



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119053330 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 29

(21) 申请号 202380035217.3

(22) 申请日 2023.04.24

(30) 优先权数据

2250486-4 2022.04.22 SE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2023/060601 2023.04.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/203248 EN 2023.10.26

(71) 申请人 阿尔比里奥公司

地址 瑞典哥德堡

(72) 发明人 J·马特森 E·林德斯特罗姆

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int.Cl.

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

权利要求书2页 说明书26页 附图7页

(54) 发明名称

皮下给药ASBT抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗肝脏或肾脏疾病或障碍的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白 (ASBT) 抑制剂,其中该ASBT抑制剂是皮下给药的。这种给药方式还针对肾脏中的ASBT,因此可用于治疗需要更强的胆汁酸循环抑制的肝脏或肾脏疾病和病症,例如用于治疗胆汁淤积性肝病和包括胆道梗阻或胆汁流动受损或胆汁流动缺陷的病症。

1. ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐,其用于治疗肝脏或肾脏疾病或障碍,其中所述ASBT抑制剂是皮下给药的。

2. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在口服给药所述ASBT抑制剂后,所述ASBT抑制剂不会在临床相关水平上抑制肾脏ASBT。

3. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在口服给药所述ASBT抑制剂后,所述ASBT抑制剂的全身吸收量小于10%。

4. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述ASBT抑制剂选自依洛昔巴特、奥维昔巴特、马昔巴特、沃利巴特和利奈昔巴特或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述ASBT抑制剂为依洛昔巴特或其药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏或肾脏疾病或障碍是胆汁酸依赖性疾病或障碍。

7. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏或肾脏疾病或障碍包括胆汁流动受损或胆汁流动缺陷。

8. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏或肾脏疾病或障碍包括胆汁淤积。

9. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏疾病或障碍为2型PFIC。

10. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏疾病或障碍包括BSEP3缺陷。

11. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏或肾脏疾病或障碍包括胆道梗阻。

12. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏疾病或病症是胆道闭锁,包括Kasai术后胆道闭锁和肝移植后胆道闭锁。

13. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏疾病或病症是急性胆管炎或阻塞性胆管炎。

14. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏疾病或障碍是恶性胆道梗阻,例如由于胆管癌、胰腺癌、胆囊癌或结肠癌引起。

15. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肾脏疾病或障碍选自胆汁性肾病、慢性肾病、高胆红素血症、阻塞性黄疸的肾功能障碍、衰老引起的肾脏线粒体功能受损、肾脏炎症、急性肾损伤(AKI)、肾脏缺血/再灌注损伤(IRI)、慢性肾病(CKD)、多囊肾病(PKD)、关节挛缩-肾功能障碍-胆汁淤积(ARC)综合征、家族性卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)缺乏症、慢性肾功能不全、终末期肾病(ESRD)、肾脏近端小管损伤、1型肝肾综合征、2型肝肾综合征和慢加急性肝病。

16. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肾脏疾病或障碍是胆汁性肾病。

17. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述患者还接受口服给药的、非全身性可用的ASBT抑制剂治疗。

18. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述患者对口服给药的、非全身性可用的ASBT抑制剂治疗没有反应。

19. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述患者不能耐受口服给药的、非全身性可用的ASBT抑制剂治疗。

20. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中所述ASBT抑制剂每天给药一次。
21. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在皮下给药IBAT抑制剂后,所述受试者表现出血清胆汁酸浓度降低。
22. 根据权利要求21所述使用的ASBT抑制剂,其中血清胆汁酸浓度相对于基线降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。
23. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在皮下给药IBAT抑制剂后,所述受试者表现出尿胆汁酸增加。
24. 根据权利要求23所述使用的ASBT抑制剂,其中尿胆汁酸相对于基线增加至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。
25. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在皮下给药ASBT抑制剂后,所述受试者表现出肝脏参数改善。
26. 根据权利要求25所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏参数选自血清总胆红素水平、血清碱性磷酸酶 (ALP) 水平、血清丙氨酸转氨酶 (ALT) 水平和血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 水平。
27. 根据权利要求25所述使用的ASBT抑制剂,其中所述肝脏参数改善发生在皮下给药ASBT抑制剂至少4周、至少8周、至少12周、至少16周、至少20周、至少24周、至少28周、至少32周、至少36周、至少40周或至少48周之后。
28. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在皮下给药ASBT抑制剂后,所述受试者表现出肾损伤分子-1 (KIM-1) 的相对mRNA表达减少。
29. 根据权利要求28所述使用的ASBT抑制剂,其中KIM-1相对mRNA表达减少至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。
30. 根据权利要求1所述使用的ASBT抑制剂,其中在皮下给药ASBT抑制剂后,所述受试者表现出脂质运载蛋白-2 (LCN2) 的相对mRNA表达减少。
31. 根据权利要求30所述使用的ASBT抑制剂,其中所述LCN2的相对mRNA表达减少至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。

皮下给药ASBT抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2022年4月22日提交的瑞典专利申请号2250486-4的优先权,该申请的公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于治疗肝脏或肾脏疾病或障碍的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)抑制剂,其中该ASBT抑制剂是皮下给药的。这种给药方式还针对肾脏中的ASBT,因此可用于治疗需要更强的胆汁酸循环抑制的肝脏或肾脏疾病和病症,例如用于治疗胆汁淤积性肝病和包括胆道梗阻或胆汁流动受损或胆汁流动缺陷(impaired or defective biliary flow)的病症。

[0004] 发明背景

[0005] 肝病包括多种不同的疾病,其可能由多种因素引起,包括病毒感染(例如肝炎);肥胖和酗酒;遗传缺陷;免疫系统异常(导致例如原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎和自身免疫性肝炎);以及各种癌症。如果不及时治疗,肝病会对肝脏造成严重损害(例如肝硬化),并可能最终导致肝功能衰竭。

[0006] 在许多肝脏疾病中,胆汁酸与疾病进展有关。胆汁酸是生理性清洁剂,在肠道吸收和运输脂质、营养物质和维生素方面发挥着重要作用。它们也是激活核和膜结合受体的信号分子以及调节脂质、葡萄糖和能量代谢的细胞信号通路。胆汁酸是由肝脏中的胆固醇合成并以混合胶束形式储存在胆囊中的类固醇酸。在消化过程中,十二指肠会触发激素的释放,导致胆囊收缩,从而在小肠中释放胆汁酸,使脂溶性维生素和胆固醇得以吸收。当胆汁酸到达回肠时,它们会从肠道重新吸收并分泌到门静脉血液中,通过门静脉循环返回肝脏。超过90%的胆汁酸因此被回收并返回肝脏。然后,这些胆汁酸被转运穿过肝细胞的窦膜,并穿过小管膜重新分泌到胆汁中。在首过(first pass)中,75-90%的胆汁酸被肝细胞吸收,完成一轮肠肝循环。未能在肝脏中清除的胆汁酸部分进入体循环,其中游离胆汁酸被肾小球过滤,在近端小管中被有效回收并输出回体循环。有趣的是,通过小管膜分泌到胆汁中的大部分胆汁酸都来自循环池,不到10%来自新的重新肝脏合成。回肠中未被重新吸收的一小部分胆汁酸到达结肠。在肠腔内,初级胆汁酸(胆酸和鹅去氧胆酸)在肠道细菌的作用下,主要通过类固醇核心的单或双重脱羟基反应转化为次级胆汁酸(脱氧胆酸和石胆酸)。未被肠道吸收的胆汁酸随后随粪便排出。

[0007] 胆汁酸在人体内的运输(肠肝循环)受溶质载体蛋白SLC10家族成员的作用控制,特别是受在肝细胞的窦膜中表达的 Na^+ -牛磺胆酸共转运多肽(NTCP,也称为肝胆汁酸转运蛋白(LBAT);基因符号SLC10A1)和在回肠肠细胞、近端肾小管细胞、胆道上皮、大胆管细胞和胆囊上皮细胞的顶端膜中表达的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT、ISBT、ABAT或NTCP2;基因符号SLC10A2)的作用控制。在肝脏中,胆汁酸可由肝脏胆汁酸转运蛋白(LBAT)从门脉血中有效提取,并通过胆汁盐输出泵(BSEP;基因符号ABCB11)重新分泌穿过小管膜。回肠中胆汁酸的重吸收由顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT)处理,在这里它通常被称为

回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT)。LBAT和ASBT都充当电性钠-溶质同向转运体,每个溶质分子移动两个或更多个 Na^+ 离子。

[0008] 总体而言,高效的运输系统有助于维持恒定的胆汁酸池,确保肠道中缀合胆汁酸的水平足够高,以促进脂质吸收并减少小肠细菌负荷。该系统还通过消除潜在的细胞毒性清洁剂,最大限度地减少粪便和尿液胆汁酸的流失,并保护肠道和肝胆区(如Kosters和Karpen (Xenobiotica 2008,第38卷,第1043-1071页);Chiang((J.Lipid Res.2009,第50卷,第1955-1966页);以及Dawson (Handb.Exp.Pharmacol.2011,第201卷,第169-203页)所述)。

[0009] 研究发现,胆汁酸池大小的调节通过肝脏将胆固醇转化为胆汁酸而在胆固醇稳态中起着关键作用,其代表体内消除胆固醇的主要途径。肝脏在清除体内内源性和外来化合物方面起着至关重要的作用。正常的肝胆分泌和肠肝循环是清除体内内源性化合物(例如胆固醇和胆红素)及其代谢物所必需的,从而维持脂质和胆汁酸稳态。(Kosters和Karpen, Xenobiotica 2008,第38卷,第1043-1071页)。

[0010] 由于各种原因,胆汁从肝脏流向十二指肠可能会受损或受阻,从而引起胆汁淤积,导致胆汁酸在肝脏中积聚。胆汁淤积可能源于肝脏内(肝内胆汁淤积),或由胆管阻塞(如限制胆汁流动的胆结石、囊肿和肿瘤(肝外或阻塞性胆汁淤积))引起。胆汁淤积可能导致血清胆汁酸水平急剧升高,并可能导致黄疸和瘙痒。

[0011] 在过去的几十年中,已经发现了许多能够抑制回肠中胆汁酸重吸收的化合物(即ASBT或IBAT抑制剂);参见例如W097/33882、W002/50051、W003/022286、W02008/058628、W02011/137135和W02019/234077。大多数此类化合物在口服后不会被全身吸收。尽管ASBT抑制剂化合物最初被考虑用于治疗血脂异常、代谢紊乱和胃肠道疾病(如便秘;参见例如W02004/089350),但后来发现ASBT抑制剂也可用于治疗肝脏疾病;参见例如W02012/064266、W02013/063512和EP1535913。两种ASBT抑制剂最近已被批准用于治疗胆汁淤积性肝病,即用于治疗PFIC和PFIC中瘙痒症的Bylvay™(奥维昔巴特(odevixibat))和用于治疗Alagille综合征中瘙痒症的Livmarli™(马昔巴特(maralixibat))。

[0012] 目前正在开发使用这些和其他ASBT抑制剂来治疗其他肝脏和肾脏疾病。尽管该领域最近取得了进展,且批准的药物数量也在缓慢增加,但肝病的治疗仍然具有挑战性,尤其是更严重形式的胆汁淤积性肝病。对于这些疾病,仅抑制回肠中胆汁酸的重吸收可能不足以提供有效的治疗。因此,我们仍然需要改进肝病的治疗方法。

附图说明

[0013] 图1显示在皮下(3或10mg/kg)或静脉内(1mg/kg)给药依洛昔巴特后小鼠中依洛昔巴特的血浆浓度。

[0014] 图2显示在第1天和第5天皮下给药依洛昔巴特(1mg/kg)后小鼠中依洛昔巴特的血浆浓度。

[0015] 图3是用媒介物或不同剂量的依洛昔巴特治疗DDC小鼠14天后血清胆汁酸总浓度的图。

[0016] 图4是用媒介物或不同剂量的依洛昔巴特治疗DDC小鼠14天后血清胆红素总浓度的图。

[0017] 图5是用媒介物或不同剂量的依洛昔巴特治疗DDC小鼠14天后血清碱性磷酸酶(ALP)水平的图。

[0018] 图6是用媒介物或不同剂量的依洛昔巴特治疗小鼠14天后肾损伤分子-1(KIM-1)的相对mRNA表达的图(左条-对照;右条-DDC)。

[0019] 图7是用媒介物或不同剂量的依洛昔巴特治疗小鼠14天后脂质运载蛋白-2(LCN2)的相对mRNA表达的图(左条-对照;右条-DDC)。

[0020] 发明详述

[0021] 在第一个方面,本文提供了用于治疗肝脏或肾脏疾病或障碍的ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐,其中该ASBT抑制剂是皮下给药的。已发现皮下给药ASBT抑制剂(例如依洛昔巴特)可使ASBT抑制剂具有高生物利用度,且恒定的暴露持续超过24小时。这令人惊讶,因为发现静脉内给药相同的ASBT抑制剂可导致化合物快速清除(参见图1)。

[0022] 由于ASBT主要在回肠中表达(通常称为IBAT),因此ASBT抑制剂对于大多数适应症而言无需全身性可用。事实上,绝大多数已知ASBT抑制剂的全身吸收率非常低,例如不到10%。然而,由于ASBT也在肾脏的近端小管细胞中表达,全身性可用的ASBT抑制剂也可能抑制肾脏中胆汁酸的再摄取。据信这可能导致尿液中胆汁酸水平升高,并导致胆汁酸通过尿液从体内排出增加。因此,不仅在回肠而且在肾脏中发挥作用的全身性可用的ASBT抑制剂预计会导致胆汁酸水平比仅在回肠中发挥作用的非全身性可用的ASBT抑制剂更大程度地降低。在胆汁流完全受阻的阻塞情况下(例如,由于胆结石、肿瘤或炎症),作用于回肠的ASBT抑制剂不太可能产生益处,因为回肠中可阻断的胆汁酸量非常有限。相比之下,针对肾脏ASBT可能是增加胆汁酸排泄和减少肝脏胆汁酸负荷的替代方法。因此,皮下给药ASBT抑制剂可能提供与阻塞情况下口服ASBT抑制剂不同的、可能更持久的胆汁酸调节效果。这种效果可能有助于治疗需要更强的胆汁酸循环抑制或口服不太可能产生益处(即胆汁流受阻时)的肝脏和肾脏疾病。

