



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107708693 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(21)申请号 201680037700.5

(22)申请日 2016.04.27

(30)优先权数据

62/153,468 2015.04.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.12.26

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/029587 2016.04.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/176343 EN 2016.11.03

(71)申请人 佛罗里达大学研究基金会

地址 美国佛罗里达州

(72)发明人 小雷蒙德.J.伯杰龙

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 31/426(2006.01)

C07D 277/12(2006.01)

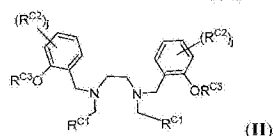
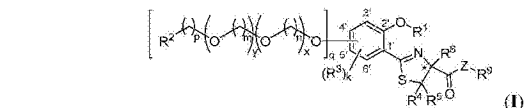
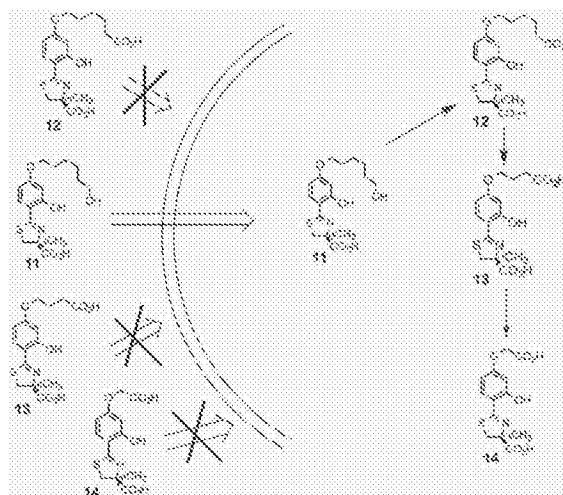
权利要求书15页 说明书110页 附图18页

(54)发明名称

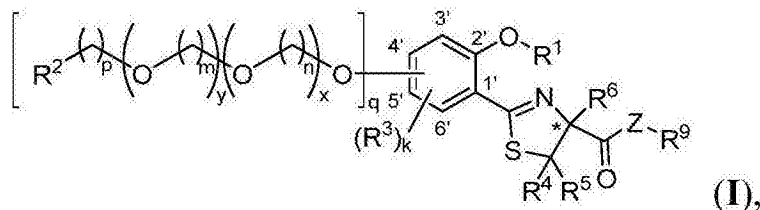
代谢程序化的金属螯合剂及其用途

(57)摘要

本发明提供了式(I)化合物,它们是“代谢程序化的”金属螯合剂,例如亲脂性的,可吸收的(例如可口服吸收的)和有效的金属螯合剂,其在体内转化为其亲水性的无毒代谢物。本发明还提供了式(II)化合物,其也是“代谢程序化的”金属螯合剂。本发明还提供了包含本文所述的化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。该化合物、药物组合物、试剂盒和方法可用于治疗或预防疾病(例如金属超负荷、氧化性应激、糖尿病、肝病、心脏病、癌症、放射性损伤、神经或神经退行性疾病、弗里德西共济失调(FRDA)、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征、再灌注损伤、金属中毒

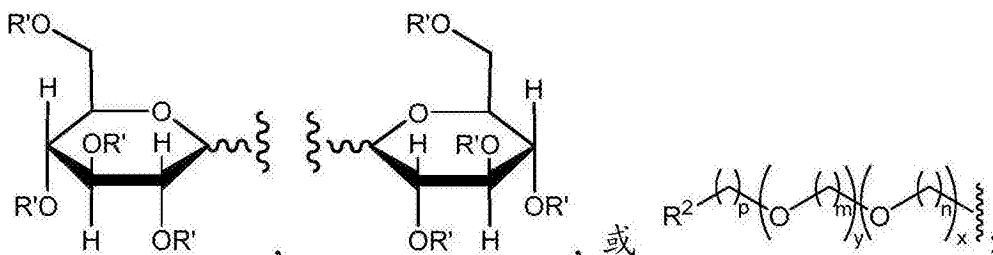


1. 式 (I) 化合物、或其药学上可接受的盐, 所述化合物为:



其中:

R¹为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的酰基、氧保护基、



R'的每个实例独立地为氢、取代或未取代的烷基、或氧保护基;

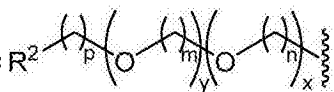
各个情况中的n独立地为包括1至8在内的整数;

各个情况中的x独立地为包括0至8在内的整数;

各个情况中的m独立地为包括1至8在内的整数;

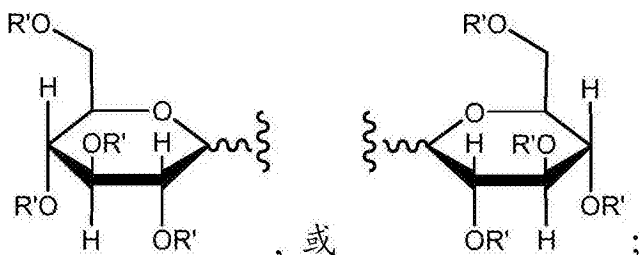
各个情况中的y独立地为包括0至8在内的整数;

