
K是 $-OR$ (50)、 $-NHR$ (50)、 $-NR(50)_2$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-CO_2H$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-SO_3H$ 、 $-HN-CH_2-COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-OKa$ ，其中Ka是阳离子，例如碱金属或碱土金属离子或季铵离子。

3. 权利要求1或2的式I化合物或其可药用盐，其中T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

L-z是



R(E)是氢、F、Cl、CN、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_1-C_4) -烷基、 $-O(C_1-C_4)$ -烷基、 CF_3 、 $-OCF_3$ ；

R(1)、R(2)彼此独立地为氢、F、Cl、CN、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为 $-O-(C_0-C_4)$ -亚烷基苯基、 $-(C_0-C_4)$ -亚烷基苯基，其中所述苯核可被F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基取代最高达3次；

R(3)是氢；

L是 $-O-$ 、 $-NR(47)-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-(C\equiv C)-$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-NR(47)-$ 、 $-SO_2-NR(47)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(47)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-SO_2-$

NR(48)-(CH₂)_n-O-;

R(47)是氢、(C₁-C₄)-烷基、R(48)-CO-、苯基、苄基；

R(48)是氢、(C₁-C₄)-烷基、苯基和苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氨基取代最高达3次；

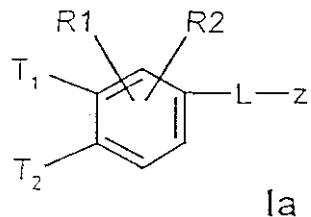
n是1-4；

R(41)是氢、-OH；

K是-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-HN-CH₂-CH₂-SO₃H、-HN-CH₂-COOH、-N(CH₃)CH₂CO₂H、-OKa，其中Ka是阳离子，例如碱金属或碱土金属离子或季铵离子；

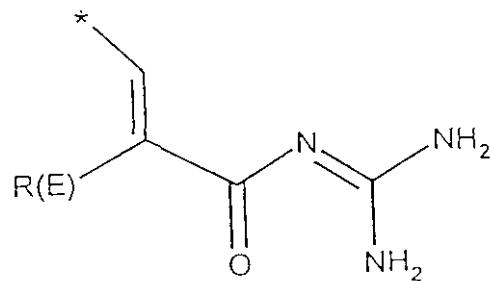
R(50)是氢、(C₁-C₄)-烷基、苯基或苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氨基取代最高达3次。

4. 权利要求1-3中一项或多项的式I化合物或其可药用盐，其中式I具有式Ia所示结构，



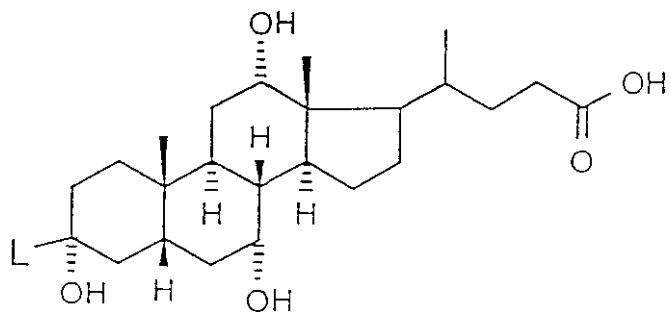
其中

T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

L-z是



L是 $-C\equiv C-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-O-$ ；

R(E)是氢、 (C_1-C_4) -烷基；

R(1)、R(2)彼此独立地为氢、F、Cl、CN、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次。

5. 包含一种或多种如权利要求1-4中一项或多项所述的化合物的药物。

6. 包含一种或多种如权利要求1-4中一项或多项所述的化合物和一种或多种降脂活性化合物的药物。

7. 用作预防或治疗胆结石的药物的权利要求1-4中一项或多项的化合物。

8. 用作治疗胆结石的药物的与至少一种另外的降脂活性化合物联合使用的权利要求1-4中一项或多项的化合物。

9. 制备包含一种或多种如权利要求1-4中一项或多项所述的化合物的药物的方法，包括将所述活性化合物与药学上合适的赋形剂混合，并将该混合物制成适于给药的剂型。

10. 权利要求1-4中一项或多项的化合物在制备用于预防或治疗胆结石的药物中的应用。

说 明 书

胆汁酸取代的苯基链烯酰基脲、其制备方法、其作为药物或诊断剂的应用以及含有它们的药物

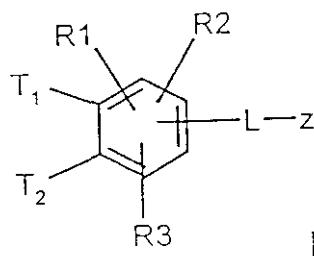
本发明涉及取代的苯基链烯酰基脲及其可药用盐和生理功能衍生物。

尽管有多种因素，但是胆结石的形成基本上是由胆汁的组成、特别是胆固醇、磷脂和胆汁盐的浓度和比例决定的。形成胆固醇胆结石的先决条件是存在胆固醇过饱和的胆汁 (Ref. Carey, M. C. 和 Small, D. M. (1978), 胆汁中胆固醇溶解性的物理化学。在人体中胆结石形成与溶解之间的关系, J. Clin. Invest. 61:998-1026)。

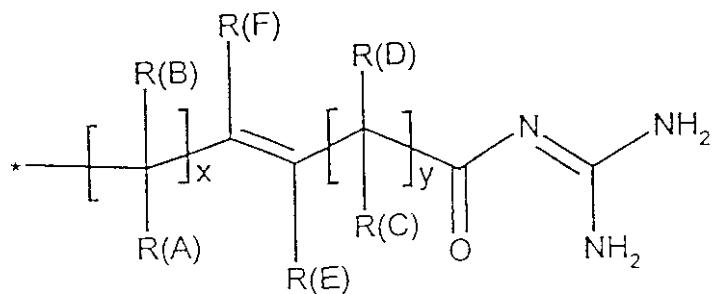
到目前为止，胆结石主要是通过手术除去，因此在医疗上对于胆结石溶解和预防胆结石形成有很大需要。

本发明是基于下述目的：即获得能通过阻止胆固醇在胆汁中过饱和、或者通过延迟从过饱和胆汁形成胆固醇结晶来防止胆结石形成的化合物。

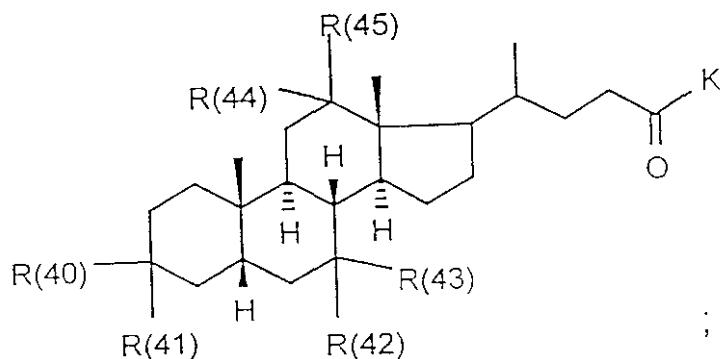
因此，本发明涉及式 I 化合物及其可药用盐和生理功能衍生物，



T1 和 T2 彼此独立地为



z是



R(A)、R(B)、R(C)、R(D)彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、-(C₁-C₈)-烷基、-O-(C₁-C₈)-烷基（其中所述烷基可被F取代一次或多次）(C₃-C₈)-环烷基、苯基、苄基、NHR(7)、NR(7)R(8)、O-(C₃-C₆)-链烯基、O-(C₃-C₈)-环烷基、O-苯基、O-苄基（其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次）；

R(7)、R(8)彼此独立地为氢、-(C₁-C₈)-烷基（其中所述烷基可被F取代一次或多次），(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₆)-链烯基、(C₃-C₈)-环烷基、苯基、苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；或者

