



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105228615 A

(43) 申请公布日 2016. 01. 06

(21) 申请号 201480028168. 1

代理人 王思琪 郑霞

(22) 申请日 2014. 03. 14

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A61K 31/38(2006. 01)

61/798, 876 2013. 03. 15 US

A61P 1/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/028910 2014. 03. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/144485 EN 2014. 09. 18

(71) 申请人 鲁美纳医药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 布罗尼斯拉娃·格杜林

迈克尔·格雷 尼尔·奥唐奈

布拉德利·T·凯勒

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

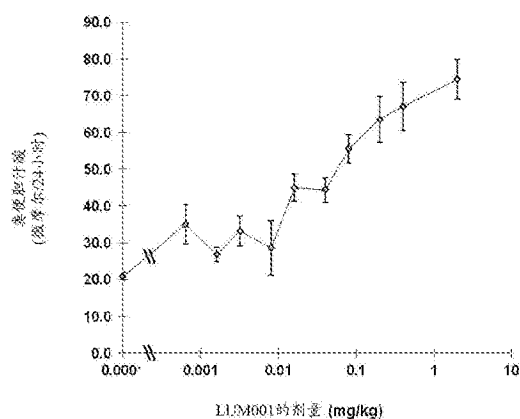
权利要求书18页 说明书119页 附图16页

(54) 发明名称

用于治疗巴雷特食管和胃食管返流疾病的胆汁酸再循环抑制剂

(57) 摘要

本文提供通过向需要其的个体施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI) 或其药学上可接受的盐治疗或改善巴雷特食管的方法。本文提供通过向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐治疗或改善胃食管返流疾病 (GERD) 的方法。还提供用于治疗或改善与巴雷特食管或 GERD 相关的症状或并发症的方法, 该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。



1. 一种用于治疗或改善个体的巴雷特食管或胃食管返流疾病 (GERD) 的方法, 所述方法包括向所述个体非全身地施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白抑制剂 (ASBTI) 或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述方法减少胆汁酸的胃食管返流。

3. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述方法降低食管腺癌的风险。

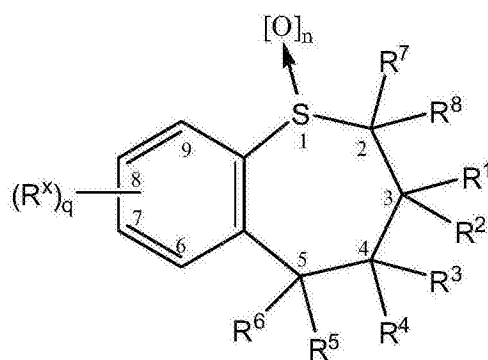
4. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述方法包括增加所述个体的 GLP-2 水平的至少 10%。

5. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述方法包括减少所述个体的血清胆汁酸水平或肝脏胆汁酸水平的至少 20%。

6. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述方法包括增加所述个体的粪便胆汁酸水平的至少 20%。

7. 如权利要求 1 所述的方法, 其中少于 10% 的 ASBTI 被全身地吸收。

8. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 ASBTI 是式 II 的化合物:



式 II

其中:

q 是从 1 至 4 的整数;

n 是从 0 至 2 的整数;

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

其中烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、(聚烷基)芳基和环烷基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代: OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^wA$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$,

其中烷基、烯基、炔基、烷基芳基、烷氧基、烷氧基烷基、(聚烷基)芳基和环烷基任选地具有被 O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A$ 、S、SO、 SO_2 、 S^+R^9A 、 $P^+R^9R^{10}A$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳,

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

R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 被附接到的碳一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基;

R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组: H、烷基、烯基、炔基、酰氧基、芳基、杂环、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 和 SO_3R^9 , 其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的; 或

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

其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的，条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是 OH 、 NH_2 和 SH ，或

R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环；

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

其中 z 是1、2或3；每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基、被取代的或未被取代的氨基烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基；每个 K 是防止全身吸收的部分；

其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基能够被独立地选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ ，

其中：

A 是药学上可接受的阴离子，并且 M 是药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基进一步取代： OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，并且

其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够任选地具有被 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 S^+R^7A 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳，并且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 $-G-T-V-W$ ，

其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有被 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 S^+R^9A 、 PR 、 $P^+R^9R^{10}A$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 C_2-C_7 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的一个或更多个碳，并且

G 、 T 和 V 各自独立地是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烷基、 $-O-$ 烷基、 $-N(H)-$ 烷基、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的芳基烷基、被取代的或未被取代的烯基烷基、炔基烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环、被取代的或未被取代的羧基烷基、被取代的或未被取代的羰基烷氧基烷基、或被取代的或未被取代的环烷基，并且

W 是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A$ ，并且

R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代：磺基烷基、季

杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ ，

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

R^{14} 和 R^{15} 与 R^{14} 和 R^{15} 被附接到的氮原子一起形成环状环；并且选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基；并且

R^7 和 R^8 独立地选自由氢和烷基组成的组；并且

一个或更多个 R^x 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、聚烷基、酰氧基、芳基、芳基烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、聚醚、季杂环、季杂芳基、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{14}\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{18}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{18}$ 、 $\text{NR}^{18}\text{R}^{14}$ 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物；

其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、聚烷基、杂环、酰氧基、芳基烷基、卤代烷基、聚醚、季杂环和季杂芳基能够被 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{M}$ 进一步取代，

其中 W 是 O 或 NH ， R^{31} 选自

其中 R^{18} 选自由以下组成的组：酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基，

其中酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基、季杂环和季杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代： OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ ，

其中在 R^x 中，一个或更多个碳任选地被 O 、 NR^{13} 、 $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{A}$ 、 PR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、亚苯基、氨基酸、肽、多肽、碳水化合物、聚醚或聚烷基取代，

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

其中季杂环和季杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 和 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ ，

条件是 R^5 和 R^6 两者均不能是氢或 SH ；

条件是当 R^5 或 R^6 是苯基时， R^1 或 R^2 中仅一个是 H ；

条件是当 $q = 1$ 并且 R^x 是苯乙烯基、苯胺基或苯胺基羰基时， R^5 或 R^6 中仅一个是烷基。

9. 如权利要求 8 所述的方法，其中：

q 是 1；

n 是 2；

R^x 是 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

R^7 和 R^8 独立地是 H ；

R^1 和 R^2 是烷基；

R^3 是 H ，并且 R^4 是 OH ；

R^5 是 H ，并且 R^6 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 和 $-\text{L}_z-\text{K}_z$ ；

其中 z 是 1、2 或 3；每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基、被取代的或未被取代的氨基烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基；每个 K 是防止全身吸收的部分；

其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基能够被独立地选自以下组成的组的一种或更多种取代基取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ ，

其中 A 是药学上可接受的阴离子，并且 M 是药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够被选自以下组成的组的一种或更多种取代基进一步取代： OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，并且

其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够任选地具有被 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 S^+R^7A 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳，并且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 $-G-T-V-W$ ，

其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有被 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 S^+R^9A 、 PR 、 $P^+R^9R^{10}A$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 C_2-C_7 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的一个或更多个碳，并且

G 、 T 和 V 各自独立地是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烷基、 $-O-$ 烷基、 $-N(H)-$ 烷基、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的芳基烷基、被取代的或未被取代的烯基烷基、炔基烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环、被取代的或未被取代的羧基烷基、被取代的或未被取代的羰基烷氧基烷基、或被取代的或未被取代的环烷基，并且

W 是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A$ ，并且

R^9 和 R^{10} 独立地选自以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基；

R^{11} 和 R^{12} 独立地选自以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的，条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是 OH 、 NH_2 和 SH ，或

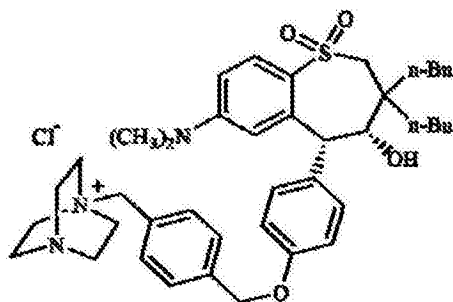
R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环；

R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自以下组成的组的一种或更多种基团取代：磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $S^+R^9R^{10}A$ 和 $C(O)OM$ ，

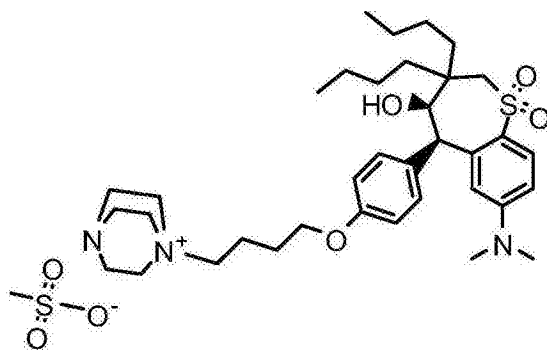
其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和 M 的取代基 ; 或

R^{14} 和 R^{15} 与 R^{14} 和 R^{15} 被附接到的氮原子一起形成环状环 ; 并且选自由以下组成的组 : 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基。

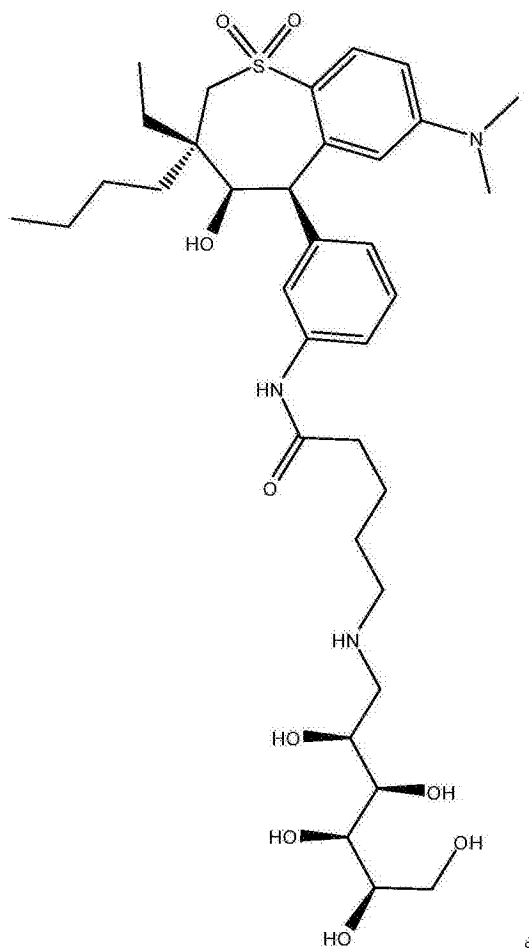
10. 如权利要求 8 所述的方法, 其中所述式 II 的化合物是



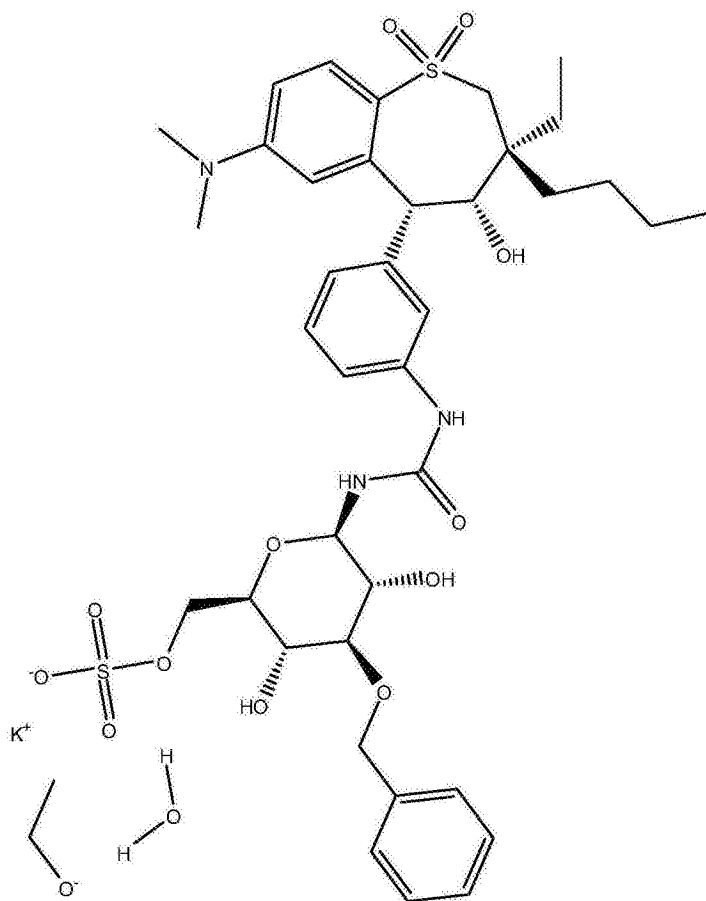
11. 如权利要求 8 所述的方法, 其中所述式 II 的化合物是



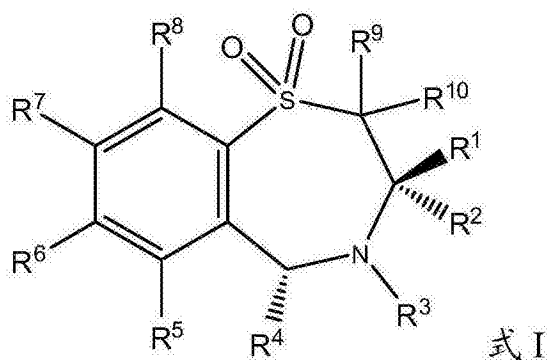
12. 如权利要求 8 所述的方法, 其中所述式 II 的化合物是



13. 如权利要求 8 所述的方法,其中所述式 II 的化合物是



14. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 是式 I 的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物:



其中:

R^1 是直链 C_{1-6} 烷基;

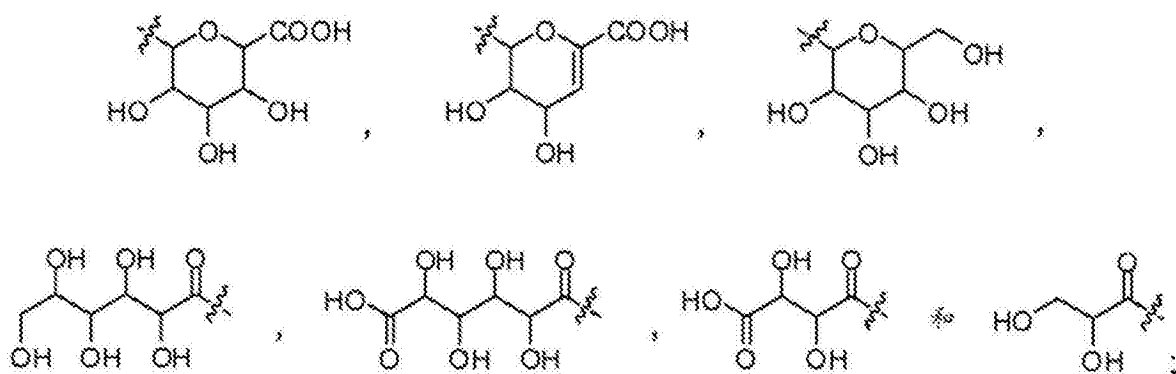
R^2 是直链 C_{1-6} 烷基;

R^3 是氢或基团 OR^{11} , 其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

R^4 是吡啶基或任选地被取代的苯基或 $-L_z-K_z$; 其中 z 是 1、2 或 3; 每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基、被取代的或未被取代的氨基烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基; 每个 K 是防止全身吸收的部分;

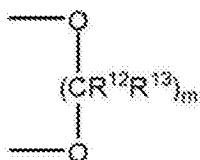
R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是相同的或不同的并且各自选自氢、卤素、氰基、 R^5 -炔化物、 OR^{15} 、任

选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ 和 $-W-R^{31}$ ，其中 W 是 O 或 NH ，并且 R^{31} 选自



其中 p 是从 1-4 的整数， n 是从 0-3 的整数，并且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基；或

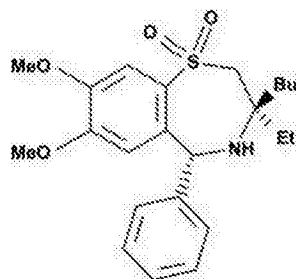
R^6 和 R^7 被连接以形成基团



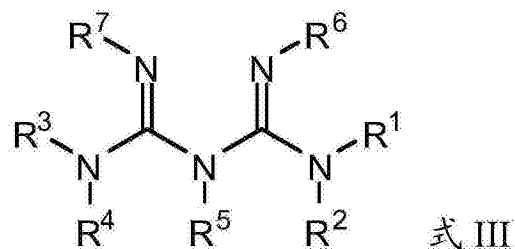
其中 R^{12} 和 R^{13} 是如上文定义的，并且 m 是 1 或 2；并且

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的并且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述式 I 的化合物是



16. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 ASBTI 是式 III 的化合物或其药学上可接受的前药：



其中：

每个 R^1 、 R^2 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的

被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 $-L-K$;或 R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 被附接到的氮一起形成任选地被 R^8 取代的 3-8 元环 ;

每个 R^3 、 R^4 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 $-L-K$;

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

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

每个 X 独立地是 NH、S 或 O ;

每个 Y 独立地是 NH、S 或 O ;

R^8 是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 $-L-K$;

L 是 A_n , 其中

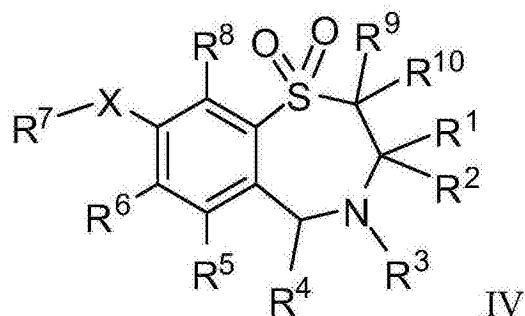
每个 A 独立地是 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基 ;其中每个 m 独立地是 0-2 ;

n 是 0-7 ;

K 是防止全身吸收的部分。

条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是 $-L-K$ 。

17. 如权利要求 1 所述的方法, 其中所述 ASBTI 是式 IV 的化合物及其盐 :



其中

R^1 是直链 C_{1-6} 烷基；

R^2 是直链 C_{1-6} 烷基；

R^3 是氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；

R^4 是吡啶基或任选地被取代的苯基；

R^5 、 R^6 和 R^8 是相同的或不同的，并且各自选自：

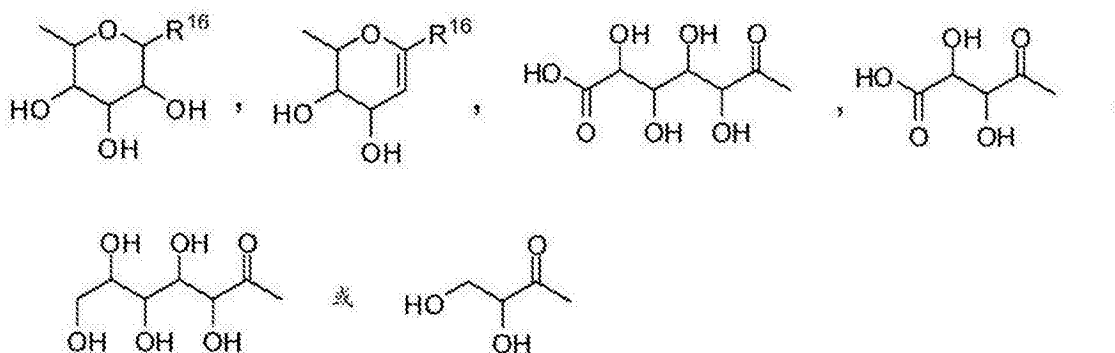
氢、卤素、氰基、 R^{15} -炔化物、 OR^{15} 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$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

p 是从 1-4 的整数，

n 是从 0-3 的整数，并且

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基；

R^7 是下式的基团



其中羟基可以被乙酰基、苄基或 $-(C_1-C_6)$ -烷基 $-R^{17}$ 取代，

其中烷基可以被一个或多个羟基取代；

R^{16} 是 $-COOH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ 乙酰基、 $-COOMe$ 或 $-COOEt$ ；

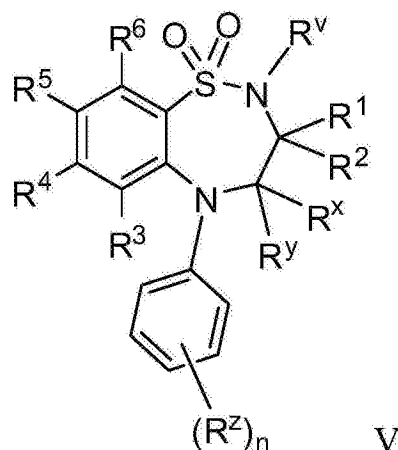
R^{17} 是 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 或 $COOR^{18}$ ；

R^{18} 是 (C_1-C_4) -烷基或 $-NH-(C_1-C_4)$ -烷基；

X 是 $-NH-$ 或 $-O-$ ；并且

R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的，并且各自是氢或 C_1-C_6 烷基。

18. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 ASBTI 是式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或在可用的羧基或羟基上形成的在体内可水解的酯或酰胺：



其中：

R^v 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

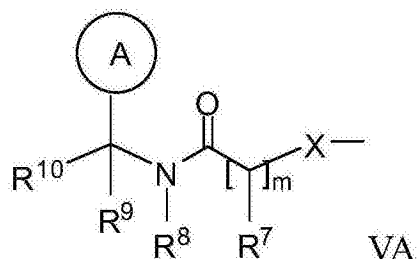
R^1 和 R^2 中的一个选自氢或 C_{1-6} 烷基并且另一个选自 C_{1-6} 烷基；

R^x 和 R^y 独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 $C_{1-6}烷基 S(O)_a$ ，其中 a 是 0 至 2；

R^z 选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 $C_{1-6}烷基 S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨磺酰基和 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨磺酰基；

n 是 0-5；

R^4 和 R^5 中的一个为式 (VA) 的基团：



R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 $C_{1-6}烷基 S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨磺酰基和 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨磺酰基；

其中 R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个可以任选地在碳上被一个或更多个 R^{17} 取代；

X 是 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 或 $-CH(R^a)-$ ；

其中 R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基，并且 b 是 0-2；

环 A 是芳基或杂芳基；

其中环 A 任选地在碳上被选自 R^{18} 的一个或更多个取代基取代；

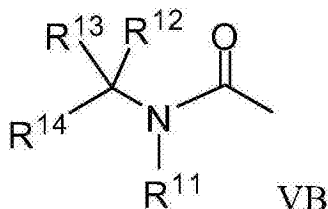
R^7 是氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基或杂环基；

其中 R^7 任选地在碳上被选自 R^{19} 的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{20} 的基团取代；

R^8 是氢或 C_{1-6} -烷基；

R^9 是氢或 C_{1-6} -烷基；

R^{10} 是氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10}$ 烷基) 氨基、 $N,N-(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10}$ 烷基)₃ 铵基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10}$ 烷基) 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 $N-(C_{1-10}$ 烷基) 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基磺酰基、 $N-(C_{1-10}$ 烷基) 氨基磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}$ 烷基)₂ 氨基磺酰基氨基、 C_{1-10} 烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、碳环基 $-(C_{1-10}$ 亚烷基)_p- R^{21} -(C_{1-10} 亚烷基)_q- 或杂环基 $-(C_{1-10}$ 亚烷基)_r- R^{22} -(C_{1-10} 亚烷基)_s-；其中 R^{10} 任选地在碳上被选自 R^{23} 的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{24} 的基团取代；或 R^{10} 是式 (VB) 的基团：

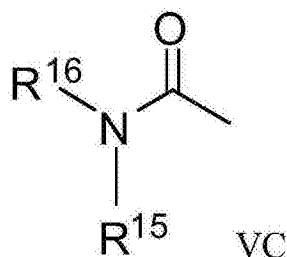


其中：

R^{11} 是氢或 C_{1-6} -烷基；

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

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



R^{15} 是氢或 C_{1-6} 烷基；并且 R^{16} 是氢或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{16} 可以任选地在碳上被选自 R^{31} 的一个或多个基团取代；

或 R^{15} 和 R^{16} 与 R^{15} 和 R^{16} 被附接到的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可以任选地在碳上被一个或多个 R^{37} 取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{38} 的基团取代；

m 是 1-3；其中 R^7 的值可以是相同的或不同的；

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

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

p 、 q 、 r 和 s 独立地选自 0-2；

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

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

其中“杂芳基”是包含 3-12 个原子的完全不饱和的单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫和氧，除非另有说明，所述杂芳基可以是碳或氮连接的；

其中“杂环基”是包含 3-12 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫和氧，除非另有说明，所述杂环基可以是碳或氮连接的，其中 $-CH_2-$ 基团能够任选地被 $-C(O)-$ 基团取代，并且环硫原子可以任选地被氧化以形成 S -氧化物；并且

其中“碳环基”是包含 3-12 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环的碳环；其中 $-\text{CH}_2-$ 基团能够任选地被 $-\text{C}(\text{O})-$ 基团取代。

19. 如权利要求 18 所述的方法，其中所述式 V 的化合物是

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

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

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

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

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

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

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

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]丙基}氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草；

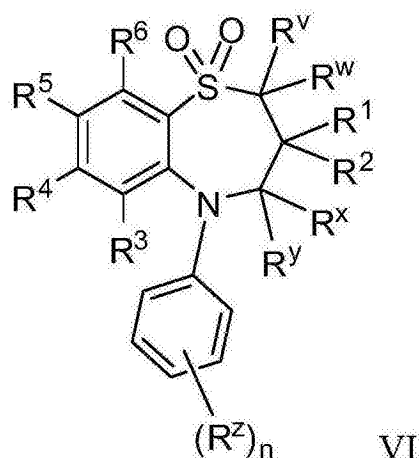
1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-{(R)- α -羧基-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;或

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-{(R)- α -[N-(羧基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;

或其药学上可接受的盐。

20. 如权利要求1所述的方法,其中所述 ASBTI 是式 VI 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或该盐的溶剂化物,或在可用的羧基或羟基上形成的在体内可水解的酯,或在可用的羧基上形成的在体内可水解的酰胺:



其中:

R^v 和 R^w 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基;

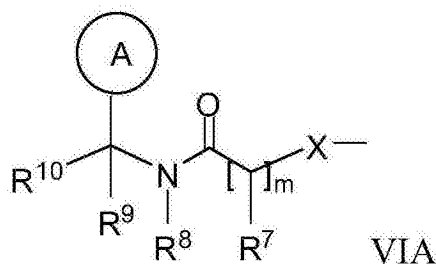
R^1 和 R^2 中的一个选自氢或 C_{1-6} 烷基并且另一个选自 C_{1-6} 烷基;

R^x 和 R^y 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基,或 R^x 和 R^y 中的一个为氢或 C_{1-6} 烷基并且另一个是羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

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

n 是 0-5;

R^4 和 R^5 中的一个为式 (VIA) 的基团:



R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是0至2、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨磺酰基和 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨磺酰基；其中 R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个可以任选地在碳上被一个或更多个 R^{17} 取代；

X 是 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 或 $-CH(R^a)-$ ；其中 R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基，并且 b 是0-2；

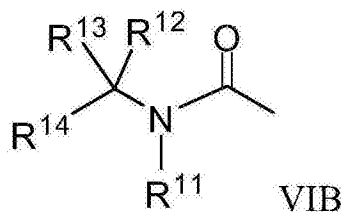
环 A 是芳基或杂芳基；其中环 A 任选地在碳上被选自 R^{18} 的一个或更多个取代基取代；

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

R^8 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^9 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{10} 是氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10}烷基)_3$ 胺基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是0至2、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨磺酰基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨磺酰基氨基、 C_{1-10} 烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、碳环基 $-(C_{1-10}亚烷基)_p-R^{21}-(C_{1-10}亚烷基)_q-$ 或杂环基 $-(C_{1-10}亚烷基)_r-R^{22}-(C_{1-10}亚烷基)_s-$ ；其中 R^{10} 任选地在碳上被选自 R^{23} 的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{24} 的基团取代；或 R^{10} 是式(VIB)的基团：



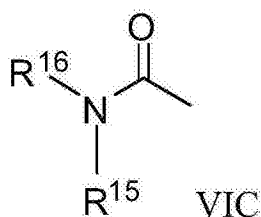
其中：

R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是0至2、 $N-(C_{1-10}烷基)$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}烷基)_2$ 氨磺酰基；

磺酰基、N-(C₁₋₁₀烷基) 氨磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、碳环基或杂环基；其中 R¹²和 R¹³可以独立地任选地在碳上被选自 R²⁵的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团，则该氮可以任选地被选自 R²⁶的基团取代；

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



R¹⁵是氢或 C₁₋₆烷基；

R¹⁶是氢或 C₁₋₆烷基；其中 R¹⁶可以任选地在碳上被选自 R³¹的一个或更多个基团取代；n 是 1-3；其中 R⁷的值可以是相同的或不同的；

R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁹或 R³¹独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、脒基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷氧基、C₁₋₁₀烷酰基、C₁₋₁₀烷酰氧基、(C₁₋₁₀烷基)₃甲硅烷基、N-(C₁₋₁₀烷基) 氨基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基、N,N,N-(C₁₋₁₀烷基)₃铵基、C₁₋₁₀烷酰基氨基、N-(C₁₋₁₀烷基) 氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、C₁₋₁₀烷基 S(O)_a其中 a 是 0 至 2、N-(C₁₋₁₀烷基) 氨磺酰基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基、N-(C₁₋₁₀烷基) 氨磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₁₀烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C₁₋₁₀烷基、杂环基、杂环基 C₁₋₁₀烷基、碳环基 -(C₁₋₁₀亚烷基)_p-R³²-(C₁₋₁₀亚烷基)_q- 或杂环基 -(C₁₋₁₀亚烷基)_r-R³³-(C₁₋₁₀亚烷基)_s-；其中 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁹或 R³¹可以独立地任选地在碳上被一个或更多个 R³⁴取代；并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团，则该氮可以任选地被选自 R³⁵的基团取代；

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

p、q、r 和 s 独立地选自 0-2；

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

R²⁰、R²⁴、R²⁶、R³⁰或 R³⁵独立地选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基

基、氨基甲酰基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基。

21. 如权利要求 19 所述的方法,其中所述式 V 的化合物是

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;

或其药学上可接受的盐。

22. 如权利要求 1 所述的方法,其中剂型包含在 0.1mg 至 20mg 之间的 ASBTI。

23. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 的剂量在约 0.5mg 和约 50mg 之间。

24. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 的剂量是从约 1mg 至约 20mg 的任何剂量。

25. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 的剂量是从约 1mg 至约 10mg 的任何剂量。

26. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述方法减少食管损伤或坏死。

27. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述方法减少肠上皮化生。

28. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述方法减少选自以下的一种或更多种症状:呕血、烧心、反胃、吞咽困难、吞咽痛、恶心、重量减轻、唾液分泌增加、胸痛、返流性食管炎、食管狭窄、喉炎、气喘、鼻炎、咽炎、咽炎球、癌病球、牙釉质侵蚀和牙本质过敏症。

29. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 在摄取食物之前施用,任选地其中所述 ASBTI 在摄取食物之前不到约 60 分钟或不到约 30 分钟施用。

30. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 被口服施用。

31. 如权利要求 1 所述的方法,其中所述 ASBTI 作为回肠 pH 敏感性释放制剂或肠溶包衣制剂施用。

32. 如权利要求 1 所述的方法,还包括施用质子泵抑制剂、H₂拮抗剂、H₂受体抑制剂、抗酸剂、促动力剂、藻酸、硫糖铝、巴氯芬或其组合。

33. 如权利要求 1 所述的方法,其中还包括胆汁酸螯合剂或粘合剂。

用于治疗巴雷特食管和胃食管返流疾病的胆汁酸再循环抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 3 月 15 日提交的美国临时专利申请序列号为 61/798,876 的权益,该临时专利申请通过引用以其整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 巴雷特食管是其中食管的内层被胃食管返流损伤并且变化为类似于胃或肠的内层的内层(即,肠上皮化生)的紊乱。巴雷特食管是胃食管返流疾病(GERD)的严重并发症,其是由胃酸返流引起的粘膜损伤的慢性症状。巴雷特食管和 GERD 共同具有相关症状。然而,患有巴雷特食管的患者发展成食管腺癌的风险增加。积极的治疗和预防被限制。

[0005] 发明概述

[0006] 本文提供用于治疗或改善巴雷特食管和胃食管返流疾病(GERD)的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的顶端钠依赖性胆汁转运蛋白抑制剂(ASBTI)或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0007] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管和 GERD 的药物组合物,其中药物组合物包含非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗巴雷特食管和 GERD 的药物组合物,其中药物组合物包含非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗巴雷特食管的药物组合物,其中药物组合物包含非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗 GERD 的药物组合物,其中药物组合物包含非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于治疗巴雷特食管和 GERD 的药物组合物,其中药物组合物本质上由非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐组成。在某些实施方案中,本文提供用于治疗巴雷特食管的药物组合物,其中药物组合物本质上由非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐组成。在某些实施方案中,本文提供用于治疗 GERD 的药物组合物,其中药物组合物本质上由非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐组成。

[0008] 在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 水

平的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸或肝脏胆汁酸的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的胆汁酸的粪便排泄的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0009] 本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0010] 本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者发展成食管腺癌的风险的治疗组合物和方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者发展成食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者发展成食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0011] 本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 水平的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文描述的方法通过增加 GLP-2 水平治疗或改善巴雷特食管或 GERD,该 GLP-2 水平对由巴雷特食管或 GERD 引起的损伤是防护性的或改善其症状。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 水平或浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加 GLP-2 水平或浓度的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加 GLP-2 水平或浓度的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供的方法增加 GLP-2,这降低胃食管结构的坏死和 / 或对胃食管结构的损伤或减少肠上皮化生。

[0012] 在某些实施方案中,与施用本文提供的组合物之前的水平相比或与对照受试者相比,本文提供的组合物和方法使 GLP-2 水平增加至少 100%、90%、80%、70%、60%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15% 或 10%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 100%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 90%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 80%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 70%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 60%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 50%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 40%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 30%。在某些实施方案中,本文提供的方法

使 GLP-2 水平增加至少 25%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 20%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 15%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 10%。在某些实施方案中,本文提供的方法使 GLP-2 水平增加至少 5%。

[0013] 本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸水平或浓度或肝脏胆汁酸水平或浓度的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸水平或浓度或肝脏胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低血清胆汁酸水平或浓度或肝脏胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低血清胆汁酸水平或浓度或肝脏胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0014] 在某些实施方案中,与施用本文提供的组合物之前的水平相比或与对照受试者相比,本文提供的组合物和方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 100%、90%、80%、70%、60%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15% 或 10%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 100%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 90%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 80%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 70%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 60%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 50%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 30%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 25%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 20%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏的胆汁酸水平降低至少 15%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏胆汁酸水平降低至少 10%。在某些实施方案中,本文提供的方法使血清或肝脏胆汁酸水平降低至少 5%。

[0015] 本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸排泄的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加粪便胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加粪便胆汁酸水平或浓度的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0016] 在某些实施方案中,与施用本文提供的组合物之前的水平相比或与对照受试者相比,本文提供的组合物和方法使粪便胆汁酸水平增加至少 300%、250%、200%、150%、100%、90%、80%、70%、60%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15% 或 10%。在某些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 300%。在某些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 250%。在某些实施方案中,本文提供

的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 200%。在某些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 150%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 100%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 90%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 80%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 70%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 60%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 50%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 40%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 30%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 25%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 20%。在某些些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平增加至少 15%。在某些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平降低至少 10%。在某些实施方案中,本文提供的方法使粪便胆汁酸水平降低至少 5%。

[0017] 本文提供用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐的治疗组合物和方法。在某些实施方案中,本文提供用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐的方法,该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0018] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗巴雷特食管的 ASBTI 或其药学上可接受的盐,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非系统地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于治疗 GERD 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐,其中该组合物包含 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非系统地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 水平或浓度的药物组合物,其中该组合物包含 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非全身地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 水平或浓度的药物组合物,其中该组合物本质上由 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂组成,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非全身地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清或或肝脏的胆汁酸的药物组合物,其中该组合物包含 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非全身地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清或或肝脏的胆汁酸的药物组合物,其中该组合物本质上由 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂组成,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非全身地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的胆汁酸的粪便排泄的药物组合物,其中该组合物包含 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非全身地吸收的。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的胆汁酸的粪便排泄的药物组合物,其中该组合物本质上由 ASBTI 和药学上可接受的赋形剂组成,其中 ASBTI 被非全身地吸收或被配制成是非全身地吸收的。

[0019] 在某些实施方案中,本文提供包含非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐的组合物。在某些实施方案中,本文提供包含本文描述的任何非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐的组合物。在某些实施方案中,本文提供包含本文描述的任何最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐的组合物。在某些实施方案中,本文提供本文描述的还包含本文描述的第二药剂的组合物。在某些实施方案中,本文提供本质上由非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐组成的组合物。在某些实施方案中,本文提供本质上由本文描述的任何非全身地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐组成的组合物。在某些实施方案中,本文提供本质上由本文描述的任何最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐以及本文描述的第二药剂组成的组合物。

[0020] 在某些实施方案中,本文描述用于减少需要其的个体的胆红素、 γ -谷氨酰转肽酶或 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、脂肪酶或肝酶、碱性磷酸酶 (ALP)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST) 的血浆水平的组合物和方法,该方法包括向个体非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0021] 在某些实施方案中,本文描述的方法通过以下来治疗或改善巴雷特食管或 GERD: 增加胆汁酸/胆汁盐的肠管腔内浓度,然后将胆汁酸/胆汁盐排泄在粪便中,从而减少需要其的个体的总胆汁酸和血清胆汁酸或肝脏胆汁酸负载。在某些实施方案中,根据本文描述的方法增加肠管腔内胆汁酸浓度提供对个体的已经被巴雷特食管或 GERD 的胆汁酸返流损伤的食管的完整性的保护和/或控制。

[0022] 在某些实施方案中,本文描述的方法治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的选自以下的一种或更多种症状: 呕血、烧心、反胃、吞咽困难、吞咽痛、恶心、重量减轻、唾液分泌增加、胸痛、返流性食管炎、食管狭窄、喉炎、气喘、鼻窦炎、咽炎、咽炎球 (globus pharyngeus)、癔病球、牙釉质侵蚀和牙本质过敏症。

[0023] 在某些实施方案中,巴雷特食管或 GERD 是小儿巴雷特食管或小儿 GERD。在某些实施方案中,患有巴雷特食管或 GERD 的患者是小儿患者。在某些实施方案中,本文描述的方法治疗或改善小儿巴雷特食管或 GERD。在某些实施方案中,本文描述的任何方法或组合物减少患有巴雷特食管或 GERD 的小儿患者的胆汁酸的胃食管返流。在某些情况下,本文描述的任何方法或组合物降低患有巴雷特食管或 GERD 的小儿患者发展成胃食管腺癌的风险。在某些情况下,本文描述的任何方法或组合物增加患有巴雷特食管或 GERD 的小儿患者的 GLP-2 水平或浓度。在某些情况下,本文描述的任何方法或组合物降低患有巴雷特食管或 GERD 的小儿患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度。在某些情况下,本文描述的任何方法或组合物增加患有巴雷特食管或 GERD 的小儿患者的粪便胆汁酸水平或浓度。在某些情况下,本文描述的任何方法或组合物减少或改善小儿患者的巴雷特食管或 GERD 的症状。

[0024] 在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个体是小于 2 岁的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个体是年龄在 0 至 18 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个体是年龄在 1 至 18 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个体是年龄在 2 至 18 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个体是年龄在 3 至 18 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个体是年龄在 4 至 18 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和/或组合物,个

体是年龄在 6 至 18 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和 / 或组合物,个体是年龄在 18 至 24 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和 / 或组合物,个体是年龄在 6 至 12 个月之间的婴儿。在某些情况下,对于本文描述的任何方法和 / 或组合物,个体是年龄在约 2 岁至约 10 岁之间的儿童。在某些情况下,个体小于 10 岁。在某些情况下,个体大于 10 岁。在某些情况下,个体是成人。

[0025] 在某些实施方案中,方法包括施用非全身 ASBTI 或配置成到达胃肠道末端的 ASBTI。在某些实施方案中,胃肠道末端是空肠、回肠、结肠或直肠。在某些实施方案中,胃肠道末端是回肠、结肠或直肠。在某些实施方案中,胃肠道末端是空肠。在某些实施方案中,胃肠道末端是回肠。

[0026] 在某些情况下,使用本文提供的化合物减少或抑制胃肠道中胆汁酸盐的再循环。在某些实施方案中,胆汁转运抑制剂是非全身化合物。在某些实施方案中,胆汁转运抑制剂是最低限度地吸收的化合物。在其他实施方案中,胆汁酸转运蛋白抑制剂是非全身地递送的全身化合物。在其他实施方案中,胆汁酸转运蛋白抑制剂是全身化合物。

[0027] 在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,ASBTI 是如本文描述的式 I 的化合物或其药学上可接受的盐。在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,ASBTI 是如本文描述的式 II 的化合物或其药学上可接受的盐。在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,ASBTI 是如本文描述的式 III 的化合物或其药学上可接受的盐。在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,ASBTI 是如本文描述的式 IV 的化合物或其药学上可接受的盐。在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,ASBTI 是如本文描述的式 V 的化合物或其药学上可接受的盐。在本文描述的方法和用途的某些实施方案中,ASBTI 是如本文描述的式 IV 或式 VID 的化合物或其药学上可接受的盐。

[0028] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 I 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 I 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者的食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 I 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 的水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 I 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 I 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 I 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0029] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 II 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 II 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者的食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 II 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,

本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 的水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 II 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 II 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 II 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0030] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 III 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 III 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者的食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 III 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 的水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 III 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 III 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 III 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0031] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 IV 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 IV 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者的食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 IV 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 的水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 IV 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 IV 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 IV 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0032] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 V 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 V 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者的食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 V 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提

供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 的水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 V 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 V 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 V 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0033] 在某些实施方案中,本文提供用于治疗或改善巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 VI 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于减少胆汁酸的胃食管返流的方法,该方法包括向需要其的个体非全身地施用治疗有效量的式 VI 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管的患者的食管腺癌的风险的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 VI 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 的水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 VI 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸浓度或肝脏胆汁酸浓度的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 VI 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,本文提供用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的粪便胆汁酸水平的方法,该方法包括向患者非全身地施用治疗有效量的式 VI 的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。

[0034] 在某些实施方案中,ASBTI 是本文描述的抑制胆汁酸 / 胆汁盐在个体的胃肠道中再循环的任何化合物。在某些实施方案中,ASBTI 是 (-)-(3R, 5R)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘 1,1-二氧化物 (“化合物 100A”) 或其任何其他盐或类似物。在上述任何实施方案中的某些中,ASBTI 是 1-[4-[4-[(4R, 5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧代-1-苯并硫氮杂萘-5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-铵双环[2.2.2]辛烷甲磺酸盐 (“化合物 100B”) 或其任何其他盐或类似物。在某些实施方案中,ASBTI 是 N,N-二甲基亚氨基-二亚胺代甲二酰胺 (“化合物 100C”) 或其任何盐或类似物。在某些实施方案中,ASBTI 是任何可商购的 ASBTI,包括但不限于 LUM001、LUM002、A-3309、264W94、S-8921、BARI-1741、HMR-1453、TA-7552、R-146224 或 SC-435。在某些实施方案中,ASBTI 是 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯

基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1-[N-((S)-2-羟基-1-羧基乙基)氨基甲酰基]丙基}氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-{(R)- α -羧基-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;或1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(羧基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苄基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苄基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂草;或其药学上可接受的盐;1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-丁基-7-(二甲基氨基)-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苄基]氨基]-5-氧代戊基]氨基]-1-脱氧-D-葡萄糖醇;或((2R,3R,4S,5R,6R)-4-苄氧基-6-{3-[3-((3S,4R,5R)-3-丁基-7-二甲基氨基-3-乙基-4-羟基-1,1-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]硫杂萘-5-基)-苄基]-脲基}-3,5-二羟基-四氢-吡喃-2-基甲基)硫酸乙醇钾水合物。在某些实施方案中,ASBTI是264W94(Glaxo)、SAR548304(Sanofi)、SC-435(Pfizer)、SD-5613(Pfizer)或A3309(Astra-Zeneca)。

[0035] 在某些实施方案中, ASBTI 不是 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1- 羧基-2- 甲硫基-乙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基-2-(R)- 羟基丙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基-2- 甲基丙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基丁基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基丙基) 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基乙基) 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基-2-(R)- 羟基丙基) 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(2- 磺基乙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基乙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((R)-1- 羧基-2- 甲硫基乙基) 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-{(S)-1- [N-((S)-2- 羟基-1- 羧基乙基) 氨基甲酰基] 丙基} 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基-2- 甲基丙基) 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-((S)-1- 羧基丙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-[N-{(R)- α - 羧基-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 或 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N-(羧基甲基) 氨基甲酰基] 苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,2,5- 苯并硫杂二氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)-1'- 苯基-1'-[N'-(羧基甲基) 氨基甲酰基] 甲基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,5- 苯并硫氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-((S)-1- 羧基丙基) 氨基甲酰基]-4- 羟基苄基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,5- 苯并硫氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二丁基-5- 苯基-7- 甲硫基-8-(N-{(R)-1'- 苯基-1'-[N'-(羧基甲基) 氨基甲酰基] 甲基} 氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5- 四氢-1,5- 苯并硫氮杂萘; 1,1- 二氧化-3,3- 二

丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基乙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘;或其药学上可接受的盐。

[0036] 在某些实施方案中,本文提供的方法还包括施用选自以下的第二药剂:熊二醇、UDCA、考来烯胺/树脂、抗组胺剂(例如,羟嗪、苯海拉明)、利福平、纳络酮、苯巴比妥、屈大麻酚(CB1激动剂)、甲氨蝶呤、皮质类固醇、环孢菌素、秋水仙碱、TPGS—任选地具有聚乙二醇、锌的维生素A、D、E或K,和用于吸收胆汁酸或其类似物的树脂或螯合剂。在某些实施方案中,本文提供的方法还包括施用选自以下的第二药剂:具有降低的毒性的胆汁酸或胆汁盐或亲水性胆汁酸比如熊二醇、去甲熊脱氧胆酸(norursodiol)、熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、胆酸、牛磺胆酸、熊胆酸(ursocholic acid)、甘氨胆酸、甘氨脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸盐、甘氨鹅脱氧胆酸或牛磺熊脱氧胆酸。

[0037] 在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约1 μ g/kg/天和约10mg/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约5 μ g/kg/天和约1mg/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约10 μ g/kg/天和约300 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是从约14 μ g/kg/天和约280 μ g/kg/天的任何剂量。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是从约14 μ g/kg/天和约140 μ g/kg/天的任何剂量。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约5 μ g/kg/天和约200 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约10 μ g/kg/天和约200 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约10 μ g/kg/天和约175 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约10 μ g/kg/天和约150 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约10 μ g/kg/天和约140 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约25 μ g/kg/天和约140 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约50 μ g/kg/天和约140 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约70 μ g/kg/天和约140 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约10 μ g/kg/天和约100 μ g/kg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是10 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是20 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是30 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是35 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是40 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是50 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是60 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是70 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是80 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是90 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是100 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是110 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是120 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是130 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是140 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是150 μ g/kg/天。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是175 μ g/kg/天。

[0038] 在某些实施方案中,本文提供的ASBTI的剂量是14 μ g/kg/天和140 μ g/kg/天之间、或14 μ g/kg/天和280 μ g/kg/天之间。

[0039] 在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约0.1mg/天和约50mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约0.5mg/天和约50mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约0.5mg/天和约40mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约0.5mg/天和约30mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI的剂量是约1mg/天和约20mg/天之间。在某

些实施方案中,ASBTI 的剂量是约 1mg/天和约 10mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是约 1mg/天和约 5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 5mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 10mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 20mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 4.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 4mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 3.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 3mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 2.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 2mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 1.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天和 1mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天和 4.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天和 4mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天和 3.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天和 3mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天和 2.5mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天和 2mg/天之间。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 0.5mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 1.5mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 2mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 2.5mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 3mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 3.5mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 4mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 4.5mg/天。在某些实施方案中,ASBTI 的剂量是 5mg/天。在某些实施方案中,本文描述的小儿剂量是施用的总组合物的剂量。

[0040] 在某些实施方案中,剂型包含 0.5mg ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含 1mg ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含 2.5mg ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含 5mg ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含 10mgASBTI。在某些实施方案中,剂型包含 20mg ASBTI。

[0041] 在某些实施方案中,每天给予一次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天四次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天早上给予一次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天中午给予一次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天晚上或夜间给予一次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天给予两次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天两次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天在早上和中午两次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天在早上和晚上两次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天在早上和夜间两次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天在中午和晚上两次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天在中午和夜间两次给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天给予三次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天三次 (t. i. d.) 给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天给予四次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每天四次 (q. i. d.) 给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每四小时给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每四小时 (q. q. h.) 给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每隔一天给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每隔一天 (q. o. d.) 给予该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每周给予三次该剂量的 ASBTI。在某些实施方案中,每周三次 (t. i. w) 给予该剂量的 ASBTI。

[0042] 在某些实施方案中,剂型包含每天在上午一次给予的 0.5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在下午一次给予的 0.5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午和下午两次给予的 0.5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午一次给予的 1mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在下午一次给予的 1mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午和下午两次给予的 1mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午一次给予的 2.5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在下午一次给予的 2.5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午和下午两次给予的 2.5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午一次给予的 5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在下午一次给予的 5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午和下午两次给予的 5mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午一次给予的 10mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在下午一次给予的 10mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午和下午两次给予的 10mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午一次给予的 20mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在下午一次给予的 20mg 的 ASBTI。在某些实施方案中,剂型包含每天在上午和下午两次给予的 20mg 的 ASBTI。

[0043] 在本文的某些实施方案中提供用于治疗巴雷特食管或 GERD、或用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸水平或肝脏胆汁酸水平的方法和剂型(例如,口服剂型或直肠剂型),该剂型包含治疗有效量的 ASBTI 或其药学上可接受的盐和载体。在某些实施方案中,方法包括向需要其的个体口服施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,方法包括向需要其的个体直肠施用治疗有效量的最低限度地吸收的 ASBTI 或其药学上可接受的盐。在特定实施方案中,该剂型是肠溶制剂、回肠-pH 敏感性释放制剂或栓剂或其他合适的形式。

[0044] 在某些实施方案中,用于如本文描述的用途的组合物包含分散剂或润湿剂中的至少一种。在某些实施方案中,该组合物包含吸收抑制剂。在某些情况下,吸收抑制剂是粘膜粘着剂(例如,粘膜粘着聚合物)。在某些实施方案中,粘膜粘着剂选自甲基纤维素、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠及其组合。在某些实施方案中,肠内分泌肽分泌增强剂共价地连接至吸收抑制剂。在某些实施方案中,药物组合物包含肠溶衣。在某些实施方案中,用于如本文描述的用途的组合物包含载体。在某些实施方案中,该载体是适合直肠给药的载体。在某些实施方案中,本文描述的任何药物组合物被配制为栓剂、灌肠溶液、直肠泡沫或直肠凝胶。在某些实施方案中,本文描述的任何药物组合物包含适合口服给药的载体。

[0045] 在某些实施方案中,本文提供配制成用于 ASBTI 的非全身回肠、直肠或结肠递送的药物组合物。

[0046] 在某些实施方案中,本文描述的方法还包括施用选自以下的第二药剂:质子泵抑制剂、H₂拮抗剂、H₂受体抑制剂、抗酸剂、促动力剂、藻酸、硫糖铝、巴氯芬及其组合。

[0047] 在某些实施方案中,ASBTI 被口服施用。在某些实施方案中,ASBTI 作为回肠 pH 敏感性释放制剂施用,该回肠 pH 敏感性释放制剂将 ASBTI 递送至个体的回肠末端、结肠和/或直肠。在某些实施方案中,ASBTI 作为肠溶包衣制剂施用。在某些实施方案中,本文提供的 ASBTI 的口服递送可以包括如本领域熟知的制剂,以通过任何数目的机制将药物延长或

持续地递送至胃肠道。这些机制包括但不限于基于改变小肠的 pH 而从剂型中的 pH 敏感释放,片剂或胶囊的缓慢侵蚀,基于制剂的物理性质而在胃内的滞留,剂型与肠道粘膜内层的生物粘着,或活性药物从剂型中的酶促释放。预期效果是通过操纵剂型延长活性药物分子被递送至作用部位(回肠)的时间段。因此,肠溶包衣的和肠溶包衣控制的释放制剂在本发明的范围内。合适的肠溶包衣包括邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯(polyvinylacetate phthalate)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯以及甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子型聚合物。

[0048] 在本文描述的方法的某些实施方案中,ASBTI 在摄取食物之前施用。在本文描述的方法的某些实施方案中,ASBTI 在摄取食物的同时或之后施用。

[0049] 在某些实施方案中,本文提供的方法还包括给具有本文描述的状况的个体施用维生素补充剂,以弥补维生素特别是脂溶性维生素消化的降低。在某些实施方案中,维生素补充剂包括脂溶性维生素。在某些实施方案中,脂溶性维生素是维生素 A、D、E 或 K。

[0050] 在某些实施方案中,本文提供的方法和组合物还包括施用胆汁酸螯合剂或粘合剂,以用于降低胃肠道副作用。在某些实施方案中,方法包括施用不稳定的胆汁酸螯合剂,其中该不稳定的胆汁酸螯合剂在个体的结肠或直肠中对于至少一种胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,本文提供的不稳定的胆汁酸螯合剂在人的结肠或直肠中释放胆汁酸。在某些实施方案中,本文提供的不稳定的胆汁酸螯合剂不螯合胆汁酸以在粪便中排泄或消除。在某些实施方案中,本文提供的不稳定的胆汁酸螯合剂是非全身不稳定胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,非全身不稳定胆汁酸螯合剂少于 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45% 被全身地吸收。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是木质素或改性木质素。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是聚阳离子型聚合物或共聚物。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是包含一个或更多个 N-烯基-N-烷基胺残基、一个或更多个 N,N,N-三烷基-N-(N'-烯基氨基)烷基-铵残基、一个或更多个 N,N,N-三烷基-N-烯基-铵残基、一个或更多个烯基-胺残基、考来烯胺、考来替泊或考来维仑(cholesevelam)或其组合的聚合物或共聚物。