[0023] ASBT抑制剂

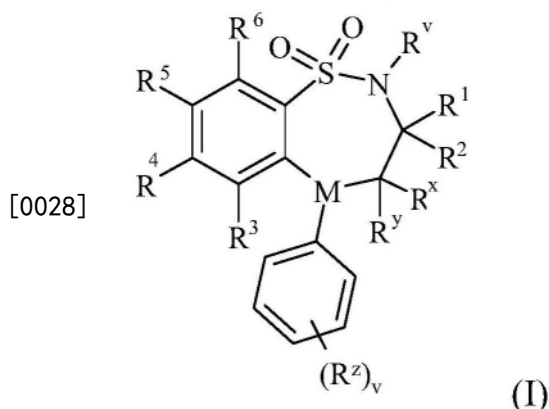
[0024] 在一些实施方案中,用于本发明的ASBT抑制剂在口服施用该ASBT抑制剂后不会在临床相关水平上抑制肾脏ASBT。

[0025] 在一些实施方案中,口服后此类ASBT抑制剂的全身吸收小于10%,例如小于9%,例如小于8%,例如小于7%,或例如小于6%。在一些实施方案中,口服后此类ASBT抑制剂的全身吸收小于5%。在一些实施方案中,口服后此类ASBT抑制剂的全身吸收小于1%。

[0026] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是公开于例如WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/03818、WO 98/07449、WO 98/40375、WO 99/35135、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/66533、WO 01/68096、WO 02/32428、WO 02/50051、WO 03/020710、WO 03/022286、WO 03/022825、WO 03/022830、WO 03/061663、WO 03/091232、WO 03/106482、WO 2004/006899、WO 2004/076430、WO 2007/009655、WO 2007/009656、WO 2008/058628、WO 2008/058630、WO 2011/137135、WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、WO 2021/110884、WO 2021/110885、WO 2021/110886、WO 2021/110887、WO 2022/029101、DE 19825804、EP 864582、EP 489423、EP 549967、EP 573848、EP 624593、EP 624594、EP

624595、EP 624596、EP 0864582、EP 1173205、EP 1535913、EP 1719768或EP 3210977中的化合物。

[0027] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



[0029] 其中:

[0030] R^v 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

[0031] R^1 和 R^2 中的一个选自氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,且另一个选自 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基;

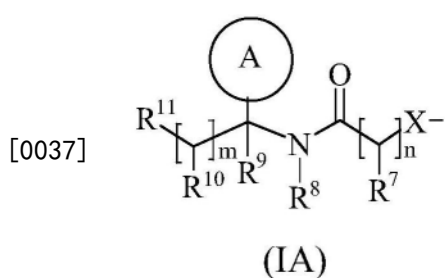
[0032] R^x 和 R^y 独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷基S(O)_a,其中a为0至2;

[0033] M选自-N-或-CH-;

[0034] R^z 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基(sulphamoyl)、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基S(O)_a(其中a为0至2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基和N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基磺酰基;

[0035] v为0-5;

[0036] R^4 和 R^5 中的一个为式(IA)基团:



[0038] R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰基氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a(其中a为0至2)、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基和N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基磺酰基;其中 R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个可任选地在碳上被一个或多个 R^{16} 取代;

[0039] X为-O-、-N(R^a)-、-S(O)_b-或-CH(R^a)-;其中 R^a 为氢或 C_{1-6} 烷基,且b为0-2;

[0040] 环A为芳基或杂芳基;其中环A任选地被一个或多个选自 R^{17} 的取代基取代;

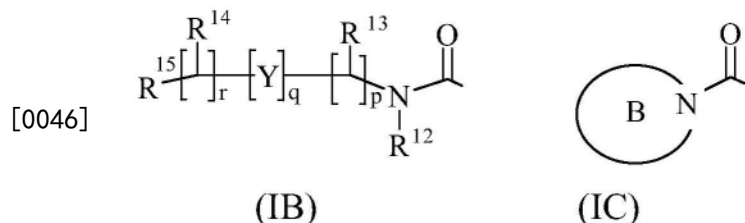
[0041] R^7 为氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基；其中 R^7 任选地被一个或多个选自 R^{18} 的取代基取代；

[0042] R^8 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0043] R^9 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0044] R^{10} 为氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基；其中 R^{10} 任选地被一个或多个选自 R^{19} 的取代基取代；

[0045] R^{11} 为羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$ 或 $-P(O)(OR^c)(R^d)$ ，其中 R^c 和 R^d 独立地选自 C_{1-6} 烷基；或者 R^{11} 为式(IB)或(IC)基团：



[0047] 其中：

[0048] Y为 $-N(R^n)-$ 、 $-N(R^n)C(O)-$ 、 $-N(R^n)C(O)(CR^sR^t)_vN(R^n)C(O)-$ 、 $-O-$ 和 $-S(O)_a-$ ；其中a为0-2，v为1-2， R^s 和 R^t 独立地选自氢或任选被 R^{26} 取代的 C_{1-4} 烷基，且 R^n 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0049] R^{12} 为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0050] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基或杂环基；且当q为0时， R^{14} 还可选自羟基；其中 R^{13} 和 R^{14} 可独立地任选被一个或多个选自 R^{20} 的取代基取代；

[0051] R^{15} 为羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$ 或 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ ，其中 R^e 和 R^f 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

[0052] p为1-3；其中 R^{13} 的值可以相同或不同；

[0053] q为0-1；

[0054] r为0-3；其中 R^{14} 的值可以相同或不同；

[0055] m为0-2；其中 R^{10} 的值可以相同或不同；

[0056] n为1-3；其中 R^7 的值可以相同或不同；

[0057] 环B为氮连接的杂环基，其在碳上被一个选自 R^{23} 的基团取代，并且任选地在碳上另外被一个或多个 R^{24} 取代；并且其中如果所述氮连接的杂环基含有 $-NH-$ 部分，则该氮可任选地被选自 R^{25} 的基团取代；

[0058] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰基氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a（其中a为0至2）、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基和N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基磺酰基；其中 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 可任选独立地在碳上被一个或多个 R^{21} 取代；

[0059] R^{19} 、 R^{20} 、 R^{24} 和 R^{26} 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰基氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a（其中a为0至2）、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基磺酰基、碳环基、杂环基、苄氧基羰基氨基、(C_{1-4} 烷基)₃甲硅烷基、磺基、亚磺

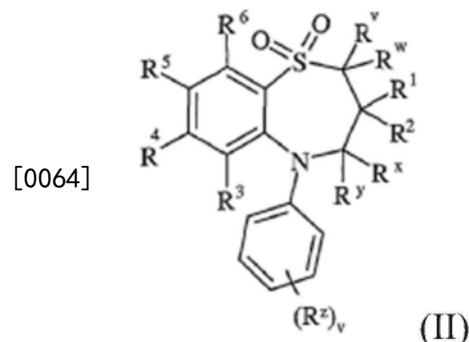
基、脒基、膦酰基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$ 或 $-P(O)(OR^a)(R^b)$,其中 R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基;其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{24} 和 R^{26} 可任选独立地在碳上被一个或多个 R^{22} 取代;

[0060] R^{21} 和 R^{22} 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脒基、氨基、硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、N-甲基氨基磺酰基和N,N-二甲基氨基磺酰基;

[0061] R^{23} 为羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、 $-P(O)(OR^g)(OR^h)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^g)$ 、 $-P(O)(OH)(R^g)$ 或 $-P(O)(OR^g)(R^h)$,其中 R^g 和 R^h 独立地选自 C_{1-6} 烷基;和

[0062] R^{25} 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

[0063] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(II)化合物或其药学上可接受的盐:



[0065] 其中:

[0066] R^v 和 R^w 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

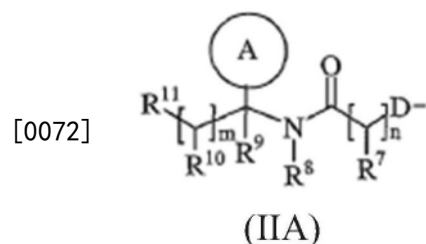
[0067] R^1 和 R^2 独立地选自 C_{1-6} 烷基;

[0068] R^x 和 R^y 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基,或者 R^x 和 R^y 中的一个为氢或 C_{1-6} 烷基,并且另一个为羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

[0069] R^z 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰基氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ (其中a为0至2)、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基氨基、脒基、N'-(C_{1-6} 烷基)脒基、N-(C_{1-6} 烷基)脒基、N',N'-(C_{1-6} 烷基)₂脒基、N'-(C_{1-6} 烷基)-N-(C_{1-6} 烷基)脒基、N',N'-(C_{1-6} 烷基)₂-N-(C_{1-6} 烷基)脒基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基磺酰基和N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基磺酰基;

[0070] v为0-5;

[0071] R^4 和 R^5 中的一个为式(IIA)基团:



[0073] R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰基氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a (其中a为0至2)、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基和N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基磺酰基;

[0074] 其中 R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个可任选地在碳上被一个或多个 R^{16} 取代;

[0075] D为-O-、-N(R^a)-、-S(O)_b-或-CH(R^a)-;其中 R^a 为氢或 C_{1-6} 烷基,且b为0-2;

[0076] 环A为芳基或杂芳基;其中环A任选地被一个或多个选自 R^{17} 的取代基取代;

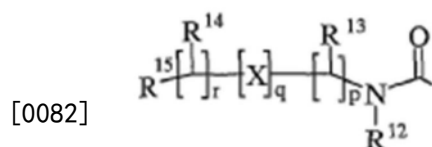
[0077] R^7 为氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基;其中 R^7 任选地被一个或多个选自 R^{18} 的取代基取代;

[0078] R^8 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0079] R^9 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0080] R^{10} 为氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基;其中 R^{10} 任选地被一个或多个选自 R^{19} 的取代基取代;

[0081] R^{11} 选自羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、四唑基、-P(O)(OR^c)(OR^d)、-P(O)(OH)(OR^c)、-P(O)(OH)(R^d)和-P(O)(OR^c)(R^d),其中R^c和R^d独立地选自 C_{1-6} 烷基;或 R^{11} 为式(IIB)基团:



(IIB)

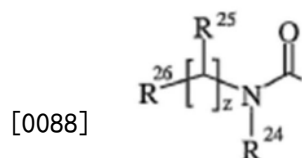
[0083] 其中:

[0084] X为-N(R^q)-、-N(R^q)C(O)-、-O-或-S(O)_a-;其中a为0-2,且 R^q 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0085] R^{12} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0086] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基、杂环基和 R^{23} ;其中所述 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基可独立地任选被一个或多个选自 R^{20} 的取代基取代;

[0087] R^{15} 选自羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、四唑基、-P(O)(OR^e)(OR^f)、-P(O)(OH)(OR^e)、-P(O)(OH)(R^e)和-P(O)(OR^e)(R^f),其中R^e和R^f独立地选自 C_{1-6} 烷基;或 R^{15} 为式(IIC)基团:



(IIC)

[0089] 其中:

[0090] R^{24} 为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0091] R^{25} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基、杂环基和 R^{27} ;其中所述 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基可独立地任选被一个或多个选自 R^{28} 的取代基取代;

[0092] R^{26} 选自羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、四唑基、-P(O)(OR^g)(OR^h)、-P(O)(OH)(OR^g)、-P(O)(OH)(R^g)和-P(O)(OR^g)(R^h),其中R^g和R^h独立地选自 C_{1-6} 烷基;

[0093] p为1-3;其中 R^{13} 的值可以相同或不同;

[0094] q为0-1;

[0095] r为0-3;其中 R^{14} 的值可以相同或不同;

[0096] m为0-2;其中 R^{10} 的值可以相同或不同;

[0097] n为1-3;其中 R^7 的值可以相同或不同;

[0098] z为0-3;其中 R^{25} 的值可以相同或不同;

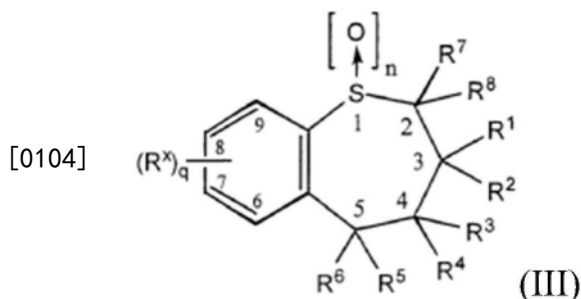
[0099] R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰基氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a (其中a为0至2)、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基和N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基磺酰基;

[0100] 其中 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 可任选独立地在碳上被一个或多个 R^{21} 取代;

[0101] R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23} 、 R^{27} 和 R^{28} 各自独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰基氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a (其中a为0至2)、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基磺酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基磺酰基、碳环基、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、膦酰基、-P(O)(OR^a)(OR^b)、-P(O)(OH)(OR^a)、-P(O)(OH)(R^a)或-P(O)(OR^a)(R^b),其中R^a和R^b独立地选自 C_{1-6} 烷基;其中 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{23} 、 R^{27} 和 R^{28} 可任选独立地在碳上被一个或多个 R^{22} 取代;

