

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.



# [12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03814359.3

C07D 285/36 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 3/08 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 8 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 100408567C

[22] 申请日 2003.4.23 [21] 申请号 03814359.3

[30] 优先权

[32] 2002.4.25 [33] GB [31] 0209467.0

[86] 国际申请 PCT/GB2003/001742 2003.4.23

[87] 国际公布 WO2003/091232 英 2003.11.6

[85] 进入国家阶段日期 2004.12.20

[73] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 I·斯塔克

M·U·J·达尔斯特伦

M·P·努德贝里 S·阿伦法尔克

A·C·瓦尔贝里

S·J·博斯特伦

[56] 参考文献

WO03022286A1 2003.3.20

WO02500051A1 2002.6.27

WO9838182A1 1998.9.3

WO0166533A1 2001.9.13

WO03020710A1 2003.3.13

审查员 沙 磊

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝

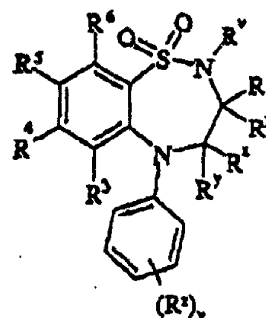
权利要求书 8 页 说明书 60 页

[54] 发明名称

苯并硫杂二氮杂草衍生物、它们的制备方法以及包含它们的药用组合物

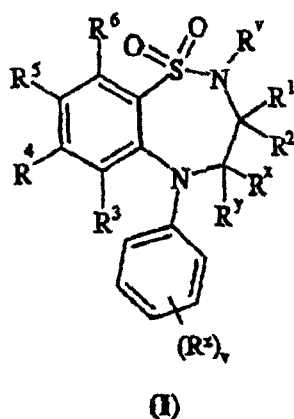
[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物,其中 R<sup>v</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>x</sup>、R<sup>y</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>2</sup>和 v 如本发明说明书中定义;其药理学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物和前体药物以及其作为用于治疗高脂血症的回肠胆汁酸转运 (IBAT) 抑制剂的用途。也描述了所述化合物的制备方法以及包含它们的药用组合物。



(I)

1. 一种下式(I)的化合物、或其药学上可接受的盐:



其中:

$R^v$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

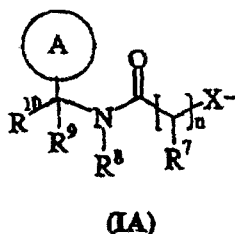
$R^1$  和  $R^2$  中的一个选自氢或  $C_{1-6}$  烷基, 而另一个选自  $C_{1-6}$  烷基;

$R^x$  和  $R^y$  独立选自氢、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  $a$  为 0-2;

$R^z$  选自卤基、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)<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、其中  $a$  为 0-2 的  $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ 、 $C_{1-6}$  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;

$v$  为 0-5;

$R^5$  为下式(IA)的基团:



$R^3$  和  $R^6$  以及  $R^4$  独立选自氢、卤基、硝基、氰基、羟基、氨基、

羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、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、其中 a 为 0-2 的 C<sub>1-6</sub>烷基 S(O)<sub>a</sub>、C<sub>1-6</sub>烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨磺酰基和 N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基；其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 以及 R<sup>4</sup> 可任选被一个或多个 R<sup>17</sup> 在碳上取代；

X 为 -O-；

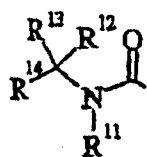
环 A 为芳基；其中环 A 任选被一个或多个选自 R<sup>18</sup> 的取代基在碳上取代；

R<sup>7</sup> 为氢；

R<sup>8</sup> 为氢；

R<sup>9</sup> 为氢；

R<sup>10</sup> 为式(II)的基团：



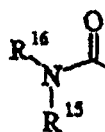
(II) ;

其中：

R<sup>11</sup> 为氢；

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 独立选自氢和 C<sub>1-10</sub> 烷基；

R<sup>14</sup> 选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、碳环基 C<sub>1-10</sub> 烷基和杂环基；并且其中如果所述杂环基含有 -NH-，则该氮可任选被选自 R<sup>30</sup> 的取代基取代；其中 R<sup>14</sup> 可任选被一个或多个选自 R<sup>29</sup> 的取代基在碳上取代；或 R<sup>14</sup> 为式(III)的基团：



(III) ;

R<sup>15</sup> 和 R<sup>16</sup> 与连接它们的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可任

选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代;

$n$  为 1;

$R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  独立选自羟基和  $N$ -( $C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基; 其中  $R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  可独立任选被一个或多个氨基甲酰基在碳上取代;

$R^{17}$  选自卤基、硝基、氰基、羧基、氨基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、羧基氨基羰基、 $C_{1-10}$  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、其中  $a$  为 0-2 的  $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$ 、 $N$ -( $C_{1-10}$  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)<sub>p</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  $R^{17}$  可任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{35}$  的基团取代;

$R^{32}$  或  $R^{33}$  独立选自 -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,  $x$  为 0-2;

$p$ 、 $q$ 、 $r$  和  $s$  独立选自 0-2;

$R^{34}$  选自卤基、羧基、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、甲酰胺基、乙酰基氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、 $N$ -甲基氨磺酰基、 $N,N$ -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;

$R^{30}$  和  $R^{35}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷

基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $R^v$  为氢。

3. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $R^1$  和  $R^2$  均为丁基。

4. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $R^x$  和  $R^y$  均为氢。

5. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $v$  为 0。

6. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $R^3$  和  $R^6$  均为氢。

7. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐, 其中  $R^4$  为甲硫基。

8. 一种式(I)化合物, 所述化合物选自:

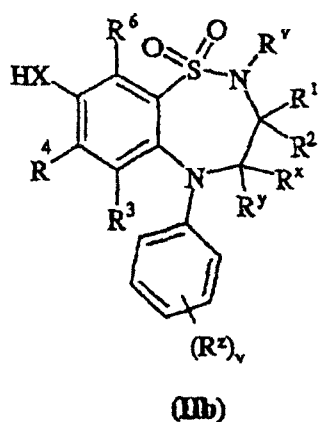
- 1) 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-( $N$ -{(R)- $\alpha$ -[ $N$ -(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;
- 2) 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-( $N$ -{(R)- $\alpha$ -[ $N$ -(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;
- 3) 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[ $N$ -((R/S)- $\alpha$ -{ $N$ -[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;
- 4) 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-{ $N$ -[(R)- $\alpha$ -( $N$ -{2-(S)-[ $N$ -(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基羰基甲基}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;
- 5) 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[ $N$ -((R)- $\alpha$ -{ $N$ -[2-(3,4,5-三羟基苯基)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; 和

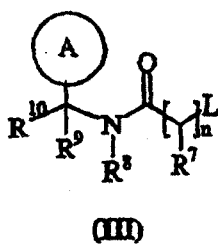
- 6) 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基)-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草;  
或其药学上可接受的盐。

9. 一种制备权利要求 1-8 中任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括:

方法 1): 使以下式(IIb)化合物:

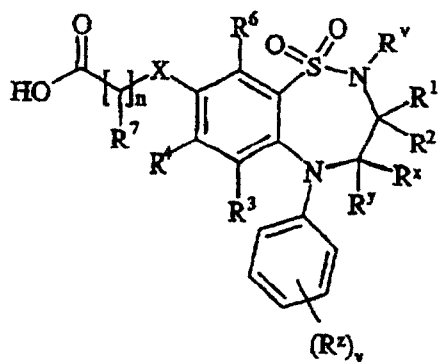


与下式(III)化合物反应,



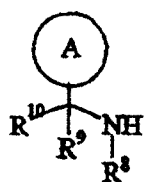
其中 L 为可置换基团;

方法 2): 使以下式(IVa)的酸或其活性衍生物:



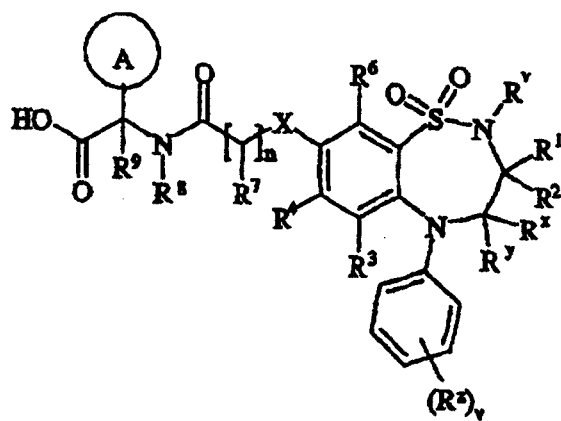
(IVa)

与下式(V)的胺反应:



(V);

方法 3): 使以下式(VIb)化合物:



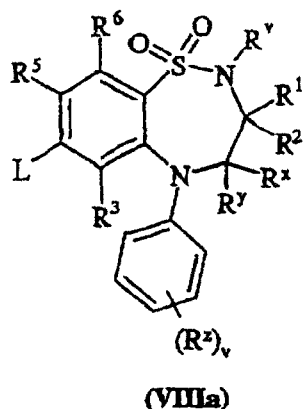
(VIb)

与下式(VII)的胺反应:

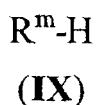


(VII) ;

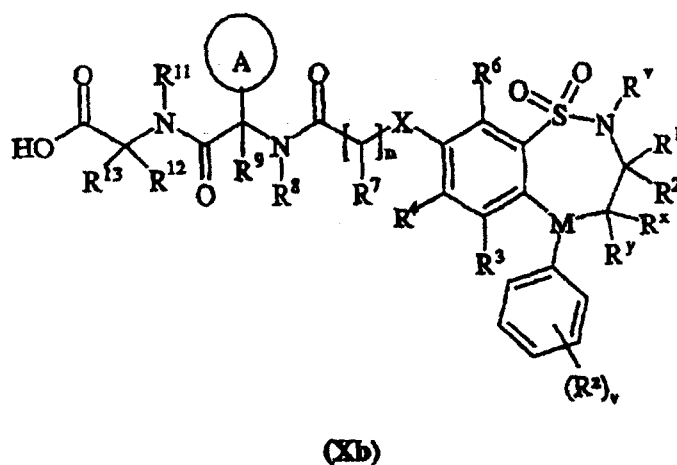
方法 4): 使下式(VIIIa)化合物:



与式(IX)的硫醇反应, 其中 L 为可置换基团,



其中  $\text{R}^m$  为任选被一个或多个  $\text{R}^{17}$  在碳上取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷硫基; 或  
方法 5): 对于其中  $\text{R}^{14}$  为式(IX)的基团的式(I)化合物: 使以下式(Xb)  
化合物:



与下式(XI)的胺反应,



其后必要时或需要时, 则:

- i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物; 和/或
- ii) 除去任何保护基团; 和/或



iii) 形成药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1-8 中任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在温血动物体内产生 IBAT 抑制作用的药物中的用途。

11. 权利要求 10 的用途，其中温血动物为人。

12. 一种药用组合物，所述组合物包含权利要求 1-8 中任一项要求保护的式(I)化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的稀释剂或载体。

## 苯并硫杂二氮杂萘衍生物、它们的制备方法以及 包含它们的药用组合物

本发明涉及苯并硫杂二氮杂萘衍生物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。这些苯并硫杂二氮杂萘具有回肠胆汁酸转运(IBAT)抑制活性，因此在治疗与高脂血症有关的疾病中具有价值，并可用于治疗温血动物(例如人)的方法中。本发明还涉及制备所述苯并硫杂二氮杂萘衍生物的方法、包含它们的药用组合物以及它们在制备抑制温血动物(例如人)的 IBAT 的药物中的用途。

众所周知，与总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇浓度升高有关的高脂血症是心血管动脉粥样硬化的主要危险因素(例如“Coronary Heart Disease: Reducing the Risk; a Worldwide View”(冠心病：减少风险；全世界的观点) Assman G., Carmena R. Cullen P.等; Circulation 1999, 100, 1930-1938 和“Diabetes and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association”(糖尿病和心血管疾病：美国心脏协会对保健专业人士的声明) Grundy S, Benjamin I., Burke G.等; Circulation 1999, 100, 1134-46)。发现干扰胆汁酸在肠道腔内的循环能降低胆固醇的水平。先前建立的降低胆固醇浓度的疗法包括，例如采用 HMG-CoA 还原酶抑制剂(优选他汀类如辛伐他汀和氟伐他汀)治疗或用胆汁酸结合剂(如树脂类)治疗。常用的胆汁酸结合剂例如是考来烯胺和考来替泊(cholestipol)。一种新近提出的疗法(“Bile Acids and Lipoprotein Metabolism: a Renaissance for Bile Acids in the Post Statin Era”(胆汁酸和脂蛋白的代谢：胆汁酸在后他汀时代的复兴) Angelin B, Eriksson M, Rudling M; Current Opinion on Lipidology, 1999, 10, 269-74)涉及采用

具有 IBAT 抑制作用的物质进行治疗。

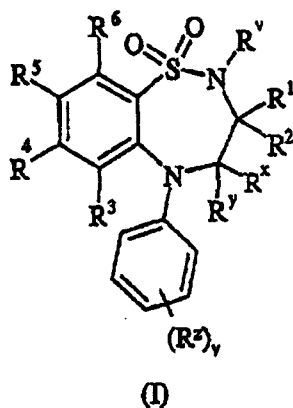
从胃肠道中再吸收胆汁酸是正常的生理过程，它主要通过 IBAT 机制在回肠中发生。可使用 IBAT 抑制剂治疗高胆固醇血症(参见如 “Interaction of bile acids and cholesterol with nonsystemic agents having hypocholesterolaemic properties” (胆汁酸和胆固醇与具有降低胆固醇血特性的非全身作用的药物之间的相互作用), *Biochemica et Biophysica Acta*, 1210 (1994) 255-287)。因此，具有这种抑制 IBAT 活性的合适化合物还可用于治疗高脂血症。具有这种 IBAT 抑制活性的化合物已有描述，参见例如以下专利中公开的化合物：WO 93/16055、WO 94/18183、WO 94/18184、WO 96/05188、WO 96/08484、WO 96/16051、WO 97/33882、WO 98/38182、WO 99/35135、WO 98/40375、WO 99/35153、WO 99/64409、WO 99/64410、WO 00/01687、WO 00/47568、WO 00/61568、WO 01/68906、DE 19825804、WO 00/38725、WO 00/38726、WO 00/38727、WO 00/38728、WO 00/38729、WO 01/68906 和 EP 0 864 582。