R(7)、R(8)一起形成具有4或5个亚甲基的链，其中的一个CH₂基团可被氧、硫、NH、N-CH₃或N-苄基替代；

R(9)、R(10)彼此独立地为氢、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-全氟烷基；

x是0、1或2；

y是0、1或2；

R(E)、R(F)彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、CN、(C₁-C₈)-烷基、O-(C₁-C₈)-烷基（其中所述烷基可被F取代一次或多次）、(C₃-C₈)-环烷基、O-(C₃-C₆)-链烯基、O-(C₃-C₈)-环烷基、O-苯基、O-苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；

R(1)、R(2)、R(3)彼此独立地为氢、F、Cl、Br、I、CN、-(C₁-C₈)-

烷基、 $-O-(C_1-C_8)-$ 烷基（其中所述烷基可被F取代一次或多次）、 $-(C=O)-N=C(NH_2)_2$ 、 $-(SO_{0-2})-(C_1-C_8)-$ 烷基、 $-(SO_2)-NR(7)R(8)$ 、 $-O-(C_0-C_8)-$ 亚烷基苯基、 $-(C_0-C_8)-$ 亚烷基苯基，其中所述苯核可被F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基、 $-(C_0-C_8)-$ 亚烷基-NR(9)R(10)取代最高达3次；

L是 $-O-$ 、 $-NR(47)-$ 、 $-(C_1-C_8)-$ 亚烷基-、 $-(C_1-C_8)-$ 亚链烯基-、 $-(C_1-C_8)-$ 亚炔基-、 $-COO-$ 、 $-CO-NR(47)-$ 、 $-SO_2-NR(47)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(47)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-O-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-SO_2-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-CH_2-CH_2-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-CH=CH-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-SO_2-(CH_2)_n-O-$ ；

R(47)是氢、 $(C_1-C_8)-$ 烷基、R(48)-CO-、苯基、苄基；

R(48)是氢、 $(C_1-C_8)-$ 烷基、苯基和苄基，其中所述苯核可被F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基取代最高达3次；

n是1-8；

R(40) - R(45)彼此独立地为氢、 $-OR(50)$ 、 $-SR(50)$ 、 $NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-O-(CO)-R(50)$ 、 $-S-(CO)-R(50)$ 、 $-NH-(CO)-R(50)$ 、 $-O-P(=O)(OR(50))-OR(50)$ 、 $-O-(SO_2)-OR(50)$ 、 $-R(50)$ 、L上的键；或者

每种情况下的R(40)与R(41)、R(42)与R(43)、R(44)与R(45)一起形成羰基的氧；

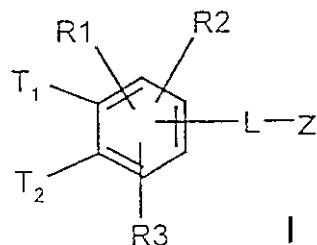
其中R(40) - R(45)当中总是恰好有一个基团具有L上的键的意义；

K是 $-OR(50)$ 、 $-NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-CO_2H$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-SO_3H$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-HN-CH(R46)CO_2H$ 、 $-OKa$ ，其中Ka是阳离子，例如碱金属或碱土金属离子或季铵离子；

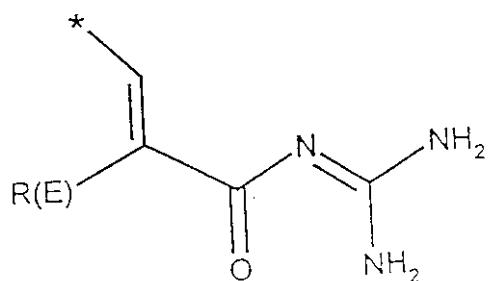
R(46)是氢、 C_1-C_4 -烷基、苄基、 $-CH_2-OH$ 、 $H_3CSCH_2CH_2-$ 、 HO_2CCH_2- 、 $HO_2CCH_2CH_2-$ ；

R(50)是氢、 $(C_1-C_4)-$ 烷基、苯基或苄基，其中所述苯核可被F、Cl、 CF_3 、甲基、甲氧基取代最高达3次。

定义如下的式I化合物及其可药用盐和生理功能衍生物是优选的，

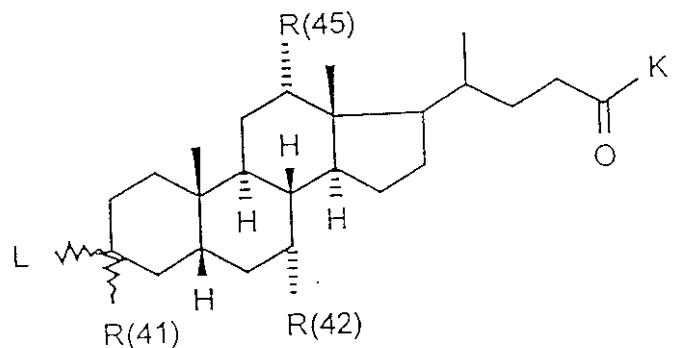


T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

L-Z是



R(E)是氢、F、Cl、CN、(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₄)-烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者R(E)为(C₃-C₆)-环烷基、(C₃-C₈)-链烯基、O-(C₃-C₆)-环烷基、O-苯基、O-苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基、NR(9)R(10)取代最高达3次；

R(9)、R(10)彼此独立地为氢、CH₃、CF₃；

R(1)、R(2)、R(3)彼此独立地为氢、F、Cl、CN、-SO₂-(C₁-C₄)-烷基、-SO₂-N((C₁-C₄)-烷基)₂、-SO₂-NH(C₁-C₄)-烷基、-SO₂-NH₂、-SO₂-(C₁-C₄)-烷基、-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₄)-烷基，其中所述烷

基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为 $-O-(C_0-C_4)-$ 亚烷基苯基、 $-(C_0-C_4)-$ 亚烷基苯基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

L是 $-O-$ 、 $-NR(47)-$ 、 $-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-$ 、 $-(C_1-C_4)-$ 亚链烯基 $-$ 、 $-(C_1-C_4)-$ 亚炔基 $-$ 、 $-COO-$ 、 $-CO-NR(47)-$ 、 $-SO_2-NR(47)-$ 、 $-O-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(47)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-NR(48)-CO-(CH_2)_n-O-$ 、 $-CO-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ 、 $-SO_2-NR(48)-(CH_2)_n-O-$ ；

R(47)是氢、 $(C_1-C_4)-$ 烷基、R(48)-CO-、苯基、苄基；

R(48)是氢、 $(C_1-C_4)-$ 烷基、苯基和苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

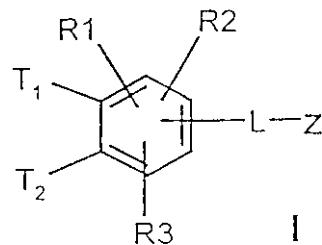
n是1-4；

R(41)、R(42)、R(45)彼此独立地为氢、 $-OR(50)$ 、 $NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-O-(CO)-R(50)$ 、 $-NH-(CO)-R(50)$ ；

R(50)是氢、 $(C_1-C_4)-$ 烷基、苯基或苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

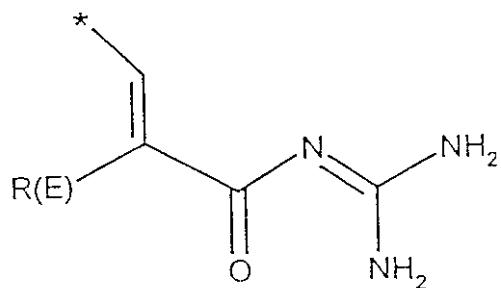
K是 $-OR(50)$ 、 $-NHR(50)$ 、 $-NR(50)_2$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-CO_2H$ 、 $-HN-CH_2-CH_2-SO_3H$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-N(CH_3)CH_2CO_2H$ 、 $-OKa$ ，其中Ka是阳离子，例如碱金属或碱土金属离子或季铵离子。