[0102] R^{21} 和 R^{22} 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脒基、氨基、硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰基氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、N-甲基氨基磺酰基和N,N-二甲基氨基磺酰基。

[0103] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(III)化合物或其药学上可接受的盐:



[0105] 其中:

[0106] q是1至4的整数;

[0107] n是0至2的整数;

[0108] R^1 和 R^2 独立地选自H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(多烷基)芳基和环烷基,

[0109] 其中烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(多烷基)芳基和环烷基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代:OR⁹、

NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{\text{w}}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代基和 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ，

[0110] 其中烷基、烯基、炔基、烷基芳基、烷氧基、烷氧基烷基、(多烷基)芳基和环烷基中的一个或多个碳原子可任选地被 O 、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}^-$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 或亚苯基替换，

[0111] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{w} 独立地选自 H 、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基、羧基烷基、羧基杂芳基、羧基杂环、羧烷氧基烷基、羧基烷基氨基、杂芳基烷基、杂环基烷基和烷基铵烷基(alkylammoniumalkyl)；或

[0112] R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 C_{3-10} 环烷基；

[0113] R^3 和 R^4 独立地选自 H 、烷基、烯基、炔基、酰氧基、芳基、杂环、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 和 SO_3R^9 ，其中 R^9 和 R^{10} 如上所定义；或

[0114] R^3 和 R^4 一起形成 $=\text{O}$ 、 $=\text{NOR}^{11}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NNR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $=\text{NR}^9$ 或 $=\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ ，

[0115] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自 H 、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羧烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代基和 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 如上所定义，条件是 R^3 和 R^4 不同时为 OH 、 NH_2 和 SH ，或

[0116] R^{11} 和 R^{12} 与它们所连接的氮原子或碳原子一起形成环状环；

[0117] R^5 为取代有一个或多个 $\text{OR}^{13\text{a}}$ 的芳基，

[0118] 其中 $\text{R}^{13\text{a}}$ 选自烷基芳基烷基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环基烷基、杂环基烷基、杂芳基烷基、季杂环基烷基、烷基铵烷基和羧基烷基氨基羰基烷基，

[0119] $\text{R}^{13\text{a}}$ 任选被一个或多个选自下列的基团取代：羟基、氨基、磺基、羧基、烷基、羧基烷基、杂环、杂芳基、磺基烷基、季杂环、季杂芳基、季杂环基烷基、季杂芳基烷基、胍基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代基、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}^-$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}^-$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ ，

[0120] 其中 A^- 是药学上可接受的阴离子， M 是药学上可接受的阳离子，其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和 M 的取代基；和

[0121] R^6 选自 H 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、 OR^{30} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 和 SO_3R^9 ，

[0122] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基可被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：烷基、烯基、炔基、多烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代基、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SOR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SONR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}^-$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}^-$ 和 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}^-$ ，其中：

[0123] A^- 是药学上可接受的阴离子， M 是药学上可接受的阳离子，

[0124] 所述烷基、烯基、炔基、多烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环可进一步被一个或多个选自下列的取代基取代： OR^7 、 NR^7R^8 、 SR^7 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、氧代基、 CONR^7R^8 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}^-$ 和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)\text{OR}^8$ ，和

[0125] 其中所述烷基、烯基、炔基、多烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环中的一个或多个碳原子可任选地被 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 或亚苯基替换,并且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、多烷基、聚醚、芳基、芳基烷基、烷基芳基烷基、烷基杂芳基烷基、烷基杂环基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、杂环基烷基、杂芳基烷基、季杂环基烷基、季杂芳基烷基、烷基铵烷基和羧基烷基氨基羰基烷基,

[0126] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和多烷基中的一个或多个碳原子任选地被 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物(carbohydrate)、氨基酸、肽或多肽替换,和

[0127] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选被一个或多个选自下列的基团取代:羟基、氨基、磺基、羧基、烷基、羧基烷基、杂环、杂芳基、磺基烷基、季杂环、季杂芳基、季杂环基烷基、季杂芳基烷基、胍基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代基、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 和 $C(O)OM$,

[0128] 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和 M 的取代基;或

[0129] R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的氮原子或碳原子一起形成单环或多环杂环,该杂环任选地被一个或多个选自氧代基、羧基和季盐的基团取代;或者

[0130] R^{14} 和 R^{15} 与它们所连接的氮原子一起形成环状环;并且

[0131] R^{30} 选自烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基、芳基烷基、羧基烷基、羧基杂芳基、羧基杂环、羧烷氧基烷基、羧基烷基氨基、杂芳基烷基、杂环基烷基和烷基铵烷基;和

[0132] R^7 和 R^8 独立地选自氢和烷基;和

[0133] 一个或多个 R^x 独立地选自 H 、烷基、烯基、炔基、多烷基、酰氧基、芳基、芳基烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、聚醚、季杂环、季杂芳基、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}OR^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物,

[0134] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、多烷基、杂环、酰氧基、芳基烷基、卤代烷基、聚醚、季杂环和季杂芳基可进一步被 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代基、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $S^+R^9R^{10}A^-$ 或 $C(O)OM$ 取代,和

[0135] 其中 R^{18} 选自酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基,

[0136] 其中酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基、季杂环和季杂芳基任选地被一个或多个选自下列的取代基取代: OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代基、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 和 $C(O)OM$,

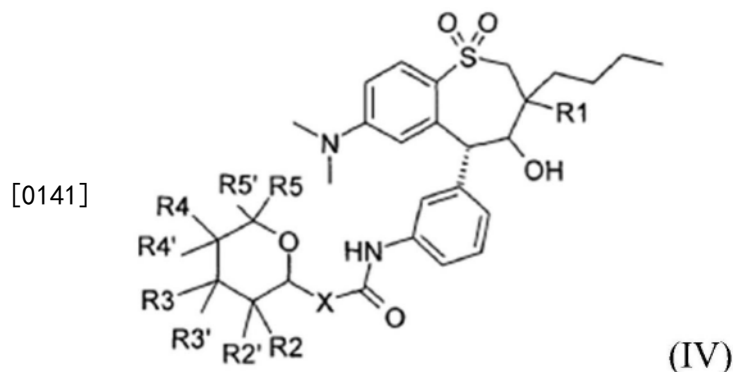
[0137] 其中,在 R^x 中,一个或多个碳任选地被 O 、 NR^{13} 、 $N^+R^{13}R^{14}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^{13}A^-$ 、 PR^{13} 、 $P(O)R^{13}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}A^-$ 、亚苯基、氨基酸、肽、多肽、碳水化合物、聚醚或多烷基替换,

[0138] 其中,在所述多烷基、亚苯基、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物中,一个或多个碳任选地被 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、 PR^9 、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 或 $P(O)R^9$ 替换;

[0139] 其中季杂环和季杂芳基任选地被一个或多个选自下列的基团取代:烷基、烯基、炔基、多烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代基、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、

$S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 。

[0140] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(IV)化合物或其药学上可接受的盐:



[0142] 其中

[0143] X为O、NH、CH₂或键;

[0144] R¹为C₁₋₆烷基;

[0145] R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、R⁵和R^{5'}各自独立地选自H、Cl、Br、I、OH、-(CH₂)-OH、CF₃、NO₂、N₃、CN、S(O)_p-R⁶、O-S(O)_p-R⁶、C₁₋₆亚烷基-S(O)_p-R⁶、C₁₋₆亚烷基-O-S(O)_p-R⁶、COOH、COOC₁₋₆烷基、CONH₂、CONHC₁₋₆烷基、CON(C₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基和O-C₁₋₆烷基,其中一个或多个烷基氢可以被氟替换;和苯基、-(CH₂)-苯基、-(CH₂)_n-苯基、O-苯基、O-(CH₂)_m-苯基、-(CH₂)-O-(CH₂)_m-苯基,其中该苯环可以被F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、NH₂、NHC₁₋₆烷基、N(C₁₋₆烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COOC₁₋₆烷基或CONH₂取代一至三次;

[0146] 其中R²、R^{2'}、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、R⁵、R^{5'}中始终至少有一个为-O-(CH₂)_m-苯基或-(CH₂)_m-O-苯基,其中苯环可以被F、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、NH₂、NHC₁₋₆烷基、N(C₁₋₆烷基)₂、SO₂-CH₃、COOH、COOC₁₋₆烷基、CONH₂取代一至三次;

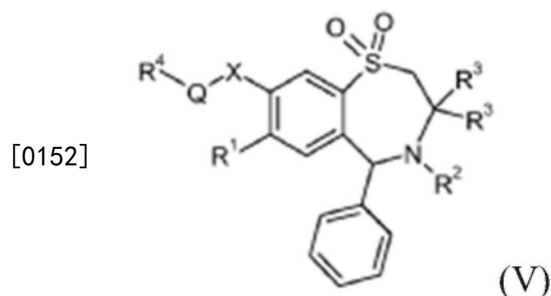
[0147] R⁶选自H、OH、C₁₋₆烷基、NH₂、NHC₁₋₆烷基和N(C₁₋₆烷基)₂;

[0148] n为整数2、3、4、5或6;

[0149] m为整数1、2、3、4、5或6;并且

[0150] p为整数0、1或2。

[0151] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(V)化合物或其药学上可接受的盐:



[0153] 其中

[0154] R¹选自H、Cl、Br、N(CH₃)₂和甲氧基;

[0155] R²为H或OH;

[0156] 每个R³独立地为C₁₋₆烷基;

[0157] X为CH₂、C(O)或CH=CH;

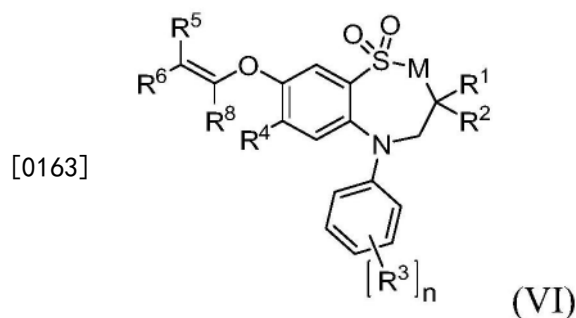
[0158] Q为C₀₋₆烷基;

[0159] R⁴选自OH、SO₃H、CO₂H、PO₃H₂、CONR⁵R⁵、NR⁵R⁵和NHC(O)CH₂NR⁵R⁵;

[0160] 每个R⁵独立地选自H、OH、C₁₋₆烷基、C₀₋₆烷基CO₂H、C₀₋₆烷基SO₃H、C₀₋₆烷基PO₃H₂、C(O)C₀₋₆烷基CO₂H、C(O)C₀₋₆烷基SO₃H、C(O)C₀₋₆烷基PO₃H₂和CH(R⁶)C₀₋₆烷基CO₂H;和

[0161] R⁶选自C₀₋₆烷基CO₂H、C₀₋₆烷基OH、C₀₋₆烷基SO₃H和C₀₋₆烷基PO₃H₂。

[0162] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(VI)化合物或其药学上可接受的盐:



[0164] 其中

[0165] M选自-CH₂-和-NR⁷-;

[0166] R¹和R²各自独立地为C₁₋₄烷基;

[0167] R³选自氢、卤素、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、硝基、氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基、N-(芳基-C₁₋₄烷基)氨基、C₁₋₆烷基羰基氨基、C₃₋₆环烷基羰基氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基羰基、N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基氨基、C₃₋₆环烷氧基羰基氨基、C₁₋₄烷基磺酰氨基和C₃₋₆环烷基磺酰氨基;

[0168] n为整数1、2或3;

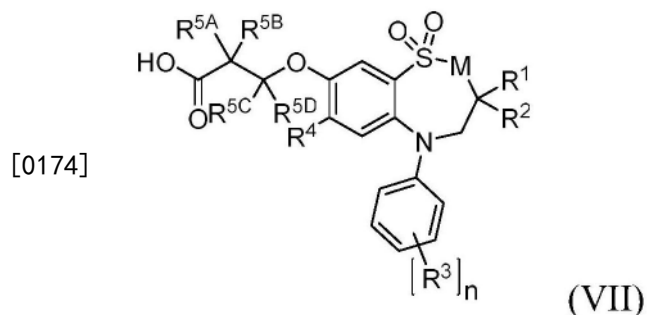
[0169] R⁴选自氢、卤素、氰基、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷氧基、C₁₋₄烷硫基、C₃₋₆环烷硫基、氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基和N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基;

[0170] R⁵和R⁶中的一个为羧基,并且R⁵和R⁶中的另一个选自氢、氟、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;和

[0171] R⁷选自氢和C₁₋₄烷基;

[0172] R⁸选自氢和C₁₋₄烷基。

[0173] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(VII)化合物或其药学上可接受的盐:



[0175] 其中

[0176] M为-CH₂-或-NR⁶-;

[0177] R¹和R²各自独立地为C₁₋₄烷基;

[0178] R^3 独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基、N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基和N- (芳基- C_{1-4} 烷基) 氨基;

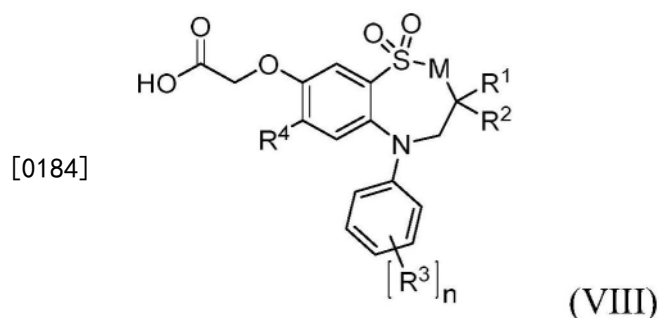
[0179] n为整数1、2或3;

[0180] R^4 选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基、氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基和N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基;和

[0181] R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{5C} 和 R^{5D} 各自独立地选自氢、卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;和