[0051] 在某些实施方案中,本文提供的方法还包括部分胆汁外分流术(PEBD)。

[0052] 在本文的某些实施方案中提供包含本文描述的任何组合物(例如,配制成用于直肠给药的药物组合物)和用于在直肠或结肠内局部递送的装置的试剂盒。在某些实施方案中,该装置是注射器、袋或压力容器。

[0053] 附图简述

[0054] 图 1 示出在口服 264W94 之后 ZDF 大鼠的粪便胆汁酸排泄的变化。

[0055] 图 2 示出在口服 264W94 或 LUM002 之后 ZDF 大鼠的血浆胆汁酸浓度的变化。

[0056] 图 3A 和图 3B 示出关于口服剂量的 LUM001 相比于口服剂量的考来烯胺对狗的血清胆汁酸的动物功效研究。

[0057] 图 4 示出关于口服剂量的 LUM001 对大鼠的粪便胆汁酸的动物功效研究。

[0058] 图 5 示出在施用递增的多个口服剂量的 LUM001 进行随机、双盲、安慰剂对照研究之后对健康受试者的血清胆汁酸(SBA)分析。

[0059] 图 6 示出在施用递增的多个口服剂量的 LUM001 进行随机、双盲、安慰剂对照研究之后对健康受试者的粪便胆汁酸分析。

- [0060] 图 7 示出被施用 LUM001(QD) 的年龄为 12 岁以下的儿童的禁食的血清胆汁酸水平和早上餐后峰值。
- [0061] 图 8 示出关于口服剂量的 LUM002 对仓鼠的粪便胆汁酸的动物功效研究。
- [0062] 图 9A 和图 9B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的 24 小时粪便胆汁酸浓度。
- [0063] 图 10A 和图 10B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的血浆总血清胆汁酸。
- [0064] 图 11A 和图 11B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的 ALP 的变化。
- [0065] 图 12A 和图 12B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的 ASAT 的变化。
- [0066] 图 13 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的 ALAT 的变化。
- [0067] 图 14 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的血浆甘油三酯的水平。
- [0068] 图 15A 和图 15B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的基线校正的百分比血红蛋白 A1c(HbA1c) 的水平。
- [0069] 图 16A 和图 16B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的血浆中的 GLP-2 的水平。
- [0070] 图 17 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的血浆脂肪酶的水平。
- [0071] 图 18A 和图 18B 示出在口服 LUM002 或 SC-435 之后 ZDF 大鼠的血浆淀粉酶的水平。

具体实施方式

[0072] 胆汁酸 / 胆汁盐在激活消化酶以及使脂肪和脂溶性维生素增溶方面起到至关重要的作用,并且参与肝脏、胆和肠的疾病。胆汁酸在肝脏中通过多步、多细胞器途径来合成。将羟基添加至类固醇结构上的特定位点,胆固醇 B 环的双键减少,并且烃链缩短 3 个碳原子,从而在链的末端产生羧基。最常见的胆汁酸是胆酸和鹅脱氧胆酸(“初级胆汁酸”)。在离开肝细胞和形成胆汁之前,胆汁酸缀合至甘氨酸(以产生甘氨酸胆酸或甘氨酸鹅脱氧胆酸)或牛磺酸(以产生牛磺胆酸或牛磺鹅脱氧胆酸)。缀合的胆汁酸称为胆汁盐,并且其两亲性使得它们成为比胆汁酸更有效的清洁剂。在胆汁中发现的是胆汁盐而非胆汁酸。

[0073] 胆汁盐通过肝细胞排泄至小管中以形成胆汁。小管排入左右肝管中并且胆汁流入胆囊。胆汁从胆囊中释放并行进至十二指肠,在十二指肠中胆汁有助于脂肪的代谢和降解。胆汁盐在末端回肠中被再吸收并且经由门静脉转运回到肝脏。胆汁盐在经由粪便排泄之前常常经历多次肠肝循环。小百分比的胆汁盐可以通过被动或载体介导的转运过程在近侧肠再吸收。大部分胆汁盐通过位于顶端的钠依赖性胆汁酸转运蛋白(称为顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白(ASBT))在回肠末端回收。在肠细胞的基底外侧表面,截短形式的 ASBT 参与胆汁酸 / 胆汁盐向门脉循环中的矢量转运。肠肝循环的完成通过主要由钠依赖性胆汁酸转运蛋白介导的转运过程发生在肝细胞的基底外侧表面处。肠道胆汁酸转运在胆汁盐的肠肝循环中起到关键作用。最近,对该过程的分子分析已经使得我们对肠胆汁酸转运的生物学、生理学和病理生理学的理解取得重要进展。

[0074] 在肠腔内,胆汁酸浓度随着肠末端中发生的再吸收的体积而变化。胆汁酸 / 胆汁盐改变了消化道中细菌群落的生长。本文描述控制肠腔中胆汁酸浓度、从而控制由肝脏中胆汁酸累积引起的肝细胞损伤的某些组合物和方法。

[0075] 巴雷特食管是其中食管的内层被胃食管返流损伤并且变化为类似于胃或肠的内

层的紊乱（即，肠上皮化生）。巴雷特食管是胃食管返流疾病（GERD）的严重并发症，其是由胃酸返流引起的粘膜损伤的慢性症状。巴雷特食管和 GERD 共同具有相关症状。然而，巴雷特食管增加发展成食管腺癌的风险。

[0076] 在一些方面，本文提供的组合物和方法增加消化道中的胆汁酸浓度。胆汁酸 / 胆汁盐的浓度的增加刺激当肠受到巴雷特食管或 GERD 损伤时保护和控制肠的完整性的因子的随后分泌。

[0077] 在另一方面，本文描述的组合物和方法具有超过全身地吸收的药剂的优点。本文描述的组合物和方法利用不被全身地吸收的 ASBT 抑制剂。因此该组合物是有效的，而不离开消化道腔，从而降低了与全身吸收相关的任何毒性和 / 或副作用。

[0078] 在另一方面，本文描述的组合物和方法刺激 GLP-2 或其他肠内分泌激素（例如，PYY、GLP-1）的释放。GLP-2 分泌的增加允许通过控制适应过程、减弱肠损伤、减少细菌移位、抑制氧自由基的释放、抑制促炎细胞因子的产生或其任何组合来预防或治疗巴雷特食管或 GERD。

[0079] 本文描述在胃肠（GI）道中有活性的 ASBT 或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂用于治疗或改善需要其的个体的巴雷特食管或 GERD 的用途。在某些实施方案中，本文描述在胃肠（GI）道中有活性的 ASBT 或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的 GLP-2 水平或浓度的用途。在某些实施方案中，本文描述在胃肠（GI）道中有活性的 ASBT 或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的血清胆汁酸或肝脏胆汁酸的用途。在某些实施方案中，本文描述在胃肠（GI）道中有活性的 ASBT 或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂用于增加患有巴雷特食管或 GERD 的患者的胆汁酸的粪便排泄的用途。在某些实施方案中，本文描述在胃肠（GI）道中有活性的 ASBT 或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂用于减少患有巴雷特食管或 GERD 的患者的胆汁酸的胃食管返流的用途。在某些实施方案中，本文描述在胃肠（GI）道中有活性的 ASBT 或任何有恢复力的胆汁盐转运蛋白的抑制剂用于降低患有巴雷特食管或 GERD 的患者发展成食管腺癌的风险的用途。

[0080] 在某些实施方案中，本文提供的方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBT 抑制剂（ASBTI）。在某些实施方案中，这类 ASBT 抑制剂不被全身地吸收。在某些这类实施方案中，这类胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内全身吸收的部分或基团。在某些实施方案中，化合物上的带电部分或基团防止、减少或抑制化合物离开胃肠道并且降低由于全身吸收的副作用的风险。在某些其他实施方案中，这类 ASBT 抑制剂被全身地吸收。在某些实施方案中，本文提供的 ASBTI 配制用于非全身地递送至回肠末端。在某些实施方案中，ASBTI 被最低限度地吸收。在某些实施方案中，ASBTI 被非全身地施用至需要其的个体的结肠或直肠。

[0081] 在某些实施方案中，这类 ASBT 抑制剂不被全身地吸收。在某些这类实施方案中，这类胆汁盐转运抑制剂包括防止、减少或抑制化合物在体内全身吸收的部分或基团。在某些实施方案中，化合物上的带电部分或基团防止、减少或抑制化合物离开胃肠道并且降低由于全身吸收的副作用的风险。在某些其他实施方案中，这类 ASBT 抑制剂被全身地吸收。在某些实施方案中，ASBTI 配制用于非全身地递送至回肠末端。在某些实施方案中，ASBTI 被最低限度地吸收。在某些实施方案中，ASBTI 被非全身地施用至需要其的个体的结肠或

直肠。

[0082] 本领域中描述作为一类药物和示例性物质的非全身 ASBTI。例如, Curr. Med. Chem. 13:997-1016 描述包括各种示例性物质的这类非全身 / 非可吸收的 ASBTI (亦称 BARI)。非全身 ASBTI 不限于某些结构,而是结构多样性的。ASBTI 的非全身吸收性质可以经由 Lipinski 五倍率法则 (Lipinski's "Rule of 5") 来预测, Lipinski 五倍率法则是药物化学中用于确定基于分子性质的化合物的非全身吸收的原则。Lipinski 等人, 2001, Adv. Drug Delivery Rev. 46:3-26 描述, 非全身吸收由以下一种或更多种因素造成: (1) 存在多于 5 个 H 键供体; (2) 分子量超过 500; (3) Log P 超过 5; (4) 存在多于 10 个 H 键受体; (5) 是用于生物转运体的基底的化合物类别被排除在该规则之外。

[0083] 在某些实施方案中, 少于 50%、少于 40%、少于 30%、少于 20%、少于 10%、少于 9%、少于 8%、少于 7%、少于 6%、少于 5%、少于 4%、少于 3%、少于 2% 或少于 1% 的 ASBTI 被全身地吸收。在某些实施方案中, 本文所述的 ASBTI 抑制胃肠道末端 (例如, 回肠末端、结肠和 / 或直肠) 中有恢复力的胆汁酸盐转运蛋白清除胆汁盐。

[0084] 在某些情况下, 胆汁盐再循环的抑制导致在胃肠道末端或其部分 (例如, 小肠末端和 / 或结肠和 / 或直肠) 的内腔中的胆汁盐浓度更高。如本文所使用的, 胃肠道末端包括从回肠末端至肛门的区域。在某些实施方案中, 本文描述的化合物减少肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐或其累积。在某些实施方案中, 本文描述的化合物减少与巴雷特食管或 GERD 相关的肝细胞或肠的结构损伤。

[0085] 哺乳动物微生物组、胆汁酸池和代谢相互作用

[0086] 肠腔中胆汁酸池的整体代谢适合于在宿主和微生物组共生体之间的复杂生化相互作用。

[0087] 胆汁酸 / 胆汁盐通过多酶协同过程在肝脏中从胆固醇合成, 并且对于肠中的膳食脂肪和脂溶性维生素的吸收是至关重要的。胆汁酸 / 胆汁盐在维持肠屏障功能以防止肠道细菌过度生长和移位以及肠细菌对潜在组织的入侵中发挥作用。

[0088] 在正常状况下 (即, 当个体未患巴雷特食管或 GERD 时), 消化道共生微生物 (微生物组) 与宿主的代谢密切地相互作用, 并且是健康的重要决定因素。消化道中的许多细菌物种能够使胆汁酸 / 胆汁盐发生改变以及代谢, 并且消化道菌群影响系统过程比如代谢和炎症。

[0089] 胆汁酸 / 胆汁盐具有强抗菌和抗病毒作用 - 缺乏导致细菌过度生长和增加的早期解离, 从而导致较少的回肠再吸收。在动物中, 喂饲缀合的胆汁酸消除细菌的过度生长、减少细菌向淋巴结的移位并且降低内毒素血症。

[0090] 因此, 本文描述的方法和组合物允许将胆汁酸 / 胆汁盐更换、取代和 / 或重导至胃肠道的不同区域, 从而影响 (例如, 抑制或减缓) 可能引起与巴雷特食管或 GERD 感染相关的微生物的生长。

[0091] 本文提供用于刺激患有巴雷特食管或 GERD 的个体的肠中的上皮增生和 / 或肠内层的再生和 / 或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中, 该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度和 / 或 GLP-2 浓度。

[0092] 胆汁酸水平的增加和 AP (碱性磷酸酶)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (AST)、LAP (白细胞碱性磷酸酶)、 γ GT (γ -谷氨酰转肽酶) 和 5'-核苷酸酶水平的升

高是巴雷特食管或 GERD 的生化标志。因此,本文提供用于刺激患有 AP(碱性磷酸酶)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 γ GT(γ -谷氨酰转肽酶或GGT)和/或5'-核苷酸酶水平升高的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文还提供用于降低 AP(碱性磷酸酶)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、LAP(白细胞碱性磷酸酶)、 γ GT(γ -谷氨酰转肽酶)和5'-核苷酸酶水平的升高的方法和组合物,该方法包括通过将胆汁酸排泄在粪便中来降低总胆汁酸负载。

[0093] 巴雷特食管或 GERD 的另一症状是缀合胆红素的血清浓度的增加。缀合胆红素的血清浓度的升高导致黄疸和深色尿。升高的程度在诊断上并不重要,因为在缀合胆红素的血清水平和巴雷特食管或 GERD 的严重程度之间并未建立关系。缀合胆红素浓度很少超过 30mg/dL。因此,本文提供用于刺激具有缀合胆红素的血清浓度升高的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文还提供用于治疗缀合胆红素的血清浓度升高的方法和组合物,该方法包括通过将胆汁酸排泄在粪便中降低总胆汁酸负载。

[0094] 未缀合胆红素的血清浓度的增加也被认为是巴雷特食管或 GERD 的诊断特征。部分血清胆红素共价地结合至白蛋白(δ 胆红素或胆素蛋白质)。该部分在患有黄疸的患者中可能占总胆红素的较大比例。大量 δ 胆红素的存在表明长期存在巴雷特食管或 GERD。脐带血或新生儿血液中的 δ 胆红素指示出生前的巴雷特食管或 GERD。因此,本文提供用于刺激未缀合胆红素或 δ 胆红素的血清浓度升高的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文还提供用于治疗未缀合胆红素和 δ 胆红素的血清浓度升高的方法和组合物,该方法包括通过将胆汁酸排泄在粪便中降低总胆汁酸负载。

[0095] 巴雷特食管或 GERD 导致胆汁返流。胆汁盐从肝细胞回流至血清中,这导致外周循环中胆汁盐的浓度增加。此外,门静脉血中胆汁盐摄取进入肝脏是效率低的,这导致胆汁盐溢出进入外周循环。因此,本文提供用于刺激患者的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文还提供用于通过将胆汁酸排泄在粪便中降低总胆汁酸负载的方法和组合物。

[0096] 血清胆固醇由于循环胆汁盐(其有助于胆固醇的代谢和降解)的降低而在巴雷特食管或 GERD 中升高。胆固醇滞留与膜胆固醇含量的增加以及膜流动性和膜功能的降低相关。此外,由于胆汁盐是胆固醇的代谢产物,因此胆固醇代谢的降低导致胆汁酸/胆汁盐合成的减少。在患有巴雷特食管或 GERD 的儿童中观察到的血清胆固醇的范围在约 1,000mg/dL 和约 4,000mg/dL 之间。因此,本文提供用于刺激患有高脂血症的个体的肠中的上皮增生和/或肠内层的再生和/或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中,该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文还提供用于治疗高脂血症的方法和组合物,该方法包括通过将胆汁酸排泄在粪便中降低总胆汁酸负载。

[0097] 在患有慢性巴雷特食管或 GERD 的儿童中,一个主要的后果是发育停滞。发育停滞是胆汁盐向肠的递送减少的结果,这导致脂肪的低效率的消化和吸收以及维生素摄取的减

少（维生素 E、D、K 和 A 在巴雷特食管或 GERD 中均具有吸收障碍）。此外，脂肪向结肠中的递送可以导致结肠分泌和腹泻。对发育停滞的治疗涉及饮食替代和补充长链甘油三酯、中链甘油三酯和维生素。因此，本文提供用于刺激患有发育停滞的个体（例如，儿童）的肠中的上皮增生和 / 或肠内层的再生和 / 或适应过程的增强的方法和组合物。在某些这类实施方案中，该方法包括增加肠腔中的胆汁酸浓度。本文还提供用于治疗发育停滞的方法和组合物，该方法包括通过将胆汁酸排泄在粪便中降低总胆汁酸负载。

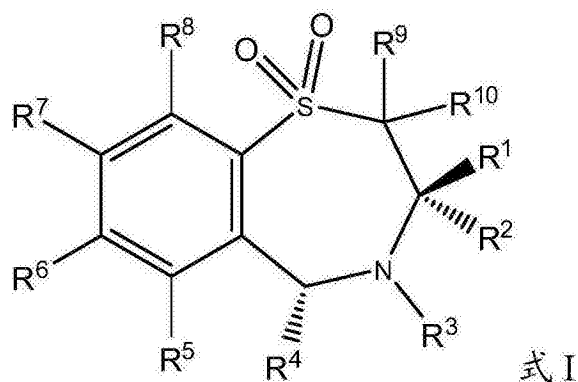
[0098] 在某些实施方案中，本文公开的任何方法还包括施用选自以下的另外的活性剂：利胆剂（例如，熊二醇）、苯巴比妥、皮质类固醇（例如，强的松和布地奈德）、免疫抑制剂（例如，硫唑嘌呤、环孢菌素 A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯）、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定及其组合。在某些实施方案中，该方法用于治疗对于用利胆剂（例如，熊二醇）、苯巴比妥、皮质类固醇（例如，强的松和布地奈德）、免疫抑制剂（例如，硫唑嘌呤、环孢菌素 A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥和麦考酚酯）、舒林酸、苯扎贝特、他莫昔芬、拉米夫定及其组合治疗无响应的个体。在某些实施方案中，该方法用于治疗对于用利胆剂治疗无响应的个体。在某些实施方案中，该方法用于治疗对于用熊二醇治疗无响应的个体。

[0099] 化合物

[0100] 在某些实施方案中，本文提供 ASBT 抑制剂，其减少或抑制胆汁酸在胃肠 (GI) 道末端（包括回肠末端、结肠和 / 或直肠）中再循环。在某些实施方案中，ASBTI 被全身地吸收。在某些实施方案中，ASBTI 不被全身地吸收。在某些实施方案中，本文描述的 ASBTI 被改性或取代（例如，被 -L-K 基团或其他非全身部分改性或取代）为非全身的。在某些实施方案中，任何 ASBT 抑制剂被一个或更多个带电基团（例如，K）以及任选地被一个或更多个连接体（例如，L）改性或取代，其中 L 和 K 是如本文所定义的。

[0101] 在某些实施方案中，适合于本文描述方法的 ASBTI 是式 I 的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物：

[0102]



[0103] 其中：

[0104] R^1 是直链 C_{1-6} 烷基；

[0105] R^2 是直链 C_{1-6} 烷基；

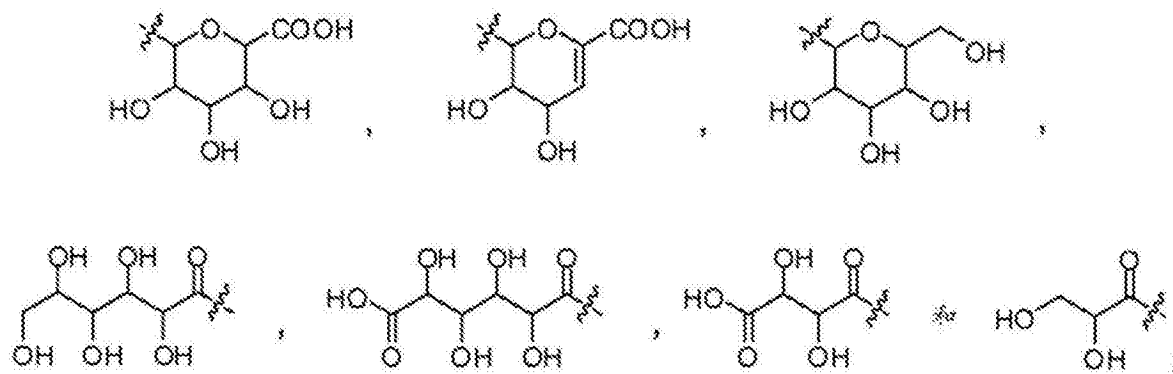
[0106] R^3 是氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；

[0107] R^4 是吡啶基或任选地被取代的苯基或 $-L_z-K_z$ ；其中 z 是 1、2 或 3；每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基、被取代的或未被取代的氨基烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的

杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基；每个 K 是防止全身吸收的部分；

[0108] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是相同的或不同的并且各自选自氢、卤素、氰基、 R^{15} -炔化物、 OR^{15} 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ 和 $-WR^{31}$ ，其中 W 是 O 或 NH，并且 R^{31} 选自

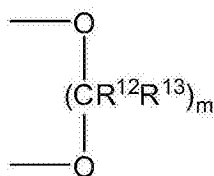
[0109]



[0110] 其中 p 是从 1-4 的整数，n 是从 0-3 的整数，并且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基；或

[0111] R^6 和 R^7 被连接以形成基团

[0112]



[0113] 其中 R^{12} 和 R^{13} 是如上文定义的，并且 m 是 1 或 2；并且

[0114] R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的并且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0115] 在方法的某些实施方案中，式 I 的化合物是如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物：

[0116] 其中

[0117] R^1 是直链 C_{1-6} 烷基；

[0118] R^2 是直链 C_{1-6} 烷基；

[0119] R^3 是氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；

[0120] R^4 是任选地被取代的苯基；

[0121] R^5 、 R^6 和 R^8 独立地选自氢、任选地被氟取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基；

[0122] R^7 选自卤素、氰基、 R^{15} -炔化物、 OR^{15} 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_pR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$ ；

[0123] 其中 n、p 和 R^{12} 至 R^{15} 是如上文定义的；

[0124] 条件是 R^5 至 R^8 中的至少两个不是氢。

[0125] 在本文描述的方法的某些实施方案中, 式 I 的化合物是如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物:

[0126] 其中

[0127] R^1 是直链 C_{1-6} 烷基;

[0128] R^2 是直链 C_{1-6} 烷基;

[0129] R^3 是氢或基团 OR^{11} , 其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

[0130] R^4 是未被取代的苯基;

[0131] R^5 是氢或卤素。

[0132] R^6 和 R^8 独立地选自氢、任选地被氟取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基;

[0133] R^7 选自 OR^{15} 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, 其中 p 是从 1-4 的整数, n 是从 0-3 的整数, 并且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0134] R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的并且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0135] 在方法的某些实施方案中, 其中式 I 的化合物是如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物:

[0136] 其中

[0137] R^1 是甲基、乙基或正丙基;

[0138] R^2 是甲基、乙基、正丙基、正丁基或正戊基;

[0139] R^3 是氢或基团 OR^{11} , 其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

[0140] R^4 是未被取代的苯基;

[0141] R^5 是氢;

[0142] R^6 和 R^8 独立地选自氢、任选地被氟取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基;

[0143] R^7 选自 OR^{15} 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 CHO 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, 其中 p 是从 1-4 的整数, n 是从 0-3 的整数, 并且 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0144] R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的并且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0145] 在方法的某些实施方案中, 式 I 的化合物是如下定义的化合物及其盐、溶剂化物和生理学功能衍生物:

[0146] 其中

[0147] R^1 是甲基、乙基或正丙基;

[0148] R^2 是甲基、乙基、正丙基、正丁基或正戊基;

[0149] R^3 是氢或基团 OR^{11} , 其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

[0150] R^4 是未被取代的苯基;

[0151] R^5 是氢。

[0152] R^6 是 C_{1-4} 烷氧基、卤素或羟基;

[0153] R^7 是 OR^{15} , 其中 R^{15} 是氢或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0154] R^8 是氢或卤素;

[0155] R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的并且各自选自氢或 C_{1-6} 烷基。

[0156] 在方法的某些实施方案中,式 I 的化合物是

[0157] (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7, 8-二甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0158] (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7, 8-二甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-4-醇 1, 1-二氧化物;

[0159] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7, 8-二甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0160] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7, 8-二甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-4-醇 1, 1-二氧化物;

[0161] (3R, 5R)-7-溴-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0162] (3R, 5R)-7-溴-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-4-醇 1, 1-二氧化物;

[0163] (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-7, 8-二醇 1, 1-二氧化物;

[0164] (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-7-醇 1, 1-二氧化物;

[0165] (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-8-醇 1, 1-二氧化物;

[0166] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0167] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-8-醇 1, 1-二氧化物;

[0168] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-4, 8-二醇;

[0169] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-8-硫醇 1, 1-二氧化物;

[0170] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆-8-磺酸 1, 1-二氧化物;

[0171] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8, 9-二甲氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0172] (3R, 5R)-3-丁基-7, 8-二乙氧基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0173] (±)-反式-3-丁基-8-乙氧基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物;

[0174] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2, 3, 4, 5-四氢-8-异丙氧基-5-苯基-1, 4-苯并硫氮杂萆 1, 1-二氧化物盐酸盐;

[0175] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-甲醛-1,1-二氧化物；

[0176] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0177] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-8-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0178] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4,8-二醇-1,1-二氧化物；

[0179] (RS)-3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-7,8-二甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0180] (±)-反式-3-丁基-8-乙氧基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇-1,1-二氧化物；

[0181] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-8-异丙氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇-1,1-二氧化物；

[0182] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-7,8,9-三甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4-醇-1,1-二氧化物；

[0183] (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-4,7,8-三醇-1,1-二氧化物；

[0184] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4,7,8-三甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-1,1-二氧化物；

[0185] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物；

[0186] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-7-甲氧基-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物；

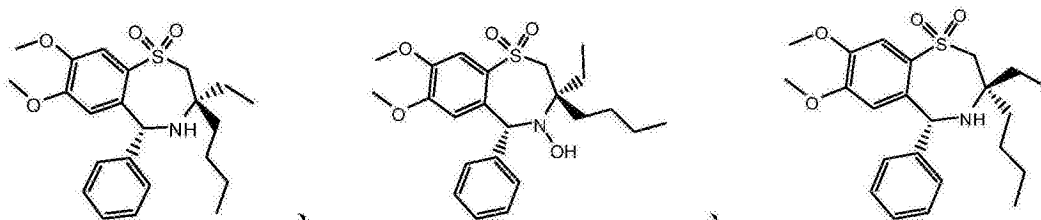
[0187] 3,3-二丁基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-醇-1,1-二氧化物；

[0188] (±)-反式-3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-1,1-二氧化代-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-基硫酸氢盐；或

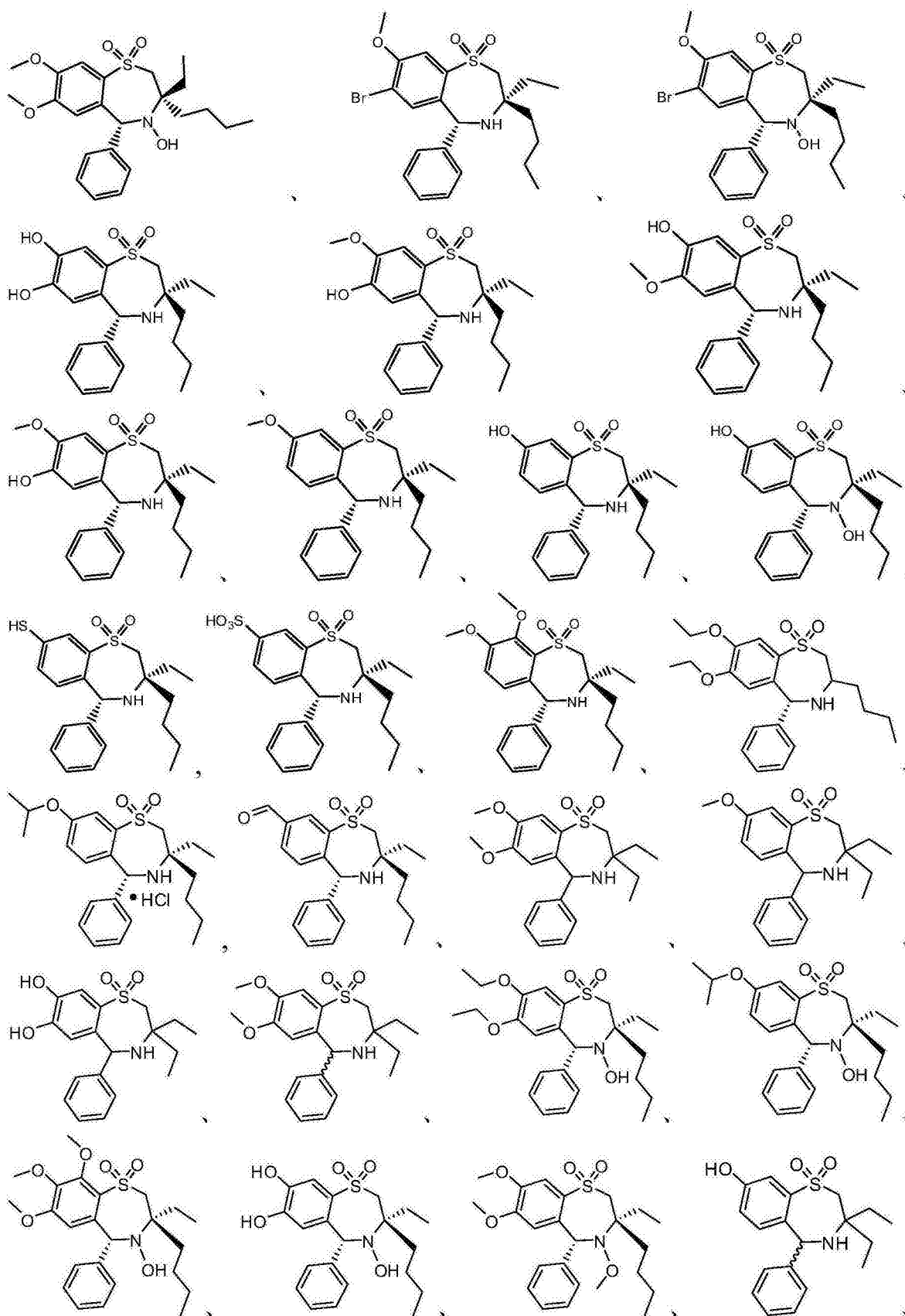
[0189] 3,3-二乙基-2,3,4,5-四氢-1,1-二氧化代-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘-8-基硫酸氢盐。

[0190] 在某些实施方案中,式 I 的化合物是

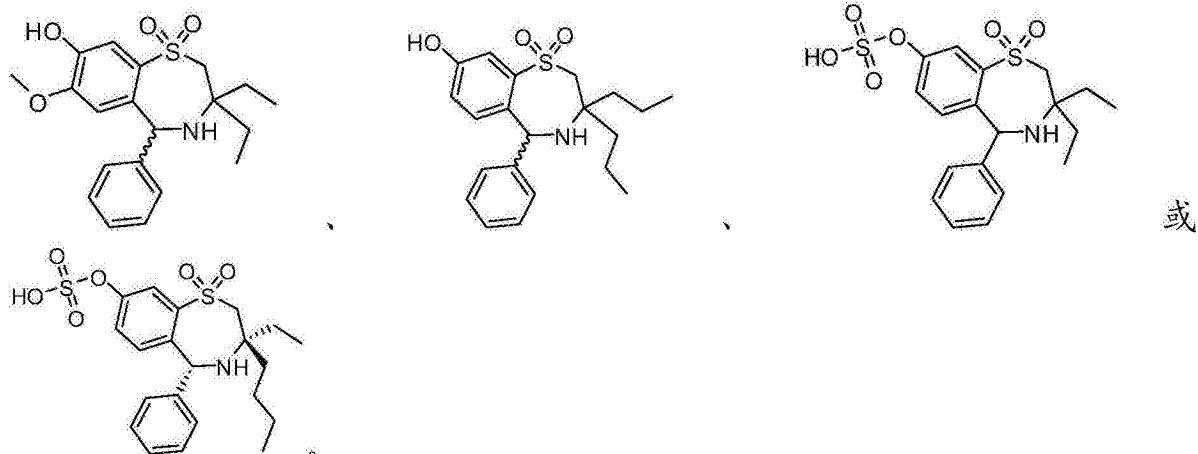
[0191]



[0192]

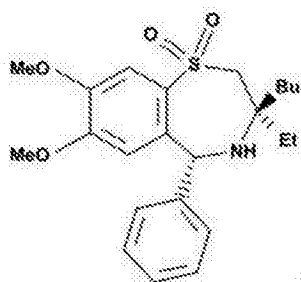


[0193]



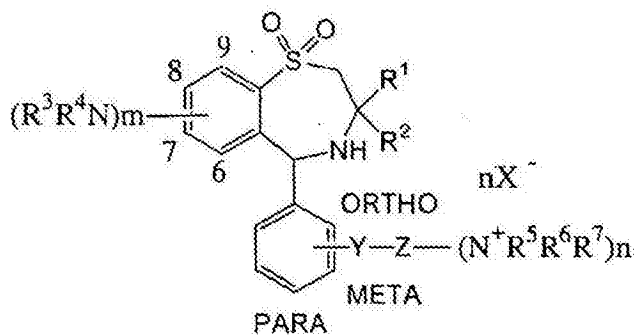
[0194] 在方法的某些实施方案中,式 I 的化合物是

[0195]



[0196] 在某些实施方案中,式 I 的化合物不是如下所示的结构:

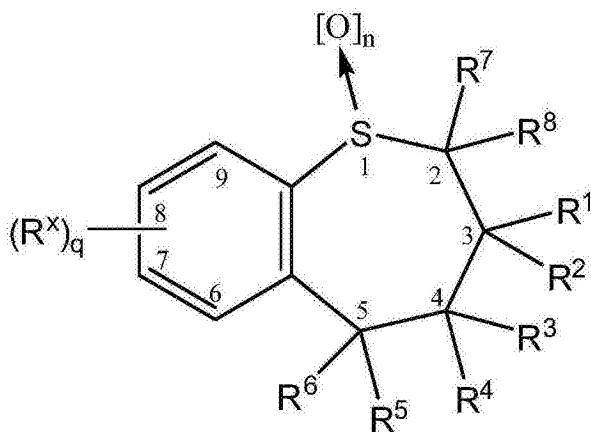
[0197]



[0198] 其中 m 代表 1 或 2 的整数, 并且 R^3 和 R^4 可以互不相同, 各自代表具有 1 个至 5 个碳原子的烷基。

[0199] 在某些实施方案中,适合于本文描述的方法的 ASBTI 是式 II 的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0200]



式 II

[0201] 其中：

[0202] q 是从 1 至 4 的整数；

[0203] n 是从 0 至 2 的整数；

[0204] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、（聚烷基）芳基和环烷基，

[0205] 其中烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、二烷基氨基、烷硫基、（聚烷基）芳基和环烷基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代： OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{10}R^A$ 、 SR^9 、 $S^+R^9R^{10}A$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ 。

[0206] 其中烷基、烯基、炔基、烷基芳基、烷氧基、烷氧基烷基、（聚烷基）芳基和环烷基任选地具有被 O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A$ 、S、SO、 SO_2 、 S^+R^9A 、 $P^+R^9R^{10}A$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳，

[0207] 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^A 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基；或

[0208] R^1 和 R^2 与 R^3 和 R^4 被附接到的碳一起形成 C_3 - C_{10} 环烷基；

[0209] R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、酰氧基、芳基、杂环、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 和 SO_3R^9 ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的；或

[0210] R^3 和 R^4 一起是 $=O$ 、 $=NOR^{11}$ 、 $=S$ 、 $=NNR^{11}R^{12}$ 、 $=NR^9$ 或 $=CR^{11}R^{12}$ ，

[0211] 其中 R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基 (carboalkoxyalkyl)、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的，条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是 OH、 NH_2 和 SH，或

[0212] R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环；

[0213] R^5 和 R^6 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 和 $-L_z-K_z$ ；

[0214] 其中 z 是 1、2 或 3；每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基、被取代的或未被取代的氨基烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基；每个 K 是防止全身吸收的部分；

[0215] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基能够被独立地选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ ，

[0216] 其中：

[0217] A 是药学上可接受的阴离子，并且 M 是药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基进一步取代： OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，并且

[0218] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够任选地具有被 O 、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 S^+R^7A 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳，并且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 $-G-T-V-W$ ，

[0219] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有被 O 、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 S^+R^9A 、 PR 、 $P^+R^9R^{10}A$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 C_2-C_7 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的一个或更多个碳，并且

[0220] G、T 和 V 各自独立地是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烷基、 $-O-$ 烷基、 $-N(H)-$ 烷基、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的芳基烷基、被取代的或未被取代的烯基烷基、炔基烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环、被取代的或未被取代的羧基烷基、被取代的或未被取代的羰基烷氧基烷基、或被取代的或未被取代的环烷基，并且

[0221] W 是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A$ ，并且

[0222] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代：磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $S^+R^9R^{10}A$ 和 $C(O)OM$ ，

[0223] 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和 M 的取代基；或

[0224] R^{14} 和 R^{15} 与 R^{14} 和 R^{15} 被附接到的氮原子一起形成环状环；并且

[0225] 选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基；并且

[0226] R^7 和 R^8 独立地选自由氢和烷基组成的组；并且

[0227] 一个或更多个 R^x 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、聚烷基、酰氧基、芳基、芳基烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、聚醚、季杂环、季杂芳基、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 SO_3R^{13} 、 $S^+R^{13}R^{14}A$ 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)OM$ 、 COR^{13} 、 OR^{18} 、 $S(O)_nNR^{18}$ 、 $NR^{13}R^{18}$ 、 $NR^{18}R^{14}$ 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 $P^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物，

[0228] 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、聚烷基、杂环、酰氧基、芳基烷基、卤代烷基、聚醚、季杂环和季杂芳基能够被 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{M}$ 进一步取代，并且

[0229] 其中 R^{18} 选自由以下组成的组：酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基，

[0230] 其中酰基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、杂环、杂芳基、烷基、季杂环和季杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代： OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_3R^9 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ ，

[0231] 其中在 R^x 中，一个或多个碳被 O 、 NR^{13} 、 $\text{N}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{A}$ 、 PR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、亚苯基、氨基酸、肽、多肽、碳水化合物、聚醚或聚烷基任选地取代，

[0232] 其中在所述聚烷基、亚苯基、氨基酸、肽、多肽和碳水化合物中，一个或多个碳被 O 、 NR^9 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{A}$ 、 PR^9 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}$ 或 $\text{P}(\text{O})\text{R}^9$ 任选地取代；

[0233] 其中季杂环和季杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代：烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 和 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ ，

[0234] 条件是 R^5 和 R^6 两者均不能是氢或 SH ；

[0235] 条件是当 R^5 和 R^6 是苯基时， R^1 或 R^2 中仅一个是 H ；

[0236] 条件是当 $q = 1$ 并且 R^x 是苯乙烯基、苯胺基或苯胺基羰基时， R^5 或 R^6 中仅一个是烷基；

[0237] 在方法的某些实施方案中，式 II 的化合物是如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0238] q 是从 1 至 4 的整数；

[0239] n 是 2；

[0240] R^1 和 R^2 独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、烷氧基、二烷基氨基和烷硫基，

[0241] 其中烷基、烷氧基、二烷基氨基和烷硫基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代： OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 SO_2R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ；

[0242] 每个 R^9 和 R^{10} 各自独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、环烷基、芳基、酰基、杂环和芳基烷基；

[0243] R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、酰氧基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 和 SO_2R^9 ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的；

[0244] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的，条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是 OH 、 NH_2 和 SH ，或

[0245] R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环；

[0246] R^5 和 R^6 独立地选自由以下组成的组： H 、烷基、芳基、环烷基、杂环和 $-\text{Lz}-\text{Kz}$ ；

[0247] 其中 z 是 1 或 2 ;每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基 ;每个 K 是防止全身吸收的部分 ;

[0248] 其中烷基、芳基、环烷基和杂环可以被独立地选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代 :烷基、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 和 CR^{13} ,

[0249] 其中 :

[0250] A 是药学上可接受的阴离子,并且 M 是药学上可接受的阳离子 ;

[0251] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由以下组成的组 :氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基和季杂芳基烷基,其中 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代 :季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素和 $CONR^9R^{10}$;或

[0252] R^{14} 和 R^{15} 与 R^{14} 和 R^{15} 被附接到的氮原子一起形成环状环 ;并且

[0253] 选自由以下组成的组 :烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基 ;并且

[0254] R^7 和 R^8 独立地选自由氢和烷基组成的组 ;并且

[0255] 一个或更多个 R^x 独立地选自由以下组成的组 :H、烷基、酰氧基、芳基、芳基烷基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环、杂芳基、 OR^{13} 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{14}C(O)R^{13}$ 和 COR^{13} ;

[0256] 条件是 R^5 和 R^6 两者均不能是氢 ;

[0257] 条件是当 R^5 或 R^6 是苯基时, R^1 或 R^2 中仅一个是 H ;

[0258] 条件是当 $q = 1$ 并且 R^x 是苯乙烯基、苯胺基或苯胺基羰基时, R^5 或 R^6 中仅一个是烷基。

[0259] 在某些实施方案中,式 II 的化合物是如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0260] q 是 1 ;

[0261] n 是 2 ;

[0262] R^x 是 $N(CH_3)_2$;

[0263] R^7 和 R^8 独立地是 H ;

[0264] R^1 和 R^2 是烷基 ;

[0265] R^3 是 H,并且 R^4 是 OH ;

[0266] R^5 是 H,并且 R^6 选自由以下组成的组 :烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 和 $-L_z-K_z$;

[0267] 其中 z 是 1、2 或 3 ;每个 L 独立地是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的烷氧基、被取代的或未被取代的氨基烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基 ;每个 K 是防止全身吸收的部分 ;

[0268] 其中烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、季杂环和季杂芳基能够被独立地选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代 :烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷

基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ ，

[0269] 其中 A 是药学上可接受的阴离子，并且 M 是药学上可接受的阳离子，所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基进一步取代： OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、 CN 、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$ ，并且

[0270] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够任选地具有被 O、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A$ 、S、SO、 SO_2 、 S^+R^7A 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳，并且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由以下组成的组：氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 $-G-T-V-W$ ，

[0271] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有被 O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A$ 、S、SO、 SO_2 、 S^+R^9A 、PR、 $P^+R^9R^{10}A$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 C_2-C_7 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的一个或更多个碳，并且

[0272] G、T 和 V 各自独立地是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烷基、 $-O-$ 烷基、 $-N(H)-$ 烷基、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的芳基烷基、被取代的或未被取代的烯基烷基、炔基烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环、被取代的或未被取代的羧基烷基、被取代的或未被取代的羰基烷氧基烷基、或被取代的或未被取代的环烷基，并且

[0273] W 是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A$ ，并且

[0274] R^9 和 R^{10} 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基；

[0275] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$ ，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的，条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是 OH、 NH_2 和 SH，或

[0276] R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环；

[0277] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代：磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、 CN 、卤素、 $CONR^9R^{10}$ 、 SO_2OM 、 $SO_2NR^9R^{10}$ 、 $PO(OR^{16})OR^{17}$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $S^+R^9R^{10}A$ 和 $C(O)OM$ ，

[0278] 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和 M 的取代基；或

[0279] R^{14} 和 R^{15} 与 R^{14} 和 R^{15} 被附接到的氮原子一起形成环状环；并且选自由以下组成的组：烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基。

[0280] 在某些实施方案中，式 II 的化合物是如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中

[0281] q 是 1；

[0282] n 是 2 ;

[0283] R^x 是 $N(CH_3)_2$;

[0284] R^7 和 R^8 独立地是 H ;

[0285] R^1 和 R^2 独立地是 C_1-C_4 烷基 ;

[0286] R^3 是 H, 并且 R^4 是 OH ;

[0287] R^5 是 H, 并且 R^6 是被独立地选自由以下组成的组的一种或更多种取代基取代的芳基 : 烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、卤素、氧代、 R^{15} 、 OR^{13} 、 $OR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 SR^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $NR^{13}OR^{14}$ 、 $NR^{13}NR^{14}R^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、CN、OM、 SO_2OM 、 $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OM$ 、 CR^{13} 、 $P(O)R^{13}R^{14}$ 、 $P^+R^{13}R^{14}R^{15}A^-$ 、 $P(OR^{13})OR^{14}$ 、 $S^+R^{13}R^{14}A^-$ 和 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$,

[0288] 其中 A 是药学上可接受的阴离子, 并且 M 是药学上可接受的阳离子, 所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基进一步取代 : OR^7 、 NR^7R^8 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 SO_3R^7 、 CO_2R^7 、CN、氧代、 $CONR^7R^8$ 、 $N^+R^7R^8R^9A^-$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $P(O)R^7R^8$ 、 $P^+R^7R^8R^9A^-$ 和 $P(O)(OR^7)OR^8$, 并且

[0289] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够任选地具有被 O、 NR^7 、 $N^+R^7R^8A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^7A^-$ 、 PR^7 、 $P(O)R^7$ 、 $P^+R^7R^8A^-$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳, 并且 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自由以下组成的组 : 氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基和 $-G-T-V-W$,

[0290] 其中烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有被 O、 NR^9 、 $N^+R^9R^{10}A^-$ 、S、SO、 SO_2 、 $S^+R^9A^-$ 、PR、 $P^+R^9R^{10}A^-$ 、 $P(O)R^9$ 、亚苯基、碳水化合物、 C_2-C_7 多元醇、氨基酸、肽或多肽取代的一个或更多个碳, 并且

[0291] G 、 T 和 V 各自独立地是键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烷基、 $-O-$ 烷基、 $-N(H)-$ 烷基、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、被取代的或未被取代的烯基、被取代的或未被取代的炔基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的芳基烷基、被取代的或未被取代的烯基烷基、炔基烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的杂环、被取代的或未被取代的羧基烷基、被取代的或未被取代的羰基烷氧基烷基、或被取代的或未被取代的环烷基, 并且

[0292] W 是季杂环、季杂芳基、季杂芳基烷基、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A^-$ 、 $OS(O)_2OM$ 或 $S^+R^9R^{10}A^-$, 并且

[0293] R^9 和 R^{10} 独立地选自由以下组成的组 : H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基 ;

[0294] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由以下组成的组 : H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、 CO_2R^9 、CN、卤素、氧代和 $CONR^9R^{10}$, 其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的, 条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是 OH、 NH_2 和 SH, 或

[0295] R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环 ;

[0296] R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代 : 磺基烷基、季杂环、季杂芳基、 OR^9 、 NR^9R^{10} 、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A^-$ 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 SO_3R^9 、氧代、 CO_2R^9 、CN、卤素、

$\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $\text{PO}(\text{OR}^{16})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{A}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^9\text{R}^{10}\text{A}$ 和 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$,

[0297] 其中 R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和 M 的取代基 ; 或

[0298] R^{14} 和 R^{15} 与 R^{14} 和 R^{15} 被附接到的氮原子一起形成环状环 ; 并且选自由以下组成的组 : 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、烷基铵烷基和芳基烷基。

[0299] 在方法的某些实施方案中, 式 II 的化合物是如下定义的化合物 :

[0300] 其中

[0301] R^5 和 R^6 独立地选自由以下组成的组 : H、芳基、杂环、季杂环和季杂芳基 ;

[0302] 其中芳基、杂芳基、季杂环和季杂芳基任选地被选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代 : 烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $\text{OR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 和 $-\text{L}_z-\text{K}_z$ 。

[0303] 在方法的某些实施方案中, 式 II 的化合物是如下定义的化合物 :

[0304] 其中

[0305] R^5 或 R^6 是 $-\text{Ar}-(\text{R}^y)_t$,

[0306] t 是从 0-5 的整数 ;

[0307] Ar 选自由以下组成的组 : 苯基、苯硫基、吡啶基、哌嗪基、胡椒基、吡咯基、萘基、呋喃基、蒽基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、嘧啶基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基和苯并异噻唑基 ; 并且

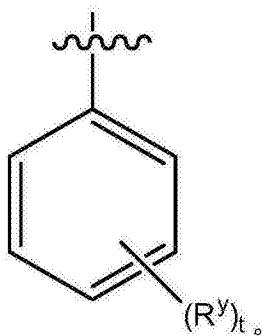
[0308] 一个或更多个 R^y 独立地选自由以下组成的组 : 烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基、杂环、芳基烷基、卤素、氧代、 OR^{13} 、 $\text{OR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、 OM 、 SO_2OM 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OM}$ 、 COR^{13} 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{P}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{R}^{15}\text{A}$ 、 $\text{P}(\text{OR}^{13})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{S}^+\text{R}^{13}\text{R}^{14}\text{A}$ 、 $\text{N}^+\text{R}^9\text{R}^{11}\text{R}^{12}\text{A}$ 和 $-\text{L}_z-\text{K}_z$;

[0309] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够被选自由以下组成的组的一种或更多种取代基进一步取代 : OR^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 SR^{13} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 SO_3R^{13} 、 $\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 CO_2R^{13} 、 CN 、氧代、 CONR^7R^8 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{R}^9\text{A}$ 、烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基、杂环、芳基烷基、季杂环、季杂芳基、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7\text{R}^8$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}$ 和 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^7)\text{OR}^8$ 和 / 或亚苯基 ;

[0310] 其中所述烷基、烯基、炔基、聚烷基、聚醚、芳基、卤代烷基、环烷基和杂环能够任选地具有被 O 、 NR^7 、 $\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{S}^+\text{R}^7\text{A}$ 、 PR^7 、 $\text{P}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{P}^+\text{R}^7\text{R}^8\text{A}$ 或亚苯基取代的一个或更多个碳。

[0311] 在方法的某些实施方案中, 式 II 的化合物是如下定义的化合物, 其中 R^5 或 R^6 是

[0312]



[0313] 在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中 n 是 1 或 2 的化合物。在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中 R^1 和 R^2 独立地是 H 或 C_{1-7} 烷基的化合物。在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中每个 C_{1-7} 烷基独立地是乙基、正丙基、正丁基或异丁基的化合物。在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中 R^3 和 R^4 独立地是 H 或 OR^9 的化合物。在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中 R^9 是 H 的化合物。

[0314] 在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中一个或多个 R^x 处于式 II 的苯并环的 7-位、8-位或 9-位的化合物。在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中 R^x 处于式 II 的苯并环的 7-位的化合物。在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是其中一个或多个 R^x 独立地选自 OR^{13} 和 $NR^{13}R^{14}$ 的化合物。

[0315] 在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是如下定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0316] 其中:

[0317] q 是 1 或 2;

[0318] n 是 2;

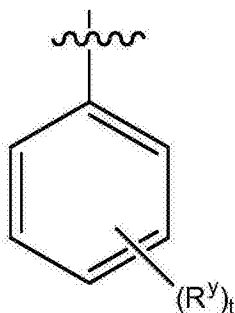
[0319] R^1 和 R^2 各自是烷基;

[0320] R^3 是羟基。

[0321] R^4 和 R^6 是氢;

[0322] R^5 具有式

[0323]



[0324] 其中

[0325] t 是从 0-5 的整数;

[0326] 一个或多个 R^y 是 OR^{13} 或 $OR^{13}R^{14}$;

[0327] R^{13} 和 R^{14} 独立地选自由以下组成的组:氢、烷基、烯基、炔基、聚烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、杂环、杂芳基、季杂环、季杂芳基和季杂芳基烷基;

[0328] 其中所述烷基、烯基、炔基、芳基烷基、杂环和聚烷基任选地具有被 O、 NR^9 、

$N^+R^9R^{10}A$ 、S、SO、SO₂、 S^+R^9A 、PR⁹、 $P^+R^9R^{10}A$ 、P(O)R⁹、亚苯基、碳水化合物、氨基酸、肽或多肽取代的一个或更多个碳；

[0329] R^{13} 和 R^{14} 任选地被独立地选自由以下组成的组的一种或更多种基团取代：磺基烷基、季杂环、季杂芳基、OR⁹、NR⁹R¹⁰、 $N^+R^9R^{11}R^{12}A$ 、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、氧代、CO₂R⁹、CN、卤素、CONR⁹R¹⁰、SO₂OM、SO₂NR⁹R¹⁰、PO(OR¹⁶)OR¹⁷、 $P^+R^9R^{10}R^{11}A$ 、 $S^+R^9R^{10}A$ 和C(O)OM，

[0330] 其中A是药学上可接受的阴离子，并且M是药学上可接受的阳离子，

[0331] R^9 和 R^{10} 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、酰基、杂环、铵烷基、芳基烷基和烷基铵烷基；

[0332] R^{11} 和 R^{12} 独立地选自由以下组成的组：H、烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烯基烷基、炔基烷基、杂环、羧基烷基、羰基烷氧基烷基、环烷基、氰基烷基、OR⁹、NR⁹R¹⁰、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、SO₃R⁹、CO₂R⁹、CN、卤素、氧代和CONR⁹R¹⁰，其中 R^9 和 R^{10} 是如上文定义的，条件是 R^3 和 R^4 两者均不能是OH、NH₂和SH，或