各个情况中的p独立地为包括1至10在内的整数;

q为0或1, 条件是当q是0时, 则R¹具有下式: 

各个情况中的R²独立地为-CH₂OR^{2a}、-CH₂OH、-C(=O)OH、或-C(=O)OR^{2a}, 其中各个情况中的R^{2a}独立地为取代或未取代的烷基或氧保护基;

各个情况中的R³独立地为卤素、取代或未取代的烷基、或-OR⁸, 其中各个情况中的R⁸独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的酰基、氧保护基、



k为0、1、2、3、或4;

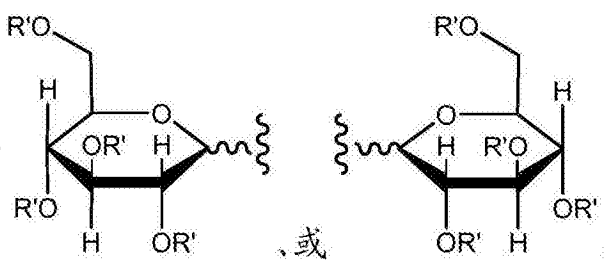
R⁴为氢或取代或未取代的烷基;

R⁵为氢或取代或未取代的烷基;

R⁶为氢或取代或未取代的烷基;

Z为-O-或-S-; 和

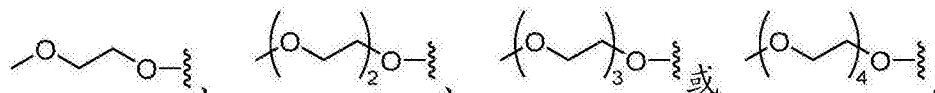
R^9 为氢、取代或未取代的烷基、



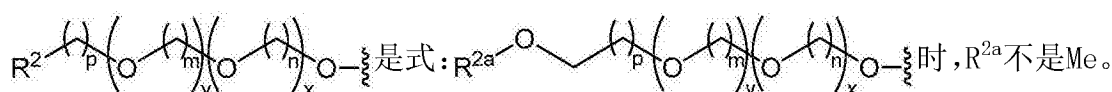
当连接到氧

原子上时是氧保护基,或当连接到硫原子上时是硫保护基;

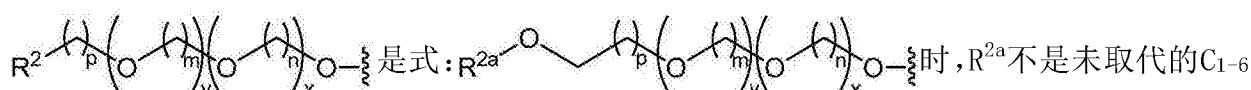
条件是在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 $R^2-(\text{CH}_2)_p(\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O})_y\text{O}-$ 不是下式:



2. 根据权利要求1的化合物,其中当在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团



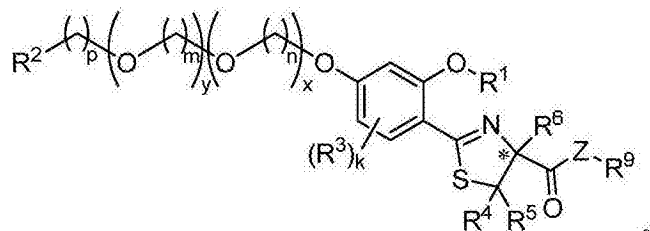
3. 根据权利要求1的化合物,其中当在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团



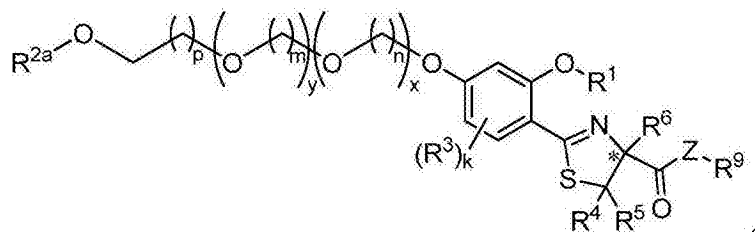
烷基。

4. 根据权利要求1的化合物,其中当各个情况中的 x 为1、2、3或4,各个情况中的 n 为2,且各个情况中的 y 为0时,则各个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$ 。

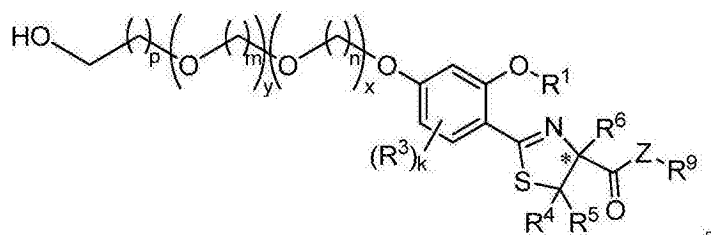
5. 根据权利要求1-4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



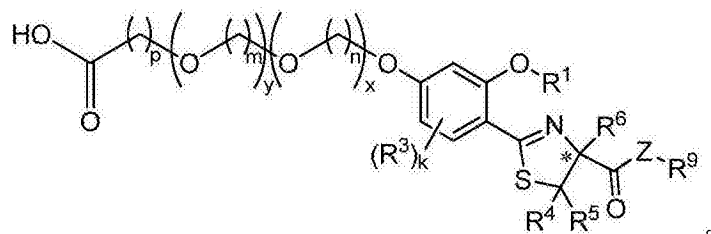
6. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



