

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/55



# [12] 发明专利申请公开说明书

/(A61K31/55,31:405)

(A61K31/55,31:365)

(A61K31/55,31:22)

[21] 申请号 03802354.7

[43] 公开日 2005 年 5 月 18 日

[11] 公开号 CN 1617729A

[22] 申请日 2003.1.23 [21] 申请号 03802354.7

[30] 优先权

[32] 2002.1.26 [33] GB [31] 0201850.5

[86] 国际申请 PCT/GB2003/000350 2003.1.23

[87] 国际公布 WO2003/061663 英 2003.7.31

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.26

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 A·-M·林奎斯特

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 6 页 说明书 44 页

[54] 发明名称 具有胆汁酸输送抑制活性的苯并噻氮草类在降低胆固醇血症中的应用

[57] 摘要

本发明公开了回肠胆汁酸转运抑制剂 (IBAT), 及回肠胆汁酸抑制剂和 HMG CoA 还原酶抑制剂在治疗患有高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物(如人)中的应用, 其中所述的高胆固醇血症和异常脂血症的特征是缺乏脂蛋白或它们的受体。

ISSN 1008-4274

1. 一种治疗需要治疗的温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的方法，其包括给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、  
5 上述盐的溶剂化物或前体药物。
2. 一种治疗需要治疗的温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的方法，其包括联合给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和有效量的 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。  
10 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。
3. 一种用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体。  
15 载体。
4. 一种用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体的组合。  
20 载体。
5. 一种用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合及药用稀释剂或载体。  
25 载体。
6. IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物在制备用于治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物中的用途。
7. IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合在制备用于治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常  
30 异常

脂血症的药物中的用途。

8. IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物在治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症中的应用。

5 9. IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合在治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症中的应用。

10 10. 一种检测 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物是否具有下述效果的方法：

i) 降低总胆固醇；任选与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；

15 ii) 降低 LP-残粒；任选与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；

iii) 降低 LDL；任选与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；

iv) 增加 HDL；任选与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；或

20 v) 与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物联合给药在降低 (LP-残粒 + LDL-胆固醇) / (HDL-胆固醇) 的比率中显示出协同效应；

25 该检测方法包括给予转基因 LDL 受体和/或 ApoE 缺乏的非人哺乳动物 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，任选的联合 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物；并检测其在非人哺乳动物中是否具有上述 (i)-(v) 中所述的任意一种效果。

30 11. 一种包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的药物组合，其用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症。

12. 一种包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂

化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的药物组合，用于降低患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中的正常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或它们的组合，其中 IBAT 抑制剂是 (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-1,1-二氧化-5-苯基-2,3,4,5-四氢-1,4-苯并噻氮草-8-基  $\beta$ -D-吡喃葡萄糖艾杜糖醛酸或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

14. 根据权利要求 1-12 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或它们的组合，其中 IBAT 抑制剂选自：

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-苯并噻氮草；

1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

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'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧化-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-d-[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧化-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧化-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-

四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[(R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羥基苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

5 1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N'-(5-羧戊基)氨基甲酰基]苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[(R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8- $\alpha$ -[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]-2-氟苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-[(R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-羥基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[(R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-羥基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

20 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-[(R)- $\alpha$ -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-羥基-1-羧乙基)氨基甲酰基]-2-羥乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8- $\alpha$ -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{ $\alpha$ -[N'-(乙氧基)(甲基)磷酰基-甲基]氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(羥基)(甲基)磷酰基]乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氣草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[(R)- $\alpha$ -[N'-(2-

甲硫基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-苯并噻氮草;

5 1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-[(R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(甲基)(乙基)磷酰基]乙基)氨基甲酰基)-4-羟基苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-苯并噻氮草;

1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-[(R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(甲基)(羟基)磷酰基]乙基)氨基甲酰基)-4-羟基苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-苯并噻氮草;

10 1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[(R)- $\alpha$ -[(R)-N'-(2-甲基亚磺酰基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-苯并噻氮草; 和

15 1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-[N-[(R)- $\alpha$ -[N'-(2-磺乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基]-2, 3, 4, 5-四氢-1, 5-苯并噻氮草; 或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

15 15. 根据权利要求 2、4、5、7、9、10、11、12、13、14 或 15 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或组合, 其中 HMG CoA 还原酶抑制剂选自氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、西立伐他汀、柏伐他汀、达伐他汀、美伐他汀和罗伐他汀, 或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

16. 根据权利要求 2、4、5、7、9、10、11、12、13、14 或 15 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或组合, 其中 HMG CoA 还原酶抑制剂是阿托伐他汀钙盐。

25 17. 根据权利要求 2、4、5、7、9、10、11、12、13 或 14 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或组合, 其中 HMG CoA 还原酶抑制剂是罗伐他汀钙盐。

30 18. 根据权利要求 1-17 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或组合, 其中“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的家族性高胆固醇血症。

19. 根据权利要求 1-17 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或组合, 其中“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的家族性高胆固醇血症。

**醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的家族性载脂蛋白 B 100 缺乏症。**

20. 根据权利要求 1-17 中任一项的治疗方法、药物组合物、应用、检测方法或组合，其中“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的家族性 III 型异常脂血症。

具有胆汁酸输送抑制活性的  
苯并噻氮草类在降低胆固醇血症中的应用

5 本发明涉及治疗高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的化合物或组合，其中所述的高胆固醇血症和异常脂血症的特征是缺乏脂蛋白或它们的受体。这些患者可能患有家族性高胆固醇血症，家族性载脂蛋白 B 100 缺乏症或 III 型异常脂血症，这些疾病也可能有杂合的或纯合的性质。更具体的说，本发明涉及胆汁酸输送 (IBAT) 抑制剂  
10 及 IBAT 抑制剂与 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶抑制剂的组合在治疗这些疾病中的应用。

众所周知，与升高总胆固醇和低密度 (LDL) 胆固醇浓度相关的高脂血症状态是心血管动脉粥样硬化的主要危险因素 (Circulation 1999, 100, 1930-1938 和 Circulation, 1999, 100, 1134-46)。为了  
15 降低心血管疾病导致的危险和总死亡率，公认的一个主要治疗目标就是要降低血浆脂质，尤其是低密度胆固醇 (N Engl J Med. 1995; 332: 5, 12-21)。

大量的临床试验已经明确证实 HMG CoA 还原酶抑制剂-他汀类-是用于实现这一目标的首选药物 (Am JCardiol. 1995; 76: 98C-106C; 20 N Engl J Med. 1998; 339: 1349-57; J Clin Epidemiol. 1992; 45: 849-60.; Lancet. 1994; 344: 1383-9; Am JCardiol 1998 Jul 1; 82(1): 128]; Am JCardiol. 1998; 81 : 582-7)，并且近年来已经出现了新的能将血浆低密度胆固醇水平降至 60% 的高效他汀类药物 (N Engl J Med. 1999; 341: 70-6)。

25 也已经发现，阻碍肠道内腔的胆汁酸循环可降低胆固醇水平。胆汁酸是在肝脏由胆固醇合成并分泌到胆汁中。它们从小肠主动循环 (> 95%) 回到肝脏。之前已证实的疗法包括，例如用胆汁酸结合剂如树脂治疗。经常使用的胆汁酸结合剂例如消胆胺和 cholestipol。然而。一项研究发现，对 LDL 受体缺乏的小鼠用高剂量的树脂 (2% 消胆胺) 治  
30 疗，仅仅在最低限度上 (< 5%) 降低了血浆胆固醇 (Rudling & Angelin, Faseb J, 2001, 15, 1350-1356)。

另一个被提出的疗法 (Current Opinion on Lipidology,

1999, 10, 269-74) 包括使用具有 IBAT 抑制剂作用的物质治疗。理论上, IBAT 抑制剂具有和树脂类似的治疗效果, 但是它们也可有望具有突出的优势。第一, 使得在与他汀类相同的时间间隔中以片剂形式施用 IBAT 抑制剂成为可能; 第二, 它们不会引起便秘, 并有望代之以正面的副作用—缓泄作用, 尤其是对老年患者; 第三, 在增量调节 (upregulate) IBAT 时, 对胆汁酸跨回肠转运的直接抑制将很有利。然而, 有关 IBAT 抑制剂作用的有效数据非常有限, 已经证实一些 IBAT 抑制剂能促进胆汁酸的粪便排泄和降低血浆胆固醇。这些化合物对降血脂作用的假设机理是: 增加了肝脏 LDL 受体数量, 因而增加了肝脏胆固醇的消耗而致使补偿性的胆汁酸合成增加 (Arterioscler Thromb VasCBiol. 1998; 18: 1304-11)。

在文献中, IBAT 抑制剂通常以不同的名称被提及, 可以理解为, 其中的 IBAT 抑制剂在此引入作为参考, 该术语还包括文献中公开的化合物, 如:

- 15 i) 回肠顶端钠-依存性胆汁酸转运体 (ASBT) 抑制剂;
- ii) 胆汁酸转运体 (BAT) 抑制剂;
- iii) 回肠钠/胆汁酸协同转运体系统抑制剂;
- iv) 顶端钠-胆汁酸协同转运体抑制剂;
- v) 回肠钠依赖性胆汁酸转运抑制剂;
- 20 vi) 胆汁酸重吸收 (BARI' s) 抑制剂; 和
- vii) 胆汁酸钠转运体抑制剂;

