

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 9 月 7 日 (07.09.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/157801 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 215/28 (2006.01) **C07D 317/68** (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01) **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 307/85 (2006.01) **A61K 31/381** (2006.01)
C07D 261/20 (2006.01) **A61K 31/426** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) **A61P 19/06** (2006.01)
C07D 333/54 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/077467

(22) 国际申请日: 2018 年 2 月 28 日 (28.02.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710109822.7 2017年2月28日 (28.02.2017) CN

(71) 申请人: 广东东阳光药业有限公司
(SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN];
中国广东省东莞市松山湖科技产业园区,
Guangdong 523000 (CN)。

(72) 发明人: 杨新业 (YANG, Xinye); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。黄常伟 (HUANG, Changwei); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。马发城 (MA, Facheng); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。郝学良 (HAO, Xueliang); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。王慧 (WANG, Hui); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。王晓军 (WANG, Xiaojun); 中国广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。张英俊 (ZHANG, Yingjun); 中国

广东省东莞市长安镇上沙振安路 368 号东阳光科技园, Guangdong 523871 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: CYANO GROUP-SUBSTITUTED FUSED BICYCLIC DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 氰基取代的稠合双环衍生物及其制备方法和用途

(57) Abstract: The present invention relates to a cyano group-substituted fused bicyclic derivative, and a pharmaceutical composition comprising the compound. The compound or the pharmaceutical composition can be used for inhibiting xanthine oxidase and urate anion transporter 1, and reducing the uric acid level in blood. The present invention further relates to a method for preparing the compound and a method for preparing the pharmaceutical composition, and applications of the compound and the pharmaceutical composition in treating or preventing diseases associated with high uric acid levels in blood in mammals, especially humans.

(57) 摘要: 本发明涉及一类氰基取代的稠合双环衍生物, 以及包含该化合物的药物组合物。所述化合物或药物组合物可用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1, 并降低血中尿酸水平。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法, 以及它们在治疗或预防哺乳动物, 特别是人类, 与血中尿酸值偏高有关的疾病中的用途。

WO 2018/157801 A1

氨基取代的稠合双环衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明属于药物技术领域，具体涉及一类氨基取代的稠合双环类化合物、组合物及其制备方法和用途，其中所述的化合物或组合物具有抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1活性的用途，并可用于预防或治疗与血中尿酸值偏高有关的疾病。

背景技术

尿酸是人类嘌呤化合物的终末代谢产物。在人类中，尿酸主要经肾脏排泄，其排泄量占总排泄量的近三分之二。当尿酸产生过多或者排泄障碍，使尿酸蓄积引发人体内血中尿酸浓度升高，进而导致高尿酸血症。在正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹血尿酸水平男性高于 420 $\mu\text{mol/L}$ ，女性高于 360 $\mu\text{mol/L}$ ，即为高尿酸血症。高尿酸血症可分类为（1）尿酸生成过多型、（2）尿酸排泄不良型和（3）混合型，此类分型诊断有助于发现高尿酸血症的病因并给予针对性治疗。

随着血中尿酸浓度过饱和，尿酸钠盐开始形成结晶并沉积在关节滑膜、滑囊、软骨及其他组织中，当体内尿酸水平发生快速变化、局部创伤引起微小晶体释放或尿酸盐晶体蛋白包衣发生改变时，引起反复发作性炎症反应，继而诱发痛风。痛风特指急性特征性关节炎和慢性痛风石疾病，主要包括急性发作性关节炎、痛风石形成、痛风石性慢性关节炎、尿酸盐肾病和尿酸性尿路结石，重者可出现关节残疾和肾功能不全。此外，痛风还与高血压、代谢综合征、高脂血症、糖尿病和胰岛素抵抗等多种病症相关（Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout [J]. N Engl J Med. 2003, 349: 1647-1655）（Schlesinger N, Schumacher HR Jr. Gout: can management be improved? [J]. Curr Opin Rheumatol. 2001, 13: 240-244）。

高尿酸血症和痛风是危害人类健康的严重的代谢性疾病；有数据表明，约 5%-12% 的高尿酸血症患者最终发展为痛风。尿酸是高尿酸血症及痛风发生的物质基础，因此，降低血中尿酸浓度可用于预防或治疗高尿酸血症和痛风，并降低罹患其他高尿酸血症及痛风并发症的风险。

目前，降低尿酸水平的药物有抑制尿酸生成药和尿酸促排药物。

尿酸源自饮食摄入和内源合成的嘌呤体，其最终是通过黄嘌呤氧化酶氧化黄嘌呤而生成。所以黄嘌呤氧化酶（Oxanthine oxidase）被视作抑制尿酸生成药物的一个重要靶点。现有的尿酸生成抑制药别嘌呤报道能有效治疗高尿酸血症和由其引起的各种疾病，但也被指产生严重的副作用如中毒综合征、再生障碍性贫血、肝功能异常、剥脱性皮炎和史-约综合征等（Kazuhide Ogino and 2 persons, Nippon Rinsho (Japan Clinical), 2003, Vol. 61, Extra edition 1, pp. 197-201）。因此需要开发有效且具备低毒副作用的药剂。

另一方面，约 90% 的高尿酸血症是由尿酸排泄减少引起，尿酸在肾脏的排泄主要包括 4 个过程：肾小球的滤过、肾小管和集合管的重吸收、肾小管和集合管分泌以及分泌后的重吸收，每个过程都是由相应的蛋白参与完成，最后仅有 8%-12% 的尿酸排出体外（刘若霞，臧路平，吴新荣，山东医药[J]，2012 年第 52 卷第 28 期）。尿酸盐阴离子转运体 1（URAT1）是由 Enomoto 等发现的位于肾近曲小管上皮细胞刷状缘侧，参与尿酸在肾近曲小管的重吸收的一种跨膜转运蛋白。hURAT1 由染色体 11q13 上的 SLC22A12 基因编码，含有 10 个外显子和 9 个内含子，由 555 个氨基酸残基，12 个跨膜结构以及位于细胞内部的-NH₂ 和 -COOH 末端组成。研究发现肾性低尿酸血症患者携带的 SLC22A12 基因发生突变，丧失编码 URAT1 成熟蛋白的能力，由此确定 URAT1 是肾性低尿酸血症的致病基因（Enomoto, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels [J]. Nature, 2002, 417 (6887): 447-452），其对肾脏的尿酸重吸收功能具有重要意义且与血中尿酸值的调控密切相关。因此，具有 URAT1 抑制活性的物质可促进血中尿酸的排泄，用于治疗 and 预防与血中尿酸值偏高有关的疾病，包括高尿酸血症、痛风、痛风石、痛风性关节炎、高尿酸血症相关性肾障碍、尿路结石等等。

已有相关报道称, 将别嘌醇和具有促尿酸排泄药物联合使用比单独使用别嘌醇具有更佳的降血尿酸效果 (S Takahashi, Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 572-575)。因此, 通过促尿酸排泄药和尿酸生成抑制药的联合使用可以取得单一用药所不能达到的治疗效果并避免相应的风险, 例如, 对于尿酸排泄不良型高尿酸血症, 单独使用促尿酸排泄药有可能引发尿路结石的风险, 因此联合使用尿酸生成抑制药可以取得预期更高的治疗效果。

既能抑制黄嘌呤氧化酶又能抑制 URAT1 药物, 将为患者提供更好的治疗效果, 同时比联合用药更加方便。这类药物已经成为治疗高尿酸血症, 痛风及与高尿酸血症相关的疾病的研发热点。

发明概要

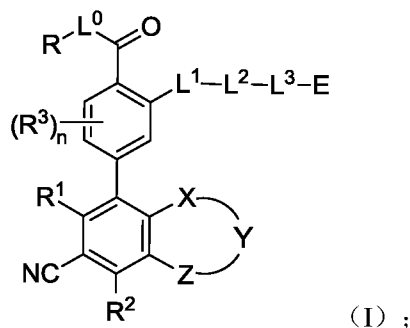
以下仅概括说明本发明的一些方面, 并不局限于此。这些方面和其他部分在后面有更完整的说明。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时, 以本说明书的公开内容为准。

本发明提供了一类具有黄嘌呤氧化酶和 URAT1 双重抑制活性的化合物, 用于制备预防或治疗与血中尿酸值偏高有关的疾病, 比如高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症等; 本发明化合物能够很好地抑制黄嘌呤氧化酶和 URAT1, 同时具有优良的理化性质以及药代动力学性质。

本发明也提供了这些化合物的制备方法和包含这些化合物的药物组合物以及使用这些化合物或组合物治疗哺乳动物, 尤其是人类的上述疾病的方法。

具体地说:

一方面, 本发明涉及一种如式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药,



其中:

X和Z各自独立地为-N(R^a)-、-O-、-S(O)_t-、-C(R^b)=、-CR^cR^d-或-N=;

Y为-C(R^e)=、-CR^fR^g-或-N=;

t为0、1或2;

各R^a独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₃₋₆环烷基;

各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

各R^c独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

各R^d独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

R^e为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷

基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基；

R^f为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基；

R^g为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基；

R¹和R²各自独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基；

各R³独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷氧基；

R为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基或Q，其中所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基的取代基取代；

Q为取代或未取代的C₁₋₆脂肪烃基，其中0-3个亚甲基独立任选地被选自-O-、-NH-和-C(=O)-的基团替代；

L⁰为键、-O-、-NH-或-S-；

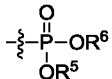
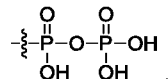
L¹为-O-、-NH-或-S-；

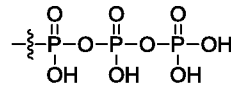
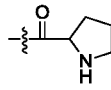
L²为-C₁₋₆亚烷基-、-C(=O)-或-NH-；

L³为键、-O-、-NH-、-C(=O)-、-C(=NH)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=O)-N(R⁴)-、-N(R⁴)-C(=O)-或-C₁₋₆亚烷基-；

R⁴为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基；

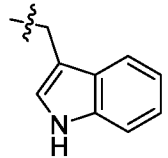
E为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、

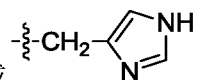
C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基、5-10元杂芳基、、、

、-C(=O)-CH(R⁷)-N(R⁸)(R⁹)、或Q；

R⁵和R⁶各自独立为氢、氘或Q；

R⁷为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基

甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧甲基、羧乙基、-(CH₂)₄NH₂、、

；
-(CH₂)₃NH-C(=NH)-NH₂或

R⁸和R⁹各自独立为氢、氘、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

n为0、1、2或3。

在一些实施例中，各R^a独立地为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟基烷基或C₃₋₆环烷基；

各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基氨基或C₁₋₃卤代烷氧基；

各R^c独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基氨基或C₁₋₃卤代烷氧基；

各R^d独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基氨基或C₁₋₃卤代烷氧基；

R^e为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷基氨基、C₁₋₃卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基；

R^f为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷基氨基、C₁₋₃卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基；

R^g为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基、C₁₋₃烷基氨基、C₁₋₃卤代烷基氨基、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基。

在另一些实施例中，各R^a独立地为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基；

各R^c独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基；

各R^d独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基；

R^e为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基；

R^f为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基；

R^g为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。

在一些实施例中，R¹和R²各自独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基氨基或C₁₋₃卤代烷氧基；

各R³独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷

氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

在另一些实施例中, R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基或二甲氨基;

各 R^3 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在一些实施例中, R 为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 Q, 其中所述的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基和 Q 可独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环基的取代基取代。

在另一些实施例中, R 为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、2,3-二氢-1H-茚、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或 Q, 其中所述的甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、2,3-二氢-1H-茚、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基和 Q 独立任选地被 1、2、3、4 或 5 个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基的取代基取代。

在一些实施例中, L^2 为 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C(=O)-$ 或 $-NH-$;

L^3 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-;

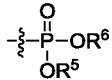
R^4 为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

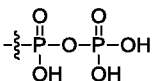
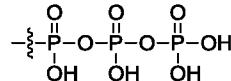
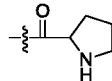
在另一些实施例中, L^2 为亚甲基、亚乙基、亚丙基、 $-C(=O)-$ 或 $-NH-$;

L^3 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 、亚甲基、亚乙基或亚丙基;

R^4 为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

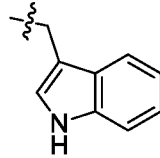
在一些实施例中, E 为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、

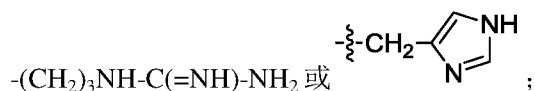
C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基、、

、、 $-C(=O)-CH(R^7)-N(R^8)(R^9)$ 、 或 Q;

R^5 和 R^6 各自独立为氢、氘或 Q;

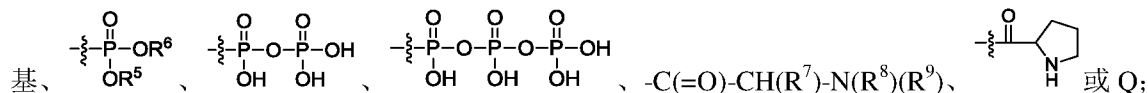
R^7 为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基

甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧甲基、羧乙基、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、、



R^8 和 R^9 各自独立为氢、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

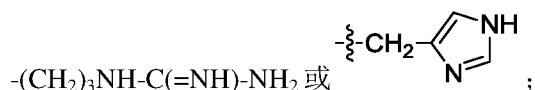
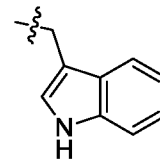
在另一些实施例中, E 为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶



R^5 和 R^6 各自独立为氢、氘或 Q;

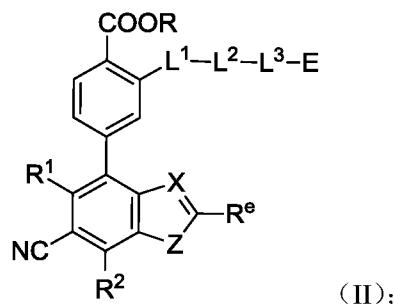
R^7 为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基

甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧甲基、羧乙基、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、



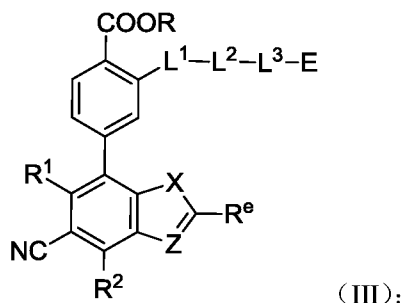
R^8 和 R^9 各自独立为氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或 2,2-二氟乙基。

在一些实施例中, 式(I) 所示的化合物为式(II) 所示的化合物, 或式 (II) 所示化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药,



其中, R 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Z 、 R^e 、 L^1 、 L^2 、 L^3 和 E 具有如本发明所述的含义。

在一些实施例中, 式(I) 所示的化合物为式(III) 所示的化合物, 或式 (III) 所示化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药,



其中, R 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Z 、 R^e 、 L^1 、 L^2 、 L^3 和 E 具有如本发明所述的含义。

另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含本发明公开的化合物。

在一些实施例中，本发明所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

在另一些实施例中，本发明所述的药物组合物，进一步地包含用于预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物，所述药物的活性成分与本发明公开的化合物不同，所述药物为秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素、抑制尿酸生成药、促尿酸排泄药、尿碱化剂或它们的任意组合。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗哺乳动物的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症，所述哺乳动物包括人类。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于降低血中尿酸水平。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1。

另一方面，本发明公开的化合物或药物组合物用于预防或治疗哺乳动物的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症，所述哺乳动物包括人类。

另一方面，本发明公开的化合物或药物组合物用于降低血中尿酸水平。

另一方面，本发明公开的化合物或药物组合物用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1。

另一方面，本发明涉及一种预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症的方法，所述方法包含给予患者有效治疗剂量的本发明公开的化合物或药物组合物。

另一方面，本发明涉及一种降低血中尿酸水平的方法，所述方法包含给予患者有效治疗剂量的本发明公开的化合物或药物组合物。

另一方面，本发明涉及一种使用本发明公开的化合物或药物组合物抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1 的方法。

另一方面，本发明涉及式 (I)、(II) 或 (III) 所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

生物试验结果表明，本发明提供的化合物可作为较好的黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1 抑制剂。本发明的任一方面的任一实施方案，可以与其它实施方案进行组合，只要它们不会出现矛盾。此外，在本发明任一方面的任一实施方案中，任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征，只要它们不会出现矛盾。

前面所述内容只概述了本发明的某些方面，但并不限于这些方面。这些方面及其他的方面的内容将在下面作更加具体完整的描述。

本发明的详细说明

定义和一般术语

现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术，等等），以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，

但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表CAS版，和《化学和物理手册》，第75版，1994一致。此外，有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本文所使用的冠词“一”、“一个（种）”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此，本文所使用的这些冠词是指一个或多于一个（即至少一个）宾语的冠词。例如，“一组分”指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

本发明所使用的术语“受试对象”是指动物。典型的所述动物是哺乳动物。受试对象，例如也指灵长类动物（例如人类，男性或女性）、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在某些实施方案中，所述受试对象是灵长类动物。在其他实施方案中，所述受试对象是人。

本发明所使用的术语“患者”是指人（包括成人和儿童）或者其他动物。在一些实施方案中，“患者”是指人。

术语“包含”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体（旋转异构体）、几何异构体（顺/反）异构体、阻转异构体，等等。