[0182] R^6 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0183] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(VIII)化合物或其药学上可接受的盐:



[0185] 其中

[0186] M为- CH_2 -或-NH-;

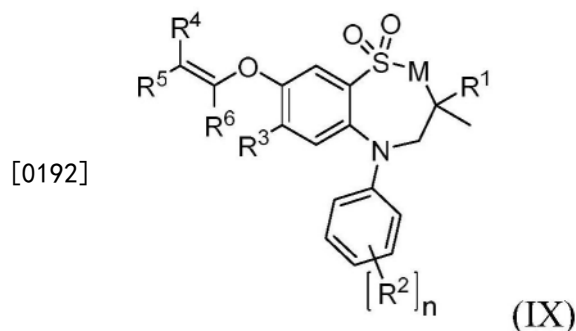
[0187] R^1 和 R^2 各自独立地为 C_{1-4} 烷基;

[0188] R^3 独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、氰基、硝基、氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基、N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基和N- (芳基- C_{1-4} 烷基) 氨基;

[0189] n为整数1、2或3;

[0190] R^4 选自氢、卤素、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基、氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基和N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基。

[0191] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是式(IX)化合物或其药学上可接受的盐:



[0193] 其中

[0194] M选自- CH_2 -和-NR⁶-;

[0195] R^1 为 C_{1-4} 烷基;

[0196] R^2 独立地选自氢、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基、N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、N- (芳基- C_{1-4} 烷基) 氨基、 C_{1-6} 烷基羰基氨基、 C_{3-6} 环烷基羰基氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基、N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基、 C_{3-6} 环烷氧基羰基氨基、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基和 C_{3-6} 环烷基磺酰氨基;

[0197] n为整数1、2或3;

[0198] R^3 选自氢、卤素、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{3-6} 环烷硫基、氨基、N- (C_{1-4} 烷基) 氨基和N,N-二 (C_{1-4} 烷基) 氨基;

[0199] R^4 和 R^5 中的一个为羧基,并且 R^4 和 R^5 中的另一个选自氢、氟、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;

[0200] R^6 选自氢和 C_{1-4} 烷基;和

[0201] R^7 选自氢和 C_{1-4} 烷基。

[0202] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是选自下列的化合物:

[0203] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8- (N- { (R) -1'-苯基-1'-[N'- (羧基甲基) 氨基甲酰基] 甲基} 氨基甲酰基甲氧基) -2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯;

[0204] 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8- (N- { (R) - α -[N- ((S) -1-羧基丙基) 氨基甲酰基] -4-羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基) -2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂环庚三烯;

[0205] 1- {[4- ({4- [(4R,5R) -3,3-二丁基-7- (二甲基氨基) -4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-1 λ^6 -苯并硫杂环庚三烯-5-基] 苯氧基} 甲基) 苯基] 甲基} -1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛-1-鎗氯化物;

[0206] N- (3-O-苄基-6-O-磺基- β -D-吡喃葡萄糖基) -N'- {3- [(3S,4R,5R) -3-丁基-7- (二甲基氨基) -3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-1 λ^6 -苯并硫杂环庚三烯-5-基] 苯基} 脲;

[0207] 3- ({[(3R,5R) -3-丁基-3-乙基-7-甲氧基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1H-1 λ^6 ,4-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基] 甲基} 氨基) 戊二酸;

[0208] (Z) -3- ((3,3-二丁基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) -2-氟丙烯酸;

[0209] (Z) -3- ((3-丁基-3-乙基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) -2-氟丙烯酸;

[0210] 3- ((7-溴-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) 丙酸;

[0211] 3- ((3,3-二丁基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) -2-羟基丙酸;

[0212] 3- ((3-丁基-3-乙基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) 丙酸;

[0213] 3- ((3,3-二丁基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) 丙酸;

[0214] 3- ((3-丁基-3-乙基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) 丙酸;

[0215] 2- ((3-丁基-7- (二甲基氨基) -3-乙基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) 乙酸;

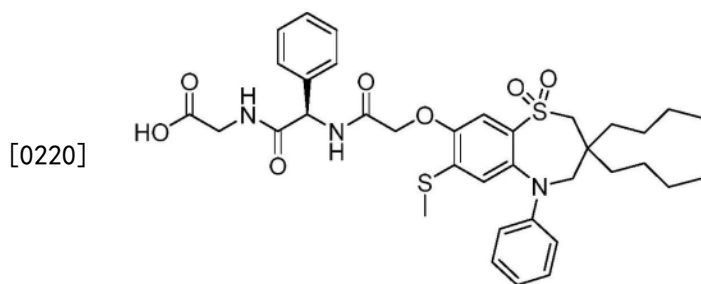
[0216] 2- ((3-丁基-3-乙基-7- (甲硫基) -1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-硫杂二氮杂环庚三烯-8-基) 氧基) 乙酸;和

[0217] (E) -3- ((3-丁基-3-乙基-5- (4-氟苯基) -7- (甲硫基) -1,1-二氧化-2,3,4,5-四

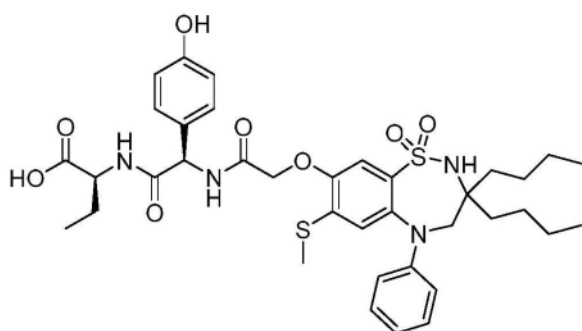
氢-1,5-苯并硫杂氮杂环庚三烯-8-基)氧基)丙烯酸;

[0218] 或其药学上可接受的盐。

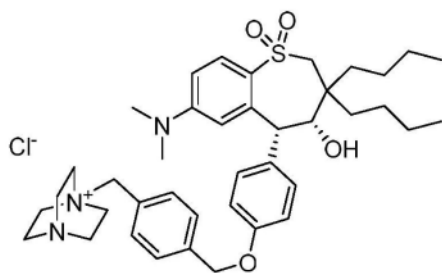
[0219] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂是选自下列的化合物:



(依洛昔巴特)

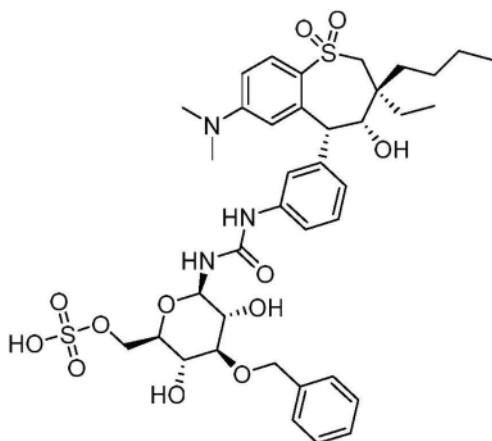


(奥维昔巴特)

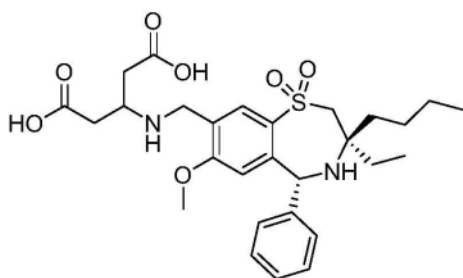


(马昔巴特)

[0221]



(沃利巴特(volixibat))



(利奈昔巴特(linerixibat))

[0222] 或其药学上可接受的盐。

[0223] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂为依洛昔巴特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASBT抑制剂为奥维昔巴特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASBT抑制剂为马昔巴特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASBT抑制剂为沃利巴特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASBT抑制剂为利奈昔巴特或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,ASBT抑制剂包括依洛昔巴特、奥维昔巴特、马昔巴特、沃利巴特和利奈昔巴特中的两种或更多种的组合,或其药学上可接受的盐。

[0224] 本文中所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0225] 本文中所用的术语“C₁₋₆烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,并且术语“C₁₋₄烷基”是指具有1至4个碳原子的直链或支链烷基。C₁₋₄烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0226] 本文中所用的术语“C₁₋₄卤代烷基”是指如本文所定义的直链或支链C₁₋₄烷基,其中一个或多个氢原子已被卤素替代。C₁₋₄卤代烷基的实例包括氯代甲基、氟代乙基和三氟甲基。

[0227] 本文中所用的术语“C₁₋₄烷氧基”和“C₁₋₄烷硫基”是指分别通过氧或硫原子与分子剩余部分连接的直链或支链C₁₋₄烷基。

[0228] 本文中所用的术语“C₃₋₆环烷基”是指具有3至6个碳原子的单环饱和烃环。C₃₋₆环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0229] 术语“氨基”是指-NH₂基团。本文中所用的术语“N-(C₁₋₄烷基)氨基”和“N,N-二(C₁₋₄烷基)氨基”是指其中一个或两个氢原子分别被直链或支链C₁₋₄烷基替代的氨基。N-(C₁₋₄烷基)氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基和叔丁基氨基,N,N-二-(C₁₋₄烷基)氨基的实例包括二甲基氨基和二乙基氨基。

[0230] 术语“芳基”表示由6个碳原子组成的芳香族单环或由10个碳原子组成的芳香族双环体系。芳基的实例包括苯基、萘基和蒽基。

[0231] 本文中所用的术语“N-(芳基-C₁₋₄烷基)氨基”是指其中氢原子被芳基-C₁₋₄烷基替代的氨基。N-(芳基-C₁₋₄烷基)氨基的实例包括苄基氨基和苯乙基氨基。术语“C₁₋₆烷基羰基氨基”是指其中氢原子被C₁₋₆烷基羰基替代的氨基。C₁₋₆烷酰基氨基的实例包括乙酰基氨基和叔丁基羰基氨基。术语“C₁₋₄烷氧基羰基氨基”是指其中氢原子被C₁₋₄烷氧基羰基替代的氨基。C₁₋₄烷氧基羰基氨基的实例是叔丁氧基羰基氨基。术语“C₁₋₄烷基磺酰氨基”和“C₃₋₆环烷基磺酰氨基”是指其中氢原子分别被C₁₋₄烷基磺酰基或C₃₋₆环烷基磺酰基替代的氨基。

[0232] 一些ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐可能具有手性中心和/或几何异构中心(E和Z异构体)。应理解本发明涵盖所有具有ASBT抑制活性的此类光学异构体、非对映异构体和几何异构体。本发明还涵盖具有ASBT抑制活性的任何和所有互变异构形式。某些ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐可能以非溶剂化形式和溶剂化形式存在,例如水合形式。应理解本发明涵盖所有具有ASBT抑制活性的此类溶剂化形式。

[0233] 本文中所用的术语“药学上可接受的”是指适合人类药物用途并且通常是安全、无毒并且无生物学或其他不良影响的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0234] ASBT抑制剂的合适的药学上可接受的盐是例如具有足够酸性的此类化合物的碱加成盐,例如碱金属盐(例如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐或镁盐)、铵盐,或与提供

生理学上可接受的阳离子的有机碱形成的盐,例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。

[0235] 肝脏和肾脏疾病

[0236] 本文定义的肝病是肝脏和与其相连的器官(例如胰腺、门静脉、肝实质、肝内胆管树、肝外胆管树和胆囊)中的任何疾病。在一些实施方案中,肝脏或肾脏疾病或障碍是胆汁酸依赖性疾病或障碍,即胆汁酸参与疾病或障碍的发展或进展。

[0237] 在一些实施方案中,肝脏或肾脏疾病或障碍包括胆汁流动受损或胆汁流动缺陷。

[0238] 在一些实施方案中,肝脏或肾脏疾病或障碍包括胆汁淤积。在一些实施方案中,胆汁酸的积聚发生在肝外胆管树(肝外或阻塞性胆汁淤积)中。在一些实施方案中,胆汁酸的积聚发生在肝内胆管树(肝内胆汁淤积)中。

[0239] 在一些实施方案中,肝脏疾病或障碍是2型PFIC。PFIC-2是由ABCB11基因突变导致胆汁盐分泌受损引起的,该ABCB11基因编码一种称为BSEP(胆汁盐输出泵)的蛋白质,该蛋白质将胆汁酸移出肝脏。患有PFIC-2的受试者通常在出生后的头几年内出现肝功能衰竭,并且患上一种称为肝细胞癌的肝癌的风险较高。

[0240] Van Wessel等人(J.Hepatol.2020,第73卷,第84-93页)根据ABCB11基因突变的类型将BSEP缺乏症分为三类。BSEP1患者至少有一个p.D482G(c.1445A>G)或p.E297G(c.890A>G)突变。无论发生哪种突变,仍会产生一些BSEP蛋白,但数量不足。BSEP2患者至少有一个错义突变,但没有p.D482G或p.E297G。已发现这类患者存在许多不同的突变。最后,BSEP3患者的突变已知或预测会导致BSEP蛋白无功能或BSEP表达缺失。ABCB11基因突变的类型与疾病的严重程度相关,BSEP1缺陷导致的疾病不太严重,而BSEP3缺陷导致的疾病最严重。在本发明的一些实施方案中,肝脏疾病或障碍包括BSEP3缺陷。