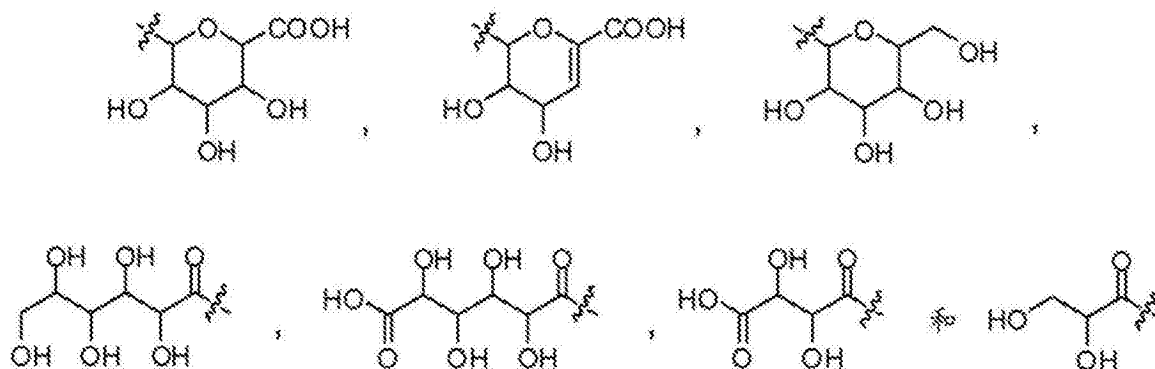
[0333] R^{11} 和 R^{12} 与 R^{11} 和 R^{12} 被附接到的氮原子或碳原子一起形成环状环；并且

[0334] R^{16} 和 R^{17} 独立地选自构成 R^9 和M的取代基；

[0335] R^7 和 R^8 是氢；并且

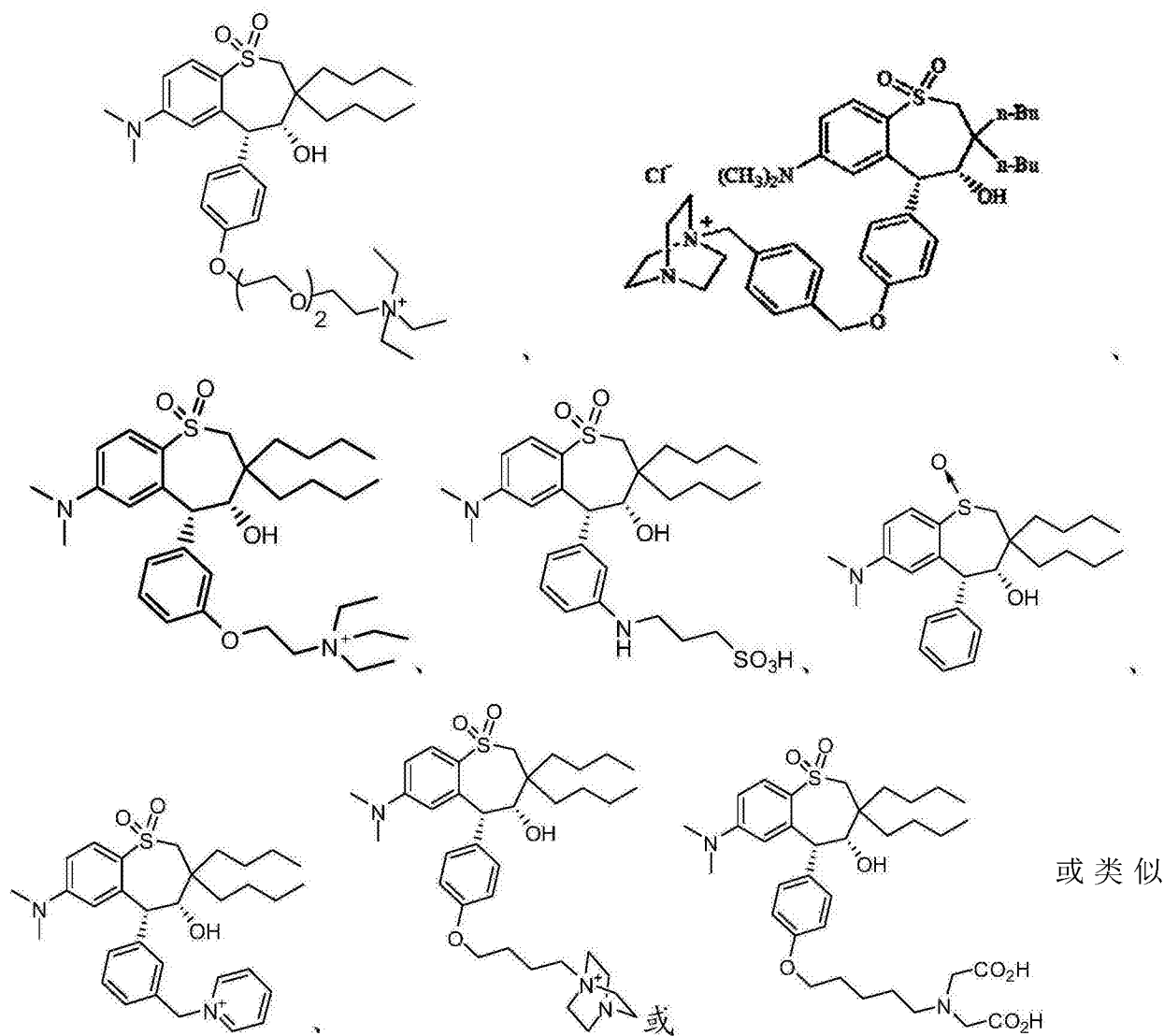
[0336] 一个或更多个 R^x 独立地选自由以下组成的组：烷氧基、烷基氨基和二烷基氨基和-W-R³¹，其中W是O或NH，并且 R^{31} 选自

[0337]



[0338] 在某些实施方案中，式II的化合物是

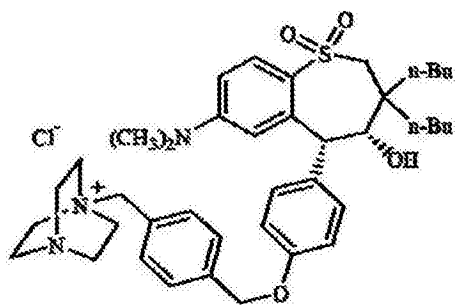
[0339]



物。

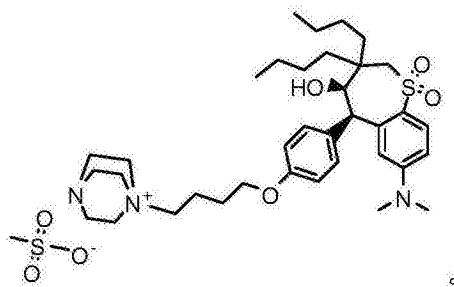
[0340] 在某些实施方案中,式 II 的化合物是

[0341]



[0342] 在方法的某些实施方案中,式 II 的化合物是

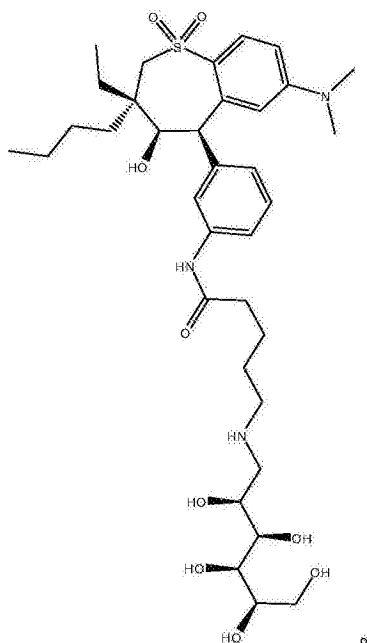
[0343]



[0344] 在某些实施方案中,适合于本文描述的方法的ASBTI是化合物100C的非全身类似物。本文提供的某些化合物是被改性或取代以包含带电基团的化合物100C类似物。在特定的实施方案中,化合物100C类似物被是铵基(例如,环状或无环铵基)的带电基团改性或取代。在某些实施方案中,铵基是包含季氮的非质子铵基。

[0345] 在某些实施方案中,式II的化合物是

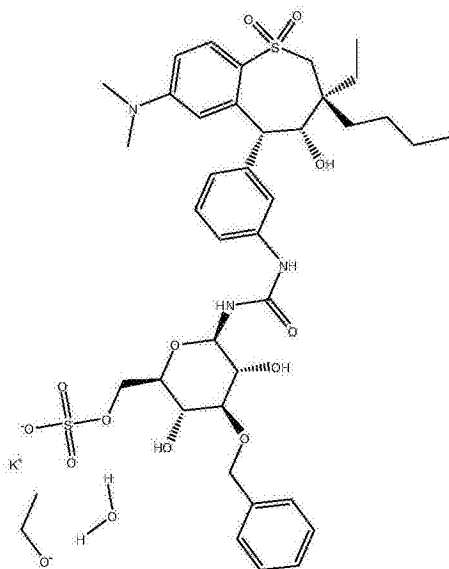
[0346]



[0347] 在某些实施方案中,式II的化合物是1-[[5-[[3-[(3S,4R,5R)-3-丁基-7-(二甲氨基)-3-乙基-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苯基]氨基]-5-氧代戊基]氨基]-1-脱氧-D-葡萄糖醇或SA HMR1741(亦称BARI-1741)。

[0348] 在某些实施方案中,式II的化合物是

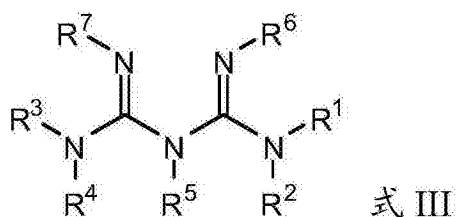
[0349]



[0350] 在某些实施方案中, 式 II 的化合物是 ((2R, 3R, 4S, 5R, 6R)-4- 苄氧基 -6-{3-[3-((3S, 4R, 5R)-3- 丁基 -7- 二甲基氨基 -3- 乙基 -4- 羟基 -1,1- 二氧代 -2,3,4,5- 四氢 -1H- 苯并 [b] 硫杂萘 -5- 基) - 苯基] - 脲基} -3,5- 二羟基 - 四氢 - 吡喃 -2- 基甲基) 硫酸乙醇钾水合物或 SAR548304B (亦称 SAR-548304)。

[0351] 在某些实施方案中, 适合于本文描述的方法的 ASBTI 是式 III 的化合物或其药学上可接受的前药:

[0352]



式 III

[0353] 其中:

[0354] 每个 R^1 、 R^2 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基 - 芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基 - 环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基 - 杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基 - 杂环烷基或 $-L-K$; 或 R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 被附接到的氮一起形成任选地被 R^8 取代的 3-8 元环;

[0355] 每个 R^3 、 R^4 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基 - 芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基 - 环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基 - 杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基 - 杂环烷基或 $-L-K$;

[0356] R^5 是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基 - 芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基 - 环烷基、被取代的

或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基,

[0357] 每个 R^6 、 R^7 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 $-L-K$; 或 R^6 和 R^7 一起形成键;

[0358] 每个 X 独立地是 NH、S 或 O;

[0359] 每个 Y 独立地是 NH、S 或 O;

[0360] R^8 是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 $-L-K$;

[0361] L 是 A_n , 其中

[0362] 每个 A 独立地是 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基; 其中每个 m 独立地是 0-2;

[0363] n 是 0-7;

[0364] K 是防止全身吸收的部分。

[0365] 条件是 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 中的至少一个是 $-L-K$ 。

[0366] 在式 III 的化合物的某些实施方案中, R^1 和 R^3 是 $-L-K$ 。在某些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 是 $-L-K$ 。

[0367] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的至少一个是 H。在某些实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 是 H, 并且 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 是烷基、芳基、烷基-芳基或杂烷基。在某些实施方案中, R^1 和 R^2 是 H。在某些实施方案中, R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是 H。在某些实施方案中, R^6 和 R^7 一起形成键。在某些实施方案中, R^5 、 R^6 和 R^7 是 H、烷基或 0-烷基。

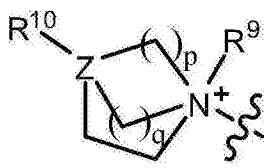
[0368] 在某些实施方案中, R^1 和 R^3 是 $-L-K$ 。在某些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 是 $-L-K$ 。在某些实施方案中, R^3 和 R^4 是 $-L-K$ 。在某些实施方案中, R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 被附接到的氮一起形成 3-8 元环并且环被 $-L-K$ 取代。在某些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 是任选地被 $-L-K$ 取代的芳基。在某些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 是任选地被 $-L-K$ 取代的烷基。在某些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 是任选地被 $-L-K$ 取代的烷基-芳基。在某些实施方案中, R^1 或 R^2 或 R^3 或 R^4 是任选地被 $-L-K$ 取代的杂烷基。

[0369] 在某些实施方案中, L 是 C_1 - C_7 烷基。在某些实施方案中, L 是杂烷基。在某些实施方案中, L 是 C_1 - C_7 烷基-芳基。在某些实施方案中, L 是 C_1 - C_7 烷基-芳基- C_1 - C_7 烷基。

[0370] 在某些实施方案中, K 是非质子带电基团。在某些特定实施方案中, 每个 K 是胺基。在某些实施方案中, 每个 K 是环状非质子铵基。在某些实施方案中, 每个 K 是无环非质子铵基。

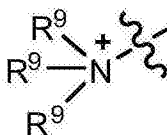
[0371] 在某些实施方案中,每个 K 是以下结构的环状非质子铵基:

[0372]



[0373] 在某些实施方案中, K 是以下结构的无环非质子铵基:

[0374]

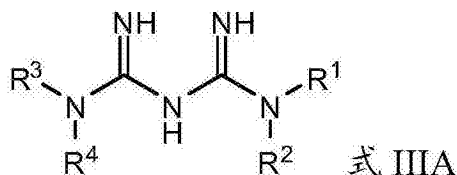


[0375] 其中 p、q、R⁹、R¹⁰和 Z 是如上文定义的。在某些实施方案中, p 是 1。在其他实施方案中, p 是 2。在另外的实施方案中, p 是 3。在某些实施方案中, q 是 0。在其他实施方案中, q 是 1。在某些其他实施方案中, q 是 2。

[0376] 该化合物还包含选自 Cl、Br、I、R¹¹SO₃、(SO₃-R¹¹-SO₃)、R¹¹CO₂、(CO₂-R¹¹-CO₂)、(R¹¹)₂(P=O)O 和 (R¹¹)(P=O)O₂⁻ 的 1 个、2 个、3 个或 4 个阴离子抗衡离子, 其中 R¹¹是如上文定义的。在某些实施方案中, 抗衡离子是 Cl、Br、I、CH₂CO₂、CH₃SO₃ 或 C₆H₅SO₃ 或 CO₂-(CH₂)₂-CO₂。在某些实施方案中, 式 III 的化合物具有一个 K 基团和一个抗衡离子。在其他实施方案中, 式 III 的化合物具有一个 K 基团, 并且两分子的式 III 的化合物具有一个抗衡离子。在又其他的实施方案中, 式 III 的化合物具有两个 K 基团和两个抗衡离子。在某些其他实施方案中, 式 III 的化合物具有一个包含两个铵基的 K 基团和两个抗衡离子。

[0377] 本文还描述具有式 IIIA 的化合物:

[0378]



[0379] 其中:

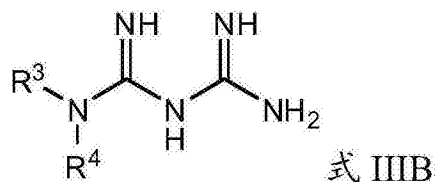
[0380] 每个 R¹、R²独立地是 H、被取代的或未被取代的烷基或 -L-K; 或 R¹和 R²与 R¹和 R²被附接到的氮一起形成任选地被 R⁸取代的 3-8 元环;

[0381] 并且 R³、R⁴、R⁸、L 和 K 是如上文定义的。

[0382] 在式 IIIA 的化合物的某些实施方案中, L 是 A_n, 其中每个 A 是被取代的或未被取代的烷基、或被取代的或未被取代的杂烷基, 并且 n 是 0-7。在式 IIIA 的化合物的某些特定实施方案中, R¹是 H。在式 IIIA 的某些实施方案中, R¹和 R²与 R¹和 R²被附接到的氮一起形成任选地被 -L-K 取代的 3-8 元环。

[0383] 本文还描述具有式 IIIB 的化合物:

[0384]



[0385] 其中：

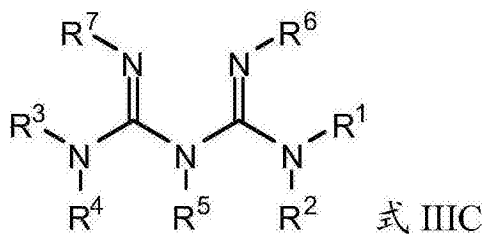
[0386] 每个 R^3 、 R^4 独立地是 H、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基或 -L-K；

[0387] 并且 R^1 、 R^2 、L 和 K 是如上文定义的。

[0388] 在式 III B 的某些实施方案中， R^3 是 H。在某些实施方案中， R^3 和 R^4 各自是 -L-K。在某些实施方案中， R^3 是 H，并且 R^4 是包含一个或两个 -L-K 基团的被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基。

[0389] 在某些实施方案中，适合于本文描述的方法的 ASBTI 是式 III C 的化合物或其药学上可接受的盐：

[0390]



[0391] 其中：

[0392] 每个 R^1 、 R^2 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 -L-K；或 R^1 和 R^2 与 R^1 和 R^2 被附接到的氮一起形成任选地被 R^8 取代的 3-8 元环；

[0393] 每个 R^3 、 R^4 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或 -L-K；

[0394] R^5 是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基，

[0395] 每个 R^6 、 R^7 独立地是 H、羟基、烷基、烷氧基、 $-C(=X)YR^8$ 、 $-YC(=X)R^8$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或

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

[0396] 每个 X 独立地是 NH、S 或 O；

[0397] 每个 Y 独立地是 NH、S 或 O；

[0398] R^8 是被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的烷基-芳基、被取代的或未被取代的环烷基、被取代的或未被取代的烷基-环烷基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的烷基-杂芳基、被取代的或未被取代的杂环烷基、被取代的或未被取代的烷基-杂环烷基或-L-K；

[0399] L 是 A_n ，其中

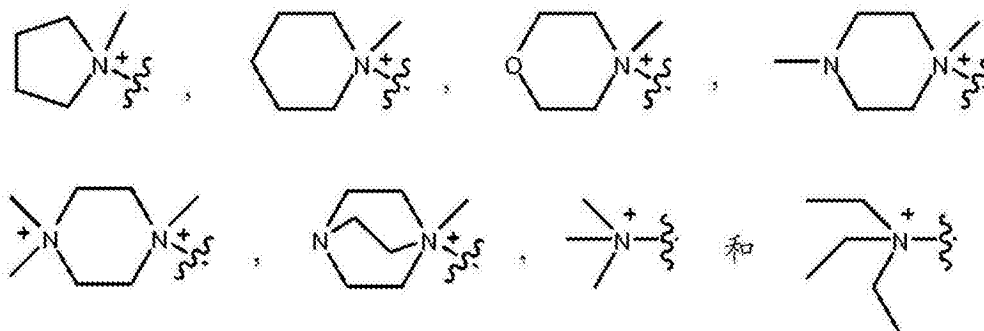
[0400] 每个 A 独立地是 NR^1 、 $S(O)_m$ 、O、 $C(=X)Y$ 、 $Y(C=X)$ 、被取代的或未被取代的烷基、被取代的或未被取代的杂烷基、被取代的或未被取代的芳基、被取代的或未被取代的杂芳基、被取代的或未被取代的环烷基、或被取代的或未被取代的杂环烷基；其中每个 m 独立地是 0-2；

[0401] n 是 0-7；

[0402] K 是防止全身吸收的部分。

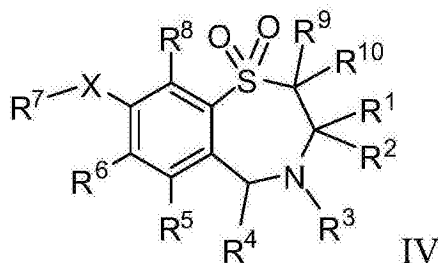
[0403] 在式 I、II 或 III 的某些特定实施方案中，K 选自

[0404]



[0405] 在某些实施方案中，适合于本文描述的方法的 ASBTI 是式 IV 的化合物及其盐；

[0406]



[0407] 其中

[0408] R^1 是直链 C_{1-6} 烷基；

[0409] R^2 是直链 C_{1-6} 烷基；

[0410] R^3 是氢或基团 OR^{11} ，其中 R^{11} 是氢、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；

[0411] R^4 是吡啶基或任选地被取代的苯基；

[0412] R^5 、 R^6 和 R^8 是相同的或不同的,并且各自选自:

[0413] 氢、卤素、氰基、 R^{15} -炔化物、 OR^{15} 、任选地被取代的 C_{1-6} 烷基、 COR^{15} 、 $CH(OH)R^{15}$ 、 $S(O)_nR^{15}$ 、 $P(O)(OR^{15})_2$ 、 $OCOR^{15}$ 、 OCF_3 、 OCN 、 SCN 、 $NHCN$ 、 CH_2OR^{15} 、 CHO 、 $(CH_2)_pCN$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^{15}$ 、 $(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 、 CO_2R^{15} 、 $NHCOCF_3$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 OCH_2OR^{15} 、 $OCH=CHR^{15}$ 、 $O(CH_2CH_2O)_nR^{15}$ 、 $O(CH_2)_pSO_3R^{15}$ 、 $O(CH_2)_pNR^{12}R^{13}$ 和 $O(CH_2)_pN^+R^{12}R^{13}R^{14}$, 其中

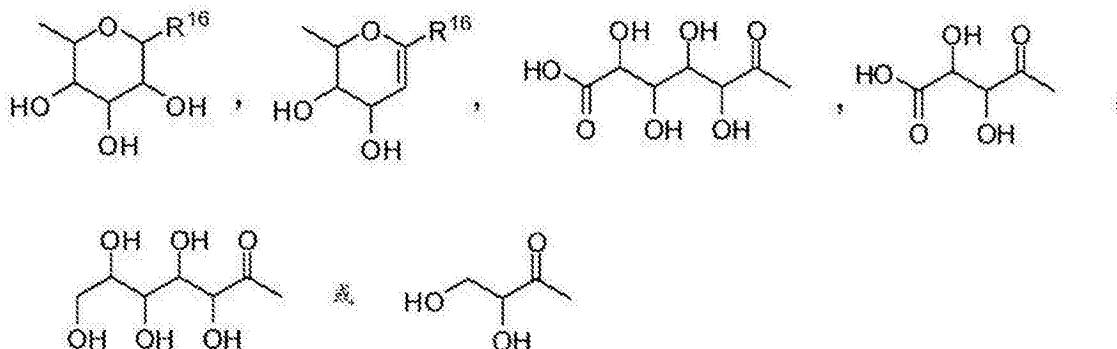
[0414] p 是从 1-4 的整数,

[0415] n 是从 0-3 的整数, 并且

[0416] R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 独立地选自氢和任选地被取代的 C_{1-6} 烷基;

[0417] R^7 是下式的基团

[0418]



[0419] 其中羟基可以被乙酰基、苄基或 $-(C_1-C_6)$ -烷基 $-R^{17}$ 取代。

[0420] 其中烷基可以被一个或多个羟基取代;

[0421] R^{16} 是 $-COOH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2O-$ 乙酰基、 $-COOMe$ 或 $-COOEt$;

[0422] R^{17} 是 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 或 $COOR^{18}$;

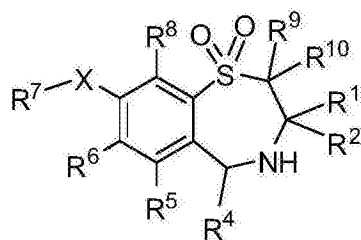
[0423] R^{18} 是 (C_1-C_4) -烷基或 $-NH-(C_1-C_4)$ -烷基;

[0424] X 是 $-NH-$ 或 $-O-$; 并且

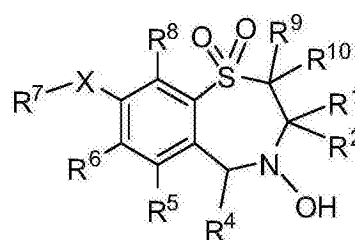
[0425] R^9 和 R^{10} 是相同的或不同的, 并且各自是氢或 C_1-C_6 烷基。

[0426] 在某些实施方案中, 式 IV 的化合物具有式 IVA 或式 IVB 的结构:

[0427]



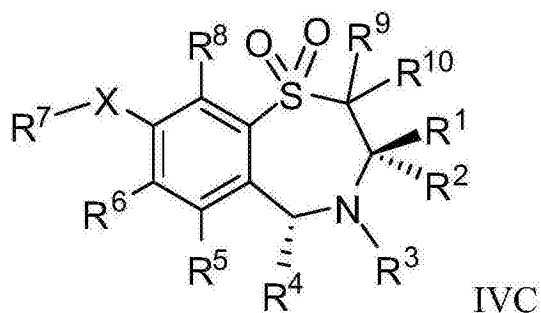
式 IVA



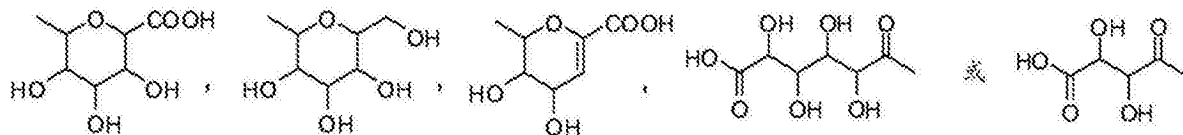
式 IVB

[0428] 在某些实施方案中, 式 IV 的化合物具有式 IVC 的结构:

[0429]

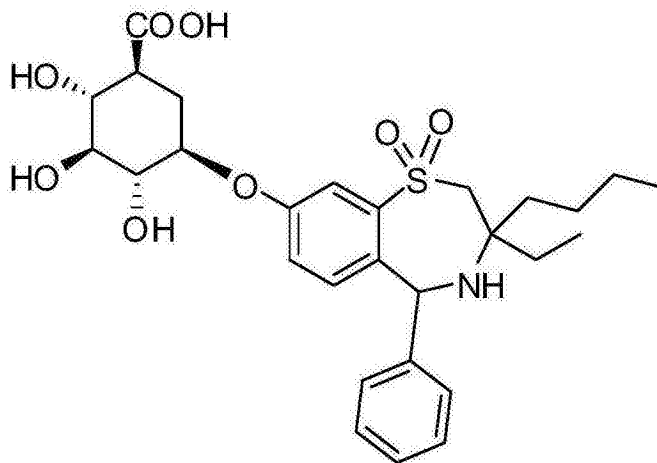


[0430] 在式 IV 的某些实施方案中, X 是 O, 并且 R^7 选自



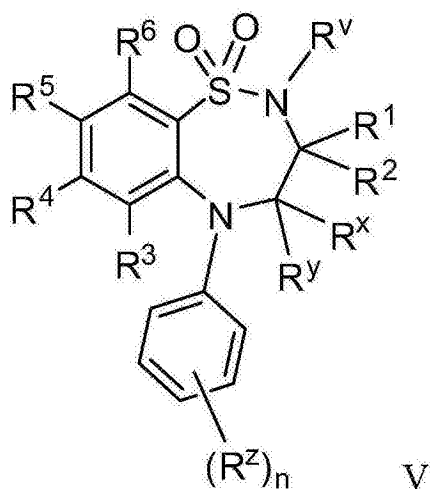
[0431] 在某些实施方案中, 式 IV 的化合物是:

[0432]



[0433] 在某些实施方案中, 适合于本文描述的方法的 ASBTI 是式 V 的化合物或其药学上可接受的盐或在可用的羧基或羟基上形成的在体内可水解的酯或酰胺:

[0434]



[0435] 其中:

[0436] R^v 选自氢或 C_{1-6} 烷基;

[0437] R^1 和 R^2 中的一个选自氢或 C_{1-6} 烷基并且另一个选自 C_{1-6} 烷基；

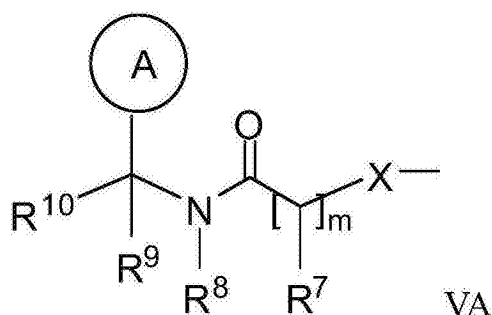
[0438] R^x 和 R^y 独立地选自氢、羟基、氨基、巯基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ ，其中 a 是 0 至 2；

[0439] R^z 选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2， C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基和 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基；

[0440] n 是 0-5；

[0441] R^4 和 R^5 中的一个为式 (VA) 的基团：

[0442]



[0443] R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2， C_{1-6} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基和 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基；

[0444] 其中 R^3 和 R^6 以及 R^4 和 R^5 中的另一个可以任选地在碳上被一个或多个 R^{17} 取代；

[0445] X 是 $-O-$ 、 $-N(R^a)-$ 、 $-S(O)_b-$ 或 $-CH(R^a)-$ ；

[0446] 其中 R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基，并且 b 是 0-2；

[0447] 环 A 是芳基或杂芳基；

[0448] 其中环 A 任选地在碳上被选自 R^{18} 的一个或多个取代基取代；

[0449] R^7 是氢、 C_{1-6} 烷基、碳环基或杂环基；

[0450] 其中 R^7 任选地在碳上被选自 R^{19} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{20} 的基团取代；

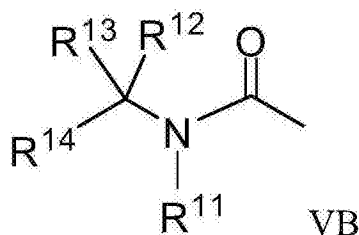
[0451] R^8 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0452] R^9 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0453] R^{10} 是氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_3$ 胺基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2， $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基氨基、 C_{1-10} 烷氧基羰基氨基、碳环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、碳

环基-(C₁₀亚烷基)_p-R²¹-(C₁₀亚烷基)_q-或杂环基-(C₁₀亚烷基)_r-R²²-(C₁₀亚烷基)_s-；其中 R¹⁰任选地在碳上被选自 R²³的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团，则该氮可以任选地被选自 R²⁴的基团取代；或 R¹⁰是式 (VB) 的基团：

[0454]



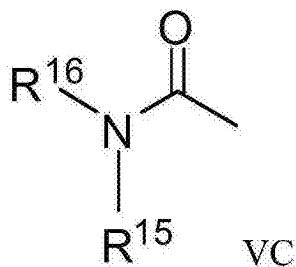
[0455] 其中：

[0456] R¹¹是氢或 C₁₋₆-烷基；

[0457] R¹²和 R¹³独立地选自氢、卤代、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀炔基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷酰基、N-(C₁₋₁₀烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、C₁₋₁₀烷基 S(O)_a其中 a 是 0 至 2、N-(C₁₋₁₀烷基)氨基磺酰基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基磺酰基、N-(C₁₋₁₀烷基)氨基磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基磺酰基氨基、碳环基或杂环基；其中 R¹²和 R¹³可以独立地任选地在碳上被选自 R²⁵的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团，则该氮可以任选地被选自 R²⁶的基团取代；

[0458] R¹⁴选自氢、卤代、氨基甲酰基、氨基磺酰基、羟基氨基羰基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₁₋₁₀烷酰基、N-(C₁₋₁₀烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基甲酰基、C₁₋₁₀烷基 S(O)_a其中 a 是 0 至 2、N-(C₁₋₁₀烷基)氨基磺酰基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基磺酰基、N-(C₁₋₁₀烷基)氨基磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨基磺酰基氨基、碳环基、碳环基 C₁₋₁₀烷基、杂环基、杂环基 C₁₋₁₀烷基、碳环基-(C₁₀亚烷基)_p-R²⁷-(C₁₀亚烷基)_q-或杂环基-(C₁₀亚烷基)_r-R²⁸-(C₁₀亚烷基)_s-；其中 R¹⁴可以任选地在碳上被选自 R²⁹的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团，则该氮可以任选地被选自 R³⁰的基团取代；或 R¹⁴是式 (VC) 的基团：

[0459]



[0460] R¹⁵是氢或 C₁₋₆烷基；并且 R¹⁶是氢或 C₁₋₆烷基；其中 R¹⁶可以任选地在碳上被选自 R³¹的一个或更多个基团取代；

[0461] 或 R¹⁵和 R¹⁶与 R¹⁵和 R¹⁶被附接到的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可以任选地在碳上被一个或更多个 R³⁷取代；并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团，则该氮可以任选地被选自 R³⁸的基团取代；

[0462] m 是 1-3；其中 R⁷的值可以是相同的或不同的；

[0463] R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁹、R³¹和 R³⁷独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲

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

[0464] R^{21} 、 R^{22} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{32} 或 R^{33} 独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{36}-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$ 或 $-C(O)NR^{36}-$ ；其中 R^{36} 选自氢或 C_{1-6} 烷基，且 x 是 0-2；

[0465] p 、 q 、 r 和 s 独立地选自 0-2；

[0466] R^{34} 选自卤代、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 N -甲基氨基甲酰基、 N,N -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、 N -甲基氨磺酰基、 N,N -二甲基氨磺酰基、 N -甲基氨磺酰基氨基和 N,N -二甲基氨磺酰基氨基；

[0467] R^{20} 、 R^{24} 、 R^{26} 、 R^{30} 、 R^{35} 和 R^{38} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N-(C_{1-6}烷基)$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}烷基)_2$ 氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苄甲酰基和苄基磺酰基；并且

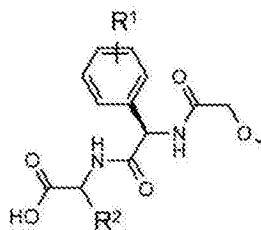
[0468] 其中“杂芳基”是包含 3-12 个原子的完全不饱和的单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫和氧，除非另有说明，该杂芳基可以是碳或氮连接的；

[0469] 其中“杂环基”是包含 3-12 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫和氧，除非另有说明，该杂环基可以是碳或氮连接的，其中 $-CH_2-$ 基团能够任选地被 $-C(O)-$ 基团取代，并且环硫原子可以任选地被氧化以形成 S -氧化物；并且

[0470] 其中“碳环基”是包含 3-12 个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环的碳环；其中 $-CH_2-$ 基团能够任选地被 $-C(O)-$ 基团取代。

[0471] 在某些实施方案中， R^4 和 R^5 不是 $S-CH_3$ 和 / 或

[0472]



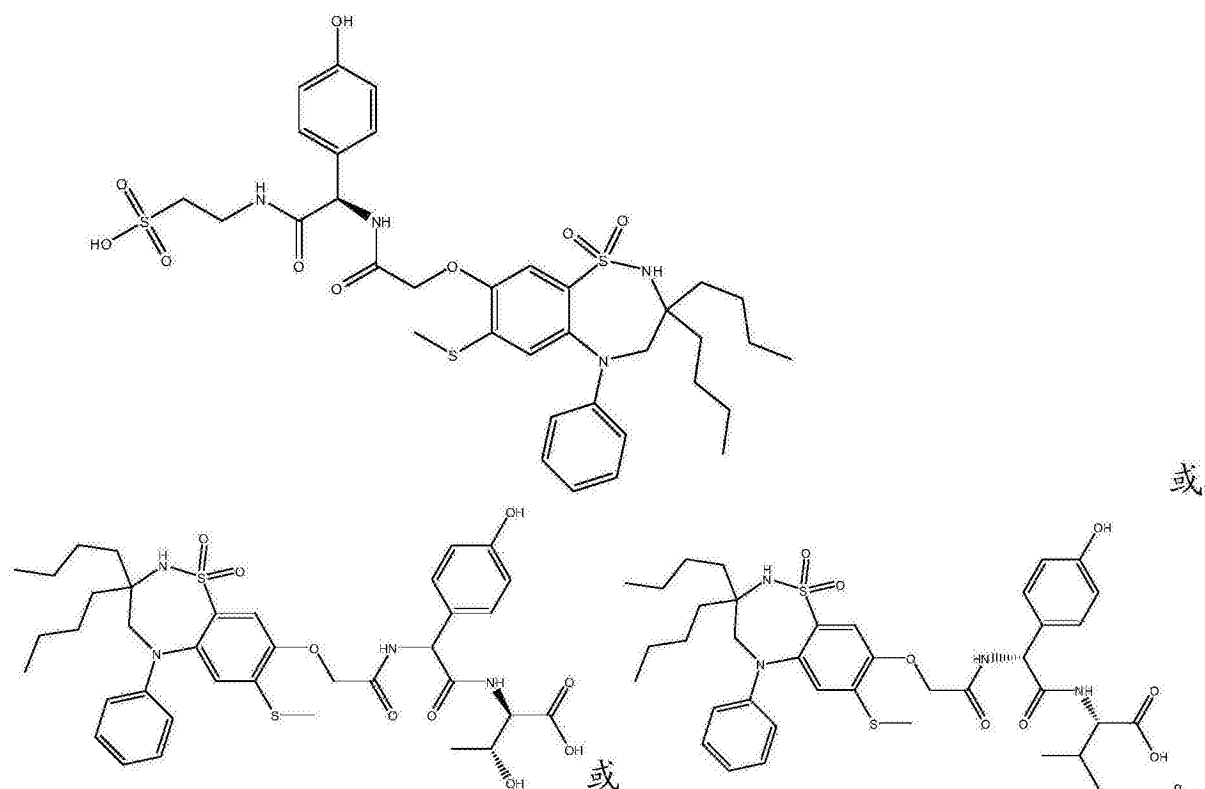
[0473] 其中 R^1 是 H 或羟基；并且 R^2 是 H、 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2SCH_3$ 或 $-CH_2CH_2SCH_3$ 。

[0474] 在某些实施方案中，式 V 的化合物不是 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8- $(N-\{(R)-\alpha-[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基\})$

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

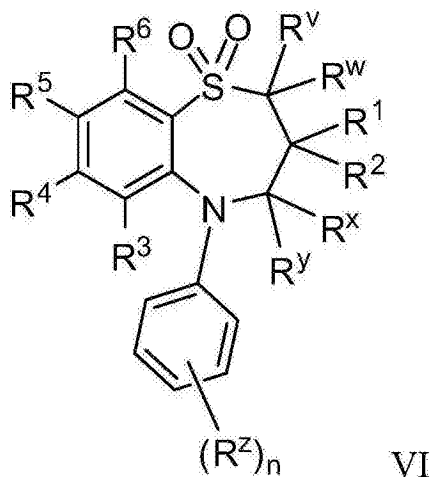
[0475] 在某些实施方案中,式 V 的化合物不是

[0476]



[0477] 在某些实施方案中,适合于本文描述的方法的ASBTI是式VI的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或这种盐的溶剂化物,或在可用的羧基或羟基上形成的在体内可水解的酯,或在可用的羧基上形成的在体内可水解的酰胺:

[0478]



[0479] 其中：

[0480] R^v 和 R^w 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

[0481] R^1 和 R^2 中的一个选自氢或 C_{1-6} 烷基并且另一个选自 C_{1-6} 烷基；

[0482] R^x 和 R^y 独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基,或 R^x 和 R^y 中的一个为氢或 C_{1-6} 烷基并且另一个为羟基或 C_{1-6} 烷氧基;

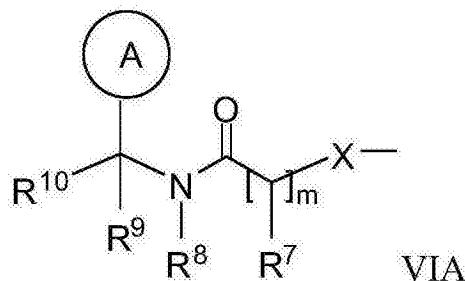
[0483] R²选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷酰氧基、N-(C₁₋₆烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基、C₁₋₆烷酰基氨基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂氨基甲酰基、C₁₋₆

烷基 S(O)_a 其中 a 是 0 至 2, C₁₋₆ 烷氧基羰基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨磺酰基和 N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨磺酰基;

[0484] n 是 0-5;

[0485] R⁴和 R⁵中的一个式 (VIA) 的基团:

[0486]



[0487] R³和 R⁶以及 R⁴和 R⁵中的另一个独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷酰基、C₁₋₆ 烷酰氧基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基、N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷酰基氨基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨基甲酰基、N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨基甲酰基、C₁₋₆ 烷基 S(O)_a 其中 a 是 0 至 2, C₁₋₆ 烷氧基羰基、N-(C₁₋₆ 烷基) 氨磺酰基和 N, N-(C₁₋₆ 烷基)₂ 氨磺酰基; 其中 R³和 R⁶以及 R⁴和 R⁵中的另一个可以任选地在碳上被一个或多个 R¹⁷取代;

[0488] X 是 -O-、-N(R^a)-、-S(O)_b- 或 -CH(R^a)-; 其中 R^a是氢或 C₁₋₆ 烷基, 并且 b 是 0-2;

[0489] 环 A 是芳基或杂芳基; 其中环 A 任选地在碳上被选自 R¹⁸的一个或多个取代基取代;

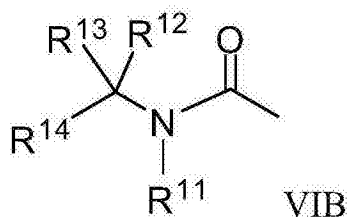
[0490] R⁷是氢、C₁₋₆ 烷基、碳环基或杂环基; 其中 R⁷任选地在碳上被选自 R¹⁹的一个或多个取代基取代; 并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团, 则该氮可以任选地被选自 R²⁰的基团取代;

[0491] R⁸是氢或 C₁₋₆ 烷基;

[0492] R⁹是氢或 C₁₋₆ 烷基;

[0493] R¹⁰是氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷酰基、C₁₋₁₀ 烷酰氧基、N-(C₁₋₁₀ 烷基) 氨基、N, N-(C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基、N, N, N-(C₁₋₁₀ 烷基)₃ 胺基、C₁₋₁₀ 烷酰基氨基、N-(C₁₋₁₀ 烷基) 氨基甲酰基、N, N-(C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨基甲酰基、C₁₋₁₀ 烷基 S(O)_a 其中 a 是 0 至 2、N-(C₁₋₁₀ 烷基) 氨磺酰基、N, N-(C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨磺酰基、N-(C₁₋₁₀ 烷基) 氨磺酰基氨基、N, N-(C₁₋₁₀ 烷基)₂ 氨磺酰基氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C₁₋₁₀ 烷基、杂环基、杂环基 C₁₋₁₀ 烷基、碳环基 -(C₁₋₁₀ 亚烷基)_p-R²¹-(C₁₋₁₀ 亚烷基)_q- 或杂环基 -(C₁₋₁₀ 亚烷基)_r-R²²-(C₁₋₁₀ 亚烷基)_s-; 其中 R¹⁰任选地在碳上被选自 R²³的一个或多个取代基取代; 并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团, 则该氮可以任选地被选自 R²⁴的基团取代; 或 R¹⁰是式 (VIB) 的基团:

[0494]



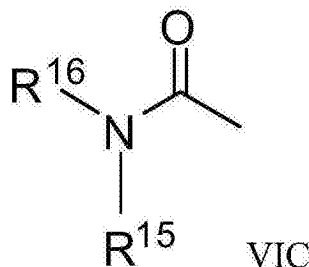
[0495] 其中：

[0496] R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0497] R^{12} 和 R^{13} 独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基氨基、碳环基或杂环基；其中 R^{12} 和 R^{13} 可以独立地任选地在碳上被选自 R^{25} 的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{26} 的基团取代；

[0498] R^{14} 选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_3$ 胺基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基氨基、 C_{1-10} 烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、碳环基 $-(C_{1-10} \text{ 亚烷基})_p-R^{27}-(C_{1-10} \text{ 亚烷基})_q-$ 或杂环基 $-(C_{1-10} \text{ 亚烷基})_r-R^{28}-(C_{1-10} \text{ 亚烷基})_s-$ ；其中 R^{14} 可以任选地在碳上被选自 R^{29} 的一个或更多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 基团，则该氮可以任选地被选自 R^{30} 的基团取代；或 R^{14} 是式 (VIC) 的基团：

[0499]



[0500] R^{15} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

[0501] R^{16} 是氢或 C_{1-6} 烷基；其中 R^{16} 可以任选地在碳上被选自 R^{31} 的一个或更多个基团取代；

[0502] n 是 1-3；其中 R^7 的值可以是相同的或不同的；

[0503] R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{29} 或 R^{31} 独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羟基氨基羰基、脒基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 烷酰基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 C_{1-10} 烷酰氧基、 $(C_{1-10} \text{ 烷基})_3$ 甲硅烷基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_3$ 胺基、 C_{1-10} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-10} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 $N-(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、

烷基)₂氨磺酰基、N-(C₁₋₁₀烷基)氨磺酰基氨基、N,N-(C₁₋₁₀烷基)₂氨磺酰基氨基、C₁₋₁₀烷氧基羰基氨基、碳环基、碳环基 C₁₋₁₀烷基、杂环基、杂环基 C₁₋₁₀烷基、碳环基-(C₁₋₁₀亚烷基)_p-R³²-(C₁₋₁₀亚烷基)_q-或杂环基-(C₁₋₁₀亚烷基)_r-R³³-(C₁₋₁₀亚烷基)_s-;其中 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²³、R²⁵、R²⁹或 R³¹可以独立地任选地在碳上被一个或多个 R³⁴取代;并且其中如果所述杂环基包含 -NH- 基团,则该氮可以任选地被选自 R³⁵的基团取代;

[0504] R²¹、R²²、R²⁷、R²⁸、R³²或 R³³独立地选自 -O-、-NR³⁶-、-S(O)_x-、-NR³⁶C(O)NR³⁶-、-NR³⁶C(S)NR³⁶-、-OC(O)N=C-、-NR³⁶C(O)-或 -C(O)NR³⁶-;其中 R³⁶选自氢或 C₁₋₆烷基,并且 x 是 0-2;

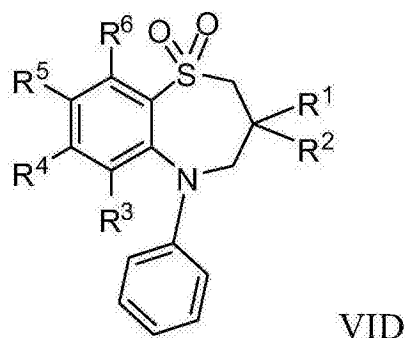
[0505] p、q、r 和 s 独立地选自 0-2;

[0506] R³⁴选自卤代、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、N-甲基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N-甲基氨磺酰基氨基和 N,N-二甲基氨磺酰基氨基;

[0507] R²⁰、R²⁴、R²⁶、R³⁰或 R³⁵独立地选自 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷酰基、C₁₋₆烷基磺酰基、C₁₋₆烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苄甲酰基和苯基磺酰基。

[0508] 在某些实施方案中,式 VI 的化合物具有式 VID 的结构或其药学上可接受的盐:

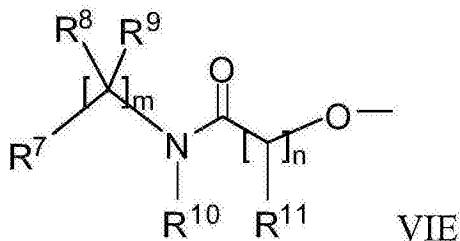
[0509]



[0510] 其中:

[0511] R¹和 R²独立地选自 C₁₋₆烷基;R⁴和 R⁵中的一个为式 (VIE) 的基团:

[0512]

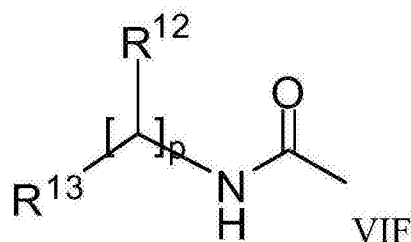


[0513] R³和 R⁶以及 R⁴和 R⁵中的另一个独立地选自氢、卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷酰基、C₁₋₄烷酰氧基、N-(C₁₋₄烷基)氨基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基、C₁₋₄烷酰基氨基、N-(C₁₋₄烷基)氨基甲酰基、N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨基甲酰基、C₁₋₄烷基 S(O)_a其中 a 是 0 至 2, C₁₋₄烷氧基羰基、N-(C₁₋₄烷基)氨磺酰基和 N,N-(C₁₋₄烷基)₂氨磺酰基;其中 R³和 R⁶以及 R⁴和 R⁵中的另一

个可以任选地在碳上被一个或多个 R^{14} 取代；

[0514] R^7 是羧基、磺基、亚磺酰基、膦酰基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $P(O)(OH)(OR_a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$ 或 $P(O)(OR^a)(R^b)$ ，其中 R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基；或 R^7 是式 (VIF) 的基团：

[0515]



[0516] R^8 和 R^9 独立地是氢、 C_{1-4} 烷基或饱和的环状基团，或 R^8 和 R^9 一起形成 C_{2-6} 亚烷基；其中 R^8 和 R^9 或 R^8 和 R^9 一起可以独立地任选地在碳上被选自 R^{15} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述饱和的环状基团包含 $-NH-$ 部分，则该氮可以任选地被一个或多个 R^{20} 取代；

[0517] R^{10} 是氢或 C_{1-4} 烷基；其中 R^{10} 任选地在碳上被选自 R^{24} 的一个或多个取代基取代；

[0518] R^{11} 是氢、 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基；其中 R^{11} 任选地在碳上被选自 R^{16} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则该氮可以任选地被一个或多个 R^{21} 取代；

[0519] R^{12} 是氢或 C_{1-4} 烷基、碳环基或杂环基；其中 R^{12} 任选地在碳上被选自 R^{17} 的一个或多个取代基取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则该氮可以任选地被一个或多个 R^{22} 取代；

[0520] R^{13} 是羧基、磺基、亚磺酰基、膦酰基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^c)$ 或 $-P(O)(OR^c)(R^d)$ ，其中 R^c 和 R^d 独立地选自 C_{1-6} 烷基；

[0521] m 是 1-3；其中 R^8 和 R^9 的值可以是相同的或不同的；

[0522] n 是 1-3；其中 R^{11} 的值可以是相同的或不同的；

[0523] p 是 1-3；其中 R^{12} 的值可以是相同的或不同的；

[0524] R^{14} 和 R^{16} 独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基和 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基；其中 R^{14} 和 R^{16} 可以独立地任选地在碳上被一个或多个 R^{18} 取代；

[0525] R^{15} 和 R^{17} 独立地选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基 $S(O)_a$ 其中 a 是 0 至 2、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 氨磺酰基和 $N,N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 氨磺酰基、碳环基、杂环基、磺基、亚磺酰基、脒基、膦酰基、 $-P(O)(OR^e)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^e)$ 或 $-P(O)(OR^e)(R^f)$ ，其中 R^e 和 R^f 独立地选自 C_{1-6} 烷基；其中 R^{15} 和 R^{17} 可以独立地任选地在碳上被一个或多个 R^{19} 取代；并且其中如果所述杂环基包含 $-NH-$ 部分，则该氮可以任选地被一个或多个 R^{23} 取代；

[0526] R^{18} 、 R^{19} 和 R^{25} 独立地选自卤代、羟基、氰基、氨基甲酰基、脒基、氨基、硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、烯丙基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰氨基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚硫酰基、甲磺酰基、N-甲基氨磺酰基和N,N-二甲基氨磺酰基；

[0527] R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{26} 独立地是 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、氨磺酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨磺酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)氨磺酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、苄基、苄乙基、苄甲酰基、苄基磺酰基和苄基；

[0528] R^{24} 选自卤代、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷酰基、 C_{1-4} 烷酰氧基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基、 C_{1-4} 烷酰基氨基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷基S(O)_a其中a是0至2、 C_{1-4} 烷氧基羰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨磺酰基和N,N-(C_{1-4} 烷基)₂氨磺酰基、碳环基、杂环基；其中 R^{24} 可以独立地任选地在碳上被一个或更多个 R^{25} 取代；并且其中如果所述杂环基包含-NH-部分，则该氮可以任选地被一个或更多个 R^{26} 取代；

[0529] 其中任何饱和的环状基团是包含3-12个原子的完全或部分饱和的单环或双环，其中0-4个原子选自氮、硫或氧，所述饱和的环状基团可以是碳或氮连接的；

[0530] 其中任何杂环基是包含3-12个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，所述杂环基可以是碳或氮连接的，其中-CH₂-基团能够任选地被-C(O)-取代，或环硫原子可以任选地被氧化以形成S-氧化物；并且

[0531] 其中任何碳环基是包含3-12个原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环的碳环，其中-CH₂-基团能够任选地被-C(O)-取代。

[0532] 在某些实施方案中，式IV的化合物是1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基丙基]氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)-1'-苯基-1'-[N'-(羧基甲基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- α -[N'-(S)-1-羧基乙基]氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并硫氮杂萘；或其盐。

[0533] 在某些实施方案中，使用任何合适的方法将本文描述的任何化合物共价地缀合至胆汁酸。在某些实施方案中，本文描述的化合物被共价地键合至环糊精或可生物降解的聚合物（例如，多糖）。

[0534] 在某些实施方案中，本文描述的化合物不被全身地吸收。此外，本文提供抑制胆汁盐在个体的胃肠道中再循环的化合物。在某些实施方案中，本文描述的化合物可以不从消化道腔中转运和/或不与ASBT相互作用。在某些实施方案中，本文描述的化合物不影响或最低限度地影响脂肪的消化和/或吸收。在某些实施方案中，施用治疗有效量的本文描述的任何化合物不导致个体的胃肠紊乱或乳酸性酸中毒。在某些实施方案中，本文描述的化

合物经口施用。在某些实施方案中,ASBTI 在回肠末端被释放。与本文描述的方法相容的 ASBTI 可以是顶端钠依赖性胆汁酸转运蛋白的直接抑制剂、变构抑制剂或部分抑制剂。