“手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子；而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York ; and Eliel, E.and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中 (-) 或 l 表示化合物是左旋的。前缀为 (+) 或 d 的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体，这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应过程中没有立体选择性或立体特异性时，可出现这种情况。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如 (R)-、(S)-或(R, S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在 (R)-或(S)-构型方面具有至少 50% 对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

依据起始物料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物，例如外消旋体和非对映异构体混合物（这取决于不对称碳原子的数量）的形式存在。光学活性的 (R)-或(S)-异构体

可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键,取代基可能为 E 或 Z 构型;如果化合物中含有二取代的环烷基,环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体,如,通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离,如,使用手性吸附剂的高效液相色谱 (HPLC)。特别地,对映异构体可以通过不对称合成制备,例如,可参考 Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); *Principles of Asymmetric Synthesis* (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。

一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被本发明所述的取代基所取代。除非其他方面表明,一个取代的基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不止一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

术语“未取代的”,表示指定基团不带有取代基。

术语“任选地被.....所取代”,可以与术语“未取代或被.....所取代”交换使用,即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代。本发明所述的取代基包括,但不限于 D、F、Cl、Br、I、N₃、CN、NO₂、OH、SH、NH₂、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基,等等。

另外,需要说明的是,除非以其他方式明确指出,在本发明中所采用的描述方式“各...独立地为”与“...各自独立地为”和“...独立地为”可以互换,均应做广义理解,其既可以是指在不同基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响,也可以表示在相同的基团中,相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁₋₆ 烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基和 C₆ 烷基。

在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

本发明所使用的术语“脂肪烃基”是指饱和或部分不饱和的链状或环状烃基,其中,所述脂肪烃基基团可以任选地被一个或多个本发明所述的取代基所取代。在一些实施例中,脂肪烃基基团含有 1-12 个碳原子;在另一些实施例中,脂肪烃基基团含有 1-6 个碳原子;在一些实施例中,脂肪烃基基团中 1-6 个亚甲基可以被-O-、-NH-和-C(=O)-等基团替代;在另一些实施例中,脂肪烃基基团中 1-3 个亚甲基可以被-O-、-NH-和-C(=O)-等基团替代。这样的实例包含,但不限于,甲氧基甲基、乙氧基甲基、乙氨基乙基、正丙基氧基甲基、丙酰氧基甲基、乙酰氧基乙基、乙酰氨基甲基氧基甲基,等等。

本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示饱和的直链或支链一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外详细说明，烷基基团含有 1-20 个碳原子。在一实施方案中，烷基基团含有 1-12 个碳原子；在另一实施方案中，烷基基团含有 3-12 个碳原子；在另一实施方案中，烷基基团含有 1-6 个碳原子；在又一实施方案中，烷基基团含有 1-4 个碳原子。

烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基 (Me、-CH₃)，乙基 (Et、-CH₂CH₃)，正丙基 (*n*-Pr、-CH₂CH₂CH₃)，异丙基 (*i*-Pr、-CH(CH₃)₂)，正丁基 (*n*-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃)，异丁基 (*i*-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂)，仲丁基 (*s*-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃)，叔丁基 (*t*-Bu、-C(CH₃)₃)，正戊基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-戊基 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)，3-戊基 (-CH(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-2-丁基 (-C(CH₃)₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-丁基 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)，3-甲基-1-丁基 (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)，2-甲基-1-丁基 (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)，正己基 (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-己基 (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)，3-己基 (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))，2-甲基-2-戊基 (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-戊基 (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)，4-甲基-2-戊基 (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)，3-甲基-3-戊基 (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-3-戊基 (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)，2,3-二甲基-2-丁基 (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)，3,3-二甲基-2-丁基 (-CH(CH₃)C(CH₃)₃)，正庚基，正辛基，等等。

术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明，亚烷基基团含有 1-12 个碳原子。在一实施方案中，亚烷基基团含有 1-6 个碳原子；在另一实施方案中，亚烷基基团含有 1-4 个碳原子；在又一实施方案中，亚烷基基团含有 1-3 个碳原子；还在一实施方案中，亚烷基基团含有 1-2 个碳原子。这样的实例包括亚甲基 (-CH₂-)，亚乙基 (-CH₂CH₂-)，亚异丙基 (-CH(CH₃)CH₂-) 等等。

术语“烯基”表示直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳 sp² 双键，其中，所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其包括“*cis*”和“*trans*”的定位，或者“*E*”和“*Z*”的定位。在一实施方案中，烯基基团包含 2-12 个碳原子；在另一实施方案中，烯基基团包含 3-12 个碳原子；在另一实施方案中，烯基基团包含 2-6 个碳原子；在又一实施方案中，烯基基团包含 2-4 个碳原子。烯基基团的实例包括，但并不限于，乙烯基 (-CH=CH₂)、烯丙基 (-CH₂CH=CH₂) 等等。

术语“炔基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳 sp 三键，其中，所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，炔基基团包含 3-12 个碳原子；在另一实施方案中，炔基基团包含 2-6 个碳原子；在又一实施方案中，炔基基团包含 2-4 个碳原子。炔基基团的实例包括，但并不限于，乙炔基 (-C≡CH)、炔丙基 (-CH₂C≡CH)、1-丙炔基 (-C≡C-CH₃) 等等。

术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明，所述烷氧基基团含有 1-12 个碳原子。在一实施方案中，烷氧基基团含有 1-6 个碳原子；在另一实施方案中，烷氧基基团含有 1-4 个碳原子；在又一实施方案中，烷氧基基团含有 1-3 个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基 (MeO、-OCH₃)，乙氧基 (EtO、-OCH₂CH₃)，1-丙氧基 (*n*-PrO、*n*-丙氧基、-OCH₂CH₂CH₃)，2-丙氧基 (*i*-PrO、*i*-丙氧基、-OCH(CH₃)₂)，1-丁氧基 (*n*-BuO、*n*-丁氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₃)，2-甲基-1-丙氧基 (*i*-BuO、*i*-丁氧基、-OCH₂CH(CH₃)₂)，2-丁氧基 (*s*-BuO、*s*-丁氧基、-OCH(CH₃)CH₂CH₃)，2-甲基-2-丙氧基 (*t*-BuO、*t*-丁氧基、-OC(CH₃)₃)，1-戊氧基 (*n*-戊氧基、-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)，2-戊氧基 (-OCH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)，3-戊氧基 (-OCH(CH₂CH₃)₂)，2-甲基-2-丁氧基 (-OC(CH₃)₂CH₂CH₃)，3-甲基-2-丁氧基 (-OCH(CH₃)CH(CH₃)₂)，3-甲基-1-丁氧基 (-OCH₂CH₂CH(CH₃)₂)，2-甲基-1-丁氧基 (-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)，等等。

术语“烷基氨基”包括“*N*-烷基氨基”和“*N,N*-二烷基氨基”，其中氨基基团分别独立地被一个或两个烷基

基团所取代；所述烷基具有本发明所描述的含义。其中一些实施例是，烷基氨基是一个或两个 C_{1-6} 烷基连接到氮原子上形成的较低级的烷基氨基基团。另外一些实施例是，烷基氨基是一个或两个 C_{1-4} 的较低级的烷基连接到氮原子上形成的烷基氨基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基，这样的实例包括，但并不限于，*N*-甲氨基、*N*-乙氨基、*N,N*-二甲氨基、*N,N*-二乙氨基等等。

术语“卤代烷基”、“卤代烷氧基”或“卤代烷基氨基”表示烷基、烷氧基或烷基氨基基团被一个或多个卤素原子所取代，其中烷基、烷氧基或烷基氨基基团具有如本发明所述的含义，这样的实例包含，但并不限于，三氟甲基、2,2,3,3-四氟丙基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氟甲基氨基等。

术语“羟基烷基”表示烷基基团被一个或多个羟基所取代，其中，烷基具有如本发明所述的含义，这样的实例包括，但并不限于，羟甲基，羟乙基，2-羟乙基，1,2-二羟基乙基等。

术语“环烷基”表示含有 3-12 个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环的环状烷基。在一实施方案中，环烷基包含 7-12 个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含 3-8 个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含 3-6 个碳原子。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“碳环基”表示含有 3-12 个碳原子的，单价或多价的非芳香性的饱和或部分不饱和单环、双环或者三环的环状烷基。碳双环基包括螺碳双环基和稠合碳双环基，合适的碳环基基团包括，但并不限于，环烷基、环烯基和环炔基。在一实施方案中，碳环基包含 3-8 个碳原子；在又一实施方案中，碳环基包含 3-6 个碳原子。碳环基基团的实例进一步包括，环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基，等等。所述碳环基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“碳环”表示含有 3-12 个碳原子的，非芳香性的饱和或部分不饱和单环、双环或者三环的环状烃。合适的碳环包括，但并不限于，环烷烃、环烯烃和环炔烃。在一实施方案中，碳环包含 3-8 个碳原子；在又一实施方案中，碳环包含 3-6 个碳原子。碳环的实例进一步包括，环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环辛烷、环壬烷、环癸烷、环十一烷、环十二烷，等等。所述碳环可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂环基”是指包含 3-12 个环原子的饱和或部分不饱和的非芳香性的单价或多价单环、双环或三环，其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。除非另外说明，杂环基可以通过碳原子与分子中其他基团连接，也可以通过氮原子与分子中其他基团连接，且 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(=O)-$ 替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 *S*-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 *N*-氧化合物。杂环基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、吡啶烷基、咪唑基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2*H*-吡喃基、4*H*-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、二氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基。杂环基中 $-CH_2-$ 基团被 $-C(=O)-$ 替代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧代哌啶基和噻啶二酮基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜基、1,1-二氧代硫代吗啉基。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂环”是指包含 3-12 个环原子的饱和或部分不饱和的非芳香性的单环、双环或三环，其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子。除非另外说明，杂环可以通过碳原子与分子中其他基团连接，也可以通过

氮原子与分子中其他基团连接，且-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。环的硫原子可以任选地被氧化成S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成N-氧化合物。杂环的实例包括，但不限于：环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、四氢呋喃、二氢呋喃、四氢噻吩、二氢噻吩、1,3-二氧环戊烷、二硫环戊烷、四氢吡喃、二氢吡喃、2H-吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、二噁烷、二噻烷、噻噁烷、高哌嗪、高哌啶、二氮杂环庚烷、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、氧氮杂草、二氮杂草、硫氮杂草、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷。杂环中-CH₂-基团被-C(=O)-替代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷、氧代-1,3-噻唑烷、2-哌啶酮、3,5-二氧代哌啶和噻啶二酮。杂环中硫原子被氧化的实例包括，但不限于，环丁砜、1,1-二氧代硫代吗啉。所述的杂环可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“r个原子组成的”，其中r是整数，典型地描述分子中成环原子的数目，在所述分子中成环原子的数目是r。例如，哌啶基是6个原子组成的杂环烷基，而十氢萘基是10个原子组成的碳环基团。

在本发明中所使用的术语“不饱和的”表示基团中含有一个或多个不饱和度。

术语“杂原子”是指O、S、N、P和Si，包括N、S和P任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N（像3,4-二氢-2H-吡咯基中的N），NH（像吡咯烷基中的NH）或NR¹⁰（像N-取代的吡咯烷基中的NR¹⁰）。

术语“卤素”或“卤原子”是指氟原子（F）、氯原子（Cl）、溴原子（Br）或碘原子（I）。

术语“氰基”或“CN”表示一个氰基结构，这种基团可以与其他基团相连接。

术语“硝基”或“NO₂”表示一个硝基结构，这种基团可以与其他基团相连接。

术语“芳基”表示含有6-14个环原子，或6-12个环原子，或6-10个环原子的单价或多价单环、双环或三环的全碳环体系，其中，至少一个环是芳香族的，且有一个或多个连接点与分子的其余部分相连。在一实施方案中，芳基为由6-10个环原子组成的，且其中至少含有一个芳香环的单价或多价的碳环体系。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽基。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“芳香环”表示含有6-14个环原子，或6-12个环原子，或6-10个环原子的单环、双环或三环的全碳环体系，其中，至少一个环是芳香族的。在一实施方案中，芳香环为由6-10个环原子组成的，且其中至少一个环是芳香族的碳环体系。芳香环的实例可以包括苯、萘和蒽。所述芳香环可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子，或5-10个环原子，或5-6个环原子的单价或多价单环、双环或三环，其中至少一个环是芳香族的，且至少一个芳香族的环包含一个或多个杂原子，且有一个或多个连接点与分子其余部分相连。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，杂芳基为包含1、2、3或4个独立选自O、S和N的杂原子的5-12个原子组成的杂芳基；在另一实施方案中，杂芳基为包含1、2、3或4个独立选自O、S和N的杂原子的5-6个原子组成的杂芳基。

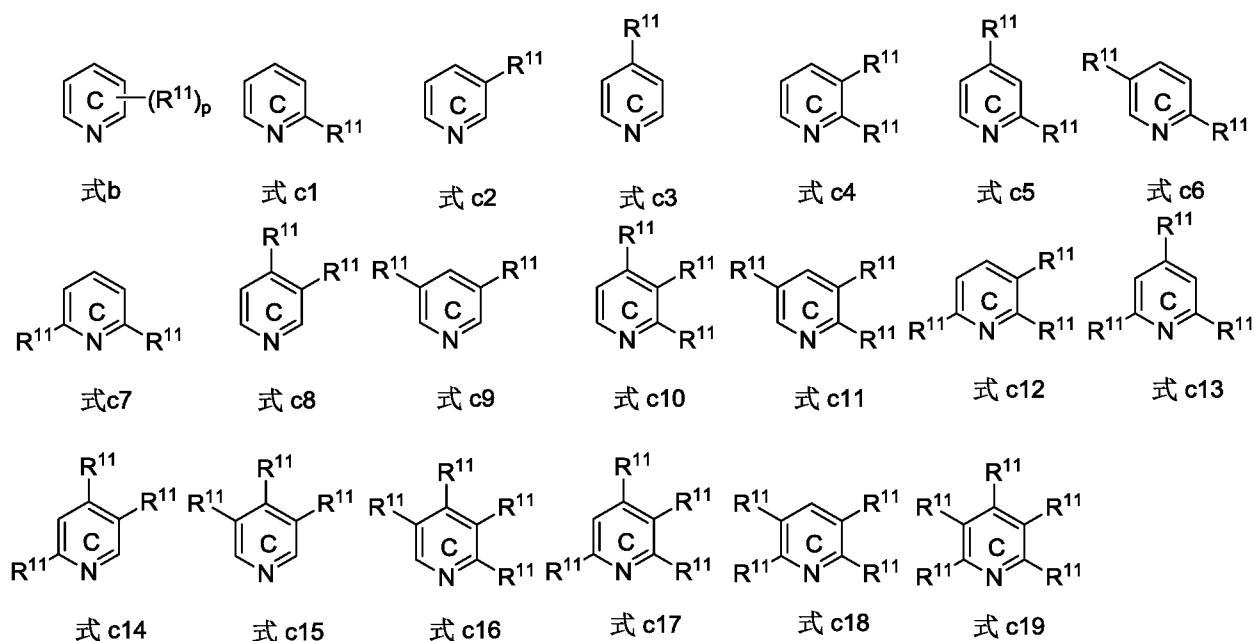
杂芳基基团的实例包括，但并不限于，2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、噁二唑基（如1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基）、噁三唑基（如1,2,3,4-噁三唑基）、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、异噻唑基、2-噻二唑基（如1,3,4-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基）、噻三唑基（如1,2,3,4-噻三唑基）、四唑基（如2H-1,2,3,4-四唑基、1H-1,2,3,4-四唑基）、三唑基（如2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基）、2-噻吩基、3-噻吩基、1H-吡唑基（如1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基）、N-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、哒嗪

基（如 3-哒嗪基、4-哒嗪基）、2-吡嗪基、三嗪基（如 1,3,5-三嗪）、四嗪基（如 1,2,4,5-四嗪、1,2,3,5-四嗪）；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基（如 2-吲哚基）、嘌呤基、喹啉基（如 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基）、异喹啉基（如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基）、咪唑并[1,2-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]吡啶基、吡唑并[1,5-*a*]嘧啶基、咪唑并[1,2-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶基，等等。

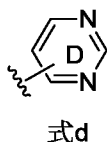
术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”均表示含有 5-12 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-6 个环原子的单环、双环或三环，其中至少一个环是芳香族的，且至少一个芳香族的环包含一个或多个杂原子。所述杂芳环或杂芳族化合物任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，杂芳环或杂芳族化合物为包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-12 个原子组成的杂芳环或杂芳族化合物；在另一实施方案中，杂芳环或杂芳族化合物为包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子的 5-6 个原子组成的杂芳环或杂芳族化合物。

杂芳环或杂芳族化合物的实例包括，但并不限于，呋喃、咪唑、异噁唑、噁唑、噁二唑、噁三唑、噻唑、异噻唑、噻二唑、噻三唑、四唑、三唑、噻吩、1*H*-吡唑、吡咯、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、四嗪；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑、苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、嘌呤、喹啉、异喹啉、咪唑并[1,2-*a*]吡啶、吡唑并[1,5-*a*]吡啶、吡唑并[1,5-*a*]嘧啶、咪唑并[1,2-*b*]哒嗪、[1,2,4]三唑并[4,3-*b*]哒嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶、[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶，等等。