[0241] 在一些实施方案中,肝脏疾病或障碍包括胆道梗阻,即一个或多个胆管阻塞。胆道梗阻可能是由胆管炎症(导致胆管炎)引起的;由胆结石(导致胆总管结石)引起的;或由肝脏肿瘤和赘生物(tumours and neoplasms)(例如肝癌)、胆道肿瘤和赘生物(例如胆管癌和胆囊癌)或胰腺肿瘤和赘生物(胰腺癌)引起的。或者,胆道梗阻是由先天性或病症(例如胆道闭锁)引起的。胆道闭锁是一种罕见的儿科肝病,涉及大胆管的部分或全部阻塞,甚至大胆管完全缺失。这种阻塞或缺失会引起胆汁淤积,导致胆汁酸积聚,从而损害肝脏。在一些实施方案中,胆汁酸的积聚发生在肝外胆管树中。在一些实施方案中,胆汁酸的积聚发生在肝内胆管树中。目前尚无针对此障碍的获批药物治疗。目前的标准治疗方法是Kasai手术,其是切除阻塞的胆管并将部分小肠直接连接到肝脏的手术。无论如何,胆汁流动受损和胆汁酸在肝脏中积聚的问题通常仍然存在,大多数患者最终将需要肝移植。因此,胆道闭锁的治疗还包括Kasai术后胆道闭锁和肝移植后胆道闭锁的治疗。

[0242] 在一些实施方案中,肝脏疾病或障碍是由胆管炎症(例如急性胆管炎和阻塞性胆管炎)引起的。炎症通常是胆道梗阻(例如胆结石)引起的,但也可能是由例如肿瘤或血液感染引起的,或者在肝脏或胆囊内窥镜检查后发生。

[0243] 在一些实施方案中,肝脏疾病或障碍是恶性胆道梗阻,例如由于胆管癌、胰腺癌(例如胰腺腺癌)、胆囊癌或结肠癌引起。

[0244] ASBT抑制剂可能在介导肾脏中胆汁酸的毒性作用方面发挥关键作用。据观察,小鼠胆管炎(BDL)后ASBT显著下调,抑制肾脏ASBT可显著改善小鼠胆汁性肾病。因此,抑制

ASBT可能对肾脏有保护作用,尤其是在患者同时患有晚期肝病的情况下。

[0245] 在一些实施方案中,肾脏疾病或障碍是胆汁酸依赖性疾病或障碍,即其中胆汁酸参与疾病或障碍的发展或进展。

[0246] 在一些实施方案中,肾脏疾病或障碍选自胆汁性肾病、慢性肾病、高胆红素血症、阻塞性黄疸的肾功能障碍、衰老引起的肾脏线粒体功能受损、肾脏炎症、急性肾损伤(AKI)、肾脏缺血/再灌注损伤(IRI)、慢性肾病(CKD)、多囊肾病(PKD)、关节挛缩-肾功能障碍-胆汁淤积(ARC)综合征、家族性卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)缺乏症、慢性肾功能不全、终末期肾病(ESRD)、肾脏近端小管损伤、1型肝肾综合征、2型肝肾综合征和慢加急性肝病。

[0247] 在一些实施方案中,肾脏疾病或障碍是胆汁性肾病,其是阻塞性黄疸患者的肾损伤/肾衰竭状态。胆汁性肾病也称为胆管型肾病、胆汁酸性肾病、黄疸性肾变病/肾病(nephrosis/nephropathy)或黄疸相关性肾病,是胆汁淤积或伴有黄疸的晚期肝病中肾功能障碍的一个被低估但重要的病因。它是肝病(例如肝硬化、酒精性脂肪性肝炎、药物引起的胆汁淤积性肝损伤和暴发性肝炎)患者的常见并发症,并且与高发病率和死亡率相关。胆汁性肾病的特征是肝脏、肾脏、体循环中的血流动力学变化、小管内管型形成和小管上皮细胞损伤,但其潜在的病理生理机制仍未得到充分了解。

[0248] 有研究表明,有毒胆汁酸在胆汁淤积性肾损伤的发展中起着一定作用(Fickert等人,Hepatology 2013,第58卷,第2056-2069页;Krones等人,Dig.Dis.2015,第33卷,第367-375页;Tinti等人,Life 2021,第11卷,1200页)。毒性较小的胆汁酸去甲熊去氧胆酸已被证明可以改善肾损伤,并已被建议作为胆汁性肾病的药物治疗(Krones等人,J Hepatol.2017,第67卷,第110-119页)。目前尚无针对此病症的特定治疗方法。

[0249] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂的皮下给药与ASBT抑制剂(例如非全身性可用的ASBT抑制剂)的口服给药或与LBAT抑制剂的口服给药组合。这种组合治疗可能具有加和或协同作用,并且可能导致排出更大量的胆汁酸。非全身可利用的ASBT抑制剂的实例包括但不限于依洛昔巴特、奥维昔巴特、马昔巴特、沃利巴特和利奈昔巴特。这些ASBT抑制剂口服给药后的全身吸收率低于10%。合适的ASBT抑制剂的进一步实例公开于例如WO 2019/234077、WO 2020/161216、WO 2020/161217、WO 2021/110884、WO 2021/110885、WO 2021/110886、WO 2021/110887和WO 2022/029101中。合适的LBAT抑制剂的实例公开于例如WO 2021/110883、WO 2022/117778和WO 2022/253997中。

[0250] 在一些实施方案中,患者对口服给药、非全身性可用的ASBT抑制剂的治疗没有反应。由于皮下给药ASBT抑制剂会导致肾脏ASBT的调节,因此人们认为皮下给药ASBT抑制剂可能比口服给药该化合物产生更强的ASBT调节效果。

[0251] 在一些实施方案中,例如当患者出现严重副作用(如严重腹泻)时,患者不能耐受口服给药的、非全身性可用的ASBT抑制剂治疗。由于皮下给药ASBT抑制剂也会导致肾脏ASBT的调节,胆汁酸不仅会随粪便排出,还会随尿液排出。这有望降低腹泻的发病率。

[0252] 本文还提供了治疗有此需要的受试者的肝脏或肾脏疾病或障碍的方法,该方法包括向受试者皮下施用治疗有效量的ASBT抑制剂。本文还提供了ASBT抑制剂在制备用于治疗肝脏或肾脏疾病或障碍的药物中的用途,其中该ASBT抑制剂是皮下施用的。

[0253] 在一些实施方案中,在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐后,受试者表现出血清胆汁酸浓度相对于基线降低至少50%(例如,至少55%;至少60%;至少65%;至少

70%；至少75%；至少80%；至少85%；至少90%；或至少95%）。在一些实施方案中，受试者表现出血清胆汁酸浓度相对于基线降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些实施方案中，在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐之后，受试者表现出血清胆汁酸浓度相对于基线降低约50%至约95%（例如，约50%至约90%、约50%至约85%、约50%至约80%、约50%至约75%、约50%至约70%、约50%至约65%、约50%至约60%、约50%至约55%、约55%至约95%、约55%至约90%、约55%至约85%、约55%至约80%、约55%至约75%、约55%至约70%、约55%至约65%、约55%至约60%、约60%至约95%、约60%至约90%、约60%至约85%、约60%至约80%、约60%至约75%、约60%至约70%、约60%至约65%、约65%至约95%、约65%至约90%、约65%至约85%、约65%至约80%、约65%至约75%、约65%至约70%、约70%至约95%、约70%至约90%、约70%至约85%、约70%至约80%、约70%至约75%、约75%至约95%、约75%至约90%、约75%至约85%、约75%至约80%、约80%至约95%、约80%至约90%、约80%至约85%、约85%至约95%、约85%至约90%或约90%至约95%（相对于基线））。在一些实施方案中，在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐后，血清胆汁酸浓度正常化。在一些实施方案中，在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐至少4周、至少8周、至少12周、至少16周、至少20周、至少24周、至少28周、至少32周、至少36周、至少40周、至少44周、至少48周等之后，血清胆汁酸浓度正常化。

[0254] 在一些实施方案中，在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐后，受试者表现出尿胆汁酸相对于基线增加至少50%（例如，至少55%；至少60%；至少65%；至少70%；至少75%；至少80%；至少85%；至少90%；或至少95%）。在一些实施方案中，受试者表现出尿胆汁酸相对于基线增加至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些实施方案中，在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐之后，受试者表现出尿胆汁酸相对于基线增加约50%至约95%（例如，约50%至约90%、约50%至约85%、约50%至约80%、约50%至约75%、约50%至约70%、约50%至约65%、约50%至约60%、约50%至约55%、约55%至约95%、约55%至约90%、约55%至约85%、约55%至约80%、约55%至约75%、约55%至约70%、约55%至约65%、约55%至约60%、约60%至约95%、约60%至约90%、约60%至约85%、约60%至约80%、约60%至约75%、约60%至约70%、约60%至约65%、约65%至约95%、约65%至约90%、约65%至约85%、约65%至约80%、约65%至约75%、约65%至约70%、约70%至约95%、约70%至约90%、约70%至约85%、约70%至约80%、约70%至约75%、约75%至约95%、约75%至约90%、约75%至约85%、约75%至约80%、约80%至约95%、约80%至约90%、约80%至约85%、约85%至约95%、约85%至约90%、或约90%至约95%（相对于基线））。

[0255] 在一些实施方案中，本文所述疾病（例如胆道闭锁或胆汁性肾病）的存在是通过一种或多种指示胆管阻塞、胆汁淤积、炎症、肝纤维化、肝硬化和/或其评分系统的生物标志物来确定的。在一些实施方案中，本文所述的疾病（例如胆道闭锁或胆汁性肾病）的严重程度是通过一种或多种指示胆管阻塞、胆汁淤积、炎症、肝纤维化、肝硬化和/或其评分系统的生物标志物来确定的。在一些实施方案中，本文所述的疾病（例如胆道闭锁或胆汁性肾病）的治疗结果是通过一种或多种指示胆管阻塞、胆汁淤积、炎症、肝纤维化、肝硬化和/或其评分系统中的一种或多种的生物标志物来确定的。指示胆管阻塞、胆汁淤积、炎症、肝纤维化、肝硬化和/或其评分系统中的一种或多种的生物标志物的非限制性实例包括丙氨酸转氨酶

(ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、血清胆红素、凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比率 (INR)、总蛋白和白蛋白的水平 (参见例如 Lala 等人, “Liver Function Tests.” StatPearls, StatPearls Publishing, 2022 年 10 月 5 日 (PMID: 29494096), 其通过引用整体并入本文)。在一些实施方案中, 在给药 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐后, 受试者表现出肝脏参数 (生物标志物) 的改善。在一些实施方案中, 碱性磷酸酶 (ALP) 的水平不会增加。在一些实施方案中, 碱性磷酸酶 (ALP) 的水平降低。在一些实施方案中, 酶的“水平”是指例如在血液中的酶的浓度。例如, ALP 的水平可以表示为单位/升。

[0256] 在一些实施方案中, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐后血清总胆红素水平降低。在一些实施方案中, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐至少 4 周、至少 8 周、至少 12 周、至少 16 周、至少 20 周、至少 24 周、至少 28 周、至少 32 周、至少 36 周、至少 40 周、至少 44 周、至少 48 周等之后, 总胆红素水平相对于基线降低约 0.5mg/dL 至约 15.0mg/dL、或约 1mg/dL 至约 10.0mg/dL (例如, 约 2.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 4.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 5.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 6.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 7.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 8.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 9.0mg/dL 至约 10.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 4.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 5.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 6.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 7.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 8.0mg/dL 至约 9.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 4.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 5.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 6.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 7.0mg/dL 至约 8.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 7.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 7.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 7.0mg/dL、约 4.0mg/dL 至约 7.0mg/dL、约 5.0mg/dL 至约 7.0mg/dL、约 6.0mg/dL 至约 7.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 6.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 6.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 6.0mg/dL、约 4.0mg/dL 至约 6.0mg/dL、约 5.0mg/dL 至约 6.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 5.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 5.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 5.0mg/dL、约 4.0mg/dL 至约 5.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 4.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 4.0mg/dL、约 3.0mg/dL 至约 4.0mg/dL、约 1.0mg/dL 至约 3.0mg/dL、约 2.0mg/dL 至约 3.0mg/dL、或约 1.0mg/dL 至约 2.0mg/dL)。例如, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐至少 24 周后, 总胆红素可以降低至少 70% (例如, 大约 99%)。在一些实施方案中, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐至少 4 周、至少 8 周、至少 12 周、至少 16 周、至少 20 周、至少 24 周、至少 28 周、至少 32 周、至少 36 周、至少 40 周、至少 44 周、至少 48 周等之后, 总胆红素水平相对于基线降低约 3.0mg/dL、约 4.0mg/dL、约 5.0mg/dL、约 6.0mg/dL、约 7.0mg/dL、约 8.0mg/dL 或约 9.0mg/dL。例如, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐至少 24 周之后, 总胆红素可以降低至少 70% (例如, 大约 99%)。

[0257] 在一些实施方案中, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐后, 血清碱性磷酸酶 (ALP) 水平得到改善。在一些实施方案中, 皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐后, ALP 水平降低。在一些实施方案中, 在皮下施用 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐至少 4 周、至少 8 周、至少 12 周、至少 16 周、至少 20 周、至少 24 周、至少 28 周、至少 32 周、至少 36 周、至少 40 周、至少 44 周、至少 48 周等之后, ALP 水平相对于基线降低约 50U/L 至约 175U/L、约 50U/L 至约 150U/L、约 50U/L 至约 125U/L、约 50U/L 至约 100U/L、约 50U/L 至约 75U/L、约 75U/L 至约 175U/L、约 75U/L 至约 150U/L、约 75U/L 至约 125U/L、约 75U/L 至约 100U/L、约 100U/L 至约

175U/L、约100U/L至约150U/L、约100U/L至约125U/L、约125U/L至约175U/L、约125U/L至约150U/L、或约150U/L至约175U/L。例如,在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐至少24周后,ALP水平可以降低约50%、约60%或约70%。