其中, 它们都是通过抑制 IBAT 起作用的。

家族性高胆固醇血症是由于 LDL 受体的常染色体显性遗传缺陷表达于细胞表面, 导致血浆总胆固醇和 LDL 胆固醇浓度过高, 继而导致严重的先兆性动脉粥样硬化。家族性高胆固醇血症以杂合态影响约 500 人中的一位和以纯合态影响约 1 百万人中的一位。然而, 尽管不同的他汀类(上面提及的)有一定的功效, 纯合或杂合性家族性高胆固醇血症的患者在用这些制剂(甚至用最高推荐剂量)治疗时, 也可能不会取得目标的 LDL 胆固醇水平。

30 家族的载脂蛋白 B-100 缺陷是一种遗传病症, 主要是由于将 LDL 连接到 LDL 受体上的配基中载脂蛋白 B-100 分子的残基 3500 上的精氨酸被谷氨酸所取代。这种取代的后果是, 异常的 LDL 不能识别受体

而出现高水平的 LDL，从而使这种微粒不能从循环中被除去。在西欧血统的人们中，500 人中有一人会在载脂蛋白 B-100 基因上出现一个突变，导致家族性载脂蛋白 B-100 缺陷的突变是最常见的突变。

5 III 型异常脂血症的患者通常表现为高胆固醇血症和高甘油三酯血症，以及不同类型的黄瘤。潜在的脂质失调是以 VLDL 和残粒 IDL (中等密度的脂蛋白) 微粒的异常为特征的，其是由于包含微粒的载脂蛋白 B 的清除作用缓慢而导致的。这些患者也表现出载脂蛋白 E (ApoE) 的异常 (亚型，多态，E2/2，E3/3，E 4/4 突变)。

众所周知，当他汀类药物治疗和 LDL 血浆分离置换法组合 (J Clin  
10 BasicCardiol 2001; 4: 139) 时，可以改善家族性高胆固醇血症患者的总胆固醇和低密度胆固醇水平 (以及脂质和载脂蛋白和与它们相关的不同于 LDL 的脂蛋白的成分)。LDL 血浆分离置换法是一种将病人的血液分离成细胞和血浆的侵入性输血技术，通过包含能固定并清除 LDL 胆固醇而不清除高密度脂蛋白 (HDL) 胆固醇的材料柱转移血浆，然后  
15 将血浆送回患者体内。然而其效果是临时性的，LDL 血浆分离置换法不能治愈疾病，它需要定期的重复。

对患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的患者而言，显然需要能改善血浆 LDL 胆固醇水平的药物。

20 本发明已经证实了在不存在 LDL 受体和 ApoE 的情况下，IBAT 抑制剂对血浆脂蛋白和肝脏胆固醇及胆汁酸代谢的效果。此外，用同样的模型，也证实了 IBAT 抑制剂和他汀类联合治疗的效果。

我们惊奇的发现，在 LDL 受体缺乏和 ApoE 缺乏的双重基因剔除小鼠 (LDL 受体/ApoE 缺乏) 中，仅仅三天，IBAT 抑制剂就能使血浆胆固醇的量依赖性地降低达 40%。在不存在 LDL 受体和 ApoE 的情况下，血浆胆固醇快速减少的这一发现，是非常令人惊奇的，因为它表明 (与以前的想法相反) 血浆胆固醇的降低无需肝脏 LDL 受体或依赖 ApoE 的结构。

而且，将他汀类药物 (在加入阿托伐他汀钙盐的情况下) 加到 IBAT  
30 抑制剂中使血浆胆固醇进一步降低 24%，所以，与未治疗的动物相比，联合治疗可使血浆胆固醇降低 64%。

另外，在这两个研究中，HDL 胆固醇水平增加了。因此，IBAT 抑

制剂抵抗了由阿托伐他汀钙盐诱导的 HDL 胆固醇降低。数据显示，在不存在 LDL 受体和 ApoE 的情况下，当采用 IBAT 抑制剂单独治疗时，脂质残粒 (LP-remnants) 和 LDL 胆固醇会降低，而 HDL 胆固醇会增加。他汀类和 IBAT 抑制剂联合治疗可起协同作用，因为其使 LP-残粒和 LDL 胆固醇/HDL 胆固醇导致动脉粥样硬化的几率降低 71%。

因此，根据本发明，提供了一种治疗需要治疗的温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的方法，其包括给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

因此，根据本发明另一个方案，其提供一种治疗需要治疗的温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的方法，其包括联合给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和有效量的一种 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

这里，使用的术语“脂蛋白或它们的受体缺乏”是指缺乏 LDL 和/或 LDL 受体和/或 ApoE 和或 ApoE 受体，和/或缺乏这些脂蛋白与它们的受体之间的相互作用和/或结合。一方面，本发明的这个术语是指缺乏 LDL；一方面，本发明的这个术语是指缺乏 LDL 受体；一方面，本发明的这个术语是指缺乏 ApoE；一方面，本发明的这个术语是指缺乏 ApoE 受体；一方面，本发明的这个术语是指缺乏这些脂蛋白和它们的受体之间的相互作用；一方面，本发明的这个术语是指缺乏这些脂蛋白和它们的受体之间的结合。

这里，应用于脂蛋白或它们的受体中的术语“缺乏”可以理解为这个术语的意思是指 LDL 受体和/或 ApoE 受体的数量足够小，也可以是完全缺乏，和/或它们的功能，和/或它们对生理和/或病理刺激的反应是远远不够的，从而会导致高胆固醇血症和/或高甘油三酯血症。

这里，其中使用的术语“联合”可以理解是指同时、分别或相继给药。本发明的一个方面，“联合”是指同时给药；另一方面，“联合”是指分别给药；在另外一方面，“联合”是指相继给药。在相继或分别给药时，延迟给予第二种成分的延迟并没有丧失这种联合的协同作用的益处。

一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指家族性高胆固醇血症病态。

一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的杂合性家族性高胆固醇血症。

在另一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的纯合性家族性高胆固醇血症。

一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的家族性载脂蛋白 B 100 缺乏。

在另一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的杂合性家族性载脂蛋白 B 100 缺乏症。

在另外的一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的纯合性家族性载脂蛋白 B 100 缺乏症。

一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的 III 型异常脂蛋白血症。

在另一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的杂合性 III 型的异常脂蛋白血症。

在另外一方面，本发明的“以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症”是指疾病态的纯合性 III 型异常脂蛋白血症。

已经被公开具有 IBAT 抑制活性的合适的化合物，参见如在 W093/16055、W094/18183、W094/18184、W096/05188、W096/08484、W096/16051、W097/33882、W098/38182、W099/35135、W098/40375、W099/35153、W099/64409、W099/64410、W000/01687、W000/47568、W000/61568、W001/68906、DE 19825804、W000/38725、W000/38726、W000/38727、W000/38728、W000/38729、W001/68906、W001/66533

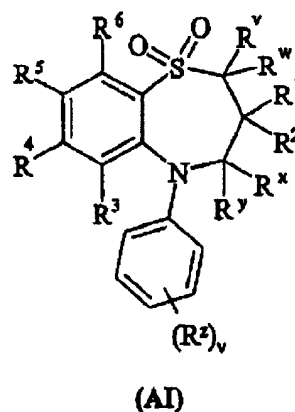
和 EP 864 582, 这些专利发明的公开内容, 尤其是权利要求 1 和所述的实施例中公开的化合物, 在此引入作为参考。更适合的化合物, 包括在 W094/24087、W098/07749、W098/56757、W099/32478、W000/20437、W000/20392、W000/20393、W000/20410、W000/35889、W001/34570、W001/68637、W002/08211、W002/50051、JP 10072371、US 5070103、EP251 315、EP417 725、EP489 423、EP549 967、EP573 848、EP624 593、EP624 594、EP624 595、EP623 596、EP869 121 和 EP 1 070 703, 这些专利发明的公开内容, 尤其是权利要求 1 和所述实施例中公开的化合物, 在此引入作为参考。

10 应用于本发明的适合的 IBAT 抑制剂的具体种类是苯并噻氮草类和在此引入作为参考的 W000/01687、W096/08484 和 W097/33882 中公开的化合物。其它适合的 IBAT 抑制剂种类是 1, 2-苯并噻氮草类, 1, 4-苯并噻氮草类和 1, 5-苯并噻氮草类。更合适的 IBAT 抑制剂种类是 1, 2, 5-苯并噻氮草类。

15 一个具有 IBAT 抑制活性的适合的具体化合物是 (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-1, 1-二氧化-5-苯基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 4-苯并噻氮草-8-基  $\beta$ -D-吡喃葡萄糖艾杜糖醛酸 (EP 864 582)。

一个具有 IBAT 抑制活性的更适合的化合物是 S-8921 (EP597107)。

20 其它合适的具有 IBAT 抑制活性的适合的化合物具有下面的式 (AI) 的结构:



其中:

$R^v$  和  $R^w$  独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^x$  和  $R^y$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基;

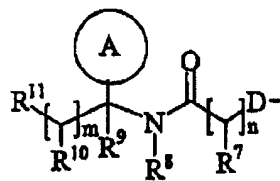
$R^z$  和  $R^v$  独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基、或  $R^z$  和  $R^v$  中的一个为氢或  $C_{1-6}$  烷基，而另一个为羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

- 5  $R^z$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  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  $a$  为 0-2)、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基氨基、脲基、  
10  $N'-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  脲基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})$  脲基、 $N'N'-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  脲基、 $N'-(C_{1-6} \text{ 烷基})-N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  脲基、 $N', N'-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2-N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  脲基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$  氨基磺酰基和  $N, N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$  氨基磺酰基;