像本发明所描述的，取代基画一个键连接到中心的环上形成的环体系（如式 b 所示）代表取代基在该环上任何可取代的位置都可以取代。例如，式 b 代表取代基 R^{11} 可在 C 环上任何可能被取代的位置上单取代或多取代，如式 c1~式 c19 所示。

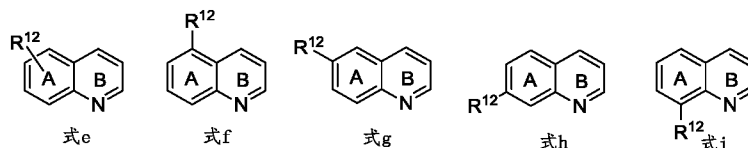


像本发明所描述的，一个连接键连接到环的中心上形成的环体系（如式 d 所示）代表连接键可以在环体系上任何可连接的位置与分子其余部分相连。式 d 代表 D 环上任何可能连接的位置均可与分子其余部分相连。



如本发明所描述，取代基R由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基 R^{12} 只可以在与其相连

的环上任何可取代或任何合理的位置进行取代。例如，式e代表A环上任何可能被取代的位置均可被R取代，如式f，式g，式h和式i所示。



术语“保护基团”或“PG”是指一个取代基与其他官能团起反应的时候，通常用来阻断或保护特殊的功能性。例如，“氨基的保护基团”是指一个取代基与氨基基团相连来阻断或保护化合物中氨基的功能性，合适的氨基保护基团包括乙酰基，三氟乙酰基，叔丁氧羰基 (BOC, Boc)，苄氧羰基 (CBZ, Cbz) 和 9-芴基甲氧羰基 (Fmoc)。相似地，“羟基保护基团”是指羟基的取代基用来阻断或保护羟基的功能性，合适的保护基团包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基团”是指羧基的取代基用来阻断或保护羧基的功能性，一般的羧基保护基团包括-CH₂CH₂SO₂Ph，氰基乙基，2-(三甲基硅烷基)乙基，2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基，2-(对甲苯磺酰基)乙基，2-(对硝基苯磺酰基)乙基，2-(二苯基膦基)乙基，硝基乙基，等等。对于保护基团一般的描述可参考文献：T W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley&Sons, New York, **1991**; and P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, **2005**。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族 (C₁-C₂₄) 酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, **1987**, J. Rautio *et al.*, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Review Drug Discovery*, **2008**, 7, 255-270, and S. J. Hecker *et al.*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2008**, 51, 2328-2345。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，特戊酸盐，丙酸盐，硬脂酸盐，硫氰酸盐，对甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐，等

等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠，锂，钾，钙，镁，等等。药理学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的铵阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物， C_{1-8} 磺酸化物 和芳香磺酸化物。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

当所述溶剂为水时，可以使用术语“水合物”。在一些实施例中，一个本发明化合物分子可以与一个水分子相结合，比如一水合物；在另外一些实施例中，一个本发明化合物分子可以与多于一个的水分子相结合，比如二水合物，还有一些实施例中，一个本发明化合物分子可以与少于一个的水分子相结合，比如半水合物。应注意，本发明所述的水合物保留有非水合形式的所述化合物的生物有效性。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，是指所有可以减缓、中断、阻止、控制或停止疾病或病症的进展，但不一定表示所有疾病或病症的症状全部消失，其也包括对所述症状的预防性治疗，尤其是在容易患有这样疾病或障碍的患者中。在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

如本发明所使用的术语“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是指能够引发个体的生物学或医学响应（例如降低或抑制酶或蛋白质活性，或改善症状、缓解病症、减缓或延迟疾病发展，或预防疾病等）的本发明化合物的量。在一项非限定性的实施方案中，术语“治疗有效量”是指当向个体施用本发明化合物时，对以下情况有效的量：(1) 至少部分地缓解、抑制、预防和/或改善 (i) 由黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1（URAT1）介导，或者 (ii) 与黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1活性相关，或者 (iii) 由黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1的异常活性表征的病症或疾病；或者(2) 降低或抑制黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1的活性；或者(3) 降低或抑制黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1的表达。在另一实施方案中，术语“治疗有效量”是指当向细胞、或器官、或非细胞生物物质、或介质施用时，能至少部分地降低或抑制黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1活性；或者至少部分地降低或抑制黄嘌呤氧化酶或尿酸盐阴离子转运体1表达的有效的本发明化合物的量。

如本发明所使用的术语化合物“给予”和“给药”化合物应当理解为向需要其的个体提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。应当认识到本领域技术人员通过使用有效量的本发明化合物治疗目前患有此障碍的患者或者预防性地治疗患有此障碍的患者，可以对血中尿酸浓度产生影响。

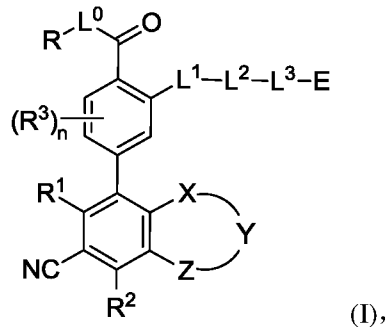
如本发明所使用的术语“组合物”是指包含规定量的规定成分的产物，以及规定量的规定成分的组合所直接或间接产生的任何产物。与药物组合物相关的这种术语的含义包括包含活性成分（单个或者多个）和组成载体的惰性成分（单个或者多个）的产物，以及由任何两种或多种成分混合、复合或聚集，或者由一种或多种成分分解，或者由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用而直接或间接产生的任何产物。因此，本发明药物组合物包括通过将本发明化合物与可药用载体混合而制备的任何组合物。

本发明的化合物的描述

本发明公开了一类氨基取代的稠合双环衍生物，其立体异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药理学上可接受的盐或它的前药，药物制剂及其组合物，可作为黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1 抑制剂，

对人类血中尿酸值偏高的症状或疾病，比如高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的治疗有潜在的用途。

一方面，本发明涉及一种如式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，



其中，R、R¹、R²、R³、X、Y、Z、L⁰、L¹、L²、L³、E 和 n 具有如本发明所述的含义。

在一些实施例中，X和Z各自独立地为-N(R^a)-、-O-、-S(O)_t-、-C(R^b)=、-CR^cR^d-或-N=；其中，t、R^a、R^b、R^c和R^d具有本发明所述的含义。

在一些实施例中，Y为-C(R^e)=、-CR^fR^g-或-N=；其中，R^e、R^f和R^g具有本发明所述的含义。

在一些实施例中，t为0、1或2。

在一些实施例中，各R^a独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₃₋₆环烷基。

在一些实施例中，各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基。

在一些实施例中，各R^c独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基。

在一些实施例中，各R^d独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基。

在一些实施例中，R^e为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基。

在一些实施例中，R^f为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基。

在一些实施例中，R^g为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基。

在一些实施例中，R¹为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基。

在一些实施例中，R²为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基。

在一些实施例中，各R³独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷氧基。

在一些实施例中，R为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀

芳基、5-10元杂芳基或Q，其中所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基的取代基取代；其中，Q具有如本发明所述的含义。

在一些实施例中，Q为取代或未取代的C₁₋₆脂肪烃基，其中0-3个亚甲基独立任选地被选自-O-、-NH-和-C(=O)-的基团替代。

在一些实施例中，L⁰为键、-O-、-NH-或-S-。

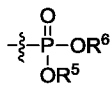
在一些实施例中，L¹为-O-、-NH-或-S-。

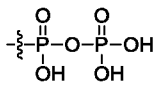
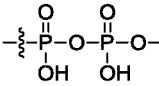
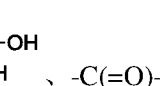
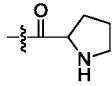
在一些实施例中，L²为-C₁₋₆亚烷基-、-C(=O)-或-NH-。

在一些实施例中，L³为键、-O-、-NH-、-C(=O)-、-C(=NH)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=O)-N(R⁴)-、-N(R⁴)-C(=O)-或-C₁₋₆亚烷基-；其中，R⁴具有本发明所述的含义。

在一些实施例中，R⁴为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₈环烷基。

在一些实施例中，E为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、

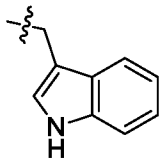
C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆烷氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基、5-10元杂芳基、、

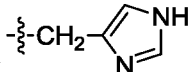
、、、-C(=O)-CH(R⁷)-N(R⁸)(R⁹)、或Q；其中，R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹

和Q具有本发明所述的含义。

在一些实施例中，R⁵和R⁶各自独立为氢、氘或Q；其中，Q具有如本发明所述的含义。

在一些实施例中，R⁷为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫

基乙基、氨甲酰基甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧甲基、羧乙基、-(CH₂)₄NH₂、、

-(CH₂)₃NH-C(=NH)-NH₂或。

在一些实施例中，R⁸和R⁹各自独立为氢、氘、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。

在一些实施例中，n为0、1、2或3。

在一些实施例中，本发明所述的化合物为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，条件是，式 (I) 中的-L¹-L²-L³-E不为羟基或二氟甲氧基。

在另一些实施例中，各R^a独立地为氢、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟基烷基或C₃₋₆环烷基。

还在一些实施例中，各R^a独立地为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

在另一些实施例中，各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基氨基或C₁₋₃卤代烷氧基。

还在一些实施例中，各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基。

在另一些实施例中,各 R^c 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

还在一些实施例中,各 R^c 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基。

在另一些实施例中,各 R^d 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

还在一些实施例中,各 R^d 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基。

在另一些实施例中, R^e 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基。

还在一些实施例中, R^e 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。

在另一些实施例中, R^f 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基。

还在一些实施例中, R^f 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。

在另一些实施例中, R^g 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基。

还在一些实施例中, R^g 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。

在另一些实施例中, R^1 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

还在一些实施例中, R^1 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基或二甲氨基。

在另一些实施例中, R^2 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

还在一些实施例中, R^2 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基或二甲氨基。

在另一些实施例中,各 R^3 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

还在一些实施例中,各 R^3 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

在另一些实施例中,R为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基或Q,其中所述的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基的取代基取代;其中,Q具有如本发明所述的含义。

还在一些实施例中,R为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、2,3-二氢-1H-茚、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或Q,其中所述的甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、2,3-二氢-1H-茚、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基的取代基取代;其中,Q具有如本发明所述的含义。

在另一些实施例中, L^2 为 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C(=O)-$ 或 $-NH-$ 。

还在一些实施例中, L^2 为亚甲基、亚乙基、亚丙基、 $-C(=O)-$ 或 $-NH-$ 。

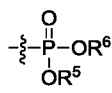
在另一些实施例中, L^3 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-;其中, R^4 具有如本发明所述的含义。

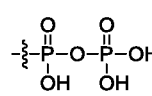
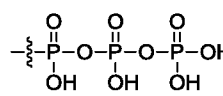
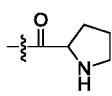
还在一些实施例中, L^3 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 、亚甲基、亚乙基或亚丙基;其中, R^4 具有如本发明所述的含义。

在另一些实施例中, R^4 为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

还在一些实施例中, R^4 为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

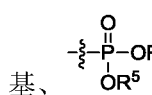
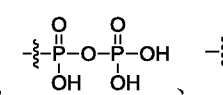
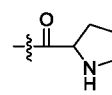
在另一些实施例中,E为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、

C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基、、

、、 $-C(=O)-CH(R^7)-N(R^8)(R^9)$ 、或Q;其中, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9

和Q具有本发明所述的含义。

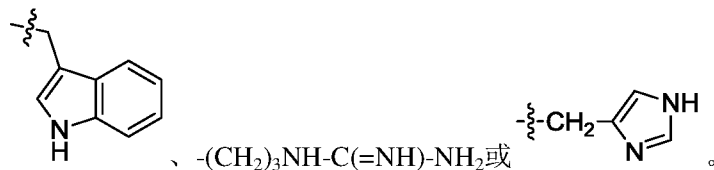
还在一些实施例中,E为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶

基、、、 $-C(=O)-CH(R^7)-N(R^8)(R^9)$ 、或Q;其中, R^5 、

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和Q具有本发明所述的含义。

在另一些实施例中， R^5 和 R^6 各自独立为氢、氘或Q；其中，Q具有如本发明所述的含义。

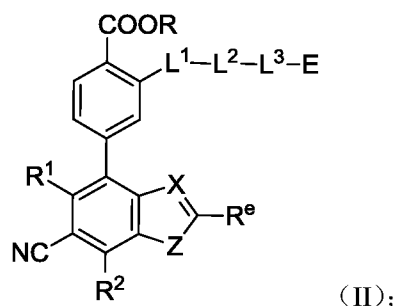
在另一些实施例中， R^7 为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧甲基、羧乙基、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、



在另一些实施例中， R^8 和 R^9 各自独立为氢、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

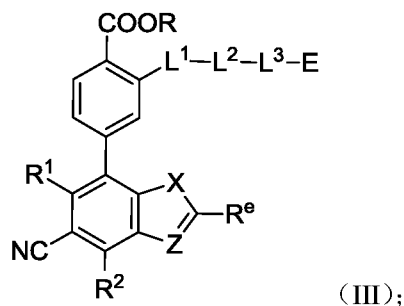
还在一些实施例中， R^8 和 R^9 各自独立为氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或2,2-二氟乙基。

在一些实施例中，式(I)所示的化合物为式(II)所示的化合物或式(II)所示化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或它的前药，



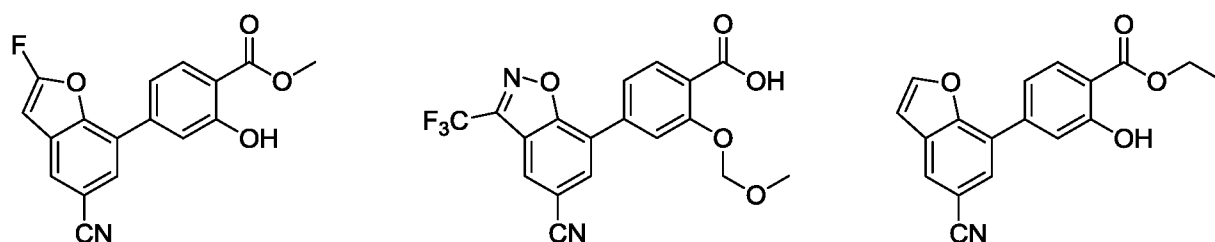
其中， R 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Z 、 R^e 、 L^1 、 L^2 、 L^3 和E具有如本发明所述的含义。

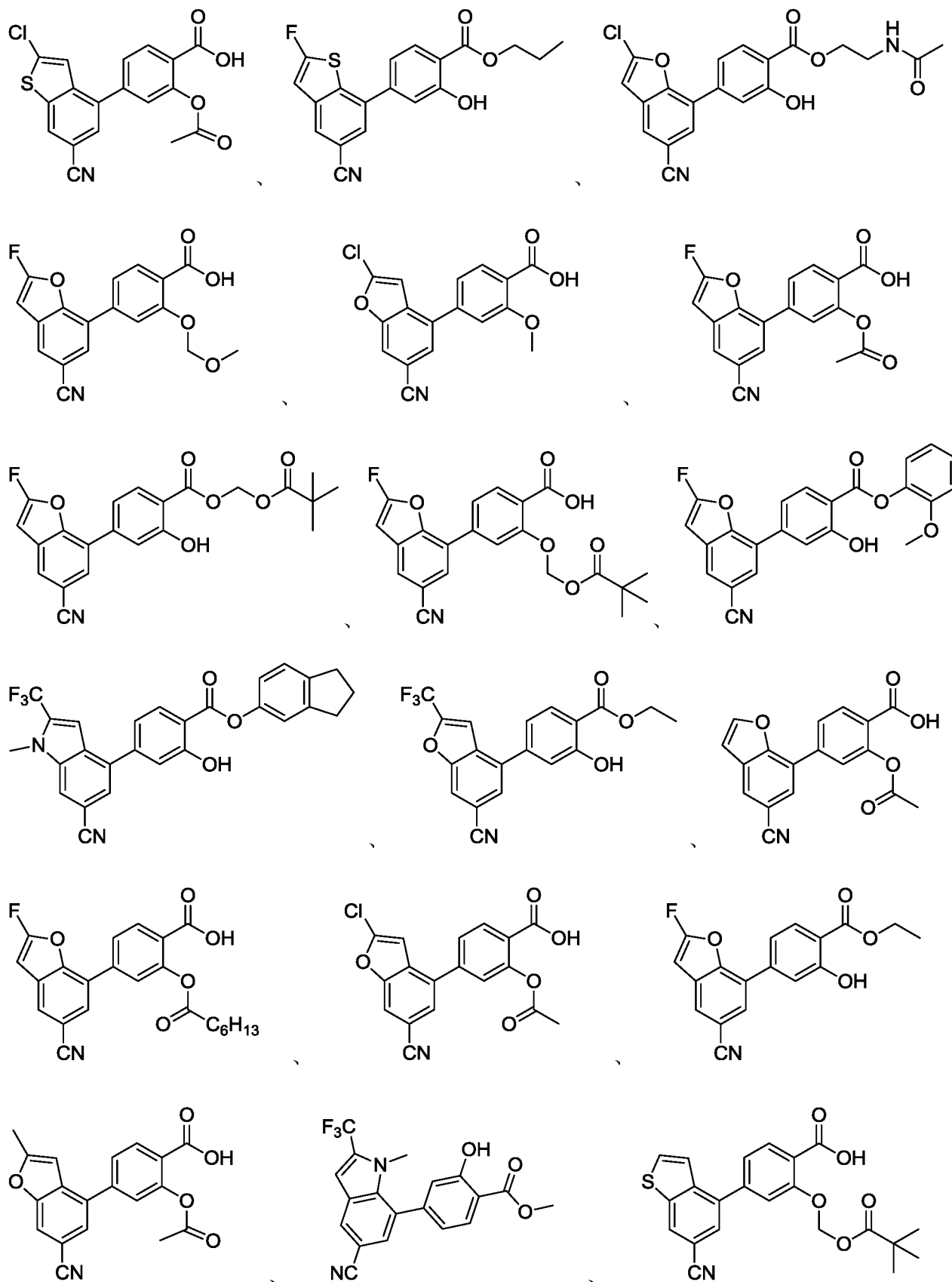
在一些实施例中，式(I)所示的化合物为式(III)所示的化合物或式(III)所示化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或它的前药，