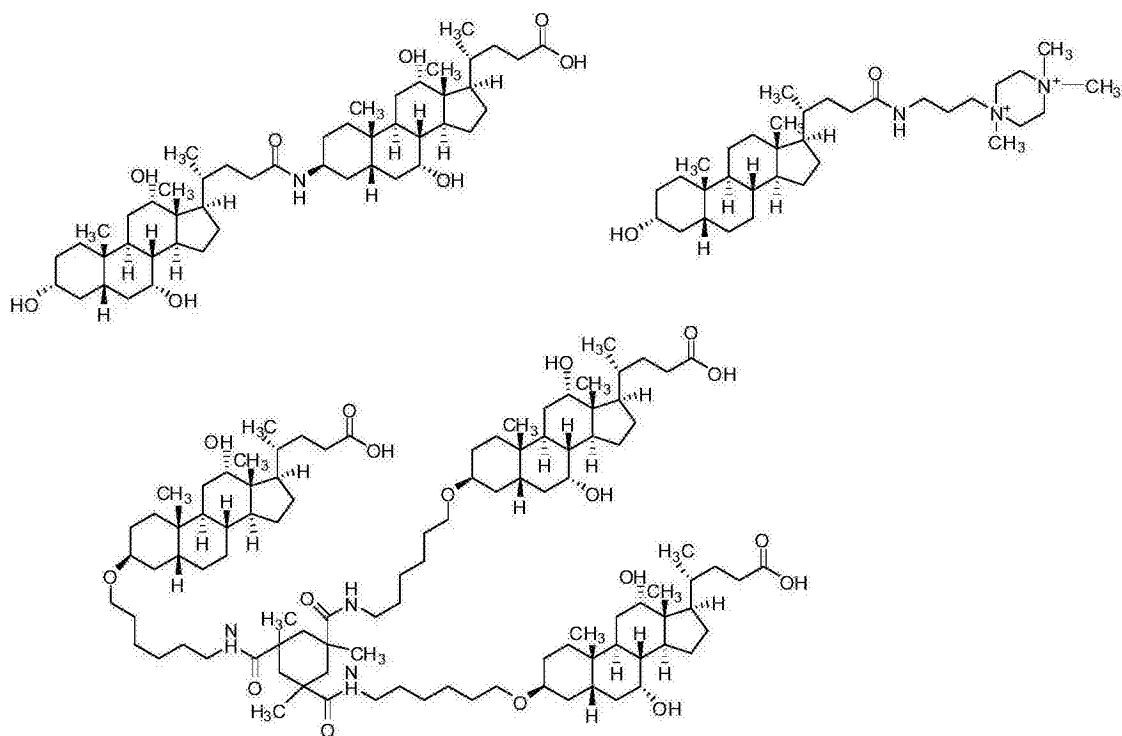
[0535] 在某些实施方案中,抑制 ASBT 或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物是在 EP1810689、美国专利第 6,458,851、7413536 号、美国申请公布第 2002/0147184、2003/0119809、2003/0149010、2004/0014806、2004/0092500、2004/0180861、2004/0180860、2005/0031651、2006/0069080、2006/0199797、2006/0241121、2007/0065428、2007/0066644、2007/0161578、2007/0197628、2007/0203183、2007/0254952、2008/0070888、2008/0070892、2008/0070889、2008/0070984、2008/0089858、2008/0096921、2008/0161400、2008/0167356、2008/0194598、2008/0255202、2008/0261990 号、WO 2002/50027、WO2005/046797、WO2006/017257、WO2006/105913、WO2006/105912、WO2006/116499、WO2006/117076、WO2006/121861、WO2006/122186、WO2006/124713、WO2007/050628、WO2007/101531、WO2007/134862、WO2007/140934、WO2007/140894、WO2008/028590、WO2008/033431、WO2008/033464、WO2008/031501、WO2008/031500、WO2008/033465、WO2008/034534、WO2008/039829、WO2008/064788、WO2008/064789、WO2008/088836、WO2008/104306、WO2008/124505 和 WO2008/130616 中描述的化合物;上述文献中描述的抑制有恢复力的胆汁酸转运的化合物通过引用并入本文。

[0536] 在某些实施方案中,抑制 ASBT 或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物是在 WO93/16055、WO94/18183、WO94/18184、WO96/05188、WO96/08484、WO96/16051、WO97/33882、WO98/38182、WO99/35135、WO98/40375、WO99/64409、WO99/64410、W000/01687、W000/47568、W000/61568、DE 19825804、W000/38725、W000/38726、W000/38727(包括那些具有 2,3,4,5-四氢-1-苯并硫杂萘 1,1-二氧化物结构的化合物)、W000/38728、W001/66533、W002/50051、EP0864582(例如 (3R,5R)-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并硫氮杂萘-8-基(β -D-吡喃葡萄糖苷酸(glucopyranosiduronic acid)、WO94/24087、WO98/07749、WO98/56757、WO99/32478、WO99/35135、W000/20392、W000/20393、W000/20410、W000/20437、W001/34570、W000/35889、W001/68637、W001/68096、W002/08211、W003/020710、W003/022825、W003/022830、W003/0222861、JP10072371、美国专利第 5,910,494;5,723,458;5,817,652;5,663,165;5,998,400;6,465,451、5,994,391;6,107,494;6,387,924;6,784,201;6,875,877;6,740,663;6,852,753;5,070,103、6,114,322、6,020,330、7,179,792 号、EP251315、EP417725、EP489-423、EP549967、EP573848、EP624593、EP624594、EP624595、EP869121、EP1070703、W004/005247 中描述的化合物,在 Drugs of the Future, 24, 425-430(1999), Journal of Medicinal Chemistry, 48, 5837-5852, (2005) 和 Current Medicinal Chemistry, 13, 997-1016, (2006) 中公开为具有 IBAT 活性的化合物;上述文献中描述的抑制有恢复力的胆汁酸转运的化合物通过引用并入本文。

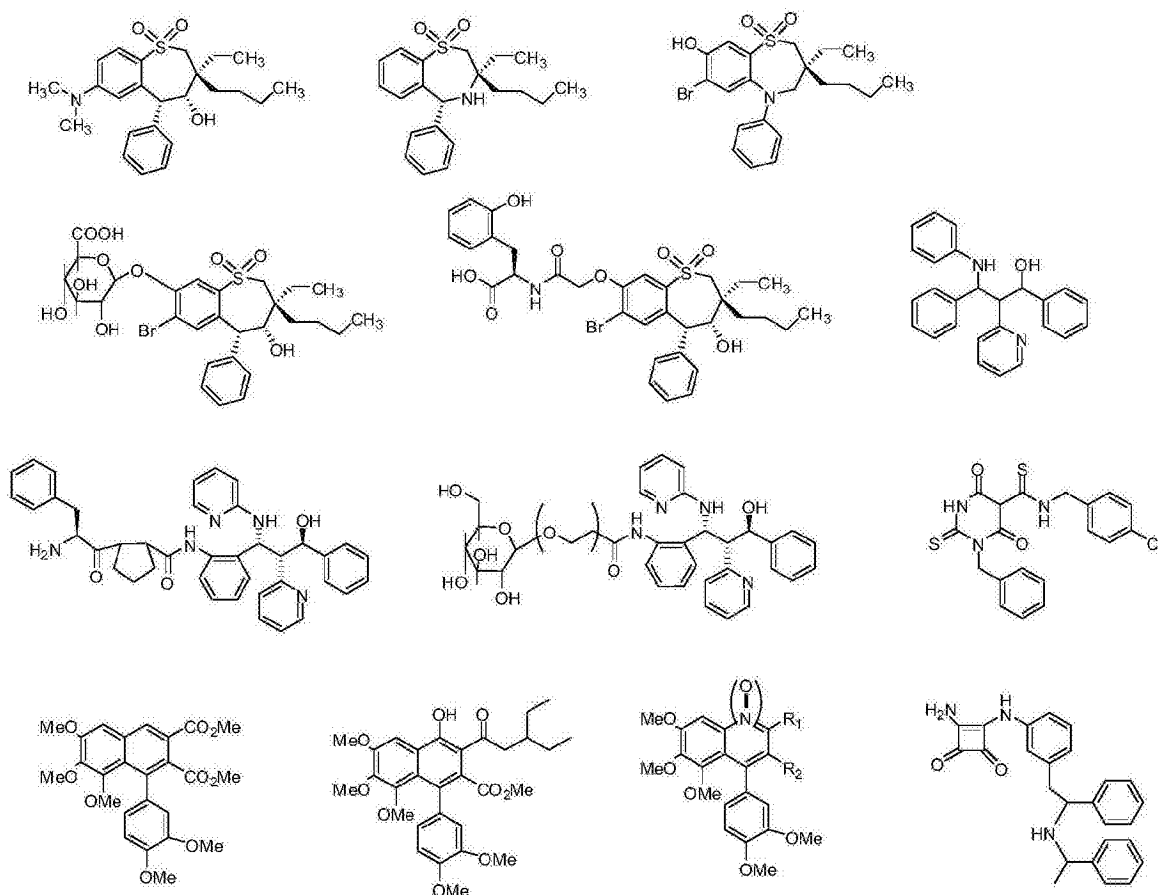
[0537] 在某些实施方案中,抑制 ASBT 或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物为苯并硫杂萘、苯并硫氮杂萘(包括 1,2-苯并硫氮杂萘、1,4-苯并硫氮杂萘、1,5-苯并硫氮杂萘和/或 1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘)。在某些实施方案中,抑制 ASBT 或任何有恢复力的胆汁酸转运蛋白的化合物包括并且不限于 S-8921(在 EP597107、WO 93/08155

中公开)、在 W096/05188 中公开的 264W94(GSK) ;SC-435(1-[4-[4-[(4R,5R)-3,3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2,3,4,5-四氢-4-羟基-1,1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-铵双环[2.2.2]辛烷甲磺酸盐), SC-635(Searle) ; 2164U90(3-丁基-3-乙基-2,3,4,5-四氢-5-苯基-1,4-苯并硫氮杂萘 1,1-二氧化物) ; BARI-1741(Aventis SA), AZD 7508(Astra Zeneca) ;巴昔巴特(barixibat)(11-(D-葡萄糖酰氨基)-N-{2-[(1S,2R,3S)-3-羟基-3-苯基-2-(2-吡啶基)-1-(2-吡啶基氨基)丙基]苯基}十一酰胺)或类似物,或其组合。在某些实施方案中,ASBTI 是:

[0538]



[0539]



6

[0540] 在某些实施方案中,本文描述的化合物具有一个或更多个手性中心。这样,本文设想所有立体异构体。在各个实施方案中,本文描述的化合物以旋光性或外消旋形式存在。应理解,本发明的化合物涵盖具有本文描述的治疗上有用的性质的外消旋、旋光性、区域异构和立体异构形式,或其组合。以任何合适的方式(通过非限制性的示例,包括通过经由再结晶技术拆分外消旋形式、通过从旋光性起始原料合成、通过手性合成、或通过使用手性固定相层析分离)来实现旋光性形式的制备。在某些实施方案中,一种或更多种异构体的混合物被用作本文描述的治疗性化合物。在某些实施方案中,本文描述的化合物包含一个或更多个手性中心。通过任何手段(包括对映体选择性合成和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物的分离)来制备这些化合物。通过任何手段(通过非限制性的示例,包括化学工艺、酶工艺、分级结晶、蒸馏、层析或类似手段)来实现化合物及其异构体的拆分。

[0541] 使用本文描述且如例如在 Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 1-17 卷 (John Wiley 和 Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 1-5 卷以及增补本 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 1-40 卷 (John Wiley 和 Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版, (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 第 4 版, A 卷和 B 卷 (Plenum 2000, 2001); 以及 Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第 3 版, (Wiley 1999) (这些文献中的全部通过引用这样的公开内容而并入) 中描述的技术和材料来合成本文描述的化合物和具有不同取代基的其他相关化合物。为了引入如本文提供的式中存在各个部分,

通过使用适当的试剂和条件来对用于制备如本文描述的化合物的一般方法进行修改。作为指导,利用以下合成方法。

[0542] 通过亲电体与亲核体的反应形成共价键

[0543] 使用各种亲电体和 / 或亲核体对本文描述的化合物进行改性,以形成新的官能团或取代基。标题为“共价键及其前体的示例”的表 A 列举共价键和产生共价键的前体官能团的选定的非限制性示例。表 A 被用作针对提供共价键的多种可用的亲电体和亲核体组合的指导。前体官能团作为亲电基团和亲核基团示出。

[0544] 表 A :共价键及其前体的示例

[0545]

共价键产物	亲电体	亲核体
甲酰胺	活化酯	胺 / 苯胺
甲酰胺	酰叠氮	胺 / 苯胺
甲酰胺	酰卤	胺 / 苯胺
酯	酰卤	醇 / 酚
酯	酰基腈	醇 / 酚
甲酰胺	酰基腈	胺 / 苯胺
亚胺	醛	胺 / 苯胺

[0546]

脎	醛或酮	酰肼
肟	醛或酮	羟胺
烷基胺	烷基卤化物	胺 / 苯胺
酯	烷基卤化物	羧酸
硫醚	烷基卤化物	硫醇
醚	烷基卤化物	醇 / 酚
硫醚	烷基磺酸盐	硫醇
酯	烷基磺酸盐	羧酸
醚	烷基磺酸盐	醇 / 酚
酯	酸酐	醇 / 酚

甲酰胺	酸酐	胺 / 苯胺
噻吩	芳基卤	硫醇
芳基胺	芳基卤	胺
硫醚	氮杂环丙烷	硫醇
硼酸酯	硼酸盐	乙二醇
甲酰胺	羧酸	胺 / 苯胺
酯	羧酸	醇
肼	酰肼	羧酸
N- 酰基脲或酸酐	碳二亚胺	羧酸
酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
氨基三嗪	卤代三嗪	胺 / 苯胺
三嗪基醚	卤代三嗪	醇 / 酚

[0547]

脘	酰亚胺酯	胺 / 苯胺
脲	异氰酸盐	胺 / 苯胺
尿烷	异氰酸盐	醇 / 酚
硫脲	异硫氰酸盐	胺 / 苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
亚磷酸酯	亚磷酰胺	醇
甲硅烷基醚	甲硅烷基卤化物	醇
烷基胺	磺酸酯	胺 / 苯胺
硫醚	磺酸酯	硫醇

酯	磺酸酯	羧酸
醚	磺酸酯	醇
磺酰胺	磺酰基卤化物	胺 / 苯胺
磺酸酯	磺酰基卤化物	酚 / 醇

[0548] 保护基的使用

[0549] 在描述的反应中,必需保护期望存在于最终产物中的反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代基或羧基,以便避免它们不希望地参与反应。保护基被用来封端某些或全部的反应性部分,并且阻止这类基团参与化学反应,直至该保护基被去除为止。在某些实施方案中,预期每个保护基通过不同的手段是可去除的。在完全不同的反应条件下断裂的保护基满足差异性去除的要求。

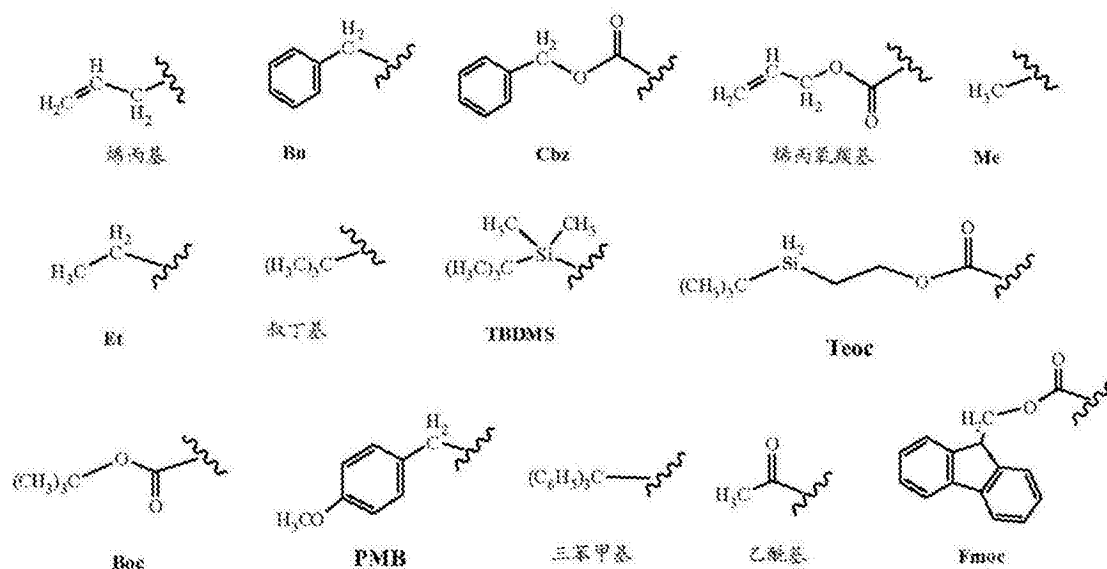
[0550] 在某些实施方案中,保护基通过酸、碱、还原条件(比如,例如,氢解作用)和/或氧化条件来去除。基团比如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基是酸不稳定的,并且被用于在用 Cbz 基团(其通过氢解作用是可去除的)和 Fmoc 基团(其是碱不稳定的)保护的氨基的存在下保护羧基和羟基反应性部分。在用酸不稳定的基团比如氨基甲酸叔丁酯或用酸和碱都稳定但水解可去除的氨基甲酸酯封端的胺的存在下,羧酸和羟基反应性部分用碱不稳定的基团比如但不限于甲基、乙基和乙酰基来封端。

[0551] 在某些实施方案中,羧酸和羟基反应性部分用水解可去除的保护基比如苄基来封端,而能够与酸形成氢键的胺基用碱不稳定的基团比如 Fmoc 来封端。羧酸反应性部分通过如本文示例地转化为简单的酯化合物(包括转化为烷基酯)而被保护,或用氧化可去除的保护基比如 2, 4- 二甲氧基苄基来封端,而共同存在的氨基用氟化物不稳定的氨基甲酸甲硅烷酯来封端。

[0552] 烯丙基封端基团(blocking group)在酸-和碱-保护基的存在下是有用的,因为前者稳定并且随后通过金属或 p 酸催化剂去除。例如,在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸酯胺保护基的存在下,用 Pd⁰-催化的反应对烯丙基封端的羧酸去保护。又一种形式的保护基是化合物或中间体被附接至其的树脂。只要残基被附接至树脂,该官能团就被封端,并且不反应。一旦从树脂中释放,该官能团就可反应。

[0553] 典型地,封端基/保护基选自:

[0554]

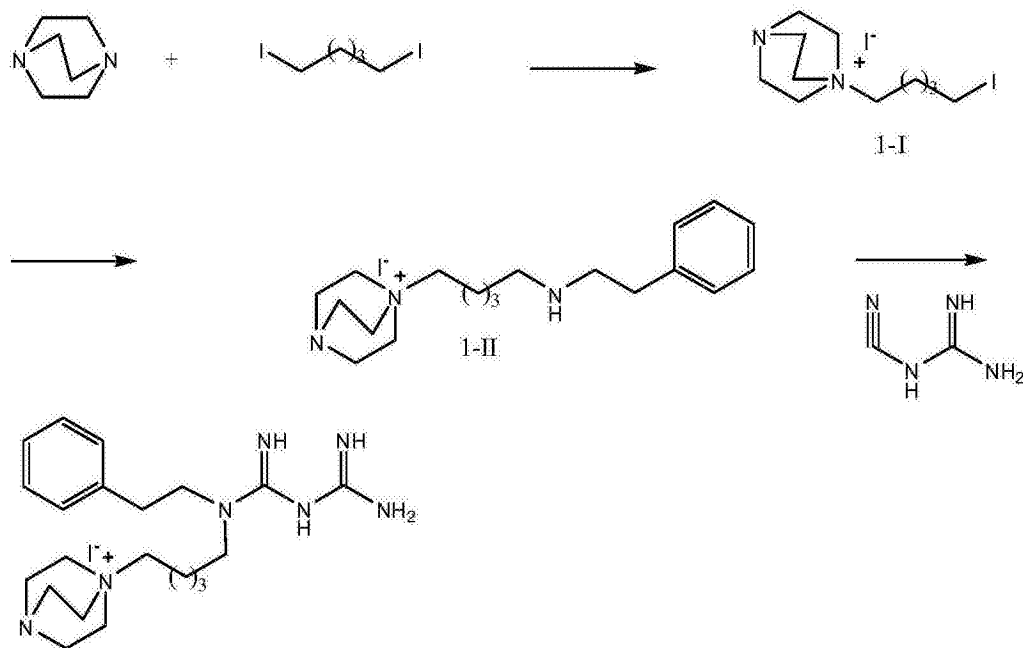


[0555] 其他保护基加上适用于产生保护基和保护基的去除的技术的详细说明在 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第三版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999; 和 Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994 中被描述, 这些文献通过引用这样的公开内容而并入本文。

[0556] 在某些实施方案中, 如在例如 WO 96/05188、美国专利第 5,994,391、7,238,684、6,906,058、6,020,330 和 6,114,322 号中描述的合成本文描述的 ASBTI。在某些实施方案中, 由从商业来源可得到或使用本文概述的程序制备的化合物开始, 合成本文描述的 ASBTI。在某些实施方案中, 根据方案 1 中陈述的方法来制备本文描述的化合物:

[0557] 方案 1:

[0558]



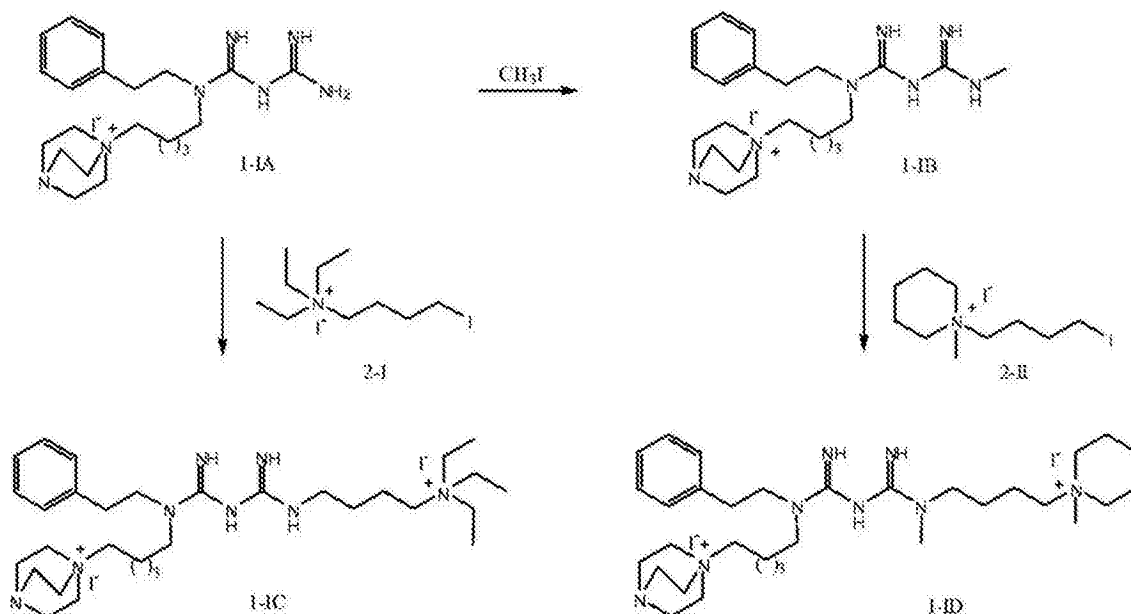
[0559] 在某些实施方案中, 合成以 1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷与 4-碘-1-氯丁烷的反应开始以提供结构 1-I 的化合物。这类化合物以任何合适的方式 (例如, 如在 Tremont, S. J. 等人, *J. Med. Chem.* 2005, 48, 5837-5852 中陈述的) 来制备。然后使结构 1-I 的化合物

经历与苯乙胺的反应,以提供结构 1-II 的化合物。然后允许结构 1-II 的化合物与二氰基二酰胺反应,以提供式 I 的化合物。

[0560] 在某些实施方案中,如以下方案 2 中所示,使式 III 的第一化合物经历进一步反应,以提供式 III 的第二化合物。

[0561] 方案2:

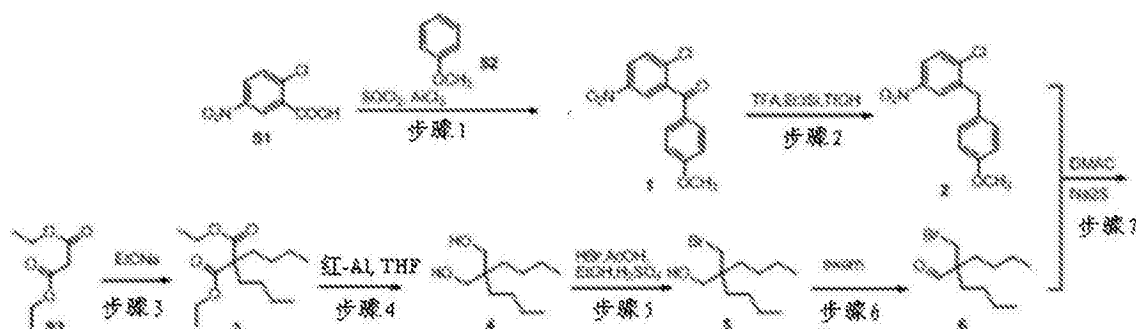
[0562]



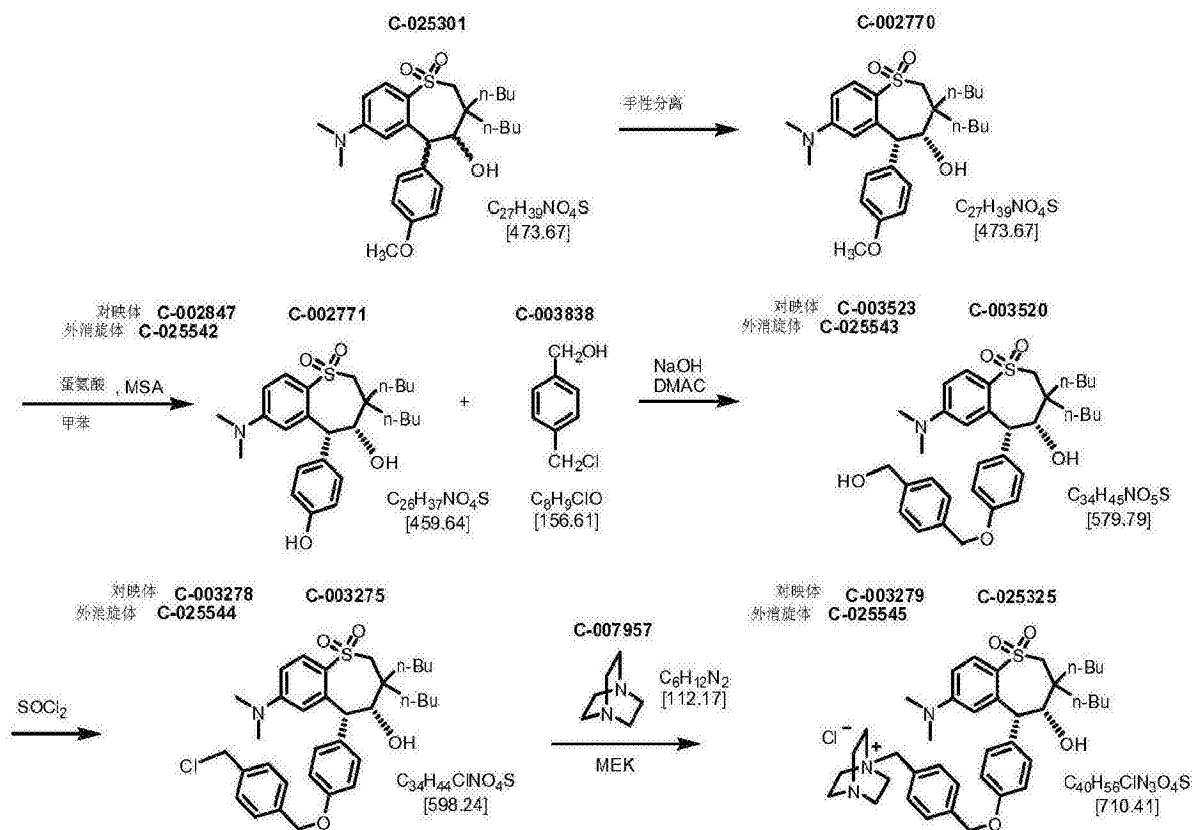
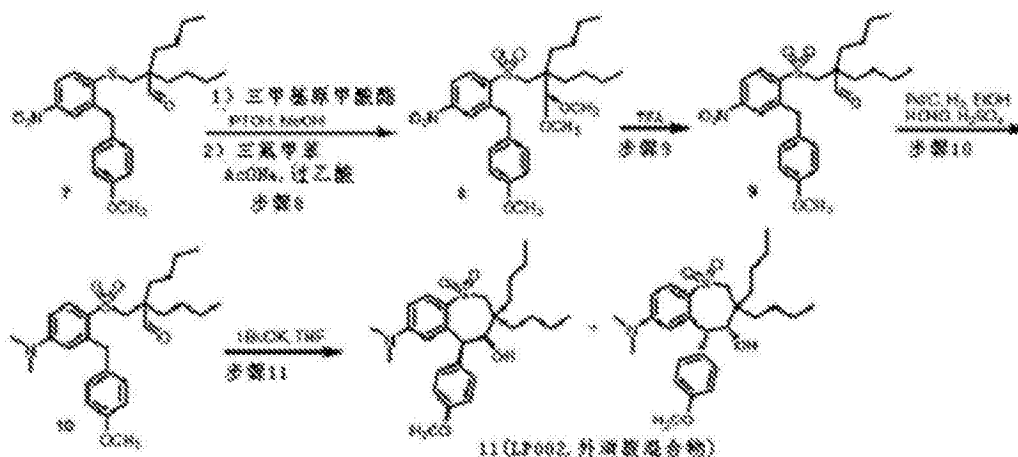
[0563] 式 III 的第一化合物 (1-IA) 用碘甲烷烷基化, 以提供式 III 的第二化合物 1-IB。1-IB 用结构 2-II 的化合物烷基化提供式 III 的另一化合物 IC。在可选择的实施方案中, 式 III 的第一化合物 1-IA 用结构 2-I 的化合物烷基化, 以提供式 III 的第二化合物 1-IC。

[0564] 在某些实施方案中,根据方案3中陈述的方法来制备本文描述的化合物:

[0565]



[0566]



[0567] 一般定义

[0568] 如本文使用的术语“胆汁酸”包括类固醇酸（和 / 或其羧酸根阴离子）及其盐，发现于动物（例如，人）的胆汁中，作为非限制性的示例，包括胆酸、胆酸盐、脱氧胆酸、脱氧胆酸盐、猪脱氧胆酸、猪脱氧胆酸盐、甘氨酸胆酸、甘氨酸胆酸盐、牛磺胆酸、牛磺胆酸盐、鹅脱氧胆酸、熊脱氧胆酸、熊二醇、牛磺熊脱氧胆酸、甘氨酸熊脱氧胆酸、7-β-甲基胆酸、甲基胆酸、鹅脱氧胆酸盐、胆酸、胆酸盐以及类似物。牛磺胆酸和 / 或牛磺胆酸盐在本文中被称作 TCA。本文使用的胆汁酸的任何引用包括引用胆汁酸、一种且仅一种胆汁酸、一种或更多种胆汁酸或至少一种胆汁酸。因此，除非另有说明，术语“胆汁酸 (bile acid)”、“胆汁

盐 (bile salt) ”、“胆汁酸 / 胆汁盐 (bile acid/salt) ”、“胆汁酸 (bile acids) ”、“胆汁盐 (bile salts) ”和“胆汁酸 / 胆汁盐 (bile acids/salts) ”在本文可互换地使用。对本文使用的胆汁酸的任何引用包括引用胆汁酸或其盐。此外, 药学上可接受的胆汁酸酯任选地被用作本文描述的“胆汁酸”, 例如, 缀合至氨基酸 (例如, 甘氨酸或牛磺酸) 的胆汁酸 / 胆汁盐。其他胆汁酸酯包括, 例如, 被取代的或未被取代的烷基酯、被取代的或未被取代的杂烷基酯、被取代的或未被取代的芳基酯、被取代的或未被取代的杂芳基酯或类似物。例如, 术语“胆汁酸”包括分别与甘氨酸或牛磺酸缀合的胆酸: 甘氨胆酸盐和牛磺胆酸盐 (及其盐)。对本文使用的胆汁酸的任何引用包括引用天然地或合成地制备的相同的化合物。此外, 应当理解, 对本文使用的组分 (胆汁酸或其他) 的任何单数引用包括引用一种且仅一种、一种或更多种或至少一种这类组分。类似地, 除非另外注明, 对本文使用的组分的任何复数引用包括引用一种且仅一种、一种或更多种或至少一种这类组分。

[0569] 术语“受试者”、“患者”或“个体”在本文可互换地使用, 并且指的是例如患有本文描述的紊乱的哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物的示例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员: 人; 非人灵长类动物, 比如黑猩猩和其他猿和猴的物种; 农畜, 比如牛、马、绵羊、山羊、猪; 家养动物, 比如兔、狗和猫; 实验动物, 包括啮齿动物, 比如大鼠、小鼠和豚鼠以及类似物。非哺乳动物的示例包括但不限于鸟、鱼以及类似物。在本文提供的方法和组合物的一个实施方案中, 哺乳动物是人。

[0570] 如本文使用的术语“约”包括在描述的值的 10% 以内的任何值。

[0571] 如本文使用的术语“在... 之间”包括所述范围的较低数值和较高数值。

[0572] 如本文使用的术语“结肠”包括盲肠、升结肠、肝曲、脾曲、降结肠和乙状结肠。

[0573] 如本文使用的术语“组合物”包括组合物和以如本文描述的方法施用的组合物的公开内容。此外, 在某些实施方案中, 本发明的组合物是或包括如本文描述的口服剂型或直肠剂型的“制剂”。

[0574] 如本文使用的术语“治疗 (treat) ”、“治疗 (treating) ”或“治疗 (treatment) ”以及其他语法等同表达包括缓解、抑制或减轻症状, 减轻或抑制疾病或状况症状的严重程度, 降低疾病或状况症状的发病率, 减少或抑制疾病或状况症状的复发, 延迟疾病或状况症状的发作, 延迟疾病或状况症状的复发, 减轻或改善疾病或状况症状, 改善症状的潜在原因, 抑制疾病或状况, 例如阻止疾病或状况的发展, 缓解疾病或状况, 引起疾病或状况消退, 缓解由该疾病或状况引起的状况, 或停止疾病或状况的症状。术语还包括实现治疗益处。所谓的治疗益处是指被治疗的潜在紊乱的根除或缓解和 / 或与潜在紊乱相关的一种或更多种生理症状的根除或缓解, 使得在患者中观察到改善。

[0575] 如本文使用的术语“预防”、“防止”或“防范”以及其他语法等同表达, 包括预防另外的症状, 预防引起症状的潜在原因, 抑制疾病或状况, 例如, 阻止疾病或状况的发展, 并且意图包括预防。该术语还包括实现预防益处。为了预防益处, 将组合物任选地施用至处于发生特定疾病的风险的患者、施用至报道有疾病的一种或更多种生理学症状的患者或施用至处于疾病复发风险的患者。

[0576] 在预期组合治疗或预防方法时, 不意图本文描述的药剂被所述组合的特定性质限制。例如, 将本文描述的药剂任选地作为简单的混合物以及化学杂合体组合施用。后者的示例是其中药剂共价地连接至靶向载体或连接至活性药物。可以以许多方式比如但不限于

使用可商购的交联剂来实现共价结合。此外,任选地分开地或同时地实施组合治疗。

[0577] 如本文使用的,术语“药物组合”、“施用另外的疗法”、“施用另外的治疗剂”以及类似术语指的是由混合或组合多于一种活性成分而得到的药物疗法,并且包括该活性成分的固定组合和非固定组合两者。术语“固定组合”意指至少一种本文描述的药剂和至少一种助剂以单一实体或单一剂量的形式同时地向患者施用。术语“非固定组合”意指至少一种本文描述的药剂和至少一种助剂作为单独的实体同时地、并行地或以可变间隔时限顺序地施用向患者施用,其中这样的施用提供两种或更多种药剂在患者体内的有效水平。在某些情况下,在一次性或经一段时间施用药剂之后,一次性或经一段时间施用助剂。在其他情况下,在经一段时间施用助剂之后,施用涉及施用助剂和药剂两者的疗法。在还其他实施方案中,在一次性或经一段时间施用药剂之后,一次性或经一段时间施用助剂。这些也适合于鸡尾酒 (cocktail) 疗法,例如施用三种或更多种活性成分。

[0578] 如本文使用的,术语“共同施用”、“与...组合施用”以及其语法等同表达意在涵盖向单个患者施用选定的治疗剂,且意图包括其中通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。在某些实施方案中,本文描述的药剂将与其他药剂共同施用。这些术语涵盖向动物施用两种或更多种药剂使得药剂和 / 或其代谢物两者同时存在于动物中。其包括以单独的组合物同时施用,以单独的组合物在不同时间施用,和 / 或以其中存在这两种药剂的组合物施用。因此,在某些实施方案中,本文描述的药剂和其他药剂以单一的组合物施用。在某些实施方案中,本文描述的药剂和其他药剂混合于组合物中。

[0579] 如本文使用的术语“有效量”或“治疗有效量”指的是被施用的至少一种药剂的足够量,该量实现期望的结果,例如,在一定程度上缓解被治疗的疾病或状况的一或更多种症状。在某些情况下,结果是疾病的体征、症状或病因的减少和 / 或减轻,或生物系统的任何其他期望的变化。在某些情况下,用于治疗用途的“有效量”是包含如本文陈述的药剂的组合物使疾病在临床上显著减轻所需要的量。在任何个别的情况下,使用任何合适的技术比如剂量递增研究来确定适当的“有效”量。

[0580] 如本文使用的术语“施用”、“给药”、“给予”及类似术语指的是可以用于将药剂或组合物递送至期望的生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射 (包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠给药。在来源例如 Goodman 和 Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 现行版本; Pergamon; 和 Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (现行版本), Mack Publishing Co., Easton, Pa. 中找到对于本文描述的药剂和方法任选地采用的给药技术。在某些实施方案中,本文描述的药剂和组合物经口施用。

[0581] 如本文使用的术语“药学上可接受的”指的是不消除本文描述的药剂的生物活性或生物性质且相对无毒的材料 (即,材料的毒性显著超过材料的益处)。在某些情况下,可以向个体施用药学上可接受的材料,而不引起显著的不期望的生物效应或不与其中包含组分的组合物中的任何组分以有害方式进行显著的相互作用。

[0582] 如本文使用的术语“载体”指的是在某些情况下,促进药剂并入细胞或组织中的相对无毒的化学药剂。

[0583] 如本文使用的术语“非全身的”或“最低限度地吸收的”指的是被施用的化合物的低的系统生物利用度和 / 或吸收。在某些情况下,非全身化合物是大体上不被全身地吸收

的化合物。在某些实施方案中,本文描述的 ASBTI 组合物将 ASBTI 递送至回肠末端、结肠和 / 或直肠并且是非全身地 (例如,大部分的 ASBTI 不被全身地吸收)。在某些实施方案中,非全身化合物的全身吸收小于施用剂量 (wt. % 或摩尔 %) 的 0.1%、0.3%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、1.5%、2%、3% 或 5%。在某些实施方案中,非全身化合物的全身吸收小于施用剂量的 10%。在某些实施方案中,非全身化合物的全身吸收小于施用剂量的 15%。在某些实施方案中,非全身化合物的全身吸收小于施用剂量的 25%。在可选择的方法中,非全身 ASBTI 是相对于全身 ASBTI (例如,化合物 100A、100C) 的系统生物利用度具有更低的系统生物利用度的化合物。在某些实施方案中,本文描述的非全身 ASBTI 的生物利用度小于全身 ASBTI (例如,化合物 100A、100C) 的生物利用度的 30%、40%、50%、60% 或 70%。

[0584] 在另一种可选择的方法中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 10%。在某些实施方案中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 20%。在某些实施方案中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 30%。在某些实施方案中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 40%。在某些实施方案中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 50%。在某些实施方案中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 60%。在某些实施方案中,配制本文描述的组合物以全身地递送小于 ASBTI 的施用剂量的 70%。在某些实施方案中,以任何合适的方式 (包括在施用之后的总循环量、清除量或类似方式) 来确定全身吸收。

[0585] 术语“ASBT 抑制剂”指的是抑制顶端钠依赖性胆汁转运或任何有恢复力的胆汁盐转运的化合物。术语顶端钠依赖性胆汁转运蛋白 (ASBT) 与术语回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 可互换地使用。

[0586] 术语“增强肠内分泌肽分泌”指的是肠内分泌肽药剂水平的充分增加,例如,以治疗本文描述的任何疾病或紊乱。在某些实施方案中,增强的肠内分泌肽分泌逆转或缓解巴雷特食管或 GERD 的症状。

[0587] 在各个实施方案中,通过非限制性的示例,本文描述的药学上可接受的盐包括硝酸盐、氯化物、溴化物、磷酸盐、硫酸盐、乙酸盐、六氟磷酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、苯甲酸盐、丙酸盐、丁酸盐、磺基水杨酸盐、马来酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、安索酸盐 (amsonate)、扑酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐以及类似物。此外,通过非限制性的示例,药学上可接受的盐包括碱土金属盐 (例如,钙或镁)、碱金属盐 (例如,钠依赖的或钾)、铵盐以及类似物。

[0588] 术语“任选地被取代的”或“被取代的”意指引用的基团被一个或更多个另外的基团取代。在某些实施方案中,一个或更多个另外的基团单独地以及独立地选自酰胺、酯、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基、脂族杂环基 (heteroalicyclic)、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基 (arylthio)、烷基亚砷、芳基亚砷、酯、烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、烷酰基 (alkoyl)、烷酰基氧代 (alkoyloxo)、异氰酸基 (isocyanato)、硫氰酸基 (thiocyanato)、异硫氰酸基 (isothiocyanato)、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、氟烷基、氨基、烷基 - 氨基、二烷基 - 氨基、酰氨基。

[0589] “烷基”指的是脂肪族烃基。提及烷基包括“饱和烷基”和 / 或“不饱和烷基”。烷

基（无论是饱和还是不饱和的）包括支链、直链或环状基团。仅通过示例，烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基和己基。在某些实施方案中，烷基包括但绝不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基以及类似物。“低级烷基”是 C_1 - C_6 烷基。“杂烷基”用杂原子取代烷基碳中的任何一个，该杂原子具有被附接的适当数目的氢原子（例如， CH_2 基团附接至 NH 基团或 O 基团）。

[0590] 术语“亚烷基”指的是二价烷基。上文提到的单价烷基中任一个可以通过从烷基中去除第二个氢原子而成为亚烷基。在一个方面，亚烷基是 C_1 - C_{10} 亚烷基。在另一个方面，亚烷基是 C_1 - C_6 亚烷基。典型的亚烷基包括但不限于， $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2C(CH_3)_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 以及类似物。

[0591] “烷氧基”指的是（烷基） $O-$ 基团，其中烷基是如本文定义的。

[0592] 术语“烷基胺”指的是 $-N(烷基)_xH_y$ 基团，其中烷基是如本文定义的，并且 x 和 y 选自以下的组： $x = 1, y = 1$ 和 $x = 2, y = 0$ 。当 $x = 2$ 时，烷基与烷基被附接的氮一起任选地形成环状环系。

[0593] “酰胺”是具有式 $-C(O)NHR$ 或 $-NHC(O)R$ 的化学部分，其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基（通过环碳键接）和脂族杂环基（通过环碳键接）。

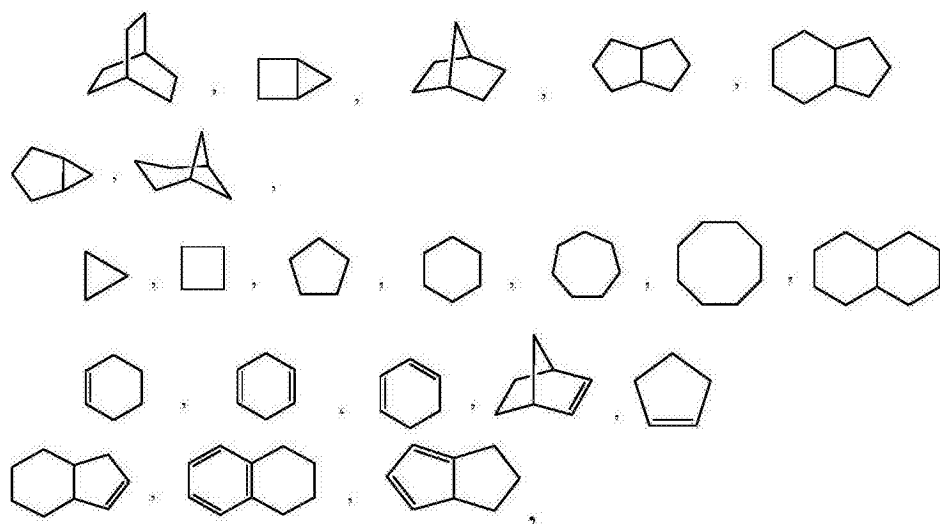
[0594] 术语“酯”指的是具有式 $-C(=O)OR$ 的化学部分，其中 R 选自由以下组成的组：烷基、环烷基、芳基、杂芳基和脂族杂环基。

[0595] 如本文使用的，术语“芳基”指的是其中形成环的每个原子都是碳原子的芳环。本文描述的芳基环包括具有五个、六个、七个、八个、九个或多于九个碳原子的环。芳基任选地被取代。芳基的示例包括但不限于苯基和萘基。

[0596] 术语“芳香族”指的是具有包含 $4n+2$ 个 π 电子的离域 π 电子体系的平面环，其中 n 是整数。芳香族环可以由五个、六个、七个、八个、九个、十个或多于十个原子形成。芳香族化合物任选地被取代。术语“芳香族”既包括碳环芳基（“芳基”，例如苯基）也包括杂环芳基（或“杂芳基”或“芳杂环”）基团（例如吡啶）。该术语包括单环或稠环的多环（即，共享相邻碳原子对的环）基团。

[0597] 术语“环烷基”指的是单环或多环的非芳香族基团，其中形成环的每个原子（即，骨架原子）是碳原子。在各种实施方案中，环烷基是饱和的或部分不饱和的。在某些实施方案中，环烷基与芳香族环稠合。环烷基包括具有从 3 个至 10 个环原子的基团。环烷基的例证性示例包括但不限于以下部分：

[0598]

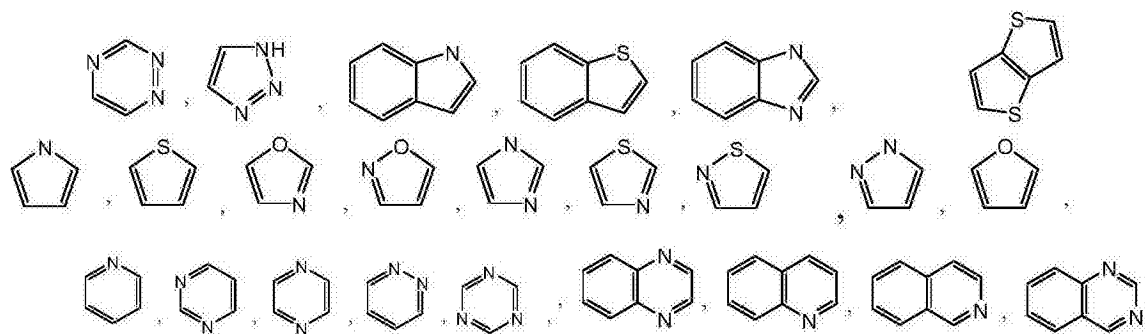


以及类似物。单环环烷基包括但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0599] 术语“杂环”指的是包含各自选自 O、S 和 N 的一个至四个环杂原子的杂芳香族和脂族杂环基团。在某些情况下,每个杂环基在其环系中具有 4 个至 10 个原子,并且条件是所述基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。非芳香族杂环基包括在其环系中具有 3 个原子的基团,但芳香族杂环基必须在其环系中具有至少 5 个原子。杂环基包括苯并稠合的环系。3 元杂环基的示例是氮杂环丙烷基(衍生自氮杂环丙烷)。4 元杂环基的示例是氮杂环丁烷基(衍生自氮杂环丁烷)。5 元杂环基的示例是噻唑基。6 元杂环基的示例是吡啶基,并且 10 元杂环基的示例是喹啉基。非芳香族杂环基的示例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基(piperidino)、吗啉基、硫代吗啉基、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、高哌啶基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧杂氮杂茛基、二氮杂茛基、硫氮杂茛基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧六环基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基和喹啉基(quinoliziny)。芳香族杂环基的示例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲哚嗪基(indoliziny)、酞嗪基(phthalaziny)、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、蔡啶基和呋喃并吡啶基。

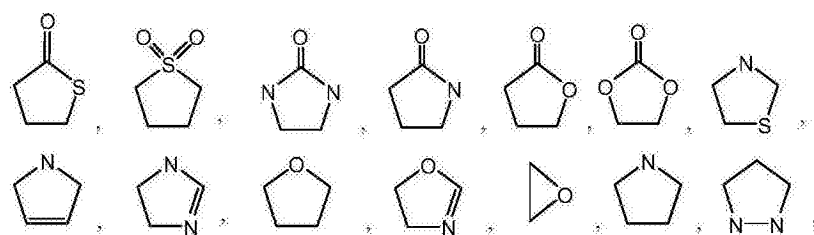
[0600] 术语“杂芳基”或可选择地“杂芳香族”指的是包含选自氮、氧和硫的一个或更多个环杂原子的芳基。包含N的“杂芳香族”或“杂芳基”部分指的是其中环的骨架原子中的至少一个是氮原子的芳香族基团。在某些实施方案中,杂芳基是单环的或多环的。杂芳基的说明性示例包括以下部分:

[0601]

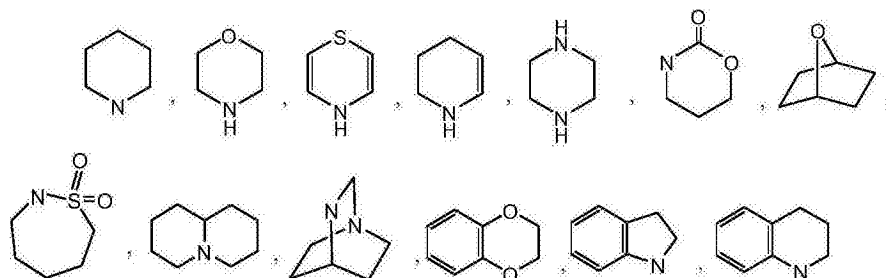


以及类似物。

[0602] “脂族杂环”基或“杂环”基指的是环烷基，其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。在各个实施方案中，该基团带有芳基或杂芳基。杂环基（也被称为非芳香族杂环）的说明性示例包括：



[0603]



以及类似物。术

语“脂族杂环”还包括碳水化合物的所有环形式，包括但不限于单糖、二糖和寡糖。

[0604] 术语“卤代”或可选择地“卤素”意指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0605] 术语“卤代烷基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素取代的烷基和烷氧基结构。在基团中包含多于一个卤素的实施方案中，卤素是相同的或不同的。术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括其中卤代为氟的卤代烷基和卤代烷氧基。

[0606] 术语“杂烷基”包括具有选自不同于碳的原子（例如，氧、氮、硫、磷、硅或其组合）的一个或多个骨架链原子的任选地被取代的烷基、烯基和炔基。在某些实施方案中，一个或多个杂原子位于杂烷基的任何内部位置处。示例包括但不限于， $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。在某些实施方案中，多达两个杂原子是连续的，举例来说，比如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。

[0607] “氰基”指的是 $-\text{CN}$ 基团。

[0608] “异氰酸基”指的是 $-\text{NCO}$ 基团。

[0609] “硫氰酸基”指的是 $-\text{CNS}$ 基团。

[0610] “异硫氰酸基”指的是 $-\text{NCS}$ 基团。

[0611] “烷酰氧基 (Alkoyloxy)”指的是 $RC(=O)O-$ 基团。

[0612] “烷酰基 (Alkoyl)”指的是 $RC(=O)-$ 基团。

[0613] 如本文使用的术语“调节”指的是对某种水平具有某种效应(例如,增加、升高或维持)。

[0614] 术语“任选地被取代的”或“被取代的”意指提及的基团可以被单独地且独立地选自以下的一个或多个另外的基团取代: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂芳基、 C_2-C_6 脂族杂环、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、芳烷氧基、芳基烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、芳硫基、 C_1-C_6 烷基亚砷、芳基亚砷、 C_1-C_6 烷基砷、芳基砷、氰基、卤代、 C_2-C_8 酰基、 C_2-C_8 酰氧基、硝基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氟代烷基和氨基,包括 C_1-C_6 烷基氨基,及其被保护的衍生物。通过示例,任选的取代基可以是 L^sR^s ,其中每个 L^s 独立地选自键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)O-$ 、 $-(C_1-C_6\text{烷基})-$ 或 $-(C_2-C_6\text{烯基})-$;并且每个 R^s 独立地选自 H 、 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $(C_3-C_8\text{环烷基})$ 、杂芳基、芳基和 C_1-C_6 杂烷基。任选地被取代的非芳香族基团可以被一个或多个氧代($=O$)取代。可以形成以上取代基的保护性衍生物的保护基对于本领域技术人员是已知的,并且可以在参考文献(比如 Greene 和 Wuts, 上文)中找到。在某些实施方案中,本文描述的烷基任选地被连接至两个相邻碳原子的 O 取代(即,形成环氧化物)。