本发明的再一方面涉及本发明化合物在治疗如下异常脂血症和障碍中的用途，如高脂血症、高甘油三酯血症、高 $\beta$ -脂蛋白血症(高 LDL)、高前 $\beta$ -脂蛋白血症(高 VLDL)、高乳糜微粒血症、低脂蛋白血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症和低 $\alpha$ 脂蛋白血症(低 HDL)。另外，预期这些化合物可用于预防和治疗不同的临床病症，如动脉粥样硬化、动脉硬化、心律失常、高血栓形成病症、血管功能异常、内皮功能异常、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、心肌梗塞、心绞痛、周围血管疾病、心血管组织(如心脏、瓣膜、血管系统、动脉和静脉)炎症、动脉瘤、狭窄、再狭窄、血管斑、血管脂肪条痕、白细胞、单核细胞和/或巨噬细胞浸润、内膜增厚、中层变薄、感染和手术创伤及血管血栓形成、中风和一过性缺血发作。

本发明基于这样的发现：某些苯并硫杂二氮杂草化合物意想不到地抑制 IBAT。预期这些性质在治疗与高脂血症相关的疾病状态方

面具有价值。

因此，本发明提供一种下式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物：



其中：

$R^v$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

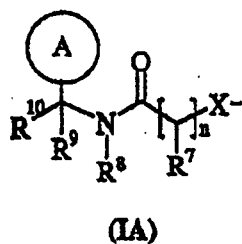
$R^1$  和  $R^2$  中的一个选自氢或  $C_{1-6}$  烷基，而另一个选自  $C_{1-6}$  烷基；

$R^x$  和  $R^y$  独立选自氢、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  $a$  为 0-2)；

$R^z$  选自卤基、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)<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  $a$  为 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；

$v$  为 0-5；

$R^4$  和  $R^5$  中的一个为下式(IA)的基团：



$R^3$  和  $R^6$  以及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个独立选自氢、卤基、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  $a$  为 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  $R^6$  以及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个可任选被一个或多个  $R^{17}$  在碳上取代；

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

环  $A$  为芳基或杂芳基；其中环  $A$  任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代；

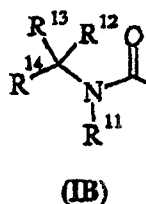
$R^7$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、碳环基或杂环基；其中  $R^7$  任选被一个或多个选自  $R^{19}$  的取代基在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^8$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^9$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{10}$  为氢、卤基、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  $a$  为 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)<sub>p</sub>- $R^{21}$ -( $C_{1-10}$  亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-( $C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{22}$ -( $C_{1-10}$  亚烷基)<sub>s</sub>；其中  $R^{10}$  任选被一个或多个选自  $R^{23}$  的取代基在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{24}$  的基团

取代；或  $R^{10}$  为下式(IIb)的基团：

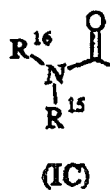


其中：

$R^{11}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢、卤基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、 $C_{1-10}$  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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  为 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、碳环基或杂环基；其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  可独立任选被一个或多个选自  $R^{25}$  的取代基在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{26}$  的基团取代；

$R^{14}$  选自氢、卤基、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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  为 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、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)<sub>p</sub>- $R^{27}$ -( $C_{1-10}$  亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-( $C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{28}$ -( $C_{1-10}$  亚烷基)<sub>s</sub>-；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{30}$  的基团取代；或  $R^{14}$  为下式(IIc)的基团：



$R^{15}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{16}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^{16}$  可任选被一个或多个选自  $R^{31}$  的取代基在碳上取代；或者  $R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{38}$  的基团取代；

$n$  为 1-3；其中  $R^7$  的基团可以相同或不同；

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{37}$  独立选自卤基、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  $a$  为 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)<sub>p</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  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{37}$  可任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{35}$  的基团取代；

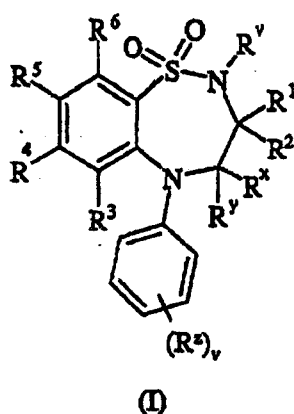
$R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{32}$  或  $R^{33}$  独立选自  $-O-$ 、 $-NR^{36}-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-NR^{36}C(O)NR^{36}-$ 、 $-NR^{36}C(S)NR^{36}-$ 、 $-OC(O)N=C-$ 、 $-NR^{36}C(O)-$  或  $-C(O)NR^{36}-$ ；其中  $R^{36}$  选自氢或  $C_{1-6}$  烷基， $x$  为 0-2；

$p$ 、 $q$ 、 $r$  和  $s$  独立选自 0-2；

$R^{34}$  选自卤基、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、甲酰胺基、乙酰基氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲磺酰基、 $N$ -甲基氨磺酰基、 $N,N$ -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；

$R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{35}$  和  $R^{38}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

在本发明的再一方面，提供下式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物：



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，而另一个选自  $C_{1-6}$  烷基；

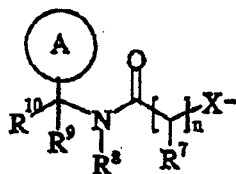
$R^8$  和  $R^9$  独立选自氢、羟基、氨基、巯基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  为 0-2)；

$R^2$  选自卤基、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、 $C_{1-6}$  烷酰基  $S(O)_a$  (其中  $a$  为 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；

$v$  为 0-5；

$R^4$  和  $R^5$  中的一个为下式(IA)的基团：





(IA)

$R^3$  和  $R^6$  以及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个独立选自氢、卤基、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  $a$  为 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  $R^6$  以及  $R^4$  和  $R^5$  中的另一个可任选被一个或多个  $R^{17}$  在碳上取代；

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

环  $A$  为芳基或杂芳基；其中环  $A$  任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代；

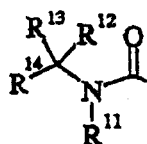
$R^7$  为氢、 $C_{1-6}$  烷基、碳环基或杂环基；其中  $R^7$  任选被一个或多个选自  $R^{19}$  的取代基在碳上取代；并且其中如果所述杂环基含有  $-NH-$ ，则该氮可任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^8$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^9$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{10}$  为氢、卤基、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  $a$  为 0-2)、 $N$ -( $C_{1-10}$  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)<sub>p</sub>- $R^{21}$ - $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基- $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{22}$ - $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中  $R^{10}$  任选被一个或多个选自  $R^{23}$  的取代基在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{24}$  的基团取代; 或  $R^{10}$  为下式(IB)的基团:



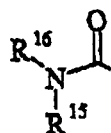
(IB)

其中:

$R^{11}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢、卤基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 $C_{1-10}$  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)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-10}$  烷基  $S(O)_a$  (其中  $a$  为 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、碳环基或杂环基; 其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  可独立任选被一个或多个选自  $R^{25}$  的取代基在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{26}$  的基团取代;

$R^{14}$  选自氢、卤基、氨基甲酰基、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、 $C_{1-10}$  烷酰基、 $N$ -( $C_{1-10}$  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  $a$  为 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、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)<sub>p</sub>- $R^{27}$ - $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基- $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>r</sub>- $R^{28}$ - $(C_{1-10}$  亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{30}$  的基团取代; 或  $R^{14}$  为下式(IC)的基团:



(IC)

$R^{15}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{16}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $R^{16}$  可任选被一个或多个选自  $R^{31}$  的基团在碳上取代;

$n$  为 1-3; 其中  $R^7$  的基团可以相同或不同;

$R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  独立选自卤基、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) $_2$ 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  $a$  为 0-2)、 $N$ -( $C_{1-10}$  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) $_p$ - $R^{32}$ -( $C_{1-10}$  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  $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  可独立任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{35}$  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,  $x$  为 0-2;

$p$ 、 $q$ 、 $r$  和  $s$  独立选自 0-2;

$R^{34}$  选自卤基、羟基、氰基、氨基甲酰基、脲基、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、甲酰胺基、乙酰基氨基、乙酰氧基、甲基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、甲硫基、甲基亚磺酰基、甲

磺酰基、*N*-甲基氨磺酰基、*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;

$R^{20}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{30}$  或  $R^{35}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、*N*-( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

在本发明说明书中，术语“烷基”包括直链和支链烷基，但对于个别烷基(例如“丙基”)则仅特指直链形式。例如“ $C_{1-6}$  烷基”包括  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基、丙基、异丙基和叔丁基。然而对于个别烷基例如“丙基”则仅特指直链形式，而对于个别支链烷基例如“异丙基”则仅特指支链形式。类似的惯例适用于其它基团，如“苯基  $C_{1-6}$  烷基”包括苯基  $C_{1-6}$  烷基、苄基、1-苯基乙基和 2-苯基乙基。术语“卤基”指氟、氯、溴和碘。

当任选取代基选自“一个或多个”基团时，应清楚该定义包括选自一个规定基团的所有取代基或选自两个或多个规定基团的取代基。

“杂芳基”是指全不饱和的、含有 3-12 个原子的单环或双环，其中至少一个原子、优选 1-3 个原子选自氮、硫或氧，除非另有说明，否则所述基团可以是碳或氮连接的。“杂芳基”优选指全不饱和的、含有 5 个或 6 个原子的单环，或含有 9 个或 10 个原子的双环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，除非另有说明，否则所述基团可以是碳或氮连接的。术语“杂芳基”的实例和合适基团为噻吩基、异噁唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、吡喃基、吲哚基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基和喹啉基。术语“杂芳基”优选指噻吩基或吲哚基。“杂芳基”不为四唑基。

“芳基”是指全不饱和的、含有 3-12 原子的单环碳环或双环碳环。“芳基”优选为含有 5 个或 6 个原子的单环或含有 9 个或 10 个原子的双环。“芳基”的合适基团包括苯基或萘基。“芳基”尤其

指苯基。

“杂环基”是指饱和的、部分饱和或不饱和的、含有 3-12 个原子的单环或双环，其中至少一个原子、优选 1-3 个原子选自氮、硫或氧，除非另有说明，否则这些原子可以是碳或氮连接的，其中-CH<sub>2</sub>-可任选被-C(O)-置换或者环硫原子可任选被氧化形成 S-氧化物。优选

“杂环基”是饱和的、部分饱和或不饱和的、含有 5 个或 6 个原子的单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，除非另有说明，否则这些原子可以是碳或氮连接的。其中-CH<sub>2</sub>-可任选被-C(O)-置换或者环硫原子可任选被氧化形成 S-氧化物。“杂环基”的实例和合适基团为噻唑烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2,5-二氧代吡咯烷基、2-苯并噁唑啉酮基、1,1-二氧代四氢噻吩基、2,4-二氧代咪唑烷基、2-氧代-1,3,4-(4-三唑啉基)、2-噁唑烷酮基、5,6-二氢尿嘧啶基、1,3-苯并二氧杂环戊基、1,2,4-噁二唑基、2-氮杂双环[2.2.1]庚基、4-噻唑烷酮基、吗啉代、2-氧代四氢呋喃基、四氢呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、1-氧代-1,3-二氢异吲哚基、哌嗪基、硫代吗啉代、1,1-二氧代硫代吗啉代、四氢吡喃基、1,3-二氧杂戊环基、高哌嗪基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、吡咯基、噻二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、吡喃基、吲哚基、嘧啶基、噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、4-吡啶酮基、喹啉基和 1-异喹诺酮基。“杂环基”不为四唑基。

“碳环基”是指饱和的、部分饱和或不饱和的、含有 3-12 个原子的单环碳环或双环碳环；其中-CH<sub>2</sub>-可任选被-C(O)-置换。优选“碳环基”为含有 5 个或 6 个原子的单环或含有 9 个或 10 个原子的双环。

“碳环基”的合适基团包括环丙基、环丁基、1-氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基或 1-氧代-2,3-二氢化茚基。“碳环基”尤其是环丙基、环丁基、1-氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基或 1-氧代-2,3-二氢化茚基。

“C<sub>1-10</sub> 烷酰氧基”和“C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基”的一个实例为乙酰氧基。

“C<sub>1-10</sub> 烷氧基羰基”和“C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基”的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。“C<sub>1-10</sub> 烷氧基”和“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”的实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。“C<sub>1-10</sub> 烷酰基氨基”和“C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基”的实例包括甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。

“C<sub>1-10</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 为 0-2)”和“C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub> (其中 a 为 0-2)”的实例包括甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙磺酰基。“C<sub>1-10</sub> 烷酰基”和“C<sub>1-6</sub> 烷酰基”的实例包括 C<sub>1-3</sub> 烷酰基、丙酰基和乙酰基。“N-C<sub>1-10</sub> 烷基氨基”和“N-C<sub>1-6</sub> 烷基氨基”的实例包括甲基氨基和乙基氨基。“N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基”和“N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基”的实例包括二-N-甲基氨基、二-(N-乙基)氨基和 N-乙基-N-甲基氨基。“C<sub>2-10</sub> 烯基”和“C<sub>2-6</sub> 烯基”的实例为乙烯基、烯丙基和 1-丙烯基。“C<sub>2-10</sub> 炔基”和“C<sub>2-6</sub> 炔基”的实例为乙炔基、1-丙炔基和 2-丙炔基。“N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)氮磺酰基”和“N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氮磺酰基”的实例是 N-(C<sub>1-3</sub> 烷基)氮磺酰基, N-(甲基)氮磺酰基和 N-(乙基)氮磺酰基。“N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基”和“N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基”的实例是 N,N-(二甲基)氮磺酰基和 N-(甲基)-N-(乙基)氮磺酰基。