$v$  是 0-5;

$R^4$  和  $R^5$  中的一个为式 (AIA) 代表的基团:

15



(AIA)

- $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另外一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷酰基、 $C_{1-4}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  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  $a$  为 0-2)、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$  氨基磺酰基和  $N, N-(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$  氨基磺酰基; 其中  $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另外一个的碳原子上可选择性地被一种或更多  $R_{16}$  的取代基取代;

- 25  $D$  是  $-O-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-S(O)_b-$  或  $-CH(R^7)-$ ; 其中  $R^7$  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  $A$  基上的碳可选择性地被一种或更

多选自  $R^{17}$  的取代基取代;

$R^7$  是氢、 $C_{1-4}$ 烷基、碳环或杂环基; 其中  $R^7$  碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{18}$  的取代基取代;

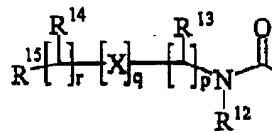
$R^8$  是氢或  $C_{1-4}$ 烷基;

5  $R^9$  是氢或  $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{10}$  是氢、 $C_{1-4}$ 烷基、碳环或杂环基; 其中  $R^{10}$  碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{19}$  的取代基取代;

$R^{11}$  是羧基、磺基、亚磺基 (sulphino)、磷酰基、四唑基、 $-P(O)(OR^e)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^e)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$  或  $-P(O)(OR^e)(R^d)$ ,

10 其中  $R^e$  和  $R^d$  独立地选自  $C_{1-6}$ 烷基; 或  $R^{11}$  是式 (A1B) 代表的基团:



(A1B)

其中:

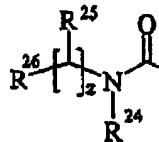
$X$  是  $-N(R^9)-$ 、 $-N(R^9)C(O)-$ 、 $-O-$ 、和  $-S(O)_2-$ ; 其中  $a$  是 0-2 并且

15  $R^9$  是氢或  $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{12}$  是氢或  $C_{1-4}$ 烷基;

$R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、碳环、杂环基或  $R^{21}$ ; 其中所述的  $C_{1-4}$ 烷基、碳环或杂环基可选择性地被一种或更多选自  $R^{20}$  的取代基取代;

20  $R^{15}$  是羧基、磺基、亚磺基、磷酰基、四唑基、 $-P(O)(OR^g)(OR^f)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^g)$ 、 $-P(O)(OH)(R^f)$  或  $-P(O)(OR^g)(R^f)$ , 其中  $R^g$  和  $R^f$  独立地选自  $C_{1-6}$ 烷基; 或  $R^{15}$  是式 (A1C) 代表的基团:



(A1C)

其中:

$R^{24}$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^{25}$  选自氢、 $C_{1-4}$  烷基、碳环、杂环基或  $R^{27}$ ; 其中所述的  $C_{1-4}$  烷基、碳环或杂环基独立地可选择性地被一种或更多选自  $R^{28}$  的取代基取代;

5  $R^{26}$  选自羧基、磺基、亚磺基、磷酰基、四唑基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^b)$  或  $-P(O)(OR^a)(R^b)$ , 其中  $R^a$  和  $R^b$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基;

$p$  是 1-3; 其中  $R^{13}$  的值可以相同或不同;

$q$  是 0-1;

10  $r$  是 0-3; 其中  $R^{14}$  的值可以相同或不同;

$m$  是 0-2; 其中  $R^{10}$  的值可以相同或不同;

$n$  是 1-3; 其中  $R^7$  的值可以相同或不同;

$z$  是 0-3; 其中  $R^{25}$  的值可以相同或不同;

15  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$  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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨磺酰基和  $N,N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基; 其  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立地可  
20 选择性地被一种或更多选自  $R^{21}$  的取代基取代;

25  $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-4}$  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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、碳环、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、磷酰基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^b)$  或  $-P(O)(OR^a)(R^b)$ , 其中  $R^a$  和  $R^b$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{27}$  和  $R^{28}$  独立地可选择性地被一种或更多选自  $R^{22}$  的取代基取代;  
30

$R^{21}$  和  $R^{22}$  独立的自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、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、

5 甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰、乙酰、氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、N-甲基氨基磺酰基和 N,N-二甲基氨基磺酰基；或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

式(AI)表示的具体化合物是：

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-苯并噻氮草；

10 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

15 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'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)-1'-苯基-1'-[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

20 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

25 1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N(R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

30 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草；

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N'-(5-羧戊基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-

四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[N'-(2-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

5 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8- $\{\alpha$ -[N'-(2-硫代乙基)氨基甲酰基]-2-氟苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8- $\{(R)$ -ot-[N'-(R)-(2-羧基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

10 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[N'-(R)-(2-羧基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[ (R)- $\alpha$ -(N'-(R)-1-[N''-(R)-(2-羧基-1-羧乙基)氨基甲酰基]-2-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N- $\{\alpha$ -[N'-(羧甲基)氨基甲酰基]苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

20 1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8- $\{\alpha$ -[N'-((乙氧基)(甲基)磷酰基-甲基)氨基甲酰基]苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3-丁基-3-乙基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[ (R)- $\alpha$ -(N'-(N'-(2-[(羧基)(甲基)磷酰基]乙基)氨基甲酰基)苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[N'-(2-甲硫基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[ (R)- $\alpha$ -(N'-(2-[(甲基)(乙基)磷酰基]乙基)氨基甲酰基)-4-羧基苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氫-1,5-苯并噻氮草;

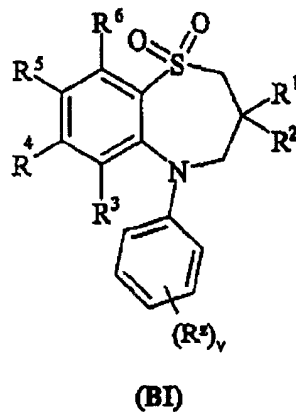
1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[ (R)- $\alpha$ -(N'-

[2-[(甲基)(羟基)磷酰基]乙基]氨基甲酰基)-4-羟基苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[(R)- $\alpha$ -[(R)-N'-(2-甲基亚磺酰基-1-羧乙基)氨基甲酰基]苯甲基]氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草; 和

1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲氧基-8-[N f (R)- $\alpha$ -[N'-(2-磺乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基]氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,5-苯并噻氮草; 或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

10 更适合的具有 IBAT 抑制活性的化合物具有下式 (BI) 代表的结构:

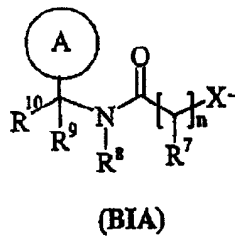


其中:

- 15  $R^1$  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;  
 $R^2$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、硫基、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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基
- 20 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、N-( $C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基和 N,N-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基;

v 是 0-5;

$R^1$  和  $R^2$  中的一个式 (BIA) 代表的基团:



$R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基磺酰基和  $N, N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基；其中  $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个独立地可选择性地被一种或更多选自  $R^{17}$  的取代基取代；

$X$  是  $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-S(O)_b-$  或  $-CH(R^4)-$ ；其中  $R^4$  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  $A$  基上的碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{18}$  的取代基取代；

$R^7$  是氢、 $C_{1-6}$  烷基、碳环或杂环基；其中  $R^7$  基上的碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{19}$  的取代基取代；并且如果所述的杂环基包括  $-NH-$  基，氮可选择性地被选自  $R^{20}$  的取代基取代；

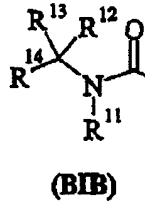
$R^8$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^9$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{10}$  是氢、卤素、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、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨基、 $N, N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $N, N, N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>3</sub>铵、 $C_{1-10}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基、 $N, N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨基磺酰基、 $N, N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基磺酰基氨基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基氨基、碳环、碳环  $C_{1-10}$  烷基、杂环基、杂环基  $C_{1-10}$  烷基、碳环- $(C_{1-10}$  亚烷

基)<sub>p</sub>-R<sup>21</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或

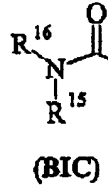
- 杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>22</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中 R<sup>10</sup> 基上的碳可选择性地被一种或更多选自 R<sup>23</sup> 的取代基取代; 并且如果所述的杂环基包括-NH-基, 氮可选择性地被选自 R<sup>24</sup> 的取代基取代; 或者 R<sup>10</sup> 是式 (BIB) 代表的基团:



其中:

- R<sup>11</sup> 是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基;
- 10 R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羧基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氮磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷酰基、C<sub>1-10</sub> 烷酰氧基、N(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-10</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)、N-(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氮磺酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基、N-(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氮磺酰基氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基氨基、碳环或杂环基; 其中 R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 上的碳可独立地选择性地被一种或更多选自 R<sup>25</sup> 的取代基取代; 并且如果所述的杂环基包括-NH-基, 氮可选择性地被选自 R<sup>26</sup> 的取代基取代;
- 15 R<sup>14</sup> 选自氢、卤素、硝基、氰基、羧基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氮磺酰基、羧基氨基羰基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>2-10</sub> 烯基、C<sub>2-10</sub> 炔基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷酰基、C<sub>1-10</sub> 烷酰基氧基、N-(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、N,N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>3</sub> 铵、C<sub>1-10</sub> 烷酰基氨基、N(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2) N-(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氮磺酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基、N-(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氮磺酰基氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基氨基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基羰基氨基、碳环、碳环 C<sub>1-10</sub> 烷基、杂环基、杂环基 C<sub>1-10</sub> 烷基、碳环-(C<sub>1-10</sub> 亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>-(C<sub>1-10</sub> 亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub> 亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>28</sup>-(C<sub>1-10</sub> 亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中 R<sup>14</sup> 基上的碳可选择性地被一种或更多选自 R<sup>29</sup> 的取代基取