[0258] 在一些实施方案中,在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐后,受试者表现出肾损伤分子-1 (KIM-1) 的相对mRNA表达减少。在一些实施方案中,受试者表现出尿液KIM-1的相对mRNA表达减少约5%至约100%,例如约10%至约100%,或例如约15%至约100%。在一些实施方案中,受试者表现出尿液KIM-1的相对mRNA表达减少至少50% (例如,至少55%;至少60%;至少65%;至少70%;至少75%;至少80%;至少85%;至少90%;或至少95%)。在一些实施方案中,受试者表现出尿液KIM-1的相对mRNA表达降低至少60%、至少70%、至少80%或至少90%。在一些实施方案中,在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐后,受试者表现出尿液KIM-1的相对mRNA表达减少约50%至约95% (例如约50%至约90%、约50%至约85%、约50%至约80%、约50%至约75%、约50%至约70%、约50%至约65%、约50%至约60%、约50%至约55%、约55%至约95%、约55%至约90%、约55%至约85%、约55%至约80%、约55%至约75%、约55%至约70%、约55%至约65%、约55%至约60%、约60%至约95%)。约60%至约90%、约60%至约85%、约60%至约80%、约60%至约75%、约60%至约70%、约60%至约65%、约65%至约95%、约65%至约90%、约65%至约85%、约65%至约80%、约65%至约75%、约65%至约70%、约70%至约95%、约70%至约90%、约70%至约85%、约70%至约80%、约70%至约75%、约75%至约95%、约75%至约90%、约75%至约85%、约75%至约80%、约80%至约95%、约80%至约90%、约80%至约85%、约85%至约95%、约85%至约90%、或约90%至约95%)。

[0259] 在一些实施方案中,在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐后,受试者表现出脂质运载蛋白-2 (LCN2;也称为尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白或NGAL) 的相对mRNA表达减少。在一些实施方案中,受试者表现出LCN2的相对mRNA表达减少约5%至约100%,例如约10%至约100%,或例如约15%至约100%。在一些实施方案中,在皮下施用ASBT抑制剂或其药学上可接受的盐之后,受试者表现出LCN2的相对mRNA表达减少约50%至约100% (例如,约50%至约95%、约50%至约90%、约50%至约85%、约50%至约80%、约50%至约75%、约50%至约70%、约50%至约65%、约50%至约60%、约50%至约55%、约55%至约100%、约55%至约95%、约55%至约90%、约55%至约85%、约55%至约80%、约55%至约75%、约55%至约70%、约55%至约65%、约55%至约60%、约60%至约100%、约60%至约95%、约60%至约90%、约60%至约85%、约60%至约80%、约60%至约75%、约60%至约70%、约60%至约65%、约65%至约95%、约65%至约100%、约65%至约95%、约65%至约90%、约65%至约85%、约65%至约80%、约65%至约75%、约65%至约70%、约70%至约100%、约70%至约95%、约70%至约90%、约70%至约85%、约70%至约80%、约70%至约75%、约75%至约100%、约75%至约95%、约75%至约90%、约75%至约85%、约80%至约100%、约80%至约95%、约80%至约90%、约80%至约85%、约85%至约95%、约85%至约90%、约90%至约100%、约90%至约95%或约95%至约100%)。在一些实施方案中,受试者表现出LCN2的相对mRNA表达减少至少约50% (例如,至少约55%;至少约60%;至少约65%;至少约70%;至少约75%;至少约80%;至少约85%;至少约90%;或至少约95%)。在一些实施方案中,受试者表现出LCN2的相对mRNA表达减少至少约60%、至少约

70%、至少约80%或至少约90%。

[0260] 制剂

[0261] 根据本发明的ASBT抑制剂的皮下给药需要液体水性制剂。此类制剂除了包含ASBT抑制剂外,还可包含增溶和稳定赋形剂,例如盐(例如盐水)、缓冲剂、表面活性剂、共溶剂、抗氧化剂和防腐剂。

[0262] 缓冲剂可以包括盐类,例如磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐和邻苯二甲酸盐,或其相应的酸形式,以及组氨酸或Tris(三(羟甲基)氨基甲烷)。液体制剂的pH值在约4至约9的范围内,更优选在约5至约8的范围内,甚至更优选在约6至7的范围内。

[0263] 表面活性剂可以是阳离子表面活性剂、阴离子表面活性剂或非离子表面活性剂。阳离子表面活性剂的实例包括但不限于十六烷基三甲基溴化铵(cetyltrimethylammonium bromide(cetrimonium bromide))和十六烷基氯化吡啶。阴离子表面活性剂的实例包括但不限于十二烷基硫酸钠(月桂基硫酸钠)和十二烷基硫酸铵(月桂基硫酸铵)。非离子表面活性剂的实例包括但不限于甘油单油酸酯、甘油单硬脂酸酯、聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)、泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407或188)、聚山梨醇酯80和山梨醇酯(sorbitan esters)(吐温)。在优选的实施方案中,表面活性剂是阳离子表面活性剂。

[0264] 合适的共溶剂的实例包括但不限于乙醇、丙二醇、聚乙二醇400(PEG 400)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲基亚砷(DMSO)和N,N-二甲基乙酰胺(DMA)。

[0265] 合适的抗氧化剂的实例包括但不限于丁基羟基甲苯(BHT)、抗坏血酸棕榈酸酯、没食子酸丙酯和抗坏血酸及其组合。

[0266] 合适的防腐剂的实例包括但不限于苯酚、苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨酸钾和苯甲酸钠,以及它们的组合。

[0267] 在一些实施方案中,液体制剂中ASBT抑制剂的浓度为约0.001至约30mg/mL。在一些实施方案中,ASBT抑制剂的浓度为约0.01至约10mg/mL,例如约0.01至约1mg/mL、约0.01至约2mg/mL、约0.01至约3mg/mL、约0.01至约4mg/mL、约0.01至约5mg/mL、约0.01至约6mg/mL、约0.01至约7mg/mL、约0.01至约8mg/mL、约0.01至约9mg/mL、约1至约2mg/mL、约1至约3mg/mL、约1至约4mg/mL、约1至约5mg/mL、约1至约6mg/mL、约1至约7mg/mL、约1至约8mg/mL、约1至约9mg/mL、约1至约10mg/mL、约2至约3mg/mL、约2至约4mg/mL、约2至约5mg/mL、约2至约6mg/mL、约2至约7mg/mL、约2至约8mg/mL、约2至约9mg/mL、约2至约10mg/mL、约3至约4mg/mL、约3至约5mg/mL、约3至约6mg/mL、约3至约7mg/mL、约3至约8mg/mL、约3至约9mg/mL、约3至约10mg/mL、约4至约5mg/mL、约4至约6mg/mL、约4至约7mg/mL、约4至约8mg/mL、约4至约9mg/mL、约4至约10mg/mL、约5至约6mg/mL、约5至约7mg/mL、约5至约8mg/mL、约5至约9mg/mL、约5至约10mg/mL、约6至约7mg/mL、约6至约8mg/mL、约6至约9mg/mL、约6至约10mg/mL、约7至约8mg/mL、约7至约9mg/mL、约7至约10mg/mL、约8至约9mg/mL、约8至约10mg/mL或约9至约10mg/mL。在一些实施方案中,液体制剂中ASBT抑制剂的浓度为约0.2mg/mL、约0.3mg/mL、约0.4mg/mL、约0.5mg/mL、约0.6mg/mL、约0.7mg/mL、约0.8mg/mL、约0.9mg/mL、约1.0mg/mL、约1.2mg/mL、约1.4mg/mL、约1.6mg/mL、约1.8mg/mL或约2.0mg/mL。

[0268] 给药剂量和频率

[0269] ASBT抑制剂通常以约0.1至约1000 μ g/kg/天(例如约1 μ g/kg/天至约1000 μ g/kg/

天、或例如约10 μ g/kg/天至约1000 μ g/kg/天)的剂量范围施用于温血动物(例如人类)。在一些实施方案中,ASBT抑制剂以约20 μ g/kg/天、约40 μ g/kg/天、约60 μ g/kg/天、约80 μ g/kg/天、约100 μ g/kg/天、约120 μ g/kg/天、约140 μ g/kg/天、约160 μ g/kg/天、约180 μ g/kg/天、约200 μ g/kg/天、约300 μ g/kg/天、约400 μ g/kg/天、约500 μ g/kg/天、约600 μ g/kg/天、约700 μ g/kg/天、约800 μ g/kg/天、约900 μ g/kg/天或约1000 μ g/kg/天的剂量施用。

[0270] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂以约20至约800 μ g/kg/天的剂量施用。例如,约20至约600 μ g/kg/天、约20至约400 μ g/kg/天、约20至约200 μ g/kg/天、约20至约180 μ g/kg/天、约20至约160 μ g/kg/天、约20至约140 μ g/kg/天、约20至约120 μ g/kg/天、约20至约100 μ g/kg/天、约20至约80 μ g/kg/天、约20至约60 μ g/kg/天、约20至约40 μ g/kg/天、约40至约800 μ g/kg/天、约40至约600 μ g/kg/天、约40至约400 μ g/kg/天、约40至约200 μ g/kg/天、约40至约180 μ g/kg/天、约40至约160 μ g/kg/天、约40至约140 μ g/kg/天、约40至约120 μ g/kg/天、约40至约100 μ g/kg/天、约40至约80 μ g/kg/天、约40至约60 μ g/kg/天、约60至约800 μ g/kg/天、约60至约600 μ g/kg/天、约60至约400 μ g/kg/天、约60至约200 μ g/kg/天、约60至约180 μ g/kg/天、约60至约160 μ g/kg/天、约60至约140 μ g/kg/天、约60至约120 μ g/kg/天、约60至约100 μ g/kg/天、约60至约80 μ g/kg/天、约80至约800 μ g/kg/天、约80至约600 μ g/kg/天、约80至约400 μ g/kg/天、约80至约200 μ g/kg/天、约80至约180 μ g/kg/天、约80至约160 μ g/kg/天、约80至约140 μ g/kg/天、约80至约120 μ g/kg/天、约80至约100 μ g/kg/天、约100至约800 μ g/kg/天、约100至约600 μ g/kg/天、约100至约400 μ g/kg/天、约100至约200 μ g/kg/天、约100至约180 μ g/kg/天、约100至约160 μ g/kg/天、约100至约140 μ g/kg/天、约100至约120 μ g/kg/天、约120至约800 μ g/kg/天、约120至约600 μ g/kg/天、约120至约400 μ g/kg/天、约120至约200 μ g/kg/天、约120至约180 μ g/kg/天、约120至约160 μ g/kg/天、约120至约140 μ g/kg/天、约140至约800 μ g/kg/天、约140至约600 μ g/kg/天、约140至约400 μ g/kg/天、约140至约200 μ g/kg/天、约140至约180 μ g/kg/天、约140至约160 μ g/kg/天、约160至约800 μ g/kg/天、约160至约600 μ g/kg/天、约160至约400 μ g/kg/天、约160至约200 μ g/kg/天、约160至约180 μ g/kg/天、约180至约800 μ g/kg/天、约180至约600 μ g/kg/天、约180至约400 μ g/kg/天、约180至约200 μ g/kg/天、约200至约800 μ g/kg/天、约200至约600 μ g/kg/天、约200至约400 μ g/kg/天、约400至约800 μ g/kg/天、约400至约600 μ g/kg/天、或约600至约800 μ g/kg/天的奥维昔巴特或其药学上可接受的盐。

[0271] 在一些实施方案中,ASBT抑制剂以约1 μ g至约100mg(例如约10 μ g至约10mg,例如约100 μ g至约2000 μ g,或例如约200 μ g至约1500 μ g)的单位剂量施用。在一些实施方案中,ASBT抑制剂以单位剂量施用,所述单位剂量范围为约10 μ g至约9mg、约10 μ g至约8mg、约10 μ g至约7mg、约10 μ g至约6mg、约10 μ g至约5mg、约10 μ g至约4mg、约10 μ g至约3mg、约10 μ g至约2mg、约10 μ g至约1mg、约10 μ g至约800 μ g、约10 μ g至约600 μ g、约10 μ g至约400 μ g、约10 μ g至约200 μ g、约10 μ g至约100 μ g、约10 μ g至约50 μ g、约50 μ g至约10mg、约50 μ g至约9mg、约50 μ g至约8mg、约50 μ g至约7mg、约50 μ g至约6mg、约50 μ g至约5mg、约50 μ g至约4mg、约50 μ g至约3mg、约50 μ g至约2mg、约50 μ g至约1mg、约50 μ g至约800 μ g、约50 μ g至约600 μ g、约50 μ g至约400 μ g、约50 μ g至约200 μ g、约50 μ g至约100 μ g、约100 μ g至约10mg、约100 μ g至约9mg、约100 μ g至约8mg、约100 μ g至约7mg、约100 μ g至约6mg、约100 μ g至约5mg、100 μ g至约4mg、约100 μ g至约3mg、约100 μ g至约2mg、约100 μ g至约1mg、约100 μ g至约800 μ g、约100 μ g至约600 μ g、约100 μ g至约400 μ g、约100 μ g至约200 μ g、约200 μ g至约10mg、约200 μ g至约9mg、约200 μ g至约8mg、约200 μ g至约7mg、约200 μ