定义如下的式I化合物及其可药用盐是特别优选的，



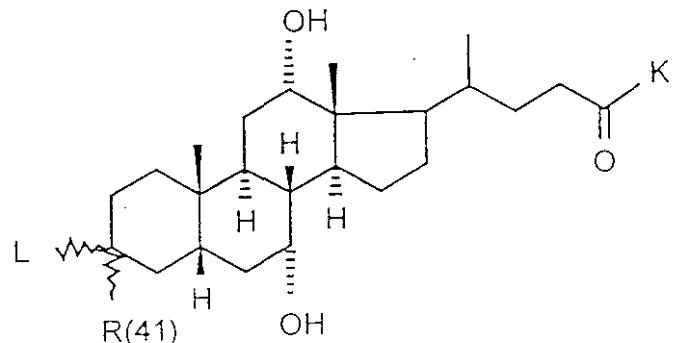
其中

T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

L-Z是



R(E)是氢、F、Cl、CN、(C₁-C₄)-烷基、(C₁-C₄)-烷基、-O(C₁-C₄)-烷基、CF₃、-OCF₃；

R(1)、R(2)彼此独立地为氢、F、Cl、CN、-SO₂-CH₃、-SO₂NH₂、-(C₁-C₄)-烷基、-O-(C₁-C₄)-烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次，或者彼此独立地为-O-(C₀-C₄)-亚烷基苯基、-(C₀-C₄)-亚烷基苯基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

R(3)是氢；

L是-O-、-NR(47)-、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-、-(C≡C)-、-COO-、-CO-NR(47)-、-SO₂-NR(47)-、-O-(CH₂)_n-O-、-NR(47)-(CH₂)_n-O-、-NR(48)-CO-(CH₂)_n-O-、-CO-NR(48)-(CH₂)_n-O-、-SO₂-NR(48)-(CH₂)_n-O-；

R(47)是氢、(C₁-C₄)-烷基、R(48)-CO-、苯基、苄基；

R(48)是氢、(C₁-C₄)-烷基、苯基和苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次；

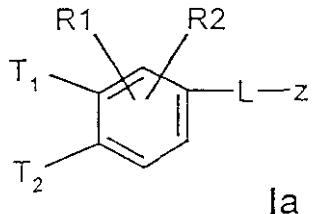
n是1-4；

R(41)是氢、-OH；

K是-OR(50)、-NHR(50)、-NR(50)₂、-HN-CH₂-CH₂-CO₂H、-HN-CH₂-CH₂-SO₃H、-NH-CH₂-COOH、-N(CH₃)CH₂CO₂H、-OKa，其中Ka是阳离子，例如碱金属或碱土金属离子或季铵离子；

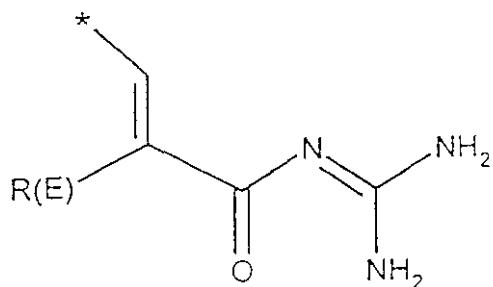
R(50)是氢、(C₁-C₄)-烷基、苯基或苄基，其中所述苯核可被F、Cl、CF₃、甲基、甲氧基取代最高达3次。

非常特别优选的式I化合物是式Ia化合物及其可药用盐，



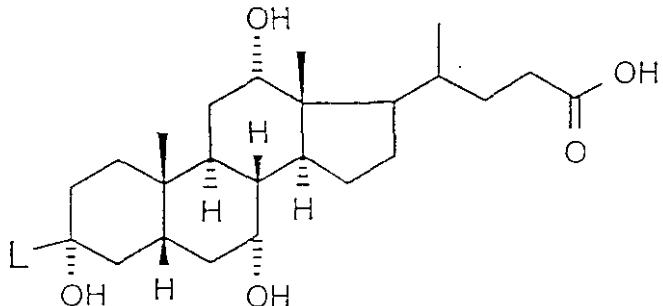
其中

T1和T2彼此独立地为



或氢，其中T1和T2不能同时为氢；

L-z是



L是 $-C\equiv C-$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-O-$ ；

R(E)是氢、 (C_1-C_4) -烷基；

R(1)、R(2)彼此独立地为氢、F、Cl、CN、 $-SO_2-CH_3$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基，其中所述烷基可被F取代一次或多次。

上式中的“*”表示T1或T2与式I苯环的连接点。

如果式I化合物含有一个或多个不对称中心，则它们可具有S或R构型。本发明化合物可作为光学异构体、非对映异构体、外消旋体或它们的混合物存在。

式I化合物的双键几何构型可以为E或Z型。式I化合物可以作为双

键异构体以混合物形式存在。

用语“其中所述烷基可以被F取代一次或多次”还包括全氟化烷基。

所指定的烷基可以是直链或支链烷基。

可药用盐由于具有相当高的水溶性而比原始化合物或基本化合物更适于医药应用。这些盐必须具有可药用阴离子或阳离子。本发明化合物合适的可药用酸加成盐是无机酸盐，例如与盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸、磺酸和硫酸形成的盐，也可以是有机酸盐，例如与乙酸、苯磺酸、苯甲酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、乙醇酸、羟乙磺酸、乳酸、乳糖酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、琥珀酸、对甲苯磺酸、酒石酸和三氟乙酸形成的盐。氯盐特别优先用于医药应用。合适的可药用基本盐是铵盐、碱金属盐（例如钠盐和钾盐）和碱土金属盐（例如镁盐和钙盐）。

与非可药用阴离子形成的盐同样包括在本发明范围内，因为它们可用作制备或纯化可药用盐的中间体，和/或用于非治疗应用，例如体外应用。

本文所用术语“生理功能衍生物”是指本发明式I化合物的任何生理可耐受衍生物，例如施用给哺乳动物例如人后能（直接或间接）形成式I化合物或其活性代谢物的酯。

生理功能衍生物还包括本发明化合物的前体药物。这种前体药物在体内能代谢成本发明化合物。这些前体药物自身可以有活性或无活性。

本发明化合物还可以以各种多晶型物形式、例如非晶形和结晶多晶型物形式存在。本发明化合物的所有多晶型物形式都包括在本发明范围内，并且是本发明的另一个方面。

在下文中，所提及的所有“式(I)化合物”都涉及上述式(I)化合物、其盐、溶剂化物和如本文所述的生理功能衍生物。

为了达到所需生物作用而需要的式(I)化合物的量取决于很多因素，例如所选的具体化合物、预期应用、给药方式和患者的临床症状。

式(I)化合物的日剂量通常为0.1 mg - 100 mg（一般是0.1 mg -

50 mg) / 天 / 千克体重, 例如 0.1 - 10 mg/kg / 天。片剂或胶囊可包含例如 0.01 - 100 mg, 一般是 0.02 - 50 mg。对于可药用盐, 上述重量数据涉及衍生自该盐的氨基丙醇离子的重量。为了预防或治疗上述病症, 式 (I) 化合物可作为化合物本身使用, 但是优选将其与可药用赋形剂制成药物组合物。赋形剂在性质上必须是可药用的, 也就是说其与组合物的其它组分是相配伍的, 并且对患者的健康无害。赋形剂可以是固体或液体或两者, 并且优选与化合物一起配制成单位剂型, 例如含有 0.05% - 95% 重量的活性化合物的片剂。还可以存在其它药物活性物质, 包括其它式 (I) 化合物。本发明药物组合物可依据一种已知的制药方法制得, 该已知的制药方法基本上包括将活性组分与可药用赋形剂和/或辅料混合。