代；并且如果所述的杂环基包括-NH-基，氮可选择性地被选自  $R^{30}$  的取代基取代；或者  $R^{14}$  是式 (BIC) 代表的基团：



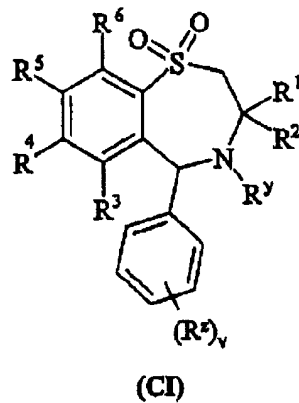
- 5  $R^{15}$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基；  
 $R^{16}$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^{16}$  基上的碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{31}$  的取代基取代；  
 $n$  是 1-3；其中  $R^7$  的值可以相同或不同；  
 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、  
10 羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、羟基氨基羰基、 $C_{1-10}$  烷基、 $C_{2-10}$  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、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $N,N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>3</sub>铵、 $C_{1-10}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>  
15 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)<sub>2</sub>氨基磺酰基氨基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基氨基、碳环、碳环  $C_{1-10}$  烷基、杂环基、杂环基  $C_{1-10}$  烷基、碳环- $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{32}$ - $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基- $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{33}$ - $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>s</sub>-；其中  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  上的碳可独立地选择性地被一种或更多选自  $R^{34}$  的取代基取代；并且如果所  
20 述的杂环基包括-NH-基，氮可选择性地被选自  $R^{35}$  的取代基取代；  
 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{32}$  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；  
25  $R^{34}$  选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、胍基、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、丙烯基、乙炔基、甲酰基、乙酰基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基氨基甲

酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、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;

5  $R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$  或  $R^{35}$  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)氨基甲酰基、苯甲基、苯甲基氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基; 或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

更适合的具备 IBAT 抑制活性的化合物具有下式 (CI) 代表的结构:

10



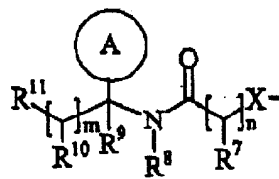
$R^1$  和  $R^2$  中的一个选自氢或  $C_{1-6}$  烷基, 并且另一个选自  $C_{1-6}$  烷基;

$R^7$  选自氢、羟基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基和  $C_{1-6}$  烷酰氧基;

15  $R^2$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、硫基、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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、N-( $C_{1-6}$  烷基)氨基磺酰基和 N,N-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基;

20 v 是 0-5;

$R^4$  和  $R^5$  中的一个是具有下式 (CIA) 的基团:



(CIA)

- $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N$ -( $C_{1-4}$  烷基)氨基磺酰基和  $N,N$ -( $C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基; 其中  $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个上的碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{16}$  的取代基取代;

$X$  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  $A$  可选择性地被一种或更多选自  $R^{17}$  的取代基取代;

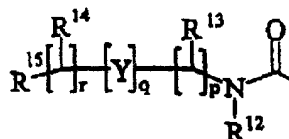
- $R^7$  是氢、 $C_{1-4}$  烷基、碳环或杂环基; 其中  $R^7$  可选择性地被一种或更多选自  $R^{18}$  的取代基取代;

$R^8$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^9$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基;

- $R^{10}$  是氢、 $C_{1-4}$  烷基、碳环或杂环基; 其中  $R^{10}$  可选择性地被一种或更多选自  $R^{19}$  的取代基取代;

$R^{11}$  是羧基、磺基、亚磺基、磷酰基、 $-P(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$  或  $-P(O)(OR^c)(R^d)$ , 其中  $R^c$  和  $R^d$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基; 或者  $R^{11}$  是具有下式 (CIB) 的基团:



(CIB)

其中:

Y 是  $-\text{N}(\text{R}')-$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、和  $-\text{S}(\text{O})_a-$ ; 其中 a 是 0-2 并且 R' 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

R<sup>12</sup> 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

R<sup>13</sup> 和 R<sup>14</sup> 独立地选自氢、C<sub>1-4</sub> 烷基、碳环或杂环基; 其中 R<sup>13</sup> 和 R<sup>14</sup> 可独立地选择性地被一种或更多选自 R<sup>20</sup> 的基团取代;

R<sup>15</sup> 是羧基、磺基、亚磺基、磷酰基、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\circ})(\text{OR}^{\prime})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^{\circ})$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^{\circ})$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\circ})(\text{R}^{\prime})$ , 其中 R<sup>o</sup> 和 R<sup>o</sup> 独立地选自 C<sub>1-6</sub> 烷基;

P 是 1-3; 其中 R<sup>13</sup> 的值可相同或不同;

q 是 0-1;

r 是 0-3; 其中 R<sup>14</sup> 的值可相同或不同;

m 是 0-2; 其中 R<sup>10</sup> 的值可相同或不同;

n 是 1-3; 其中 R<sup>7</sup> 的值可相同或不同;

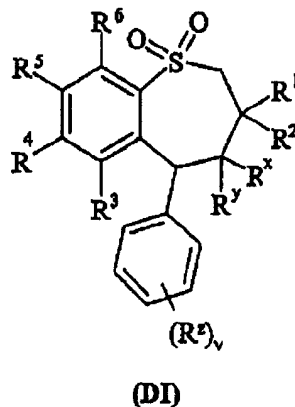
R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup> 和 R<sup>18</sup> 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基、C<sub>1-4</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2) C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨磺酰基和 N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基; 其中 R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup> 和 R<sup>18</sup> 可选择性地被一种或更多选自 R<sup>21</sup> 的取代基取代;

R<sup>19</sup> 和 R<sup>20</sup> 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基、C<sub>1-4</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰

基、C<sub>1-4</sub>烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基) 氨基磺酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基、碳环、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、腓酰基、-P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-P(O)(OH)(OR<sup>a</sup>)、-P(O)(OH)(R<sup>a</sup>) 或 -P(O)(OR<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)，其中 R<sup>a</sup> 和 R<sup>b</sup> 独立地选自 C<sub>1-6</sub> 烷基；其中 R<sup>1'</sup> 和 R<sup>2'</sup> 上的碳可独立地选择性地被一种或更多选自 R<sup>22</sup> 的基团取代；

R<sup>21</sup> 和 R<sup>22</sup> 独立地选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰、乙酰、氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基 N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、N-甲基氨基磺酰基和 N,N-二甲基氨基磺酰基；或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

更适合的具有 IBAT 抑制活性的化合物具有下式 (DI) 的结构：



15

其中：

R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 中的一个选自氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基，并且另一个选自 C<sub>1-6</sub> 烷基；

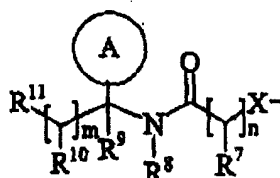
R<sup>x</sup> 和 R<sup>y</sup> 独立地选自选自氢，羟基、氨基、巯基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)；

R<sup>z</sup> 选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基、C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基) 氨基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨

基、N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-6</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>(其中 a 是 0-2)、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基磺酰基和 N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基;

v 是 0-5;

5 R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的一个是具有下式(DIA)的基团:



(DIA)

R<sup>3</sup>和R<sup>6</sup>及R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>烷酰基、C<sub>1-4</sub>烷酰氧基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-4</sub>烷酰基氨基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-4</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>(其中 a 是 0-2)、C<sub>1-4</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氨基磺酰基和 N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基; 其中 R<sup>3</sup>和R<sup>6</sup>及R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>中的另一个上的碳可选择性地被一种或更多R<sup>16</sup>取代;

15 X 是-O-、-N(R<sup>3</sup>)-、-S(O)<sub>b</sub>-或-CH(R<sup>3</sup>)-; 其中 R<sup>3</sup>是氢或 C<sub>1-6</sub>烷基并且 b 是 0-2;

环 A 是芳基或杂芳基; 其中环 A 可选择性地被一种或更多选自 R<sup>17</sup>的取代基取代;

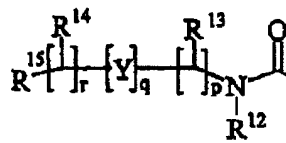
20 R<sup>7</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基、碳环或杂环基; 其中 R<sup>7</sup>可选择性地被一种或更多选自 R<sup>18</sup>的取代基取代;

R<sup>8</sup>是氢或 C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>9</sup>是氢或 C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>10</sup>是氢、C<sub>1-4</sub>烷基、碳环或杂环基; 其中 R<sup>10</sup>可选择性地被一种或更多选自 R<sup>19</sup>的取代基取代;

25 R<sup>11</sup>是羧基、磺基、亚磺基、膦酰基、-P(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>)、-P(O)(OH)(OR<sup>c</sup>)、-P(O)(OH)(R<sup>d</sup>)或-P(O)(OR<sup>c</sup>)(R<sup>d</sup>), 其中 R<sup>c</sup>和 R<sup>d</sup>独立地选自 C<sub>1-6</sub>烷基; 或者 R<sup>11</sup>是具有下式(DIB)的基团:



(DIB)

其中:

5 Y 是  $-\text{N}(\text{R}^n)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^n)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、和  $-\text{S}(\text{O})_a-$ ; 其中 a 是 0-2 并且  $\text{R}^n$  是氢或  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

$\text{R}^{12}$  是氢或  $\text{C}_{1-4}$  烷基;

$\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  独立地选自氢、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、碳环或杂环基; 其中  $\text{R}^{13}$  和  $\text{R}^{14}$  可独立地选择性地被一种或更多选自  $\text{R}^{20}$  的基团取代;

10  $\text{R}^{15}$  是羧基、磺基、亚磺基、磷酰基、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^o)(\text{OR}^f)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^o)$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{R}^o)$  或  $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^o)(\text{R}^f)$ , 其中  $\text{R}^o$  和  $\text{R}^f$  独立地选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

p 是 1-3; 其中  $\text{R}^{13}$  的值可相同或不同;

q 是 0-1;

r 是 0-3; 其中  $\text{R}^{14}$  的值可相同或不同;

15 m 是 0-2; 其中  $\text{R}^{10}$  的值可相同或不同;

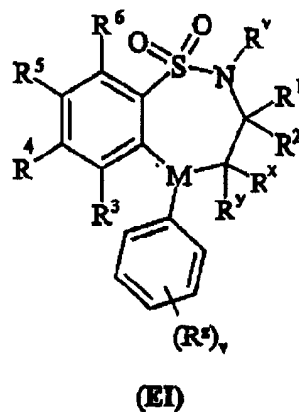
n 是 1-3; 其中  $\text{R}^n$  的值可相同或不同;

20  $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷酰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷酰氧基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)氨基、 $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷酰基氨基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基  $\text{S}(\text{O})_a$  (其中 a 是 0-2)  $\text{C}_{1-4}$  烷氧基羰基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)氨磺酰基和  $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基; 其中  $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$  和  $\text{R}^{18}$  可选择性地独立被一种或更多选自  $\text{R}^{21}$  的取代基取代;

25  $\text{R}^{19}$  和  $\text{R}^{20}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基、 $\text{C}_{2-4}$  烯基、 $\text{C}_{2-4}$  炔基、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-4}$  烷酰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷酰氧基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)氨基、 $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $\text{C}_{1-4}$  烷酰基氨基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)氨基甲酰基、 $\text{N}, \text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $\text{C}_{1-4}$  烷基  $\text{S}(\text{O})_a$  (其中 a 是 0-2)、 $\text{C}_{1-4}$  烷氧基羰基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-4}$  烷基)氨

磺酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基、碳环、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、磷酰基、-P(O)(OR<sup>a</sup>)(OR<sup>b</sup>)、-P(O)(OH)(OR<sup>a</sup>)、-P(O)(OH)(R<sup>a</sup>)或-P(O)(OR<sup>a</sup>)(R<sup>b</sup>)，其中R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基；其中R<sup>19</sup>和R<sup>20</sup>上的碳可选择性地独立被一种或更多选自R<sup>22</sup>的基团取代；

- 5 R<sup>21</sup>和R<sup>22</sup>独立地选自卤素、羟基、氟基、氨基甲酰基、脲基、氨基、硝基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙烯基、丙烯基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰、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
- 10 亚硫酰基、甲磺酰基、N-甲基氨基磺酰基和N,N-二甲基氨基磺酰基；  
或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。  
更适合的具有IBAT抑制活性的化合物具有下式(EI)的结构：

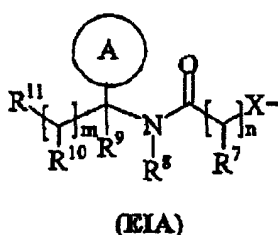


- 15 其中：  
R<sup>v</sup>选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基；  
R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>中的一个选自氢或C<sub>1-6</sub>烷基，并且另一个选自C<sub>1-6</sub>烷基；  
R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>独立地选自选自氢，羟基、氨基、巯基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基S(O)。其中
- 20 (a是0-2)；  
M选自-N-或-CH-；  
R<sup>2</sup>选自卤素、硝基、氟基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷酰基、

C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基磺酰基和 N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基;

5 v 是 0-5;

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 中的一个具有式 (EIA) 的结构:



R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 及 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、C<sub>2-4</sub> 炔基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基、C<sub>1-4</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-4</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-4</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 是 0-2)、C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)氨基磺酰基和 N,N-(C<sub>1-4</sub> 烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基; 其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 及 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 中的另一个上的碳可选择性地被一种或更多选自 R<sup>16</sup> 的取代基取代;

X 是 -O-、-N(R<sup>4</sup>)-、-S(O)<sub>b</sub>- 或 -CH(R<sup>4</sup>)-; 其中 R<sup>4</sup> 是氢或 C<sub>1-6</sub> 烷基并且 b 是 0-2;

20 环 A 是芳基或杂芳基; 其中环 A 可选择性地被一种或更多选自 R<sup>17</sup> 的取代基取代;

R<sup>7</sup> 是氢、C<sub>1-4</sub> 烷基、碳环或杂环基; 其中 R<sup>7</sup> 可选择性地被一种或更多选自 R<sup>18</sup> 的取代基取代;

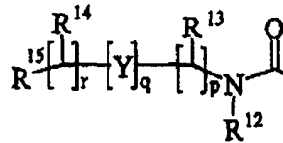
R<sup>8</sup> 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

R<sup>9</sup> 是氢或 C<sub>1-4</sub> 烷基;

25 R<sup>10</sup> 是氢、C<sub>1-4</sub> 烷基、碳环或杂环基; 其中 R<sup>10</sup> 可选择性地被一种或更多选自 R<sup>19</sup> 的取代基取代;

R<sup>11</sup> 是羧基、磺基、亚磺基、磷酰基、-P(O)(OR<sup>c</sup>)(OR<sup>d</sup>)、-

$P(O)(OH)(OR^c)$ 、 $-P(O)(OH)(R^d)$  或  $-P(O)(OR^e)(R^d)$ ，其中  $R^c$  和  $R^d$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基；或者  $R^1$  是具有下式 (EIB) 的基团：



(EIB)

5 其中，

$Y$  是  $-N(R^n)-$ 、 $-N(R^n)C(O)-$ 、 $-O-$ 、和  $-S(O)_a-$ ；其中  $a$  是 0-2 并且  $R^n$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{12}$  是氢或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^{13}$  和  $R^{14}$  独立地选自氢、 $C_{1-4}$  烷基、碳环或杂环基；其中  $R^{13}$  和  $R^{14}$  可独立地选择性被一种或更多选自  $R^{20}$  的基团取代；

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

$P$  是 1-3；其中  $R^{13}$  的值可相同或不同；

15  $q$  是 0-1；

$r$  是 0-3；其中  $R^{14}$  的值可相同或不同；

$m$  是 0-2；其中  $R^{10}$  的值可相同或不同；

$n$  是 1-3；其中  $R^7$  的值可相同或不同；

20  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷酰基、 $C_{1-4}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)  $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨基磺酰基和  $N,N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基；其中  $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  可独立地被一种或更多选自  $R^{21}$  的取代基取代；

$R^{19}$  和  $R^{20}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、 $C_{2-4}$  炔基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{1-4}$  烷酰基、 $C_{1-4}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-4}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、

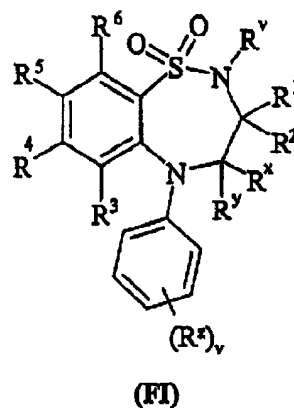
$C_{1-4}$  烷酰基氨基  $N-(C_{1-4}$  烷基) 氨基甲酰基、 $N, N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基、 $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $C_{1-4}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-4}$  烷基) 氨磺酰基、 $N, N-(C_{1-4}$  烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、碳环、杂环基、磺基、亚磺基、脒基、磷酰基、 $-P(O)(OR^a)(OR^b)$ 、 $-P(O)(OH)(OR^a)$ 、 $-P(O)(OH)(R^a)$  或  $-P(O)(OR^a)(R^b)$ ，其中  $R^a$  和  $R^b$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^{19}$  和  $R^{20}$  上的碳可选择性地独立被一种或更多选自  $R^{22}$  的基团取代；

$R^{21}$  和  $R^{22}$  独立地选自卤素、羟基、氨基、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、丙烯基、乙炔基、甲氧基羰基、甲酰基、乙酰基、甲酰、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；

或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

更适合的具有 IBAT 抑制活性的化合物具有下式 (FI) 的结构：

15



其中：

$R^7$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

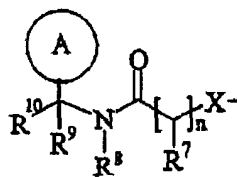
$R^1$  和  $R^2$  中的一个选自氢或  $C_{1-6}$  烷基，并且另一个选自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^3$  和  $R^4$  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)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  是 0-2；

5  $R^2$  选自卤素、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 0-2)、 $C_{1-6}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-6}烷基)氨磺酰基$  和  $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨磺酰基$ ;

$v$  是 0-5;

$R^4$  和  $R^5$  中的一个具有式 (FIA) 的结构:



10

15  $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$ 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 0-2)、 $C_{1-6}烷氧基羰基$ 、 $N-(C_{1-6}烷基)氨磺酰基$  和  $N,N-(C_{1-6}烷基)_2氨磺酰基$ ; 其中  $R^3$  和  $R^6$  及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个上的碳可选择性地被一种或更多选自  $R^{17}$  的取代基取代;

20  $X$  是  $-O-$ 、 $-N(R^4)-$ 、 $-S(O)_b-$  或  $-CH(R^4)-$ ; 其中  $R^4$  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  $A$  可选择性地被一种或更多选自  $R^{18}$  的取代基取代;

25  $R^7$  是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、碳环或杂环基; 其中  $R^7$  可选择性地被一种或更多选自  $R^{19}$  的取代基取代; 和如果所述杂环基含有  $-NH-$ 基, 氮任选被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^8$  是氢或  $C_{1-6}$ 烷基;

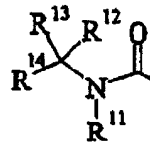
$R^9$  是氢或  $C_{1-6}$ 烷基;

5  $R^{10}$  是氢、卤素、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)<sub>2</sub>  
 氨基、 $N,N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>3</sub> 铵、 $C_{1-10}$  烷酰基氨基、 $N(C_{1-10}$  烷基)氨基甲  
 酰基、 $N,N(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、  
 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨  
 磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、 $C_{1-10}$  烷氧基羰基氨基、  
 碳环、碳环  $C_{1-10}$  烷基、杂环基、杂环基  $C_{1-10}$  烷基、碳环- $C_{1-10}$  亚烷  
 基)<sub>a</sub>- $R_{21}-(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>a</sub>-或

10 杂环基- $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{22}-(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中  $R^{10}$  上的碳可选  
 择性地被一种或更多选自  $R^{23}$  的取代基取代; 并且如果所述的杂环基包  
 括-NH-基, 氮可选择性地被选自  $R^{24}$  的取代基取代; 或者  $R^{10}$  是式 (BIB)  
 代表的基团:

或者  $R^{10}$  是具有式 (FIB) 的结构:

15



(FIB)

其中:

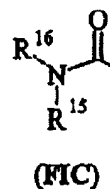
$R^{11}$  是氢或  $C_{1-6}$  烷基;

20  $R^{12}$  和  $R^{13}$  独立地选自氢、卤素、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)<sub>2</sub>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)<sub>2</sub>氨基甲  
 酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  是 0-2)、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-$   
 25  $(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $N-(C_{1-10}$  烷基)氨磺酰基氨基、 $N,N-(C_{1-10}$  烷基)<sub>2</sub>  
 氨磺酰基氨基、碳环或杂环基; 其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  上的碳可独立地选择性  
 被一种或更多选自  $R^{25}$  基取代; 并且如果所述的杂环基包括-NH-基, 氮  
 可选择性地被选自  $R^{26}$  的取代基取代;

$R^{14}$  选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、氨基甲酰基、巯基、

5 氨磺酰基、羟基氨基羰基、C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、C<sub>1-10</sub>烷酰基氧基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、N,N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>3</sub>铵、C<sub>1-10</sub>烷酰基氨基、N(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0-2)、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基氨基、碳环、碳环 C<sub>1-10</sub>烷基、杂环基、杂环基 C<sub>1-10</sub>烷基、碳环-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>28</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中R<sup>14</sup>可选择性地被一种或更多选自R<sup>29</sup>的取代基取代; 并且

10 如果所述的杂环基包括-NH-基, 氮可选择性地被选自R<sup>30</sup>的取代基取代; 或者R<sup>14</sup>是式(FIC)代表的基团:



R<sup>15</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

15 R<sup>16</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基; 其中R<sup>16</sup>基上的碳可选择性地被一种或更多选自R<sup>31</sup>的取代基取代;

n是1-3; 其中R<sup>7</sup>的值可以相同或不同;

R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>29</sup>或R<sup>31</sup>独立地选自卤素、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<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>2-10</sub>烯基、C<sub>2-10</sub>炔基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、C<sub>1-10</sub>烷酰基氧基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、N,N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>3</sub>铵、C<sub>1-10</sub>烷酰基氨基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、C<sub>1-10</sub>烷基S(O)<sub>a</sub>(其中a是0-2)、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基、N,N-(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、N-(C<sub>1-10</sub>烷基)氨磺酰基氨基、N,N(C<sub>1-10</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基氨基、C<sub>1-10</sub>烷氧基羰基氨基、碳环、碳环 C<sub>1-10</sub>烷基、杂环基、杂环基 C<sub>1-10</sub>烷基、碳环-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>32</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>33</sup>-(C<sub>1-10</sub>亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>29</sup>或R<sup>31</sup>基上的碳可独立地选择性被一种或更多选自R<sup>34</sup>的取代基取代; 并且如果所

20

25

述的杂环基包括-NH-基, 氮可选择性地被选自  $R^{35}$  基取代;

$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{32}$  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;

5 p、q、r 和 s 独立地选自 0-2;

$R^{34}$  选自卤素、羟基、氰基、氨基甲酰基、脞基、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、丙烯基、乙炔基、甲酰胺基、乙酰氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、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;

$R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$  或  $R^{35}$  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)氨基甲酰基、苯甲基、苯甲基氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基; 或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

其它适合的 IBAT 抑制剂选自下述化合物中的任意一个:

1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基-乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 2, 5-苯并噻氮草;

20 1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 2, 5-苯并噻氮草;

25 1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 2, 5-苯并噻氮草;

1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧丁基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 2, 5-苯并噻氮草;

30 1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧丁基)氨基甲酰基]苯甲基}氨基甲酰基甲氧基)-2, 3, 4, 5-四氢-1, 2, 5-苯并噻氮草;

1, 1-二氧代-3, 3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-

((S)-1-羧丁基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-(R)-羟丙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-2-硫代乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧乙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((R)-1-羧基-2-甲硫基乙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-2-羟基-1-羧乙基)氨基甲酰基]丙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基-2-甲基丙基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-((R)- $\alpha$ -[N-((S)-1-羧基丙基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-[1-(R)-2-(S)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)丙-2-基]氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基]-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟己基)氨基甲酰基]-4-羟基苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

和 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-((R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟己基)氨基甲酰基]苯甲基)氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并噻氮草;

式(AI)、(BI)、(CI)、(DI)、(EI)和(FI)代表的化合物或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物都可以按照现有技术公开的步骤制备。

5 适合的 HMG CoA 还原酶抑制剂、其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物是现有技术已知的他汀类物质，具体是氟伐他汀，洛伐他汀，普伐他汀，辛伐他汀，阿托伐他汀，西立伐他汀，柏伐他汀(bervastin)，达伐他汀，美伐他汀和罗伐他汀(rosuvastin)、或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。一种具体的他汀类药物是阿托伐他汀、或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。更具体的他汀类药物是阿托伐他汀钙盐。一种更加具体的他汀类药物是罗伐他汀、或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。优选的他汀类药物是罗伐他汀钙盐。

在本发明一个具体的方面，IBAT 抑制剂、或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物是指 IBAT 抑制剂或其药用盐。

15 在本发明一个更加具体的方面，HMG CoA 还原酶抑制剂、或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物是指 HMG CoA 抑制剂或其药用盐。

适合的上述化合物的药用盐是，例如具有足够碱性的本发明化合物的酸式加成盐，如用无机或有机酸，比如氢氟酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸、乙酸或马来酸制成的酸式加成盐。另外，具有足够酸性的化合物的合适的药用盐是碱金属盐如钠盐或钾盐，碱土金属盐如钙盐或镁盐，铵盐或能提供生理学可接受的阳离子的有机碱盐，如含有甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、吗琳或三-(2-羟乙基)胺的盐。

25 可以以能在人或动物体内裂解产生母体(parent)化合物的前体药物形式施用所述化合物。前体药物的例子包括在体内可水解的酯类和在体内可水解的氨类化合物。

30 含有羧基或羟基的化合物的体内可水解的酯是，例如能在人体或动物体内产生母体酸或醇的可水解的酯。适合的药学可接受的可水解产生羧基的酯，包括 C<sub>1-6</sub> 烷氧基甲基酯类如甲氧基甲基，C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基甲基酯如特戊酰氧基甲基，2-酞基酯，C<sub>3-8</sub> 环烷氧基羰基氧 C<sub>1-6</sub> 烷基酯如 1-环己基羰基氧乙基；3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯如 5-甲基-

1, 3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基; 和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基氧乙基酯如 1-甲氧基羰基氧乙基以及可在任意羧基形成酯的化合物。

含有羟基的体内可水解的化合物的酯包括无机酯如磷酸酯和 α-酰氧基烷基醚及能在体内经酯断裂而产生母体羟基的相关化合物。α-酰氧基烷基醚的例子包括乙氧基甲氧基和 2, 2-二甲基丙酰氧基-甲氧基。一种可在产生羟基的体内可水解的酯包括烷酰基、苯甲酰、苯乙酰和取代的苯甲酰和苯乙酰、烷氧基羰基(可提供烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 N(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基(可提供氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上的取代基的例子包括吗啉和哌嗪, 其将环上的氮原子经由亚甲基连接到苯甲酰基环上 3-或 4-位。