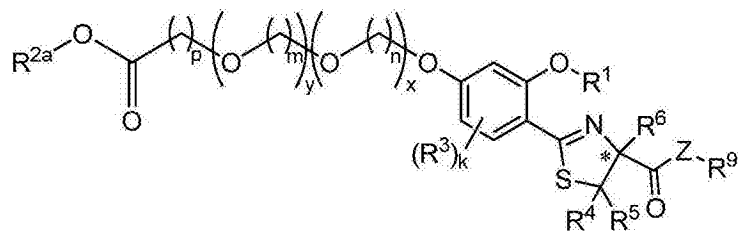
7. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



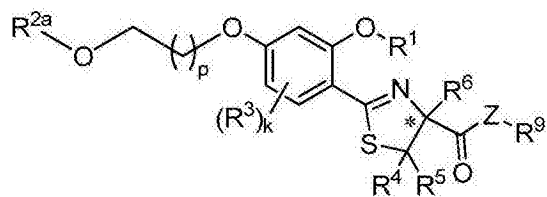
8. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



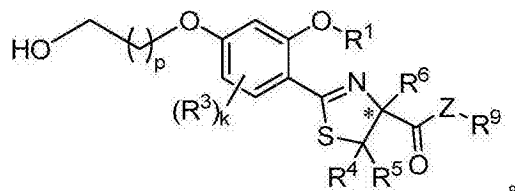
9. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



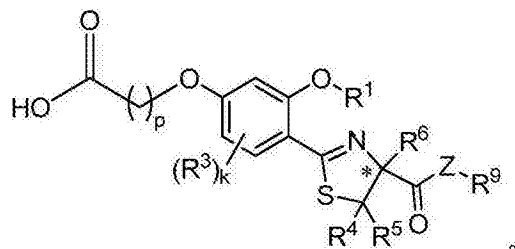
10. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



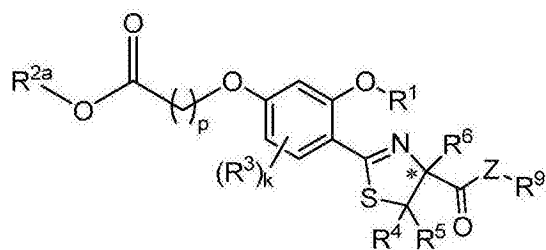
11. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



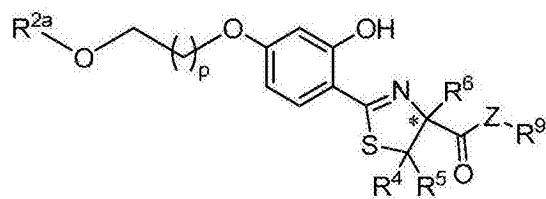
12. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



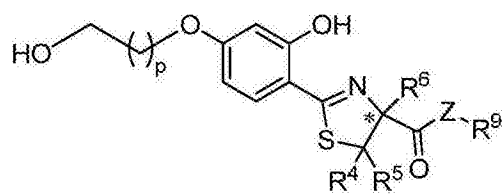
13. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



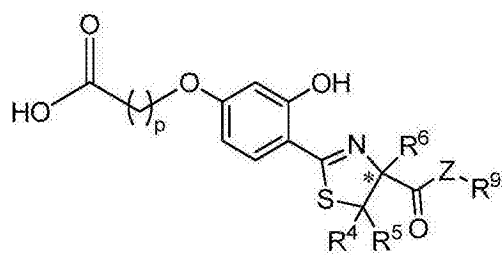
14. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



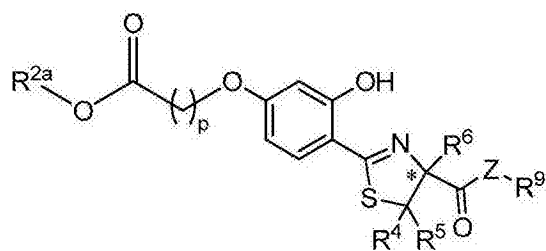
15. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



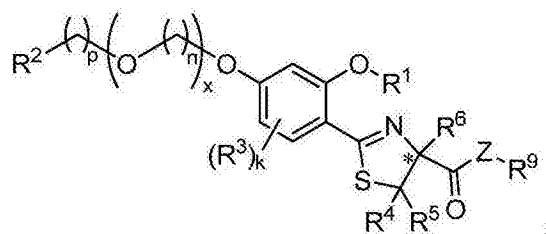
16. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



17. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

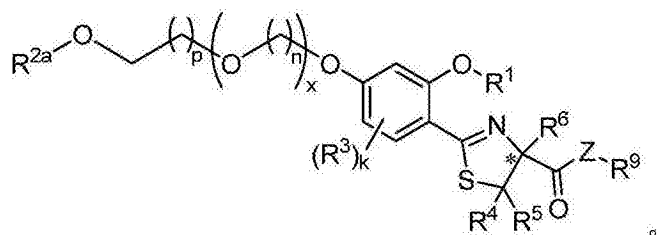


18. 根据权利要求5的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

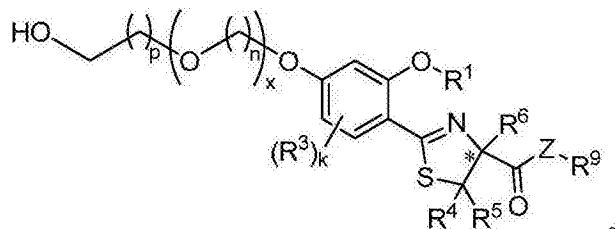


其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

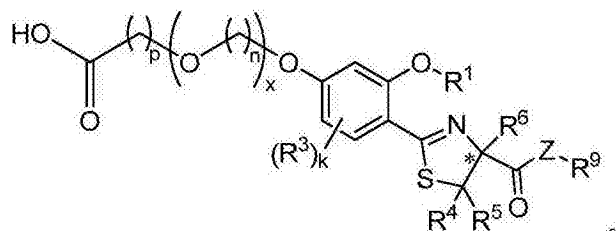
19. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



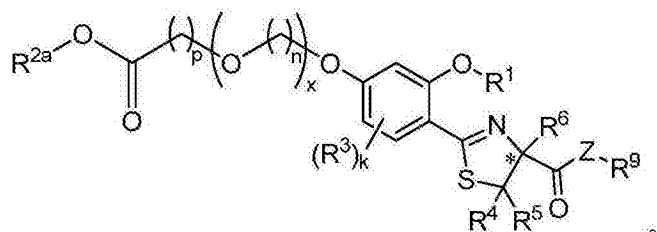
20. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



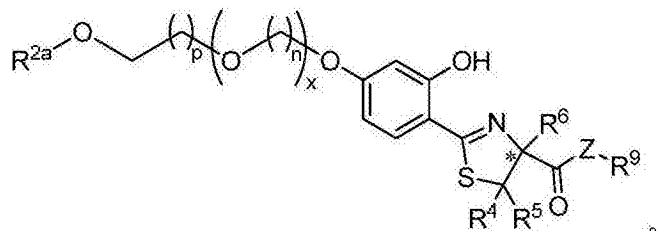
21. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



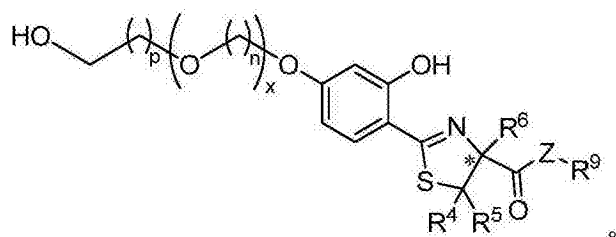
22. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



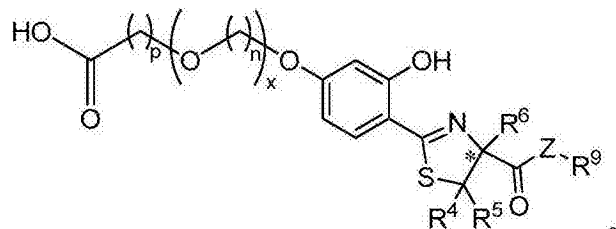
23. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



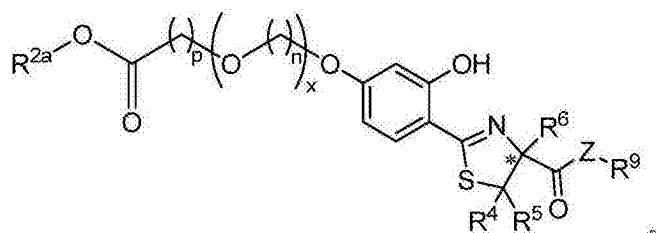
24. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



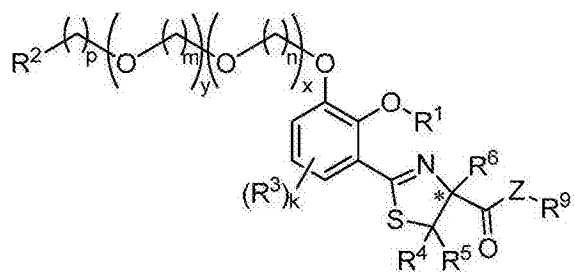
25. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



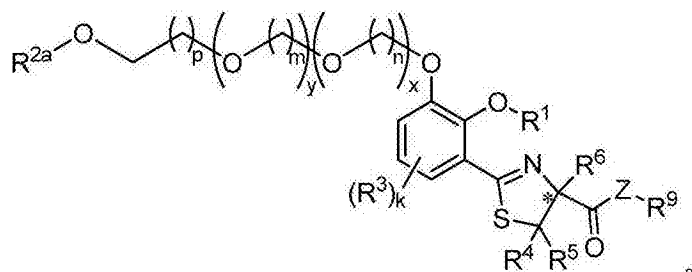
26. 根据权利要求18的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