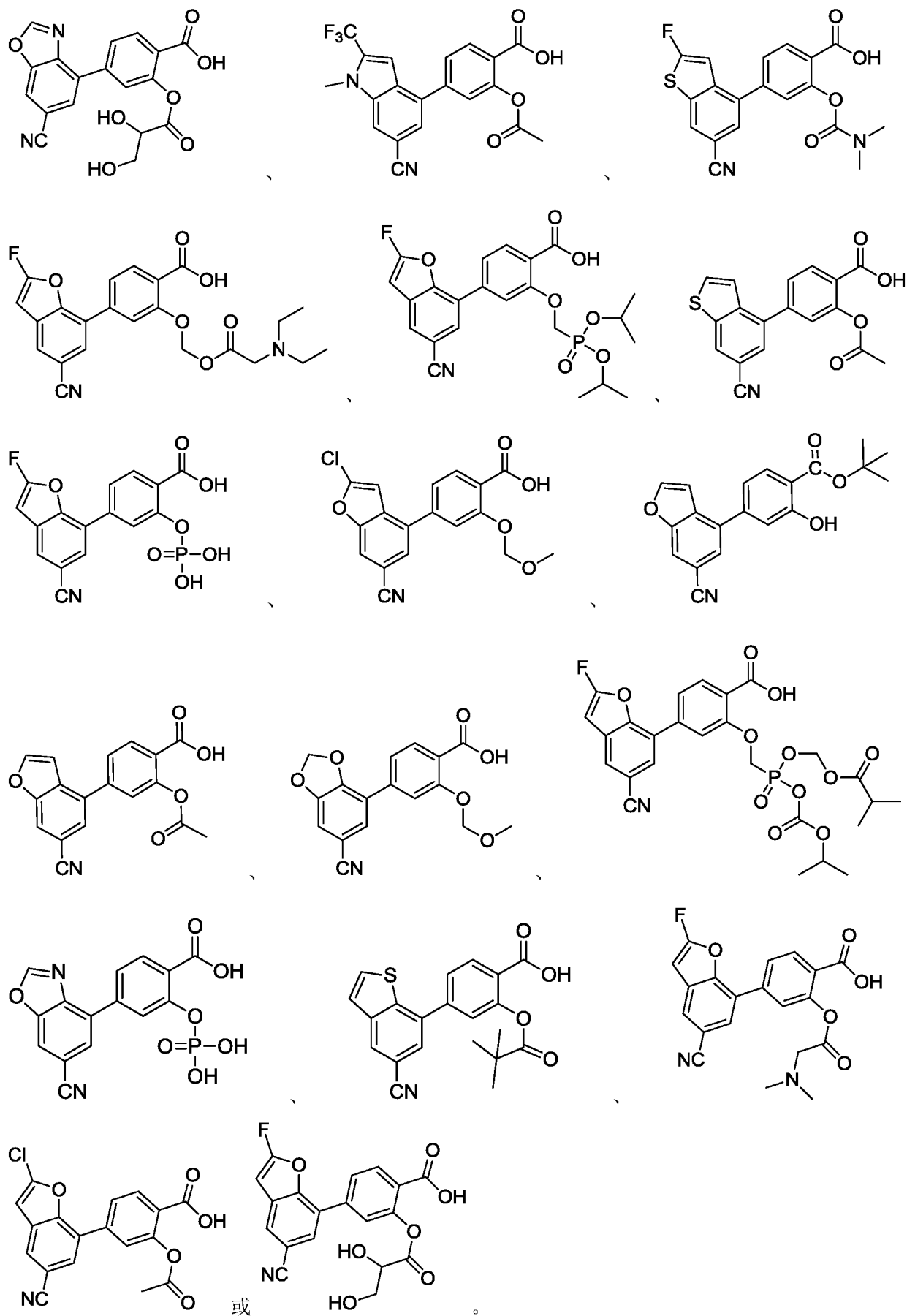


其中， R 、 R^1 、 R^2 、 X 、 Z 、 R^e 、 L^1 、 L^2 、 L^3 和E具有如本发明所述的含义。

另一方面，本发明涉及到以下其中之一的化合物或其立体异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药，但绝不限于这些化合物：







另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含本发明公开的化合物。

在一些实施例中，本发明所述的药物组合物进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

在另一些实施例中，本发明所述的药物组合物，进一步地包含用于预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物，所述药物的活性成分与本发明公开的化合物不同，所述药物为秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素、抑制尿酸生成药、促尿酸排泄药、尿碱化剂或它们的任意组合。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防或治疗哺乳动物的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症，所述哺乳动物包括人类。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于降低血中尿酸水平。

另一方面，本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1。

另一方面，本发明公开的化合物或药物组合物用于预防或治疗哺乳动物的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症，所述哺乳动物包括人类。

另一方面，本发明公开的化合物或药物组合物用于降低血中尿酸水平。

另一方面，本发明公开的化合物或药物组合物用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1。

另一方面，本发明涉及一种预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症的方法，所述方法包含给予患者有效治疗剂量的本发明公开的化合物或药物组合物。

另一方面，本发明涉及一种降低血中尿酸水平的方法，所述方法包含给予患者有效治疗剂量的本发明公开的化合物或药物组合物。

另一方面，本发明涉及一种使用本发明公开的化合物或药物组合物抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1 的方法。

另一方面，本发明涉及式 (I)、(II) 或 (III) 所包含的化合物的制备、分离和纯化的方法。

除非另作说明，式 (I)、(II)、(III) 所示化合物的立体异构体、溶剂化物、代谢产物、盐和药学上可接受的前药都包含在本发明范围内。

本发明公开化合物可含有不对称或手性中心，因此可以不同的立体异构体形式存在。本发明旨在使式 (I)、(II)、(III) 所示化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和几何 (或构象) 异构体，以及它们的混合物如外消旋混合物，成为本发明的组成部分。

在本发明公开的结构中，当任意特定的手性原子的立体化学未指明时，则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内，并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线 (solid wedge) 或虚线指明时，则该结构的立体异构体就此明确和定义。

式 (I)、(II)、(III) 所示化合物可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这些互变异构体，都包括在本发明范围内。

式 (I)、(II)、(III) 所示化合物可以以盐的形式存在。在一实施方案中，所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物在化学上和/或毒理学上相容。在另一实施方案中，所述盐不一定是药学上可接受的盐，可以是用于制备和/或提纯式 (I)、(II)、(III) 所示化合物和/或用于分离本式 (I)、(II)、(III) 所示化合物的对映体的中间体。

可药用的酸加成盐可由本发明公开化合物与无机酸或有机酸作用形成，例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、

氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

可药用碱加成盐可由本发明公开化合物与无机碱或有机碱作用形成。

可以由其衍生得到盐的无机碱包括，例如铵盐和周期表的 I 族至 XII 族的金属。在某些实施方案中，该盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜；特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

可以由其衍生得到盐的有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括，例如，异丙胺、苄星青霉素 (benzathine)、胆碱盐(choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺 (meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言，该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适宜碱 (如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等) 反应，或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地，在适当的情况中，需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第 20 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；和“药用盐手册：性质、选择和应用 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”，Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 中可找到另外一些适宜盐的列表。

另外，本发明公开的化合物、包括它们的盐，也可以以它们的水合物形式或包含其溶剂（例如乙醇、DMSO，等等）的形式得到，用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药学上可接受的溶剂（包括水）固相地或通过设计形成溶剂化物；因此，本发明旨在包括本发明公开化合物溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构，除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

另一方面，本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物，例如，其中存在放射性同位素，如 ^3H 、 ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物，或者其中存在非放射性同位素，如 ^2H 和 ^{13}C 的那些化合物。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究（使用 ^{14}C ）、反应动力学研究（使用例如 ^2H 或 ^3H ）、检测或成像技术，如正电子发射断层扫描术 (PET) 或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术 (SPECT)，或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对 PET 或 SPECT 研究而言是特别理想的。同位素富集的式 (I) 所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

此外，较重同位素特别是氘（即， ^2H 或 D）的取代可提供某些治疗优点，这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如，体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解，本发明中的氘被看作式 (I) 所示化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化

化合物的取代基被指定为氘，该化合物对各指定的氘原子而言具有至少 3500（各指定氘原子处 52.5%的氘掺入）、至少 4000（60%的氘掺入）、至少 4500（67.5%的氘掺入）、至少 5000（75%的氘掺入）、至少 5500（82.5%的氘掺入）、至少 6000（90%的氘掺入）、至少 6333.3（95%的氘掺入）、至少 6466.7（97%的氘掺入）、至少 6600（99%的氘掺入）或至少 6633.3（99.5%的氘掺入）的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如 D₂O、丙酮-d₆、DMSO-d₆的那些溶剂化物。

另一方面，本发明涉及制备式(I)、(II)、(III)所示化合物的中间体。

另一方面，本发明涉及式 (I)、(II)、(III) 所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

另一方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明化合物。在一实施方案中，本发明所述药物组合物，更进一步包括药学上可接受的载体、赋形剂、佐剂、溶媒或它们的组合。在另一实施方案中，药物组合物可以是液体、固体、半固体、凝胶或喷雾剂型。

本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

本发明提供一种药物组合物，其包含本发明公开化合物，例如实施例中所列化合物；和药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

本发明提供治疗、预防或改善疾病或病症的方法，包括给予安全有效量的包含本发明公开化合物与一种或多种治疗活性剂的联合药物。其中，联合药物包含一种或多种预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物，所述药物的活性成分与本发明公开的化合物不同。

预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物包括但不限于：秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素、抑制尿酸生成药、促尿酸排泄药、尿碱化剂或它们的任意组合。

所述的治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物为秋水仙碱、吲哚美辛、依托考昔、双氯芬酸、布洛芬、罗非昔布、塞来昔布、美洛昔康、强的松、琥珀酸氢化考的松、别嘌醇、丙磺舒、苯磺唑酮、苯溴马隆、奥昔嘌醇、非布索坦、重组黄曲霉菌尿酸氧化酶、聚乙二醇化重组尿酸氧化酶、碳酸氢钠片、枸橼酸钾钠合剂或它们的任意组合。

本发明公开的药物组合物中化合物的量是指能有效检测到抑制生物样本或患者体内黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1的量。本发明组合物中活性组分的剂量可以改变，但是，活性组分的量必须是可以获得适当剂型的量。活性组分可以以提供最佳药物效力的剂量给药于需要这种治疗的患者（动物和人）。所选择的剂量取决于期望的治疗效果，取决于给药途径和治疗持续时间。剂量将会随患者而异，这取决于疾病的属性和严重程度、病人的重量、病人的具体饮食、同时使用的药物以及本领域技术人员将会认识到的其它因素。剂量范围通常为每个患者每天约0.5 mg 到1.0 g，可以单剂或多剂的形式给药。在一个实施方案中，剂量范围为每个患者每天约0.5 mg 至500 mg；在另一实施方案中为每个患者每天约0.5 mg至200 mg；在还另一实施方案中为每个患者每天约5 mg 至50 mg。

也应认识到，本发明的某些化合物可以以游离形式存在并用于治疗，或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受的衍生物包括药学上可接受的前药、盐、酯、这些酯的盐，或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

本发明公开的药物或药物组合物可制备并包装为散装（bulk）形式，其中可提取安全有效量的式 (I) 所示的化合物，然后以粉末或糖浆形式给予患者。通常，以每日0.0001 到10 mg/kg 体重之间的剂量水平向患者给药以获得对黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1有效的拮抗作用。或者，本发明公开的药物组合物可制备并包装为单位剂型，其中每个物理上离散的单位含有安全有效量的式 (I) 所示的化合物。当以

单位剂型制备时，本发明公开的药物组合物通常可含，例如，0.5 mg 至 1 g、或 1 mg 至 700 mg、或 5 mg 至 100 mg 的本发明公开的化合物。

当本发明的药物组合物除含有本发明化合物之外还含有一种或多种其它活性组分时，本发明化合物与第二活性组分的化合物重量比可以变化并且取决于每种组分的有效剂量。通常，使用每种的有效剂量。因此，例如，当本发明化合物与另一种药剂混合时，本发明化合物与另一种药剂的重量比范围通常为约 1000 : 1 至约 1 : 1000，例如约 200 : 1 到约 1 : 200。本发明化合物与其它活性组分的混合物通常也在上述范围内，但是在每种情况下，都应当使用每种活性组分的有效剂量。

本发明所用“药学上可接受的赋形剂”意指与给药剂型或药物组合物一致性相关的药学上可接受的材料，混合物或溶媒。每种赋形剂在混合时必须与药物组合物的其它成分相容，以避免对患者给药时会大大降低本发明公开化合物的功效的相互作用和会导致不是药学上可接受的药物组合物的相互作用。此外，每种赋形剂必须是药学上可接受的，例如，具有足够高的纯度。

合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外，可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。例如，可选择能有助于生产均一剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择能有助于生产稳定剂型的某些药学上可接受的赋形剂。可选择对患者给药时有助于携带或运输本发明公开化合物从身体的一个器官或部分到身体的另一个器官或部分的某些药学上可接受的赋形剂。可选择增强患者依从性的某些药学上可接受的赋形剂。

合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到，某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能，并提供可供选择的功能，这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。

技术人员掌握本领域的知识和技能，以使它们能选择用于本发明的适当量的合适的药学上可接受的赋形剂。此外，存在大量技术人员可获得的资源，他们描述药学上可接受的赋形剂，并用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

在 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York 中披露了用于配制药学上可接受的组合物的各种载体，和用于其制备的公知技术，这些文献各自的内容通过引用并入本发明。除了与本发明化合物不相容（例如产生任何不良的生物学效应或者其他以有害方式与药学可接受的组合物中任何其他组分相互作用）的任何常规载体介质，它的使用涵盖在本发明的范围之内。

本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

因此，另一方面，本发明涉及制备药物组合物的工艺，所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂，载体，辅剂，溶媒或它们的组合，该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物，可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

本发明公开的化合物通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如，剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型：（1）口服给药，例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂；（2）胃肠外给药，例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末；

(3) 透皮给药, 例如透皮贴片剂; (4) 直肠给药, 例如栓剂; (5) 吸入, 例如气雾剂、溶液剂和干粉剂; 和 (6) 局部给药, 例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

在一实施方案中, 本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一实施方案中, 本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一实施方案中, 本发明公开的化合物可以配制成经鼻给药剂型。在又一实施方案中, 本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一实施方案中, 本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、或肠溶片、糖衣或薄膜包衣片来提供。肠溶片是用能抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质包衣的压制片, 从而防止了活性成分接触胃的酸性环境。肠包衣包括, 但不限于, 脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、紫胶、氯化紫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。糖衣片为糖衣包围的压制片, 其可利于掩盖令人不愉快的味道或气味并且能防止片剂氧化。薄膜包衣片为用水溶性物质的薄层或薄膜覆盖的压制片。薄膜包衣包括, 但不限于, 羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和邻苯二甲酸乙酸纤维素酯。薄膜包衣赋有和糖包衣相同的一般特性。复压片为经过超过一个压缩周期制备的压制片, 包括多层片、和压制包衣或干包衣片。

片剂剂型可以由呈粉末、结晶或颗粒状的活性成分单独的或与本发明描述的一种或多种载体或赋形剂组合来制备, 所述载体和赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控释聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。增香剂和甜味剂在形成咀嚼片和锭剂时特别有用。

本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供, 其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。所述硬明胶胶囊也称为干填充胶囊 (DFC), 由两段组成, 一段塞入另一段中, 因此完全包封了活性成分。软弹性胶囊 (SEC) 是软的、球形壳, 比如明胶壳, 其通过加入甘油、山梨醇或类似的多元醇塑化。软明胶壳可以包含防腐剂来预防微生物生长。合适的防腐剂为如本发明所述的那些, 包括尼泊金甲酯和尼泊金丙酯, 以及山梨酸。本发明提供的液体、半固体和固体剂型可以包囊在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和混悬剂。包含这样的溶液的胶囊可以如在美国专利 U.S. Pat. Nos. 4,328,245; 4,409,239 和 4,410,545 中描述的来制备。所述胶囊也可以采用如本领域技术人员已知的涂层, 从而改善或维持活性成分的溶出。