[0615] 如本文使用的术语“治疗有效量”或“有效量”指的是足以在受试者或个体中提供期望的效果的治疗活性剂的量。在某些实施方案中,ASBTI 的“治疗有效量”或“有效量”指的是足以治疗受试者或个体的巴雷特食管或 GERD 的 ASBTI 的量。

[0616] L 细胞

[0617] 发明人已经发现肠内分泌细胞 L 细胞在修复中发挥作用。上皮屏障还是宿主防御的关键组分。另外的前胰高血糖素原剪接产物 GLP-2 是由小肠末端的肠内分泌 L 细胞分泌的,并且已经示出在 TGF- β (抗炎细胞因子 TGF- β)介导的过程中改善肠创伤愈合,小肠的响应好于大肠。还已经示出 GLP-2 改善由实验应激和食物变态反应诱发的屏障功能紊乱。此外,L 细胞由腔内营养物激活,并且在 TPN 中观察到的屏障受损可以部分地反映在缺乏肠刺激时其分泌减少。另外, GLP-2 还至少部分是短肠模型中观察到的生长和适应的原因。因此,异常肠内分泌细胞(EEC)功能可能易感 GI 炎症紊乱,并且潜在的营养-EEC-迷走神经途径是在本实施方案中考虑到的受损消化道中的靶标。

[0618] L 细胞零散遍布于从十二指肠到直肠的消化道的上皮层,其中在回肠、结肠和直肠的数目最多。它们的特征是开孔形态,具有面向到消化道内腔中的顶端微绒毛和毗邻基底外侧膜的分泌小泡,并且因此直接接触肠腔内的营养物。此外,L 细胞被定位成非常靠近肠的神经元和微脉管系统,从而允许 L 细胞受到神经中枢和激素信号两者影响。除了胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 和胰高血糖素样肽 2 (GLP-2),L 细胞还分泌肽 YY (PYY) 和谷氨酸盐。这些细胞仅是庞大的肠内分泌细胞家族中的一个成员,该肠内分泌细胞分泌多种激素,包括生长素释放肽 (ghrelin)、GIP、缩胆囊素、生长激素抑制素和分泌素,这些激素参与消化道生理机能的局部调节,并且在控制细胞因子释放和/或控制适应过程、减弱肠损伤、减少细菌移位、抑制氧自由基的释放或其任何组合中起到较广泛的作用。L 细胞不均匀地分布于胃肠道中,在胃肠道的末端部分中(例如,在回肠末端、结肠和直肠中)具有较高的浓度。

[0619] 胆汁酸

[0620] 胆汁包含水、电解质以及包含胆汁酸、胆固醇、磷脂和胆红素的多种有机分子。胆汁由肝脏分泌并且存储于胆囊内,并且由于脂肪餐的摄入,在胆囊收缩时,胆汁通过胆管进入肠中。胆汁酸/胆汁盐对于小肠中的脂肪和脂溶性维生素的消化和吸收至关重要。成人每天产生 400mL 至 800mL 胆汁。胆汁的分泌可以被认为发生在两个阶段中。首先,肝细胞向小管中分泌胆汁,胆汁从小管流入胆管中,并且这种肝脏胆汁包含大量胆汁酸、胆固醇和其他有机分子。然后,随着胆汁流动通过胆管,通过添加来自管上皮细胞的富含碳酸氢盐的水性分泌物来对胆汁进行改性。在存储于胆囊期间,胆汁浓缩,通常浓缩 5 倍。

[0621] 禁食期间胆汁的流量最低,并且大部分胆汁被转向至胆囊中用于浓缩。当来自摄入膳食的食糜进入小肠时,酸和部分消化的脂肪和蛋白质刺激缩胆囊素和分泌素(两者对于胆汁的分泌和流动均是重要的)的分泌。缩胆囊素(cholecysto(胆囊)=gallbladder(胆囊),并且 kinin(激肽)=运动)是一种刺激胆囊和胆总管的收缩,从而导致将胆汁递送至消化道中的激素。对于缩胆囊素释放的最有效刺激是在十二指肠中存在脂肪。分泌素是一种响应于十二指肠中的酸而分泌的激素,并且其刺激胆管细胞分泌碳酸氢盐和水,碳酸氢盐和水使胆汁的体积膨胀并且增加其流出进入肠中的流量。

[0622] 胆汁酸/胆汁盐是胆固醇的衍生物。作为饮食的一部分摄入的或来源于肝脏合成的胆固醇在肝细胞中转化成胆汁酸/胆汁盐。这类胆汁酸/胆汁盐的示例包括胆酸和鹅脱氧胆酸,胆酸和鹅脱氧胆酸然后缀合至氨基酸(比如甘氨酸或牛磺酸)以产生主动分泌至小管中的缀合形式。在人体中最丰富的胆汁盐是胆酸盐和脱氧胆酸盐,并且它们通常与甘氨酸或牛磺酸缀合以分别产生甘氨胆酸盐或牛磺胆酸盐。

[0623] 游离的胆固醇在水溶液中几乎不可溶,然而在胆汁中通过胆汁酸/胆汁盐和脂质的存在变得可溶。胆汁酸/胆汁盐的肝脏合成占身体中胆固醇分解的大部分。在人体中,每天大约 500mg 的胆固醇转化为胆汁酸/胆汁盐并且在胆汁中消除。因此,分泌至胆汁中是消除胆固醇的主要途径。每天大量的胆汁酸/胆汁盐分泌至肠中,但仅有相当少量从身体中损失。这是因为递送至十二指肠的胆汁酸/胆汁盐的大约 95%在回肠内通过称作“肠肝循环”的过程被吸收到血液中。

[0624] 来自回肠的静脉血直接进入门静脉中,并且因此通过肝脏血窦。肝细胞非常有效地从血窦中提取胆汁酸/胆汁盐,并且少量逃脱健康肝脏进入体循环。胆汁酸/胆汁盐然后被转运通过肝细胞以重新分泌至小管中。这种肠肝循环的净效应是每种胆汁盐分子被重复使用约 20 次,在单一的消化阶段期间常常是两次或三次。胆汁生物合成代表胆固醇的主要代谢转归,占成人代谢过程中平均消耗的大约 800mg/天的胆固醇的一半以上。相比下方,类固醇激素生物合成每天仅消耗约 50mg 胆固醇。每天需要远远超过 400mg 的胆汁盐并且将其分泌至肠道中,并且这通过使胆汁盐再循环来实现。分泌至小肠的上部区域中的胆汁盐的大部分与膳食脂质一起被吸收,它们在小肠的下端被乳化。胆汁盐与膳食脂质分离并且返回至肝脏以便重复使用。因此再循环能够使每天 20-30g 胆汁盐被分泌到小肠中。

[0625] 胆汁酸/胆汁盐是两亲性的,具有包含疏水(脂溶性的)部分和极性(亲水性)部分的胆固醇衍生的部分,而氨基酸缀合物通常是极性且亲水性的。这种两亲性的性质使得胆汁酸/胆汁盐能够执行两个重要的功能:脂质聚集物的乳化和脂质在水性环境中的溶解和转运。胆汁酸/胆汁盐具有对膳食脂肪颗粒的清洁剂作用,其导致脂肪球分解或乳化。

乳化是重要的,因为其大大增加了可用于被脂酶(其无法进入脂质小滴的内部)消化的脂肪的表面积。此外,胆汁酸/胆汁盐是脂质载体并且能够通过形成胶束来溶解许多脂质,并且对于脂溶性维生素的转运和吸收是至关重要的。

[0626] 药物组合物及使用方法

[0627] 在某些实施方案中,施用本文描述的组合物,以便向受试者或个体递送肠内分泌肽分泌增强剂。在某些实施方案中,将本文描述的任何组合物配制用于回肠、直肠和/或结肠递送。在更特定的实施方案中,将组合物配制用于非全身或局部递送至直肠和/或结肠。应当理解,如本文所使用的,递送至结肠包括递送至乙状结肠、横结肠和/或升结肠。在还更特定的实施方案中,将组合物配制用于非全身或局部递送至直肠和/或结肠,进行直肠施用。在其他特定的实施方案中,将组合物配制用于非全身或局部递送至直肠和/或结肠,进行口服施用。

[0628] 在某些实施方案中,本文提供包含肠内分泌肽分泌增强剂和任选的药学上可接受的载体的组合物,其用于缓解个体的巴雷特食管或 GERD 的症状。

[0629] 在某些实施方案中,该组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂和吸收抑制剂。在特定实施方案中,该吸收抑制剂是抑制与其组合的特定(或至少一种)肠内分泌肽分泌增强剂的吸收的抑制剂。在某些实施方案中,该组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂、吸收抑制剂和载体(例如,适合口服给药的载体或适合直肠给药的载体,这取决于预期给药的模式)。在某些实施方案中,该组合物包含肠内分泌肽分泌增强剂、吸收抑制剂、载体和一种或更多种胆固醇吸收抑制剂、肠内分泌肽、肽酶抑制剂、分散剂和润湿剂。

[0630] 在其他实施方案中,口服施用本文描述的组合物以用于将胆汁盐活性组分非全身地递送至直肠和/或结肠,包括乙状结肠、横结肠和/或升结肠。在特定实施方案中,通过非限制性的示例,将配制用于口服施用的组合物进行肠溶包衣或配制为口服剂型,比如片剂和/或胶囊。应当理解,术语“受试者”和“个体”在本文可互换地使用,并且包括例如人和需要治疗的人类患者。

[0631] 吸收抑制剂

[0632] 在某些实施方案中,本文描述的配制用于非全身地递送 ASBTI 的组合物还包括吸收抑制剂。如本文所使用的,吸收抑制剂包括抑制胆汁酸/胆汁盐的吸收的药剂或药剂组。

[0633] 通过非限制性的示例,合适的胆汁酸吸收抑制剂(在本文还被描述为吸收抑制剂)包括阴离子交换基质、聚胺、包含季胺的聚合物、季铵盐、聚丙烯胺聚合物和共聚物、考来维仑、盐酸考来维仑、考来胶(CholestaGel)(具有(氯甲基)环氧乙烷、2-丙烯-1-胺和 N-2-丙烯基-1-癸胺盐酸盐的 N,N,N-三甲基-6-(2-丙烯基氨基)-1-己烷氯化铵聚合物)、环糊精、壳聚糖、壳聚糖衍生物、结合胆汁酸的碳水化合物、结合胆汁酸的脂质、结合胆汁酸的蛋白质和蛋白质类材料以及结合胆汁酸的抗体和白蛋白。合适的环糊精包括结合胆汁酸/胆汁盐的那些环糊精,通过非限制性的示例,比如 β -环糊精和羟丙基- β -环糊精。合适的蛋白质包括结合胆汁酸/胆汁盐的那些蛋白质,通过非限制性的示例,比如牛血清白蛋白、卵清蛋白、酪蛋白、 α^1 -酸糖蛋白、明胶、大豆蛋白、花生蛋白、杏仁蛋白和小麦植物蛋白。

[0634] 在某些实施方案中,吸收抑制剂是考来烯胺。在特定实施方案中,考来烯胺与胆汁

酸组合。考来烯胺（离子交换树脂）是包含由二乙烯基苯交联的季铵基的苯乙烯聚合物。在其他实施方案中，吸收抑制剂是考来替泊。在特定实施方案中，考来替泊与胆汁酸组合。考来替泊（离子交换树脂）是二亚乙基三胺和 1-氯-2,3-环氧丙烷的共聚物。

[0635] 在本文描述的组合物和方法的某些实施方案中，ASBTI 连接至吸收抑制剂，而在其他实施方案中，ASBTI 和吸收抑制剂是单独的分子实体。

[0636] 胆固醇吸收抑制剂

[0637] 在某些实施方案中，本文描述的组合物任选地包括至少一种胆固醇吸收抑制剂。通过非限制性的示例，合适的胆固醇吸收抑制剂包括依泽替米贝（SCH 58235）、依泽替米贝类似物、ACT 抑制剂、甾体烷基磷酸胆碱（stigmasterol phosphorylcholine）、甾体烷基磷酸胆碱类似物、 β -内酰胺胆固醇吸收抑制剂、硫酸多糖、新霉素、植物皂苷、植物固醇、植物甾醇（phytosterol）制剂 FM-VP4、谷甾醇、 β -谷甾醇、酰基辅酶 A：胆固醇-O-酰基转移酶（ACAT）抑制剂、阿伐麦布、英普他派、甾体糖苷（steroidal glycoside）以及类似物。通过非限制性的示例，合适的依泽替米贝类似物包括 SCH 48461、SCH 58053 以及类似物。通过非限制性的示例，合适的 ACT 抑制剂包括三甲氧基脂肪酸苯胺比如 C1-976、3-[癸基二甲基甲硅烷基]-N-[2-(4-甲基苯基)-1-苯基乙基]-丙酰胺、亚油甲氨以及类似物。通过非限制性的示例， β -内酰胺胆固醇吸收抑制剂包括 (3R,4S)-1,4-双-(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯基丙基)-2-氮杂环丁酮以及类似物。

[0638] 肽酶抑制剂

[0639] 在某些实施方案中，本文描述的组合物任选地包括至少一种肽酶抑制剂。这类肽酶抑制剂包括但不限于二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4）、中性内肽酶抑制剂和转化酶抑制剂。通过非限制性的示例，合适的二肽基肽酶-4 抑制剂（DPP-4）包括维格列汀（Vildagliptin）、2S)-1-{2-[(3-羟基-1-金刚烷基)氨基]乙酰基}吡咯烷-2-甲腈、西他列汀、(3R)-3-氨基-1-[9-(三氟甲基)-1,4,7,8-四氮杂双环[4.3.0]壬-6,8-二烯-4-基]-4-(2,4,5-三氟苯基)丁-1-酮、沙格列汀和 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-氨基-2-(3-羟基-1-金刚烷基)乙酰基]-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲腈。这类中性内肽酶抑制剂包括但不限于坎沙曲拉和依卡曲尔。

[0640] 分散剂 / 润湿剂

[0641] 在某些实施方案中，本文描述的组合物任选地包含分散剂。在某些实施方案中，利用分散剂来改善组合物在结肠和 / 或直肠中的分散。通过非限制性的示例，合适的分散剂包括羟乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、胶体二氧化硅、丙二醇、环糊精、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙基甘油酯、聚卡波非、二正辛基酯、Cetiol™OE、脂肪醇聚亚烷基二醇醚、Aethoxal™B)、2-乙基己基棕榈酸酯、Cegesoft™C 24) 和异丙基脂肪酸酯。

[0642] 在某些实施方案中，本文描述的组合物任选地包含润湿剂。在某些实施方案中，利用润湿剂来改善组合物在结肠和直肠中的润湿性。通过非限制性的示例，合适的润湿剂包括表面活性剂。在某些实施方案中，通过非限制性的示例，表面活性剂选自聚山梨醇酯（例如，20 或 80）、硬脂基庚酸酯（stearyl heptanoate）、 C_{12} - C_{18} 链长度的饱和脂肪醇的辛酸 / 癸酸脂肪酸酯、异硬脂基双甘油异硬脂酸、十二烷基硫酸钠、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯和肉豆蔻酸异丙酯 / 硬脂酸异丙酯 / 棕榈酸异丙酯混合物。

[0643] 维生素

[0644] 在某些实施方案中,本文提供的方法还包括施用一种或更多种维生素。

[0645] 在某些实施方案中,维生素是维生素 A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、叶酸、泛酸、烟酸、核黄素、硫胺素、视黄醇、 β -胡萝卜素、吡哆辛、抗坏血酸、胆骨化醇、氰钴胺、生育酚、叶绿醌、甲基萘醌。

[0646] 在某些实施方案中,维生素是脂溶性维生素,比如维生素 A、D、E、K、视黄醇、 β -胡萝卜素、胆骨化醇、生育酚、叶绿醌。在优选的实施方案中,该脂溶性维生素是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)。

[0647] 胆汁酸螯合剂 / 粘合剂

[0648] 在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是酶依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,酶是细菌酶。在某些实施方案中,酶是在人结肠或直肠中发现的高浓度(相对于在小肠中发现的浓度)细菌酶。微生物群落激活的系统的示例包括包含果胶、半乳甘露聚糖和 / 或偶氮水凝胶和 / 或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、 β -D-木吡喃糖苷或类似物的缀合物)的活性剂的剂型。胃肠微生物群落酶的示例包括细菌糖苷酶,比如,例如,D-半乳糖苷酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖酶、 β -D-吡喃木糖酶或类似物。

[0649] 在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是时间依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合 1 秒、2 秒、3 秒、4 秒、5 秒、6 秒、7 秒、8 秒、9 秒或 10 秒之后降解。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合 15 秒、20 秒、25 秒、30 秒、35 秒、40 秒、45 秒、50 秒或 55 秒之后降解。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合 1 分钟、2 分钟、3 分钟、4 分钟、5 分钟、6 分钟、7 分钟、8 分钟、9 分钟或 10 分钟之后降解。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合约 15 分钟、20 分钟、25 分钟、30 分钟、35 分钟、45 分钟、50 分钟或 55 分钟之后降解。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合约 1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、17 小时、18 小时、19 小时、20 小时、21 小时、22 小时、23 小时或 24 小时之后降解。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂释放胆汁酸或在螯合 1 天、2 天或 3 天之后降解。

[0650] 在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂对初级胆汁酸具有高亲和力,并且对次级胆汁酸具有低亲和力。

[0651] 在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是 pH 依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 6 或低于 6 时对胆汁酸具有高亲和力,并且在 pH 高于 6 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 6.5 或低于 6.5 时对胆汁酸具有高亲和力,并且在 pH 高于 6.5 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7 或低于 7 时对胆汁酸具有高亲和力,并且在 pH 高于 7 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.1 或低于 7.1 时对胆汁酸具有高亲和力,并且在 pH 高于 7.1 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.2 或低于 7.2 时对胆汁酸具有高亲和力,并且在 pH 高于 7.1 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.3 或低于 7.3 时对胆汁酸具有高亲和力,并且在 pH 高于 7.3 时对胆汁酸

具有低亲和力。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.4 或低于 7.4 时对胆汁酸具有高亲和力，并且在 pH 高于 7.4 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.5 或低于 7.5 时对胆汁酸具有高亲和力，并且在 pH 高于 7.5 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.6 或低于 7.6 时对胆汁酸具有高亲和力，并且在 pH 高于 7.6 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.7 或低于 7.7 时对胆汁酸具有高亲和力，并且在 pH 高于 7.7 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 为 7.8 或低于 7.8 时对胆汁酸具有高亲和力，并且在 pH 高于 7.8 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 6 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 6.5 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.1 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.2 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.3 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.4 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.5 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.6 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.7 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.8 时降解。在某些实施方案中，pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 7.9 时降解。

[0652] 在某些实施方案中，不稳定的胆汁酸螯合剂是木质素或改性木质素。在某些实施方案中，不稳定的胆汁酸螯合剂是聚阳离子型聚合物或共聚物。在某些实施方案中，不稳定的胆汁酸螯合剂是包含一个或更多个 N- 烯基 -N- 烷基胺残基、一个或更多个 N, N, N- 三烷基 -N- (N' - 烯基氨基) 烷基 - 铵残基、一个或更多个 N, N, N- 三烷基 -N- 烯基 - 铵残基、一个或更多个烯基 - 胺残基或其组合的聚合物或共聚物。

[0653] 在某些实施方案中，胆汁酸粘合剂是考来烯胺和包括例如在美国专利第 3, 383, 281 ; 3, 308, 020 ; 3, 769, 399 ; 3, 846, 541 ; 3, 974, 272 ; 4, 172, 120 ; 4, 252, 790 ; 4, 340, 585 ; 4, 814, 354 ; 4, 874, 744 ; 4, 895, 723 ; 5, 695, 749 和 6, 066, 336 号中描述的考来烯胺的各种组合物。在某些实施方案中，胆汁酸粘合剂是考来替泊或考来维纶。

[0654] 方法

[0655] 在某些实施方案中，本文提供用于治疗巴雷特食管或 GERD 的方法，该方法包括非全身地施用治疗有效量的 ASBTI。在某些实施方案中，本文提供用于治疗巴雷特食管或 GERD 的方法，该方法包括使需要其的个体的胃肠道与 ASBTI 接触。本文还提供用于减少个体的肠细胞内胆汁酸、降低由巴雷特食管或 GERD 引起的对个体的肝细胞或肠结构的损伤的方法，该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBTI。

[0656] 在某些实施方案中，本文提供治疗个体的巴雷特食管的方法，该方法包括施用治疗有效量的本文描述的任何 ASBTI。本文提供用于降低由巴雷特食管引起的对食管或肠结构或细胞的损伤的方法，该方法包括施用治疗有效量的 ASBTI。在某些实施方案中，本文提供用于减少肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐的方法，该方法包括向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBTI。

[0657] 在某些实施方案中，本文提供用于治疗巴雷特食管或 GERD 的方法，该方法本质上

由非全身地施用治疗有效量的 ASBTI 组成。在某些实施方案中,本文提供用于治疗巴雷特食管或 GERD 的方法,该方法本质上由使需要其的个体的胃肠道与 ASBTI 接触组成。本文还提供用于减少个体的肠细胞内胆汁酸、降低由巴雷特食管或 GERD 引起的对个体的肝细胞或肠结构的损伤的方法,该方法本质上由向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBTI 组成。

[0658] 在某些实施方案中,本文提供治疗个体的巴雷特食管的方法,该方法本质上由施用治疗有效量的本文描述的任何 ASBTI 组成。本文提供用于降低由巴雷特食管引起的对食管或肠结构或细胞的损伤的方法,该方法本质上由施用治疗有效量的 ASBTI 组成。在某些实施方案中,本文提供用于减少肠细胞内胆汁酸 / 胆汁盐的方法,该方法本质上由向需要其的个体施用治疗有效量的 ASBTI 组成。

[0659] 在某些实施方案中,该方法在向个体施用本文描述的任何化合物后提供对胆汁盐再循环的抑制。在某些实施方案中,本文描述的 ASBTI 在施用后被全身地吸收。在某些实施方案中,本文描述的 ASBTI 不被全身地吸收。在某些实施方案中,向个体口服施用本文的 ASBTI。在某些实施方案中,将本文描述的 ASBTI 递送到个体的胃肠道末端中和 / 或在个体的胃肠道末端中释放。

[0660] 在某些情况下,使个体的回肠末端与 ASBTI (例如,本文描述的任何 ASBTI) 接触抑制了胆汁酸再摄取并且增加了回肠末端和 / 或结肠和 / 或直肠中 L 细胞附近的胆汁酸 / 胆汁盐的浓度,从而减少肠细胞内胆汁酸,降低血清和 / 或肝脏胆汁酸水平,降低总胆汁酸负载和 / 或降低由巴雷特食管或 GERD 引起的对食管或回肠结构的损伤。不局限于任何特定的理论,降低血清和 / 或肝脏胆汁酸水平改善了巴雷特食管或 GERD。

[0661] 本文描述的化合物的施用以任何合适的方式来实现,通过非限制性的示例,包括经口、肠、胃肠外 (例如,静脉内、皮下、肌内)、鼻内、颊、局部、直肠或经皮给药途径。以适合于治疗新生儿或婴儿的方法或制剂施用本文描述的任何化合物或组合物。以用于治疗新生儿或婴儿的口服制剂 (例如,固体或液体) 施用本文描述的任何化合物或组合物。本文描述的任何化合物或组合物在摄取食物之前、摄取食物的同时或摄取食物之后施用。

[0662] 在某些实施方案中,施用本文描述的化合物或包含本文描述的化合物的组合物,以用于预防和 / 或治疗性处理。在治疗应用中,向已经患有疾病或状况的个体施用足以治愈或至少部分抑制所述疾病或状况的症状的量的组合物。在各种情况下,这种使用的有效量取决于疾病或状况的严重程度和进程、先前的疗法、个体的健康状态、重量和对药物的反应以及治疗医生的判断。

[0663] 在预防性应用中,向易感或以其他方式处于特定疾病、紊乱或状况的风险的个体施用本文描述的化合物或包含本文描述的化合物的组合物。在该使用的某些实施方案中,施用的化合物的精确量取决于个体的健康状态、重量以及类似因素。此外,在某些情况下,当向个体施用本文描述的化合物或组合物时,该使用的有效量取决于疾病、紊乱或状况的严重程度和进程、先前的疗法、个体的健康状态和对药物的反应以及治疗医生的判断。

[0664] 在某些情况下,其中在施用选定剂量的本文描述的化合物或组合物之后,个体的状况没有改善的情况下,根据医生的判断,任选地长期 (即,在延长的时间段内,包括个体整个生命期间) 施用本文描述的化合物或组合物,以改善或以其他方式控制或限制个体的紊乱、疾病或状况的症状。

[0665] 在某些实施方案中,根据许多因素比如特定化合物、疾病或状况及其严重程度、需

要治疗的受治者或宿主的特性（例如，重量）中的一种或更多种，给予的药剂的有效量不同，并且根据围绕病例的特定条件，包括例如施用的特定药剂、给药途径、正在治疗的状况和正在治疗的受治者或宿主来确定。在某些实施方案中，施用的剂量包括多达最大可忍受剂量的那些剂量。在某些实施方案中，施用的剂量包括多达新生儿或婴儿最大可忍受剂量的那些剂量。

[0666] 在某些实施方案中，向需要其的个体施用约 0.001-5000mg/天、从约 0.001-1500mg/天、约 0.001mg/天至约 100mg/天、约 0.001mg/天至约 50mg/天或约 0.001mg/天至约 30mg/天或约 0.001mg/天至约 10mg/天的本文描述的化合物。在各个实施方案中，期望的剂量便利地以单次剂量或同时（或在短时间段内）或以适当的时间间隔（例如按每天两次、三次、四次或更多次亚剂量）施用的分次剂量来提供。在各个实施方案中，单次剂量是从约 0.001mg/kg 至约 500mg/kg。在各个实施方案中，单次剂量是从约 0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg 或 10mg/kg 至约 10mg/kg、50mg/kg、100mg/kg 或 250mg/kg。在各个实施方案中，ASBTI 的单次剂量是从约 0.001mg/kg 至约 100mg/kg。在各个实施方案中，ASBTI 的单次剂量是从约 0.001mg/kg 至约 50mg/kg。在各个实施方案中，ASBTI 的单次剂量是从约 0.001mg/kg 至约 10mg/kg。在各个实施方案中，每 6 小时、每 12 小时、每 24 小时、每 48 小时、每 72 小时、每 96 小时、每 5 天、每 6 天或一周一次施用单次剂量的 ASBTI。在某些实施方案中，ASBTI 的总单次剂量在本文描述的范围中。

[0667] 在其中患者的状态得到改善的情况下，根据医生的判断，任选地连续给予 ASBTI；可选择地，施用的药物剂量临时减少或临时暂停持续某一长度的时间（即，“休药期”）。休药期的长度任选地在 2 天和 1 年之间变化，仅通过示例，包括 2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、10 天、12 天、15 天、20 天、28 天、35 天、50 天、70 天、100 天、120 天、150 天、180 天、200 天、250 天、280 天、300 天、320 天、350 天或 365 天。在休药期期间的剂量减少包括从 10% -100%，仅通过示例，包括 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或 100%。在某些实施方案中，ASBTI 的总单次剂量在本文描述的范围中。

[0668] 一旦患者的状况有所改善，如果需要则施用维持剂量。随后，根据症状而定，减少剂量或给药次数，或既减少剂量又减少给药次数，以达到维持疾病、紊乱或状况改善的水平。在某些实施方案中，在发生症状的任何复发后，患者需要长期的间歇性治疗。

[0669] 在某些情况下，关于个体治疗方案存在大量的可变因素，并且与这些推荐值的极大偏差在本文描述的范围考虑。根据多种可变因素，通过非限制性的示例，比如使用的化合物的活性、待被治疗的疾病或状况、给药方式、个体受试者的需要、被治疗的疾病或状况的严重程度和执业医师的判断，任选地改变本文描述的剂量。

[0670] 任选地通过细胞培养或试验动物中的药理学程序（包括但不限于，确定 LD_{50} （50% 群体致死的剂量）和 ED_{50} （对 50% 群体治疗有效的剂量））来确定这类治疗方案的毒性和疗效。毒性和疗效之间的剂量比是治疗指数，并且其可以表示为 LD_{50} 与 ED_{50} 之间的比率。呈现高治疗指数的化合物是优选的。在某些实施方案中，从细胞培养试验和动物研究中获得的数据被用来制定用于人的剂量范围。在特定的实施方案中，本文描述的化合物的剂量处于包括具有最小毒性的 ED_{50} 的循环浓度范围内。根据采用的剂型和利用的给药途径，剂量任选地在该范围内变化。

[0671] 在某些实施方案中,当与治疗有效量的任何全身吸收的 ASBTI (例如化合物 100A、100C) 的系统暴露相比时,治疗有效量的本文描述的任何非全身 ASBTI (例如, LUM001、LUM002、SC-435) 的系统暴露减少。在某些实施方案中,当与任何全身吸收的 ASBTI (例如化合物 100A、100C) 的 AUC 相比时,治疗有效量的本文描述的任何非全身 ASBTI (例如, LUM001、LUM002、SC-435) 的 AUC 减少至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%或至少 90%。

[0672] 在某些实施方案中,当与任何全身吸收的 ASBTI (例如化合物 100A) 的 $C_{\text{最大}}$ 相比时,治疗有效量的本文描述的任何非全身 ASBTI (例如, LUM001、LUM002、SC-435) 的 $C_{\text{最大}}$ 减少至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%或至少 99%。

[0673] 在某些实施方案中,施用的药物组合物包括治疗有效量的胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂和载体 (例如,适合口服给药的载体或适合直肠给药的载体,取决于预期给药的模式)。在某些实施方案中,使用的或施用的药物组合物包含胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂、载体,以及胆固醇吸收抑制剂、肠内分泌肽、肽酶抑制剂、分散剂和润湿剂中的一种或更多种。在某些实施方案中,施用的药物组合物本质上由治疗有效量的胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂和载体 (例如,适合口服给药的载体或适合直肠给药的载体,取决于预期给药的模式) 组成。在某些实施方案中,药物组合物本质上由 ASBTI 和载体组成。在某些实施方案中,药物组合物本质上由如本文描述的 ASBTI 和载体组成。

[0674] 在另一特定实施方案中,用于制备口服剂型或口服施用的药物组合物包含胆汁盐、胆汁酸模拟物或胆汁盐模拟物、吸收抑制剂、适合口服给药的载体、任选的胆固醇吸收抑制剂、任选的肠内分泌肽、任选的肽酶抑制剂、任选的分散剂和任选的润湿剂。在某些实施方案中,口服施用的组合物引起肛门直肠响应。在特定实施方案中,肛门直肠响应是结肠和 / 或直肠中的细胞 (例如,在结肠和 / 或直肠的上皮层中的 L 细胞) 的一种或更多种肠内分泌物的分泌的增加。在某些实施方案中,肛门直肠响应持续至少 1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、7 小时、8 小时、9 小时、10 小时、11 小时、12 小时、13 小时、14 小时、15 小时、16 小时、17 小时、18 小时、19 小时、20 小时、21 小时、22 小时、23 小时或 24 小时。在其他实施方案中,肛门直肠响应持续在 24 小时和 48 小时之间的周期,而在其他实施方案中,肛门直肠响应持续大于 48 小时的周期。

[0675] 给药途径和剂量

[0676] 在某些实施方案中,配制本文描述的组合物和以本文描述的方法施用的组合物,以抑制胆汁酸再摄取或降低血清或肝脏胆汁酸水平。在某些实施方案中,本文描述的组合物配置成用于口服给药。在某些实施方案中,本文描述的组合物配置成用于直肠给药。在某些实施方案中,本文描述的组合物与装置组合,用于将该组合物局部递送至直肠和 / 或结肠 (乙状结肠、横结肠或升结肠)。在某些实施方案中,为了直肠给药,将本文描述的组合物配制为灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或保留灌肠剂。在某些实施方案中,为了口服给药,将本文描述的组合物配制成用于口服施用并且经肠递送至结肠。

[0677] 在某些实施方案中,本文描述的组合物或方法是非全身的。在某些实施方案中,本文描述的组合物将 ASBTI 非全身地 (例如,肠内分泌肽分泌增强剂的大部分不被全身地吸

收)递送至胃肠道。在某些实施方案中,本文描述的口服组合物将 ASBTI 非系统地递送至胃肠道。在某些实施方案中,本文描述的直肠给药的组合物将 ASBTI 非系统地递送至空肠、回肠、结肠和/或直肠。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 50% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 40% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 30% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 25% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 20% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 15% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 10% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 5% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,本文描述的非全身组合物全身地递送少于 1% w/w 的 ASBTI。在某些实施方案中,以任何合适的方式(包括施用之后的总循环量、清除量或类似方式)确定全身吸收。

[0678] 在某些实施方案中,每天至少一次施用本文描述的组合物和/或制剂。在某些实施方案中,每天至少两次施用包含 ASBTI 的制剂,而在其他实施方案中,每天至少三次施用包含 ASBTI 的制剂。在某些实施方案中,每天施用包含 ASBTI 的制剂多达五次。应当理解,在某些实施方案中,通过考虑各种因素比如患者的年龄、性别和饮食来确定包含本文描述的 ASBTI 的组合物剂量方案。

[0679] 在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 1mM 至约 1M。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 1mM 至约 750mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 1mM 至约 500mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 5mM 至约 500mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 10mM 至约 500mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的浓度的范围为从约 25mM 至约 500mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 50mM 至约 500mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 100mM 至约 500mM。在某些实施方案中,在本文描述的制剂中施用的 ASBTI 的浓度的范围为从约 200mM 至约 500mM。

[0680] 在某些实施方案中,本文描述的任何组合物包含治疗有效量(例如,用于治疗巴雷特食管或 GERD)的熊二醇。在某些实施方案中,熊二醇可以被任何其他治疗性胆汁酸或胆汁盐取代。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.01mg 至约 10g 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.1mg 至约 500mg 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.1mg 至约 100mg 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.1mg 至约 50mg 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.1mg 至约 10mg 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.5mg 至约 10mg 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.1mmol 至约 1mol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.01mmol 至约 500mmol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文

描述的方法包括施用约 0.1mmol 至约 100mmol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.5mmol 至约 30mmol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.5mmol 至约 20mmol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 1mmol 至约 10mmol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.01mmol 至约 5mmol 的熊二醇。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含或本文描述的方法包括施用约 0.1mmol 至约 1mmol 的熊二醇。在各个实施方案中,某些胆汁酸/胆汁盐具有不同的效力并且任选地对剂量进行相应调整。

[0681] 在某些实施方案中,通过靶向胃肠道末端(例如,回肠、结肠和/或直肠),本文描述的组合物和方法用降低剂量的肠内分泌肽分泌增强剂(例如,与不靶向胃肠道末端的口服剂量相比)提供功效(例如,降低微生物生长和/或缓解巴雷特食管或 GERD 的症状)。

[0682] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,本文描述的组合物和/或制剂中的液体载体媒介物或共溶剂包括,纯净水、丙二醇、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、聚乙二醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丙烯-3-醇(烯丙醇)、丙二醇、甘油、2-甲基-2-丙醇、甲酰胺、甲基甲酰胺、二甲基甲酰胺、乙基甲酰胺、二乙基甲酰胺、乙酰胺、甲基乙酰胺、二甲基乙酰胺、乙基乙酰胺、二乙基乙酰胺、2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、四甲基脒、1,3-二甲基-2-咪唑啉二酮、碳酸丙烯酯、1,2-丁烯碳酸酯、2,3-丁烯碳酸酯、二甲基亚砷、二乙基亚砷、六甲基磷酰胺、丙酮醛二甲基缩醛、二甲基异山梨酯(dimethylisosorbide)及其组合。

[0683] 在某些实施方案中,在本文描述的组合物和/或制剂中使用的稳定剂包括但不限于聚氧乙烯饱和脂肪酸的部分甘油酯。

[0684] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和/或制剂中使用的表面活性剂/乳化剂包括,十六十八醇(cetostearyl alcohol)与用聚氧乙烯脂肪酸酯化的脱水山梨糖醇的混合物、聚氧乙烯脂肪醚、聚氧乙烯脂肪酯、脂肪酸、硫酸化脂肪酸、磷酸化脂肪酸、磺基琥珀酸酯、两亲性表面活性剂、非离子型泊洛沙姆、非离子型美罗沙波、石油衍生物、脂肪族胺、聚硅氧烷衍生物、脱水山梨糖醇脂肪酸酯、月桂基聚氧乙烯醚(laureth)-4、PEG-2 二月桂酸酯、硬脂酸、十二烷基硫酸钠、二辛基磺基琥珀酸钠、椰油两性丙酸酯(cocoamphopropionate)、泊洛沙姆 188、美罗沙波 258、三乙醇胺、二甲聚硅氧烷、聚山梨醇酯 60、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、其药学上可接受的盐及其组合。

[0685] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和/或制剂中使用的非离子型表面活性剂包括,磷脂、烷基聚环氧乙烷、泊洛沙姆(例如,泊洛沙姆 188)、聚山梨醇酯、二辛基磺基琥珀酸钠、Brij™-30(月桂基聚氧乙烯醚-4)、Brij™-58(十六烷基聚氧乙烯醚(Ceteth)-20)和 Brij™-78(硬脂醇聚醚-20)、Brij™-721(硬脂醇聚醚-21)、Crillet-1(聚山梨醇酯 20)、Crillet-2(聚山梨醇酯 40)、Crillet-3(聚山梨醇酯 60)、Crillet 45(聚山梨醇酯 80)、Myrj-52(PEG-40 硬脂酸酯)、Myrj-53(PEG-50 硬脂酸酯)、Pluronic™ F77(泊洛沙姆 217)、Pluronic™ F87(泊洛沙姆 237)、Pluronic™ F98(泊洛沙姆 288)、Pluronic™ L62(泊洛沙姆 182)、Pluronic™ L64(泊洛沙姆 184)、Pluronic™ F68(泊洛沙姆 188)、Pluronic™ L81(泊洛沙姆 231)、Pluronic™ L92(泊洛沙姆 282)、Pluronic™ L101(泊洛沙姆 331)、Pluronic™ P103(泊洛沙姆 333)、Pluracare™ F 108 NF(泊洛沙姆

338) 和 Pluracare™ F 127 NF (泊洛沙姆 407) 及其组合。Pluronic™ 聚合物从美国和德国巴斯夫 (BASF) 公司是可商购的。

[0686] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和 / 或制剂中使用的阴离子型表面活性剂包括,月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠 (SDS)、月桂基硫酸铵、烷基硫酸盐、烷基苯磺酸盐及其组合。

[0687] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和 / 或制剂中使用的阳离子型表面活性剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、十六烷基三甲基溴化铵、十六烷基三甲基溴化铵、其他烷基三甲基铵盐、氯化十六烷基吡啶、聚乙氧基化动物脂 (polyethoxylated tallow) 及其组合。

[0688] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和 / 或制剂中使用的增稠剂包括天然多糖、半合成聚合物、合成聚合物及其组合。通过非限制性的示例,天然多糖包括阿拉伯胶 (acacia)、琼脂、藻酸盐、角叉菜聚糖、瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、黄蓍胶、果胶、葡聚糖、吉兰糖胶和黄原胶。通过非限制性的示例,半合成聚合物包括纤维素酯、改性淀粉、改性纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。通过非限制性的示例,合成聚合物包括聚氧化烯、聚乙烯醇、聚丙烯酰胺、聚丙烯酸酯、聚羧乙烯 (卡泊姆)、聚乙烯吡咯烷酮 (聚维酮)、聚乙酸乙烯酯、聚乙二醇和泊洛沙姆。通过非限制性的示例,其他增稠剂包括聚氧乙烯二醇异硬脂酸酯 (polyoxyethyleneglycol isostearate)、十六烷醇、聚乙二醇 300 异硬脂酸酯、丙二醇、胶原、明胶和脂肪酸 (例如,月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、棕榈油酸、亚油酸、亚麻酸、油酸以及类似物)。

[0689] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和 / 或制剂中使用的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 或其盐、磷酸盐及其组合。

[0690] 在某些实施方案中,在本文描述的直肠制剂中使用的一种或更多种螯合剂的浓度是合适的浓度,例如,约 0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4% 或 0.5% (w/v)。

[0691] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和 / 或制剂中使用的防腐剂包括对羟基苯甲酸酯 (paraben)、棕榈酸抗坏血酸酯、苯甲酸、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、氯丁醇、乙二胺、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯、硫代甘油、苯酚、苯乙醇、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸钠、丙酸钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钠、山梨酸、二氧化硫、马来酸、没食子酸丙酯、苯扎氯铵、苄索氯铵、苄醇、乙酸氯己定、葡糖酸氯己定、山梨酸、山梨醇钾、氯丁醇、苯氧乙醇、氯化十六烷基吡啶、硝酸苯汞、硫柳汞 (thimerosal) 及其组合。

[0692] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和 / 或制剂中使用的抗氧化剂包括抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、次磷酸、硫代甘油、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、甲醛次硫酸钠、焦亚硫酸钾、焦亚硫酸钠、氧气、醌类、叔丁基氢醌、异抗坏血酸、橄榄 (齐墩果) 油、钆喷酸五钠 (pentasodium penetetate)、钆喷酸、生育酚、乙酸生育酚及其组合。

[0693] 在某些实施方案中,在本文描述的直肠制剂中使用的一种或更多种抗氧化剂的浓度足以实现期望的结果,例如,约 0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.4% 或 0.5% (w/v)。

[0694] 通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和/或制剂中使用的润滑剂包括天然或合成的脂肪或油(例如,三脂肪酸甘油酯以及类似物)。在某些实施方案中,通过非限制性的示例,润滑剂包括甘油(也称为甘油、丙三醇、1,2,3-丙三醇和三羟基丙烷)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚异丁烯、聚环氧乙烷、山萘酸、山萘醇、山梨醇、甘露醇、乳糖、聚二甲基硅氧烷及其组合。

[0695] 在某些实施方案中,粘膜粘着聚合物和/或生物粘附聚合物在本文描述的组合物和/或制剂中用于作用于抑制肠内分泌肽分泌增强剂在直肠或结肠粘膜上的吸收的药剂。通过非限制性的示例,生物粘附聚合物或粘膜粘着聚合物包括羟丙基纤维素、聚环氧乙烷均聚物、聚乙烯醚-马来酸共聚物、甲基纤维素、乙基纤维素、丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚卡波非、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、聚氨酯、聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物、羧甲基纤维素钠、聚乙烯、聚丙烯、凝集素、黄原胶、藻酸盐、藻酸钠、聚丙烯酸、壳聚糖、透明质酸及其酯衍生物、乙酸乙烯酯均聚物、聚卡波非钙、明胶、天然树胶、刺梧桐树胶、黄蓍胶、藻胶、壳聚糖、淀粉、果胶及其组合。

[0696] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和/或制剂中使用的缓冲剂/pH调节剂包括磷酸、磷酸二氢钠或磷酸二氢钾、三乙醇胺(TRIS)、N-二甘氨酸(BICINE)、羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)、三羟甲基氨基甲烷(Trizma)、甘氨酸、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、碳酸盐、碳酸氢盐、偏磷酸钾、磷酸钾、一碱价乙酸钠、乙酸、乙酸盐、柠檬酸、无水柠檬酸钠、柠檬酸钠二水合物及其组合。在某些实施方案中,添加酸或碱来调节pH。通过非限制性的示例,合适的酸或碱包括HCL、NaOH和KOH。

[0697] 在某些实施方案中,在本文描述的直肠制剂中使用的一种或更多种缓冲剂的浓度足以实现或维持生理上期望的pH,例如,约0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.8%、0.9%或1.0%(w/w)。

[0698] 通过非限制性的示例,在本文描述的组合物和/或制剂中使用的张力调节剂包括氯化钠、氯化钾、磷酸钠、甘露醇、山梨醇或葡萄糖。

[0699] 制剂

[0700] 在某些方面,口服施用包含本文描述的一种或更多种化合物的组合物或制剂,以用于将ASBTI或本文描述的化合物局部递送至作用的胃肠部位。这类组合物的单位剂型包括配制成用于经肠递送的丸剂、片剂或胶囊。在某些实施方案中,这类丸剂、片剂或胶囊包含包埋或嵌入微球中的本文描述的组合物。在某些实施方案中,通过非限制性的示例,微球包括壳聚糖微核HPMC胶囊和乙酸丁酯纤维素(CAB)微球。在某些实施方案中,使用药物制剂领域技术人员已知的常规方法来制备口服剂型。例如,在某些实施方案中,使用标准片剂加工程序和设备来制造片剂。用于形成片剂的示例性方法是对包含单独的或与一种或更多种载体、添加剂或类似物组合的活性剂的粉末、晶体或颗粒组合物进行直接压缩。在可选择的实施方案中,使用湿法制粒或干法制粒工艺来制备片剂。在某些实施方案中,以湿润的或以其他方式易处理的材料开始来对片剂进行模制而不是压缩。

[0701] 在某些实施方案中,制备用于口服给药的片剂包含各种赋形剂,通过非限制性的示例,包括粘合剂、稀释剂、润滑剂、崩解剂、填充剂、稳定剂、表面活性剂、防腐剂、着色剂、调味剂以及类似物。在某些实施方案中,粘合剂用于赋予片剂粘着品质,确保片剂在压缩

之后保持完整。通过非限制性的示例,合适的粘合剂材料包括淀粉(包括玉米淀粉和预胶化淀粉)、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖和乳糖)、聚乙二醇、丙二醇、蜡以及天然的和合成的树胶,例如,阿拉伯胶藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素聚合物(包括羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素以及类似物)、硅酸镁铝(Veegum)及其组合。在某些实施方案中,稀释剂用于增加片剂的体积,使得提供实际大小的片剂。通过非限制性的示例,合适的稀释剂包括磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉、糖粉及其组合。在某些实施方案中,润滑剂用于促进片剂制造;通过非限制性的示例,合适的润滑剂的示例包括植物油比如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可油、甘油、硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸及其组合。在某些实施方案中,崩解剂用于促进片剂的崩解,并且通过非限制性的示例,其包括淀粉、粘土、纤维素、藻胶、树胶、交联聚合物及其组合。通过非限制性的示例,填充剂包括比如二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、滑石、高岭土、粉状纤维素和微晶纤维素的材料,以及比如甘露醇、尿素、蔗糖、乳糖、右旋糖、氯化钠和山梨醇的可溶材料。在某些实施方案中,稳定剂用于抑制或延迟药物分解反应,举例来说,这些反应包括氧化反应。在某些实施方案中,表面活性剂是阴离子型、阳离子型、两亲性或非离子型表面活性剂。

[0702] 在某些实施方案中,ASBTI 或本文描述的其他化合物与适合于递送至胃肠道末端(例如,空肠、回肠、结肠和/或直肠)的载体一起口服施用。

[0703] 在某些实施方案中,本文描述的组合物包含与基质(例如,包含羟丙基纤维素的基质)结合的 ASBTI 或本文描述的其他化合物,该基质允许活性剂在回肠和/或结肠的末端部分中的控制释放。在某些实施方案中,组合物包含 pH 敏感的(例如,来自 Cosmo Pharmaceuticals 的 MMX™ 基质)并且允许活性剂在回肠的末端部分中的控制释放的聚合物。适合于控制释放的这类 pH 敏感性聚合物的示例包括并且不限于包含酸性基团(例如, $-COOH$ 、 $-SO_3H$) 并且在肠的碱性 pH(例如,约 7 至约 8 的 pH) 下膨胀的聚丙烯酸聚合物(例如,甲基丙烯酸和/或甲基丙烯酸酯的阴离子聚合物,例如, **Carbopol®** 聚合物)。在某些实施方案中,适合于在回肠末端中控制释放的组合物包含微粒活性剂(例如,微粉化的活性剂)。在某些实施方案中,非酶促降解的(外消旋-丙交酯-乙交酯)共聚物(PLGA)核适合于将肠内分泌肽分泌增强剂(例如,胆汁酸)递送至回肠末端。在某些实施方案中,包含肠内分泌肽分泌增强剂(例如,胆汁酸)的剂型用肠溶性聚合物(例如, **Eudragit®** S-100、邻苯二甲酸乙酯纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基丙烯酸的阴离子聚合物、甲基丙烯酸酯或类似物)包衣,以便位点特异性地递送至回肠末端和/或结肠。在某些实施方案中,细菌激活的系统适合于靶向递送至回肠的末端部分。微生物群落激活的系统的示例包括包含果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如, D-半乳糖苷、 β -D-木吡喃糖苷或类似物的缀合物)的活性剂的剂型。胃肠微生物群落酶的示例包括细菌糖苷酶,比如,例如, D-半乳糖苷酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖酶、 β -D-吡喃木糖酶或类似物。

[0704] 本文描述的药物组合物任选地包含本文描述的另外的治疗化合物和一种或更多种药学上可接受的添加剂,比如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透促

进剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或更多种组合。在某些方面,使用标准包衣程序,比如在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000) 中描述的那些包衣程序,围绕式 I 的化合物的制剂设置膜涂层。在一个实施方案中,本文描述的化合物是颗粒的形式,并且化合物的颗粒中的某些或全部被包衣。在某些实施方案中,本文描述的化合物的颗粒中的某些或全部被微胶囊化。在某些实施方案中,本文描述的化合物的颗粒未被微胶囊化并且未被包衣。

[0705] 在另外的实施方案中,包含 ASBTI 或本文描述的其他化合物的片剂或胶囊被薄膜包衣以用于递送至胃肠道内的靶部位。肠溶膜包衣的示例包括并且不限于羟丙基甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、聚乙二醇 3350、4500、8000, 甲基纤维素, 伪乙基纤维素, 支链淀粉以及类似物。

[0706] 胆汁酸螯合剂

[0707] 在某些实施方案中,用于本文描述的任何方法中的口服制剂是例如与不稳定的胆汁酸螯合剂结合的 ASBTI。不稳定的胆汁酸螯合剂是对胆汁酸具有不稳定的亲和力的胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,本文描述的胆汁酸螯合剂是螯合(例如,吸收或装载有)胆汁酸和/或其盐的药剂。

[0708] 在特定实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是螯合(例如,吸收或装载有)胆汁酸和/或其盐并且在胃肠道末端(例如,结肠、升结肠、乙状结肠、结肠末端、直肠或其任何组合)中释放吸收的或装载的胆汁酸和/或其盐的至少一部分的药剂。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是酶依赖性胆汁酸螯合剂。在特定实施方案中,酶是细菌酶。在某些实施方案中,酶是在人结肠或直肠中发现的高浓度(相对于在小肠中发现的浓度)细菌酶。微生物群落激活的系统的示例包括包含果胶、半乳甘露聚糖和/或偶氮水凝胶和/或糖苷缀合物(例如,D-半乳糖苷、 β -D-木吡喃糖苷或类似物的缀合物)的活性剂的剂型。胃肠微生物群落酶的示例包括细菌糖苷酶,例如,D-半乳糖苷酶、 β -D-葡萄糖苷酶、 α -L-阿拉伯呋喃糖酶、 β -D-吡喃木糖酶或类似物。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是时间依赖性胆汁酸螯合剂(即,胆汁酸螯合胆汁酸和/或其盐并且在一段时间之后释放胆汁酸和/或其盐的至少一部分)。在某些实施方案中,时间依赖性胆汁酸螯合剂是在水性环境中随时间降解的药剂。在某些实施方案中,本文描述的不稳定胆汁酸螯合剂是对胆汁酸和/或其盐具有低亲和力的胆汁酸螯合剂,从而允许胆汁酸螯合剂继续螯合其中存在高浓度胆汁酸/盐和/或其盐的环境中的胆汁酸和/或其盐,并且在其中以较低的相对浓度存在胆汁酸/盐和/或其盐的环境中释放胆汁酸和/或其盐。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂对初级胆汁酸具有高亲和力,对次级胆汁酸具有低亲和力,从而允许胆汁酸螯合剂螯合初级胆汁酸或其盐,并且随后当初级胆汁酸或其盐转化(例如,代谢)为次级胆汁酸或其盐时,释放次级胆汁酸或其盐。在某些实施方案中,不稳定的胆汁酸螯合剂是 pH 依赖性胆汁酸螯合剂。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 6 或低于 pH 6 时对胆汁酸具有高亲和力,在 pH 高于 6 时对胆汁酸具有低亲和力。在某些实施方案中,pH 依赖性胆汁酸螯合剂在 pH 高于 6 时降解。

[0709] 在某些实施方案中,本文描述的不稳定的胆汁酸螯合剂包括可以通过任何合适的机制螯合胆汁酸/胆汁盐和/或其盐的任何化合物,例如,宏观结构的化合物。例如,在某些实施方案中,胆汁酸螯合剂通过离子相互作用、极性相互作用、静电相互作用、疏水相互

作用、亲脂相互作用、亲水相互作用、空间相互作用或类似相互作用螯合胆汁酸 / 胆汁盐和 / 或其盐。在某些实施方案中,宏观结构的化合物通过将胆汁酸 / 胆汁盐和 / 或其盐捕获至宏观结构化合物的袋中以及任选的其他相互作用(如本文描述的那些相互作用)螯合胆汁酸 / 胆汁盐和 / 或螯合剂。在某些实施方案中,通过非限制性的示例,胆汁酸螯合剂(例如,不稳定的胆汁酸螯合剂)包括木质素,改性木质素,聚合物,聚阳离子聚合物和共聚物,包含一个或更多个 N- 烯基 -N- 烷基胺残基、一个或更多个 N, N, N- 三烷基 -N- (N' - 烯基氨基) 烷基 - 胺残基、一个或更多个 N, N, N- 三烷基 -N- 烯基 - 胺残基、一个或更多个烯基 - 胺残基或其组合中的任一种的聚合物和 / 或共聚物,或其任何组合。