适合的包括羧基的体内可水解的酰胺包括, 例如 N-C<sub>1-6</sub> 烷基或 N, N-二-C<sub>1-6</sub> 烷基酰胺如 N-甲基、N-乙基、N-丙基、N, N-二甲基、N-乙基-N-甲基或 N, N-二乙基酰胺。

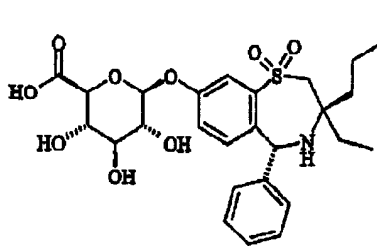
15

### 实验

#### 材料:

下面部分中的化合物 (I) 是指 (3R, 5R)-3-丁基-3-乙基-1, 1-二氧代-5-苯基-2, 3, 4, 5-四氢-1, 4-苯并噻氮草-8-基 β-D-吡喃葡萄糖艾杜糖醛酸 (EP 864582):

20



将阿托伐他汀钙盐 (40 mg 片) 研碎成细粒, 并混入小鼠普通 R3 食物中, 然后制成小丸 (0.05%w: w)。化合物 (I) 溶解在混合溶剂聚乙二醇 (PEG): 乙醇: solutol: 水 (4: 1: 0.5 : 8.5) 中, 并每天下午饲喂一次。

25

### 动物

共研究了 54 只雌性的 LDL 受体或/ApoE 缺乏的小鼠(研究初始: 5 到 6 周龄, 体重 25 到 30 g, 购自 B & M/AS, Denmark)。它们被置于标准状况下, 自由饮水和进食。光照周期时间为 6:00 上午到 6:00 下午。在实验 I 的剂量反应性研究中, 小鼠在前三天的每天下午和最后一天的早晨饲喂化合物(I)一次。采用常规的 R3 食物的对照组饲喂溶剂。在实验 II 的联合研究中, 将阿托伐他汀钙盐(0.05%)混入 R3 食物中。用阿托伐他汀钙盐(占食物的 0.05%)和/或化合物(1)饲喂小鼠 7 天。对照组给予 R3 食物和溶剂。

10

### 采集血浆

在上午小鼠 10 点被处死前饥饿 3 小时。用异氟烷麻醉, 心脏穿刺取血, 之后断颈处死。采集的血液置入含有 EDTA 的试管中, 离心分离血浆, 在-70℃贮存。

15

### 胆固醇分析

采用购自 Roche Diagnostics, GmbH, Germany, Cholesterol, CHOD-PAP 1489437 的一种市售胆固醇试剂盒, 进行血浆中胆固醇的 FPLC 在线测量。

20

### 甘油三酯分析

采用购自 Roche Diagnostics, GmbH, Germany, Triglycerides/GB, 450032 公司的商品试剂盒测量血浆中的甘油三酯。

### 通过微型联机 FPLC 对脂蛋白进行大小分离

对胆固醇分布曲线进行测定, 使用的是粒径排阻高效液相色谱系统 SMART, 色谱柱为 Superose 6 PC3.2/30(Amersham Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)。为了使用酶比色试剂对总胆固醇进行在线后衍生化分析, 色谱系统需要通过和空气分割连续流动系统(air segmented Continuous flow system)相连。SMART-系统和一个进样器(Gina 50, Gynkotek HPLC, Germe 环, GmbH)相连。洗脱缓冲液由 0.01M Tris 和 0.03 M NaCl 组成, pH 为 7.40, 流速为 35 ml/min。

联机流动系统装备一个流速为 0.7 ml/min 的振动泵, 和一个可 37℃ 保温 8 分钟的保温线圈(Coil)。用 UV/VIS 检测器(Jasco UV-970, Jasco International Co, Ltd, Japan)于 500 nm 检测吸光率。用 Chromeleon 色谱数据系统(Gynkotek HPLC, Germe 环 GmbH)对数据进行积分。使用生产商推荐量两倍的水重组的酶比色试剂测定出代表总胆固醇的连续脂质分布。市售试剂盒购自 Rochediagnosics, GmbH, Germany, Cholesterol, CHOD-PAP 1489437。在 60 分钟内对 10 μl 样品进行分离。各部分的积分面积是以摩尔浓度表示的。即使曲线上的多个峰能清楚地表明分离最初是按照脂质的粒径确定的, 为简单起见, 仍将它们标注为 LP-残粒、LDL 和 HDL。

### 结论:

为了测定 IBAT 抑制剂化合物(I)对 LDL 或/ApoE 缺乏的小鼠中血浆脂质的影响, 将动物分组, 以递增剂量(0.62、2.5、10 和 40 μmol/kg/天)分别给予溶剂和化合物(I) 3.5 天。化合物(I)单独处理组降低了总血浆胆固醇的量, 最高剂量组降低了 40%。尽管可看出血浆甘油三酯的含量有增加的趨勢, 但没有明显的改变。在用 FPLC 分离血浆后, 产生了血浆蛋白模式, 以详细分析血浆蛋白。结果显示血浆胆固醇的降低发生于 LP-残粒(降低 63%)和 LDL(降低 23%)部分, 然而 HDL 胆固醇没有降低, 如果认为有什么区别的话, HDL 反而出现了增长(表 1)。

表 1: 用递增剂量的化合物(I)处理 LDL 或/ApoE 缺乏的受体基因剔除小鼠 3 天。

	对照组	0.625 μmol/kg/天	2.5 μmol/kg/天	10 μmol/kg/天	40 μmol/kg/天
血脂/脂蛋白	100%	%相对于对照组改变			
TG <sup>1</sup> (mM)	2.7	13	16	23	8
Chol <sup>2</sup> (mM)	20.1	-9	-28	-35	-40
LP-残粒 (mM)	10.1	-27	-45	-54	-63
LDL (mM)	9.2	8	-14	-20	-23
HDL (mM)	0.8	29	27	36	45
LP-残粒+LDL/HDL	24.0	-30	-45	-55	-62

<sup>1</sup>TG = 血浆甘油三酯

<sup>2</sup>Chol = 血浆总胆固醇

阿托伐他汀钙盐单独(占饮食的 0.05%, 大约 80-100mg/kg/天)可降低总胆固醇 25%, 然而化合物(I) (10  $\mu$ mol/kg/天)可降低 40%. 使用这两种药物联合给药治疗可进一步降低, 降低 63%(表 2, 图. 2). 阿托伐他汀钙盐单独施用、阿托伐他汀钙盐和化合物(I)的组合分别可使血浆甘油三酯降低 60%和 40%. 在这个研究中, 化合物(I)单独处理对血浆甘油三酯没有任何影响. 对血浆的 FPLC 分析(图 1)显示阿托伐他汀钙盐对胆固醇的降低仅限于 LDL 微粒(降低 44%), 然而化合物(I)治疗显著降低 LDL(降低 30%)和 LP-残粒胆固醇(降低 62%) (图 2). 这两种药物联合可进一步降低胆固醇, 尤其是 LDL 微粒, 可降低 64%. 用化合物(I)单独处理或联合阿托伐他汀钙盐处理后, 可分别观察到 HDL 胆固醇增加 22%和 15%.

15 图 1: 用化合物(I)单独或联合阿托伐他汀钙盐处理 LDL 或/ApoE 缺乏受体基因剔除小鼠的脂蛋白曲线.

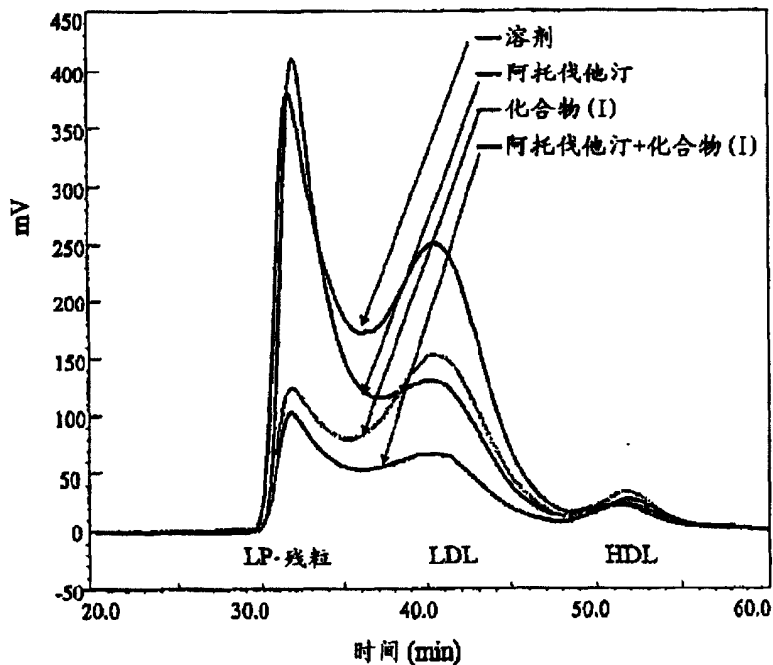


表 2: 用化合物(I)、阿托伐他汀钙盐或这两种化合物联合处理 LDL 或/ApoE 缺乏受体基因剔除小鼠一周后的血浆脂质水平:

	对照组	化合物(I)	阿托伐他汀钙盐	联合给药
血脂/脂蛋白	100%	%相对于对照组的改变		
TG <sup>1</sup> (mM)	2.1	7	-59	-43
Chol <sup>2</sup> (mM)	16.9	-42	-24	-64
LP-残粒 (mM)	7.6	-62	-2	-69
LDL (mM)	8.7	-29	-43	-64
HDL (mM)	0.6	22	-22	15
LP-残粒+LDL/HDL	25.8	-54	2	-71