“N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)氨基甲酰基”和“N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基甲酰基”的实例为甲基氨基羰基和乙基氨基羰基。“N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基”和“N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基”的实例是二甲基氨基羰基和甲基乙基氨基羰基。“C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基”和“C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基”的实例为甲磺酰基和乙磺酰基。“N,N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>3</sub> 铵基”和“N,N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>3</sub> 铵基”的实例是三甲基氨基和甲基二乙基氨基。“C<sub>1-10</sub> 烷氧基羰基氨基”和“C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基氨基”的实例为甲氧基羰基氨基和叔丁氧基羰基氨基。“N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)氮磺酰基氨基”和“N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氮磺酰基氨基”的实例是 N-甲基氮磺酰基氨基和 N-乙基氮磺酰基氨基。

“N,N-(C<sub>1-10</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基氨基”和“N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氮磺酰基氨基”的实例是 N,N-二甲基氮磺酰基氨基和 N-甲基-N-乙基氮磺酰基氨基。

“C<sub>1-10</sub> 烷硫基”和“C<sub>1-6</sub> 烷硫基”的实例为甲硫基和乙硫基。“碳环基 C<sub>1-10</sub> 烷基”的实例包括苄基和苯乙基。“杂环基 C<sub>1-10</sub> 烷基”的实例包括吗啉代丙基和吡啶基甲基。

本发明化合物的合适的药学上可接受的盐是例如具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐，与例如无机酸或有机酸的酸加成盐，如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸、醋酸或马来酸形成的酸加成盐。此外，具有足够酸性的本发明化合物的合适药学上可接受的盐为碱金属的盐，如钠盐或钾盐；碱土金属盐如钙盐、镁盐、铵盐；或与能提供生理上可接受的阳离子的有机碱的盐，如甲胺盐、二甲胺盐、三甲胺盐、哌啶盐、吗啉盐或三-(2-羟乙基)胺盐。

式(I)化合物可以在人体内或动物体内分解得到式(I)化合物的前体药物的形式给药。前体药物的实例包括式(I)化合物的体内可水解的酯和体内可水解的酰胺。

含有羧基或羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯为，例如，在人体内或动物体内可被水解而产生母体酸或醇的药学上可接受的酯。对于羧基的合适药学上可接受的酯包括 C<sub>1-6</sub> 烷氧基甲酯(如甲氧基甲基酯)、C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基甲酯(如新戊酰氧基甲基酯、2-苯并[c]呋喃酮基酯)、C<sub>3-8</sub> 环烷氧基羧基 C<sub>1-6</sub> 烷基酯(如 1-环己基羧基乙基酯)、1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲酯(如 5-甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯)和 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羧基乙酯(如 1-甲氧基羧基乙基酯)，并可在本发明化合物的任何羧基上形成。

含有羟基的式(I)化合物的体内可水解的酯包括无机酯(如磷酸酯)和 $\alpha$ -酰氧基烷基醚以及酯在体内水解分解得到母体羟基而产生的相关化合物。 $\alpha$ -酰氧基烷基醚的实例包括如乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基甲氧基。对于羟基来说，其它形成体内可水解的酯的基团包括烷酰基、苯甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧基羧基(得到碳酸烷基酯)、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(得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基

和羧基乙酰基。苯甲酰基上的取代基的实例包括吗啉代和哌嗪基(piperazino), 并通过亚甲基连接其环氮原子于该苯甲酰基环的 3-位或 4-位上。

含有羧基的式(I)化合物的体内可水解的酰胺的合适基团为例如  $N$ - $C_{1-6}$  烷基或  $N,N$ -二- $C_{1-6}$  烷基酰胺, 如  $N$ -甲基酰胺、 $N$ -乙基酰胺、 $N$ -丙基酰胺、 $N,N$ -二甲基酰胺、 $N$ -乙基- $N$ -甲基酰胺或  $N,N$ -二乙基酰胺。

某些式(I)化合物可具有手性中心和/或几何异构体中心(E-异构体和 Z-异构体), 应清楚本发明包括具有 IBAT 抑制活性的所有这些旋光异构体、非对映异构体和几何异构体。

本发明涉及具有 IBAT 抑制活性的式(I)化合物的任何和所有互变异构体形式。

还应清楚某些式(I)化合物可以为溶剂化和非溶剂化形式, 如水合物形式。应清楚本发明包括具有 IBAT 抑制活性的所有这些溶剂化形式。

具体基团含义如下。当这些基团与上文或下文定义的任何定义、权利要求书或实施方案相符合时, 都可使用这些含义。

$R^v$  选自氢。

$R^1$  和  $R^2$  均为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^1$  和  $R^2$  均为  $C_{1-4}$  烷基。

$R^1$  和  $R^2$  中的一个为乙基, 而另一个为丁基。

$R^1$  和  $R^2$  均为丁基。

$R^x$  和  $R^y$  均为氢。

$R^z$  为  $C_{1-4}$  烷基。

$v$  为 0-2。

$v$  为 0。

$R^4$  为式(IA)的基团。

$R^5$  为式(IA)的基团。

$R^3$  和  $R^6$  为氢。



$R^4$  为卤基。

$R^4$  为溴或氯。

$R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^4$  为乙氧基或甲氧基。

$R^4$  为甲氧基。

$R^4$  为乙硫基或甲硫基。

$R^4$  为甲硫基。

$R^5$  为甲硫基。

$R^5$  为式(IA)的基团,  $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0。

$R^5$  为式(IA)的基团,  $R^4$  为  $C_{1-4}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0。

$R^5$  为式(IA)的基团,  $R^4$  为甲硫基。

$X$  为  $-O-$ 。

环 A 为芳基; 其中环 A 任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代; 其中  $R^{18}$  为羟基。

环 A 为苯基; 其中环 A 任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代; 其中  $R^{18}$  为羟基。

环 A 为苯基或 4-羟基苯基。

$R^7$  为氢。

$R^8$  为氢。

$R^9$  为氢。

$R^{10}$  为式(IB)的基团。

$R^{11}$  为氢。

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或  $C_{1-10}$  烷基。

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或  $C_{1-4}$  烷基。

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或甲基。

$R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢, 或者  $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为氢, 而另一个为甲基。

$R^{14}$  选自  $C_{1-10}$  烷基或碳环基  $C_{1-10}$  烷基; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或

多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；其中  $R^{29}$  为羟基。

$R^{14}$  选自  $C_{1-10}$  烷基、碳环基  $C_{1-10}$  烷基和杂环基  $C_{1-10}$  烷基；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；其中  $R^{29}$  为羟基；或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示)。

$R^{14}$  选自  $C_{1-6}$  烷基或苯基  $C_{1-4}$  烷基；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；其中  $R^{29}$  为羟基。

$R^{14}$  选自戊基、苄基和四氢吡喃；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；其中  $R^{29}$  为羟基；或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示)。

$R^{14}$  选自戊基或苄基；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；其中  $R^{29}$  为羟基。

$R^{14}$  选自 1,2,3,4,5-五羟基戊基或 3,4-二羟基苄基。

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代；其中  $R^{37}$  为  $N$ -( $C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基；任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代；其中  $R^{34}$  为氨基甲酰基。

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成吡咯烷基；其中所述吡咯烷基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代；其中  $R^{37}$  为  $N$ -甲基氨基甲酰基；任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代；其中  $R^{34}$  为氨基甲酰基。

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成 2-( $N$ -(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基吡咯烷-1-基)。

$n$  为 1。

$R^5$  为式(IA)的基团(如上所示)，其中：

$X$  为 -O-；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢；

$R^9$  为氢；

环 A 为芳基；

$R^{10}$  为氨基甲酰基或  $N$ -( $C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基或式(IB)的基团(如

上所示), 其中  $R^{10}$  任选被一个或多个选自  $R^{23}$  的取代基在碳上取代;  
并且其中:

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢、氨基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  可任选被一个或多个选自  $R^{25}$  的取代基在碳上取代;

$R^{14}$  选自氨基甲酰基、羟基氨基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、碳环基、碳环基  $C_{1-10}$  烷基、杂环基、杂环基  $C_{1-10}$  烷基或碳环基- $(C_{1-6}$  亚烷基) $_p$ - $R^{27}$ - $(C_{1-6}$  亚烷基) $_q$ -; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{30}$  的基团取代; 或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示), 其中:

$R^{15}$  为氢或  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{16}$  为  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $R^{16}$  可任选被一个或多个选自  $R^{31}$  的基团在碳上取代;

$n$  为 1;

$R^{23}$  为羟基;

$R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  独立选自卤基、羟基、氨基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N,N$ - $(C_{1-6}$  烷基) $_3$  铵基、 $N,N$ - $(C_{1-6}$  烷基) $_2$  氨基磺酰基氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基氨基、碳环基、杂环基、碳环基- $(C_{1-6}$  亚烷基) $_p$ - $R^{32}$ - $(C_{1-6}$  亚烷基) $_q$ -或杂环基- $(C_{1-6}$  亚烷基) $_r$ - $R^{33}$ - $(C_{1-6}$  亚烷基) $_s$ -; 其中  $R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  可任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自  $R^{35}$  的基团取代;

$R^{27}$ 、 $R^{32}$  或  $R^{33}$  独立选自-O-、- $NR^{36}C(O)NR^{36}$ -、- $OC(O)N=C$ -或- $NR^{36}C(O)$ -; 其中  $R^{23}$  为氢;

$p$ 、 $q$ 、 $r$  和  $s$  独立选自 0 或 1;

$R^{34}$  选自羟基、氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰或甲氧基;

$R^{30}$  或  $R^{35}$  独立选自  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基。

$R^5$  为式(IA)的基团(如上所示), 其中:

$X$  为-O-;

环 A 为芳基；其中环 A 任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢；

$R^9$  为氢；

$R^{10}$  为式(IB)的基团(如上所示)；

$R^{11}$  为氢；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或  $C_{1-10}$  烷基；

$R^{14}$  选自  $C_{1-10}$  烷基、碳环基  $C_{1-10}$  烷基和杂环基；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示)；

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成杂环基；其中所述杂环基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代；

n 为 1；

$R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  独立选自羟基和  $N$ -( $C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基；其中  $R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  可独立任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代；并且

$R^{34}$  为氨基甲酰基。

$R^5$  为式(IA)的基团(如上所示)，其中：

X 为 -O-；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢；

$R^9$  为氢；

环 A 为苯基；

$R^{10}$  为氨基甲酰基或式(IB)的基团(如上所示)，其中：

$R^{11}$  为氢；

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢、氨基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^{12}$  和  $R^{13}$  可独立任选被一个或多个选自  $R^{25}$  的取代基在碳上取代；

$R^{14}$  选自氨基甲酰基、羟基氨基羰基、 $C_{1-6}$  烷基、碳环基、杂环

基或碳环基-(C<sub>1-6</sub>亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>27</sup>-(C<sub>1-6</sub>亚烷基)<sub>q</sub>-; 其中 R<sup>14</sup> 可任选被一个或多个选自 R<sup>29</sup> 的取代基在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自 R<sup>30</sup> 的基团取代; 或 R<sup>14</sup> 为式(IC)的基团(如上所示), 其中:

R<sup>15</sup> 为氢;

R<sup>16</sup> 为 C<sub>1-6</sub> 烷基; 其中 R<sup>16</sup> 可任选被一个或多个选自 R<sup>31</sup> 的基团在碳上取代;

n 为 1;

R<sup>25</sup>、R<sup>29</sup> 或 R<sup>31</sup> 独立选自卤基、羟基、氨基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、N,N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>3</sub> 铵基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基磺酰基氨基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基氨基、碳环基、杂环基、碳环基-(C<sub>1-6</sub> 亚烷基)<sub>p</sub>-R<sup>32</sup>-(C<sub>1-6</sub> 亚烷基)<sub>q</sub>-或杂环基-(C<sub>1-6</sub> 亚烷基)<sub>r</sub>-R<sup>33</sup>-(C<sub>1-6</sub> 亚烷基)<sub>s</sub>-; 其中 R<sup>25</sup>、R<sup>29</sup> 或 R<sup>31</sup> 可独立任选被一个或多个 R<sup>34</sup> 在碳上取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-, 则该氮可任选被选自 R<sup>35</sup> 的基团取代;

R<sup>27</sup>、R<sup>32</sup> 或 R<sup>33</sup> 独立选自-O-、-NR<sup>36</sup>C(O)NR<sup>36</sup>-、-OC(O)N=C-或-NR<sup>36</sup>C(O)-; 其中 R<sup>23</sup> 为氢;

p、q、r 和 s 独立选自 0 或 1;

R<sup>34</sup> 选自羟基、氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰或甲氧基;

R<sup>30</sup> 或 R<sup>35</sup> 独立选自 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基。

R<sup>5</sup> 为式(IA)的基团(如上所示), 其中:

X 为-O-;

R<sup>7</sup> 为氢;

R<sup>8</sup> 为氢;

R<sup>9</sup> 为氢;

R<sup>10</sup> 为氨基甲酰基或式(IB)的基团(如上所示), 其中:

R<sup>11</sup> 为氢;