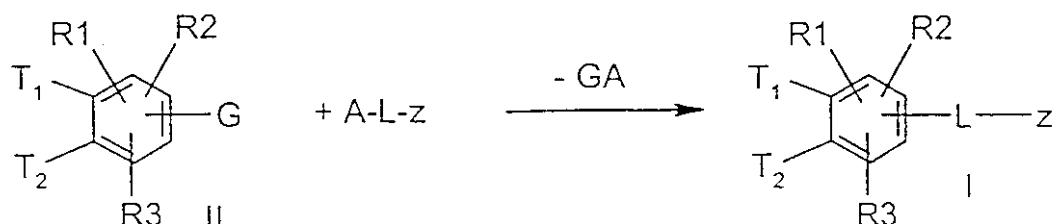
本发明药物组合物是适于口服和经口 (例如舌下) 给药的药物组合物, 但是对于每一具体情况, 最合适的给药方式取决于欲治疗病症的性质和严重程度、以及每种情况下所用的式 (I) 化合物的类型。包衣制剂和包衣延迟释放制剂也包括在本发明范围内。耐酸和肠溶制剂是优选的。合适的肠溶包衣包括邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基丙烯酸以及甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物。

用于口服给药的合适的药物化合物可存在于独立的单元中, 例如分别含有一定量式 (I) 化合物的胶囊、扁囊剂、锭剂或片剂, 其中的式 (I) 化合物作为粉剂或粒剂, 在水或非水液体中的溶液或悬浮液, 或水包油或油包水型乳液。如上所述, 这些组合物可通过任何合适的制药方法制得, 包括将活性化合物与赋形剂 (可由一种或多种附加组分组成) 接触的步骤。本发明组合物一般是通过将活性化合物与液体和/或细碎的固体赋形剂均匀地混合、然后如果需要的话将所得产物定形而制得的。因此, 片剂例如可通过将化合物 (适当时, 与一种或多种其它组分) 的粉末或颗粒压制或定形而制得。压制片可通过将自由流动形式例如粉末或颗粒形式 (适当时与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或一种 (多种) 表面活性/分散剂混合) 的化合物在合适的机器中

制片而制得。定形片剂可通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物在合适的机器中定形而制得。

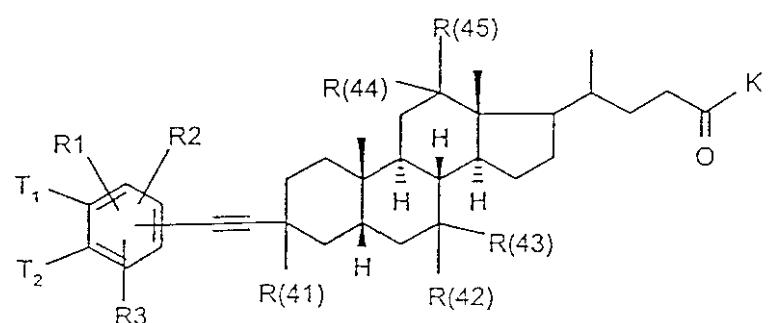
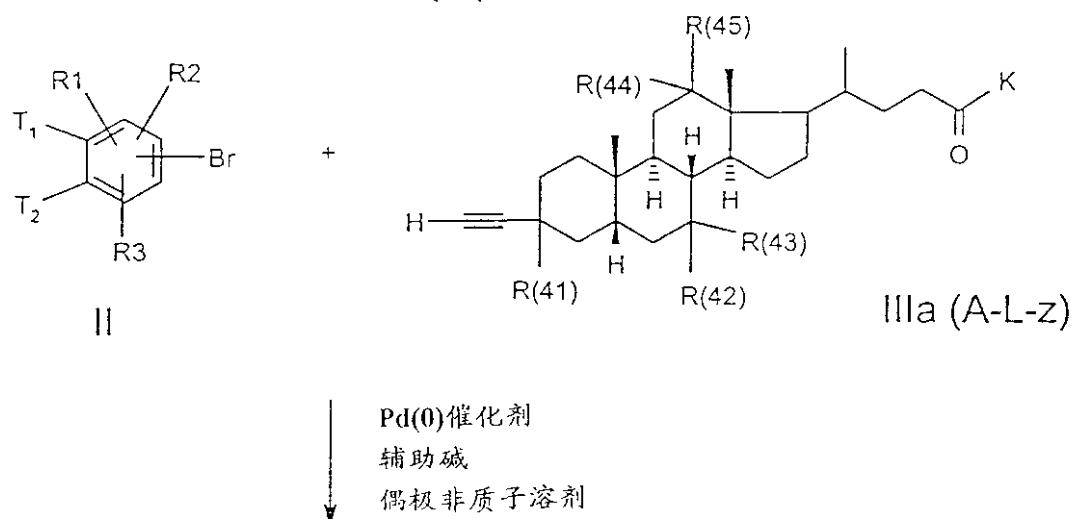
适于经口（舌下）给药的药物组合物包括含有式(I)化合物和调味剂（通常是蔗糖）和阿拉伯胶或黄蓍胶的锭剂，和在惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中含有式(I)化合物的软锭剂。

本发明还涉及制备式(I)化合物的方法，包括将式II化合物与A-L-z化合物以本领域技术人员已知的方式反应，以除去GA和获得式I化合物，



其中T1、T2、R(1)、R(2)和R(3)具有上述含义，并且G是可被L-z替代的官能团。

式II化合物的官能团G可具有例如溴或碘的含义。然后可通过Pd(0)催化以已知方式获得所需的C-C键连接。



式III乙炔胆汁酸衍生物可由合适的胆汁酸酮制得。对于此，按照与已知方法 (US5641767) 类似的方式，将炔锂加到酮基胆汁酸中。

式I化合物及其可药用盐和生理功能衍生物的特征是，对胆汁组成有有利影响，并通过阻止胆固醇在胆汁中过饱和、或者通过延迟从过饱和胆汁形成胆固醇结晶来防止胆结石形成。本发明化合物可独自使用，或者与降脂活性化合物联合使用。本发明化合物特别适用于预防和治疗胆结石。

本发明的式(I)化合物进入肝胆管系统并因此作用于这些组织。因此通过抑制胆囊上皮的亚型3顶端NHE反向转移而抑制了从胆囊吸收水，导致稀胆汁。

通过测定钠/质子交换剂亚型3的抑制作用，进行本发明化合物的生物测试。

1. 测试描述

为了确定抑制人NHE-3蛋白（在LAP1细胞系中表达）的IC₅₀值，测定酸化后细胞内pH (pH_i) 的恢复，这种恢复即使在不含碳酸氢盐的条件下也会在功能性 NHE 中发生。因此，使用 pH- 敏感性荧光染料 BCECF (Calbiochem, 使用前体 BCECF-AM) 测定该 pH_i。首先向细胞中加入 BCECF。用比例荧光分光计 (Photon Technology International, South Brunswick, N. J., USA) 在505和440 nm 的激发波长和535 nm 的发射波长测定 BCECF 荧光，并通过校正曲线转化成 pH_i。在 BCECF 加样期间已经将细胞在 NH₄Cl 缓冲液 (pH 7.4) 中培养 (NH₄Cl 缓冲液: 115 mM NaCl, 20 mM NH₄Cl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgSO₄, 20 mM Hepes, 5 mM 葡萄糖, 1 mg/ml BSA; 用 1 M NaOH 稳定 pH 7.4)。通过将 975 μl 不含 NH₄Cl 的缓冲液加到 25 μl 等分试样的在 NH₄Cl 缓冲液中培养的细胞中来诱导细胞内酸化。然后记录 3 分钟 pH 恢复的速率。为了计算测试物的抑制能力，首先在发生了完全的 pH 恢复或根本没有发生 pH 恢复的缓冲液中研究细胞。为了达到