本发明提供的药物组合物可以以液体和半固体剂型来提供, 包括乳剂、溶液、混悬剂、酏剂和糖浆剂。乳剂为二相系统, 其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中, 其可以是水包油型或油包水型。乳剂可以包括药学上可接受的非水液体和溶剂、乳化剂和防腐剂。混悬剂可以包括药学上可接受的助悬剂和防腐剂。含水醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛, 比如低级烷基醛的二 (低级烷基) 缩醛, 例如乙醛二乙基缩醛; 和具有一个或多个羟基的水溶性溶剂, 比如丙二醇和乙醇。酏剂是透明的、甜味的水醇溶液。糖浆剂是浓的糖例如蔗糖的水溶液, 并且还可以包含防腐剂。对于液体剂型, 例如, 在聚乙二醇中的溶液可以用足量的药学上可接受的液体载体例如水稀释, 以精确方便地给药。

其它有用的液体和半固体剂型包括, 但不限于包含本发明提供的活性成分和二级化单-或聚-烷撑二醇的那些剂型, 所述单-或聚-烷撑二醇包括: 1,2-二甲氧基甲烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚、其中 350、550、750 指聚乙二醇的近似平均分子量。这些制剂可以进一步包括一种或多种抗氧化剂, 比如丁羟甲苯 (BHT)、丁羟茴醚 (BHA), 没食子酸丙酯、维生素 E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、焦亚硫酸钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

适当时, 可以将口服给药的剂量单位制剂微囊包封。也可以将其制备成延长或维持释放的组合物, 例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡或类似物中。

本发明提供的口服药物组合物还可以以脂质体、胶束、微球或纳米体系的形式提供。胶束剂型可以用

U.S. Pat. No. 6,350,458 描述的方法来制备。

本发明提供的药物组合物可以以非泡腾或泡腾的颗粒剂和粉剂来提供，以重构成液体剂型。在非泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在泡腾颗粒剂或粉剂中使用的药学上可接受的载体和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

在所有上述剂型中可以使用着色剂和调味剂。

本发明所公开的化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这样的聚合物包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或棕榈酰残基取代的聚氧乙烯聚赖氨酸。此外，本发明所公开的化合物可以与在实现药物的控制释放中使用的一类生物可降解的聚合物结合，例如，聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

本发明提供的药物组合物可以配制成立即或改性释放剂型，包括延迟-、缓释-、脉冲-、控制-、靶向-和程序化释放形式。

本发明提供的药物组合物可以与不会损害预期的治疗作用的其它活性成分共同配制，或者与补充预期的作用的物质共同配制。

本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药，用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型，包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备（参见 Remington: The Science 和 Practice of Pharmacy, 同上）。

预期用于肠胃外给药的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载体和赋形剂，包括，但不限于，含水运载体、水混溶性运载体、非水运载体、抗微生物剂或抗微生物生长的防腐剂、稳定剂、溶解增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、湿润剂或乳化剂、络合剂、多价螯合剂或螯合剂、防冻剂、冷冻保护剂、增稠剂、pH 调节剂和惰性气体。

合适的含水运载体包括，但不限于：水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水（PBS）、氯化钠注射液、Ringers 注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸化的 Ringers 注射液。非水运载体包括，但不限于，植物来源的非挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、豆油、氢化植物油、氢化豆油和椰子油的中链甘油三酯、及棕榈种子油。水混溶性运载体包括，但不限于，乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇（例如聚乙二醇 300 和聚乙二醇 400）、丙二醇、甘油、*N*-甲基-2-吡咯烷酮、*N,N*-二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

合适的抗微生物剂或防腐剂包括，但不限于，苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯代丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵（例如苄索氯铵）、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯及山梨酸。合适的等渗剂包括，但不限于，氯化钠、甘油和葡萄糖。合适的缓冲剂包括，但不限于，磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂为如本发明描述的那些，包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括，但不限于盐酸普鲁卡因。合适的助悬剂和分散剂为如本发明描述的那些，包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本发明描述的那些，包括聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯。聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯 80 和油酸三乙醇胺酯。合适的多价螯合剂或螯合剂包括，但不限于 EDTA。合适的 pH 调节剂包括，但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括，但不限于环糊精，包括 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺基丁基醚- β -环糊精和磺基丁基醚 7- β -环糊精（CAPTISOL[®]，

CyDex, Lenexa, KS)。

本发明提供的药物组合物可以配制成单剂量或多剂量给药。所述单剂量制剂被包装在安瓿剂、小瓶或注射器中。所述多剂量肠胃外制剂必须包含抑菌或抑真菌浓度的抗微生物剂。所有的肠胃外制剂都必须是无菌的，如本领域已知和实践的。

在一实施方案中，药物组合物以即用型无菌溶液来提供。在另一实施方案中，药物组合物以无菌干燥可溶性产品提供，包括冻干粉末和皮下注射片剂，其在使用前用运载体重构。在又一实施方案中，药物组合物被配制成即用型无菌悬浮液。在又一实施方案中，药物组合物被配制成使用之前用运载体重构的无菌干燥不可溶性产品。还在一实施方案中，药物组合物被配制成即用型无菌乳剂。

药物组合物可以配置成混悬剂、固体、半固体或触变液体，用作植入的贮库给药。在一实施方案中，本发明所公开的药物组合物分散在固体内部基质中，其被不溶于体液但允许药物组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合膜所包围。

适合的内部基质包括聚甲基丙烯酸甲酯、聚丁基丙烯酸甲酯、增塑的或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、增塑的聚对苯二甲酸乙酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物比如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶、胶原、交联聚乙烯醇及教练的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

适合的外部聚合膜包括聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙烯基乙酸酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯化乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离子交联聚合物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

另一方面，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于对患者吸入给药的任何剂型，例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。在一实施方案中，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于用于干粉剂对患者吸入给药的剂型。在又一实施方案中，本发明所公开的药物组合物可以配制成适于通过喷雾器对患者吸入给药的剂型。通过吸入递送至肺的干粉组合物通常包含精细粉末状得本发明所公开的化合物和一种或多种精细粉末状的药学上可接受的赋形剂。特别适合用作干粉剂的药学上可接受的赋形剂为本领域技术人员所知晓，其包括乳糖、淀粉、甘露醇、和单-、二-和多糖。精细粉末可通过例如微粉化和研磨制备得到。一般来说，尺寸减小的（如微粉化的）化合物可以通过约 1 至 10 微米的 D_{50} 值（例如，用激光衍射法测量的）来定义。

气雾剂可以通过将本发明所公开的化合物悬浮或溶解在液化推进剂中配制。适合的推进剂包括氯代烃、烃类和其它液化气体。代表性的推进剂包括：三氯氟甲烷（推进剂 11）、二氯氟甲烷（推进剂 12）、二氯四氟乙烷（推进剂 114）、四氟乙烷（HFA-134a）、1,1-二氟乙烷（HFA-152a）、二氟甲烷（HFA-32）、五氟乙烷（HFA-12）、七氟丙烷（HFA-227a）、全氟丙烷、全氟丁烷、全氟戊烷、丁烷、异丁烷和戊烷。包含本发明所公开的化合物的气雾剂通常通过计量剂量吸入器（MDI）对患者给药。这样的装置为本领域技术人员所知晓

气雾剂可包含额外的、可通过 MDIs 使用的药学上可接受的赋形剂，例如表面活性剂、润滑剂、共溶剂和其它赋形剂，以改善制剂的物理稳定性、改善阀门特性、改善溶解性、或者改善口味。

适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂，意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如，可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分，如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986) 中的一般描述。

适合于局部给药的药物组合物可以被配制成油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。例如，油膏剂、乳膏剂和凝胶剂可以用水或油基质，和适合的增稠剂和

/或凝胶剂和/或溶剂来配制。这样的基质可以包括，水，和/或油例如液体液体石蜡和植物油（例如花生油或蓖麻油），或溶剂例如聚乙二醇。根据基质性质使用的增稠剂和凝胶剂包括软石蜡、硬脂酸铝、鲸蜡硬脂醇、聚乙二醇、羊毛脂、蜂蜡、聚羧乙烯和纤维素衍生物，和/或单硬脂酸甘油酯和/或非离子型乳化剂。

洗剂可以用水或油基质配制，并且通常也含有一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂或增稠剂。

外用粉剂可以在任意适合的粉基质例如滑石粉、乳糖或淀粉的存在下成型。滴剂可以用包含一种或多种分散剂、增溶剂、助悬剂或防腐剂的水或非水基质配制而成。

局部制剂可以通过在患处每天应用一次或多次来给药；覆盖皮肤的封闭敷料优先被使用。粘附性储库系统可实现连续或延长的给药。

本发明化合物和组合物的用途

本发明所公开的化合物或药物组合物可以用于制备用于治疗、预防、改善、控制或减轻哺乳动物，包括人类的治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药品，也可以用于制备用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1 的其他药品。

具体而言，本发明的组合物中化合物的量可以有效地可探测地抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体 1，本发明的化合物可以作为预防或治疗人类高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物。

本发明的化合物或组合物可以应用于，但绝不限于，使用本发明的化合物或组合物的有效量对患者给药来预防、治疗或减轻哺乳动物，包括人类的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症。

本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外，还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此，本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

治疗方法

在一实施方案中，本发明公开的治疗方法包括对有需要的患者给予安全有效量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物。本发明公开的各实施方案包括通过对有需要的患者给予安全有效量的本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物，来治疗上面所提到疾病的方法。

在一实施方案中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以通过任何适合的给药途径来给药，包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、胃肠外给药、透皮给药和直肠给药。典型的胃肠外给药是指通过注射或输注给药，包括静脉内、肌内和皮下注射或输注给药。局部给药包括施用于皮肤以及眼内、耳、阴道内、吸入和鼻内给药。在一个实施方案中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是口服给药。在另一实施方案中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以是吸入给药。还有一实施例中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物可以是经鼻内给药。

在一实施方案中，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以一次性给药，或者根据给药方案，在指定时间段内，在不同的时间间隔给药若干次。例如，每天给药一次、两次、三次或四次。在一实施方案中，每天给药一次。在又一实施方案中，每天给药两次。可以给药直至达到想要的治疗效果或无限期地维持想要的治疗效果。本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案取决于该化合物的药代动力学性质，例如稀释、分布和半衰期，这些可以由技术人员测定。此外，本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物的合适给药方案，包括实施该方案的持续时间，取决于被治疗的疾病，被治疗疾病的严重程度、被治疗患者的年龄和身体状况、被治疗患者的医疗史、同时疗法的性质、想要的治疗效果等在技术人员知识和经验范围内的因素。这样的技术人员还应该理解，对于个

体患者对给药方案的反应，或随着时间推移个体患者需要变化时，可要求调整事宜的给药方案。

本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时，或在其之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药，或与之一起以药物组合物形式给药。

对于约 50-70 kg 的个体，本发明公开药物组合物和联合物可以是含有约 1-1000 mg、或约 1-500 mg、或约 1-250 mg、或约 1-150 mg、或约 0.5-100 mg、或约 1-50 mg 活性成分的单位剂量形式。化合物、药物组合物或其联合物的治疗有效量是取决于个体的物种、体重、年龄及个体情况、被治疗的疾病 (disorder) 或疾病 (disease) 或其严重程度。具备常用技能的医师、临床医师或兽医可以容易决定预防、治疗或抑制疾病 (disorder) 或疾病 (disease) 发展过程中所需各活性成分的有效量。

以上所引用的剂量特性已在采用有利的哺乳动物 (例如小鼠、大鼠、狗、猴) 或其离体器官、组织及标本的体外及体内试验中证实。本发明公开化合物以溶液，例如水溶液形式在体外使用，也可以例如悬浮液或水溶液形式在体内的肠内，胃肠外，尤其是静脉内使用。

在一实施方案中，本发明公开化合物的治疗有效剂量为每天约 0.1 mg 至约 2,000 mg。其药物组合物应当提供约 0.1 mg 至约 2,000 mg 剂量的该化合物。在一特定实施方案中，制备的药物剂量单位形式能提供约 1 mg 至约 2,000 mg，约 10 mg 至约 1,000 mg，约 20 mg 至约 500 mg，或约 25 mg 至约 250 mg 的主要活性成分或每剂量单位形式中各主要成分的组合。在一特定实施方案中，制备的药物剂量单位形式能提供约 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg 或 2000 mg 主要活性成分。

此外，本发明公开的化合物可以以前药形式给药。在本发明中，本发明公开化合物的“前药”是对患者给药时，最终能在体内释放出本发明公开化合物的功能性衍生物。以前药形式给予本发明公开的化合物时，本领域技术人员可实施下列方式中的一种及以上：(a) 变更化合物的体内起效时间；(b) 变更化合物的体内作用持续时间；(c) 变更化合物的体内输送或分布；(d) 变更化合物的体内溶解度；及 (e) 克服化合物所面临的副作用或其他难点。用于制备前药的典型的功能性衍生物，包含在体内以化学方式或酶的方式裂解的化合物的变体。包含制备磷酸盐、酰胺、酯、硫代酯、碳酸盐及氨基甲酸盐的这些变体对本领域技术人员来讲是众所周知的。

一般合成步骤

为描述本发明，以下列出了实施例。但需要理解，本发明不限于这些实施例，只是提供实践本发明的方法。

一般地，本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到，除非有进一步的说明，其中取代基的定义如式 (I)、(II)、(III) 所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

所属领域的专业人员将认识到：本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物，且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如，根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成，如适当的保护干扰基团，通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的，或将反应条件做一些常规的修改。另外，本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

下面所描述的实施例，除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如 Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company，使用时都没有经过进一步纯化，除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂，广东光华化学试剂厂，广州化学试剂厂，天津好寓宇化学品有限公司，天津市福晨化学试剂厂，武汉鑫华远科技发展有限公司，青岛腾龙化学试剂有限公司，和青岛海洋化工厂购买得到。

无水四氢呋喃，二氧六环，甲苯，乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯，石油醚，正己烷，*N,N*-二甲基乙酰胺和 *N,N*-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事

先干燥使用。

以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管（除非其他方面表明），反应瓶都塞上合适的橡皮塞，底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

色谱柱是使用硅胶柱。硅胶（300-400 目）购于青岛海洋化工厂。

核磁共振光谱使用 Bruker 400 MHz 或 600 MHz 核磁共振谱仪记录，以 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 为溶剂（以 ppm 为单位），用 TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.26 ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候，将使用下面的缩写：s (singlet, 单峰)、d (doublet, 双峰)、t (triplet, 三重峰)、m (multiplet, 多重峰)、br (broadened, 宽峰)、dd (doublet of doublets, 双二重峰)、dt (doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数，用赫兹 (Hz) 表示。

低分辨率质谱 (MS) 数据的测定条件是：Agilent 6120 四级杆 HPLC-M (柱子型号：Zorbax SB-C18, 2.1 x 30 mm, 3.5 微米, 6 min, 流速为 0.6 mL/min。流动相：5% - 95% (含 0.1% 甲酸的 CH_3CN) 在 (含 0.1% 甲酸的 H_2O) 中的比例)，采用电喷雾电离 (ESI)，在 210 nm/254 nm 下，用 UV 检测。

化合物纯度采用高效液相色谱法 (HPLC) 测定，使用 Agilent 1260 HPLC (柱子型号：Agilent zorbax Eclipse Plus C18)，并用 DAD 检测器检测，最终采用面积归一化法计算得到化合物纯度。

下面简写词的使用贯穿本发明：

AcOH 乙酸

AIBN 偶氮二异丁腈

CDCl_3 氘代氯仿

CD_3OD 氘代甲醇

DBU 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯

DCM 二氯甲烷

DMAP 4-二甲氨基吡啶

DMF *N,N*-二甲基甲酰胺

DMSO 二甲基亚砷

$\text{DMSO}-d_6$ 氘代二甲基亚砷

g 克

h 小时

min 分钟

mmol 毫摩尔

M 摩尔每升

$^{\circ}\text{C}$ 摄氏度

H_2SO_4 硫酸

HATU 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯

NBS *N*-溴代琥珀酰亚胺

MeCN、 CH_3CN 乙腈

MeOH 甲醇

mL、ml 毫升

NMP *N*-甲基吡咯烷酮

RT、rt、r.t. 室温

rpm 转每分钟

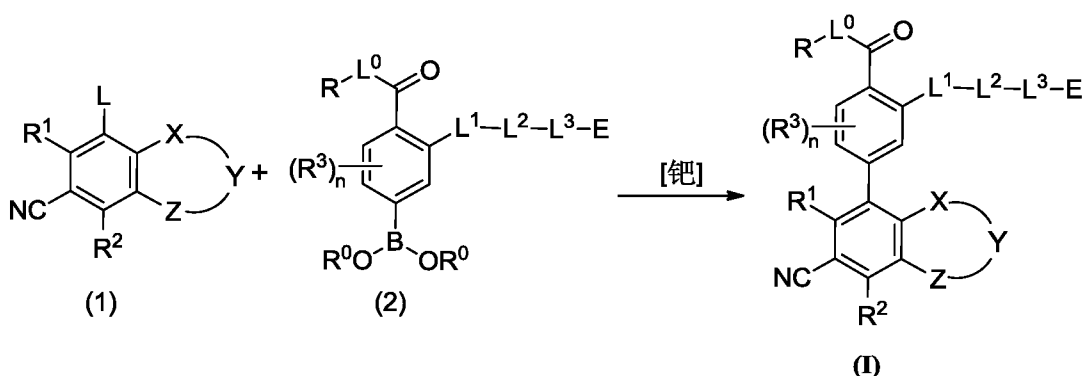
Rt 保留时间

TFA 三氟乙酸

THF 四氢呋喃

制备本发明公开化合物的典型合成步骤如下面的合成方案所示。其中，L表示离去基团，包含但不限于卤素原子和三氟甲磺酰氧基；R⁰表示氢原子或C₁₋₄烷基，或者两个R⁰结合在一起形成环；除非另有说明，R、R¹、R²、R³、X、Y、Z、L⁰、L¹、L²、L³、E和n具有如本发明所述的含义。