R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 独立选自氢、氨基甲酰基或甲基; 其中 R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 可独立任选被一个或多个选自 R<sup>25</sup> 的取代基在碳上取代;

$R^{14}$  选自氨基甲酰基、羟基氨基羰基、甲基、乙基、丙基、苯基、1,5-苯并二氧杂庚英基、2,3-二氢苯并咪唑基、哌啶基、苯胺基羰基或苯胺基羰基；其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代；并且其中所述哌啶基任选被选自  $R^{30}$  的基团在氮上取代；或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示)，其中：

$R^{15}$  为氢；

$R^{16}$  为甲基、乙基或己基；其中  $R^{16}$  可任选被一个或多个选自  $R^{31}$  的基团在碳上取代；

$n$  为 1；

$R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  独立选自氟、羟基、氨基、氨基磺酰基、甲氧基、 $N,N,N$ -三甲基氨基、 $N,N$ -二甲基氨基磺酰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、苯基、吗啉代、咪唑基、吲哚基、2,4-噻唑烷二酮基、哌嗪基、2-咪唑烷酮基、苯氧基、苄氧基羰基亚氨基甲基、 $N'$ -吡啶基脒基或  $N'$ -噻唑啉基脒基；其中  $R^{25}$ 、 $R^{29}$  或  $R^{31}$  可独立任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代；并且其中所述咪唑基、吲哚基、哌嗪基或 2-咪唑烷酮基可任选被选自  $R^{35}$  的基团在氮上取代；

$R^{27}$ 、 $R^{32}$  或  $R^{33}$  独立选自 -O-、-NHC(O)NH-、-OC(O)N=C- 或 -NHC(O)-；

$p$ 、 $q$ 、 $r$  和  $s$  独立选自 0 或 1；

$R^{34}$  选自羟基、氨基、氨基甲酰基、氨基磺酰基或甲氧基；

$R^{30}$  或  $R^{35}$  独立选自甲基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基。

$R^5$  为式(IA)的基团(如上所示)，其中：

$X$  为 -O-；

环 A 为苯基；其中环 A 任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代；

$R^7$  为氢；

$R^8$  为氢；

$R^9$  为氢；

$R^{10}$  为式(IB)的基团(如上所示), 其中:

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或甲基;

$R^{14}$  选自戊基、苄基和四氢吡喃; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代; 或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示);

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成吡咯烷基; 其中所述吡咯烷基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代;

$n$  为 1;

$R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  独立选自羟基和 *N*-甲基氨基甲酰基; 其中  $R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  可任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代;

$R^{34}$  为氨基甲酰基。

$R^5$  选自以下基团:

- 1) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(2-羟乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 2) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(2-三甲基氨基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 3) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(2-氨基乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 4) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 5) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -((S)-1-氨基甲酰基-2-羟乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 6) *N*-((R)- $\alpha$ -氨基甲酰基苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 7) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(1,1-二羟甲基-2-羟乙基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 8) *N*-{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(羟氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 9) *N*-((R)- $\alpha$ -{ $N^7$ -[*N*-(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 10) *N*-((R)- $\alpha$ -{ $N^7$ -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基

- 基甲酰基甲基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 11)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[N-(2-氟乙基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 12)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[N-(乙基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 13)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[N-(4-羟基-2-甲氧基苄基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 14)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[N-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 15)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[N-(4-氯磺酰基苄基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 16)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[N-(2-N,N-二甲基氨基磺酰基乙基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 17)  $N-((R)-\alpha-(N^2-[N-(2-(N^2-咪啉-2-基脲基)乙基)氨基甲酰基甲基]氨基甲酰基)苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 18)  $N-((R)-\alpha-[N^2-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 19)  $N-((R)-\alpha-[N^2-(3-吗啉代丙基)氨基甲酰基]苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 20)  $N-((R)-\alpha-[N^2-(2-咪唑-4-基乙基)氨基甲酰基]苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 21)  $N-((R)-\alpha-[N^2-(2-N,N-二甲基氨基磺酰基乙基)氨基甲酰基]苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 22)  $N-((R)-\alpha-\{N^2-[2-(2-羟基苯氧基)乙基]氨基甲酰基\}苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 23)  $N-((R)-\alpha-[N^2-(3-羟基-1,5-苯并二氧杂庚英-3-基甲基)氨基甲酰基]苄基)氨基甲酰基甲氧基;$
- 24)  $N-((R)-\alpha-[N^2-(3-叔丁氧基羰基氨基苄基)氨基甲酰基]苄基)氨基甲酰基甲氧基;$



酰基甲氧基;

- 25)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[3-(\text{苄氧基羰基亚氨基}-1\text{-氨基甲基})\text{苄基}]氨基甲酰基\}$   
苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 26)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(3,4\text{-二羟基苯基})-2\text{-甲氧基乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)  
氨基甲酰基甲氧基;
- 27)  $N-\{(R)-\alpha-[N^7-(2,3\text{-二羟基丙基})氨基甲酰基]\}$ 苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 28)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(5\text{-甲氧基吡啶-3-基})乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 29)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(2,5\text{-二氧噻唑烷-1-基})乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 30)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[3-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})丙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 31)  $N-\{(R)-\alpha-[N^7-(4\text{-氨磺酰基苯乙基})氨基甲酰基]\}$ 苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 32)  $N-\{(R)-\alpha-[N^7-(5,6\text{-二甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基甲基})氨基甲酰基]\}$ 苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 33)  $N-\{(R)-\alpha-[N^7-(1\text{-叔丁氧基羰基哌啶-4-基甲基})氨基甲酰基]\}$ 苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 34)  $N-\{(R)-\alpha-[N^7-[4\text{-硝基苯胺基羰基甲基})氨基甲酰基]\}$ 苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 35)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(N^7\text{-嘧啶-2-基脲基})乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 36)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(N^7\text{-吡啶-2-基脲基})乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 37)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(4\text{-氨基甲酰基苯氧基})乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基甲酰基甲氧基;
- 38)  $N-((R)-\alpha-\{N^7-[2-(2\text{-氧代咪唑烷-1-基})乙基}]氨基甲酰基\}$ 苄基)氨基

甲酰基甲氧基；和

39)  $N$ -{(R)- $\alpha$ -[ $N^7$ -(3-氨基苄基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基。

$R^5$ 选自以下基团：

- 1)  $N$ -{(R)- $\alpha$ -[ $N$ -(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基；
- 2)  $N$ -{(R)- $\alpha$ -[ $N$ -(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基；
- 3)  $N$ -((R/S)- $\alpha$ -{ $N$ -[1-(R)-2-(S)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)丙-2-基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基；
- 4)  $N$ -[(R)- $\alpha$ -( $N$ -{2-(S)-[ $N$ -(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基羧基甲基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基；
- 5)  $N$ -((R)- $\alpha$ -{ $N$ -[2-(3,4,5-三羟基苯基)乙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基；和
- 6)  $N$ -{(R)- $\alpha$ -[ $N$ -(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基。

因此，在本发明的再一方面，提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物，其中：

$R^v$ 选自氢；

$R^1$ 和 $R^2$ 均为 $C_{1-6}$ 烷基；

$R^x$ 和 $R^y$ 均为氢；

$v$ 为0；

$R^3$ 和 $R^6$ 均为氢；

$R^5$ 为式(IA)的基团， $R^4$ 为 $C_{1-6}$ 烷基 $S(O)_a$ ，其中 $a$ 为0；

$X$ 为-O-；

环A为芳基；其中环A可任选被一个或多个选自 $R^{18}$ 的取代基在碳上取代；其中 $R^{18}$ 为羟基；

$R^7$ 为氢；

$R^8$ 为氢；

$R^9$  为氢;

$R^{10}$  为式(IB)的基团;

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或  $C_{1-10}$  烷基;

$R^{14}$  选自  $C_{1-10}$  烷基或碳环基  $C_{1-10}$  烷基; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代; 其中  $R^{29}$  为羟基。

因此, 在本发明的再一方面, 提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物, 其中:

$R^v$  选自氢;

$R^1$  和  $R^2$  均为  $C_{1-6}$  烷基;

$R^x$  和  $R^y$  均为氢;

$v$  为 0;

$R^3$  和  $R^6$  均为氢;

$R^5$  为式(IA)的基团,  $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0;

$X$  为  $-O-$ ;

环 A 为芳基; 其中环 A 可任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代;

$R^7$  为氢;

$R^8$  为氢;

$R^9$  为氢;

$R^{10}$  为式(IB)的基团(如上所示):

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或  $C_{1-10}$  烷基;

$R^{14}$  选自  $C_{1-10}$  烷基、碳环基  $C_{1-10}$  烷基和杂环基; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代; 或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示);

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成杂环基; 其中所述杂环基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代;

$n$  为 1;

$R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  独立选自羟基和  $N$ -( $C_{1-10}$  烷基)氨基甲酰基; 其中  $R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  可独立任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代;

$R^{34}$  为氨基甲酰基。

因此, 在本发明的再一方面, 提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物, 其中:

$R^v$  选自氢;

$R^1$  和  $R^2$  均为丁基;

$R^x$  和  $R^y$  均为氢;

$v$  为 0;

$R^3$  和  $R^6$  均为氢;

$R^5$  为式(IA)的基团,  $R^4$  为甲硫基;

$X$  为 -O-;

环 A 为苯基或 4-羟基苯基;

$R^7$  为氢;

$R^8$  为氢;

$R^9$  为氢;

$R^{10}$  为式(IB)的基团;

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  均为氢, 或  $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为氢, 而另一个为甲基;

$R^{14}$  选自 1,2,3,4,5-五羟基戊基或 3,4-二羟基苄基。

因此, 在本发明的再一方面, 提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物, 其中:

$R^v$  选自氢;

$R^1$  和  $R^2$  均为丁基;

$R^x$  和  $R^y$  均为氢;

$v$  为 0;

$R^3$  和  $R^6$  均为氢;

$R^5$  为式(IA)的基团,  $R^4$  为甲硫基;

X 为-O-;

环 A 为苯基; 其中环 A 可独立任选被一个或多个选自  $R^{18}$  的取代基在碳上取代;

$R^7$  为氢;

$R^8$  为氢;

$R^9$  为氢;

$R^{10}$  为式(IB)的基团(如上所示):

$R^{11}$  为氢;

$R^{12}$  和  $R^{13}$  独立选自氢或甲基;

$R^{14}$  选自戊基、苄基和四氢吡喃; 其中  $R^{14}$  可任选被一个或多个选自  $R^{29}$  的取代基在碳上取代; 或  $R^{14}$  为式(IC)的基团(如上所示);

$R^{15}$  和  $R^{16}$  与连接它们的氮一起形成吡咯烷基; 其中所述吡咯烷基可任选被一个或多个  $R^{37}$  在碳上取代;

n 为 1;

$R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  独立选自羟基和 *N*-甲基氨基甲酰基; 其中  $R^{18}$ 、 $R^{29}$  和  $R^{37}$  可独立任选被一个或多个  $R^{34}$  在碳上取代;

$R^{34}$  为氨基甲酰基。

因此, 在本发明的另一方面, 提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物, 其中:

$R^v$  选自氢;

$R^1$  和  $R^2$  均为丁基;

$R^x$  和  $R^y$  均为氢;

v 为 0;

$R^3$  和  $R^6$  均为氢;

$R^4$  为甲硫基;

$R^5$  选自以下基团:

- 1) *N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲

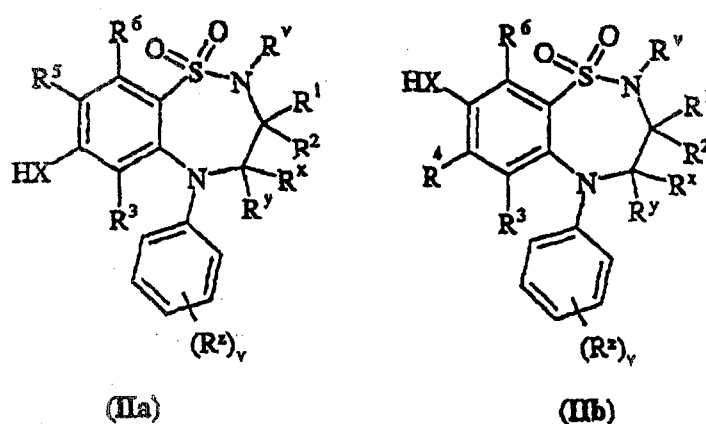
- 酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基;
- 2) *N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)氨基甲酰基]-4-羟基苄基}氨基甲酰基甲氧基;
  - 3) *N*-((R/S)- $\alpha$ -{*N*-[1-(R)-2-(S)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苯基)丙-2-基]氨基甲酰基}-4-羟基苄基)氨基甲酰基甲氧基;
  - 4) *N*-[(R)- $\alpha$ -(*N*-{2-(S)-[*N*-(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基羧基甲基}氨基甲酰基)苄基]氨基甲酰基甲氧基;
  - 5) *N*-((R)- $\alpha$ -{*N*-[2-(3,4,5-三羟基苯基)乙基]氨基甲酰基}苄基)氨基甲酰基甲氧基; 和
  - 6) *N*-{(R)- $\alpha$ -[*N*-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-基甲基)氨基甲酰基]苄基}氨基甲酰基甲氧基。

在本发明的另一方面, 本发明的优选化合物是实施例中的任一化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

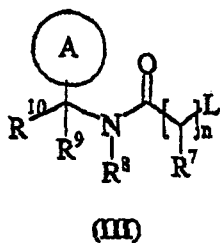
本发明优选的方面是与式(I)化合物或其药学上可接受的盐相关的那些方面。

本发明的另一方面提供制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物的方法, 所述方法(其中除非另有说明, 否则可变基团的定义同式(I))包括以下:

方法 1): 对于其中 X 为 -O-、-NR<sup>a</sup> 或 -S- 的式(I)化合物; 使式(IIa)化合物或式(IIb)化合物

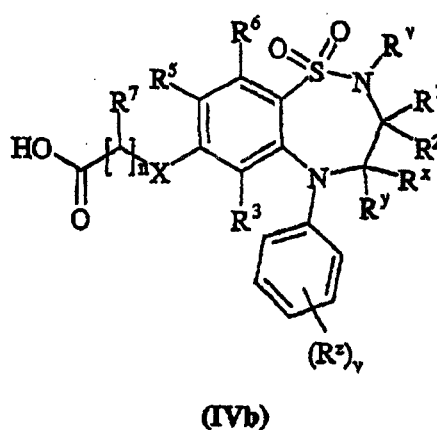
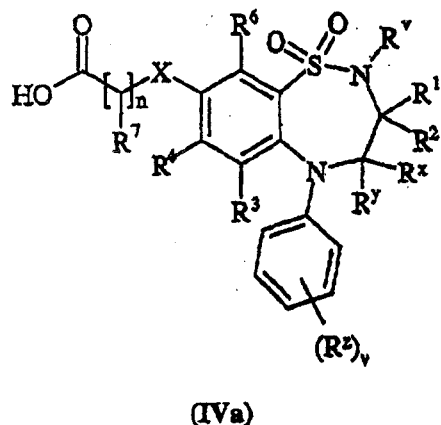


与式(III)化合物反应,

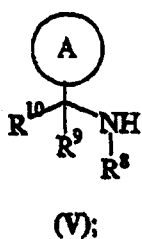


其中 L 为可置换基团;

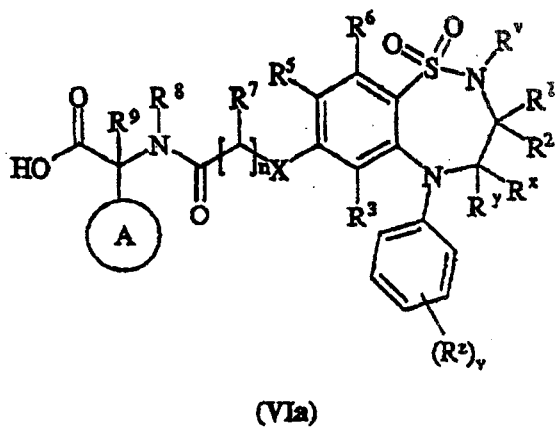
方法 2): 使式(IVa)或式(IVb)的酸或其活性衍生物

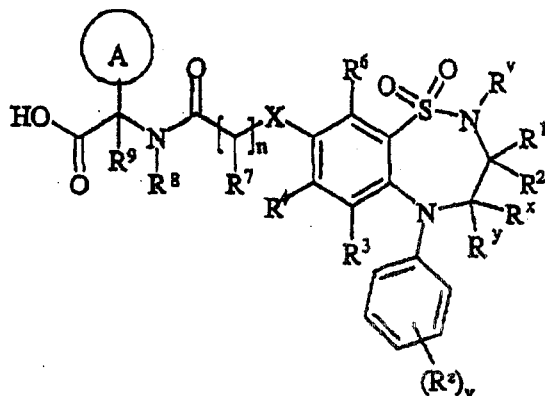


与式(V)的胺反应:



方法 3): 对于其中 R<sup>10</sup> 为式(IB)的基团的式(I)化合物; 使式(VIa)化合物或式(VIb)化合物





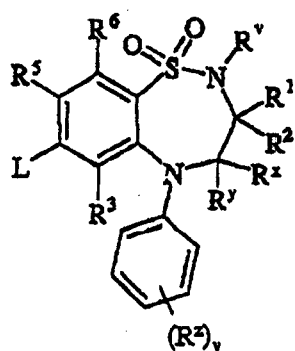
(VIb)

与式(VII)的胺反应;

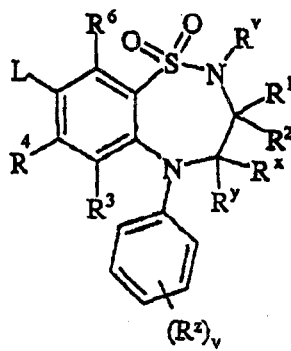


(VII)

方法 4)): 对于其中  $R^4$  和  $R^5$  中的一个独立选自任选被一个或多个  $R^{17}$  在碳上取代的  $C_{1-6}$  烷硫基的式(I)化合物; 使式(VIIIa)化合物或式(VIIIb)化合物



(VIIIa)



(VIIIb)

与式(IX)的硫醇反应, 其中 L 为可置换基团,

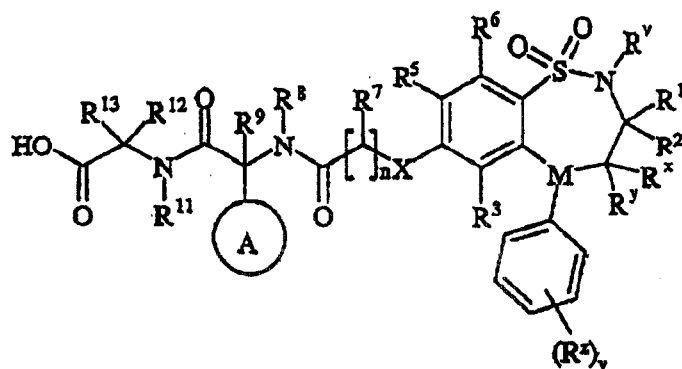


(IX)

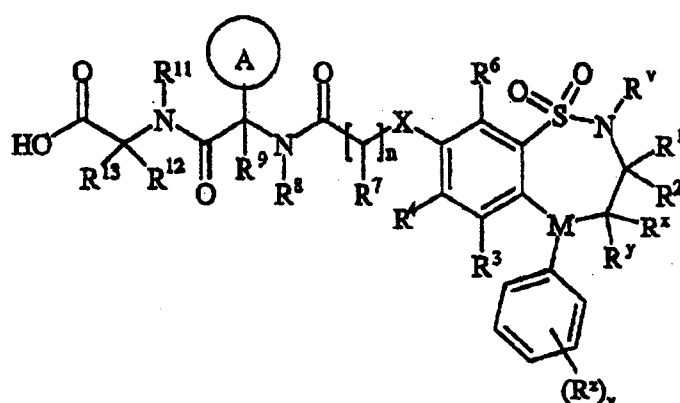
其中  $R^m$  为任选被一个或多个  $R^{17}$  在碳上取代的  $C_{1-6}$  烷硫基; 或

方法 5): 对于其中  $R^{14}$  为式(IC)的基团的式(I)化合物; 使式(Xa)化合物或式(Xb)化合物



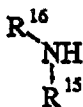


(Xa)



(Xb)

与式(XI)的胺反应,



(XI)

其后必要时或需要时, 则:

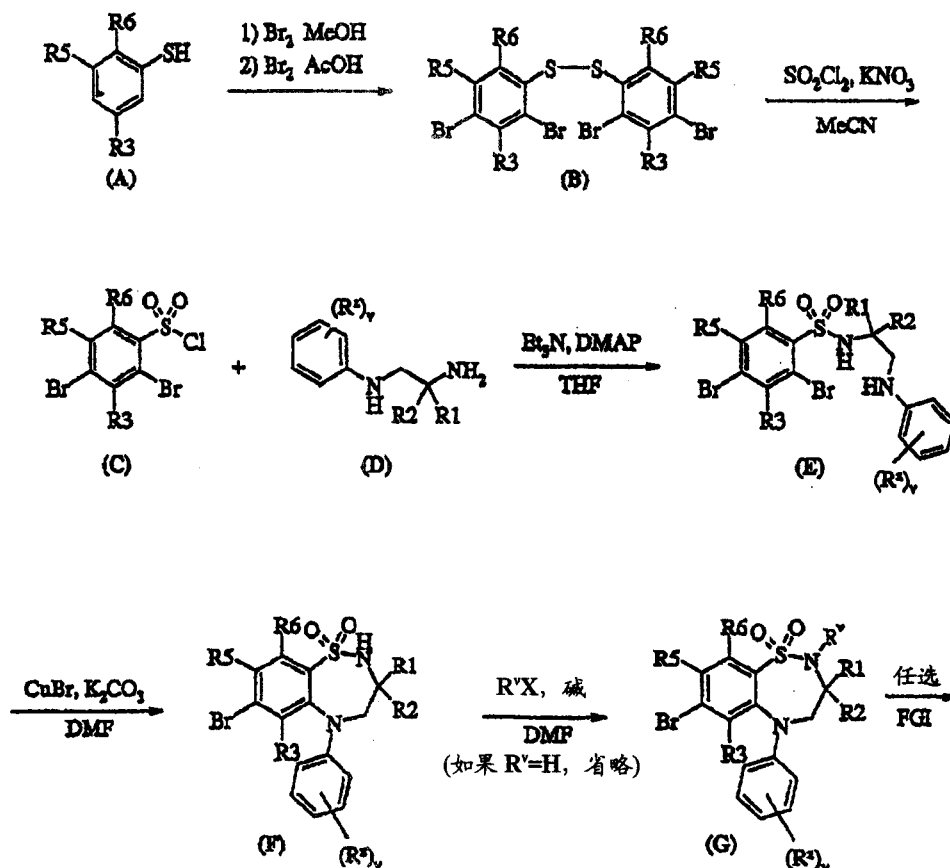
- i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物; 和/或
- ii) 除去任何保护基团; 和/或
- iii) 形成药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

L 为可置换基团, L 的合适基团为例如卤代基或磺酰氧基, 例如氯基、溴基、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

以上反应的具体反应条件如下。

本发明的双环系统可按以下流程组合。技术人员将会认识到,

为制备任一上述鉴定的中间体, 在以下流程中的  $R^4$  或  $R^5$  的基团将被合适的基团取代。例如, 为合成式(IIa)化合物, 在以下流程中,  $R^4$  将为 HX。



FGI 是用技术人员已知的方法将 Br 转换为  $R^4$  的其它基团的官能团互变。

式(A)化合物和式(D)化合物为市售获得的化合物, 或者为文献中已知的化合物, 或者可以通过本领域已知的标准方法制备。

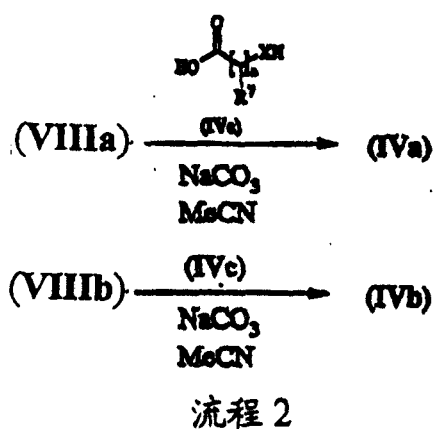
方法 1): 可以在碱例如无机碱(碳酸钠)或有机碱(如 Hunigs 碱)存在下, 在合适的溶剂如乙腈、二氯甲烷或四氢呋喃存在下, 在  $0^{\circ}\text{C}$  至回流的温度范围内, 优选回流温度或接近回流温度下, 使式(IIa)化合物或式(IIb)化合物与式(III)化合物反应。

式(III)化合物为可市售获得的化合物, 或者为文献中已知的化合物, 或者可以通过本领域已知的标准方法制备。

方法 2)、方法 3)和方法 5): 可使酸和胺在合适偶联剂存在下一起偶联。本领域已知的标准肽偶联试剂可用作合适的偶联剂, 或者例如任选在催化剂如二甲氨基吡啶或 4-吡咯烷基吡啶存在下, 任选在碱如三乙胺、吡啶或 2,6-二烷基吡啶(如 2,6-二甲基吡啶或 2,6-二叔丁基吡啶)存在下, 使用羰基二咪唑和二环己基碳二亚胺。合适的溶剂包括二甲基乙酰胺、二氯甲烷、苯、四氢呋喃和二甲基甲酰胺。所述偶联反应可在 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内方便地进行。

合适活性酸衍生物包括酰基卤(如酰基氯)和活性酯(如五氟苯基酯)。这类化合物与胺的反应是本领域熟知的, 例如, 它们可在如上所述的碱存在下, 在如上所述合适溶剂中进行反应。所述反应可在 $-40^{\circ}\text{C}$ 至 $40^{\circ}\text{C}$ 的温度范围内方便地进行。