(100%)，将细胞在含有Na⁺的缓冲液(133.8 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 1.25 mM CaCl₂, 1.25 mM MgCl₂, 0.97 mM Na₂HPO₄, 0.23 mM NaH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM葡萄糖；用1 M NaOH稳定pH7.0)中培养。为了测定0%值，将细胞在不含Na⁺的缓冲液(133.8 mM氯化胆碱, 4.7 mM KCl, 1.25 mM CaCl₂, 1.25 mM MgCl₂, 0.97 mM K₂HPO₄, 0.23 mM KH₂PO₄, 5 mM Hepes, 5 mM葡萄糖；用1 M NaOH稳定pH7.0)中培养。在含Na⁺的缓冲液中制备待测试物。在待测试物各测试浓度的细胞内pH恢复以%最大恢复表示。通过程序SigmaPlot(3.0版, Jandel Scientific, USA)由pH恢复的百分比值计算相应测试物的IC₅₀值。

结果：

实施例1 IC₅₀ = 1.7 μM/l

下述实施例是为了更详细地举例说明本发明，而不是将本发明限制到在这些实施例中描述的产物和实施方案上。

缩写：

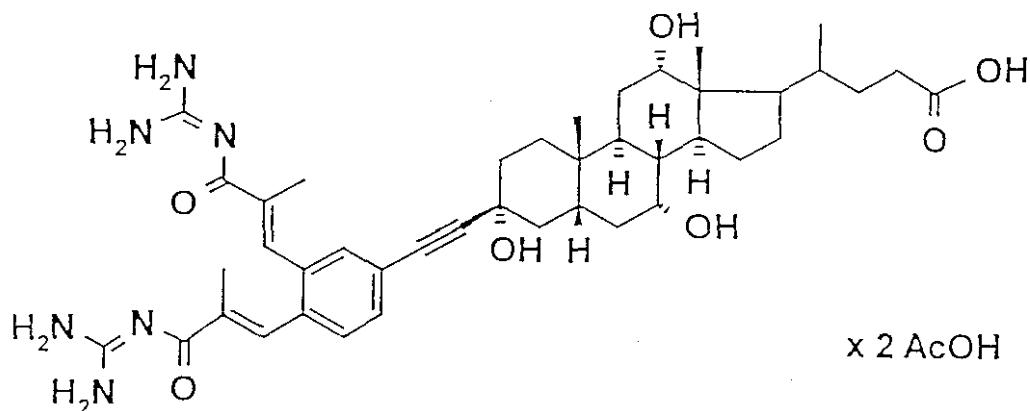
MeOH	甲醇
LAH	氢化铝锂
DMF	N, N-二甲基甲酰胺
EI	电子碰撞
CI	化学电离
RT	室温
EA	乙酸乙酯(EtOAc)
mp	熔点
HEP	正庚烷
DME	二甲氧基乙烷
ES	电子喷雾
FAB	快速原子轰击
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
THF	四氢呋喃
eq.	当量

用于将芳基卤与取代的末端炔烃偶合的一般方法：

将芳基卤 (1 eq) 与辅助碱 (4 eq) 例如三乙胺和Pd催化剂例如二(三苯基膦基)二氯化钯 (3 mol %) 一起置于DMF中。用0.5–3小时缓慢地加入乙炔衍生物，如果需要的话，再加入上述量的催化剂。在该过程中，反应温度可能超过室温并达到大约100°C；通常是60°C。通过加入乙酸乙酯可以沉淀出粗产物并过滤。然后通过加入在丙酮中的酸来形成盐。

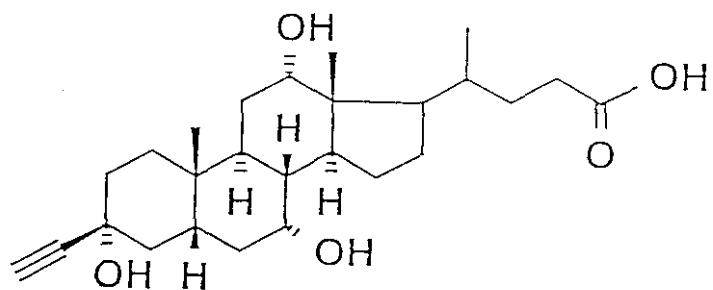
实施例1：

4-{3 β -[3, 4-二(3-脲基-2-甲基-3-氧化丙烯基)苯基乙炔基]-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊烷并[a]菲-17-基}戊酸二乙酸盐，淡黄色固体，熔点250°C (分解)，MS: M⁺ + H (FAB) = 880。



制备中间体1和2：

中间体1：3 β -乙炔基胆酸



合成路线：

a) 3, 7, 12-三乙酰基胆酸甲酯

将90 g胆酸甲酯和3.0 g二甲基氨基吡啶溶于500 ml吡啶，用

500 ml 乙酸酐处理该溶液，并在室温搅拌过夜。将该溶液倒入冰水中，并用乙酸乙酯提取(3×)。干燥($MgSO_4$)，并将有机相蒸发，获得了92 g 3, 7, 12-三乙酰基胆酸甲酯，MS: $M^+ + Li$ (FAB) = 555。

b) 7, 12-二乙酰基胆酸甲酯

在5°C将150 ml 乙酸酐缓慢地滴加到1.5升甲醇中。15分钟后，加入92 g 3, 7, 12-三乙酰基胆酸甲酯，将该混合物在室温搅拌1小时。将其倒入冰水中，并用乙酸乙酯提取(3×)。将有机相用1 N碳酸钠溶液洗涤，用 $MgSO_4$ 干燥并蒸发，获得了85 g粗产物，MS: $M^+ + Li$ (FAB) = 513。

c) 3-酮基-7, 12-二乙酰基胆酸甲酯

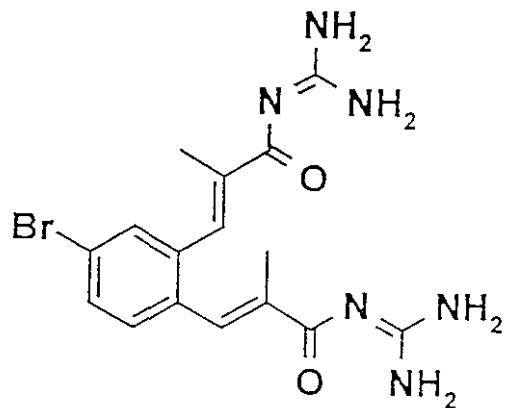
将85 g (168 mmol) 7, 12-二乙酰基胆酸甲酯、183.7 g氯铬酸吡啶鎓(pyridinium chlorochromate)和175 g分子筛在2.5升二氯甲烷中于室温搅拌2小时。将该混合物倒入7升乙醚中，并滤除固体。将溶剂蒸发，把残余物溶于乙酸乙酯中。用Florisil柱进行色谱纯化后，获得了59.6 g产物，MS: $M^+ + Li$ (FAB) = 511。

d) 3β -乙炔基-7, 12-二乙酰基胆酸甲酯

在-55°C、氩气氛下，向750 ml无水四氢呋喃中通25分钟乙炔。向该溶液中滴加145 ml 15%正丁基锂的己烷溶液，搅拌10分钟。然后加入45 g (89 mmol) 3-酮基-7, 12-二乙酰基胆酸甲酯，并在-40°C搅拌混合物1.5小时。为了进行后处理，加入500 ml饱和氯化铵水溶液，用乙酸乙酯提取该混合物(3×)，用硫酸镁将有机相干燥并蒸发。通过硅胶色谱法(正庚烷/乙酸乙酯1:1)纯化该残余物，获得了35.3 g产物，MS: $M^+ + Li$ (FAB) = 537。

e) 3β -乙炔基胆酸

将35.2 g (66 mmol) d)的产物溶于1升甲醇中，用300 ml 2 N氢氧化钠溶液处理，并加热回流25小时。将溶剂蒸发，把残余物溶于水中，用2N盐酸将该溶液酸化至pH 2。滤出沉淀，用水洗涤直至呈中性。将残余物干燥，获得了14.6 g产物，MS: $M^+ + Li$ (FAB) = 439。中间体2: 1, 2-二[3-(E-2-甲基丙烯酸酰)]-4-溴苯二盐酸盐