[0710] 药物与载体的共价连接

[0711] 在某些实施方案中,通过非限制性的示例,用于结肠靶向递送的策略包括,将 ASBTI 或本文描述的其他化合物共价连接至载体,用 pH 敏感性聚合物对该剂型进行包衣以用于在达到结肠的 pH 环境时递送,使用氧化还原敏感性聚合物,使用延时释放制剂,利用被结肠细菌特异性降解的包衣,使用生物粘附系统以及使用渗透控制的药物递送系统。

[0712] 在包含 ASBTI 或本文描述的其他化合物的组合物的这种口服给药的某些实施方案中,涉及与载体的共价连接,其中当口服给药时,连接的部分在胃和小肠中保持完整。当进入结肠后,共价连接被 pH 变化、酶和 / 或肠微生物群落的降解破坏。在某些实施方案中,通过非限制性的示例,ASBTI 和载体之间的共价连接包括偶氮连接、糖苷缀合物、葡萄糖苷酸缀合物、环糊精缀合物、葡聚糖缀合物和氨基酸缀合物(载体氨基酸的高亲水性和长链长度)。

[0713] 用聚合物 -pH- 敏感性聚合物进行包衣

[0714] 在某些实施方案中,本文描述的口服剂型用肠溶衣进行包衣以促进 ASBTI 或本文描述的其他化合物向结肠和 / 或直肠的递送。在某些实施方案中,肠溶衣是在胃的低 pH 环境中保持完整,但当达到特定包衣的最佳溶解 pH(取决于肠溶衣的化学组成)时容易溶解的肠溶衣。包衣的厚度将取决于包衣材料的溶解度特性。在某些实施方案中,在本文描述的这类制剂中使用的包衣厚度的范围为从约 25 μm 至约 200 μm 。

[0715] 在某些实施方案中,对本文描述的组合物或制剂进行包衣,使得将 ASBTI 或组合物或制剂的本文描述的其他化合物递送至结肠和 / 或直肠,而不在肠道的上部吸收。在特定实施方案中,通过用仅在结肠 pH 环境中降解的聚合物对剂型进行包衣来实现向结肠和 / 或直肠的特异性递送。在可选择的实施方案中,用在肠 pH 中溶解的肠溶衣和在肠中缓慢侵蚀的外层基质对组合物进行包衣。在这类实施方案的某些中,基质缓慢侵蚀直至仅留下包含肠内分泌肽分泌增强剂(和(在某些实施方案中)药剂的吸收抑制剂)的核心组合物,并且将该核心递送至结肠和 / 或直肠。

[0716] 在某些实施方案中, pH 依赖性系统利用沿着人胃肠道(GIT)从消化部位的胃(pH 1-2,在消化期间增加至 4)、小肠(pH 6-7)到回肠末端的 7-8 逐渐地递增的 pH。在某些实施方案中,用于本文描述的组合物口服给药的剂型用 pH 敏感性聚合物进行包衣,以提供延迟释放并且保护肠内分泌肽分泌增强剂免受胃液影响。在某些实施方案中,这类聚合物能够抵抗胃和小肠近端部分的较低 pH 值,但在回肠末端和 / 或回盲连接处的中性或微碱性 pH 下崩解。因此,在某些实施方案中,本文提供包含包衣的口服剂型,该包衣包含 pH 敏感性聚合物。在某些实施方案中,通过非限制性的示例,用于结肠和 / 或直肠靶向的聚合物包括甲

基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯共聚物、Eudragit L100、Eudragit S100、Eudragit L-30D、Eudragit FS-30D、Eudragit L100-55、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、羟丙基乙基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 50、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 55、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素及其组合。

[0717] 在某些实施方案中, 适合用于递送至结肠和 / 或直肠的口服剂型包含具有可降解和 / 或细菌可降解的聚合物或被结肠中的微生物群落 (细菌) 降解的聚合物的包衣。在这类可生物降解的系统中, 通过非限制性的示例, 合适的聚合物包括偶氮聚合物、包含偶氮基的线性型分段聚氨酯、聚半乳甘露聚糖、果胶、戊二醛交联的葡聚糖、多糖、直链淀粉、瓜尔胶、果胶、壳聚糖、菊粉、环糊精、硫酸软骨素、葡聚糖、刺槐豆胶、硫酸软骨素、壳聚糖、聚(-己内酯)、聚乳酸和(乳酸-乙醇酸)共聚物。

[0718] 在包含一种或更多种 ASBTI 或本文描述的其他化合物的组合物的这种口服给药的某些实施方案中, 通过用被结肠中微生物群落 (细菌) 降解的氧化还原敏感性聚合物对剂型进行包衣, 将组合物递送至结肠, 而不在肠的上部吸收。在这类可生物降解的系统中, 通过非限制性的示例, 这类聚合物包括在主链中包含偶氮和 / 或二硫键的氧化还原敏感性聚合物。

[0719] 在某些实施方案中, 将配制用于递送至结肠和 / 或直肠的组合物配制用于延时释放。在某些实施方案中, 延时释放制剂抵抗胃的酸性环境, 从而延迟肠内分泌肽分泌增强剂的释放, 直至剂型进入结肠和 / 或直肠。

[0720] 在某些实施方案中, 本文描述的延时释放制剂包含具有水凝胶塞的胶囊 (包含肠内分泌肽分泌增强剂和任选的吸收抑制剂)。在某些实施方案中, 胶囊和水凝胶塞被水溶性盖覆盖, 并且整个单元用肠溶性聚合物进行包衣。当胶囊进入小肠时, 肠溶衣溶解, 并且水凝胶塞膨胀并且在一段时间之后从胶囊中移除, 组合物从胶囊中释放。水凝胶的量用于调节释放内含物的时间。

[0721] 在某些实施方案中, 本文提供包含多层包衣的口服剂型, 其中该包衣包含具有不同 pH 敏感性的不同聚合物层。当包衣的剂型沿着 GIT 移动时, 该不同层根据遇到的 pH 溶解。通过非限制性的示例, 在这类制剂中使用的聚合物包括具有合适的 pH 溶解特性的聚甲基丙烯酸酯、Eudragit® RL 和 Eudragit® RS (内层) 和 Eudragit® FS (外层)。在其他实施方案中, 该剂型是具有羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯 (HPMCAS) 的外壳的肠溶包衣的片剂。

[0722] 在某些实施方案中, 本文提供包含涂层的口服剂型, 该涂层具有邻苯二甲酸丁酯纤维素、纤维素氢邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸丙酯纤维素、聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯、邻苯二甲酸乙酯纤维素、偏苯三酸乙酯纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素乙酸酯、二氧基丙基甲基纤维素琥珀酸酯、羧甲基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、由丙烯酸、甲基丙烯酸及其组合形成的聚合物和共聚物。

[0723] 与脂溶性维生素的组合作用

[0724] 在某些实施方案中, 本文提供的方法还包括施用一种或更多种维生素。在某些实施方案中, 维生素是维生素 A、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12、C、D、E、K、叶酸、泛酸、烟酸、核黄素、硫胺素、视黄醇、β-胡萝卜素、吡哆辛、抗坏血酸、胆骨化醇、氰钴胺、生育酚、叶绿醌、甲基紫醌。

[0725] 在某些实施方案中,维生素是脂溶性维生素,比如维生素 A、D、E、K、视黄醇、 β -胡萝卜素、胆骨化醇、生育酚、叶绿醌。在优选的实施方案中,该脂溶性维生素是生育酚聚乙二醇琥珀酸酯 (TPGS)。

[0726] 与部分胆汁外分流术 (PEBD) 的組合治疗

[0727] 在某些实施方案中,本文提供的方法还包括使用部分胆汁外分流术作为用于未发展成硬化的患者的治疗。该治疗有助于降低肝脏中胆汁酸 / 胆汁盐的循环,以便减少并发症并且防止许多患者对早期移植的需求。

[0728] 该外科技术涉及从肠的其余部分中分离 10cm 长的肠节段以用作胆管 (用于胆汁通过的通道)。该管道的一端附接至胆囊,并且另一端被带出至皮肤以形成小孔 (允许废物通过的手术构建开口)。部分胆汁外分流术可以用于对所有药物治疗均无响应的患者,尤其是年老的较大患者。该程序可能不利于年轻患者比如婴儿。部分胆汁外分流术可以降低瘙痒的强度并且减少血液中胆固醇的异常低水平。

[0729] 与 ASBTI 和熊二醇的組合治疗

[0730] 在某些实施方案中,ASBTI 与熊二醇或熊脱氧胆酸、鹅脱氧胆酸、胆酸、牛磺胆酸、熊胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺胆酸盐、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸组合施用。在某些情况下,肠末端中胆汁酸 / 胆汁盐浓度的增加诱导肠再生、减轻肠损伤、降低细菌移位、抑制氧自由基的释放、抑制促炎细胞因子的产生或其任何组合或其任意组合。

[0731] 使用 ASBTI 和第二活性成分,使得该组合以治疗有效量存在。该治疗有效量由 ASBTI 和另一种活性成分 (例如,熊二醇) 的組合使用 (其中各自以治疗有效量使用) 引起,或借助于由組合使用 (各自也可以以亚临床治疗有效量 (即,在单独使用时对本文提到的治疗目的提供减少的效果的量) 使用,条件是该組合使用是治疗上有效的) 引起的叠加效应或协同效应引起。在某些实施方案中,ASBTI 和如本文描述的任何其他任何活性成分的組合使用涵盖其中 ASBTI 或其他活性成分以治疗有效量存在并且另一种成分以亚临床治疗有效量存在的組合,条件是该組合使用由于它们的叠加效应或协同效应而是治疗有效的。如本文所使用的,术语“叠加效应”描述两种 (或更多种) 药物活性剂的組合效应,其等于单独给予的每种药剂的效应的总和。协同效应是其中两种 (或更多种) 药物活性剂的組合效应大于单独给予的每种药剂的效应的总和的效应。ASBTI 与上述其他活性成分中的一种或更多种以及任选地与一种或更多种其他药理学活性物质的任何合适組合预期为在本文描述的方法的范围内。

[0732] 在某些实施方案中,化合物的特定选择取决于主治医师的诊断及其对个体的状况的判断和适当的治疗方案。取决于疾病、紊乱或状况的性质;个体的状况以及使用的化合物的实际选择,任选地并行地 (例如,同时、基本上同时或在相同治疗方案内) 或顺序地施用化合物。在某些情况下,在治疗期间对每种治疗剂的给药顺序和重复给药的次数的确定是基于被治疗的疾病的评估和个体的状况。

[0733] 在某些实施方案中,当药物在治疗組合中使用时,治疗有效剂量变化。文献中描述了用于通过实验确定药物和用于組合治疗方案中的其他药剂的治疗有效剂量的方法。

[0734] 在本文描述的組合治疗的某些实施方案中,共同施用的化合物的剂量根据采用的辅药 (co-drug) 的类型、采用的特定药物、被治疗的疾病或状况诸如此类而变化。此外,当

与一种或更多种生物活性剂共同施用,本文提供的化合物任选地与生物活性剂同时地或按顺序地施用。在某些情况下,如果按顺序地施用,则主治医生将对与另外的治疗剂组合的本文描述的治疗化合物的适当顺序作出决定。

[0735] 任选地以任何顺序或甚至同时地施用多种治疗剂(其中至少一种是本文描述的治疗化合物)。如果同时地,则任选地以单一形式、统一形式或以多种形式(仅通过示例,或作为单一丸剂或作为两种单独的丸剂)来提供多种治疗剂。在某些情况下,任选地以多次剂量给予治疗剂中的一种。在其他情况下,两种治疗剂任选地作为多次剂量来给予。如果不同时,则在多次剂量之间的时限是任何合适的时限,例如,从多于0周到少于4周。此外,组合方法、组合物和制剂不限于仅使用两种药剂;还设想使用多种治疗组合(包括本文描述的两种或更多种化合物)。

[0736] 在某些实施方案中,根据多种因素来修改治疗、预防或改善寻求缓解的状况的剂量方案。这些因素包括受试者患有的紊乱以及受试者的年龄、重量、性别、饮食和医疗状况。因此,在各个实施方案中,实际采用的剂量方案不同且偏离本文陈述的剂量方案。

[0737] 在某些实施方案中,以组合剂型或以意图大体上同时施用的单独的剂型来提供构成本文描述的组合治疗的药剂。在某些实施方案中,构成组合治疗的药剂按顺序地施用,其中任一治疗化合物通过要求两步给药的方案来施用。在某些实施方案中,两步给药方案要求按顺序施用活性剂或间隔施用单独的活性剂。在某些实施方案中,通过非限制性的示例,取决于每种药剂的性质,比如药剂的效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期和动力学分布,多次给药步骤之间的时间段从几分钟到数小时不同。

[0738] 在某些实施方案中,本文提供组合治疗。在某些实施方案中,本文描述的组合物包含另外的治疗剂。在某些实施方案中,本文描述的方法包括施用包含另外的治疗剂的第二剂型。在某些实施方案中,组合治疗,本文描述的组合物作为方案的一部分被施用。因此,另外的治疗剂和/或另外的药物剂型可以直接地或间接地并且与本文描述的组合物和制剂同时地或按顺序地应用至患者。

[0739] 试剂盒

[0740] 在另一方面,本文提供包含预填充的本文描述的药物组合物的用于直肠给药的装置的试剂盒。在某些实施方案中,试剂盒包含用于口服给药的装置和如本文描述的药物组合物。在某些实施方案中,试剂盒包括用于口服给药的预填充囊剂或瓶,而在其他实施方案中,试剂盒包括用于施用直肠凝胶剂的预填充袋。在某些实施方案中,试剂盒包括用于施用口服灌肠剂的预填充注射器,而在其他实施方案中,试剂盒包括用于施用直肠凝胶剂的预填充注射器。在某些实施方案中,试剂盒包括用于施用直肠泡沫的预填充加压罐。

[0741] 药物组合物

[0742] 在某些实施方案中,本文提供包含治疗有效量的本文描述的任何化合物的药物组合物。在某些情况下,该药物组合物包含ASBT抑制剂(例如,本文描述的任何ASBTI)。在某些情况下,该药物组合物本质上由ASBT抑制剂(例如,本文描述的任何ASBTI)组成。

[0743] 在某些实施方案中,以常规方式使用一种或更多种生理学上可接受的载体(包括,例如,赋形剂和辅剂)来配制药物组合物,该载体有利于将活性化合物加工成适合于药用的制剂。在某些实施方案中,适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文描述的药物组合物的概述在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第

19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999) 中找到。

[0744] 如本文使用的药物组合物指的是本文描述的化合物比如例如式 I-VI 的化合物与其他化学组分比如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和 / 或赋形剂的混合物。在某些情况下, 药物组合物有利于将该化合物施用至个体或细胞。在实践本文提供的治疗或使用的方法的某些实施方案中, 将治疗有效量的本文描述的化合物以药物组合物施用至患有待被治疗的疾病、紊乱或状况的个体。在特定的实施方案中, 该个体是人。如本文所讨论的, 单独地或与一种或更多种另外的治疗剂组合来利用本文描述的化合物。

[0745] 在某些实施方案中, 将本文描述的药物制剂以任何方式施用至个体, 所述任何方式包括多种给药途径中的一种或更多种, 通过非限制性的示例, 比如经口、胃肠外 (例如, 静脉内、皮下、肌肉)、鼻内、颊、局部、直肠或经皮给药途径。

[0746] 在某些实施方案中, 本文描述的药物组合物包含呈游离酸或游离碱形式或呈药学上可接受的盐形式的作为活性成分的一种或更多种本文描述的化合物。在某些实施方案中, 本文描述的化合物作为 N-氧化物或呈晶体或非晶体形式 (即, 多晶型物) 被利用。在某些情况下, 本文描述的化合物作为互变异构体存在。所有互变异构体都包含在本文提出的化合物的范围内。在某些实施方案中, 本文描述的化合物以未溶剂化或溶剂化形式存在, 其中溶剂化形式包含任何药学上可接受的溶剂, 例如, 水、乙醇以及类似物。本文提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文被描述。

[0747] 在某些实施方案中, “载体” 包括药学上可接受的赋形剂并且基于与本文描述的化合物比如式 I-VI 的任何化合物的相容性和期望的剂型的释放谱性质来选择。示例性载体材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂以及类似物。见例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 和 Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 和 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

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

[0749] 本文描述的药物固体剂型任选地包含本文描述的另外的治疗化合物和一种或更多种药学上可接受的添加剂, 比如相容的载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、增塑剂、稳定剂、渗透

促进剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或更多种组合。在某些方面,使用标准包衣程序,比如在 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 20 版(2000)中描述的那些包衣程序,围绕式 I-VI 的化合物的制剂来设置薄膜包衣。在一个实施方案中,本文描述的化合物呈颗粒形式,并且化合物颗粒中的某些或全部被包衣。在某些实施方案中,本文描述的化合物的颗粒中的某些或全部被微胶囊化。在某些实施方案中,本文描述化合物的颗粒未被微胶囊化和未被包衣。

[0750] ASBT 抑制剂(例如,式 I-VI 化合物)用于制备用于预防和/或治疗性处理巴雷特食管或 GERD 的药物。用于治疗需要这种治疗的个体的本文描述的任何疾病或状况的方法包括向所述个体施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包含至少一种本文描述的 ASBT 抑制剂或其药学上可接受的盐、药学上可接受的 N-氧化物、药学上活性的代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0751] 筛选方法

[0752] 本文在某些实施方案中提供用于鉴别适合于治疗巴雷特食管或 GERD 的化合物的方法和试剂盒。在某些实施方案中,本文提供用于通过以下鉴别选择性地抑制 ASBT 的化合物的试验:

[0753] a. 提供是肠细胞的模型的细胞;

[0754] b. 使细胞与化合物(例如,如本文描述的化合物)接触;

[0755] c. 检测或测量化合物对 ASBT 活性的抑制的影响。

[0756] 在某些实施方案中,本文提供用于通过以下鉴别是非全身化合物的化合物的试验:

[0757] a. 提供是肠通透性模型的细胞(例如,Caco-2 细胞);

[0758] b. 在配合到多孔培养板的孔中的半透性塑料载体上将细胞培养为单层;

[0759] c. 使细胞的顶部或基底外侧表面与化合物(例如,如本文描述的化合物)接触并且温育合适长度的时间;

[0760] d. 通过液相色谱-质谱法(LC-MS)检测或测量在单层的两侧上的化合物的浓度并且计算化合物的肠通透性。

[0761] 在某些实施方案中,通过合适的平行人工膜通透性试验(PAMPA)来鉴别非全身化合物。

[0762] 在某些实施方案中,通过使用分离的血管灌注的消化道制剂来鉴别非全身化合物。

[0763] 在某些实施方案中,本文提供通过以下鉴别抑制胆汁酸盐的再循环的化合物的试验:

[0764] a. 提供是具有顶端胆汁酸转运蛋白的肠细胞的模型的细胞(例如,BHK 细胞、CHO 细胞);

[0765] b. 用化合物(例如,如本文描述的化合物)和/或放射标记的胆汁酸(例如, ^{14}C 牛磺胆酸盐)温育细胞持续合适长度的时间;

[0766] c. 用合适的缓冲液(例如磷酸盐缓冲盐水)洗涤细胞;

[0767] d. 检测或测量在细胞中的放射标记的胆汁酸的残余浓度。

[0768] 实施例

2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

[0782] **实施例 2:**用于 ASBT- 介导的胆汁酸摄取的抑制的体外试验

[0783] 用人 ASBT 的 cDNA 转染幼仓鼠肾 (BHK) 细胞。将细胞以 60,000 个细胞 / 孔接种

于 96-孔组织培养板中。在接种的 24 小时内进行测定。

[0784] 在测定当天,用 100mL 测定缓冲液洗涤细胞单层。将测试化合物与在测定缓冲液中的 6mM^[14C] 牛磺胆酸盐一起添加至每个孔(每个孔中的最终浓度为 3mM^[14C] 牛磺胆酸盐)。细胞培养物在 37℃ 下温育持续 2h。用 PBS 洗涤孔。将闪烁计数液添加至每个孔,在测量每个孔中的放射性的量之前摇动细胞持续 30 分钟。具有显著 ASBT 抑制活性的测试化合物提供其中在细胞中观察到低水平放射性的测定。

[0785] 实施例 3:用于 GLP-2 的分泌的体外试验

[0786] 人 NCI-H716 细胞用作 L-细胞的模型。在每个测定实验进行前两天,将细胞接种于用 Matrigel® 包被的 12-孔培养板中以诱导细胞粘附。在测定当天,用缓冲液洗涤细胞。细胞与单独的培养基或与测试化合物一起温育持续 2 小时。针对 GLP-2 的存在而分析细胞外培养基。通过反相吸附来收集培养基中的肽,并且储存提取物直到测定。使用 ELISA 来分析 GLP-2 的存在。在包含测试化合物的孔中检测到增加的 GLP-2 水平确定了该测试化合物是可以增强 GLP-2 从 L-细胞中分泌的化合物。

[0787] 实施例 4:体内生物利用度测定

[0788] 将测试化合物溶解于盐水溶液中。以 2-10mg/kg 体重经静脉内和口服给药给予 Sprague Dawley 大鼠。在多达 8 小时的选定时间段从股动脉中取外周血样。通过定量 HPLC 和 / 或质谱法来确定化合物的血浆浓度。针对化合物来确定清除率和 AUC 值。

[0789] 对于口服给药,还通过从门静脉中抽取血浆样品来计算生物利用度。将插管插入股动脉和肝门静脉中,以获得没有在肝脏中经历首过清除的药物的总吸收的估计值。吸收分数 (F) 通过以下计算:

[0790]
$$F = AUC_{\text{经口}} / AUC_{\text{静脉内}}$$

[0791] 实施例 5:确定回肠肠细胞内和腔内胆汁酸水平的测定

[0792] SD 大鼠中的回肠腔胆汁酸水平通过用无菌的冷 PBS 冲洗回肠末端的 3-cm 段来确定。在用另外的 PBS 冲洗之后,对回肠的同一段进行称重,并且然后在新鲜的 PBS 中均质化以用于确定肠细胞内胆汁酸水平。使用 LC/MS/MS 系统来评估胆酸、DCA、LCA、鹅脱氧胆酸和熊脱氧胆酸的水平。

[0793] 实施例 6:确定治疗对巴雷特食管或 GERD 的效果的动物

[0794] Mdr2 敲除小鼠模型或巴雷特食管或 GERD 诱导的大鼠(通过四氯化碳 / 苯巴比妥)用于测试本文描述的组合物。使动物口服包含 ASBTI 的组合物。

[0795] 巴雷特食管或 GERD 通过血清中的总胆汁酸和胆红素与施用安慰剂的对照小鼠 / 大鼠的血清中的总胆汁酸和胆红素进行比较来定量。血清胆汁酸 / 胆汁盐通过用针对胆酸和 CCDCA 的特异性抗体的 ELISA 来确定。血清胆红素水平通过自动化常规测定来确定。可选择地,可以收获小鼠的肝脏并且可以测定肝细胞损伤的病理学。

[0796] 实施例 7:经口递送的 LUM001 和 1-[4-[4-[(4R, 5R)-3, 3-二丁基 -7-(二甲基氨基) -2, 3, 4, 5-四氢 -4-羟基 -1, 1-二氧代 -1-苯并硫杂萘 -5-基] 苯氧基] 丁基] 4-氮杂 -1-铵双环 [2. 2. 2] 辛烷甲磺酸盐 (化合物 100B) 关于正常大鼠的血浆 GLP-2 水平的研究

[0797] 使 12 周龄雄性 HSD 大鼠禁食持续 16h, 并且给予 0mg/kg、3mg/kg、30mg/kg

kg、100mg/kg 口服剂量的在缬氨酸-吡咯烷在水中的混合物中的 ASBTI LUM001 或 1-[4-[4-[(4R, 5R)-3, 3-二丁基-7-(二甲基氨基)-2, 3, 4, 5-四氢-4-羟基-1, 1-二氧化-1-苯并硫杂萘-5-基]苯氧基]丁基]4-氮杂-1-铵双环[2. 2. 2]辛烷甲磺酸盐(由 Nanosyn Inc., CA, USA 合成)(n = 5/组)。在化合物施用之后 0h、1h、3h 和 5h, 针对每个时间点用肝素化毛细管从尾部静脉中取 0. 6ml 体积的血样, 并且确定血浆 GLP-2 水平。抑酶肽和 10 μ l DPP- 静脉内抑制剂/ml 血液用于在 10 分钟离心期间的血样保存和在 -70°C 或低于 -70°C 下的储存。通过任何可商购的 ELISA 试剂盒来测试 GLP-2(活性 pM)。

[0798] **实施例 8: 片剂制剂**

[0799] 首先通过合适的筛子(例如 500 微米)来筛选 10kg 式 I-VI 的化合物。然后将 25kg 乳糖一水合物、8kg 羟丙基甲基纤维素、过筛的式 I-VI 化合物和 5kg 磷酸氢钙(无水)添加至合适的搅拌机(例如转鼓混合机)并且共混。通过合适的筛子(例如 500 微米)来筛选共混物并且再共混。将约 50% 的润滑剂(2. 5kg, 硬脂酸镁)过筛, 添加至共混物并且简略地共混。将剩余的润滑剂(2kg, 硬脂酸镁)过筛, 添加至共混物并且简略地共混。将颗粒(例如 200 微米)过筛以获得期望大小的颗粒化颗粒。在某些实施方案中, 颗粒任选地用药物释放控制聚合物比如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素或甲基丙烯酸共聚物包衣, 以提供延长释放制剂。将颗粒填充在明胶胶囊中。

[0800] **实施例 9: 小儿制剂**

[0801] **崩解片剂制剂** 以下实施例描述式 I-VI 的 ASBTI 化合物(例如, LUM-001 或 LUM-002)的大规模制备(100kg)。

[0802]

活性成分 (LUM-001)	2. 5kg
乳糖一水合物 NF	47. 5kg
预胶化淀粉 NF	18kg
微晶纤维素 NF	17kg
交联羧甲基纤维素钠 NF	6. 5kg
聚维酮 K29/32USP	8. 5kg
	100kg

[0803] 使 ASBTI (2. 5kg)、乳糖一水合物 NF (47. 5kg)、预胶化淀粉 NF (18kg)、微晶纤维素 NF (17kg)、交联羧甲基纤维素钠 NF (6. 5kg) 和聚维酮 K29/32USP (8. 5kg) 通过 #10 目筛。将过筛的材料添加至 600Collette 混合器中。在低速下混合持续 6 分钟, 而不使用切碎机。将来自前一步骤的直接共混混合物添加至 20 立方英尺的 V- 壳 PK 搅拌机(型号 C266200)。使硬脂酸镁 NF (0. 5kg 至 1kg) 通过 10 目筛进入适当准备的容器中。向 PK 搅拌机的每一侧添加大约一半的硬脂酸镁并且共混持续 5 分钟。将来自前一步骤的共混混合物添加至 Kikusui 压片机以便压缩成片剂。可以配备压缩设备以制作用于 50mg 片剂、75mg 片剂和 100mg 片剂的工具。

[0804] 实施例 10 :咀嚼片

[0805] 将 Eudragit E100 在乙醇中的 40% (w/w) 溶液随着搅拌添加至活性成分并且共混直至形成颗粒。将得到的颗粒干燥,并且然后通过 16 目筛筛选。

[0806]

活性成分	4.0mg
Eudragit E100	0.6mg
山梨醇 :直接压缩级	18.8mg
乳糖 :直接压缩级	15.6mg
交联羧甲纤维素钠型 A	1.2mg
天冬苯丙二肽酯	0.3mg
八角调味品	0.6mg
奶油糖果调味品	0.6mg
硬脂酸镁	0.6mg
微晶纤维素	4.7mg
(Avicel PH102)	
	47mg

[0807] 将活性成分颗粒和颗粒外赋形剂放入椎体搅拌机中并且彻底地混合。将得到的混合物从搅拌机中排出,并且在装配有适当的冲头的合适的旋转压片机上进行压缩。

[0808] 实施例 11 :动物研究

[0809] 动物准备。雄性 Zucker 糖尿病肥胖大鼠 (ZDF/GmiCr1-fa/fa) 购自 Charles River (Raleigh, NC) 并且安置于受控条件下 (12:12 明暗循环, 24°C 和 50% 的相对湿度), 自由获取啮齿动物食物 (Purina 5008, Harlan Teklad, Indianapolis, IN)。所有大鼠到达七周龄 (± 3 天)。在 1 周的驯化期之后, 将大鼠用异氟烷 (Abbott Laboratories, IL) 麻醉, 并且在上午 9 点收集尾静脉血样 (不禁食)。使用血糖仪 (Bayer, Leverkusen, 德国) 来测量血糖水平。为了保证均衡的处理组, 基于基线葡萄糖将 ZDF 大鼠分配为六个处理组: 媒介物 (0.5% HPMC、0.1% 吐温 80) 和五种剂量的 264W94 (0.001mg/kg、0.01mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg)。经由每天口饲两次来给予所有处理, 并且跟踪动物持续 2 周, 其中在每周结束时上午 9 点从尾静脉至收集血样 (不禁食)。在第二周的处理期间在 24 小时内收集粪便样品。

[0810] 临床化学参数的测量。使用 Olympus AU640 临床化学分析仪 (Beckman Coulter, Irving, TX) 来测量非酯化脂肪酸 (NEFA)、胆汁酸和粪便提取物中的胆汁酸。

[0811] 粪便胆汁酸排泄和血浆胆汁酸浓度的变化。口服施用 264W94 剂量依赖性地增加

粪便中的胆汁酸。当与媒介物处理的大鼠相比时,粪便胆汁酸浓度升高多达 6.5 倍,其中 ED_{50} 为 0.17mg/kg。在 264W94 处理的大鼠中粪便 NEFA 也略微增加。相反,在 264W94 处理的大鼠中血浆胆汁酸浓度剂量依赖性地降低。见图 1。

[0812] 在施用递增剂量的 SC-435 和 LUM002 之后 ZDF 大鼠的血浆胆汁酸水平。通过每天口饲两次对雄性 ZDF 大鼠 ($n = 4$) 施用媒介物、SC-435 (1mg/kg、10mg/kg 或 30mg/kg) 或 LUM002 (0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg 或 30mg/kg), 持续 2 周。在第二周结束时确定血浆胆汁酸水平。对于所有剂量的 SC-435 和 LUM002, 血浆胆汁酸水平降低。数据表示为平均值 $\pm$ SEM。见图 2。

[0813] 实施例 12

[0814] 关于单一口服剂量的 LUM001 对比格犬餐后总血清胆汁酸的 ASBTI 活性的作用持续时间和起效时间的动物研究

[0815] 测试化合物 : LUM001- 式 I

[0816] 剂量准备和施用 : 将 LUM001 以施用 0.2ml/kg 的溶液所需要的浓度溶解在水中。将溶液放置到明胶胶囊 (Torpac Inc., 13 号, 批次 594, East Hanover NJ) 中并且口服施用。

[0817] 狗 : 雄性比格犬从 Covance Research Products, Cumberland VA 或 Marshall Farms USA, Inc., North Rose NY 获得。这些实验中总共使用 20 只狗 (1-5 岁, 体重 6.8kg 至 15.6kg)。使狗习惯于 12 小时明 / 暗循环并且每天从上午 7 点到 8 点保持 1 小时的获取食物 (Richman Standard Certified Canine Diet#5007, PMI Nutrition, Inc., St Louis MO) 的限饲。将它们训练为当喂食 (1 罐 397g, Evanger 的 100% 狗用牛肉, Evanger's Dog and Cat Food Co., Inc., Wheeling IL, 与 50g 切达奶酪混合) 时在 20 分钟内迅速吃掉特别餐食。

[0818] 血清总胆汁酸 (SBA) 测量 : 通过酶测定来测量 SBA。SBA 值表示为 μ g 总胆汁酸 / ml 血清。

[0819] 评估系统血清胆汁酸的升高和升高的持续时间的对照实验 : 先前的工作表明, 比格犬的 SBA 在喂食本文描述的餐食之后一小时升高至峰值水平, 并且保持在稳定水平持续 4 小时, 并且然后下降。为了评估该稳定水平的细节, 给予 6 只狗测试餐食, 并且从喂食时间起在 -30 分钟、0 分钟、30 分钟、60 分钟、65 分钟、70 分钟、80 分钟、90 分钟、120 分钟、180 分钟、240 分钟、360 分钟、480 分钟、720 分钟、1410 分钟和 1440 分钟时收集用于 SBA 测量的血样。在第一次向狗喂食之后 20 分钟移除任何剩余的食物。为了建立用于扩展 SBA 的升高的稳定水平的方法, 在 0 小时时给予 6 只狗餐食, 并且在其第一餐之后 4 小时再次给予另外的 1/2 量的餐食。在 0 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、4.5 小时、6 小时、7 小时和 8 小时时取血样。在这些实验中获得 SBA 水平相对于时间的曲线用于确定 LUM001 实验中的血样收集时间的参考。只要有可能, 实验设计允许, 在使用测试化合物的实验中, 每只狗充当其自身的同步对照, 并且平均 1 小时 SBA 值充当所有其他平均值与其进行比较的参考。

[0820] 测量 LUM001 的活性的起效时间的实验 : 在喂食标准实验餐食之后 1 小时, 将 LUM001 以 0mg/kg、0.01mg/kg、0.05mg/kg、0.2mg/kg 和 1mg/kg 经口施用至狗 ($n = 6$)。从喂食时间起在 -30 分钟、0 分钟、30 分钟、60 分钟、65 分钟、70 分钟、80 分钟、90 分钟、120 分钟和 180 分钟时取用于 SBA 测量的血样。每只狗充当其自身对照, 并且将平均 SBA 水平与

60 分钟时的平均 SBA 水平进行比较。

[0821] 表 1 LUM001 对狗血清胆汁酸的活性的起效

[0822]

SD-5613 时间 (分钟)	血清胆汁酸 ($\mu\text{g/ml}$)									
	Water, n=6		0.01 mg/kg, n=6		0.05 mg/kg, n=6		0.2 mg/kg, n=6		1 mg/kg, n=6	
	平均值	sem	平均值	sem	平均值	sem	平均值	sem	平均值	sem
-30	2.2	0.3	1.5	0.1	1.4	0.1	2.4	0.5	2.1	0.2
0	2.0	0.3	1.4	0.1	2.1	0.6	1.9	0.2	2.8	0.4
30	6.9	2.1	5.8	2.5	6.8	2.3	9.1	2.1	7.6	1.8
60	17.8	3.2	14.6	2.8	10.4	1.2	19.1	2.7	13.8	1.4
65	18.6	3.6	13.9	2.4	12.2	1.7	14.9	1.7	13.5	1.4
70	18.2	1.9	14.1	2.2	12.0	1.6	16.7	2.3	15.4	1.8
80	16.1	2.3	12.8	1.8	10.0	1.3	14.3	2.2	12.1	1.4
90	15.2	2.8	11.0	2.0	8.8	1.6	9.8*	0.6	7.4*	1.2
120	15.5	3.6	10.8	1.7	6.5*	1.2	4.8*	0.3	3.0*	0.1
180	14.7	3.1	11.0	1.6	6.5*	1.2	4.8	0.6	2.6*	0.2

[0823] 全部动物在 0 分钟时喂食并且在 60 分钟时给药。

[0824] * = $p < 0.05$, 与通过双尾配对的双样品 t- 检验的相同曲线中的 60 分钟值相比。

[0825] 测量 LUM001 的作用持续时间的实验: 在狗中, 单一实验餐产生餐后 SBA 升高, 其在喂食之后 1 小时升高至峰值并且在另外的 3 小时内保持恒定。先前的实验 (2) 表明, LUM001 保持活性持续多于 4.5 小时。使用餐后 SBA 水平测量 ASBT 抑制剂的作用持续时间需要, 在对照情况下, SBA 水平保持升高并且在整个化合物作用期间保持恒定, 或在餐后升高发生之前长时间施用该化合物, 并且在喂食之前长时期内在空消化系统中保持活性。因此, 使用两种可选择的方法来提供恒定 SBA 升高的窗口, 其可以用于测量 ASBT 抑制剂的作用持续时间。

[0826] 方法 1: 两餐用于延长 SBA 升高: 在喂食 6 只狗之后 1 小时将 LUM001 以 0.05mg/kg 和 0.2mg/kg 经口施用至该 6 只狗。在供食之后 4 小时, 提供为第一餐量的 1/2 的第二餐。如第一餐, 也将第二餐迅速且彻底地消耗, 并且提供延长、恒定的 SBA 稳定水平。从提供第一餐的时间起在 0 小时、1 小时、1.5 小时、2 小时、4 小时、4.5 小时、5 小时、5.5 小时、6 小时、6.5 小时、7 小时、7.5 小时和 8 小时时取用于 SBA 测量的血样。将平均 SBA 水平与 1 小时时的平均 SBA 水平进行比较, 每只狗充当其自身对照。认为活性结束发生在平均 SBA 值不显著低于 1 小时平均值的时间点。

[0827] 表 2 LUM001 对狗血清胆汁酸 I 的作用持续时间

[0828]

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

[0829] 将全部动物在 0 小时时喂食全餐, 在 1 小时时经口给予化合物并且然后在 4 小时时喂食另外的一半餐食。* = $p < 0.05$, 与通过双尾配对的双样品 t- 测试的 1 小时时相同曲线中的平均值相比。

[0830] 方法 2: 一餐以及给药和喂食之间的延长间隔: 可选择地, 在喂食之前 1.5 小时以 0.05mg/kg, 或在喂食之前 2 小时以 0.05mg/kg 或 0.2mg/kg, 将 6 只狗经口给予水或 LUM001。这使得升高的 SBA 稳定水平在时间上从给药点移出。在临给药之前 (0 小时或 0.5 小时)、喂食时 (2 小时)、喂食之后 2.5 小时、3 小时、4 小时和 5 小时取用于 SBA 测量的血样。这允许对活性的检测达到给药之后 5.5 小时和 6 小时, 而不用第二次喂食狗。将平均 SBA 水平与水处理的对照中的相应平均 SBA 水平进行比较。认为活性结束发生在平均 SBA 值不显著低于相应对照平均值的第一时间点。

[0831] 表 3 LUM001 对狗血清胆汁酸 II 的作用的持续时间

[0832]

血清胆汁酸 ($\mu\text{g/ml}$)						
给药时间 喂食时间	2小时		0.5小时 2小时	0小时 2小时	0小时 2小时	
SD-5613 时间 (小时)	水, n=6 平均值 SEM		0.05 mg/kg, n=6 平均值 SEM	0.05 mg/kg, n=6 平均值 SEM	0.2 mg/kg, n=6 平均值 SEM	
0				1.7	0.1	1.3
0.5			1.8	0.3		
2	2.0	0.3	1.7	0.1	2.0	0.5
2.5	6.9	2.1	2.5	0.6		
3	17.8	3.2	9.7	2.6	9.0*	1.4
4	15.5	3.6	12.4	2.9	10.8	1.2
5	14.7	3.1	11.6	2.4	10.6	0.9

[0833] * = $p < 0.05$ 相对于在不假设等方差的情况下通过双尾的双样品 t- 检验的水处理

[0834] 结论：在狗 SBA 模型中，喂食 1 小时之后经口施用的 LUM001 的 ED_{50} 剂量 (0.2mg/kg) 在给药 30 分钟内显著降低血清胆汁酸水平，并且这些水平在至少 6 小时内保持显著降低。通过比较，0.05mg/kg 的阈剂量在给药之后约 1 小时至 2 小时内显著降低 SBA 水平，但该显著降低维持不超过给药之后 3 小时。将高于 ED_{50} 水平的剂量增加至 1mg/kg 不缩短 SBA 显著降低的起效时间，并且在给药之后仍保持最大抑制持续 2 小时。当在喂食之前 2 小时施用 LUM001 时，需要 0.2mg/kg 的剂量来产生在喂食之后保持持续至少 2-3 小时的显著效应。来自这些研究的结果表明，胃肠 (GI) 道中食物的存在对 ASBT 抑制剂的药效学活性具有显著影响，最可能的是通过改变药物在小肠中的停留时间。

[0835] 实施例 13

[0836] 口服剂量的 LUM001 相比于考来烯胺对狗的血清胆汁酸的动物功效研究

[0837] 测试化合物：LUM001

[0838] 剂量准备和施用：将 LUM001 以按每次测试的剂量施用 0.2ml 给药溶液/kg 体重所需要的浓度溶解于 0.2% 吐温 80 中。将考来烯胺以施用 2.5ml/kg (500mg/kg) 和 1ml/kg (200mg/kg) 所需要的浓度悬浮在水中。将用于每只动物的合适体积的溶液制剂放置到明胶胶囊 (Torpac Inc., 13 号, 批次 594, East Hanover, NJ) 中并且经口施用。

[0839] 测量餐后 SBA 上升的抑制的实验：测试化合物作为单一口服剂量以不同的剂量施用至狗的组，3 只至 9 只狗/组。LUM001 和考来烯胺在喂食之前 30 分钟以溶液来施用并且血样在喂食之后 4 小时内间隔 30 分钟收集。LUM001 以 0mg/kg、0.02mg/kg、0.05mg/kg、0.2mg/kg、0.6mg/kg、2mg/kg、5mg/kg 或 15mg/kg 给予。考来烯胺以 200mg/kg 或 500mg/kg 施用。测量餐后 SBA AUC (0-240 分钟)。餐后血清总胆汁酸从四小时曲线下方的面积 (AUC) 来确定。没有狗接受多于一次的任何一种化合物剂量。

[0840] 血清总胆汁酸测量：通过酶测定来测量 SBA。SBA 值表示为 μg 总胆汁酸/ml 血清。

[0841] 结果：LUM001 显著减少血清胆汁酸。LUM001 示出以较低剂量（与考来烯胺的剂量相比较）对餐后血清胆汁酸 AUC 的优越抑制（图 3A 和图 3B，分别地。注意：数据是平均值 $\pm$ SEM, $n = 3-9$, $* = p < 0.05$ 相对于媒介物组）。

[0842] 实施例 14

[0843] 口服剂量的 LUM001 对仓鼠的粪便胆汁酸的动物功效研究

[0844] 测试化合物：LUM001

[0845] 动物处理、给药和样品收集：雄性金色叙利亚仓鼠 (126-147gm) 从 Charles Rivers Laboratories 获得并且单个安置于具有交替的 12 小时明和暗循环的恒定温度环境中。将仓鼠在实验研究开始之前随意地喂食 Teklad 7001 啮齿动物餐食持续两周并且在 28 天实验的第一天转换为补充有 0.24% 胆固醇的 Teklad 7001 啮齿动物餐食。将 LUM001 溶解于 0.2% (w/v) 吐温 80 的水性溶液中，并且通过使用装配有柔性饲管的注射器每早在上午 9 点和上午 10 点之间胃内管饲来每天四次施用。分别在 14 天和 28 天治疗期之后通过眼球窦和心脏穿刺来收集血样。在血液收集之前，将仓鼠麻醉，但不禁食。在第 14 天和第 28 天结束时在 48 小时时期期间（即，分别第 13-14 天和第 27-28 天）收集粪便样品。

[0846] 粪便胆汁酸测量：收集粪便样品以确定每只动物的粪便胆汁酸 (FBA) 浓度。将来自每只仓鼠的单独的收集物进行称重并且用 Polytron 组织处理器 (Brinkman

Instruments) 与蒸馏水均质化以产生均质的浆料。粪便匀浆 (1.4 克) 在 37°C 水浴中用 2.6mL 的包含比率为 2:0.6 的叔丁醇:蒸馏水的溶液 [叔丁醇的最终浓度为 50% (v/v)] 提取持续 45 分钟, 并且以 2000x g 经历离心持续 13 分钟。胆汁酸的浓度 (mmol/克匀浆) 使用 96-孔酶测定系统 (6, 7) 来确定。将粪便提取物的等份 (20 μ l) 添加至 96-孔测定板中的两组的一式三份的孔。还针对测定质量控制而分析标准化的牛磺胆酸钠溶液和标准化的粪便提取物溶液 (先前由混合样品制成并且针对其胆汁酸浓度表征)。连续地稀释 90mM 牛磺胆酸钠的等份 (20ml) 以产生包含 30-540nmol/孔的标准曲线。将包含 1M 水合肼、0.1M 焦磷酸酯和 0.46mg/ml NAD 的反应混合物的 230ml 等份添加至每个孔。随后, 然后将 3 α -羟甾类脱氢酶 (HSD; 0.8 单位/ml) 或测定缓冲液 (0.1M 焦磷酸钠) 的 50ml 等份添加至两组的一式三份的孔中的每一个。在室温下温育 60 分钟之后, 测量 340nm 处的光密度, 并且计算每组一式三份样品的平均值。HSD 酶的光密度的差异用于基于牛磺胆酸钠标准曲线来确定每个样品的胆汁酸浓度 (mM)。提取物 (mmol/克匀浆) 的胆汁酸浓度、粪便匀浆的总质量 (克) 和仓鼠的体重用于计算每只动物的按 mmol/天/kg 体重计的相应的 FBA 浓度。用于测定的所有试剂从 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO (HSD- 目录号 #H-1506; NAD- 目录号 #N1636; 牛磺胆酸钠 - 目录号 #T-4009) 获得。

[0847] 表 4: 持续 28 天施用至仓鼠的 LUM001 的药理学评估

[0848]

参数	媒介物	LUM001 (mg/kg/天)		
		5	15	50
体重(BW) (g)	131 $\pm$ 3	130 $\pm$ 5	136 $\pm$ 4	130 $\pm$ 4
重量-调节的粪便总胆汁酸 排泄(μ mol/天/kg)	18 $\pm$ 4	60 $\pm$ 8* (+ 233)	66 $\pm$ 6* (+ 267)	94 $\pm$ 14* (+ 422)

[0849] 示出的全部值是平均值 $\pm$ SEM, n = 10; (从媒介物组的 % 变化); * = p < 0.05 相对于媒介物组, HMG-CoA = 3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶 A。

[0850] 实施例 15

[0851] 口服剂量的 LUM001 对大鼠的粪便胆汁酸的动物功效研究

[0852] 测试化合物: LUM001

[0853] 动物处理、给药和样品收集: 将称重为 275-300 克的雄性维斯塔大鼠 (Charles River Laboratories) 单个安置于具有交替的 12 小时明和暗循环的恒定温度环境中。全部动物连续获取商用啮齿动物食物以及水。在每个研究中, 大鼠随机地分配至媒介物或处理组并且施用 (每天四次管饲) 胃内剂量的溶解于水性 0.2% (v/v) 吐温 80 (2ml/kg 体重) 中的药物。动物在早上上午 9:00 和上午 10:00 之间来给药持续连续四天。粪便样品在研究时期最后 48 小时期间收集在每个笼子下方的纸上并且针对胆汁酸含量进行分析。

[0854] 粪便胆汁酸测量: 包含 48 小时粪便样品的笼子纸在最后一天约上午 9:00 收集并且用于确定每只动物的个体粪便胆汁酸 (FBA) 浓度。对来自每只大鼠的粪便样品进行称重, 并且将等于粪便的总重量的 2 倍重量的蒸馏水 (1 克/mL) 添加至每个样品容器 (例如,

将 20mL 水添加至 10 克粪便)。容器在 4℃ 下储存过夜。每个样品使用小型食物处理器均质化持续约 45 秒以产生均质浆料。将 1.4 克的匀浆称到 16x 100 聚丙烯管中并且添加 2.6mL 叔丁醇 / 蒸馏水 (2:0.6) 以产生叔丁醇在水中的 50% (v/v) 的最终浓度。样品通过在 37℃ 水浴中温育持续 45 分钟来萃取,并且以 3000x g 经历离心持续 13 分钟并且收集上清液萃取物。

[0855] 萃取物中的胆汁酸的浓度 (mmol/ 天) 使用 96- 孔酶测定系统 (4, 5) 来确定。将每种丁醇萃取物的 20 μ l 等份添加至 96- 孔测定板中的两组的一式三份的孔 (板的每一半上一组)。平行分析标准化的牛磺胆酸钠溶液 (0.2mM 和 0.9mM) 和标准化的粪便提取物溶液 (先前由从对照和药物处理的大鼠收集的混合粪便样品制成) 以分别提供胆汁酸标准曲线和内部质量控制样品。连续地稀释牛磺胆酸钠标准物的 20 μ l 等份以产生标准曲线并且添加至两个单独的组的一式三份的孔。

[0856] 向每个孔添加 230 μ l 包含 1M 水合肼、0.1M 焦磷酸盐和 0.46mg/ml NAD 的反应混合物。为了开始反应,将 3 α - 羟甾类脱氢酶 (HSD ;0.8 单位 /ml) 或测定缓冲液 (0.1M 焦磷酸钠) 的 50 μ l 等份分别添加至每个样品的一组的一式三份的孔,其中包含测定缓冲液的组充当反应空白样。全部试剂从 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO 获得。在室温下的 60 分钟温育之后,测量 340nm 处的光密度,并且计算每组一式三份的孔的平均值。在包含 HSD 酶的相应孔和包含测定缓冲液的孔之间的光密度的差异用于通过与牛磺胆酸钠标准曲线进行比较来确定每个样品的胆汁酸浓度 (mM)。萃取物的胆汁酸浓度和粪便匀浆的重量 (克) 用于计算每只动物的以 mmole/ 天计的 FBA 浓度。从处理组中的个体大鼠的 FBA 浓度减去媒介物组的平均 FBA 浓度 (mmole/ 天) 以产生由于对于该动物的药物处理的 FBA 浓度的增加。确定每组的 FBA 增加的平均值并且将其与使用的媒介物组进行比较,以确定化合物给药功效。数据是来自两天的粪便收集的平均值 (平均值 $\pm$ SEM, n = 4-20)。

[0857] 统计分析:由于方差与 FBA 水平成比例地增大,所以在拟合剂量响应模型之前使用对数变换。四参数对数曲线使用非线性最小二乘法来拟合,并且 EC₅₀及其记录的近似标准误差是来自最小二乘法拟合的那些。

[0858] 结果:对于全部剂量,LUM001 显著增加粪便胆汁酸 (图 4)。

[0859] 表 5:LUM001 对大鼠的粪便胆汁酸的影响 (平均值 $\pm$ SEM)。

[0860]

每天四次剂量的 LUM001 (mg/kg/天)											
	0	0.0006	0.002	0.003	0.008	0.016	0.04	0.08	0.2	0.4	2
粪便重量 (gm/48 小时)	15.3 ± 0.4	17.1 ± 1.8	16.3 ± 1.9	16.2 ± 1.1	17.3 ± 0.4	17.7 ± 0.9	14.9 ± 0.8	16.8 ± 0.6	24.4 ± 3.7	17.9 ± 1.3	18.0 ± 0.9
粪便胆汁酸 (mmol/24 小时)	19.5 ± 0.6	34.0 ± 1.3*	26.6 ± 0.7*	31.3 ± 1.13*	25.8 ± 1.27	41.6 ± 1.10†	44.0 ± 1.07†	55.6 ± 1.07†	62.7 ± 1.09†	62.3 ± 1.08†	71.6 ± 1.07†
超过媒介物的增加(δ)	X	12.1 ± 5.3	4.1 ± 2.0	10.7 ± 3.9	5.9 ± 7.4	24.7 ± 3.6	21.7 ± 3.3	35.2 ± 3.8	40.8 ± 6.2	47.0 ± 6.3	54.6 ± 4.8
N	46	4	4	8	4	20	4	20	4	20	16

[0861] * = $p < 0.05$ 相对于媒介物组, 学生的 2- 尾 T- 检验。† = $p < 0.01$ 相对于媒介物组, 学生的 2- 尾 T- 检验。

[0862] 实施例 16

[0863] 口服剂量的 LUM001 对狗的粪便胆汁酸的动物功效研究

[0864] 测试化合物 : LUM001

[0865] 动物处理、给药和样品收集 : 使用 8 个至 10 个月的年龄范围内的健康的雌性和雄性的比格犬。动物在剂量施用之前适应至少四周。每剂量组 (组 2-5) 的四只雌性和四只雄性的狗被给予单一每日剂量为 1mg、4mg、12mg 和 30mg 游离形式 /kg 的 LUM001 持续 13 天。对照组 (组 1) 中的动物被给予与组 5 的动物相同数目的空胶囊以相同地处理所有剂量组。

[0866] 粪便胆汁酸测量 : 收集粪便样品以确定每只动物的粪便总胆汁酸 (FBA) 浓度。在给药和喂食之前, 在研究的最后 72 小时期间在每天上午 9:00 和上午 10:00 之间的三个连续 24 小时时期进行粪便收集。对来自每只狗的单独的每日收集物进行称重、组合并且在食物处理器中用蒸馏水均质化以产生均质的浆料。将匀浆 (1.4 克) 在 37°C 水浴中以 50% (v/v) 叔丁醇 / 蒸馏水为 2:0.6 的最终浓度比萃取持续 45 分钟并且以 2000x g 经历离心持续 13 分钟。胆汁酸的浓度 (mmol/ 克匀浆) 使用 96- 孔酶测定系统来确定。将粪便提取物的等份 (20 μl) 添加至 96 孔测定板中的两组的一式三份的孔中。针对测定质量控制而分析标准化的牛磺胆酸钠溶液和标准化的粪便提取物溶液 (先前由混合样品制成并且针对其胆汁酸浓度表征)。连续地稀释牛磺胆酸钠的等份 (20 μl) 以产生包含 30-540mmol/ 孔的标准曲线。将包含 1M 水合肼、0.1M 焦磷酸酯和 0.46mg/ml NAD 的反应混合物的 230 μl 等份添加至每个孔。随后, 将 3α- 羟甾类脱氢酶 (HSD ; 0.8 单位 /ml) 或测定缓冲液 (0.1M 焦磷酸钠) 的 50 μl 等份添加至两组的一式三份的孔中的每一个中。在室温下温育 60 分钟之后, 测量 340nm 处的光密度, 并且计算每组一式三份样品的平均值。±HSD 酶的光密度的差