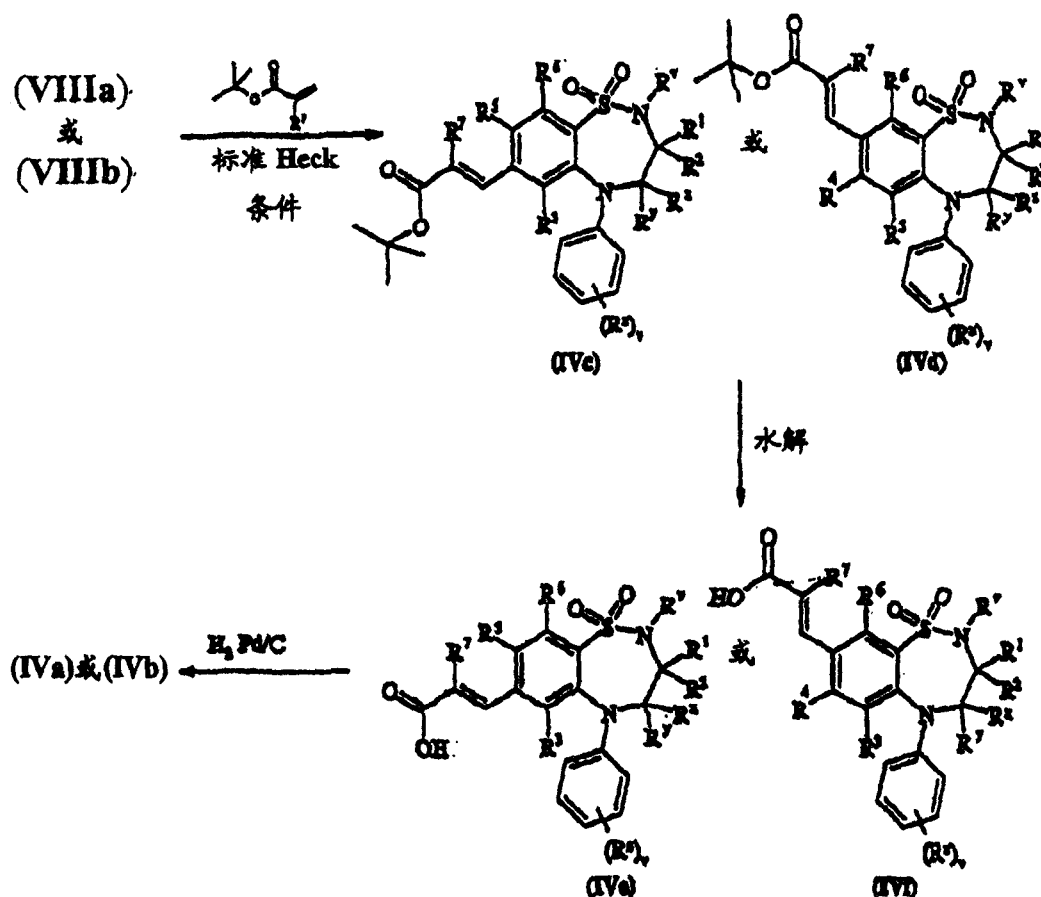
其中  $X = -\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^a$ 、 $-\text{S}-$  的式(IVa)化合物或式(IVb)化合物可按流程 2 制备:



其中(VIIIa)和(VIIIb)中的 L 为可置换基团, 例如溴基、氯基、氟基、甲磺酰基或甲苯磺酰基, 其中 X 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $\text{NR}^a$  (接着任选按方法 1 的氧化步骤氧化成 $-\text{SO}-$ 和 $-\text{SO}_2-$ )。

其中 X 为 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ 的式(IVa)化合物和式(IVb)化合物可通过将流程 2 中得到的其中 X 为 $-\text{S}-$ 的式(IVa)化合物和式(IVb)化合物氧化来制备。

其中 X 为 $-\text{CH}_2$ 的式(Va)化合物或式(Vb)化合物可按流程 3 制备。



流程 3

方法 4): 可以在碱例如无机碱(如碳酸钠)或有机碱(如 Hunigs 碱)存在下, 在合适的溶剂如 DMF 或 THF 存在下, 在 0℃ 至回流的温度范围内, 使式(VIIIa)化合物和式(VIIIb)化合物与式(IX)硫醇反应。

可按以上制备式(I)化合物的任何方法制备式(VIIIa)化合物和式(VIIIb)化合物, 但其中  $R^4$  和  $R^5$  中的一个为 L。

其它原料是为可市售获得的化合物, 或者为文献中已知的化合物, 或者可以通过本领域已知的标准方法制备。

应清楚本发明化合物中的某些各种环取代基可通过标准的芳族取代反应引入或者在上述提及的过程之前或之后立即通过常规的官能团改性产生, 并且这些涵盖在本发明的方法中。这些反应和改性包括例如通过芳族取代反应、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化引入取代基。这些方法的试剂和反应条件都是化学领域中熟知的。芳族取代反应的具体实例包括采用浓硝酸引入硝基; 在

Friedel Crafts 条件下, 采用如酰基卤和路易斯酸(如三氯化铝)引入酰基; 在 Friedel Crafts 条件下, 采用烷基卤和路易斯酸(如三氯化铝)引入烷基; 以及引入卤代基。改性的具体实例包括通过例如用镍催化剂催化氢化或者在加热和盐酸存在下用铁处理, 可将硝基还原为氨基; 将烷硫基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

还应该理解, 在此提及的某些反应中, 保护化合物中的任何敏感基团可能是必须的/需要的。必须或需要保护的情况和合适的保护方法是本领域技术人员已知的。可根据标准操作规范使用常规的保护基(例如参见 T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1999)。因此, 在此提及的某些反应中, 如果反应物包括如氨基、羧基或羟基等基团, 则需保护这些基团。

对于氨基或烷基氨基的合适保护基团有例如酰基, 如乙酰基等烷酰基, 如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基等烷氧基羰基, 如苄氧基羰基等芳基甲氧基羰基, 或如苯甲酰基等芳酰基。对于上述保护基团的脱保护条件必须随保护基团的选择而变化。因此, 酰基如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基可以例如通过用合适的碱如氢氧化锂或氢氧化钠等碱金属氢氧化物水解脱去。或者, 如叔丁氧基羰基等酰基可以通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理脱去, 如苄氧基羰基等芳基甲氧基羰基可以例如通过在催化剂如披钨碳存在下氢化或通过用路易斯酸如三(三氟乙酸)硼处理脱去。对于伯氨基的合适的替代保护基团有例如邻苯二甲酰基, 其可通过用烷基胺如二甲基氨基丙胺或用胍处理脱去。

对于羟基的合适保护基团有例如酰基, 如乙酰基等烷酰基、苯甲酰基等芳酰基、或苄基等芳基甲基。对于以上保护基团的脱保护条件将必须随着保护基团的选择而变化。因此, 例如烷酰基或芳酰基等酰基可以例如通过用合适的碱如氢氧化锂或氢氧化钠等碱金属氢氧化物水解脱去。或者, 苄基等芳基甲基可以例如经催化剂如披钨碳存在下的氢化脱去。

对于羧基的合适保护基团有例如酯化基团，例如可通过例如用氢氧化钠等碱水解脱去的甲基或乙基，可通过例如用三氟乙酸等有机酸类的酸处理脱去的叔丁基，可通过经催化剂如钨碳存在下的氢化脱去的苄基。

采用化学领域熟知的常规技术，可以在所述合成的任何方便的阶段除去保护基团。

如上所述，本发明中定义的化合物具有 IBAT 抑制活性。这些特性例如可采用研究对在 IBAT 转染细胞中胆汁酸吸收的影响的体外试验 (Smith L., Price-Jones M.J., Hugnes K.T. 和 Jones N.R.A.; *J Biomolecular Screening*, 3, 227-230) 或通过研究对小鼠/大鼠中放射性标记胆汁酸的吸收的影响的体内试验 (Lewis M.C., Brieady L.E. 和 Root C., J., *J Lip Res* 1995, 36, 1098-1105) 进行评价。

根据本发明的另一方面，提供一种药用组合物，所述组合物包含如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

所述组合物可以为适用于口服的形式，例如作为片剂或胶囊剂；适用于胃肠外注射(包括静脉、皮下、肌内、血管内或输注)的形式，例如作为无菌溶液剂、混悬剂或乳剂；适用于局部给药的形式，例如作为软膏剂或乳膏剂；或者适用于直肠给药的形式，例如作为栓剂。

一般来说，可以以常规方法，采用常规赋形剂制备以上的组合物。

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物正常应以每平方米动物体表面积 5-5000mg，即大约 0.1-100mg/kg 或 0.01-50mg/kg 范围内的单位剂量给予温血动物，这通常可提供治疗有效剂量。单位剂型(如一粒片剂或一粒胶囊)通常含有例如 1-250mg 的活性成分。使用的日剂量优选在 1-50mg/kg 范围。另一方面，使用的日剂量在 0.02-20mg/kg 范围。然而，所述日剂量

必须随待治疗宿主、具体的给药途径和待治疗疾病的严重程度而变化。因此，最适剂量可由治疗任何具体患者的医师决定。

根据本发明的另一方面，提供一种在预防性或治疗性治疗温血动物(例如人)方法中使用的如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

我们已发现本发明定义的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物是有效的 IBAT 抑制剂，因此在治疗与高脂血症有关的疾病状态中具有价值。

因此，根据本发明的这一方面，提供用作药物的如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明的另一特征，提供如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于在温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供如上定义的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于治疗温血动物(例如人)的高脂血症的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供如上定义的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于治疗温血动物(例如人)的例如以下的异常脂血症和障碍的药物中的用途：高脂血症、高甘油三酯血症、高 $\beta$ 脂蛋白血症(高 LDL)、高前 $\beta$ 脂蛋白血症(高 VLDL)、高乳糜微粒血症、低脂蛋白血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症和低 $\alpha$ 脂蛋白血症(低 HDL)。

根据本发明的另一特征，提供如上定义的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于治疗温血动物(例如人)的例如以下的不同临床病症的药物中的用途：动脉粥样硬化、动脉硬化、心律失常、高血栓形成症状、血管功能异常、内皮功能异常、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、心肌

梗塞、心绞痛、周围血管疾病、心血管组织(如心脏、瓣膜、血管系统、动脉和静脉)炎症、动脉瘤、狭窄、再狭窄、血管斑、血管脂肪条痕、白细胞、单核细胞和/或巨噬细胞浸润、内膜增厚、中层变薄、感染和手术创伤及血管血栓形成、中风和一过性缺血发作。

根据本发明的另一特征,提供如上定义的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于治疗温血动物(例如人)的例如以下的疾病的药物中的用途:动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞、心绞痛、周围血管疾病、中风和一过性缺血发作。

根据本发明该方面的另一特征,提供在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明该方面的另一特征,提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的高脂血症的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明该方面的另一特征,提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的例如以下的异常脂血症和障碍的方法:高脂血症、高甘油三酯血症、高 $\beta$ 脂蛋白血症(高 LDL)、高前 $\beta$ 脂蛋白血症(高 VLDL)、高乳糜微粒血症、低脂蛋白血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症和低 $\alpha$ 脂蛋白血症(低 HDL),所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明该方面的另一特征,提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的例如以下的不同临床病症的方法:动脉粥样硬化、动脉硬化、心律失常、高血栓形成症状、血管功能异常、内皮功能异常、心力衰竭、冠心病、心血管疾病、心肌梗塞、心绞痛、



周围血管疾病、心血管组织(如心脏、瓣膜、血管系统、动脉和静脉)炎症、动脉瘤、狭窄、再狭窄、血管斑、血管脂肪条痕、白细胞、单核细胞和/或巨噬细胞浸润、内膜增厚、中层变薄、感染和手术创伤及血管血栓形成、中风和一过性缺血发作,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明该方面的另一特征,提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的例如以下的疾病的方法:动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞、心绞痛、周围血管疾病、中风和一过性缺血发作,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

显然 IBAT 抑制剂可潜在用于治疗 and/或预防胆石。根据本发明该方面的另一特征,提供一种治疗和/或预防需要这种治疗的温血动物(例如人)的胆石的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

治疗性或预防性治疗所需的剂量大小必须随待治疗宿主、给药途径和待治疗疾病的严重程度而变化。设计的单位剂量范围例如 0.02-50mg/kg, 优选 0.1-100mg/kg。

以上定义的 IBAT 抑制活性可作为单一疗法应用,或者除本发明化合物外还包含一种或多种其它的物质和/或疗法联合应用。可通过同时、序贯或独立给予治疗的各单一组分达到这种联合疗法。根据本发明的这一方面,提供一种联合治疗高脂血症的药品,所述药品包含如上定义的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及一种另外的如上定义的 IBAT 抑制物质以及另一种降血脂药。

在本发明的另一方面,可将式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物与 HMG Co-A 还原酶抑制

剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物一起给予。合适的 HMG Co-A 还原酶抑制剂、其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物是本领域熟知的他汀类。具体的他汀类药物有氟伐他汀、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(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸(罗苏伐他汀)或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。特别优选的他汀药物为阿托伐他汀或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。更优选的他汀药物为阿托伐他汀钙盐。更加特别优选的他汀药物是(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸(罗苏伐他汀)或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。更加特别优选的他汀类药物是罗苏伐他汀钙盐。

在本发明的另一方面,可将式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物与 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及/或胆汁酸结合剂一起给予,从而避免由抑制回肠胆汁酸转运系统而引起的结肠内胆汁酸过量的可能危险性。内脏中胆汁酸过量可引起腹泻。因此,本发明还提供对在包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物的治疗中病人可能发生的副作用(如腹泻)的治疗。

HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物通过其作用降低可用于胆汁酸合成的内源性胆固醇,与式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物联合使用具有降低脂质的相加作用。

适合于这种联合疗法的胆汁酸结合剂为树脂类,如考来烯胺和考来替泊。其优点在于用于治疗胆固醇血症,该疗法中胆汁酸结合

剂的量与单用胆汁酸结合剂的单一疗法中的治疗量相比,可保持更低。通过使用低剂量的胆汁酸结合剂,还可避免由于患者对治疗剂量耐受性差而引起的任何可能的副作用。

因此,在本发明的另一特征中,提供一种在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且同时、序贯或独立给予有效量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

因此,在本发明的另一特征中,提供一种在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且同时、序贯或独立给予胆汁酸结合剂。

因此,在本发明的另一特征中,提供一种在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且同时、序贯或独立给予有效量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且再同时、序贯或独立给予胆汁酸结合剂。

因此,在本发明的另一特征中,提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的高脂血症的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且同时、序贯或独立给予有效量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

因此,在本发明的另一特征中,提供一种治疗需要这种治疗的

温血动物(例如人)的高脂血症的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且同时、序贯或独立给予有效量的胆汁酸结合剂。

因此,在本发明的另一特征中,提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的高脂血症的方法,所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且同时、序贯或独立给予有效量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,并且再同时、序贯或独立给予胆汁酸结合剂。