g至约6mg、约200 μ g至约5mg、约200 μ g至约4mg、约200 μ g至约3mg、约200 μ g至约2mg、约200 μ g至约1mg、约200 μ g至约800 μ g、约200 μ g至约600 μ g、约200 μ g至约400 μ g、约200 μ g至约10mg、约200 μ g至约9mg、约400 μ g至约8mg、约400 μ g至约7mg、约400 μ g至约6mg、约400 μ g至约5mg、约400 μ g至约4mg、约400 μ g至约3mg、约400 μ g至约2mg、约400 μ g至约1mg、约400 μ g至约800 μ g、约400 μ g至约600 μ g、约600 μ g至约10mg、约600 μ g至约9mg、约600 μ g至约8mg、约600 μ g至约7mg、约600 μ g至约6mg、约600 μ g至约5mg、约600 μ g至约4mg、约600 μ g至约3mg、约600 μ g至约2mg、约600 μ g至约1mg、600 μ g至约800 μ g、约800 μ g至约10mg、约800 μ g至约9mg、约800 μ g至约8mg、约800 μ g至约7mg、约800 μ g至约6mg、约800 μ g至约5mg、约800 μ g至约4mg、约800 μ g至约3mg、约800 μ g至约2mg、约800 μ g至约1mg、约1mg至约10mg、约1mg至约9mg、约1mg至约8mg、约1mg至约7mg、约1mg至约6mg、约1mg至约5mg、约1mg至约4mg、约1mg至约3mg、约1mg至约2mg、约2mg至约10mg、约2mg至约9mg、约2mg至约8mg、约2mg至约7mg、约2mg至约6mg、约2mg至约5mg、约2mg至约4mg、约2mg至约3mg、约3mg至约10mg、约3mg至约9mg、约3mg至约8mg、约3mg至约7mg、约3mg至约6mg、约3mg至约5mg、约3mg至约4mg、约4mg至约10mg、约4mg至约9mg、约4mg至约8mg、约4mg至约7mg、约4mg至约6mg、约4mg至约5mg、约5mg至约10mg、约5mg至约9mg、约5mg至约8mg、约5mg至约7mg、约5mg至约6mg、约6mg至约10mg、约6mg至约9mg、约6mg至约8mg、约6mg至约7mg、约7mg至约10mg、约7mg至约9mg、约7mg至约8mg、约8mg至约10mg、约8mg至约9mg或约9mg至约10mg。在一些实施方案中,ASBT抑制剂以约100 μ g、约200 μ g、约300 μ g、约400 μ g、约500 μ g、约600 μ g、约700 μ g、约800 μ g、约900 μ g、约1000 μ g、约1100 μ g、约1200 μ g、约1300 μ g、约1400 μ g、约1500 μ g、约1600 μ g、约1700 μ g、约1800 μ g、约1900 μ g或约2000 μ g的单位剂量施用。给药频率可以从每周一次或两次到每天一次或多次,例如每天两次或三次。在一些实施方案中,ASBT抑制剂每天给药一次。此外,给药频率可以在治疗期间保持恒定或变化。多种因素可以影响给药频率和应该用于特定治疗的制剂的有效量,例如所治疗病症的严重程度、治疗持续时间以及所治疗患者的年龄、体重、性别、饮食和一般医疗状况。

[0272] 如本文所用,术语“治疗”是指逆转、缓解、延迟疾病或障碍或其一种或多种症状的发作或抑制其进展,如本文所述。在一些实施方案中,可以在出现一种或多种症状后进行治疗。在其他实施方案中,可以在没有症状的情况下进行治疗。例如,可以在症状发作之前对易感个体进行治疗(例如,根据症状史和/或根据遗传或其他易感因素)。也可以在症状消退后继续治疗,例如以防止或延迟其复发。

[0273] 如本文所用,术语“约”是指本文中的值或参数,其包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方案。例如,提及“约20”的描述包括“20”的描述。数值范围包括定义该范围的数字。一般而言,术语“约”是指变量的指示值以及变量的所有值,这些值在指示值的实验误差范围内(例如,在平均值的95%置信区间内)或在指示值的10%范围内,以较大者为准。

[0274] 本发明将通过以下实施例进行描述,但这些实施例并不以任何方式限制本发明。所有引用的文献和参考文献均以引用的方式并入本文。

实施例

[0275] 实施例1

[0276] 皮下给药后的血浆浓度

[0277] 将依洛昔巴特以3或10mg/kg剂量皮下注射或以1mg/kg剂量(单次注射)静脉注射、

或以1mg/kg剂量在第1天和第5天重复皮下注射给药于雄性C57BL/6小鼠(n=5)。依洛昔巴特由70% PEG400、10%乙醇和20%的水配制而成,并以5mL/kg的给药体积皮下给药或以1mL/kg的给药体积静脉给药。皮下给药后0.25、0.5、1、2、4、6、8和24小时后以及静脉给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24小时后采集血样。从隐静脉采集血液样本。使用0.2% EDTA作为抗凝剂。使用LC-MS/MS系统,采用为估算血浆中的依洛昔巴特而开发的发现级生物分析方法对样本进行了分析。

[0278] 单次皮下(3或10mg/kg)和静脉(1mg/kg)给药结果如图1所示,重复皮下给药(在第1天和第5天,1mg/kg)的结果如图2所示。

[0279] 实施例2

[0280] 胆汁淤积性疾病的体内动物模型

[0281] 长期喂食3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢可力丁(DDC)可用作胆汁淤积性肝损伤的体内模型。长期喂食DDC会在胆管内形成卟啉栓,从而造成胆管阻塞,并导致胆道上皮损伤。DDC模型的时间过程通常为1至6周,具体取决于研究所需的胆管病的严重程度。给小鼠长期喂食DDC可重现人类胆汁淤积性疾病的主要组织病理学特征,例如(1)胆道腔重塑引起胆管反应,(2)胆管周围纤维化,和(3)炎症浸润(Mariotti等人,Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2018,第1864卷,第1254-1261页;Pose等人,Methods Mol.Biol.2019,第1981卷,第249-257页)。

[0282] 使用8周大的雄性C57BL/6J WT小鼠。隔离和适应期结束后,动物根据体重随机分为实验组(每组n=7-9)。隔离和适应期结束后,动物根据体重随机分为实验组。给动物喂食普通饲料(对照饮食)或普通饲料加0.1%DDC(DDC饮食)连续14天,每天用媒介物(皮下)或ASBT抑制剂依洛昔巴特(剂量为0.3、1.0或3.0mg/kg(皮下))治疗一次,如表1所示。在第7、11和14天对动物进行称重。在第7天采集血液样本。第11天,将动物移至带有铁丝底的单独笼子中,以收集粪便。在第14天收集血液、尿液、组织样本和3天的粪便样本。

[0283] 表1.

组号	饮食	药物	剂量	途径	动物数量
[0284]	对照饮食	媒介物		皮下	8
	对照饮食	依洛昔巴特	0.3 mg/kg	皮下	7
	对照饮食	依洛昔巴特	1.0 mg/kg	皮下	8
[0285]	对照饮食	依洛昔巴特	3.0 mg/kg	皮下	9
	DDC 饮食	媒介物		皮下	8
	DDC 饮食	依洛昔巴特	0.3 mg/kg	皮下	9
	DDC 饮食	依洛昔巴特	1.0 mg/kg	皮下	9
	DDC 饮食	依洛昔巴特	3.0 mg/kg	皮下	9

[0286] 研究结束时测量的终点包括粪便胆汁酸排泄量、尿液和血清胆汁酸浓度和组成、

以及反映肝脏状态的血清化学性质。

[0287] 血液样本分析表明,每日皮下给药依洛昔巴特后,血清胆汁酸(图3)和血清总胆红素(图4)统计上显著降低。该水平在最低剂量时降低,而在较高剂量时没有观察到进一步的降低。每日皮下给药依洛昔巴特后,血清碱性磷酸酶(ALP)水平呈剂量依赖性降低趋势(图5)。

[0288] 图6和7显示了肾近端小管细胞损伤标志物KIM-1(肾损伤分子-1)和LCN2(脂质运载蛋白-2)的mRNA表达。DDC胆汁淤积小鼠中诱导了KIM-1和LCN2的mRNA表达。观察发现与媒介物治疗相比,皮下给药依洛昔巴特治疗的DDC胆汁淤积小鼠中KIM-1和LCN2的mRNA表达降低。