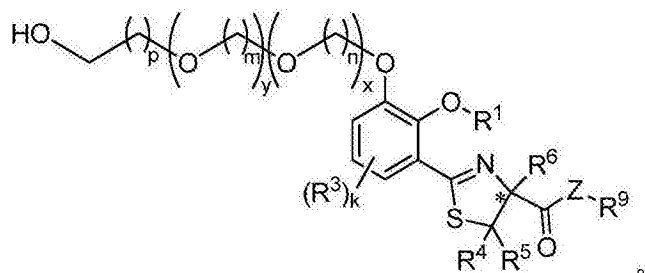
27. 根据权利要求1-4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



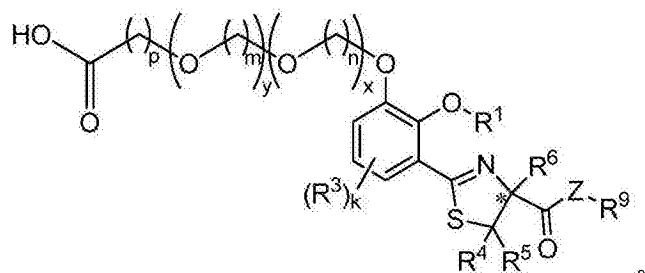
28. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



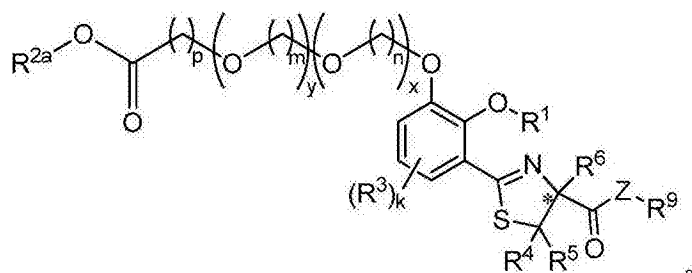
29. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



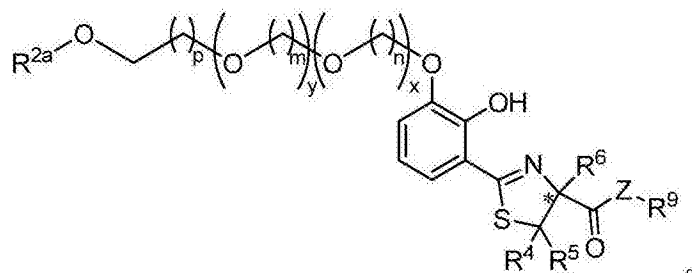
30. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



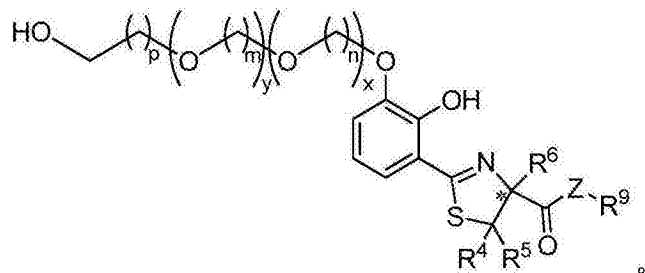
31. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



32. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

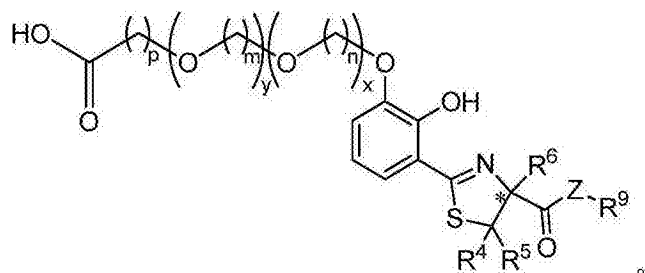


33. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

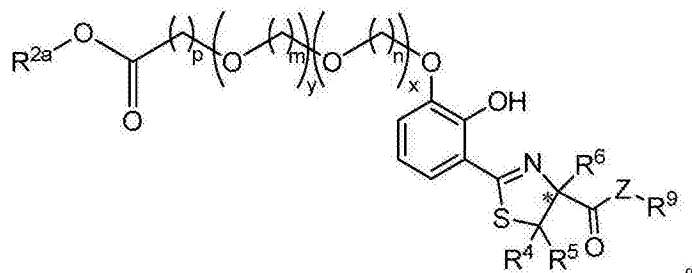


34. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

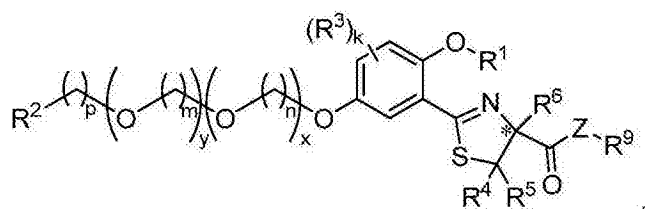
物:



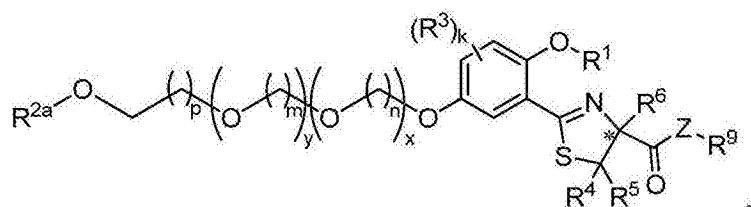
35. 根据权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