合成路线:

- a) 依据标准方法（例如用LAH还原）由4-溴邻苯二甲酸二甲酯制得了4-溴-1, 2-邻苯二甲醇，为无色油状物；MS (Cl): $M^+ + H = 217$ 。

b) 通过例如在标准条件下进行Swern氧化由2a) 制得了4-溴-1, 2-邻苯二甲醛，为无定形固体；MS (Cl): $M^+ + H = 213$ 。

c) 通过用1当量正丁基锂将1当量2-膦酰基丙酸三乙酯在己烷中于0℃去质子化，然后在室温与0.5当量4-溴-1, 2-邻苯二甲醛2b) 反应，制得了4-溴-1, 2-二[3-(E-2-甲基丙烯酸乙酯)]苯。该二醛完全反应后，用水处理该混合物，并通过与甲苯一起振摇来提取3次。用硫酸镁将合并的有机相干燥后，将溶剂真空除去，通过硅胶色谱法分离残余的粗产物，用EA/HEP混合物洗脱，为无色油状物；MS (Cl): $M^+ + H = 381$ 。

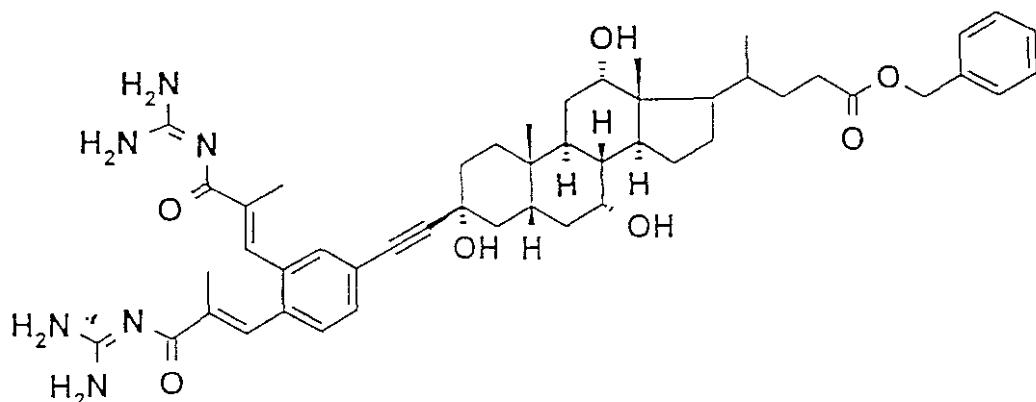
d) 通过依据标准方法水解（在甲醇中的氢氧化钠）由2c) 制得了4-溴-1, 2-二[3-(E-2-甲基丙烯酸)]苯，为无色无定形固体；MS (ES): $M^+ + H = 325$ 。

e) 依据一般方法，由2d) 制得了1, 2-二[3-(E-2-甲基丙烯酸脲)]-4-溴苯二盐酸盐，无色固体；熔点240℃；MS (FAB): $M^+ + H = 407$ 。

f) 依据一般方法利用Pd(0)将2e) 和3 β -乙炔基胆酸在DMF中于60℃偶合2小时，制得了4-{3 β -[3, 4-二(3-脲基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸二乙酸盐。

实施例2:

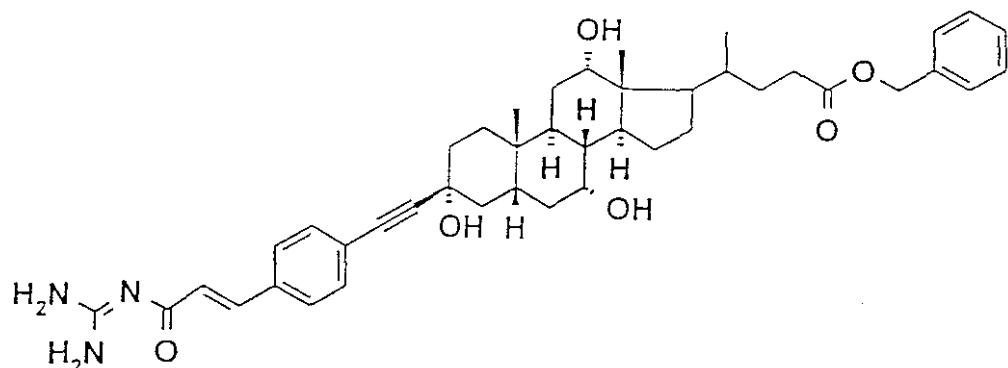
4-{3 β -[3, 4-二(3-脲基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸苄酯, 淡黄色固体, 熔点155°C, MS: M⁺ + H (ES) = 849.



用3 β -乙炔基胆酸苄酯按照类似于实施例1的方法进行合成。

实施例3:

4-{3 β -[4-(3-脲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸苄酯,

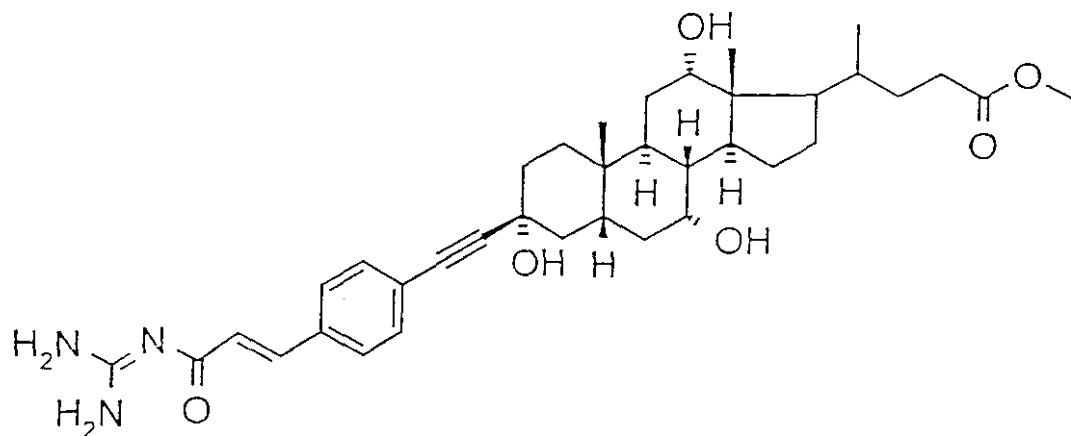


淡黄色固体, 熔点189°C, MS: M⁺ + H (FAB) = 710.

使用4-溴肉桂酸脲和3 β -乙炔基胆酸苄酯依据一般方法进行合成。

实施例4:

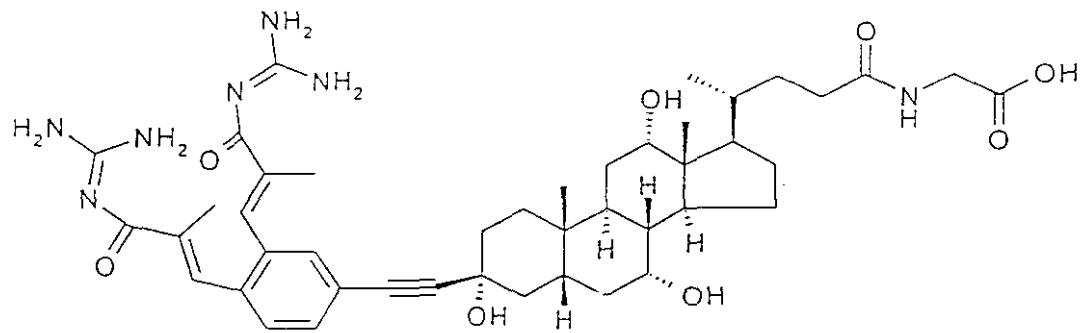
4-{3 β -[4-(3-脲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸甲酯, 淡黄色固体, 熔点60°C, MS: M⁺ + H (FAB) = 718.