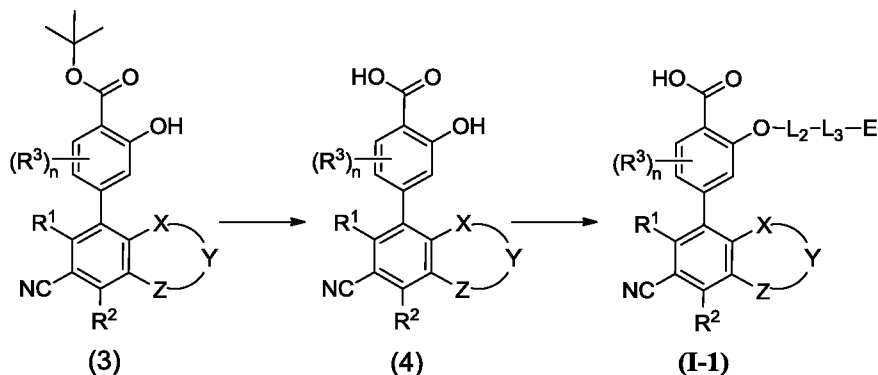
合成方案 1



化合物 (I) 可以通过下列过程制备得到：

不同取代基取代的稠合双环化合物 (1) 在[钯]催化剂的催化下与含硼酸酯结构的化合物 (2) 发生偶联反应得到化合物(I)；

合成方案2



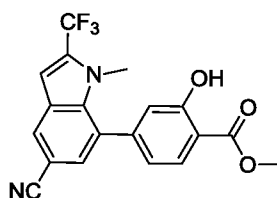
化合物 (I-1) 可以通过下列过程制备得到：

化合物 (3) 在酸或碱的作用下发生酯水解反应生成化合物 (4)，化合物 (4) 再发生取代或酰化反应得到化合物 (I-1)。

以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

实施例

实施例 1: 4-(5-氰基-1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-吡咯-7-基)-2-羟基苯甲酸甲酯



第一步 7-溴-1-甲基-2-(三氟甲基)-1H-吡咯-5-甲腈

将 7-溴-2-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (0.50 g, 1.73 mmol) 和 DMF (10 mL) 加入 50 mL 两口瓶中。在 0 °C 下, 向反应瓶中加入氢化钠 (0.50 g, 1.95 mmol, 60%), 加完后, 反应混合物在 0 °C 下搅拌 0.5 h, 然后向反应混合物中加入碘甲烷 (0.20 mL, 3.2 mmol), 反应混合物在室温下继续搅拌 12 h。减压除去有机溶剂, 向残留物中加入饱和食盐水溶液 (80 mL) 和乙酸乙酯 (80 mL), 有机相用饱和食盐水 (40 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/50), 得到标题化合物 (黄色固体, 0.50 g, 96%)。

MS (ES-API, pos. ion) *m/z*: 304.0 [*M* + 2]

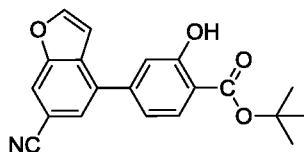
第二步 4-(5-氰基-1-甲基-2-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-7-基)-2-羟基苯甲酸甲酯

将 7-溴-1-甲基-2-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-5-甲腈 (0.36 g, 1.19 mmol), 2-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环己硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (0.30 g, 1.08 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (48 mg, 0.059 mmol) 和 DMF (8 mL) 加入 50 mL 两口瓶中。在氮气保护下, 向反应瓶中加入碳酸钾水溶液 (1.1 mL, 2 M), 反应混合物在 90 °C 下搅拌 0.5 h。将反应混合物冷却至室温, 向反应混合物中加入饱和食盐水 (80 mL), 水相用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/15), 得到标题化合物 (淡黄色固体, 0.14 g, 32%)。

MS (ES-API, pos. ion) *m/z*: 375.1 [*M* + 1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.47 (s, 3H)。

实施例 2: 4-(6-氰基苯并呋喃-4-基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯



第一步 3-(乙氧羰基)-4-(呋喃-2-基)-3-丁烯酸

将叔丁醇钾 (126 g, 1123 mmol) 和叔丁醇 (350 mL) 加入 1000 mL 双口瓶中, 向反应瓶中滴加丁二酸二乙酯 (294 g, 1688 mmol) 和呋喃-2-甲醛 (36.0 g, 375 mmol) 的混合物, 滴加完后, 反应混合物在氮气保护 110 °C 下搅拌 3 h。将反应混合物冷却至室温, 减压除去叔丁醇, 残留物加入稀盐酸 (1000 mL, 6 M) 中, 水相用乙醚 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/1), 得到标题化合物 (淡黄色固体, 83.2 g, 99%)。

MS (ES-API, neg. ion) *m/z*: 223.1 [*M* - 1]

第二步 4-乙酰氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯

将 3-(乙氧羰基)-4-(呋喃-2-基)-3-丁烯酸 (84.1 g, 375 mmol)、乙酸钠 (123 g, 1499 mmol) 和乙酸酐 (350 mL) 加入 1000 mL 单口瓶中, 反应混合物在 180 °C 下搅拌 5 h。将反应混合物冷却至室温, 减压除乙酸酐, 残留物用 15% 的碳酸钠水溶液调节 pH 至弱碱性。水相用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/6), 得到标题化合物 (淡黄色油状液体, 55.6 g, 60%)。

MS (ES-API, pos. ion) *m/z*: 249.1 [*M* + 1]

第三步 4-羟基苯并呋喃-6-甲酸

将 4-乙酰氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯 (24.8 g, 100 mmol), 甲醇 (100 mL), 四氢呋喃 (100 mL) 和水 (100 mL) 加入 1000 mL 单口瓶中, 向反应瓶中加入氢氧化钠 (12 g, 300 mmol), 反应混合物在室温下搅拌 12 h。

减压除去有机溶剂，向残留物中加入水 (600 mL)，水相用乙醚 (200 mL) 洗涤一次。然后，水相用 2 N 的稀盐酸酸化 pH 值为 1，将析出的固体抽滤，滤饼用水 (300 mL × 2) 洗涤，干燥，得到标题化合物 (白色固体, 16.9 g, 95%)。

MS (ES-API, neg. ion) m/z: 177.0 [M - 1]

第四步 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸甲酯

将 4-羟基苯并呋喃-6-甲酸 (1.78 g, 10 mmol)、碳酸铯 (8.15 g, 25 mmol) 和 DMF (20 mL) 加入 100 mL 单口瓶中，向反应瓶中滴加碘甲烷 (3.12 g, 22 mmol)，滴加完后，反应混合物在室温下搅拌 24 h。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液 (200 mL)，水相用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，合并有机相。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/10)，得到标题化合物 (白色固体, 1.92 g, 93%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 207.1 [M + 1]

第五步 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸

将 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸甲酯 (2.06 g, 10 mmol)、甲醇 (10 mL)、四氢呋喃 (10 mL) 和水 (10 mL) 加入 100 mL 单口瓶中，向反应瓶中加入氢氧化钠 (1.2 g, 30 mmol)，反应混合物在室温下搅拌 12 h。减压除去有机溶剂，向残留物中加入水 (80 mL)，水相用乙醚 (80 mL) 洗涤一次。然后，水相用 2 N 的稀盐酸酸化 pH 值为 1，将析出的固体抽滤，滤饼用水 (60 mL × 2) 洗涤，干燥，得到标题化合物 (白色固体, 1.75 g, 91%)。

MS (ES-API, neg. ion) m/z: 191.0 [M - 1]

第六步 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酰氯

将 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酸 (1.35 g, 7.05 mmol) 和二氯亚砷 (20 mL) 加入 100 mL 单口瓶中，反应混合物在 90 °C 下搅拌 12 h。减压除去二氯亚砷，得到标题化合物 (褐色粘稠液体, 1.48 g, 100%)。

第七步 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酰胺

将氨水 (20 mL, 28%) 加入 100 mL 单口瓶中，向反应瓶中滴加 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酰氯 (1.48 g, 7.05 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液，滴加完后，反应混合物在室温下搅拌 2 h。向反应混合物中加入水 (100 mL)，水相用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取，合并有机相。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/二氯甲烷 (v/v) = 1/30)，得到标题化合物 (浅黄色固体, 1.31 g, 97%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 192.0 [M + 1]

第八步 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲腈

将 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲酰胺 (0.677 g, 3.54 mmol) 和甲苯 (20 mL) 加入 50 mL 单口瓶中，向反应瓶中滴加三氯氧磷 (2.71, 17.7 mmol)，反应混合物在 120 °C 搅拌 12 h。将反应混合物冷却至室温，向反应混合物中加入饱和食盐水 (80 mL)，水相用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 萃取，合并有机相。有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3)，得到标题化合物 (淡黄色固体, 0.490 g, 80%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 174.0 [M + 1]

第九步 4-羟基苯并呋喃-6-甲腈

将 4-甲氧基苯并呋喃-6-甲腈 (1.73 g, 10 mmol) 和 DCM (20 mL) 加入 100 mL 单口瓶中，在 -70 °C 下，向反应瓶中滴加三溴化硼 (7.5 g, 30 mmol)，滴加完后，反应混合物在室温下搅拌 24 h。向反应混合物中加入冰水 (200 mL)，水相用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，合并有机相。有机相用饱和食盐水 (100 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/6)，得到标题化

合物 (淡黄色固体, 1.42 g, 89%)。

MS (ES-API, neg. ion) m/z : 158.0 $[M - 1]$

第十步 6-氰基苯并呋喃-4-基三氟甲磺酸酯

将4-羟基苯并呋喃-6-甲腈 (0.652 g, 4.1 mmol), 吡啶 (0.97 g, 12.3 mmol) 和 DCM (80 mL) 加入 250 mL 单口瓶中, 在 0 °C 下, 向反应瓶中滴加三氟甲磺酸酐 (1.35 g, 4.8 mmol), 滴加完后, 反应混合物在室温下搅拌 1 h。减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/5), 得到标题化合物 (白色固体, 0.991 g, 83%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z : 291.9 $[M + 1]$

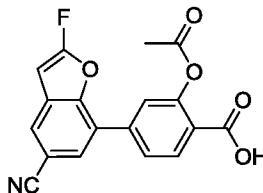
第十一步 4-(6-氰基苯并呋喃-4-基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯

将 6-氰基苯并呋喃-4-基三氟甲磺酸酯 (0.419 g, 1.44 mmol), 2-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环己硼烷-2-基)苯甲酸叔丁酯 (0.42 g, 1.31 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (53 mg, 0.065 mmol), 碳酸钾 (0.362 g, 2.62 mmol) 和无水 1,4-二氧六环 (15 mL) 加入 50 mL 两口瓶中, 氮气保护下, 反应混合物在 90 °C 下搅拌 7 h。将反应混合物冷却至室温, 向反应混合物中加入饱和食盐水 (80 mL), 水相用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/4), 得到标题化合物 (白色固体, 0.185 g, 42%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z : 336.1 $[M + 1]$

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.89 – 7.87 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 – 7.03 (m, 1H), 1.67 (s, 9H)。

实施例 3: 2-乙酰氧基-4-(5-氰基-2-氟苯并呋喃-7-基)苯甲酸



第一步 2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛

将 2,3-二氢苯并呋喃 (601 g, 5.0 mol) 和 DMF (803 g, 10.98 mol) 加入 5 L 四口瓶中, 在 10 °C 下, 向反应瓶中慢慢滴加三氯氧磷 (1527 g, 9.96 mol), 滴加时, 反应体系的温度不要超过 30 °C, 滴加完后, 反应混合物缓慢升温至 70 °C 下搅拌 8 h。将反应混合物冷却至室温, 反应混合物慢慢倾入 8 L 冰水混合物中, 混合物在室温下搅拌 1 h。水相用乙酸乙酯 (3 L × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (1.5 L × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到标题化合物 (黑色液体, 741 g, 100%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z : 149.0 $[M + 1]$

第二步 7-溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛

将 2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛 (741 g, 5.0 mol) 和 DMF (1.5 L) 加入 5 L 四口瓶中, 在 0 °C 下, 向反应瓶中分批次加入 NBS (1157 g, 6.5 mol), 加完后, 反应混合物在室温下搅拌 6 h。将反应混合物中慢慢倾入 5 L 冰水混合物中, 水相用乙酸乙酯 (1 L × 2) 萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水 (0.8 L × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4) 重结晶, 得到标题化合物 (淡黄色固体, 704 g, 62%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.79 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H);

第三步 7-溴苯并呋喃-5-甲醛

将 7-溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛 (341 g, 1.5 mol)、NBS (320 g, 1.8 mol)、AIBN (2.3 g, 75 mmol) 和氯苯 (1.5 L) 加入 5 L 四口瓶中, 在氮气保护下, 反应混合物慢慢升温至 85 °C 下搅拌 4 h。将反应混合物冷却至室温, 向反应混合物中加入饱和食盐水 (2 L), 水相用乙酸乙酯 (0.5 L × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (0.5 L) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/6), 得到标题化合物 (淡黄色固体, 162 g, 48%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 225.9 [M + 2]

第四步 3,7-溴-2-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛

将 7-溴苯并呋喃-5-甲醛 (22.5 g, 100 mmol)、二溴海因 (18.6 g, 65 mmol) 和二氯甲烷 (150 mL) 加入 500 mL 聚四氟乙烯封管中, 在 0 °C 下, 向反应管中加入氟化氢吡啶溶液 (125 mL, 65 %), 加完后, 反应混合物在室温密闭下搅拌 72 h。将反应混合物中倾入 500 mL 冰水混合物中, 水相用乙酸乙酯 (200 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/4), 得到标题化合物 (淡黄色固体, 28.5 g, 88%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 324.9 [M + 3]

第五步 7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲醛

将 3,7-溴-2-氟-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛 (3.24 g, 10 mmol)、氟化钾 (0.70 g, 12 mmol) 和 DMF (20 mL) 加入 100 mL 单口瓶中, 在氮气保护下, 反应混合物在 100 °C 下搅拌 48 h。将反应混合物倾入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 水相用乙酸乙酯 (80 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/10), 得到标题化合物 (白色固体, 0.608 g, 25%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 6.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H);

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107.30 (s, 1F)。

第六步 7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲醛肟

将 7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲醛 (0.486 g, 2.0 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (0.517 g, 4.0 mmol)、盐酸羟胺 (0.167 g, 2.4 mmol) 和 DCM (10 mL) 加入 100 mL 单口瓶中, 在氮气保护下, 反应混合物在室温下搅拌 12 h。向反应混合物中加入饱和氯化钠水溶液 (60 mL), 水相用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/4), 得到标题化合物 (白色固体, 0.490 g, 95%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 258.9 [M + 2]

第七步 7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲腈

将 7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲醛肟 (0.439 g, 1.7 mmol) 和乙酸酐 (8 mL) 加入 50 mL 单口瓶中, 在氮气保护下, 反应混合物在 150 °C 下搅拌 24 h。将反应混合物冷却至室温, 向反应混合物中加入饱和食盐水 (80 mL), 水相用乙酸乙酯 (60 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (80 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/石油醚 (v/v) = 1/3), 得到标题化合物 (白色固体, 0.388 g, 95%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 240.9 [M + 2]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H);

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -106.46 (s, 1F)。

第八步 4-(5-氟基-2-氟苯并呋喃-7-基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯

将 7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲腈 (0.314 g, 1.31 mmol), 2-羟基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环己硼烷-2-基)苯甲酸叔丁酯 (0.42 g, 1.31 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物 (53 mg, 0.065

mmol) 和 DMF (8 mL) 加入 50 mL 两口瓶中。在氮气保护下, 向反应瓶中加入碳酸钾水溶液 (1.3 mL, 2 M), 反应混合物在 90 °C 下搅拌 0.5 h。将反应混合物冷却至室温, 向反应混合物中加入饱和食盐水 (80 mL), 水相用乙酸乙酯 (40 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/8), 得到标题化合物 (白色固体, 0.347 g, 75%)。

MS (ES-API, pos. ion) m/z: 354.1 [M + 1]

第九步 4-(5-氰基-2-氟苯并呋喃-7-基)-2-羟基苯甲酸

将 4-(5-氰基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)-2-羟基苯甲酸叔丁酯 (0.347 g, 0.98 mmol) 和二氯甲烷 (15 mL) 加入 100 mL 单口瓶中, 再加入三氟乙酸 (2 mL), 室温下搅拌 12 h。减压除去有机溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷 (v/v) = 1/20), 得到标题化合物 (白色固体, 0.262 g, 90%)。

MS (ES-API, neg. ion) m/z: 296.0 [M - 1]

第十步 2-乙酰氧基-4-(5-氰基-2-氟苯并呋喃-7-基)苯甲酸

将 4-(5-氰基-2-氟苯并呋喃-7-基)-2-羟基苯甲酸 (0.892 g, 3.0 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (2.33 g, 18.0 mmol) 和 DCM (20 mL) 加入 100 mL 单口瓶中, 在 0 °C 下, 向反应瓶中滴入乙酰氯 (0.707 g, 9.0 mmol), 滴完后, 反应混合物在室温下搅拌 12 h。将反应混合物慢慢倾入 100 mL 冰水中, 水相用乙酸乙酯 (60 mL × 2) 萃取, 合并有机相。有机相用饱和食盐水 (60 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 1/3), 得到标题化合物 (白色固体, 0.489 g, 48%)。