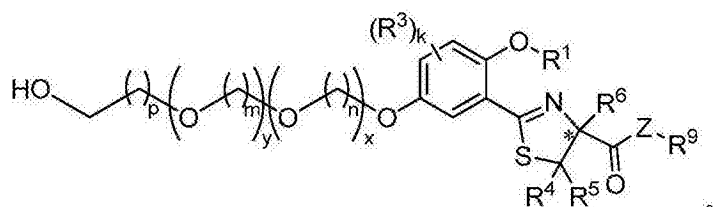
36. 根据权利要求1-4中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



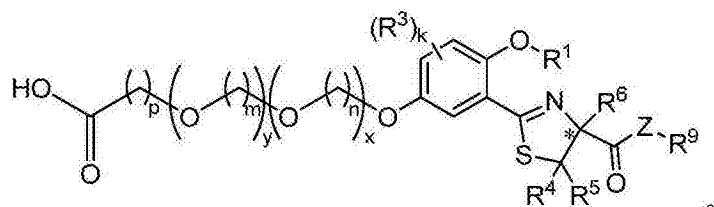
37. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



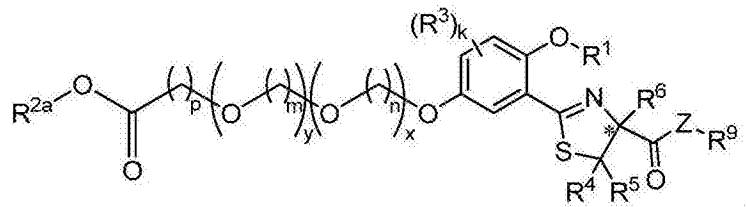
38. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



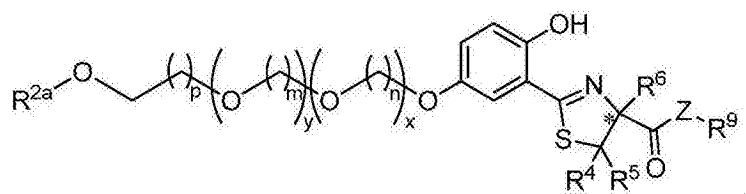
39. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



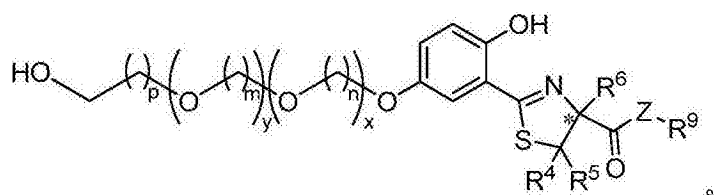
40. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



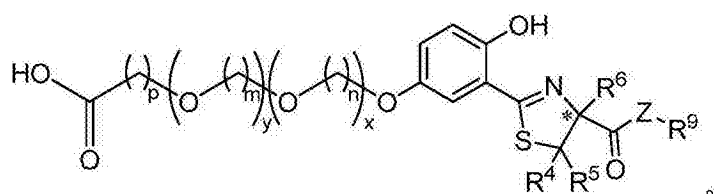
41. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



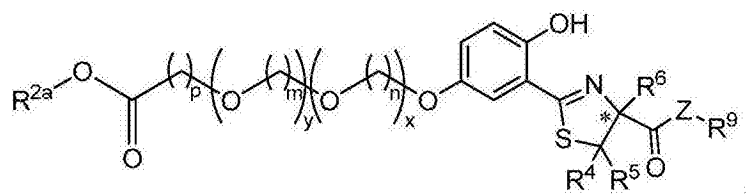
42. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



43. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

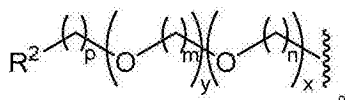


44. 根据权利要求36的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:

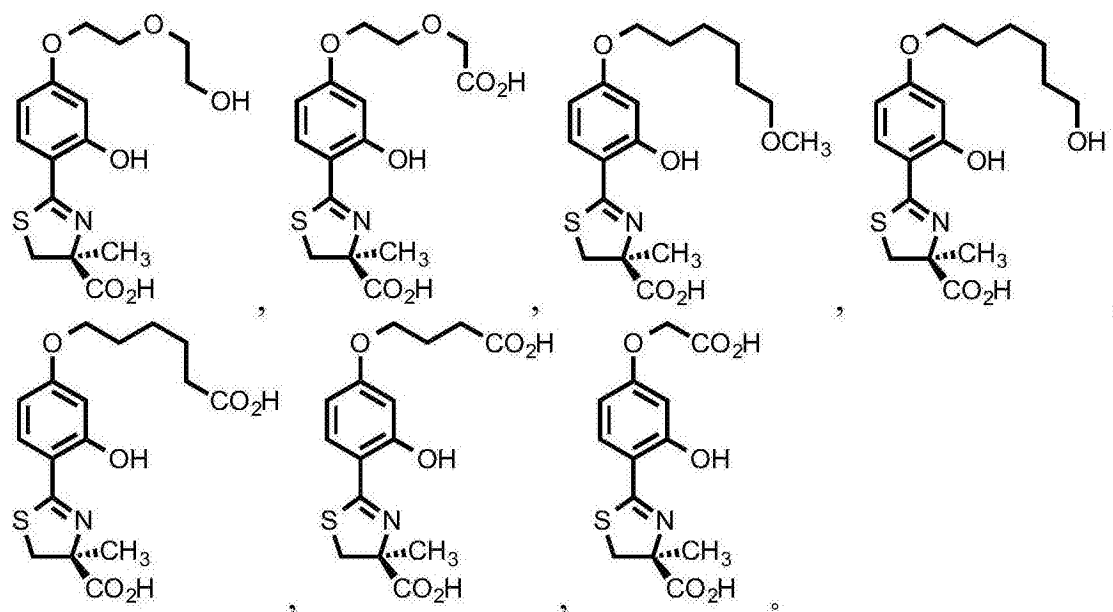


45. 根据权利要求1-44中任一项的化合物,其中R¹为氢。

46. 根据权利要求1-13、18-22、27-31和36-40中任一项的化合物,其中R¹为式:



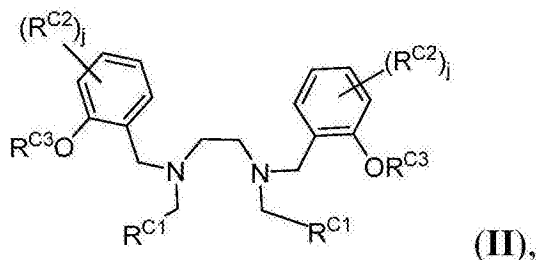
47. 根据权利要求1-3、5-9和27-46中任一项的化合物,其中每个x和y为0。
48. 根据权利要求1-3、5-9和18-46中任一项的化合物,其中各个情况中的x为1、2、3或4;各个情况中的n为2;且各个情况中的y为0。
49. 根据权利要求1-48中任一项的化合物,其中至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。
50. 根据权利要求1-3、5、18、27、36和45-49中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$ 。
51. 根据权利要求50的化合物,其中至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 。
52. 根据权利要求1-3、5、18、27、36和45-49中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。
53. 根据权利要求1-3、5、18、27、36和45-49中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。
54. 根据权利要求1-3、5、18、27、36和45-49中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$ 。
55. 根据权利要求1、4和46-54中任一项的化合物,其中q为0。
56. 根据权利要求1-4和45-54中任一项的化合物,其中q为1。
57. 根据权利要求1-56中任一项的化合物,其中k为0。
58. 根据权利要求1-57中任一项的化合物,其中每个 R^4 和 R^5 为氢。
59. 根据权利要求1-57中任一项的化合物,其中每个 R^4 和 R^5 独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。
60. 根据权利要求59的化合物,其中每个 R^4 和 R^5 为Me。
61. 根据权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^6 为氢。
62. 根据权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^6 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。
63. 根据权利要求62的化合物,其中 R^6 为Me。
64. 根据权利要求1-63中任一项的化合物,其中Z为 $-\text{O}-$ 。
65. 根据权利要求1-63中任一项的化合物,其中Z为 $-\text{S}-$ 。
66. 根据权利要求1-65中任一项的化合物,其中 R^9 为氢。
67. 根据权利要求1-65中任一项的化合物,其中 R^9 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。
68. 根据权利要求1-67中任一项的化合物,其中用“*”标记的碳原子为S构型。
69. 根据权利要求1-67中任一项的化合物,其中用“*”标记的碳原子为R构型。
70. 根据权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



71. 根据权利要求1-70中任一项的化合物, 其中所述药学上可接受的盐为药学上可接受的碱金属或碱土金属盐。

72. 根据权利要求1-71中任一项的化合物, 其中所述药学上可接受的盐为药学上可接受的钠盐、钾盐或镁盐。

73. 式 (II) 化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

各个情况中的 R^{C1} 独立地为 $-(CH_2)_hOR^{A1}$ 或 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$, 其中各个情况中的 R^{A1} 独立地为氢、取代或未取代的烷基、或氧保护基, 条件是当 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$ 时, h 不是 0, 且 R^{A1} 不是氢;

各个情况中的 R^{C2} 独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^X$ 或 $-N(R^Y)_2$;

各个情况中的 R^{C3} 独立地为氢、烷基、或氧保护基;

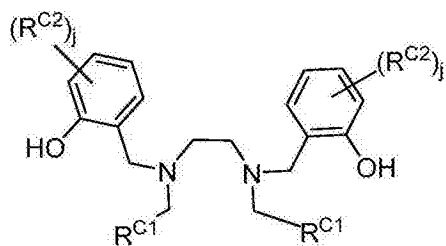
R^X 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氧保护基;

各个情况中的 R^Y 独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氮保护基, 或两个 R^Y 任选地与插入的原子一起形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