异用于基于牛磺胆酸钠标准曲线来确定每个样品的胆汁酸浓度 (mM)。提取物 (mmol/克匀浆) 的胆汁酸浓度、粪便匀浆的总重量 (克) 和狗的体重 (kg) 用于计算每只动物的以 mmol/kg/天计的相应的 FBA 浓度。用于测定的所有试剂从 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO 获得 (HSD- 目录号 #H-1506 ;NAD- 目录号 #N1636 ;牛磺胆酸钠 - 目录号 #T-4009)。单尾配对的学生的 t- 检验用于确定与预处理值相比且在处理组之间的被处理的动物的 FBA 浓度的变化的统计学显著性。

[0867] 肝微粒体的制备:在研究结束时,使动物麻醉,移除动物的肝脏并且快速冷冻并且在 -80°C 下储存。在 25ml 的均质化的缓冲液 [包含 0.1M 蔗糖、50mM KCl、50mM NaF、5mM 乙二醇-双(β -氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸 (EGTA)、1mM EDTA、3mM 二硫苏糖醇 (DTT) 和 1mM 苯甲基磺酰氟 (PMSF) 的 0.1M 磷酸钾缓冲液, pH 7.2] 中制备三克肝组织样品的匀浆。微粒体部分通过以 $10,000\times g$ 离心持续十分钟来制备。将上清液以 $105,000\times g$ 经历离心持续两小时。将微粒体部分重悬于具有 50mM NaF 和 1mM EDTA 的 0.1M 焦磷酸钠缓冲液 (pH 10) 中,并且以 $105,000\times g$ 经历离心持续一小时。将微粒体部分重悬于均质化的缓冲液中,并且通过 Coomassie Protein Plus 测定试剂来测定蛋白质含量。

[0868] 3-羟基-3-甲基戊二酰基辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶活性测定:微粒体 (200 μg) 在包含 0.1M 磷酸钾 (pH 7.4)、10mM 咪唑、5mM DTT、10mM EDTA、3mM NADP、12mM 葡萄糖-6-磷酸和 1 单位的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (目录号 G4134, Sigma, St. Louis) 的总体积为 225 μl 的缓冲液中在 37°C 下预先温育持续 15 分钟。HMG-CoA 还原酶测定通过添加 9nmol (0.5 μCi) 来引发。DL- $[-3^{14}\text{C}]$ -HMG-CoA (最终测定体积是 DL-3- ^{14}C -250 μl)。使混合物在 37°C 下温育持续 60 分钟,此后,用 25 μl 的 6N HCl 停止测定。将用作校正不完全恢复的内标物的 ^3H 甲羟戊酸 (0.1 μCi) 连同 3mg 未标记的甲羟戊酸内酯一起添加至反应混合物。然后,使混合物在 37°C 下温育另外 30 分钟。在两个温育期间形成并且转化成甲羟戊酸内酯的 ^{14}C 甲羟戊酸通过薄层色谱来分离。将每个泳道刮擦成 3ml 的 InstaGel XF (Packard, Meriden, CT) 并且在贝克曼闪烁计数器上读数。除非另外注明,否则试剂从 Sigma, St. Louis, MO 获得。同位素从 NEN Life Science Products, Boston, MA 获得。

[0869] 胆固醇 7- α 羟化酶活性测定:将肝微粒体 (1mg) 或 7- α -羟基胆固醇标准溶液在具有 500 μl 5X 缓冲液、1.7ml 水和作为过量的基底的 50 μl 0.1% (w/v) 的胆固醇的摇动水浴中在 37°C 下预先温育持续 5 分钟。5X 缓冲液由 0.42M Na_2HPO_4 、0.25mM NaF、0.08M KH_2PO_4 、5mM EDTA 和 10mM DTT 组成。在测定方案的整个剩余部分中,将反应管在摇动水浴中在 37°C 下温育,其中仅在需要添加溶液的时间段内停止摇动。在预先温育时期之后,添加 250 μl 的 10mM NADPH 并且温育持续 5 分钟,以允许通过内源性 7- α -羟化酶使胆固醇基底酶转化为 7- α -羟基胆固醇。反应通过添加 75 μl 的 20% 胆酸钠来停止。

[0870] 在四分钟之后,将 25 μl 的 100 μM 20- α -羟基胆固醇作为内部恢复标准物添加至每个管。允许管在水浴中短暂摇动以混合,然后添加 40 μl 的 25U/ml 胆固醇氧化酶并且使管温育持续十分钟以使 7- α -羟基胆固醇和 20- α -羟基胆固醇转化为它们的酮形式,7- α -羟基胆甾烯-3-酮和 20- α -羟基胆甾烯-3-酮。在酶反应完成之后,酮产物通过分别在 20ml、10ml、10ml 和 10ml 石油醚中的四次连续萃取来分离。收集的体积在氮气的流动下在每个萃取步骤之间在 50°C 下使用加热块组蒸发至干燥。将最终干燥的样品重悬于由 70:30 乙腈/甲醇组成的 125 μl 移动相溶液中以用于通过反相 HPLC 进行分析。色谱法

以流动相溶液在 4.6x 250mm Beckman Ultrosphere ODS 反相柱上进行。分析物 7- α -羟基-4-胆甾烯-3-酮通过使用内标物 20- α -羟基-4-胆甾烯-3-酮而在 254nm 处的吸光度来定量以控制萃取效率。

[0871] 表 6 :持续 14 天施用至狗的 LUM001 的药理学评估

[0872]

参数	媒介物	LUM001 (mg/kg/天)			
	对照	1	4	12	30
重量调节的粪便 总胆汁酸排泄 ($\mu\text{mol}/\text{天}/\text{kg}$)	59 $\pm$ 8	96 $\pm$ 9 (+ 63)	140 $\pm$ 6 (+ 137)	152 $\pm$ 13 (+ 158)	167 $\pm$ 15 (+ 183)
胆固醇 7 α -羟化 酶(pmol/mg/分 钟)	89 $\pm$ 8	114 $\pm$ 18 (+ 28)	179 $\pm$ 22 (+ 101)	284 $\pm$ 41 (+ 219)	425 $\pm$ 58 (+ 378)
HMG-CoA 还原 酶(pmol/mg/分 钟)	72 $\pm$ 14	164 $\pm$ 20 (+ 128)	246 $\pm$ 30 (+ 242)	395 $\pm$ 46 (+ 449)	544 $\pm$ 33 (+ 656)

[0873] 示出的全部值是平均值 $\pm$ SEM, 排除是平均值 $\pm$ SD 的胆固醇 ;n = 8 ; (从媒介物组的 %变化)。

[0874] 实施例 17

[0875] 口服剂量的 LUM001 对猴的粪便胆汁酸的动物功效研究。

[0876] 测试化合物 :LUM001

[0877] 动物处理、给药和样品收集 :十五个实验上首次的雄性猕猴用于本研究中。这些动物是 2.1 岁至 4.2 岁并且在处理开始之前的那天称重 在 2.8kg 至 4.3kg 之间。每日以适合于动物的大小和年龄的量提供 HARLAN TEKLAD PRIMATE DIET[®] (保证合格)。饮食补充有每周 2-3 次水果或蔬菜。在剂量给药之后, 给予动物小块的水果、谷类或其他款待 (treats), 并且周期性地作为设施的环境富集项目的一部分。在处理开始之前开始向动物提供仅非脂肪款待 (例如, 特别不允许灵长目动物款待, 包括花生酱、葵花籽、婴儿食品、坚果、布丁和虫)。自来水经由自动饮水装置是随意可获得的。每只动物每日一次施用一定剂量的包含于明胶胶囊内的 LUM001 或对照物品 (空的明胶胶囊), 持续连续 14 天。在处理开始之前的头三天约 24 小时时期内收集用于确定胆汁酸含量的粪便样品, 并且继续直到在第 15 天给药日程终止。样品储存于 -70°C 下直到分析。

[0878] 粪便胆汁酸测量 :收集粪便样品以确定每只动物的粪便总胆汁酸 (FBA) 浓度。在给药和喂食之前, 在研究的最后 72 小时期间在每天上午 9:00 和上午 10:00 之间的三个连

续 24 小时时期进行粪便收集。对来自每只狗的单独的每日收集物进行称重、组合并且在食物处理器中与蒸馏水均质化以产生均质的浆料。将匀浆 (1.4 克) 在 37℃ 水浴中以 50% (v/v) 叔丁醇 / 蒸馏水为 2:0.6 的最终浓度比萃取持续 45 分钟, 并且以 2000x g 经历离心持续 13 分钟。胆汁酸的浓度 (mmol/ 克匀浆) 使用 96- 孔酶测定系统来确定。将粪便提取物的等份 (20 μ l) 添加至 96 孔测定板中的两组的一式三份的孔。还针对测定质量控制而分析标准化的牛磺胆酸钠溶液和标准化的粪便提取物溶液 (先前由混合样品制成并且针对其胆汁酸浓度表征)。连续地稀释牛磺胆酸钠的等份 (20 μ l) 以产生包含 30-540mmol/ 孔的标准曲线。将包含 1M 水合肼、0.1M 焦磷酸酯和 0.46mg/ml NAD 的反应混合物的 230 μ l 等份添加至每个孔。随后, 将 3 α - 羟甾类脱氢酶 (HSD ;0.8 单位 /ml) 或测定缓冲液 (0.1M 焦磷酸钠) 的 50 μ l 等份添加至两组的一式三份的孔中的每一个。在室温下温育持续 60 分钟之后, 测量 340nm 处的光密度, 并且计算每组一式三份样品的平均值。±HSD 酶的光密度的差异用于基于牛磺胆酸钠标准曲线来确定每个样品的胆汁酸浓度 (mM)。提取物 (mmol/ 克匀浆) 的胆汁酸浓度、粪便匀浆的总重量 (克) 和狗的体重 (kg) 用于计算每只动物的以 mmol/kg/ 天计的相应的 FBA 浓度。用于测定的所有试剂从 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO (HSD- 目录号 #H-1506 ;NAD- 目录号 #N1636 ;牛磺胆酸钠 - 目录号 #T-4009) 获得。单尾配对的学生的 t- 检验用于确定与预处理值相比且在处理组之间的被处理的动物的 FBA 浓度的变化的统计学显著性。

[0879] 表 7 :持续 14 天施用至猕猴的 LUM001 的药理学评估

[0880]

参数	组	预研究	第 8 天	第 15 天
粪便总胆汁酸	对照	5 ± 0.7	N.D.	6 ± 0.6
(μ mol/ 天/kg)	5 mg/kg	6 ± 1	N.D.	23 ± 7
	50 mg/kg	6 ± 2	N.D.	63 ± 14

[0881] 示出的全部值是平均值 ±SD, 排除是平均值 ±SE 的粪便胆汁酸。n = 5。N. D. = 未分析的样品

[0882] 实施例 18

[0883] 表明大鼠和狗的 LUM001 的非全身吸收的药代动力学

[0884] 测试化合物 :LUM001

[0885] 动物处理、给药和样品收集 :将 LUM001 作为 1mg、5mg 或 30mg LUM001 游离形式 / kg 的单一口服溶液剂量来施用禁食的 Sprague Dawley 大鼠 (n = 6/ 性别 / 组) 的组。还将 5mg LUM001 游离形式 /kg 的剂量施用至处于喂食状态的大鼠以评估食物对 LUM001 游离形式的血浆浓度的影响。因为 LUM001 是氯盐, 所以 LUM001 的量的 105% 需要递送所述游离

形式的剂量。口服剂量在吐温 80/Milli-Q 水 (0.2% 吐温, v/v) 中被递送至大鼠并且在给药的那天制备。

[0886] 药代动力学测量: 约 1mL 的血样 ($n = 2$ / 性别 / 时间点 / 治疗组) 在时间点 0 小时 (给药前)、0.25 小时、0.5 小时、1 小时、1.5 小时、2 小时、3 小时、5 小时和 8 小时通过眼球后血液被收集至包含肝素的冷却管中。血浆样品通过在样品收集之后的 30 分钟内离心血液来制备。全部样品储存在 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下直到分析以研究 LUM001 游离形式在口服溶液给药之后的相对暴露。LUM001 游离形式在血浆中的浓度使用 LC/MS/MS 方法来确定。测定灵敏度是 2.38ng/mL。

[0887] 在每个时间点针对血浆浓度计算平均值和平均值的标准误差 (SEM)。平均值对于三个附图是重要的, 并且 SEM 值对于与相应的平均值相同的小数位是重要的。小于测定灵敏度 (2.38ng LUM001 游离形式 /mL) 的浓度值被记录为零。在血浆浓度 - 时间曲线 (AUC) 下方的面积使用 WinNonlin(1) 中的非隔室模型从时间 0 小时至 8 小时来计算。在口服 LUM001 之后的 LUM001 的生物利用度 (% BA) 根据以下等式来计算:

[0888] $\% \text{BA} = [\text{AUC 口服 (0-8)} / \text{AUC 静脉内 (0-8)} / \text{口服剂量} / \text{静脉内剂量}] \times 100$ 。

[0889] 表 8: 在对大鼠口饲施用 LUM001 之后的药代动力学参数。

[0890]

剂量 (mg/kg) ^a	T _{最大} (h)	C _{最大} (ng/mL)	AUC _(0-8h) (ng·h/mL)	BA ^b (%)
1	NC	NC	NC	<0.1
5	1.00	2.45 ^c	6.58	0.1
5 (喂食)	0.250	3.58	12.6	0.2
30	0.500	5.43	4.16	<0.1

[0891] 数据来源于在每个时间点来自 6 只雄性和 6 只雌性 Sprague Dawley 大鼠的平均血浆浓度。T_{最大} = 达到最大血浆浓度的时间; C_{最大} = 最大血浆浓度; AUC_(0-8h) = 给药后从时间 0 小时至 8 小时的血浆浓度 - 时间曲线下方的面积; BA = 生物利用度; NC = 在测定灵敏度限度 (2.5ng/mL) 以下的不可计算的血浆浓度; ^a表示为 mg LUM001 游离形式 /kg; ^b在静脉内施用 5mg/kg LUM001 之后使用 AUC_(0-8h) 计算的生物利用度; ^c平均浓度小于测定灵敏度限度 (2.5ng/mL)。

[0892] 将 LUM001 作为口服溶液以 1mg 或 7.5mg LUM001 游离形式 /kg 的剂量或在口服胶囊中以交叉设计以 7.5mg LUM001 游离形式 /kg 的剂量来施用三只禁食的雌性价格犬。7.5mg LUM001 游离形式 /kg 的剂量也作为口服溶液施用至被喂食的比格犬以评估食物对 LUM001 的血浆浓度的影响。

[0893] 通过静脉穿刺或留置导管到包含肝素的冷却管中来在以下时间点收集约 3mL 的血样: 0 小时 (给药前)、0.5 小时、1 小时、1.5 小时、2 小时、3 小时、5 小时、6 小时、8 小时、10 小时和 24 小时。血浆样品通过在样品收集之后的 30 分钟内离心血液来制备。全部样品

储存在 $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下直到分析以研究 LUM001 游离形式在胶囊给药或口服溶液给药之后的相对暴露。

[0894] 表 9 :在对雌性比格犬口服溶液施用和胶囊施用 LUM001 之后的药代动力学参数
[0895]

剂量 (mg/kg) ^a	T _{最大} (h)	C _{最大} (ng/mL)	AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	BA ^b (%)
1	NC	NC	NC	<0.1
7.5	NC	NC	NC	<0.1
7.5 (喂食)	0.500	1.28 ^c	3.90	<0.1
7.5 (胶囊)	5.00	4.24	33.7	<0.1

[0896] 数据来源于 3 只雌性比格犬的平均血浆浓度。T_{最大} = 达到最大血浆浓度的时间 ;C_{最大} = 最大血浆浓度 ;AUC_(0-24h) = 给药后从时间 0 小时至 24 小时的血浆浓度 - 时间曲线下方的面积 ;BA = 生物利用度 ;NC = 在测定灵敏度限度 (2.5ng/mL) 以下的不可计算的血浆浓度 ;^a表示为 mg LUM001 游离形式 /kg

[0897] ^b在静脉内施用 7.5mg/kg LUM001 之后使用口服 AUC_(0-8h) 和 AUC_(0-8h) 计算的生物利用度 ;^c平均浓度小于测定灵敏度限度 (2.5ng/mL)。

[0898] 实施例 19

[0899] 表明大鼠和狗的 LUM001 的非全身吸收的毒理动力学

[0900] 测试化合物 :LUM001

[0901] 动物处理、给药和样品收集 :Charles River CD 1GS 大鼠被分配至治疗组 (9/ 性别 / 毒理动力学组) 并且施用 0mg/kg、5mg/kg、30mg/kg、75mg/kg 和 150mg/kg (雄性) 或 0mg/kg、5mg/kg、30mg/kg、150mg/kg 和 500mg/kg (雌性) 的日剂量。LUM001 通过在蒸馏水中每日一次口饲施用并且每周制备新鲜的给药溶液。全部动物基于最近确定的体重以 10mL/kg/ 天来给药。在第 1 天和 12 周期间,约 1mL 的静脉血从眼球后静脉丛中收集在肝素化的管中。将动物用 CO₂-O₂ 麻醉并且在给药后 1 小时、2 小时、3 小时、5 小时、8 小时和 24 小时收集血样。存活允许的情况下,第一 3 只动物 / 性别 / 剂量组在给药后 1 小时和 5 小时抽血,第二 3 只动物 / 性别 / 剂量组在给药后 2 小时和 8 小时抽血,并且最后 3 只动物 / 性别 / 剂量组在给药后 3 小时和 24 小时抽血。血液收集管在收集时期期间保持在冰上,此后,使血液收集管离心并且在血液收集的约 60 分钟内收获血浆。血浆样品储存在约 -20°C 下或更低直到分析。

[0902] 药代动力学测量 :LUM001 游离形式在血浆中的浓度使用 LC/MS/MS 方法来确定。测定灵敏度是 4.75ng/mL。在每个时间点针对血浆浓度计算平均值和平均值的标准误差 (SEM)。平均值对于三个附图是重要的,并且 SEM 值对于与相应的平均值相同的小数位是重要的。小于测定灵敏度 (4.75ng LUM001 游离形式 /mL) 的浓度值被记录为零。LUM001 游离形式的观察到的峰值血浆浓度 (C_{最大})、达到峰值血浆浓度的时间 (T_{最大}) 和血浆浓度 - 时间

曲线下方的面积 (AUC_{0-24}) 通过 TOXAUC 计算机程序 (1) 来计算。出于计算目的, 0 小时血浆浓度在第 1 天设定为零并且在第 78 天设定为给药后 24 小时的浓度。TK 参数依据每组大鼠的平均数据来计算。在口服 LUM001 之后的 LUM001 的生物利用度 (% BA) 根据以下等式来计算:

[0903] $\% BA = [AUC_{\text{口服}}(0-8) / AUC_{\text{静脉内}}(0-8) / \text{口服剂量} / \text{静脉内剂量}] \times 100$ 。

[0904] 表 10 : 大鼠的 13 周口饲毒理学研究中 LUM001 游离形式的毒理动力学参数。

[0905]

天	剂量 (mg/kg) ^a	性别	T _{最大} (h)	C _{最大} (ng/mL)		AUC _(0-24h) (ng·h/mL)	BA (%) ^b
				平均值	SEM		
1	5.0	F	NC	NC	NA	NC	<0.1
		M	NC	NC	NA	NC	<0.1
	30.0	F	NC	NC	NA	NC	<0.1
		M	2.00	8.59	8.59	15.1	-
	75.0 ^c	M	5.00	2.55 ^d	2.55	6.37	<0.1
	150	F	2.00	42.4	38.5	106	-
M		3.00	32.1	32.1	96.3	-	
78	5.0	F	NC	NC	NA	NC	<0.1
		M	2.00	5.80	NA	11.1	-
	30.0	F	3.00	3.95 ^d	2.08	12.4	-
		M	3.00	4.75 ^d	4.75	11.4	-
	75.0 ^c	Comb	3.00	4.35 ^d	2.32	11.7	<0.1
		M	8.00	5.71	3.47	61.4	<0.1

[0906]

	150	F	2.00	22.2	3.97	124	-
		M	1.00	28.3	NA	141	-
		Comb	1.00	24.1	9.27	132	<0.1
	500 ^e	F	3.00	62.9	NA	470	<0.1

[0907] 参数来源于在每个时间点的 3 只雄性和 3 只雌性 Sprague Dawley 大鼠的平均血浆浓度。 $T_{\text{最大}}$ = 达到最大血浆浓度的时间 ; $C_{\text{最大}}$ = 最大血浆浓度 ; SEM = 平均值的标准误差 ; $AUC_{(0-24h)}$ = 给药后从时间 0 小时至 24 小时的血浆浓度 - 时间曲线下方的面积 ; BA = 生物利用度 ; F = 雌性 ; M = 雄性 ; Comb = 组合性别 ; NC = 在定量的下限以下的不可计算的血浆浓度 ; NA = 不适用 ; - = 未计算的 ; ^a表示为 mg LUM001 游离形式 / kg ; ^b在静脉内施用 3mg/kg LUM001 之后使用 4320ng • h/mL 的 $AUC_{(0-24h)}$ 计算的生物利用度 ; ^e仅雄性 , ^d平均浓度小于定量的下限 (4.75ng/mL) ; ^e仅雌性。

[0908] 体重为 4.9kg-9.5kg 的六至七个月大的比格犬 (4/ 性别 / 组) 以 0mg/kg、5mg/kg、20mg/kg 或 100mg/kg 经由胶囊口服,持续连续 13 周。在第 1 天和第 91 天评估 LUM001 (游离形式) 的血浆水平。LUM001 通过每日一次口服明胶胶囊来施用,因此是氯盐,给予所述剂量的 105% 以提供适当量的化合物以用于给药。关于第 1 天和第 19 天的研究,约 2mL 的静脉血在给药后 1 小时、2 小时、3 小时、5 小时、8 小时和 24 小时从每只动物的头静脉中收集在肝素化的管中。血液收集管在收集时期期间被混合并且放置在冰上,此后,使血液收集管离心并且在血液收集的约 60 分钟内将血浆收获到冷冻管中。血浆样品储存在约 -70℃ 下或更低直到分析。

[0909] LUM001 游离形式在血浆中的浓度使用 LC/MS/MS 方法来确定。对于 100mL 样品,测定灵敏度是 5.00ng/mL。

[0910] 表 11 : 狗的 13 周口服胶囊毒理学研究中 LUM001 游离形式的毒理动力学参数。

[0911]

	剂量	性别	$T_{\text{最大}}$ (h)	$C_{\text{最大}}$	$C_{\text{最大}}/\text{剂}$	$AUC_{(0-24h)}$	AU	BA
	(mg/kg)			(ng/mL)	量	(ng•h/mL)	C/剂	(%) ^b

[0912]

	a										量	
			平均 值	SEM	平均 值	SEM		平均 值	SEM			
	5	F	1.25	0.479	9.34	3.63	1.87	20.9	8.98	4.17	<0.1	
		M	1.75	0.250	8.79	1.45	1.76	14.6	5.29	2.92	<0.1	
		Comb	1.50	0.267	9.07	1.81	1.81	17.7	4.97	3.55	0.1	
	20	F	2.00	0.00	25.3	5.69	1.27	48.5	10.1	2.43	<0.1	
		M	2.25	0.250	24.8	8.12	1.24	96.7	52.9	4.84	<0.1	
		Comb	2.13	0.125	25.1	4.59	1.25	72.6	26.5	3.63	0.1	
	100	F	1.50	0.289	117	29.7	1.17	344	116	3.44	<0.1	
		M	1.25	0.250	64.8	28.7	0.648	134	56.2	1.34	<0.1	
		Comb	1.38	0.183	90.7	21.5	0.907	239	71.5	2.39	<0.1	
91	5	F	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	<0.1	
		M	0.75	0.479	3.50 ^c	2.09	0.700	3.50	2.09	0.70	<0.1	
		Comb	0.37	0.263	1.75 ^c	1.17	0.350	1.75	1.17	0.35	<0.1	
			5							0		
	20	F	2.00	0.00	25.0	7.45	1.25	53.9	16.1	2.70	<0.1	
		M	1.75	0.250	22.6	6.61	1.13	47.6	13.7	2.38	<0.1	
		Comb	1.88	0.125	23.8	4.63	1.19	50.8	9.83	2.54	0.1	
	100	F	1.75	0.250	182	18.1	1.82	601	75.7	6.01	<0.1	
		M	2.25	0.250	97.4	10.6	0.974	405	89.6	4.05	<0.1	
		Comb	2.00	0.189	140	18.7	1.40	503	65.7	5.03	0.2	

[0913] 实施例 20

[0914] 递增的多重口服 LUM001 剂量在健康成人受试者中的随机化、双盲、安慰剂对照的

安全性、耐受性、药代动力学和药效学研究。

[0915] 该 I 期研究是递增的多重口服 LUM001 剂量在健康成人受试者中的随机化、双盲、安慰剂对照的研究。该研究以单中心进行。存在 13 个 LUM001 给药组：每天早上 10mg、20mg、60mg、100mg 和 20mg (qAM) (2) (即，在研究中第二次测试该方案)，每天晚上 5mg (qPM)，0.5mg、1mg、2.5mg、5mg、2.5mg (2)、5mg (2) 和 0.5mg 至 5mg qAM 剂量滴定。大多数给药组 (dosing panels) 包括用匹配的安慰剂治疗的受试者。无受试者参与多于一个给药组。受试者通过给药组随机进入研究中，并且给药组内的全部受试者在每天的大约相同时间接受研究药物。在开始随后组之前，审查每个组的安全性。总共 167 个受试者被治疗持续 28 天，147 个用 LUM001 治疗并且 20 个用安慰剂治疗。

[0916] 在预处理筛选时期期间 (第 -31 天至第 -4 天)，基于门诊病人来查看受试者，以确定基于入选标准的研究资格。在第 3 天，许可合格的受试者在早上期间进入研究设施。受试者从第 -3 天至第 30 天受限于研究设施。在受限于研究设施的整个时期期间，受试者接受由 35% 来自脂肪的热量摄取、15% 来自蛋白质和 50% 来自碳水化合物组成的研究饮食。总的每日热量摄取 (基于受试者的重量) 是固定的并且分成 3 份等热量的包含相等脂肪的餐食。饮食的固定的脂肪组分和热量含量设计为减少血清总胆汁酸 (SBA) 和 FBA、脂质参数和脂肪吸收参数的受试者间和同一受试者的变化性。

[0917] 在治疗时期的第 1 天，入选合格的受试者以其中许可他们进入研究设施的顺序随机化。在相同的一天，受试者开始接受研究药物。随后的分析包括临床的和实验室的安全性评估以及 PK、PD 和脂质参数的分布。LUM001 的安全性和耐受性通过物理检查、不利信号和症状的确定以及临床实验室研究来评价。获得血液和尿液样品以用于测量用于随后 PK 分析的 LUM001 血浆、全血和尿药浓度。功效响应包括测量作为替代标记物的 FBA，该替代标记物用于抑制肠胆汁酸转运。对于 qAM 给药组，在治疗期 (28 天) 的每一天，在大约 08:00 临早餐之前和在抽取任何必要的血液工作之后施用 LUM001 或安慰剂。

[0918] 血清胆汁酸 (SBA) 分析：第 -1 天，在早餐之前和之后大约 30 分钟以及在午餐和晚餐之后 30 分钟抽血以用于基线 SBA。在治疗时期，在第 14 天 (图 5；与安慰剂相比，* $p < 0.05$ ；** $p < 0.01$) 的每日 3 餐后 -30 分钟、30 分钟、60 分钟、120 分钟和 240 分钟获得样品以用于分析。对于每个样品，通过静脉穿刺或盐水锁 (saline lock) 收集大约 3mL 静脉血。

[0919] 分析 SBA，作为在每个时间点收集的血清样品的常规临床分析的一部分。

[0920] 粪便胆汁酸分析：在第 9-14 天和第 23-28 天针对除剂量滴定组 2.5mg (2) 和 5mg (2) 之外的所有组收集粪便样品 (数据在图 6 中示出，与安慰剂相比，* $p < 0.05$ ；** $p < 0.01$)。第 9-14 天和第 23-28 天的 24 小时 FBA 排泄物通过 Pharmacia 进行定量。在 24 小时收集容器中收集粪便，在 08:00 开始，并且在 24 小时后结束。在第 9-14 天和第 23-28 天，用针对每个 24 小时时期发放的新收集容器接着进行该程序。在 CRF 上记录每个 24 小时粪便收集物的重量。将标本储存在 24 小时容器中，在分析之前在大约 -80°C 下冷冻。

[0921] 将在第 23-28 天收集的每个 24 小时粪便样品的等份组合、均质化，并且由 ANAPHARM 分析胆汁酸物质的浓度。评估的粪便胆汁酸物质包括鹅脱氧胆酸、胆酸、脱氧胆酸和石胆酸。

[0922] 表 12：平均 ($\mu\text{mol}/24$ 小时) 每日总的粪便胆汁酸排泄

[0923]

时间段	安慰剂 (n=16)	LUM001								
		0.5 mg (n=16)	1.0 mg (n=8)	2.5 mg (n=8)	5 mg (n=8)	5 mg qPM (n=15)*	10 mg (n=8)	20 mg (n=16)	60 mg (n=8)	100 mg (n=8)
第 9-14 天	154.6 (161.5)	266.8 (209.9)	642.7 (439.4)	478.0 (403.1)	1105.1 (863.2)	496.9 (344.7)	1237.0 (685.0)	902.9 (546.7)	973.4 (759.3)	2405.7 (843.1)

[0924]

第 23-28 天	163.4 (182.1)	294.9 (173.0)	780.3 (670.5)	590.7 (281.5)	848.4 (684.0)	593.3 (437.7)	1126.0 (434.5)	865.2 (463.9)	964.5 (683.5)	1718.3 (889.2)
-----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	-------------------	------------------	------------------	-------------------

[0925] 注意：针对每个受试者计算总数，然后时间段的日平均值通过将每个总数除以六来推导。治疗组的平均值基于每个受试者的日平均值。* 一个受试者在第 12 天时退出。

[0926] 结论：结果显示血清胆汁酸显著减少，并且粪便胆汁酸显著增加。

[0927] 实施例 21

[0928] 测试 ASBTI 对降低血清胆汁酸的功效的人体研究

[0929] 已经向年龄在 18 岁以下的 40 名患者施用了 LUM001。下表示出接受 LUM001 的五名患者的示例性特性。每天一次 (QD) 在早上施用药物，持续 14 天。在第八天测量 LUM001 的系统暴露水平，并且证实药物被患者最低限度地吸收。这些剂量类似于用于治疗患有巴雷特食管或 GERD 的患者的剂量。

[0930] 表 13. LUM001 在受试者中的药代动力学 (研究 NB-00-02-014)

[0931]

受试者编号	LUM001 治 疗(mg)	性别	剂量 μg/kg	平均血清药物暴露 (ng/ml)
0309	1.0	男性	35.0	0.0
0304	1.0	男性	24.3	0.0
0308	1.0	男性	28.9	0.0
0410	2.5	女性	42.0	0.0
0510	5.0	男性	168.4	0.0

[0932] 通过测量年龄小于 18 岁的儿童和青少年在给药 8 天之后的总血清胆汁酸来确定 LUM001 的功效。在下次药物施用之前 30 分钟，在早上大约上午 8 点，测量血清胆汁酸水

平。在该样品之前 12 小时限制儿童进食,从而提供禁食的血清胆汁酸水平。在早餐之后,直到下一个 4 小时(上午 8 点到中午),测量血清胆汁酸并且记录峰值血清胆汁酸浓度。示出 LUM001 通常降低禁食和餐后血清胆汁酸两者的峰值水平(见表)。在下表中,安慰剂患者具有 $8.6 \mu\text{mol/L}$ 的平均禁食血清胆汁酸水平和 $11.9 \mu\text{mol/L}$ 的餐后峰值血清胆汁酸水平。对于被 LUM001 治疗的患者,值是分别代表 24% 和 23% 的降低的 $6.5 \mu\text{mol/L}$ 和 9.2 (见图 7)。

[0933] 表 14 :受试者的禁食 SBA 和早上餐后的峰值

[0934]

	患者									
	301	307	405	408	508	304	308	309	401	510
药物剂量(mg)	安慰剂	安慰剂	安慰剂	安慰剂	安慰剂	1	1	1	2.5	5
禁食血清胆汁酸 ($\mu\text{mol/L}$)	9.1	7.4	10.5	8.3	7.7	5.6	6.8	6.9	6.0	7.4
早上进食后的峰值 ($\mu\text{mol/L}$)	11.9	10.7	13.1	13.4	10.4	8.4	9.3	10.0	6.8	11.3

[0935] 实施例 22

[0936] 表明 LUM001 的非全身吸收的药代动力学

[0937] 这是 [^{14}C]LUM001 口服溶液的开放标签、一个时期的单剂量研究。八名健康的男性受试者接受 5mg [^{14}C]LUM001 的口服溶液(每剂量包含大约 100Ci)。血样在给药前和给药后 72 小时收集,尿液样品在给药前和给药后 168 小时收集,并且粪便在给药前和给药后 216 小时收集。针对总放射性而分析血浆、全血、尿液和粪便样品,并且针对 LUM001 和相关代谢物的浓度而分析选定的粪便样品。另外,选定的粪便样品中的代谢物分布使用高效液相放射色谱法(HPLRC)来获得。

[0938] 药代动力学结果:在血浆、全血或尿液中检测到少于 1% 的放射性剂量。在粪便中检测到总放射性剂量的百分之七十二(72%)。

[0939] 粪便分析物的特性表明,94% 的粪便放射性与未变化的游离 LUM001 相关。鉴定三种粪便代谢物(M1、M3 和 M4)。小于 3% 的粪便放射性与这些代谢物相关。

[0940] 表 15 :存在于血浆、全血、粪便和尿液中的放射性的总剂量的平均累积百分比

[0941]

	放射性浓度 *	总剂量的累积%
血浆		
0.5 hr	BLQ	--
1 hr	BLQ	--
1.5 hr	BLQ	--
2 hr	BLQ	--
2.5 hr	BLQ	--
3 hr	BLQ	--
4 hr	BLQ	--
6 hr	BLQ	--
8 hr	BLQ	--
12 hr	BLQ	--
16 hr	0.000	--
24 hr	BLQ	--
36 hr	0.000	--
48 hr	BLQ	--
60 hr	BLQ	--
72 hr	BLQ	--
全血		
-0.5 hr	0.000	--
1 hr	0.000	--
4 hr	0.000	--
粪便		
0-24 hr	--	30.376
24-48 hr	--	49.878
48-72 hr	--	67.630
72-96 hr	--	69.653
96-120 hr	--	71.606
120-144 hr	--	71.771
144-168 hr	--	71.815
168-192 hr	--	71.885
192-216 hr	--	71.885
厕纸 **	--	72.466
尿液		
0-2 hr	--	0.005
2-4 hr	--	0.012
4-8 hr	--	0.028
8-12 hr	--	0.041
12-24 hr	--	0.058
24-48 hr	--	0.057
48-72 hr	--	0.062
72-96 hr	--	0.063
96-120 hr	--	0.063
120-144 hr	--	0.064
144-168 hr	--	0.066
总量 (尿液和粪便)	--	72.532

[0942] *ng 血浆的当量 /mL ;ng 红血球的当量 /g。-- 分析未进行或数据在源文件中未提供。** 来自首次五个粪便样品的厕纸中的累积回收。BLQ = 低于定量的下限。

[0943] 表 16 :粪便中剂量的平均百分比以及 LUM001 和代谢物的总粪便放射性的百分比

[0944]

分析物	剂量百分比	粪便放射性百分比
SD-5613	65.0 ± 3.1	94.4 ± 1.35
M1	NA (a)	NA (a)
M3	1.67 ± 0.42	2.40 ± 0.574
M4	NA (a)	NA (a)

[0945] (a) 不适用。少于 1% 的剂量。M1 被鉴定为 LUM001 的 N-脱甲基化的代谢物。M3 被鉴定为单羟基化代谢物, 其中羟基化发生在丁基链上的 - 位处。M4 被鉴定为 N-脱甲基化的 M3。放射性的大部分低于血浆和全血中的检测水平。在尿液中检测到少量的放射性 (< 剂量的 1%)。

[0946] 实施例 23

[0947] 口服剂量的 LUM002 对仓鼠的粪便胆汁酸的动物功效研究

[0948] 测试化合物 :LUM002

[0949] 动物处理、给药和样品收集 :为了研究 LUM002 对叙利亚仓鼠体内的 [¹⁴C] 牛磺胆酸 (TCA) 的粪便排泄的影响, [¹⁴C] TCA 在给药测试化合物之前 1 小时腹膜内施用。每只动物给予 1 μCi [¹⁴C] TCA。LUM002 在具有 0.5% 羟乙基纤维素 (HEC) 的 5% (v/v) Solutol 或单独的 0.5% HEC 中通过口饲 (每次施用 5mL/kg) 给药。测试化合物 / 媒介物的剂量的第一半在 [¹⁴C] TCA 注射之后 1 小时给予, 随后剂量的另一半在测试化合物 / 媒介物的第一剂量之后 7 小时给予。在 [¹⁴C] TCA 施用之后 24 小时收集粪便, 并且燃烧来自粪便的等份以用于确定 [¹⁴C] 排泄。

[0950] 粪便胆汁酸测量 :ED₂₀₀ (使 [¹⁴C] 标记的粪便排泄加倍的剂量相对于来自剂量响应曲线的对照, 包括 95% 置信区间) 依据剂量响应曲线来计算。

[0951] 结果 :LUM002 显著增加胆汁酸的粪便排泄。(图 8 ; 平均值 ± SEM ; 每组 n = 4 非禁食的金色叙利亚仓鼠)。

[0952] 实施例 24

[0953] 表明大鼠的 LUM002 的非全身吸收的药代动力学

[0954] 向每只大鼠施用单次口服 (PO ; 20mg/kg 游离酸) 或单次静脉内 (IV ; 2mg/kg 游离酸) 剂量的 [¹⁴C] LUM002。对于经口或静脉内施用, 测试物质用合适的水来制备以达到具有大约 4mg/g (经口) 和 1mg/g (静脉内) 的浓度的溶液。口服施用是使用胃管的管饲法, 并且静脉内施用是弹丸注射到尾静脉中。施用至动物的精确剂量根据注射器重量来计算。

[0955] 实际施用的放射性的剂量通过使用在治疗动物之前和之后的标准来确定。将血液 - 动物麻醉 (异氟烷) 以进行血液取样 (3 只动物 / 时间点) 并且然后通过脑脱位法安乐死。将血液样品 (来自每只动物的大约 8mL 的最大体积) 从腹主动脉中抽取至包含小量的锂肝素的容器中, 并且样品以 1540g 离心持续 2 分钟。血液的等份 (100 μL) 用于红细胞压积确定。对照组的动物 (雄性和 / 或雌性) 用作用于对未被处理的生物样品 (血液和血浆或肝脏、心肌、仅来自雄性对照动物的肾) 取样的给药前动物。血浆 - 为了获得血浆, 将血样离心持续 10 分钟并且在最终分开之前冷却储存。

[0956] 生物分析 - 将 50 μL 的血浆样品放置到 1.5mL 反应管中。将 5 μL 甲醇添加至每个样品。为了蛋白质沉淀, 添加 100 μL 的内标工作溶液 (乙腈中的 100ng/mL 的苄

基-13C6-LUM002) 和 50 μ L 的乙腈。在两个空白样品的情况下,添加纯乙腈。管被密封并且彻底地混合持续 10 秒。将管以 $\geq 3000g$ 离心持续 5 分钟。将 50 μ L 的澄清上清液转移至自动注射器瓶中并且用 50 μ L 去离子水稀释。样品的分析通过使用 LC-MS/MS (注射体积 50 μ L - 75 μ L) 来进行,其中对于 LUM002,定量的下限在测定中为 1ng/mL。

[0957] 药代动力学结果:小于 2% 的 LUM002 剂量被全身吸收。

[0958] 表 17:在对大鼠单次施用之后的 LUM002 的药代动力学

[0959]

物种	性别	途径	剂量 (mg/kg)	T _{最大} (h)	C _{最大} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng.h/mL)	CL (L/h)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)
Sprague Dawley 大鼠	M	IV ^b	2	0 ^c	1036	0.9	179	3.890	10.7	-

[0960]

Sprague Dawley 大鼠	M	经口	20	- ^d	- ^d	-	- ^d	-	-	<1.3 ^e
Sprague Dawley 大鼠	F	经口	20	- ^d	- ^d	-	- ^d	-	-	<1.3 ^e

[0961] ^a游离酸; ^b弹丸注射; ^c外推为 $t = 0$; ^d72 只中仅 3 只雌性和 1 只雄性动物在施用之后 2h 或 4h 示出在 1-5ng/mL 的暴露。一只雄性动物 (6h) 示出 323ng/mL 的暴露,这最可能归因于污染。全部其他动物示出低于定量的限度 (1ng/mL) 的暴露; ^e针对最大生物利用度、24h 内的 1ng/mL 的最大暴露 (在 20mg/kg 剂量) 和剂量 - 线性暴露的评价进行假设。

[0962] 实施例 25

[0963] 表明人类的 LUM002 的非全身吸收的药代动力学

[0964] 年龄为从 18 岁至 45 岁的健康的男性受试者在禁食情况下给予单次口服溶液剂量 (100mL 中 100mg) 的 LUM002。用于确定 LUM002 血浆浓度的血样在给药前和在治疗施用之后 0.5 小时、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、8 小时、10 小时、12 小时、16 小时、24 小时和 48 小时收集。血浆通过离心获得并且 150mL 处理成用于蛋白质沉淀,再次离心以除去沉淀并且上清液制备成用于 LC-MS/MS 分析。LUM002 血浆浓度使用有效的液相色谱串联质谱法 (LC-MS/MS) 试验来确定,其中定量的下限 (LLOQ) 为 0.1ng/mL。LUM002 血浆浓度用于使用标准非隔室技术来确定以下药代动力学参数: C_{最大}、T_{最大}、AUC_{最后}, 并且,如果适用,则归因于 LUM002 的低的可吸收特性, AUC, AUC₀₋₂₄ 和 t_{1/2z} 也一样。

[0965] 药代动力学结果:小于 1% 的 LUM002 剂量被全身吸收。

[0966] 表 18:用于用剂量为 100MG 的 LUM002 治疗的个体药代动力学参数的表

[0967] 治疗 = SAR548304B100mg

[0968]

表 3 SAR548304									
受试者	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (hr)	t _{max} (hr)	t _{max} (hr)	t _{1/2α} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/ml)	AUC (ng·hr/ml)	AUC ₀₋₂₄ (%)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ml)
250001149	0.306	5.00	5.00	0.00	3.39	1.19	NC	39	1.92
250001150	0.183	5.00	5.00	4.00	NC	0.0815	NC	NC	NC
250001151	0.129	3.00	3.00	2.00	NC	0.0845	NC	NC	NC
250001154	0.289	6.00	6.00	0.00	NC	0.215	NC	NC	NC
250001155	0.286	0.50	4.00	0.00	NC	0.522	NC	NC	NC
250001156	0.126	5.00	5.00	4.00	NC	0.0600	NC	NC	NC
N	6	6	6	6	1	6	0	1	1
平均值	0.211	4.08	5.17	1.67	NC	0.335	NC	NC	NC
SD	0.0827	2.01	1.72	1.97	NC	0.445	NC	NC	NC
SE	0.0338	0.82	0.70	0.80	NC	0.182	NC	NC	NC
最小值	0.126	0.50	3.00	0.00	NC	0.0600	NC	NC	NC
中值	0.218	5.00	5.00	1.00	NC	0.148	NC	NC	NC
最大值	0.306	6.00	6.00	4.00	NC	1.19	NC	NC	NC
CV%	39.2	49.2	33.3	118.0	NC	125.1	NC	NC	NC
几何平均数	0.197	3.22	4.93	NA	NC	0.187	NC	NC	NC

[0969] NC = 未计算

[0970] NA = 不适用

[0971] 实施例 26

[0972] 关于 LUM002 和 SC-435 在 ZDF 大鼠中的效果的动物功效研究

[0973] 测试化合物 : LUM002 和 SC-435

[0974] 剂量准备和施用 : 进行本研究以确定在 3 周的治疗之后两种非吸收的 ASBTi 化合物在 ZDF 大鼠模型中的效果。本研究根据美国 FDA 条例 21CFR 第 58 部分的非临床实验室研究的优良实验室规范 (Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies) (和在 1979 年 6 月 20 日生效的全部修订) 来进行。

[0975] 动物 : 80 只雄性肥胖 ZDF 大鼠 (Zucker 糖尿病肥胖 (ZDF/GmiCr1-fa/fa) 8 周大, ~280g) Charles River (Wilmington, MA)。动物被单独安置并且用 Purina#5008 饮食随意喂食。动物在到达之后适应环境 5-7 天。本研究以两组来进行 : 每组具有 4 只动物 / 治疗组。研究的第二组在第一组完成之后开始。每隔一天制备测试化合物制剂并且储存在 4℃ 下。在研究开始时以及第 1 周和第二周测试未禁食的动物的血糖、HbA1c、tGLP-1 和 tGLP-2。收集粪便 (24 小时) 以在测试物品施用开始之后第 10 天评价粪便胆汁酸的水平。粪便排泄中的胆汁酸通过试剂盒 (Diazyme Inc., San Diego, CA) 来测量。在第三周的治疗之后, 血样通过心脏穿刺来从禁食动物收集以用于血液化学分析 : ALAT、ASAT、GGT、碱性磷酸酶和总胆汁酸。测试在合同临床实验室 (Liver Profile SA320, Antech Diagnostics, Orange Country, CA) 中进行。

[0976] 通过口饲每日两次施用的化合物 (n/组) : 水、媒介物对照 (8) ; SAR 548304 (LUM001) - 0.01 (6) mg/kg、0.1 (6) mg/kg、0.3 (3) mg/kg、1 (7) mg/kg、3 (4) mg/kg、10 (8) mg/kg、30 (3) mg/kg ; SC-435 - 0.1 (6) mg/kg、1 (6) mg/kg、10 (7) mg/kg 和 30 (3) mg/kg。

[0977] 评估主要功效、代谢物和肝功能参数 : 总 24 小时粪便和总血清胆汁酸浓度 ; 血浆 ALP、ALT、AST、BUN、肌酸酐 ; 禁食的葡萄糖和胰岛素的浓度、葡萄糖 / 胰岛素比、血液百分比 HbA1c 和口服葡萄糖耐量测试 (葡萄糖排泄、胰岛素、GLP-1) ; 血浆 GLP-1、GLP-2 和 FGF21

浓度。

[0978] 雄性 ZDF 大鼠通过口饲每日两次施用水媒介物、SAR 548304 (0.01mg/kg、0.1mg/kg、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg 或 100mg/kg) 或 SC-435 (0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg 或 30mg/kg)，持续 3 周。阶段 1 剂量：LUM002 = 0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg、30mg/kg、100mg/kg；SC-435 = 1mg/kg、10mg/kg、30mg/kg。阶段 2 剂量：LUM002 = 0.01mg/kg、0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg；SC-435 = 0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg。血液通过每周尾静脉抽血和在治疗 3 周之后通过心脏穿刺来收集，以用于血清测试。每组的数据表示为平均值 $\pm$ SEM。通过 t- 检验的统计学评价：* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 相对于媒介物组。

[0979] 结果：

[0980] 24 小时粪便胆汁酸浓度 - 第 10 天：LUM002 和 SC-435 引起 24h 总粪便 BA 浓度的统计学显著增加（与被媒介物 - 治疗的大鼠相比，多达 4 倍）（图 9A 和图 9B）。

[0981] 血浆总血清胆汁酸浓度 - 第 3 周：LUM002 和 SC-435 两者均引起 SBA 的统计学显著减少（图 10A 和图 10B）。

[0982] 肝功能：血浆碱性磷酸酶 - 第 3 周：LUM002 和 SC-435 两者均引起 ALP 的显著减少（图 11A 和图 11B）。

[0983] 肝功能：血浆天冬氨酸转氨酶 - 第 3 周：LUM002 引起 ASAT 的统计学显著减少（图 12A 和图 12B）。

[0984] 肝功能：血浆丙氨酸氨基转移酶 - 第 3 周：LUM002 和 SC-435 两者均不引起血浆 ALAT 的统计学显著减少（图 13）。

[0985] 血浆甘油三酯 - 第 3 周：LUM002 和 SC435 引起禁食的血浆甘油三酯的统计学显著升高，尽管不存在剂量相关的响应（可能归因于响应的动物变化性）（图 14）。

[0986] 基线 - 校正的百分比血红蛋白 A1c (HbA1c)：LUM002 和 SC-435 两者均引起基线 - 校正的 HbA1c 的显著剂量依赖的降低（图 15A 和图 15B；* $p < 0.05$ ，** $p < 0.01$ 和 *** $p < 0.001$ 相比于媒介物组）。

[0987] 被治疗 2 周的非禁食的 ZDF 大鼠的血浆中的 GLP-2：LUM002 和 SC-435 两者均以较高的剂量引起 GLP2 的显著升高（图 16A 和图 16B）。

[0988] 外分泌胰腺功能：血浆脂肪酶 - 第 3 周：LUM002 和 SC-435 以较高的剂量引起血浆脂肪酶的统计学显著减少（图 17）。

[0989] 外分泌胰腺功能：血浆淀粉酶 - 第 3 周：LUM002 和 SC-435 两者均不引起血浆淀粉酶的统计学显著变化（图 18A 和图 18B）。

[0990] 实施例 27

[0991] 测试 ASBTI 在治疗和 / 或缓解巴雷特食管的症状中的功效的临床试验

[0992] 本研究将确定患有巴雷特食管的患者的 ASBTI 治疗的功效。

[0993] 在临床上诊断为患有巴雷特食管的 18 岁或大于 18 岁的受试者将入选。受试者可以通过症状比如肠上皮化生、食管损伤或坏死、呕血、烧心、反胃、吞咽困难、吞咽痛、恶心、重量减轻、唾液分泌增加、胸痛、返流性食管炎、食管狭窄、喉炎、气喘、窦炎、咽炎、咽炎球 (globus pharyngeus)、癌病球、牙釉质侵蚀和牙本质过敏症进行诊断。

[0994] 将排除患有威及生命的肾病、心血管疾病或先天性畸形的受试者。

[0995] 将对受试者施用配制成用于在回肠末端中释放的每日口服剂量的 LUM001。可选

择地,以下化合物中的任一种可以是该临床试验的对象:LUM002;SC-435;264W94;100B;SA HMR1741;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;或1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘。

[0996] 主要目的是显示出基线体征和症状例如胆汁酸/胆汁盐和/或GLP-2的血清水平的消退(resolution)或改善的受试者的比例。

[0997] 实施例 28

[0998] 测试ASBTI在治疗和/或缓解GERD的症状中的功效的临床试验

[0999] 本研究将确定ASBTI用于治疗患有GERD的患者的功效。

[1000] 在临床上诊断为患有GERD的18岁或大于18岁的受试者将入选。受试者可以通过适合于入选的症状比如呕血、烧心、反胃、吞咽困难、吞咽痛、恶心、重量减轻、唾液分泌增加、胸痛、返流性食管炎、食管狭窄、喉炎、气喘、窦炎、咽炎、咽炎球(globus pharyngeus)、癔病球、牙釉质侵蚀和牙本质过敏症进行诊断。

[1001] 将对受试者施用配制成用于在回肠末端中释放的每日口服剂量的LUM001。可选择地,以下化合物中的任一种可以是该临床试验的对象:LUM002;SC-435;264W94;SA HMR1741;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-(2-磺基乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- α -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘;或1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- α -羧基-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂萘。

[1002] 1期将是4周剂量递增研究,以确定患者的最低耐受剂量。剂量1:14ug/kg/天,持续7天;剂量2:35ug/kg/天,持续7天;剂量3:70ug/kg/天,持续7天;剂量4:140ug/kg/天,持续7天。

[1003] 2期将是双盲、安慰剂对照的交叉研究。受试者将随机接受最大耐受剂量或安慰剂

持续 8 周,随后是 2 周的休药期,并且交叉接受可选择方案持续 8 周。

[1004] 主要目的是显示出基线体征和症状例如胆汁酸 / 胆汁盐、GLP-2 的血清水平的消退或改善的受试者的比例。

[1005] 虽然本文已经显示和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员将明显的是,这类实施方案仅通过示例的方式提供。在不偏离本发明的情况下,本领域技术人员现在将想到许多变型、变化和替换。应当理解,在实践本发明时可以采用本文描述的本发明的实施方案的各种替代选择。意图是,以下权利要求界定本发明的范围,并且从而涵盖在这些权利要求范围内的方法和结构及其等同物。