根据本发明的另一方面,提供一种药用组合物,所述组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,和 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一方面,提供一种药用组合物,所述组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,和胆汁酸结合剂,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一方面,提供一种药用组合物,所述组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,和 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物,和胆汁酸结合剂,以及药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一方面,提供一种药盒,所述药盒包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及胆汁酸结合剂。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物，和 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物，以及胆汁酸结合剂。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；
- b) 第二单位剂型的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；和
- c) 装有所述第一和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；
- b) 第二单位剂型的胆汁酸结合剂；和
- c) 装有所述第一和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；
- b) 第二单位剂型的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；
- c) 第三单位剂型的胆汁酸结合剂；和
- d) 装有所述第一、第二和第三剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体；

- b) 第二单位剂型的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；和
- c) 装有所述第一和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体；
- b) 第二单位剂型的胆汁酸结合剂；和
- c) 装有所述第一和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体；
- b) 第二单位剂型的 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；
- c) 第三单位剂型的胆汁酸结合剂；和
- d) 装有所述第一、第二和第三剂型的容器装置。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 HMG Co-A 还原酶抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于在温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及胆汁酸结合剂在制备用于在温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 HMG Co-A 还原酶抑制剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及胆汁酸结合剂在制备用于在温血动物(例如人)体内产

生 IBAT 抑制作用的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 HMG Co-A 还原酶抑制剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于治疗温血动物(例如人)的高脂血症的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及胆酸结合剂在制备用于治疗温血动物(例如人)的高脂血症的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 HMG Co-A 还原酶抑制剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及胆酸结合剂在制备用于治疗温血动物(例如人)的高脂血症的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供一种联合疗法，所述疗法包括给予需要这种治疗的温血动物(例如人)有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体，并且同时、序贯或独立给予有效量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一特征，提供一种联合疗法，所述疗法包括给予需要这种治疗的温血动物(例如人)有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体，并且同时、序贯或独立给予有效量的胆酸结合剂以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一特征，提供一种联合疗法，所述疗法包括给予需要这种治疗的温血动物(例如人)有效量的式(I)化合物、或其药学

上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体，并且同时、序贯或独立给予有效量的 HMG Co-A 还原酶抑制剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体，并且再同时、序贯或独立给予有效量的胆酸结合剂以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一特征，提供一种联合疗法，所述疗法包括给予需要这种治疗的温血动物(例如人)有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体，并且同时、序贯或独立给予一种或多种选自下列的药物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体：

▶ CETP (胆甾醇酯转移蛋白)抑制剂，例如 WO 00/38725 第 7 页第 22 行至第 10 页第 17 行中参考和介绍的那些抑制剂，所述文献通过引用结合到本文中；

▶ 胆固醇吸收拮抗剂，例如 $\beta$ -丙内酰胺，如 SCH 58235 以及 US 5,767,115 中介绍的那些化合物，所述文献通过引用结合到本文中；

▶ MTP (微粒体转移蛋白)抑制剂，例如在 Science, 282, 751-54, 1998 中介绍的那些抑制剂，所述文献通过引用结合到本文中；

▶ 贝酸衍生物；例如氯贝特、吉非贝齐、非诺贝特、环丙贝特和苯扎贝特；

▶ 烟酸衍生物，例如烟酸(尼克酸)、阿西莫司和戊四烟酯；

▶ 植物甾醇化合物，例如甾烷醇类；

▶ 普罗布考；

▶ 抗肥胖症化合物，例如奥利司他(EP 129,748)和西布曲明(GB 2,184,122 和 US 4,929,629)；

▶ 抗高血压化合物，例如血管紧张素转化酶抑制剂(ACE)、血管紧张素 II 受体拮抗剂、肾上腺素能阻滞剂、 $\alpha$ 肾上腺素能阻滞剂、 $\beta$



肾上腺素能阻滞剂、 $\alpha/\beta$ 混合肾上腺素能阻滞剂、肾上腺素能兴奋剂、钙通道阻滞剂、利尿剂或血管舒张剂；

- ▶ 胰岛素；
- ▶ 磺酰脲类，包括格列本脲、甲苯磺丁脲；
- ▶ 二甲双胍；和/或
- ▶ 阿卡波糖。

可与式(I)化合物联合使用的具体的 ACE 抑制剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物(包括活性代谢物)包括但不限于下列化合物：阿拉普利、alatriopril、altiopril 钙、ancovenin、贝那普利、盐酸贝那普利、贝那普利拉、苯甲酰卡托普利、卡托普利、卡托普利-半胱氨酸、卡托普利-谷胱甘肽、ceranapril、ceranopril、西罗普利、西拉普利、西拉普利拉、地拉普利、地拉普利-二酸、依那普利、依那普利拉、enapril、epicaptopril、foroxymithine、fosfenopril、fosenopril、fosenopril 钠、福辛普利、福辛普利钠、福辛普利拉、福辛普利酸、glycopril、hemorphin-4、伊屈普利、咪达普利、吲哚普利、吲哚普利拉、赖苯普利、赖诺普利、lyciumin A、lyciumin B、mixanpril、莫昔普利、莫昔普利拉、莫维普利、胞壁菌素 A、胞壁菌素 B、胞壁菌素 C、喷托普利、培哚普利、培哚普利拉、pivalopril、匹伏普利、喹那普利、盐酸喹那普利、喹那普利拉、雷米普利、雷米普利拉、螺普利、盐酸螺普利、螺普利拉、spiropril、盐酸 spiropril、替莫普利、盐酸替莫普利、替普罗肽、群多普利、群多普利拉、乌替普利、扎普利、扎普利拉、佐芬普利和佐芬普利拉。本发明使用的优选 ACE 为雷米普利、雷米普利拉、赖诺普利、依那普利和依那普利拉。本发明使用的更优选 ACE 为雷米普利和雷米普利拉。

可与式(I)化合物联合使用的优选的血管紧张素 II 拮抗剂、其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物包括但不限于下列化合物：坎地沙坦、坎地沙坦西酯、氯沙坦、缬沙坦、厄贝沙坦、他索沙坦、替米沙坦和依普罗沙坦。本发明使用的特别

优选的血管紧张素 II 拮抗剂或其药学上可接受的衍生物为坎地沙坦和坎地沙坦西酯。

在本发明的另一方面，可将式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物与 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物一起给药。合适的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂、其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物是本领域熟知的。这些包括在 WO 01/12187、WO 01/12612、WO 99/62870、WO 99/62872、WO 99/62871、WO 98/57941、WO 01/40170、J Med Chem, 1996, 39, 665, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 10(5), 623-634 (尤其是 634 页中所列专利申请中描述的化合物)和 J Med Chem, 2000, 43, 527 中描述的化合物，所述文献通过引用结合到本文中。具体地说，PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂指 WY-14643、氯贝特、非诺贝特、苯扎贝特、GW 9578、曲格列酮、吡格列酮、罗西格列酮、eglitazone、proglitazone、BRL-49634、KRP-297、JTT-501、SB 213068、GW 1929、GW 7845、GW 0207、L-796449、L-165041 和 GW2433。特别的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂指(S)-2-乙氧基-3-[4-(2-{4-甲磺酰氧基苯基}乙氧基)苯基]丙酸及其药学上可接受的盐。其它合适的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂是 NN622/Ragaglitazar 和 BMS 298585。

因此，在本发明的另一个特征中，提供一种在需要这种治疗的温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的方法，所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物，并且同时、序贯或独立给予有效量的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

因此，在本发明的另一个特征中，提供一种治疗需要这种治疗的温血动物(例如人)的高脂血症方法，所述方法包括给予所述动物有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶

剂合物或前体药物，并且同时、序贯或独立给予有效量的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明的另一方面，提供一种药用组合物，所述药用组合物包含式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂、或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；
- b) 第二单位剂型的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；和
- c) 装有所述第一和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一方面，提供一种药盒，所述药盒包含：

- a) 第一单位剂型的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及药学上可接受的稀释剂或载体；
- b) 第二单位剂型的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物；和
- c) 装有所述第一和第二剂型的容器装置。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于在温血动物(例如人)体内产生 IBAT 抑制作用的药物

中的用途。

根据本发明的另一特征，提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物在制备用于治疗温血动物(例如人)的高脂血症的药物中的用途。

根据本发明的另一特征，提供一种联合疗法，所述联合疗法包括给予需要这种治疗的温血动物(例如人)有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体，并且同时、序贯或独立给予有效量的 PPAR  $\alpha$ 和/或 $\gamma$ 激动剂或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物以及任选的药学上可接受的稀释剂或载体。

式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、这类盐的溶剂合物或前体药物除了用作治疗药物外，它们还可用作体外和体内试验系统的开发和标准化的药理学工具，用以评价 IBAT 抑制剂对实验室动物(如猫、狗、兔、猴、大鼠和小鼠)的效应，作为新治疗药研究的一部分。

本发明中的许多中间体均为新的化合物，因此作为本发明的另一特征提供。

在以上其它药用组合物、流程、方法、用途和药物制备特征中，还可应用本文中所述的本发明化合物的替代和优选实施方案。

### **实施例**

现在，本发明将由以下非限制性实施例加以说明，其中如果适合，可以采用化学领域技术人员已知的标准技术以及与这些实施例中所述的类似的技术，除非另有说明，否则：

(i) 通过真空旋转蒸发进行蒸发，后处理步骤在除去残留固体后进行，例如通过过滤干燥剂进行；

- (ii) 除非另有说明, 所有反应均在惰性气氛下, 在环境温度下, 通常在 18-25°C 的温度范围内, 采用 HPLC 级溶剂, 在无水条件下进行;
- (iii) 柱色谱(通过快速方法)在硅胶 40-63 $\mu$ m (Merck)上进行;
- (iv) 所给出的收率仅用以说明目的, 不一定是所能获得的最大收率;
- (v) 终产物式(I)的结构一般通过核(一般为质子)磁共振(NMR)和质谱技术确认; 磁共振化学位移值在 $\delta$ 范围内(从四甲基硅烷起的 ppm 低磁场), 在氘代 CD<sub>3</sub>OD (除非另有说明)中测定; 除非另有说明, 以质子数据表示; 光谱采用 Varian Mercury-300 MHz、Varian Unity plus-400 MHz、Varian Unity plus-600 MHz 或 Varian Inova-500 MHz 光度计记录; 峰的多重性表示如下: s, 单峰; d, 双重峰; dd, 两个双重峰; t, 三重峰; tt, 三个三重峰; q, 四重峰; tq, 三个四重峰; m, 多重峰; br, 宽峰; LCMS 采用配置 HP 1100 MS 二极管阵列检测器的 Waters ZMD 记录, LC 柱 xTerra MS C<sub>8</sub> (Waters); 质谱(MS) (loop)采用配置 HP 1100 MS 二极管阵列检测器的 VG Platform II (Fisons Instruments) 记录; 除非另有说明, 所表示的质量离子为(MH<sup>+</sup>);
- (vi) 除在本文的正文中具体详细说明外, 分析高效液相色谱(HPLC)在 Prep LC 2000 (Waters), Kromasil C<sub>8</sub>, 7 $\mu$ m (Akzo Nobel)上进行; 以具有合适组成的 MeCN 和去离子水 100mM 乙酸铵为流动相;
- (vii) 中间体一般未完全表征, 纯度通过薄层色谱(TLC)、HPLC、红外(IR)、MS 或 NMR 分析确定;
- (viii) 当干燥溶液时, 用硫酸钠作为干燥剂;
- (ix) 当涉及“ISOLUTE”柱时, 它指装有 2g 硅胶的柱, 硅胶装于 6ml 一次性注射器中, 并由 54Å 孔径的多孔片支撑, 得自 International Sorbent Technology, 商品名为“ISOLUTE”; “ISOLUTE”为注册商标;
- (x) 下列缩写可在上文或下文中使用:
- |     |             |
|-----|-------------|
| DCM | 二氯甲烷;       |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺; |

TBTU	四氟硼酸邻苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脌鎓;
EtOAc	乙酸乙酯;
MeCN	乙腈
TFA	三氟乙酸;
HATU	六氟合磷酸 o-(7-氮杂苯三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脌鎓;
DIPEA	二异丙基乙胺。

### 实施例 1

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)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

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)- $\alpha$ -羧基苄基)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(方法 1; 0.055g, 0.086mmol)、1-氨基-1-脱氧-D-山梨醇(0.017g, 0.094mmol)和 N-甲基吗啉(0.028ml, 0.254mmol)的 DMF (4ml)溶液搅拌 10 分钟, 之后加入 TBTU (0.033g, 0.103mmol)。18 小时后, 所述溶液用甲苯稀释, 然后浓缩。残余物用制备 HPLC 纯化(用梯度 40-60% MeCN 的 0.1M 乙酸铵缓冲液作为洗脱液)。得到 0.041g (59%)为白色固体的标题化合物。

NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 0.60-0.85 (6H, m), 0.85-1.65 (12H, m), 2.10 (3H, s), 2.95-3.05 (1H, m), 3.20-3.70 (17H (7CH+H<sub>2</sub>O), m), 3.85 (2H, bs), 4.20-4.45 (4H, m), 4.60-4.80 (3H, m), 5.55 (1H, d), 6.60 (1H, s), 6.90-7.50 (12H, m), 8.30-8.55 (2H, m); m/z 803.3429。

### 实施例 2

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-(N-{(R)- $\alpha$ -[N-(2-(S)-3-(R)-4-(R)-5-(R)-2,3,4,5,6-五羟基己基)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