通过将4-溴肉桂酸脲和3 β -乙炔基胆酸苄酯反应依据与一般方法类似的方式进行合成。

实施例5:

(4-{3 β -[3,4-二(3-脲基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3 α ,7 α ,12 α -三羟基-10 β ,13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酰基氨基)乙酸。



a) [4-(3 β -乙炔基-3 α ,7 α ,12 α -三羟基-10 β ,13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酰基氨基]乙酸甲酯

将530 mg 3 β -乙炔基胆酸(中间体1e)与510 μ l三乙胺溶于30 ml THF中, 在0℃滴加175 μ l氯甲酸乙酯。将该混合物在0℃搅拌15分钟, 然后滴加340 mg甘氨酸甲酯盐酸盐在10 ml DMF中的溶液, 将该混合物在室温搅拌4小时。将该混合物用200 ml EA稀释, 并用5%硫酸氢钠水溶液洗涤2次(每次50 ml)。用硫酸镁干燥, 将溶剂真空

除去。把残余物溶于100 ml EA中，用饱和碳酸钠水溶液洗涤3次（每次50 ml）。用硫酸镁干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，用EA/MeOH 10:1洗脱，然后再用EA洗脱，获得了280 mg无色泡沫状物。

R_f (EA) = 0.37 MS (FAB): 518 ($M+H$)⁺。

b) [4-(3 β -乙炔基-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酰基氨基]乙酸

将270 mg [4-(3 β -乙炔基-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酰基氨基]乙酸甲酯和630 μ l 1N氢氧化钠水溶液溶于5 ml乙醇中，并在室温放置16小时。将溶剂真空除去，用50 ml饱和磷酸二氢钠水溶液将该残余物溶解，将该混合物用EA提取3次（每次50 ml）。用硫酸镁干燥，将溶剂真空除去。获得了230 mg无定形固体。

R_f (丙酮/水10:1) = 0.25 MS (FAB): 502 ($M+2Li$)⁺。

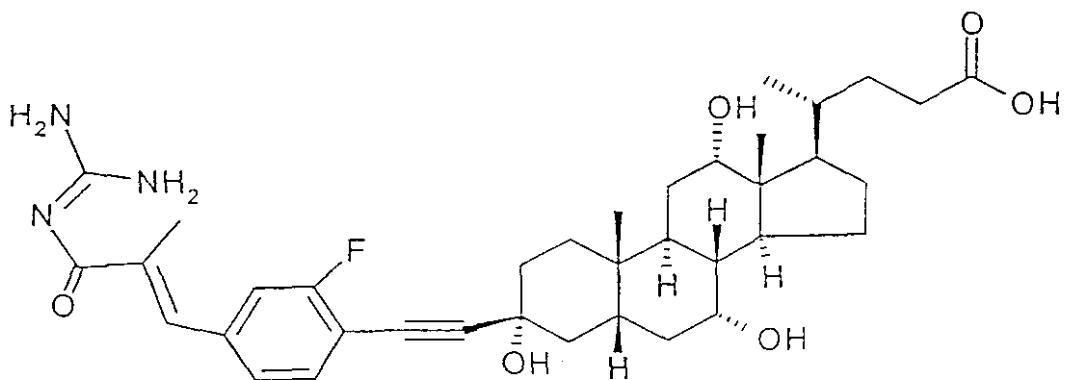
c) (4-{3 β -[3, 4-二(3-脲基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酰基氨基)乙酸

依据一般方法，使用Pd(0)将230 mg [4-(3 β -乙炔基-3 α , 7 α , 12 α -三羟基-10 β , 13 β -二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酰基氨基]乙酸与183 mg N-{3-[4-溴-2-(3-脲基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基]-2-甲基丙烯酰基}脲在60℃进行偶合反应3小时。使用C18 LiChrosorb通过制备HPLC纯化，用乙腈/水2:4 + 0.1% 乙酸 + 0.1% 乙酸铵洗脱，获得了70 mg无定形固体。

R_f (正丁醇/冰醋酸/水3:1:1) = 0.33 MS (ES): 816 ($M+H$)⁺。

实施例6:

4-{3-[2-氟-4-(3-脲基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3, 7, 12-三羟基-10, 13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸



a) 3-(4-溴-3-氟苯基)-2-甲基丙烯酸丁酯

将2 g 1-溴-2-氟-4-碘苯与1.1 ml 二异丙基乙胺溶于20 ml 二甲基乙酰胺（无水）中，向该溶液中通5分钟缓和的氩气流。然后加入1.4 ml 丙烯酸丁酯和10 mg 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚，并将该混合物加热至100℃。最后，利用氩气流将另外的4 ml 二甲基乙酰胺脱气，将80 mg 反式二(□-乙酸离子)二[邻(二邻甲苯基膦基)苯基]二钯(Tetrahedron Lett. 1996, 37 (36), 6535-6538)悬浮在其中。将该悬浮液加到其余反应物的混合物中，并在140℃搅拌90分钟。然后用200 ml EA将该混合物稀释，用水洗涤2次（每次100 ml），然后用100 ml 饱和氯化钠水溶液洗涤1次。用硫酸镁干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，获得了230 mg 无色油状物。

R_f (EA/HEP) = 0.27 MS (DCI): 315 ($M+H$)⁺

b) 3-{4-[17-(3-羧基-1-甲基丙基)-3,7,12-三羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-3-基乙炔基]-3□-氟苯基}-2-甲基丙烯酸丁酯

将64 mg 氯化二(三苯基膦)钯(II)、17 mg CuI、0.5 ml 三乙胺和230 mg 3-(4-溴-3-氟苯基)-2-甲基丙烯酸丁酯溶于10 ml 无水DMF中，用1小时滴加395 mg 3□-乙炔基胆酸在10 ml 无水DMF中的溶液。将该混合物在60℃搅拌1小时，在60℃再缓慢地滴加395 mg 3□-乙炔基胆酸在10 ml 无水DMF中的溶液。将该混合物在60℃再搅拌2小时，然后加入另外64 mg 氯化二(三苯基膦)钯(II)和17 mg CuI，将

该混合物在60℃再搅拌2小时。最后再加入80 mg 3-乙炔基胆酸 [lacuna]，将该混合物在60℃搅拌2小时。将溶剂真空除去，把残余物置于100 ml 5% 硫酸氢钠水溶液中，将该混合物用EA萃取3次（每次100 ml）。用硫酸钠干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，用EA/MeOH 5:1洗脱，获得了90 mg蜡状物。

R_f (EA/MeOH 5:1) = 0.56 MS (FAB): 667 $(M+H)^+$ 。

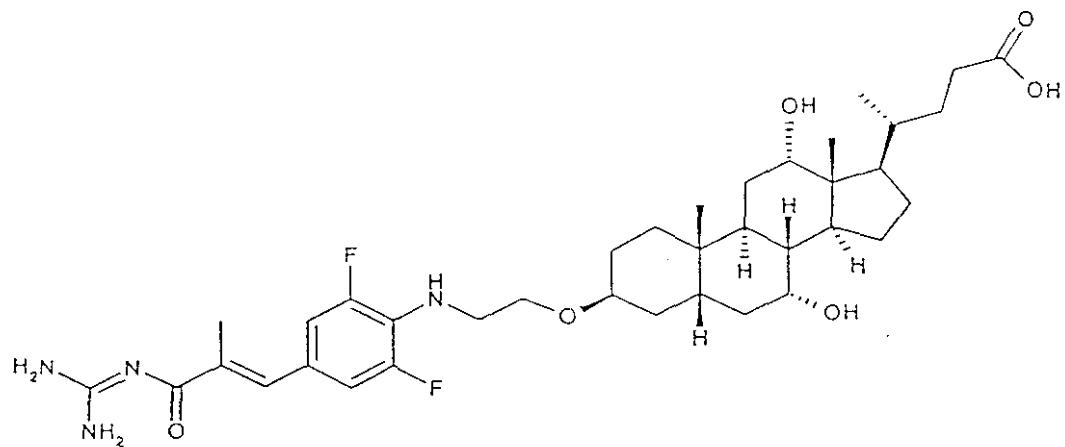
c) 4-{3-[2-氟-4-(3-胍基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基乙炔基]-3,7,12-三羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸