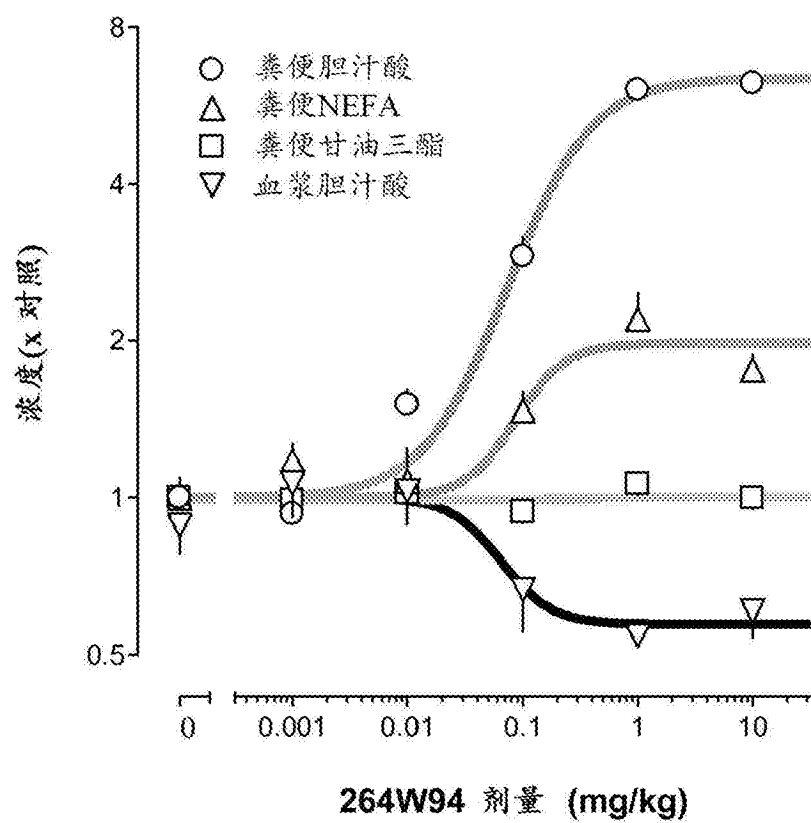


图 1

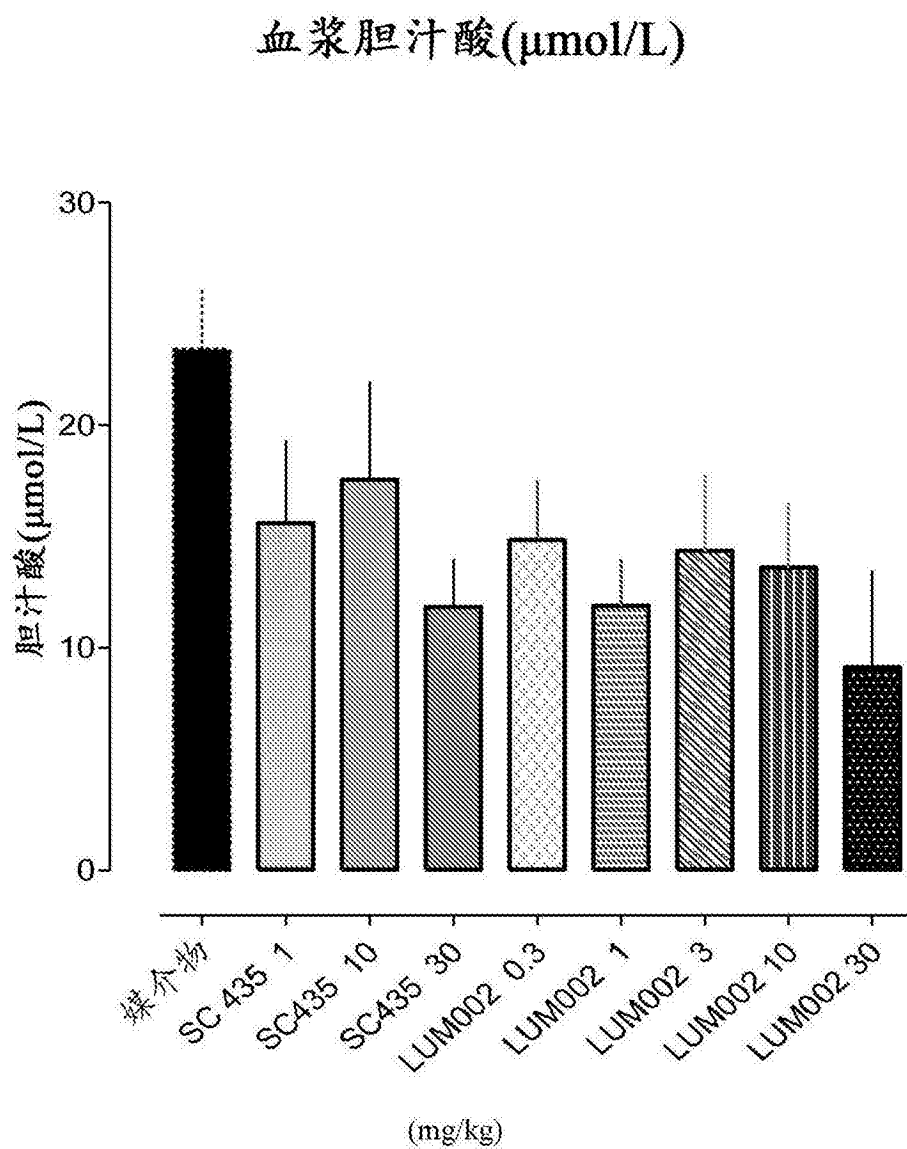


图 2

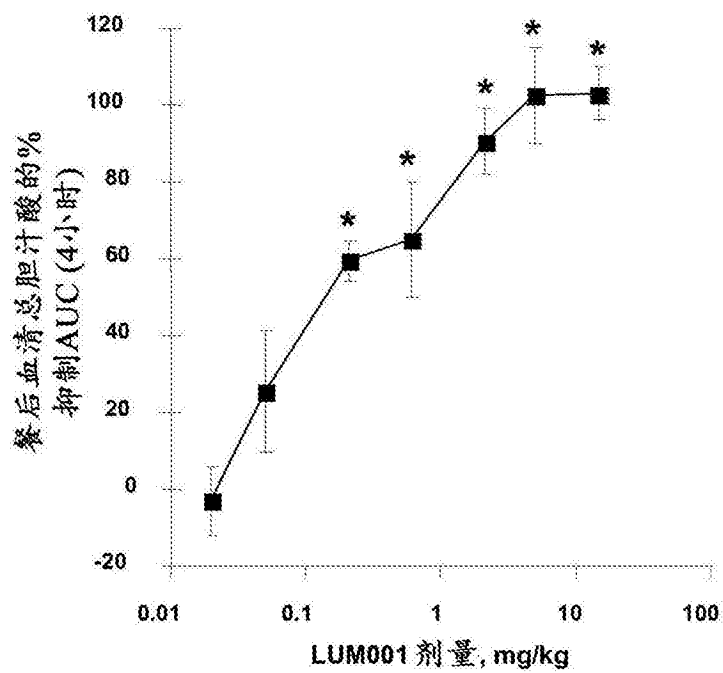


图 3A

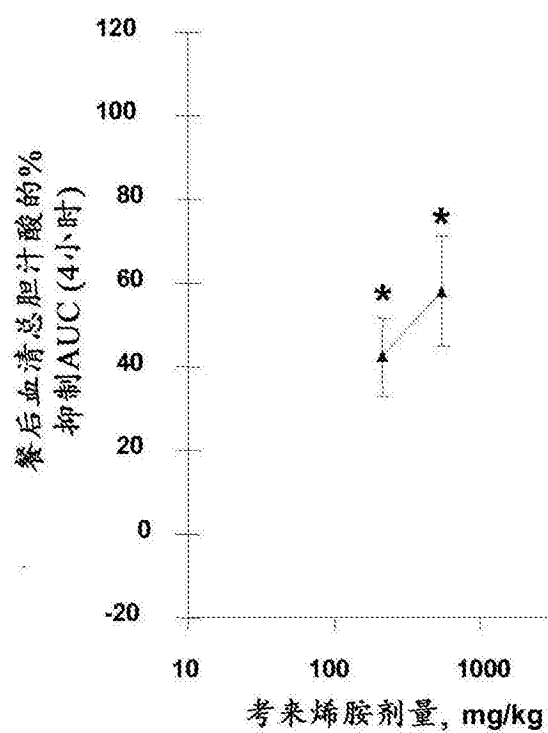


图 3B

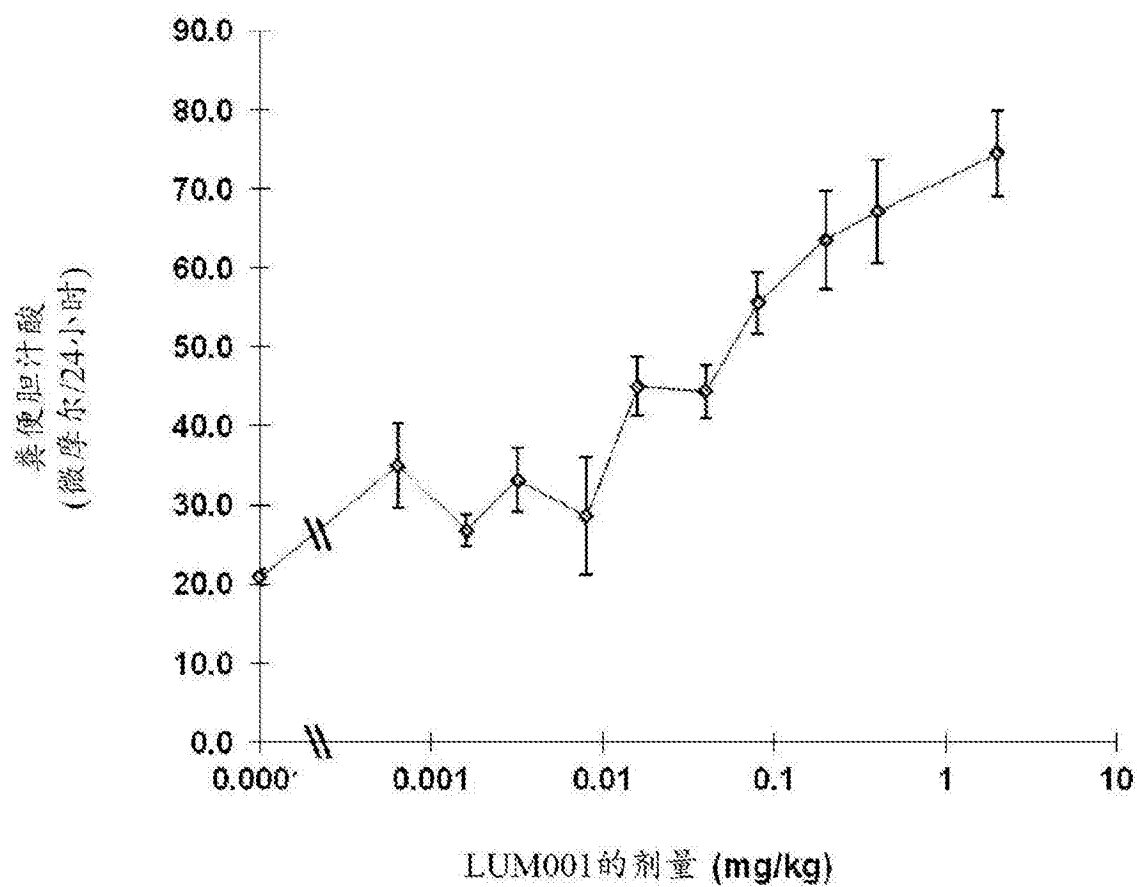


图 4

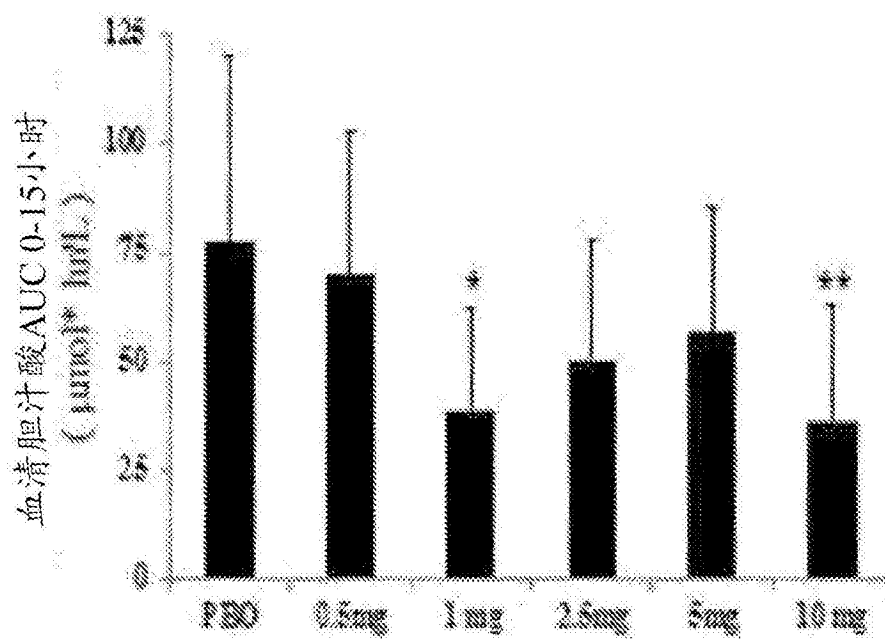


图 5

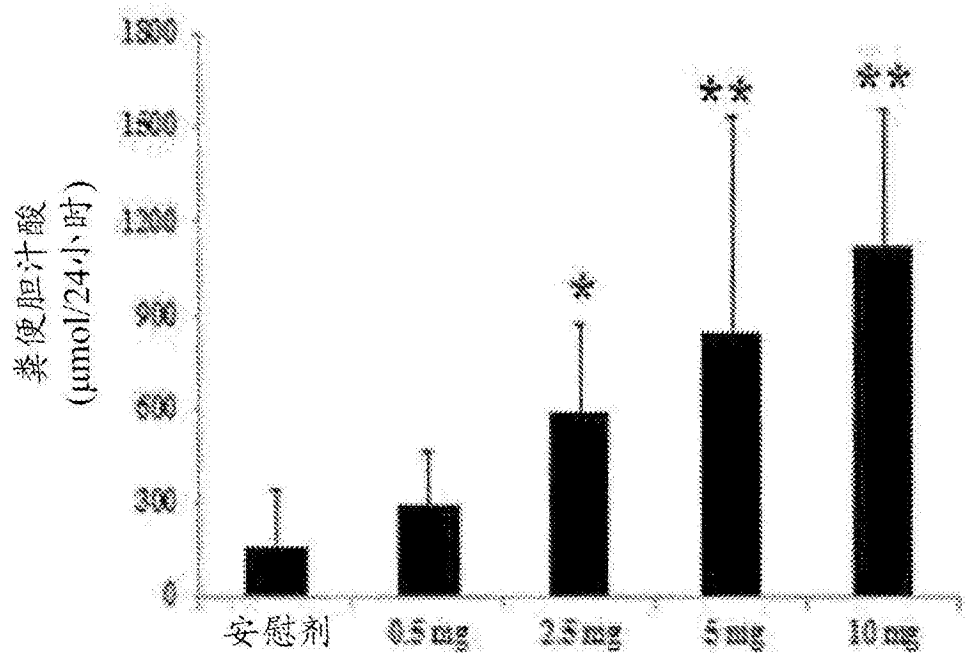


图 6

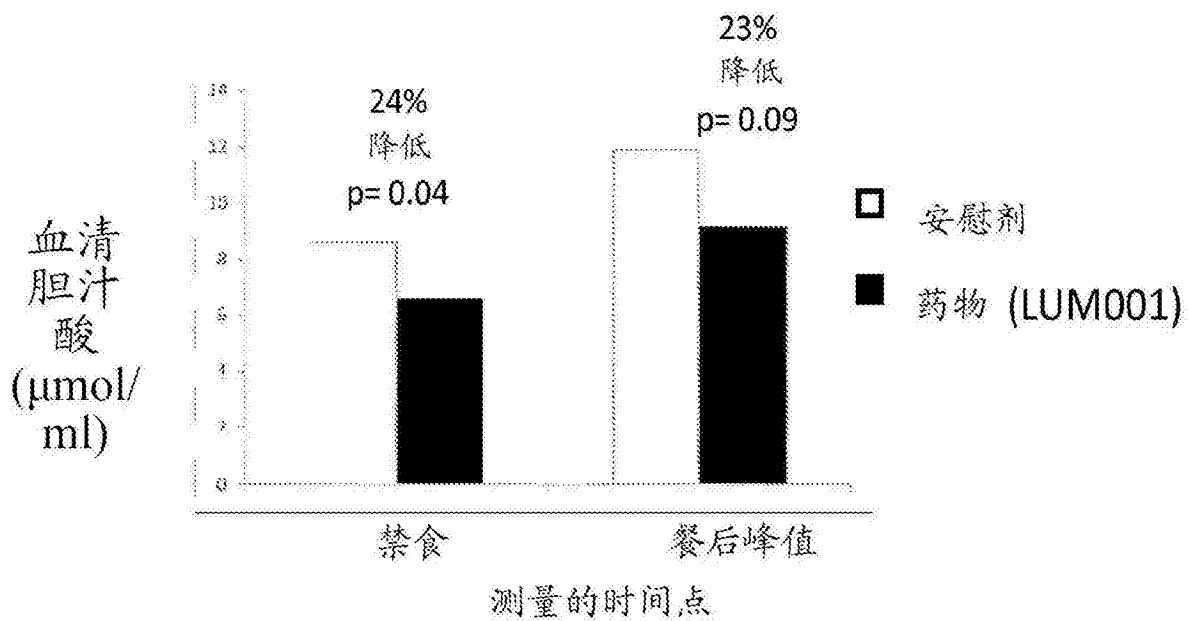


图 7

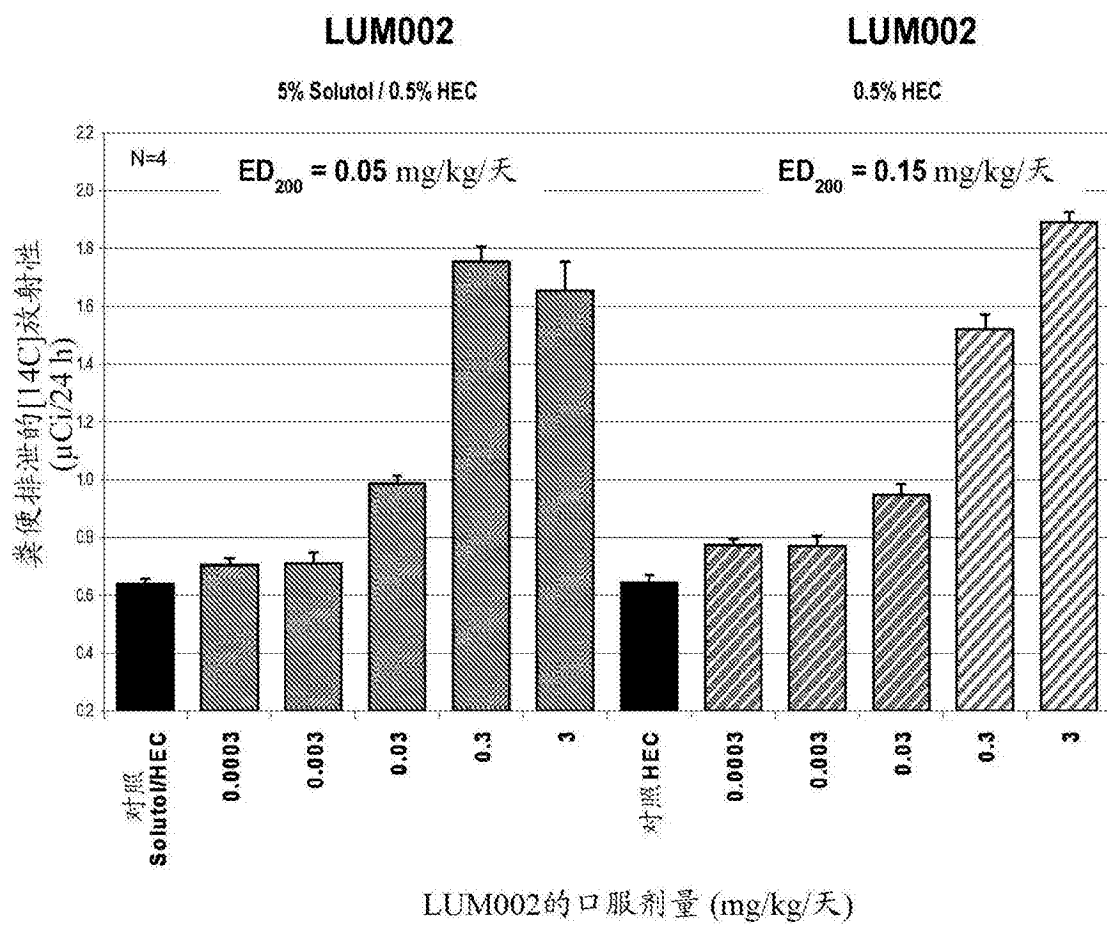


图 8

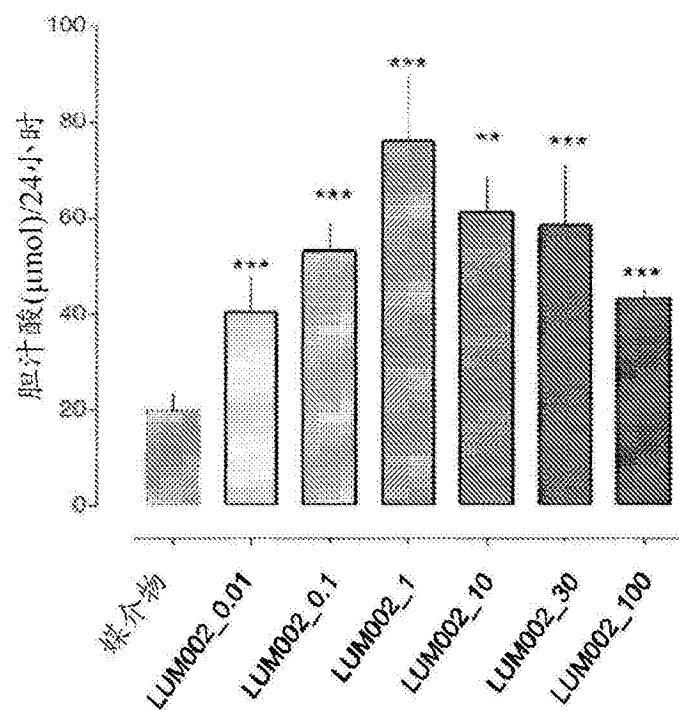


图 9A

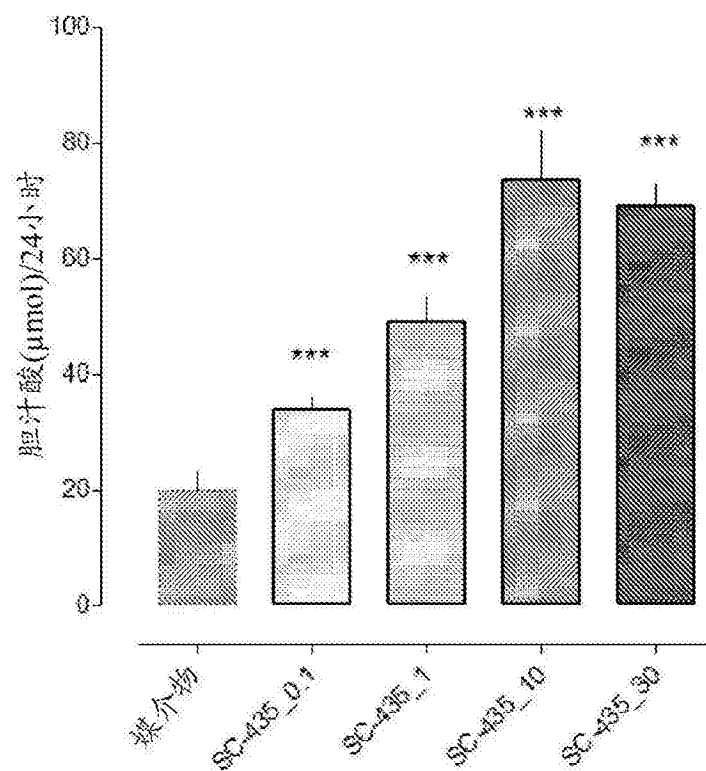


图 9B

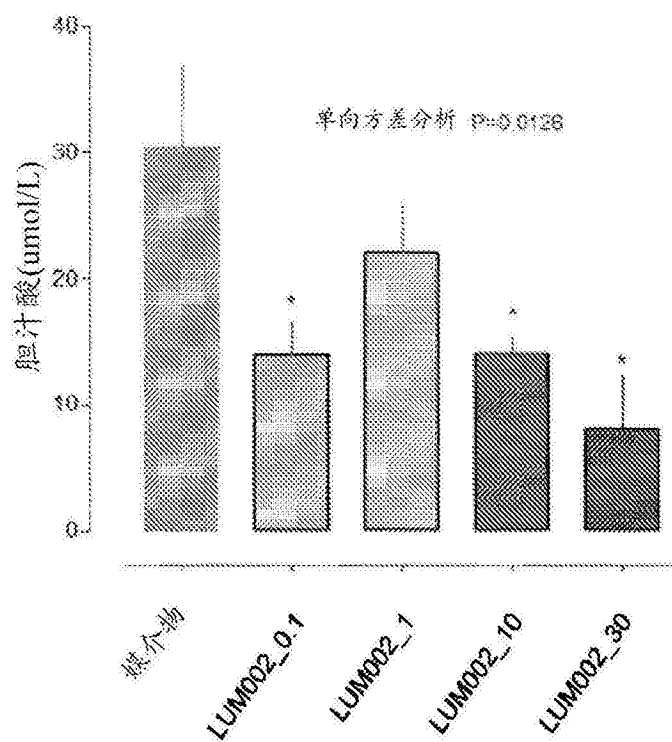


图 10A

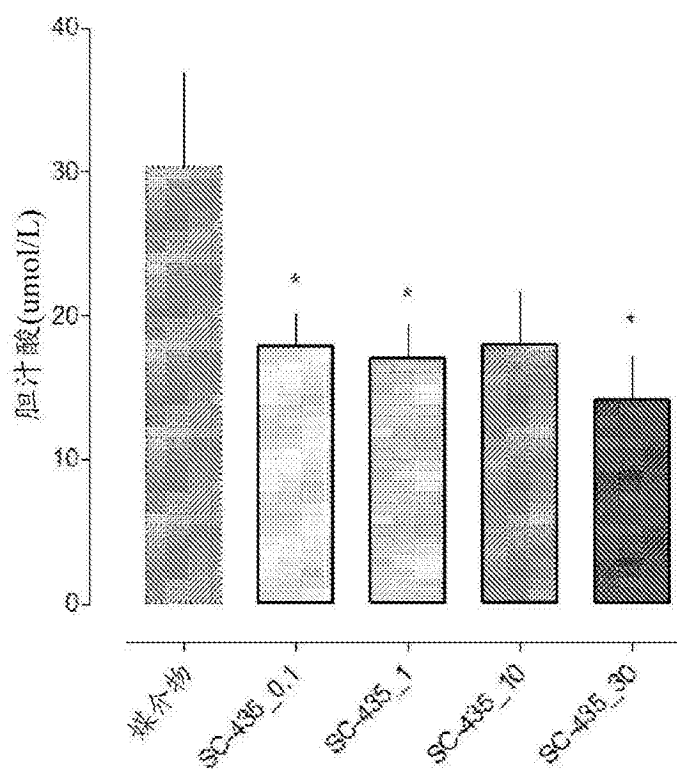


图 10B

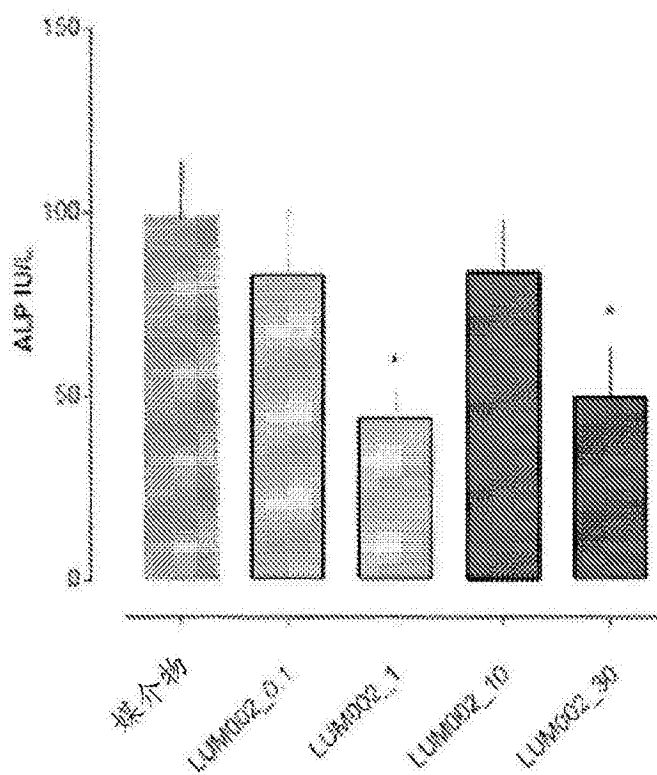


图 11A

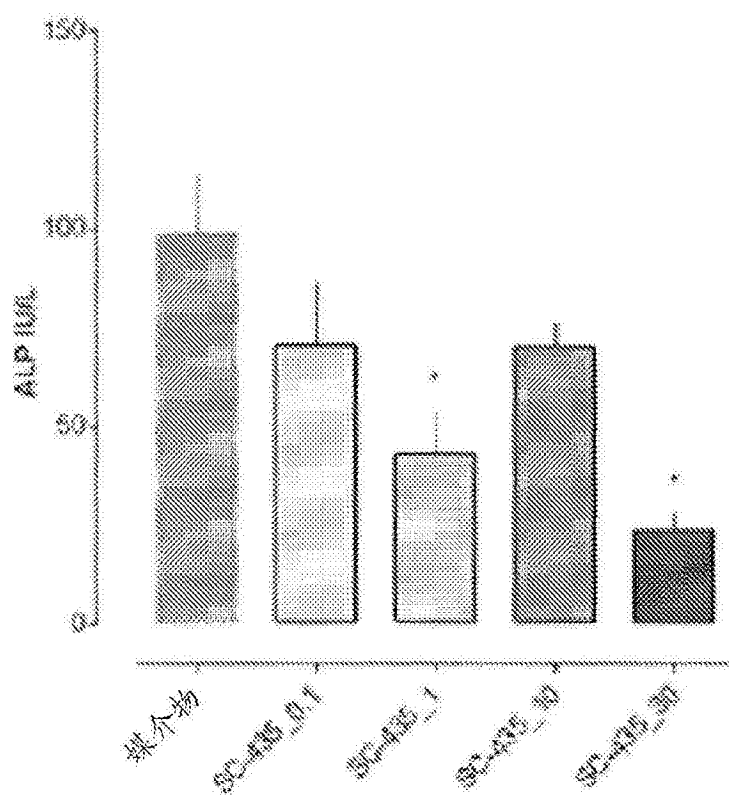


图 11B

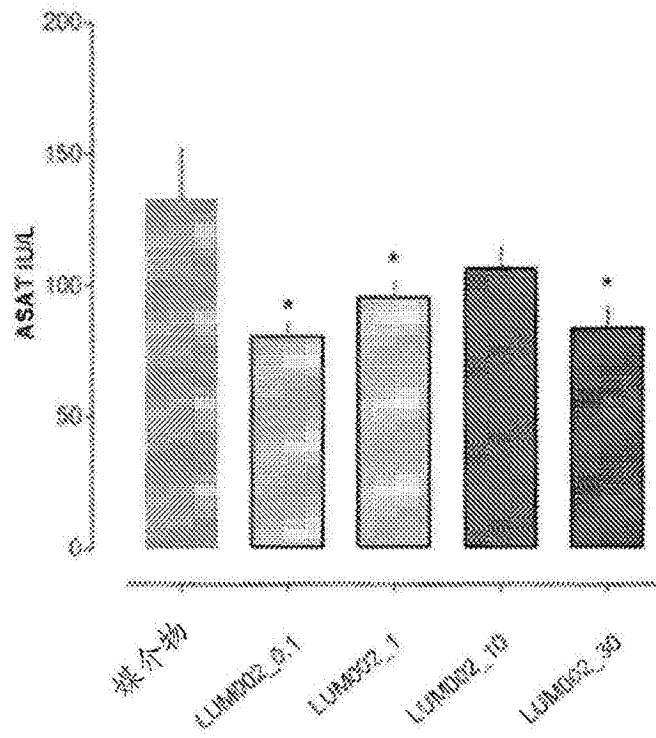


图 12A

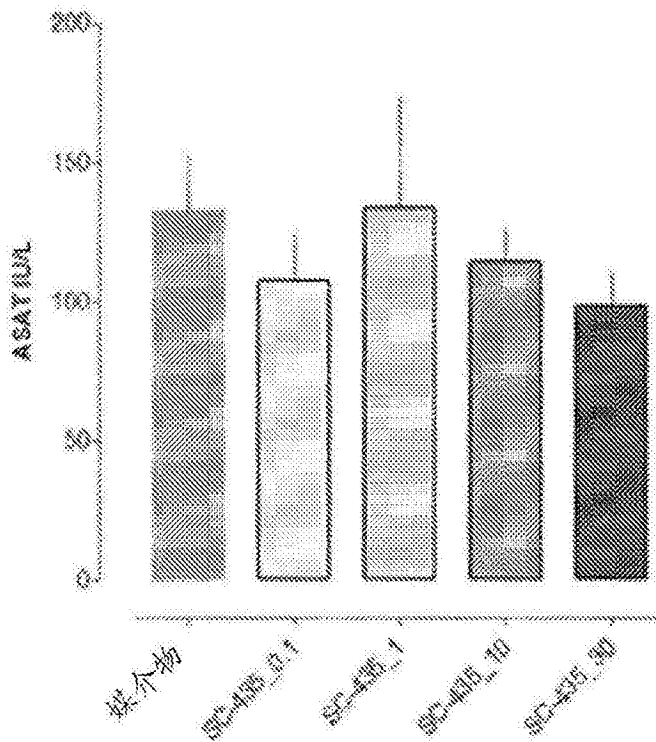


图 12B

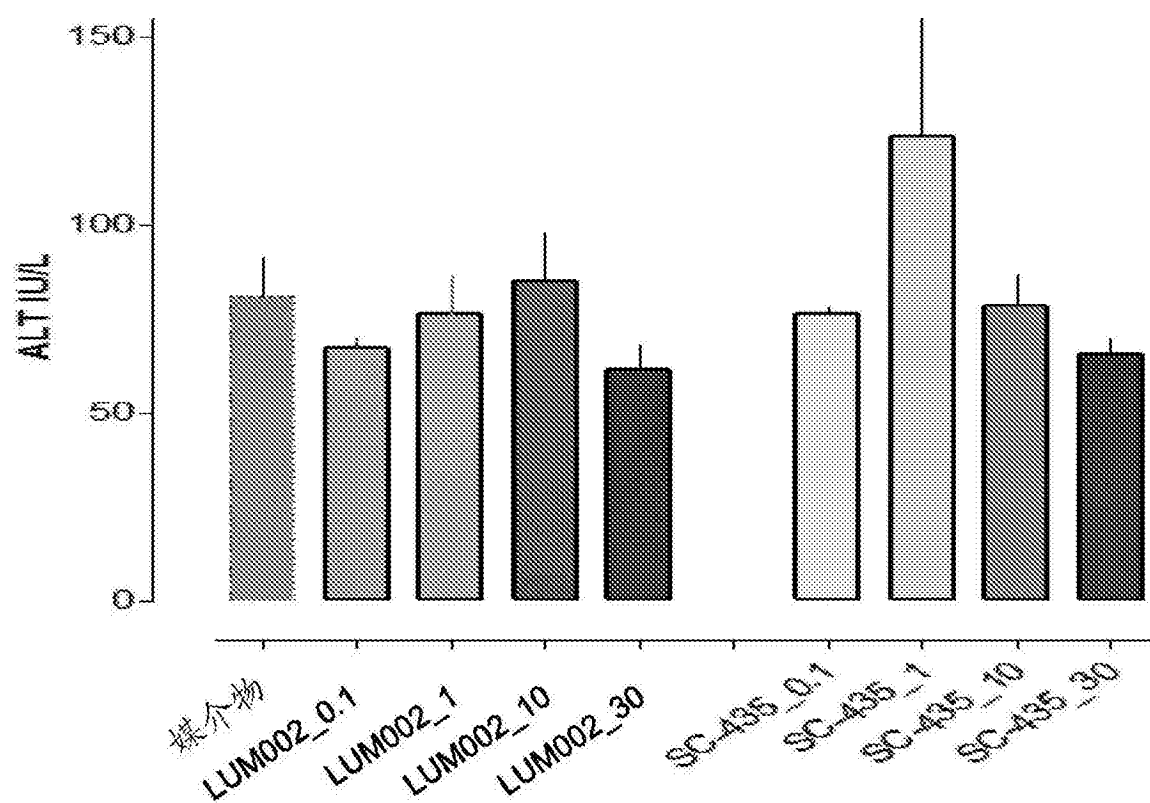


图 13

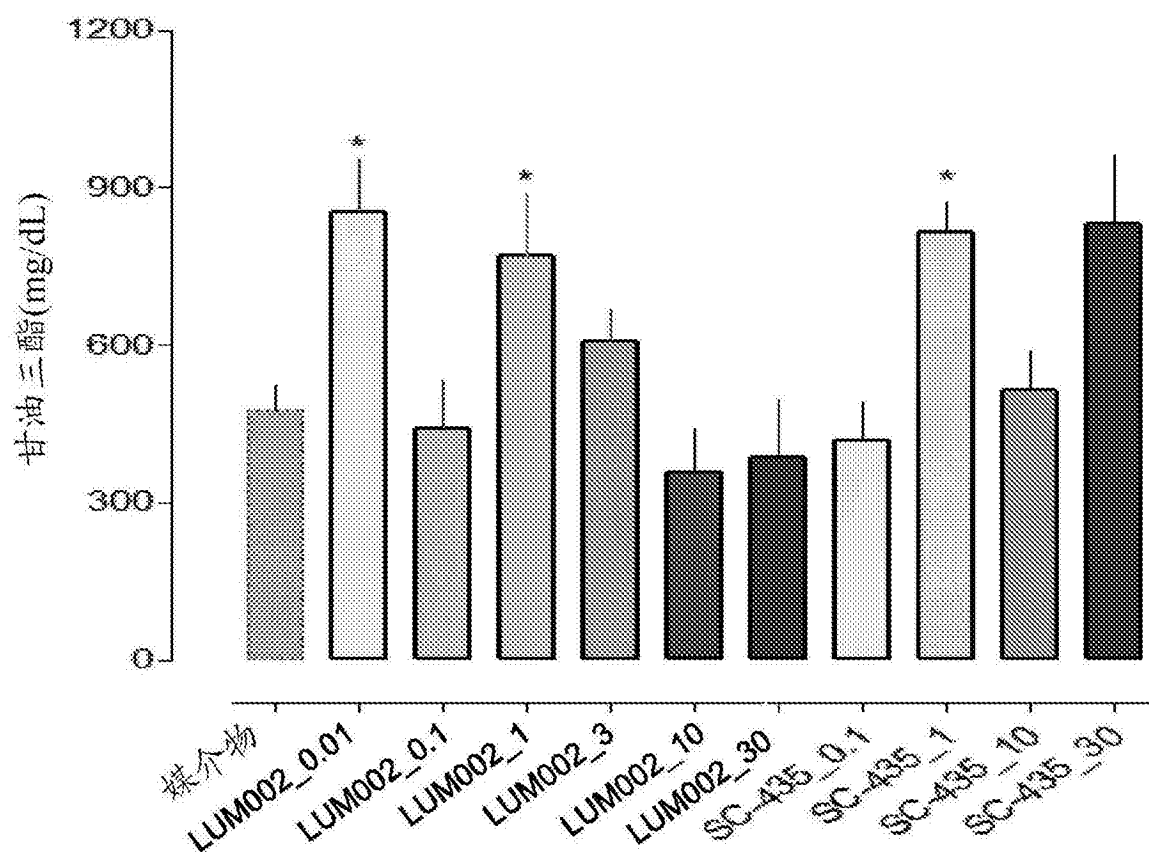


图 14

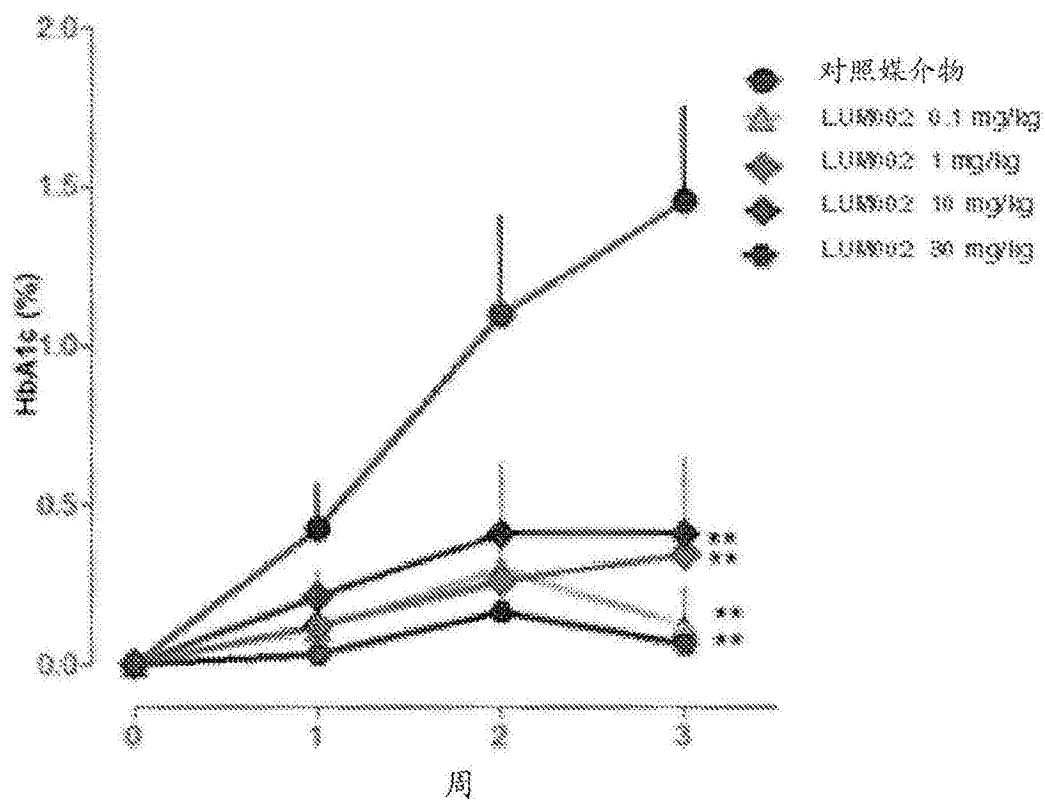


图 15A

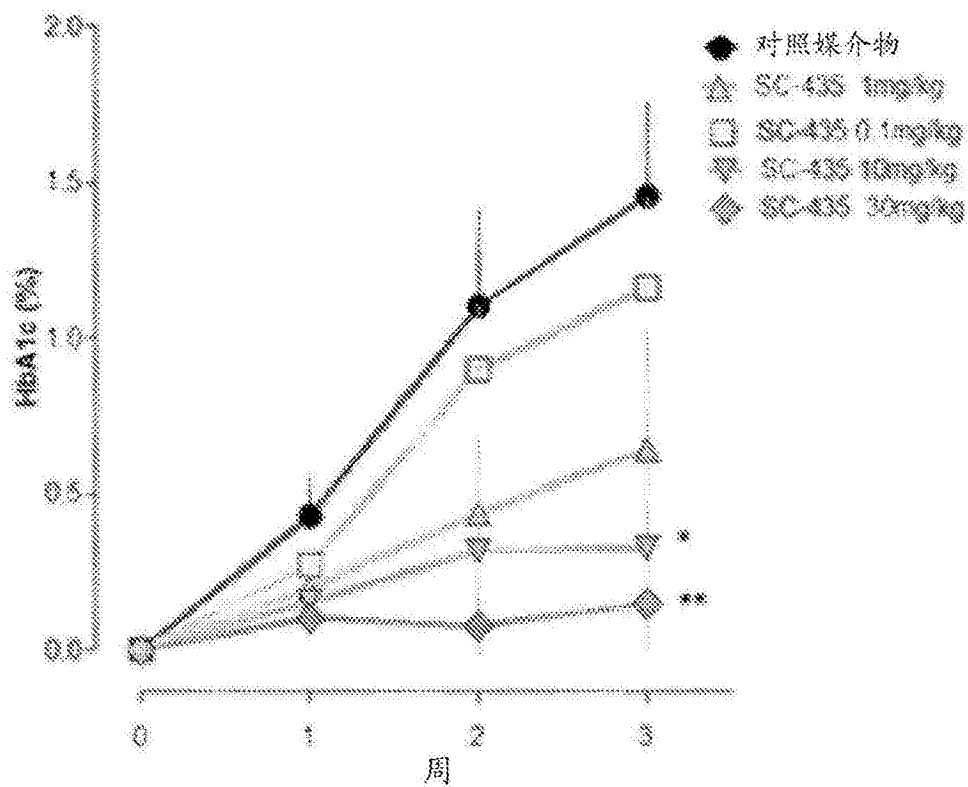


图 15B

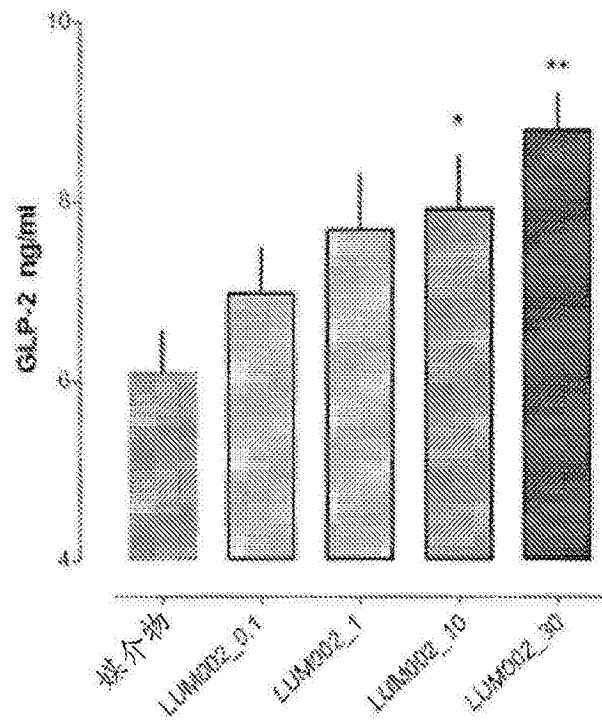


图 16A

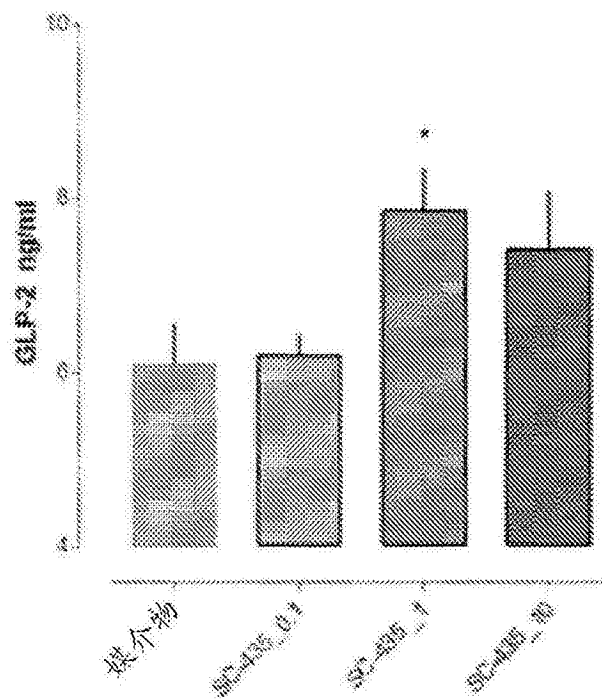


图 16B

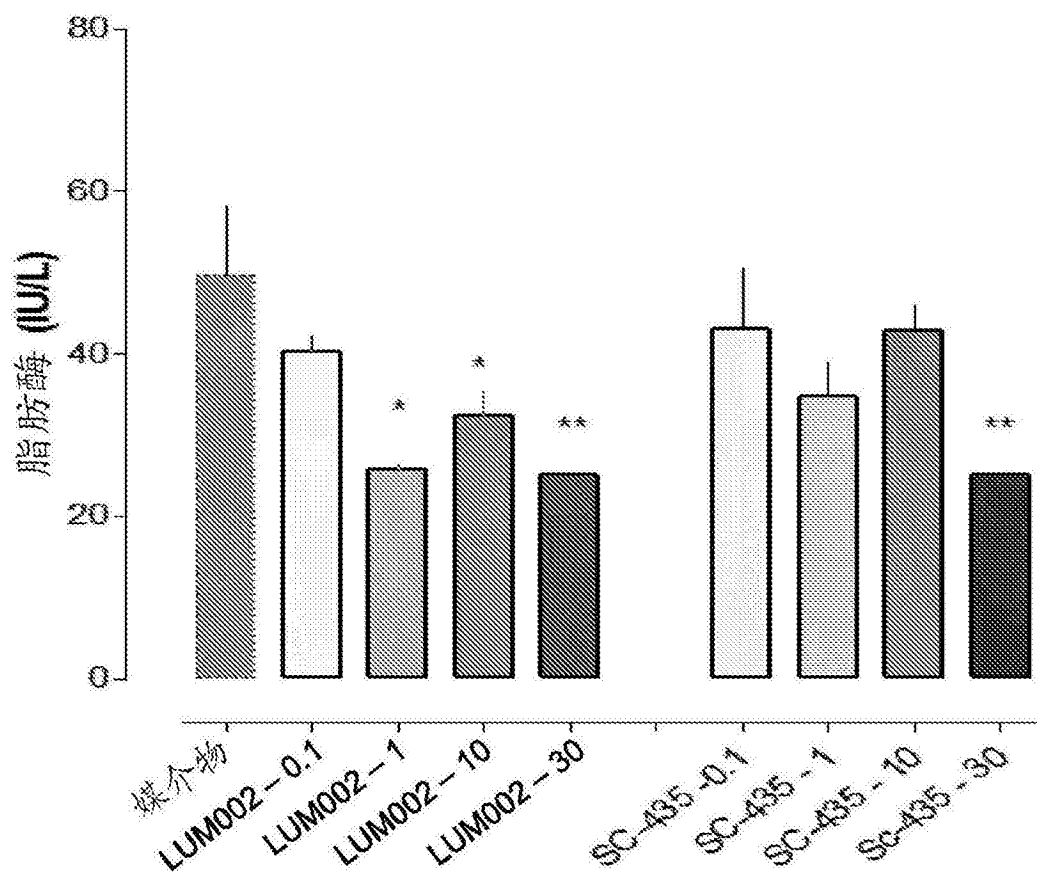


图 17

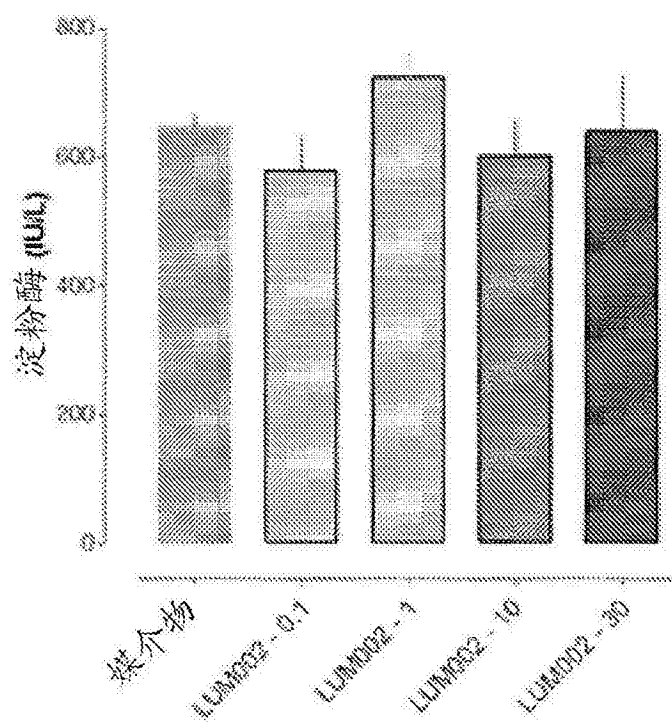


图 18A

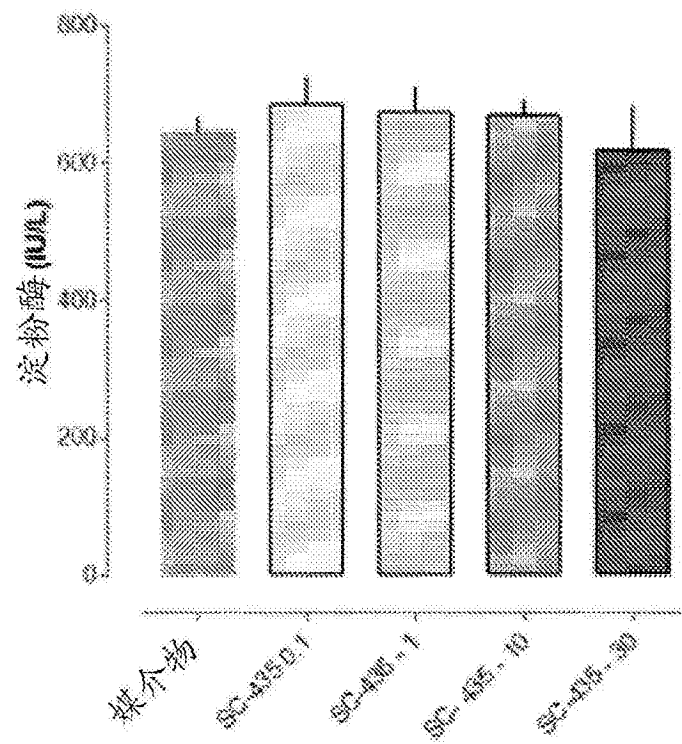


图 18B