将 1,1-二氧-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-[*N*-((*R*)- $\alpha$ -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(方法 5; 45.5mg, 0.070mmol)溶于 3ml DMF 中。加入 *N*-甲基吗啉(16 $\mu$ l, 0.14mmol)和 D-葡糖胺(16mg, 0.084mmol), 将该混合物搅拌 20 分钟。加入 TBTU (27mg, 0.084mmol), 将该反应混合物搅拌过夜。为使原料完全转变, 依次加入 D-葡糖胺(13.5mg, 0.079mmol)、*N*-甲基吗啉(8 $\mu$ l, 0.070mmol)、催化量的四丁基溴化铵以及 TBTU (3x5mg 分批加入, 0.04mmol)。将该反应混合物浓缩并用制备 HPLC 纯化(在 C8 柱 (50x250mm)上, 用梯度(20/80 至 50/50) MeCN/0.1M 乙酸铵缓冲液作为洗脱液)。浓缩含产物的流分, 除去 MeCN, 然后冷冻干燥, 得到 31mg 标题化合物(收率 53%)。

NMR (400MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.45-3.7 (m, 5H), 3.73 (dd, 1H), 3.8-3.85 (m, 1H), 3.95 (brs, 2H), 4.6 (ABq, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.05 (t, 1H) 7.15-7.4 (m, 7H); *m/z*: 819

### 实施例 3 和 4

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-[*N*-((*R/S*)- $\alpha$ -{*N*-[1-(*R*)-2-(*S*)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苄基)丙-2-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-苯并硫杂二氮杂草对映体 1

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-[*N*-((*R/S*)- $\alpha$ -{*N*-[1-(*R*)-2-(*S*)-1-羟基-1-(3,4-二羟基苄基)丙-2-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-苯并硫杂二氮杂草对映体 2

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-[*N*-((*R*)- $\alpha$ -羧基苄基)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(方法 1; 50mg, 0.078mmol)和 4-[(1*R*,2*S*)-2-氨基-1-羟丙基]苯-1,2-二酚(17.9mg, 0.098mmol)溶于 DCM (1ml)、DMF (2ml)中。加入 *N*-甲基吗啉(17.2 $\mu$ l, 0.156mmol)和 TBTU (45mg, 0.14mmol)。将该反应混合物搅拌过夜,

然后减压蒸发。质子 NMR 显示：由于苯基甘氨酸的差向异构化使得产物为两种非对映体的混合物。用制备 HPLC (用乙腈/乙酸铵(5/95 至 100/0)的梯度溶液作为洗脱液)将这两种非对映体进行分离。得到 7mg (11%)第一个洗脱出的非对映体(冻干后)。

#### NMR

(500MHz): 0.81 (brt, 6H), 1.0-1.26 (m, 9H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.57-1.7 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.85-4.2 (m, 3H), 4.33 (d, 1H), 4.65 (ABq, 2H), 5.47 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.57-6.63 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.07 (brt, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.18-7.38 (m, 8H);  
m/z 803.9 (M-H)<sup>-</sup>。

得到 15mg (24%)第二个洗脱出的非对映体(冻干后)。

NMR (500MHz): 0.81 (brt, 6H), 1.0-1.25 (m, 9H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 2H), 1.57-1.7 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 3.8-4.13 (m, 3H), 4.56-4.74 (m, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.61 (brs, 1H), 6.67-6.73 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.07 (brt, 1H), 7.15-7.40 (m, 10H); m/z 803.9 (M-H)<sup>-</sup>。

### 实施例 5

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-[(R)-α-(N-{2-(S)-[N-(氨基甲酰基甲基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基羰基甲基}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

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)-α-羰基苄基)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(方法 1; 46mg, 0.070mmol)溶于 DMF (2ml)中。加入(2S)-1-(氨基乙酰基)-N-(氨基甲酰基甲基)吡咯烷-2-甲酰胺(25mg, 0.094mmol)和 N-甲基吗啉(16μl, 0.145mmol)。溶液变混浊, 加入 DMF (1ml)。在 10 分钟内, 分两批加入 TBTU (21mg, 0.084mmol), 将该混合物搅拌 1.5 小时。2 小时后, 加入甲酸(2 滴)。混合物用制备 HPLC 纯化(在 C8 柱(50x250mm)上)。用阶梯梯度 20-60% MeCN 的 0.1M 乙酸铵缓冲液作为洗脱液。浓缩含产物的流分, 冻干, 得到 22mg (37%)标题化合物。



NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0.79 (t, 6H), 0.98-1.24 (m, 6H), 1.24-1.4 (m, 2H), 1.46 (brt, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 1.85-2.12 (m, 6H), 2.12-2.24 (m, 1H), 3.4-3.66 (m, 2H), 3.7-4.15 (m, 6H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.63 (ABq, 2H), 5.61 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.20 (brd, 2H), 7.24-7.38 (m, 6H), 7.46 (brd, 2H)。

### 实施例 6

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)-α-{N-[2-(3,4,5-三羟基苯基)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

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)-α-羧基苄基)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(方法 1; 60mg, 0.094mmol)、5-(2-氨基乙基)苯-1,2,3-三酚(25mg, 0.12mmol)和 N-甲基吗啉(21μl, 0.188mmol)溶于 DMF (2ml)中。加入 TBTU (38mg, 0.12mmol), 将该混合物搅拌 45 分钟。产物用制备 HPLC 纯化(用 MeCN/乙酸铵缓冲梯度溶液(5/95 至 100/0)作为洗脱液), 得到 37mg (50%)标题化合物。

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 0.79 (t, 6H), 0.95-1.24 (m, 6H), 1.24-1.39 (m, 2H), 1.45 (brt, 2H), 1.54-1.69 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.53 (t, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.75-4.12 (m, 2H), 4.64 (ABq, 2H), 5.44 (s, 1H), 6.16 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 7.04 (brt, 1H), 7.11-7.45 (m, 10H)。

### 实施例 7

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)-α-[N-(2-(R)-3-(S)-4-(S)-5-(R)-3,4,5,6-四羟基四氢吡喃-2-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

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-[N-((R)-α-羧基苄基)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(方法 1; 56mg, 0.088mmol)、3-(R)-4-(S)-5-(S)-6-(R)-2,3,4,5-四羟基-6-(氨基甲基)四氢吡喃(25.4mg, 0.12mmol)和 N-甲基吗啉(19μl, 0.175mmol)溶于 DMF (2ml)和水(10 滴)中。加入 TBTU (34mg, 0.105mmol), 将该混合

物搅拌 2 小时。再加入 TBTU (22mg)和 3-(R)-4-(S)-5-(S)-6-(R)-2,3,4,5-四羟基-6-(氨基甲基)四氢吡喃(5mg),短时搅拌。所得产物用制备 HPLC 纯化(用 MeCN/乙酸铵缓冲梯度溶液(5/95 至 100/0)作为洗脱液),得到 39mg (56%)标题化合物。M/z 799.55 (M-H)<sup>-</sup>。

### 原料的制备

上面实施例所用的原料或者为可市售获得的原料,或者可用已知材料通过标准方法便利地制备。例如,下列反应为对以上反应所用的部分原料的说明而不是限制。

### 方法 1

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

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(叔丁氧基羰基)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(方法 2; 762mg, 1.09mmol)溶于 TFA (6.65ml)和三乙基硅烷(0.350ml)的混合物中。将反应混合物搅拌 1 小时,然后减压蒸发,得到标题化合物(714mg, 定量收率)。

NMR (500MHz): 0.8 (brt, 6H), 0.96-1.25

(m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 3.8-4.15 (m, 2H), 4.66 (ABq, 2H), 5.49-5.53 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 8H), 8.35 (d, NH); m/z 640.2

### 方法 2

1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-{N-[(R)- $\alpha$ -(叔丁氧基羰基)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

将 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苄基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草(方法 3; 627mg, 1.24mmol)溶于 DCM (25ml)中,加入(2R)-氨基(苄基)乙酸叔丁酯(308mg, 1.48mmol)、2,6-

二甲基吡啶(288 $\mu$ l, 2.47mmol)和 TBTU (477mg, 1.48mmol)。将该混合物搅拌 3.5 小时。减压蒸发反应混合物。所得产物用 Isolute 柱纯化(10g, 硅胶)。该产物用 DCM:EtOAc 的阶梯梯度溶液(先 100:0, 后 95:5)分步洗脱。得到约 694mg 纯化合物。另一流分用 Isolute 柱再次纯化(10g, 硅胶)。产物用 DCM:EtOAc 的阶梯梯度溶液(先 100:0; 95:5; 后 90:10)洗脱。将所得纯流分与第一流分合并, 得到 787mg (91%)标题化合物。

NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.78 (t, 6H), 0.92-1.12 (m, 4H), 1.12-1.46 (m, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.58-1.72 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 3.8-4.05 (m, 2H), 4.32 (brs, NH), 4.56 (ABq, 2H), 5.56 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.10 (brd, 2H) 7.24-7.42 (m, 8H), 7.84 (d, NH); m/z 694.7 (M-H)。

### 方法 3

#### 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草

向 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-乙氧基羧基-甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草(方法 4; 0.024g, 4.49\*10<sup>-5</sup> mol) 的 EtOH (3ml)溶液中加入 NaOH (0.007g, 1.80\*10<sup>-4</sup> mol), 将该混合物搅拌过夜。减压除去溶剂, 残余物用制备 HPLC 纯化(用 MeCN/乙酸铵缓冲液作为洗脱液), 冷冻干燥。得到 0.021g (92%)为白色固体的标题化合物。

NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

0.70-0.85 (m, 6H), 1.00-1.70 (m, 12H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (brs, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.90-7.35 (m, 6H)。

### 方法 4

#### 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-乙氧基羧基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草

向 1,1-二氧代-3,3-二丁基-5-苯基-7-溴-8-甲氧基-2,3,4,5-四氢-

1,2,5-苯并硫杂二氮杂草(按 WO 98/38182 制备; 0.218g,  $5.65 \times 10^{-4}$  mol) 的 DMF (5ml) 悬浮液中加入 NaSMe (0.210g, 2.83mmol, 95%), 将该混合物在 120°C 下搅拌 5 小时。减压除去溶剂, 使所得残余物在 EtOAc 和 0.5 M HCl 之间分配。水层用 EtOAc 萃取两次, 将合并的有机萃取液干燥(MgSO<sub>4</sub>)并浓缩。将残余物溶于 MeCN (7ml) 和溴乙酸乙酯 (0.063ml,  $5.65 \times 10^{-4}$  mol) 中, 加入四丁基溴化铵(0.018g,  $5.65 \times 10^{-5}$  mol) 和碳酸钠(0.250g, 2.36mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌过夜。减压除去溶剂, 使残余物在 EtOAc 和 0.5 M HCl 之间分配。有机层用盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 浓缩。用快速硅胶色谱纯化(Hex:EtOAc-6:1), 得到 0.024g (8%) 无色油状标题化合物。

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.70-0.85 (m, 6H), 0.90-1.70 (m, 15H), 2.10 (s, 3H), 3.90 (bs, 2H), 4.20 (bs, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.95-7.35 (m, 6H)。

#### 方法 5

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

将 1,1-二氧化-3,3-二丁基-5-苯基-7-甲硫基-8-羧基甲氧基-2,3,4,5-四氢-1,2,5-苯并硫杂二氮杂草(方法 3; 295mg, 0.58mmol) 溶于 10ml DCM 中。依次加入 4-(1-(R)-叔丁氧羰基-1-氨基甲基)苯酚(方法 6; 160mg, 0.72mmol)、2,6-二甲基吡啶(140 $\mu$ l, 1.20mmol) 和 TBTU (230mg, 0.72mmol)。将该混合物搅拌 3 小时。再加入 4-(1-(R)-叔丁氧羰基-1-氨基甲基)苯酚(方法 6; 10mg, 0.04mmol), 继续搅拌 2 小时。加入 DCM (20ml), 用 5% NaHCO<sub>3</sub> (20ml)、0.3M KHSO<sub>4</sub> (20ml)、盐水(20ml) 洗涤该溶液, 然后干燥, 浓缩至 10ml 的体积。确认得到标题化合物的叔丁酯; m/z: 729 (M+18 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>))。加入 TFA (1.3ml), 将该混合物搅拌 4.5 小时, 然后浓缩。所得粗产物用制备 HPLC 纯化(C8 柱 (50 $\times$ 500mm), 用 MeCN/0.1M 乙酸铵缓冲梯度溶液(40/60 至 70/30, 40 分钟内)作为洗脱液)。冷冻干燥, 得到 77.5% (302mg) 标题化合物。

**NMR**

(400MHz): 0.8 (t, 6H), 1.0-1.2 (m, 6H), 1.25-1.4 (m, 2H), 1.4-1.5 (m, 2H), 1.55-1.7 (m, 2H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (brs, 2H), 4.6 (ABq, 2H), 5.3 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.05 (t, 1H) 7.15-7.4 (m, 7H); m/z: 673 (M+18 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)).

**方法 6****4-(1-(R)-叔丁氧羰基-1-氨基甲基)苯酚**

将浓硫酸(1ml)加入到置于 Teflon<sup>®</sup>烧瓶中的 D-(R)-4-羟基苯基甘氨酸(1.0g, 6.0mmol)的 1,4-二噁烷(8ml)溶液中。将该烧瓶冷却至-78℃, 加入异丁烯(8g, 142.6mmol, 在-78℃冷凝)。将烧瓶在室温下放入高压釜中, 搅拌 15 小时。将该高压釜用冰冷却, 然后开启。让过量的异丁基蒸发, 将剩余溶液倾入到 NaOH 水溶液(2M, 20ml)中, 用乙醚萃取, 除去形成的副产物。水相用 2M HCl 略微酸化至 pH=10, 用乙醚(3×75ml)萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥, 浓缩。所得的产物在乙醚/己烷中重结晶。得到: 0.55g (41%)。NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1.45 (s, 9H), 4.45 (s, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.25 (d, 2H); m/z: 224。