将73 mg盐酸胍和71 mg叔丁醇钾溶于2 ml无水DMF中，将该溶液在室温搅拌30分钟。把该悬浮液注射到85 mg 3-{4-[17-(3-羧基-1-甲基丙基)-3,7,12-三羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-3-基乙炔基]-3-氟苯基}-2-甲基丙烯酸丁酯中，将该混合物在100℃搅拌5小时。冷却后，加入10 ml水，用盐酸将该混合物的pH调节至4，用EA萃取3次（每次10 ml）。用硫酸镁干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，用丙酮/水10:1洗脱，获得了15.5 mg无定形固体。

R_f (丙酮/水10:1) = 0.19 MS (ES): 652 $(M+H)^+$ 。

实施例7:

4-{3-[2,6-二氟-4-(3-胍基-2-甲基-3-氧代丙烯基)苯基氨基]乙氧基}-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酸



a) 4-(7,12-二羟基-3-甲磺酰基氨基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并

[a] 菲-17-基) 戊酸

将100 g胆酸溶于500 ml吡啶中，在0℃经30分钟滴加23.1 ml甲磺酰氯。将该混合物在室温搅拌3小时，然后在0℃倒入400 ml硫酸在3升水内的溶液中，用EA提取4次（每次750 ml）。用硫酸钠干燥，将溶剂真空除去。用二异丙基醚将该残余物结晶，获得了117.1 g产物；熔点121℃（分解）。

R_f (EA/HEP/乙酸5:5:1) = 0.31 MS (FAB): 487 ($M+H$)⁺

b) 4-[7,12-二羟基-3-(2-羟基乙氧基)-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基] 戊酸甲酯

将116 g 4-(7,12-二羟基-3-甲磺酰基氧基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基) 戊酸和130 ml三乙胺溶于650 ml乙二醇中，将该混合物在100℃搅拌3小时，在115℃搅拌7.5小时。在0℃将该反应混合物倒入400 ml硫酸在3升水内的溶液中，用EA提取7次（每次750 ml）。用硫酸钠干燥，将溶剂真空除去。获得了INT中间体。

在0℃将130 ml乙酰氯滴加到900 ml甲醇中。然后加入INT在400 ml [lacuna] 中的溶液，将该混合物在室温搅拌6小时。将该混合物在室温放置60小时，然后倒入2.6升水中，并用二异丙基醚 (DIP) 提取8次（每次500 ml）。然后用半饱和的碳酸氢钠水溶液将有机相洗涤6次（每次600 ml）。将有机相用硫酸钠干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，用EA洗脱，获得了32 g树脂状固体。

R_f (EA) = 0.19 MS (FAB): 467 ($M+H$)⁺

c) 4-{3-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基)乙氧基]-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基} 戊酸甲酯

将1.5 g 4-[7,12-二羟基-3-(2-羟基乙氧基)-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基] 戊酸甲酯、950 mg三苯基膦和550 mg邻苯二甲酰亚胺在26 ml THF中加热至45℃，在该温度下滴加1.14 ml偶氮二甲酸二乙酯。将该反应混合物在45℃搅拌2小时，然后倒入200 ml半浓缩的碳酸氢钠水溶液中，用EA提取3次（每次200 ml）。将有机相用硫酸钠干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，用

叔丁基甲基醚 (MTB) 洗脱, 获得了 1.76 g 粘稠的油状物。

R_f (EA) = 0.60 MS (FAB): 602 ($M+Li$)⁺。

d) 4-[3-(2-氨基乙氧基)-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基]戊酸甲酯

将 1.7 g 4-{3-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基)乙氧基]-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基}戊酸甲酯与 0.52 ml 肼水合物 (80%) 溶于 14 ml 甲醇中, 并将该溶液回流 3 小时。然后冷却至 40°C, 用 8.7 ml 2N 盐酸处理该反应混合物。将该混合物在 40°C 搅拌 30 分钟, 然后将挥发性组分真空除去。通过硅胶色谱法纯化, 用丙酮/水 10:1 洗脱, 获得了 540 mg 树脂状固体。

R_f (丙酮/水 10:1) = 0.06 MS (FAB): 466 ($M+H$)⁺。

e) 4-[3-(2-氨基乙氧基)-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基]戊酸

将 3 g 4-[3-(2-氨基乙氧基)-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基]戊酸甲酯与 310 mg NaOH 在 5 ml 水和 30 ml 甲醇中于室温搅拌 24 小时。将溶剂真空除去, 把残余物置于 200 ml 水中, 并用盐酸将 pH 调节至 7-7.5。将该混合物搅拌 1 小时, 然后滤出产物。获得了 1.6 g 浅黄色结晶固体。熔点 185-195°C。

R_f (CH₂Cl₂/MeOH/乙酸/水 32:8:1:1) = 0.18 MS (ES): 452 ($M+H$)⁺。

f) 2-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)丙烯酸乙酯

将 4.3 ml 2-膦酰基丙酸三乙酯溶于 30 ml 无水 THF 中, 在 0°C 滴加 12.5 ml 1.6 N 正丁基锂在己烷中的溶液。将该混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后滴加 3.2 g 3,4,5-三氟苯甲醛在 8 ml 无水 THF 中的溶液。将该混合物在室温搅拌 1 小时, 然后在室温放置 16 小时。用 300 ml 水稀释该反应混合物, 加入 30 ml 饱和碳酸钠水溶液, 并用 EA 提取 3 次 (每次 100 ml)。用硫酸钠干燥, 将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化, 用 EA/HEP 1:8 洗脱, 获得了 3.8 g 无色结晶; 熔点 54°C。

R_f (EA/HEP 1:8) = 0.35 MS (DCI): 245 ($M+H$)⁺。

g) 3-(4-{2-[17-(3-羧基-1-甲基丙基)-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-3-基氧基]乙基氨基}-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯

将600 mg 4-[3-(2-氨基乙氧基)-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基]戊酸、390 mg 2-甲基-3-(3,4,5-三氟苯基)丙烯酸乙酯和828 mg碳酸钾在10 ml二甲基乙酰胺中于130°C搅拌2.5小时。冷却后，用400 ml二氯甲烷将该反应混合物稀释，并用400 ml 5% 硫酸氢钠水溶液洗涤。用硫酸镁干燥，将溶剂真空除去。通过硅胶色谱法纯化，用CH₂Cl₂/MeOH 10:1洗脱，获得了155 mg无色油状物。

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) = 0.27 MS (ES): 676 (M+H)⁺.

i) 4-(3-{2-[2,6-二氟-4-(3-胍基-2-甲基-3-氧化丙烯基)苯基氨基]乙氧基}-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-17-基)戊酸

将130 mg盐酸胍和125 mg叔丁醇钾在1 ml无水DMF中于室温搅拌30分钟。然后加入150 mg 3-(4-{2-[17-(3-羧基-1-甲基丙基)-7,12-二羟基-10,13-二甲基十六氢环戊二烯并[a]菲-3-基氧基]乙基氨基}-3,5-二氟苯基)-2-甲基丙烯酸乙酯在1 ml无水DMF中的溶液，并在110-115°C搅拌6小时。然后，将该反应混合物倒入100 ml水中，用盐酸调节pH至6，并过滤出产物。将产物在高真空下干燥，获得了8.0 mg无定形固体。

R_f (CH₂Cl₂/MeOH/乙酸/水 32:8:1:1) = 0.21 MS (ES): 689 (M+H)⁺.