MS (ES-API, neg. ion) m/z: 338.0 [M - 1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.11 – 8.09 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H);

¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO) δ -109.04 (s, 1F)。

生物活性测试

试验例 1 XO(黄嘌呤氧化酶)抑制活性测定

1) 试验方法

化合物用缓冲液 (50 mM 磷酸二氢钾溶液) 2.5 倍稀释一系列浓度, 从 2000 nM 到 0.524 nM, 以 30 μL/孔的量添加至 384 孔板中; 之后每孔加入 30 μL 浓度为 21 mU/mL 的黄嘌呤氧化酶, 3000 rpm 离心 1min 后室温振荡孵育 10 min; 然后每孔加入 30 μL 浓度为 600 μM 的底物 (黄嘌呤); 同时设置缓冲液处理孔 (无化合物, 加入相同浓度酶及底物) 及阴性对照孔 (无化合物及酶, 加入相同浓度底物)。室温孵育 5 min 后使用 PHERAstar FS 酶标仪读取 290 nm 处的吸光度值, 通过下列公式计算化合物抑制黄嘌呤氧化酶活性的抑制率后运用 GraphPad Prism 5 计算 IC₅₀ 值:

$$\text{抑制率(\%)} = [1 - (\text{OD}_{\text{药物处理孔}} - \text{OD}_{\text{阴性对照孔}}) / (\text{OD}_{\text{缓冲液处理孔}} - \text{OD}_{\text{阴性对照孔}})] \times 100$$

2) 试验结果

结论: 本发明化合物对 XO 具有较好的抑制活性。

试验例 2 URAT1 (尿酸阴离子转运体 1) 抑制活性测定

1) 试验方法

a. hURAT1 稳定表达细胞株的构建

将人 URAT1 质粒转染至 HEK-293T 细胞中, 使用 G418 (Geneticin, 遗传霉素) 筛选获取人 URAT1 稳定表达细胞株。

b. 尿酸吸收抑制

将上述步骤中获得的人 URAT1 稳定表达细胞接种至 96 孔板中,至少孵育 12 h 后除去培养基,并用无氯离子 HBSS (Hanks 平衡盐溶液) 缓冲液洗涤细胞;化合物用缓冲液四倍稀释得到一系列从 200 μM 至 0.8 nM 浓度的化合物溶液,将上述配制的 5 μL 化合物溶液与 45 μL 含[8- ^{14}C]尿酸的缓冲液混匀后添加至含有人 URAT1 稳定表达细胞的 96 孔板中(即化合物终浓度为 20 μM 至 0.08 nM),同时设置缓冲液孔(人 URAT1 稳定表达细胞,不加入药物)及阴性孔(HEK-293T 细胞,不加入药物);37°C 孵育 5 min 后去除缓冲液,并用缓冲液洗涤细胞,每孔加入 50 μL 裂解缓冲液(100 mM NaOH 溶液),将细胞进行裂解,600 rpm 震摇 10 min。1000 rpm 离心 5 min,移取 45 μL 上清液至 Isoplate-96 微孔板,每孔加入 150 μL Ultima Gold™ XR,并 600 rpm 震摇 10 min。使用 MicroBeta Trilux 闪烁/发光计数仪(PerkinElmer)计数,读[8- ^{14}C]尿酸剩余量,通过下列公式计算化合物抑制[8- ^{14}C]尿酸吸收的抑制率后通过 XLfit 软件计算 IC_{50} 值。

抑制率(%)=[1-(药物孔 ^{14}C 摄取-阴性孔 ^{14}C 摄取)/(缓冲液孔 ^{14}C 摄取-阴性孔 ^{14}C 摄取)] $\times 100$;
其中,阴性孔为未接种人 URAT1 稳定表达细胞孔。

2) 试验结果

结论:本发明化合物对 URAT1 具有较好的抑制活性。

试验例 3 降尿酸实验

1) 试验方法

雄性 SD 大鼠实验前隔夜禁食,根据体重随机分组,各组经灌胃分别单次给予溶媒(对照组)及 20 mg/kg 的试验化合物,分别于给药前及给药后 2、4、6 h 后尾静脉采血,血液经 3000 rpm 离心 15 min,分离血清后使用罗氏生化仪测血清中尿酸水平,根据下式计算尿酸降低百分数。

$$\text{血尿酸下降率} = [(\text{对照组血尿酸值}-\text{给药组血尿酸值})/\text{对照组血尿酸值}]\times 100\%$$

2) 试验结果

实施例 3 的化合物在口服给药后 10 小时内具有显著的降尿酸作用,最大降尿酸率可达 65%。

以上结果表明本发明的化合物具有良好的降尿酸作用。

试验例 4 药代动力学评价

1) 试验方法

将 SD 大鼠隔夜禁食 15 小时后称重,根据体重进行随机分组,受试化合物配制溶媒为 5% DMSO+5% Solutol (聚乙二醇-12-羟基硬脂酸酯)+90% Saline (生理盐水)。对于静脉注射给药(*iv*)的试验组,对试验动物给予 1 mg/kg 的剂量;对于口服给药(*po*)的试验组,对试验动物给予 5 mg/kg 的剂量。然后,在时间点为 0、0.083 (仅静脉注射组)、0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0 和 24 小时取静脉血(约 0.2 mL),置于 EDTA K_2 (乙二胺四乙酸二钾盐)抗凝管中,在 11000 rpm 离心 2 分钟,收集血浆,并于-20 °C 或-70 °C 下保存直到进行 LC/MS/MS 分析。测定各时间点血浆中药物浓度,根据药物浓度-时间曲线计算药动力学参数。

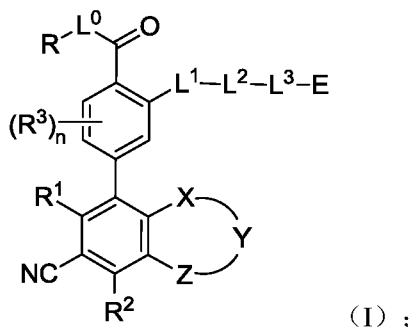
本发明化合物的药代动力学性质通过以上试验测试。

2) 试验结果

结论:本发明化合物在口服给药后大鼠体内血药浓度及暴露量水平均较高,清除率低,具有良好的药代动力学特征。

最后,需要注意的是,还有其他方式用来实施本发明。相应地,本发明的实施例是作为例证进行说明,但并不限于本发明所描述的内容,还可能是在本发明范围内所作的修改或在权利要求中所添加的等同内容。本发明所引用的所有出版物或专利都将作为本发明的参考文献。

1. 一种化合物, 其特征在于, 为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体, 几何异构体, 互变异构体, 氮氧化物, 水合物, 溶剂化物, 代谢产物, 酯, 药学上可接受的盐或它的前药,



其中:

X和Z各自独立地为-N(R^a)-、-O-、-S(O)_t-、-C(R^b)=、-CR^cR^d-或-N=;

Y为-C(R^e)=、-CR^fR^g-或-N=;

t为0、1或2;

各R^a独立地为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基或C₃₋₆环烷基;

各R^b独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

各R^c独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

各R^d独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

R^e为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基;

R^f为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基;

R^g为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基氨基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、苯基或5-10元杂芳基;

R¹和R²各自独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基或C₁₋₆卤代烷氧基;

各R³独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基或C₁₋₆卤代烷氧基;

R为氢、氘、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基或Q, 其中所述的C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基、3-8元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环基的取代基取代;

Q为取代或未取代的C₁₋₆脂肪烃基, 其中0-3个亚甲基独立任选地被选自-O-、-NH-和-C(=O)-的基团替代;

L^0 为键、-O-、-NH-或-S-;

L^1 为-O-、-NH-或-S-;

L^2 为- C_{1-6} 亚烷基-、-C(=O)-或-NH-;

L^3 为键、-O-、-NH-、-C(=O)-、-C(=NH)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-C(=O)-N(R⁴)-、-N(R⁴)-C(=O)-或- C_{1-6} 亚烷基-;

R^4 为氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-8} 环烷基;

E为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、

C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 烷氨基、 C_{3-8} 环烷基、3-8元杂环基、苯基、5-10元杂芳基、
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{P}-\text{OR}^6 \\ \parallel \\ \text{OR}^5 \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{OH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ 、

$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ -\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{O}-\text{P}-\text{OH} \\ \parallel \quad \parallel \quad \parallel \\ \text{OH} \quad \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$ 、-C(=O)-CH(R⁷)-N(R⁸)(R⁹)、
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C}_4\text{H}_7\text{N} \end{array}$ 或Q;

R^5 和 R^6 各自独立为氢、氘或Q;

R^7 为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基

甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧酸甲基、羧酸乙基、-(CH₂)₄NH₂、
 $\begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_5\text{H}_4\text{N} \end{array}$ 、

-(CH₂)₃NH-C(=NH)-NH₂或
 $\begin{array}{c} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2 \end{array}$;

R^8 和 R^9 各自独立为氢、氘、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

n为0、1、2或3。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中,各 R^a 独立地为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基或 C_{3-6} 环烷基;

各 R^b 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

各 R^c 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

各 R^d 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

R^e 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基;

R^f 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基;

R^g 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基、 C_{1-3} 卤代烷基氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中,各 R^a 独立地为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、羟甲基、2-羟基乙基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基;

各 R^b 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基;

各 R^c 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基;

各 R^d 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基或二甲氨基;

R^e 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙炔基、丙炔基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基;

R^f 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙炔基、丙炔基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基;

R^g 为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、异丙基、乙炔基、丙炔基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、炔丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、三氟甲氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基或嘧啶基。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中, R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基氨基或 C_{1-3} 卤代烷氧基;

各 R^3 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 卤代烷氧基。

5.根据权利要求1或4所述的化合物,其中, R^1 和 R^2 各自独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基或二甲氨基;

各 R^3 独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、硝基、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基或三氟甲氧基。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中,R为氢、氘、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基或Q,其中所述的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6元杂芳基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环基的取代基取代。

7.根据权利要求1或6所述的化合物,其中,R为氢、氘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、2,3-二氢-1H-茚、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基或Q,其中所述的甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、2,3-二氢-1H-茚、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基和Q独立任选地被1、2、3、4或5个选自氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、硝基、甲基、乙基、三氟甲基、二氟甲基、

甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基的取代基取代。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, L^2 为 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C(=O)-$ 或 $-NH-$;

L^3 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 或 $-C_{1-3}$ 亚烷基-;

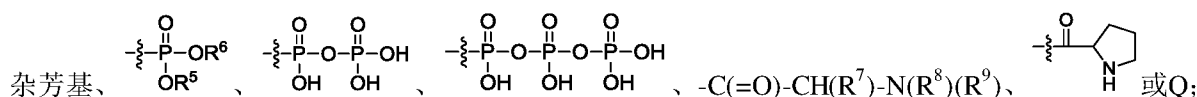
R^4 为氢、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基。

9. 根据权利要求1或8所述的化合物, 其中, L^2 为亚甲基、亚乙基、亚丙基、 $-C(=O)-$ 或 $-NH-$;

L^3 为键、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-$ 、 $-C(=O)-N(R^4)-$ 、 $-N(R^4)-C(=O)-$ 、亚甲基、亚乙基或亚丙基;

R^4 为氢、氘、甲基、乙基、异丙基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、二氟甲基、三氟甲基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

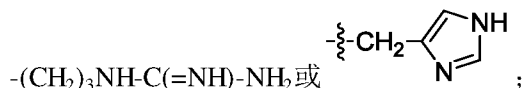
10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, E 为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 烷氨基、 C_{3-6} 环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元



R^5 和 R^6 各自独立为氢、氘或 Q;

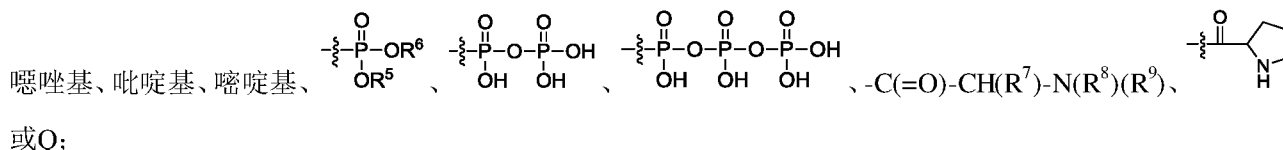
R^7 为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基

甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧酸甲基、羧酸乙基、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、



R^8 和 R^9 各自独立为氢、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基。

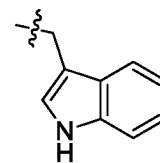
11. 根据权利要求1或10所述的化合物, 其中, E 为氘、F、Cl、Br、I、羟基、氨基、氰基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙基氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、羟甲基、羟乙基、1,2-二羟基乙基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、苯基、噻唑基、吡唑基、

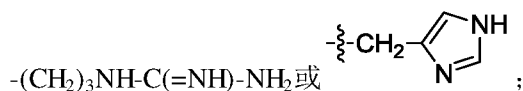


R^5 和 R^6 各自独立为氢、氘或 Q;

R^7 为氢、氘、甲基、羟甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、4-羟基苄基、甲硫基乙基、氨甲酰基

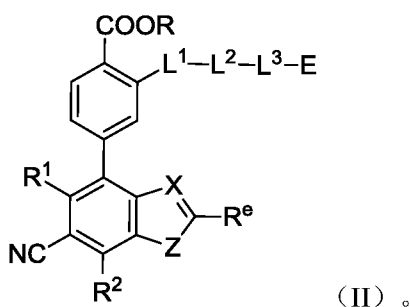
甲基、氨甲酰基乙基、1-羟基乙基、巯基甲基、羧酸甲基、羧酸乙基、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、



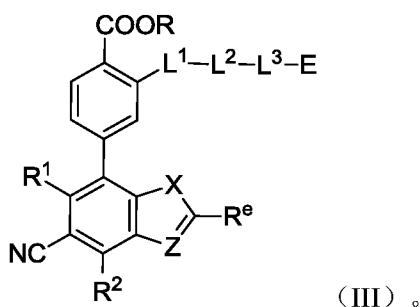


R⁸和R⁹各自独立为氢、氘、甲基、乙基、丙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基或2,2-二氟乙基。

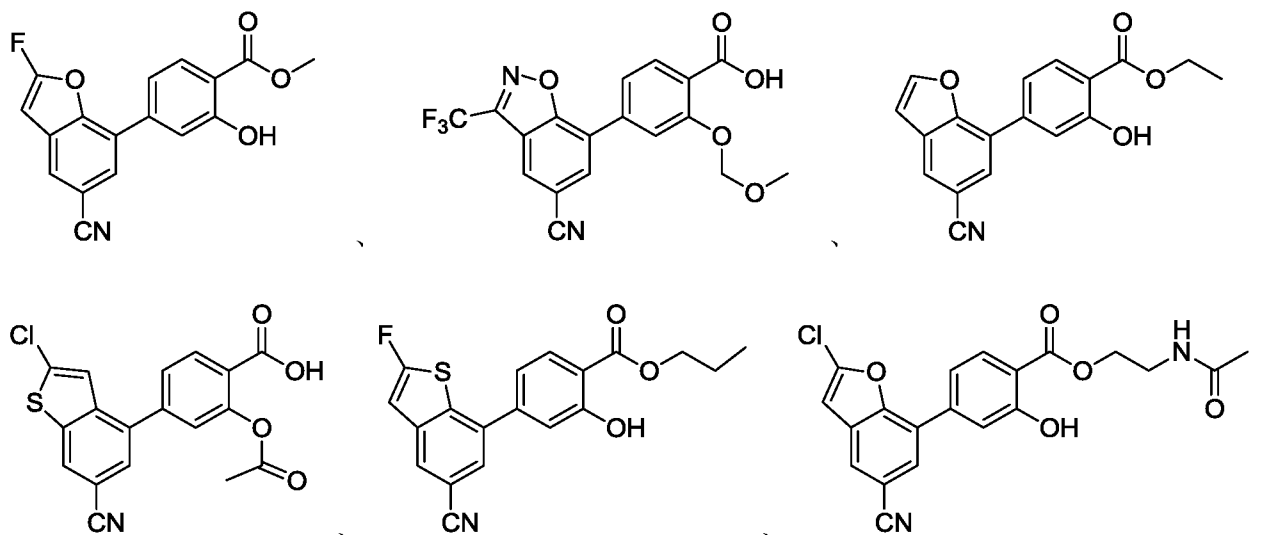
12. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，为式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或它的前药，