<sup>1</sup>TG = 血浆甘油三酯

<sup>2</sup>Chol = 血浆总胆固醇

5

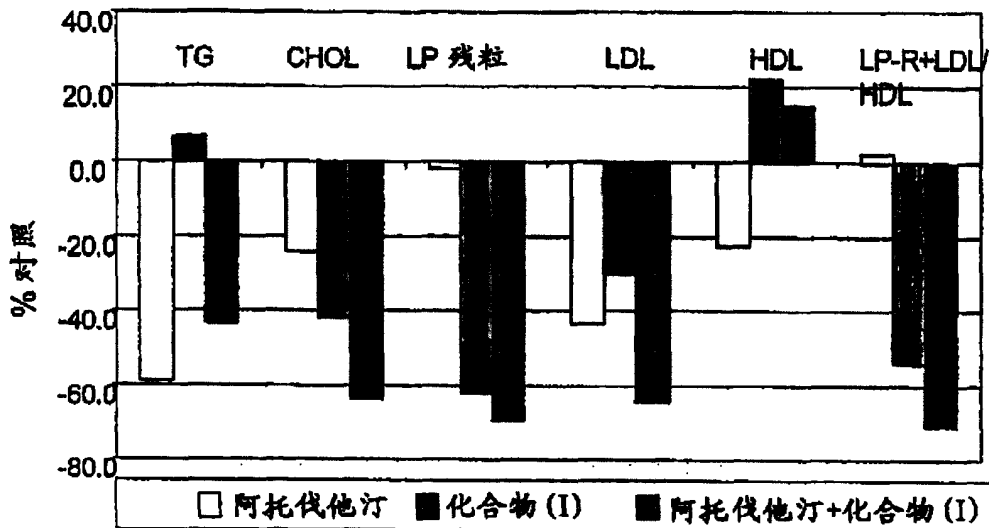


图 2: 用化合物(I)、或阿托伐他汀钙盐单独或联合给药处理 LDL 或/ApoE 缺乏的受体基因剔除小鼠一周。

阿托伐他汀钙盐和化合物(I)的组合显示了对(LP-残粒 + LDL-胆固醇)/(HDL-胆固醇)比率协同作用。

因此, 根据本发明的另一方面提供了一种检测 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物是否具有下述效果的方法:

i) 降低总胆固醇; 任选与 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶

剂化物、盐或前体药物组合；

ii)降低LP-残粒；任选与HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；

5 iii)降低LDL胆固醇；任选与HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；

iv)增加HDL胆固醇；任选与HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物组合；或

v)与HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物联合给药，在降低(LP-残粒+ LDL-胆固醇)/(HDL-胆固醇)比率方面  
10 显示出协同效应；

该检测方法包括给予转基因LDL受体和/或ApoE缺乏的非人哺乳动物IBAT抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，任选联合HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、盐或前体药物；并检测其在非人哺乳动物中是否具有上述(i)-(v)中所述的任意一种效果。  
15

一方面，本发明中的非人哺乳动物是指啮齿动物。

另一方面，本发明中的非人哺乳动物是指小鼠。

一方面，本发明的检测方法涉及IBAT抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，而不含有HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。  
20

另一方面，本发明的检测方法涉及IBAT抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物与HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合。

一方面，本发明本发明的检测方法涉及检测IBAT抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和HMG CoA还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合在降低(LP-残粒+ LDL-胆固醇)/(HDL-脂蛋白胆固醇)的比率上是否产生协同作用。  
25

一方面，本发明的转基因非人哺乳动物是LDL受体和ApoE缺乏型的。  
30

因此，按照本发明，提供了一种治疗需要治疗的温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它

类型的异常脂血症的方法，其包括给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

因此，按照本发明，提供了一种降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的方法，其包括给予所述动物有效量的 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

因此，按照本发明，提供了一种治疗需要治疗的温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的方法，其包括给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和有效量的 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合。

因此，按照本发明，提供了一种降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的方法，其包括给予所述动物有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和有效量的 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合。

按照本发明的另一方面，提供了一种用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体。

按照本发明的另外一方面，提供了一种用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，及药用稀释剂或载体。

按照本发明的另外一个方面，提供了一种用于治疗以缺乏脂蛋白

或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，及药用稀释剂或载体。

- 5 按照本发明的另外一个方面，提供了一种降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和 HMG
- 10 CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，及药用稀释剂或载体。

- 按照本发明的另外一方面，提供了一种用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，及药用稀释剂或载体。
- 15

- 按照本发明的另外一个方面，提供了一种降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的药物组合物，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，及药用稀释剂或载体。
- 20

- 25 药物组合物可以是适合口服给药的形式，如片剂或胶囊，适合肠胃外注射的形式(包括静脉内、皮下、肌内、血管内或输注)如灭菌溶液、混悬液或乳液，适合局部给药的形式如软膏剂或乳膏剂，或适于直肠给药的形式如栓剂。总之，上述组合物可采用常规的赋形剂按照常规的方式制剂。

- 30 按照本发明的另一方面，提供了一种试剂盒，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；

任选附有使用说明；用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症。

按照本发明的另一方面，提供了一种试剂盒，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；  
5 任选附有使用说明；用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分。

10 按照本发明的另外一方面，提供了一种试剂盒，其包括：

a) 在第一单元剂型中含有 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；

b) 在第二单元剂型中含有 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；和

15 c) 用于装载所述的第一和第二剂型的容器；和任选

d) 附有使用说明；

用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症。

按照本发明的另外一方面，提供了一种试剂盒，其包括：

20 a) 在第一单元剂型中含有 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；

b) 在第二单元剂型中含有 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；和

25 c) 用于容纳所述的第一和第二剂型的容器；和可任选

d) 附有使用说明；

用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分。

30 按照本发明的另外一方面，提供了一种试剂盒，其包括：

a) 在第一单元剂型中含有 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药学上可接受的稀释剂和载体；

b) 在第二单元剂型中含有 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；和

c) 用于装载所述的第一和第二剂型的容器；和任选

d) 附有使用说明；

5 用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症。

按照本发明的另外一方面，提供了一种试剂盒，其包括：

a) 在第一单元剂型中含有 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药学上可接受的稀释剂和载体；

10 b) 在第二单元剂型中含有 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物；和

c) 用于装载所述的第一和第二剂型的容器；和任选的

d) 附有使用说明；

15 用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白的组分。

20 按照本发明的另一个技术方案，提供了一种 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物在制备用于治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物中的用途。

25 按照本发明的另一个技术方案，提供了一种 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物在制备用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的药物中的用途。

30 按照本发明的另一个技术方案，提供了 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合在制备用于治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物中的用途。

按照本发明的另一个技术方案，提供了 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的联合在制备用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的药物中的用途。

按照本发明的另一个技术方案，提供了 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物在治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症中的应用。

按照本发明的另一个技术方案，提供了一种 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物在降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白的组分中的应用。

按照本发明的另一个技术方案，提供了 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合在治疗温血动物如人所患有的以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症中的应用。

按照本发明的另一个技术方案，提供了 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物的组合在降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组中的应用。

按照本发明的另一个技术方案，提供了一种用于治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的药物组合，其包括 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

按照本发明的另一个技术方案，提供了一种用于降低需要治疗的患有以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的药物组合，其包括  
5 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物。

按照本发明的另一个技术方案，提供了一种治疗以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的组  
10 合疗法，其包括联合给予有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体，和有效量的 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，和药用稀释剂或载体。

按照本发明的另一个技术方案，提供了一种降低需要治疗的患有  
15 以缺乏脂蛋白或它们的受体为特征的高胆固醇血症和/或其它类型的异常脂血症的温血动物如人中异常胆固醇和甘油三酯水平及包括胆固醇、甘油三酯和载脂蛋白的不同脂蛋白组分的组合疗法，其包括联合给予有效量的 IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物及药用稀释剂或载体，和一种有效量的 HMG CoA 还原酶抑  
20 制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物，任选和药用稀释剂或载体。

IBAT 抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物通常给予温血动物的剂量在每平方米动物体表面积 5-5000 mg 范围内，即大约 0.01-50 mg/kg，这有望成为一种有效治疗剂量。每单  
25 元剂量的片剂或胶囊通常包括，例如 1-250 mg 的活性成分。本发明的一个方面，每日剂量在 0.02-50 mg/kg 范围内。本发明的另一个方面，每日剂量在 0.02-20 mg/kg 范围内。然而，每日剂量将有必要根据治疗对象、给药的具体途径、和被治疗的疾病严重程度调整。可由治疗具体患者的医师确定相应的最优的剂量。

30 HMG CoA 还原酶抑制剂或其药用盐、溶剂化物、上述盐的溶剂化物或前体药物通常给予温血动物的剂量在每天每单元剂量 0.5-100 mg 范围内，这有望成为一种有效治疗剂量。本发明的一个方面，每日

剂量在 10-80 mg 范围内。本发明的另一个方面，每日剂量在 10-20 mg 范围内。然而，每日剂量有必要根据治疗对象、给药的具体途径、和被治疗的疾病严重程度调整。可由治疗具体患者的医师确定相应的最优的剂量。

- 5 必须慎重选择这两种药物中每一种的剂量和它们的配比，以获得与国家和国际标准(定期的评审并重新规定)规定相同的最合理的治疗剂量。