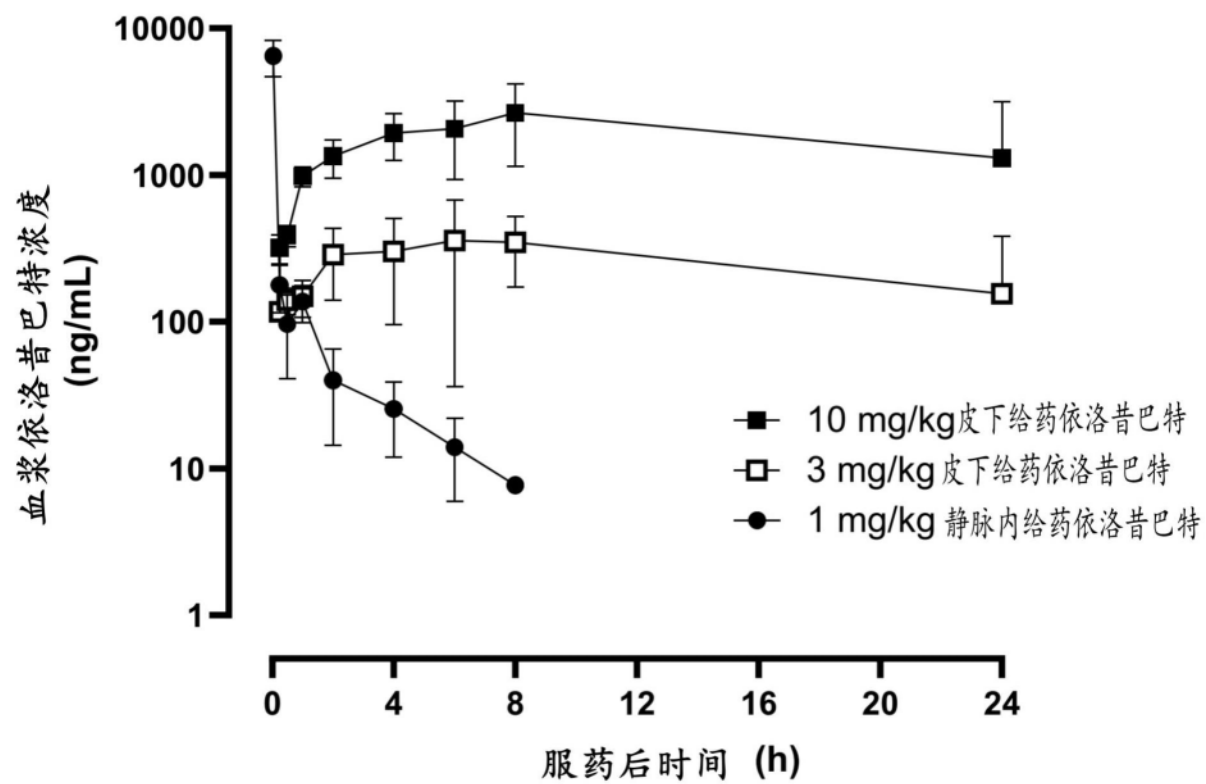


图1

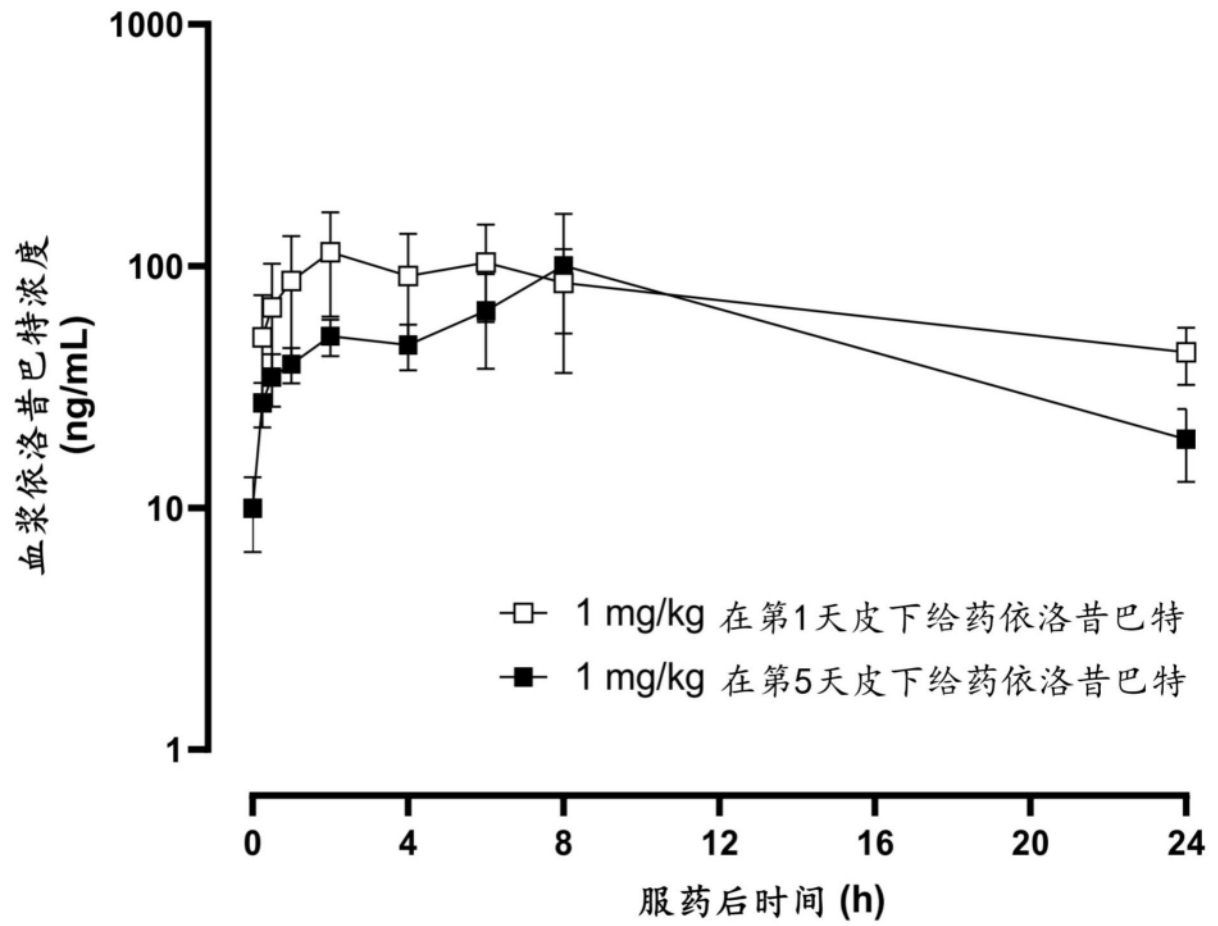


图2

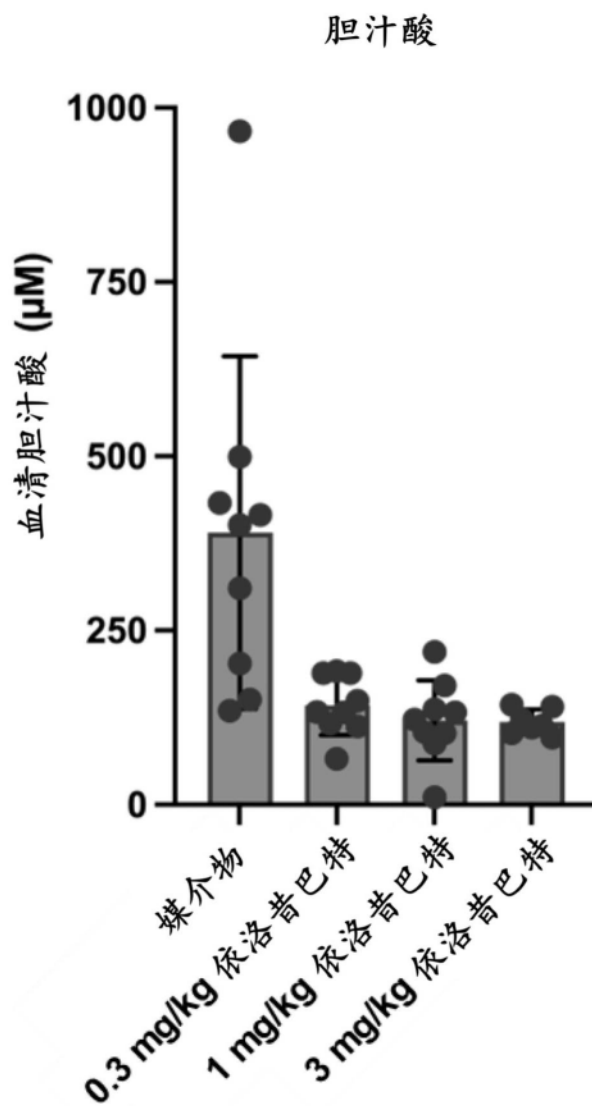


图3

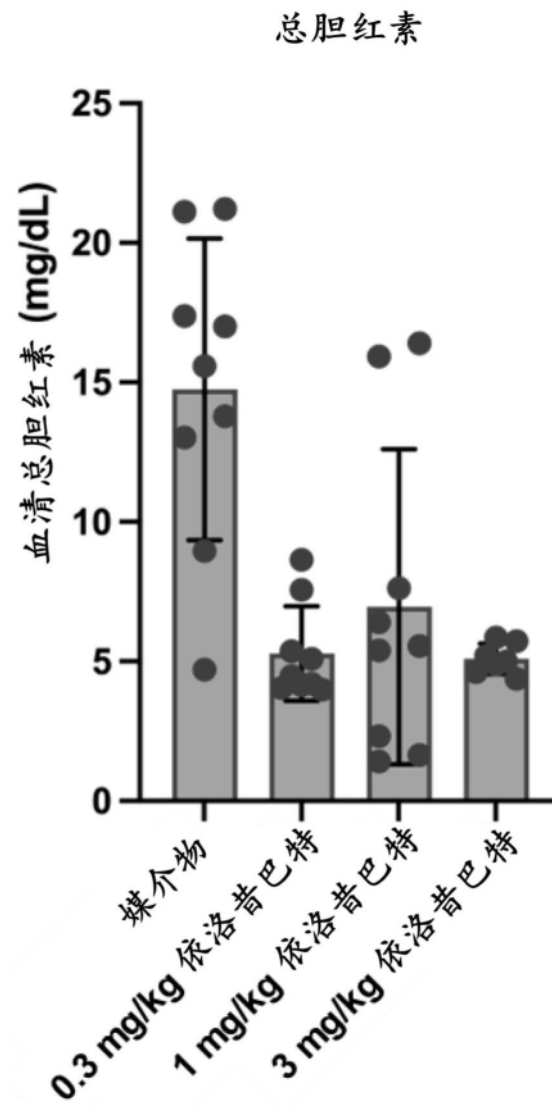


图4

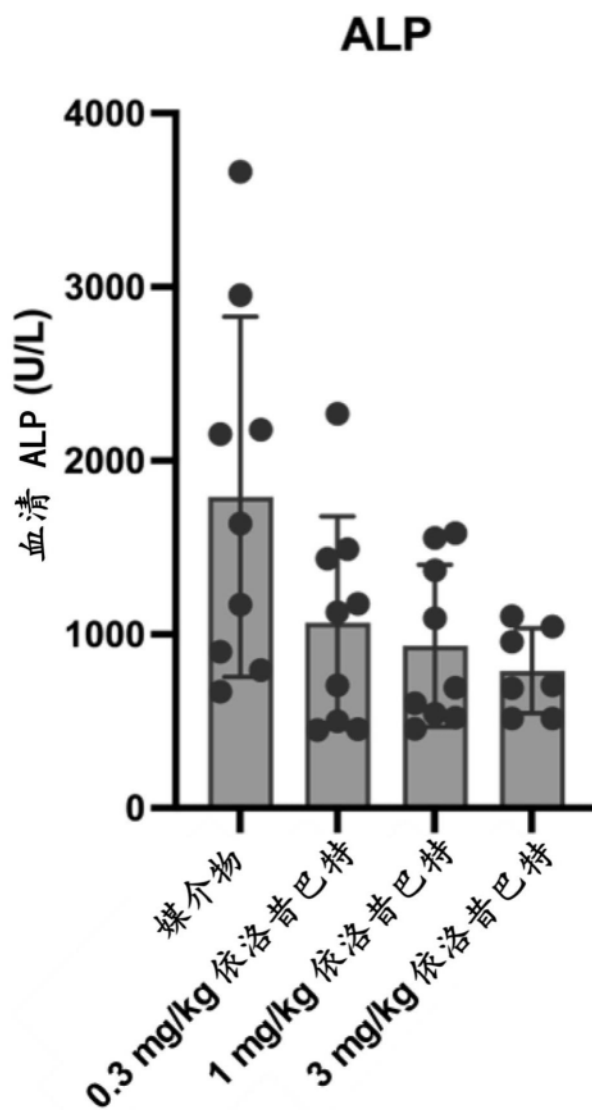


图5

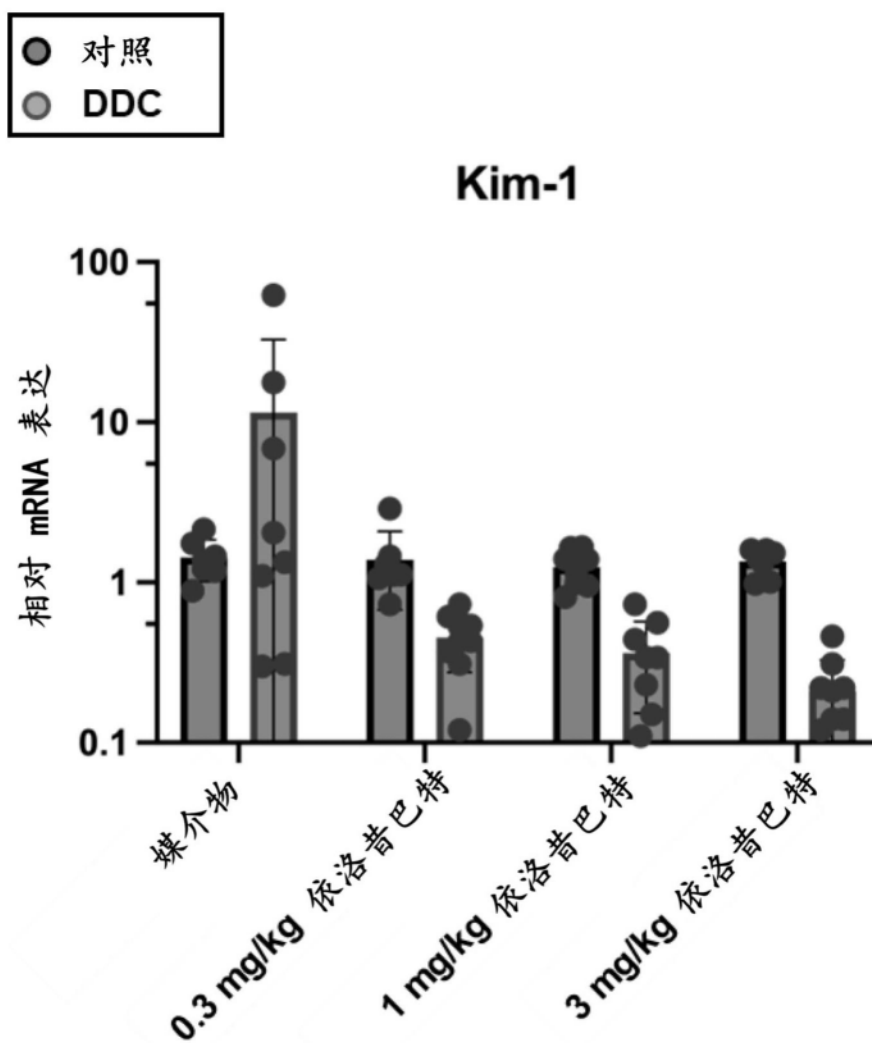


图6

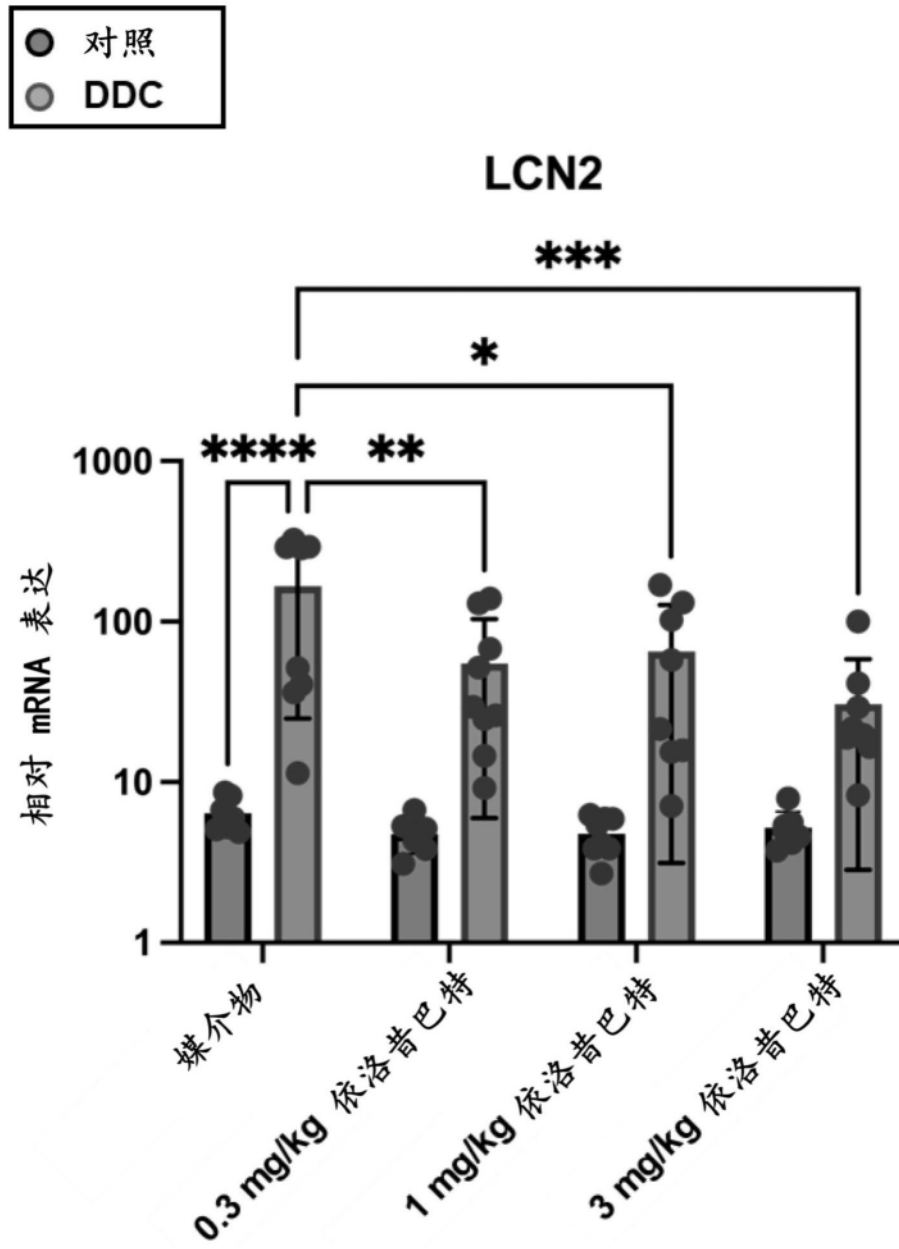


图7