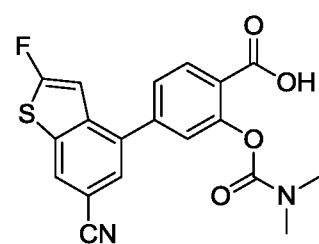
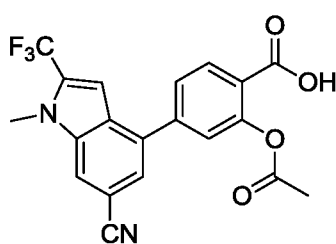
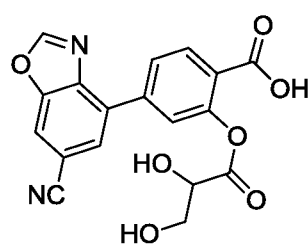
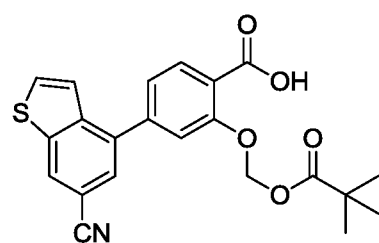
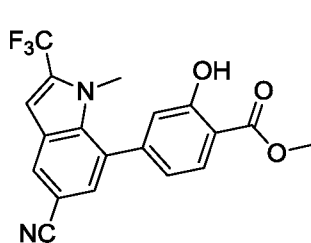
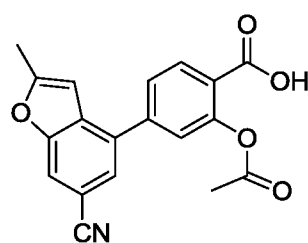
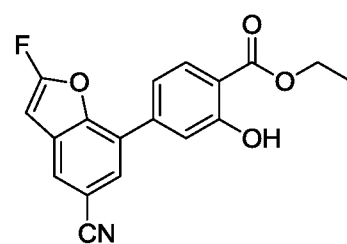
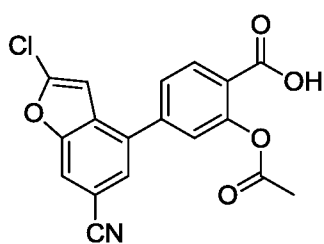
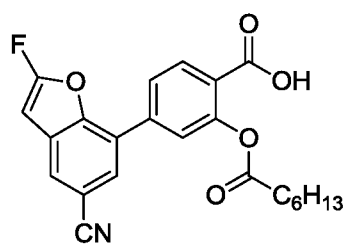
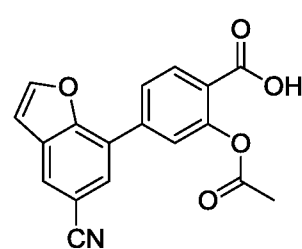
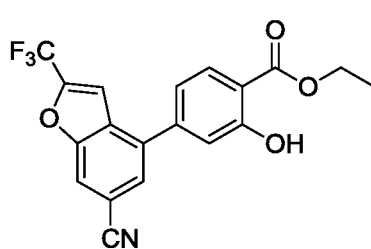
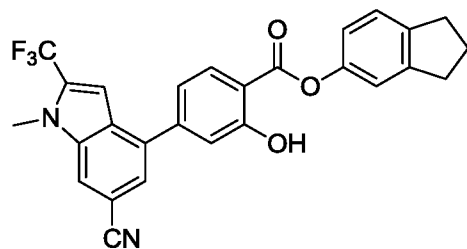
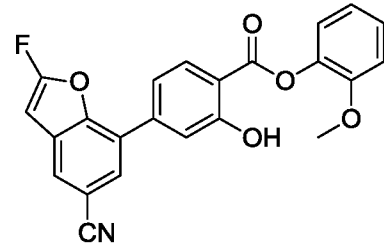
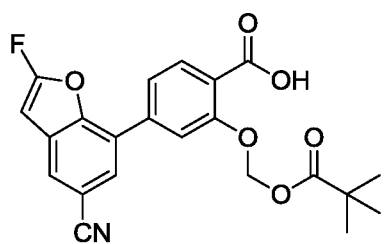
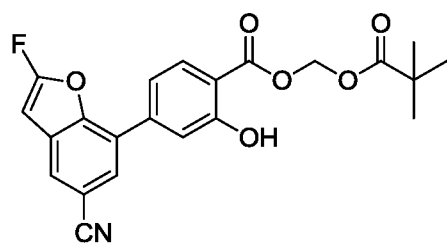
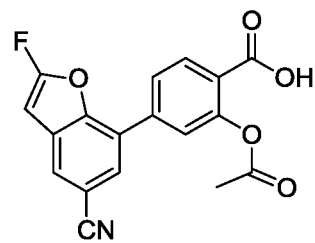
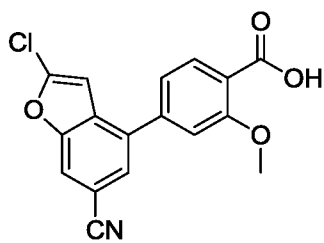
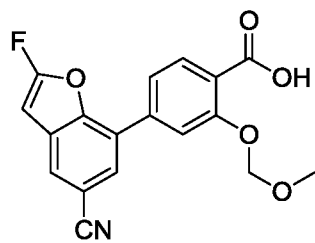


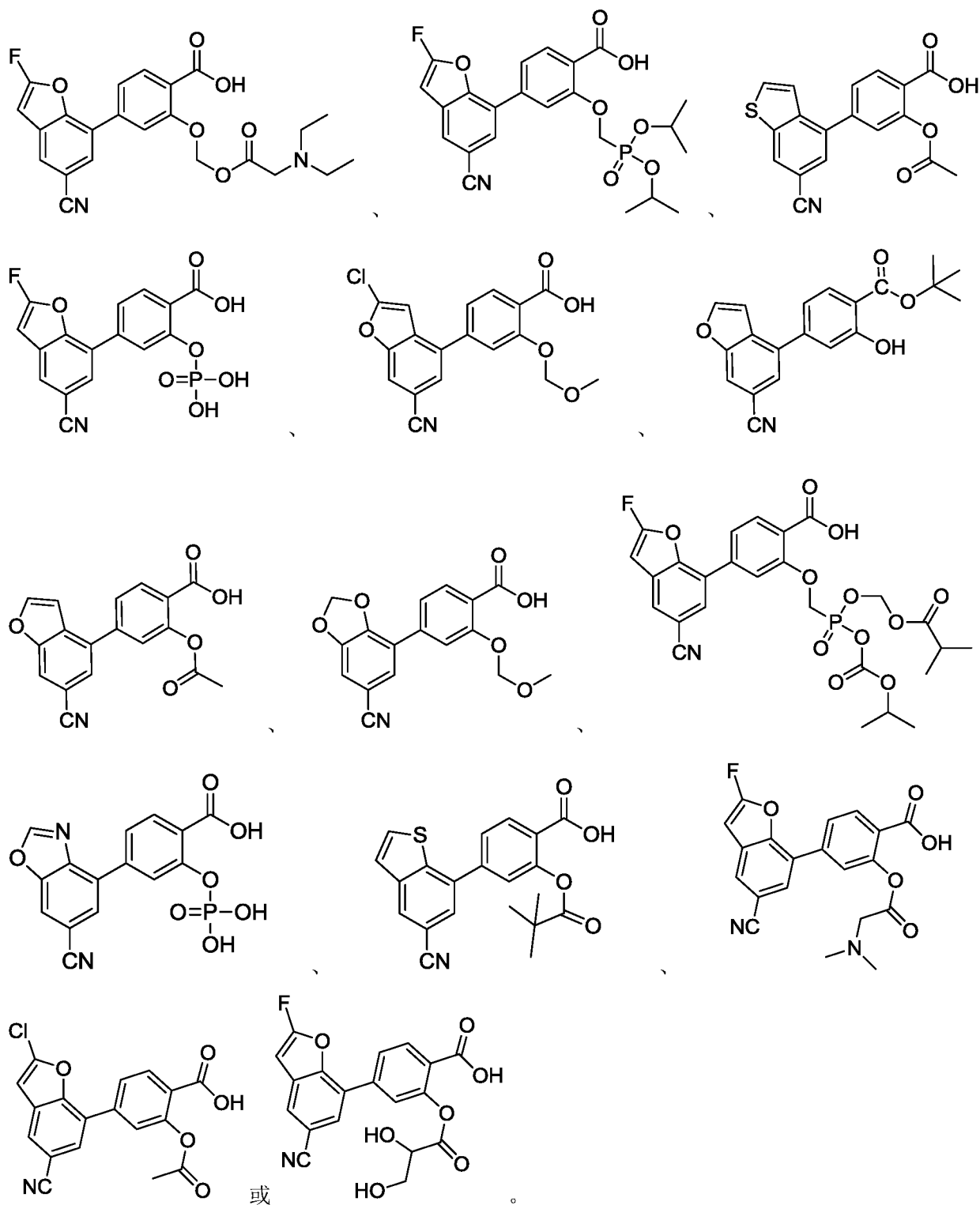
13. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，为式 (III) 所示的化合物或式 (III) 所示化合物的立体异构体，几何异构体，互变异构体，氮氧化物，水合物，溶剂化物，代谢产物，酯，药学上可接受的盐或它的前药，



14. 一种化合物，其具有以下其中之一的结构或其立体异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：







15. 一种药物组合物, 其特征在于, 包含权利要求1-14任意一项所述的化合物。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物, 其特征在于, 进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂、溶媒或它们的组合。

17. 根据权利要求16所述的药物组合物, 其特征在于, 进一步包含用于预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍和尿石症的药物, 所述药物的活性成分与权利要求1-14任意一项所述的化合物不同, 所述药物为秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素、抑制尿酸生成药、促尿酸排泄药、尿碱化剂或它们的任意组合。

18. 权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用

途，所述药物用于预防或治疗哺乳动物的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症，所述哺乳动物包括人类。

19. 权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于降低血中尿酸水平。

20. 权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1。

21. 权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物用于预防或治疗哺乳动物的高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症，所述哺乳动物包括人类。

22. 权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物用于降低血中尿酸水平。

23. 权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物用于抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1。

24. 一种预防或治疗高尿酸血症、痛风石、痛风性关节炎、与高尿酸血症有关的肾脏障碍或尿石症的方法，所述方法包含给予患者有效治疗剂量的如权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物。

25. 一种降低血中尿酸水平的方法，所述方法包含给予患者有效治疗剂量的如权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物。

26. 一种使用权利要求1-14任意一项所述的化合物或权利要求15-17任意一项所述的药物组合物抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1的方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/077467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 215/28 (2006.01) i; C07D 209/42 (2006.01) i; C07D 307/85 (2006.01) i; C07D 261/20 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i;
C07D 333/54 (2006.01) i; C07D 317/68 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/381 (2006.01) i; A61K 31/426 (2006.01) i;
A61P 19/06 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 215/-; C07D 209/-; C07D 307/-; C07D 261/-; C07D 471/-; C-7D 333/-; C07D 317/-; C07487/-; A61K 31/-; A61P 19/-

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 practicable, search terms used)

VEN; WPI; EPODOC; CNKI; CAPLUS; REG: 黄嘌呤氧化酶, 尿酸盐阴离子转运体, xanthine woxidase, urate w anion w transporter, blood w uric w acid, search on the structural formula of formula I of claim 1 and the compound of claim 14

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106478500 A (HEC PHARM CO., LTD.), 08 March 2017 (08.03.2017), claims, and embodiments	1-20
A	CN 101094829 A (FUJI CHEMICAL INDUSTRIES CO., LTD.), 26 December 2007 (26.12.2007), claims, and embodiments	1-20
A	WO 2010093191 A3 (LG LIFE SCIENCES LTD. et al.), 09 December 2010 (09.12.2010), claims, and embodiments	1-20
A	CN 102186803 A (NOVARTIS AG), 14 September 2011 (14.09.2011), claims, and embodiments	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 28 April 2018	Date of mailing of the international search report 31 May 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LIU, Fang Telephone No. (86-10) 62086357

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/077467

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claims 21-26 relate to a method for inhibiting a xanthine oxidase and a urate anion transporter 1 and treating or preventing a related disease, which fall within a method for treatment of the human or animal body under PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/077467

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106478500 A	08 March 2017	AR 105893 A1	22 November 2017
		AU 2016316278 A1	01 March 2018
		CA 2994336 A1	09 March 2017
		TW 201710236 A	16 March 2017
		WO 2017036404 A1	09 March 2017
CN 101094829 A	26 December 2007	AU 2005312721 B9	02 August 2012
		US 7999132 B2	16 August 2011
		EP 1820795 A4	20 October 2010
		CN 101094829 B	08 February 2012
		AU 2005312721 A1	15 June 2006
		US 2009240052 A1	24 September 2009
		CA 2588633 A1	15 June 2006
		ZA 200704789 A	26 November 2008
		KR 20070100888 A	12 October 2007
		ZA 200704789 B	26 November 2008
		NO 20072605 A	05 September 2007
		NZ 555326 A	29 January 2010
		AU 2005312721 B2	08 September 2011
		NO 20072605 B	05 September 2007
		JP WO2006062093 A1	12 June 2008
		JP 4956194 B2	20 June 2012
		RU 2394021 C2	10 July 2010
		RU 2007125726 A	20 January 2009
		WO 2006062093 A1	15 June 2006
		EP 1820795 A1	22 August 2007
		MX 2007006790 A	15 August 2007
		BR PI0518467 A2	18 November 2008
WO 2010093191 A3	09 December 2010	KR 20100092909 A	23 August 2010
		WO 2010093191 A2	19 August 2010
CN 102186803 A	14 September 2011	EA 201100615 A1	30 December 2011
		JP 2012505185 A	01 March 2012
		WO 2010043584 A1	22 April 2010
		KR 20110069810 A	23 June 2011
		AU 2009305490 A1	22 April 2010
		CA 2736206 A1	22 April 2010
		US 2011288057 A1	24 November 2011
		MX 2011003881 A	03 May 2011
		EP 2342173 A1	13 July 2011

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/077467

A. 主题的分类

C07D 215/28(2006.01)i; C07D 209/42(2006.01)i; C07D 307/85(2006.01)i; C07D 261/20(2006.01)i;
C07D 471/04(2006.01)i; C07D 333/54(2006.01)i; C07D 317/68(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K
31/381(2006.01)i; A61K 31/426(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D215/-; c07D209/-; C07D307/-; C07D261/-; C07D471/-; C-7D333/-; C07D317/-; C07487/-; A61K31/-;
A61P19/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

VEN; WPI; EPODOC; CNKI; CAPLUS; REG; 黄嘌呤氧化酶, 尿酸盐阴离子转运体, xanthine woxidase, urate w anion
w transporter, blood w uric w acid, 对权利要求1的式I结构式和权利要求14的化合物进行了检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 106478500 A (广东东阳光药业有限公司) 2017年 3月 8日 (2017 - 03 - 08) 权利要求, 实施例	1-20
A	CN 101094829 A (富士化学工业株式会社) 2007年 12月 26日 (2007 - 12 - 26) 权利要求, 实施例	1-20
A	WO 2010093191 A3 (LG LIFE SCIENCES LTD等) 2010年 12月 9日 (2010 - 12 - 09) 权利要求, 实施例	1-20
A	CN 102186803 A (诺瓦提斯公司) 2011年 9月 14日 (2011 - 09 - 14) 权利要求, 实施例	1-20

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2018年 4月 28日

国际检索报告邮寄日期

2018年 5月 31日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

刘芳

电话号码 (86-10)62086357

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 21-26
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求21-26涉及抑制黄嘌呤氧化酶和尿酸盐阴离子转运体1以及治疗或预防相关疾病的方法，属于对人体或动物体进行处置的方法（细则39.1(iv) PCT）。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/077467

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106478500	A	2017年 3月 8日	AR	105893	A1	2017年 11月 22日
				AU	2016316278	A1	2018年 3月 1日
				CA	2994336	A1	2017年 3月 9日
				TW	201710236	A	2017年 3月 16日
				WO	2017036404	A1	2017年 3月 9日
CN	101094829	A	2007年 12月 26日	AU	2005312721	B9	2012年 8月 2日
				US	7999132	B2	2011年 8月 16日
				EP	1820795	A4	2010年 10月 20日
				CN	101094829	B	2012年 2月 8日
				AU	2005312721	A1	2006年 6月 15日
				US	2009240052	A1	2009年 9月 24日
				CA	2588633	A1	2006年 6月 15日
				ZA	200704789	A	2008年 11月 26日
				KR	20070100888	A	2007年 10月 12日
				ZA	200704789	B	2008年 11月 26日
				NO	20072605	A	2007年 9月 5日
				NZ	555326	A	2010年 1月 29日
				AU	2005312721	B2	2011年 9月 8日
				NO	20072605	B	2007年 9月 5日
				JP	WO2006062093	A1	2008年 6月 12日
				JP	4956194	B2	2012年 6月 20日
				RU	2394021	C2	2010年 7月 10日
				RU	2007125726	A	2009年 1月 20日
				WO	2006062093	A1	2006年 6月 15日
				EP	1820795	A1	2007年 8月 22日
				MX	2007006790	A	2007年 8月 15日
				BR	PI0518467	A2	2008年 11月 18日
WO	2010093191	A3	2010年 12月 9日	KR	20100092909	A	2010年 8月 23日
				WO	2010093191	A2	2010年 8月 19日
CN	102186803	A	2011年 9月 14日	EA	201100615	A1	2011年 12月 30日
				JP	2012505185	A	2012年 3月 1日
				WO	2010043584	A1	2010年 4月 22日
				KR	20110069810	A	2011年 6月 23日
				AU	2009305490	A1	2010年 4月 22日
				CA	2736206	A1	2010年 4月 22日
				US	2011288057	A1	2011年 11月 24日
				MX	2011003881	A	2011年 5月 3日
				EP	2342173	A1	2011年 7月 13日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)