各个情况中的 h 独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8; 和

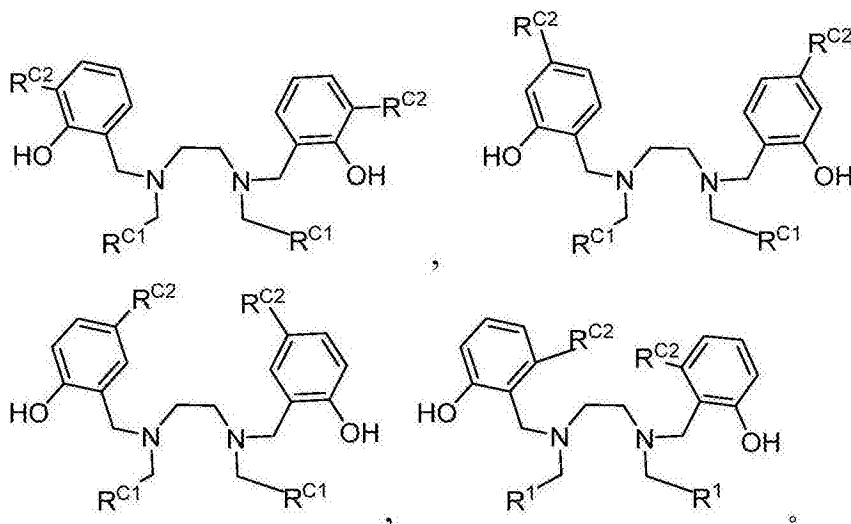
各个情况中的 j 独立地为 0、1、2、3 或 4。

74. 根据权利要求 73 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为下式化合物:



(II-A)。

75. 根据权利要求73-74中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



76. 根据权利要求73-75中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hOH$,其中 h 为0、1、2、3、4、5、6、7或8。

77. 根据权利要求73-76中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-OH$ 。

78. 根据权利要求73-75中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hOR^{A1}$,其中: h 为0、1、2、3、4、5、6、7或8;和 R^{A1} 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氧保护基。

79. 根据权利要求73-75中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-OMe$ 或 $-OEt$ 。

80. 根据权利要求73-75中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$,其中: h 为0、1、2、3、4、5、6、7或8;和 R^{A1} 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氧保护基。

81. 根据权利要求73-75或80中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)C(=O)OMe$ 或 $-(CH_2)C(=O)OEt$ 。

82. 根据权利要求73-81中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为氢。

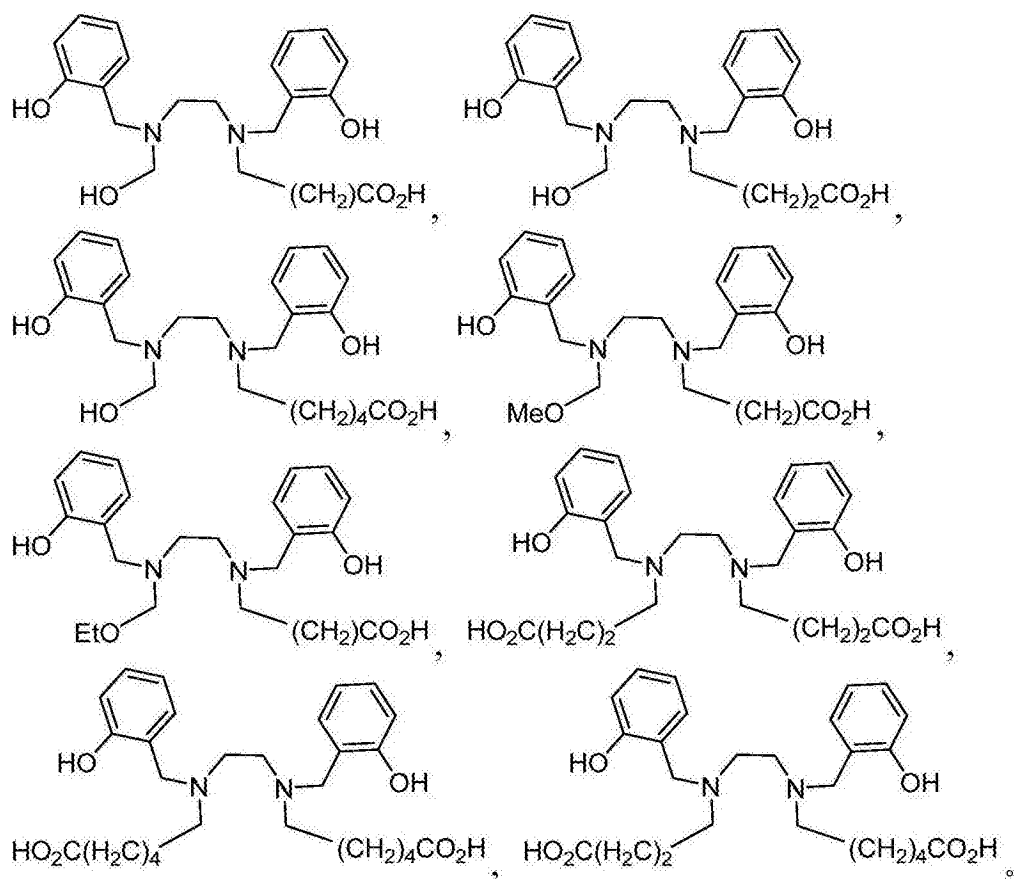
83. 根据权利要求73-81中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

84. 根据权利要求73-81或83中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为甲基或乙基。

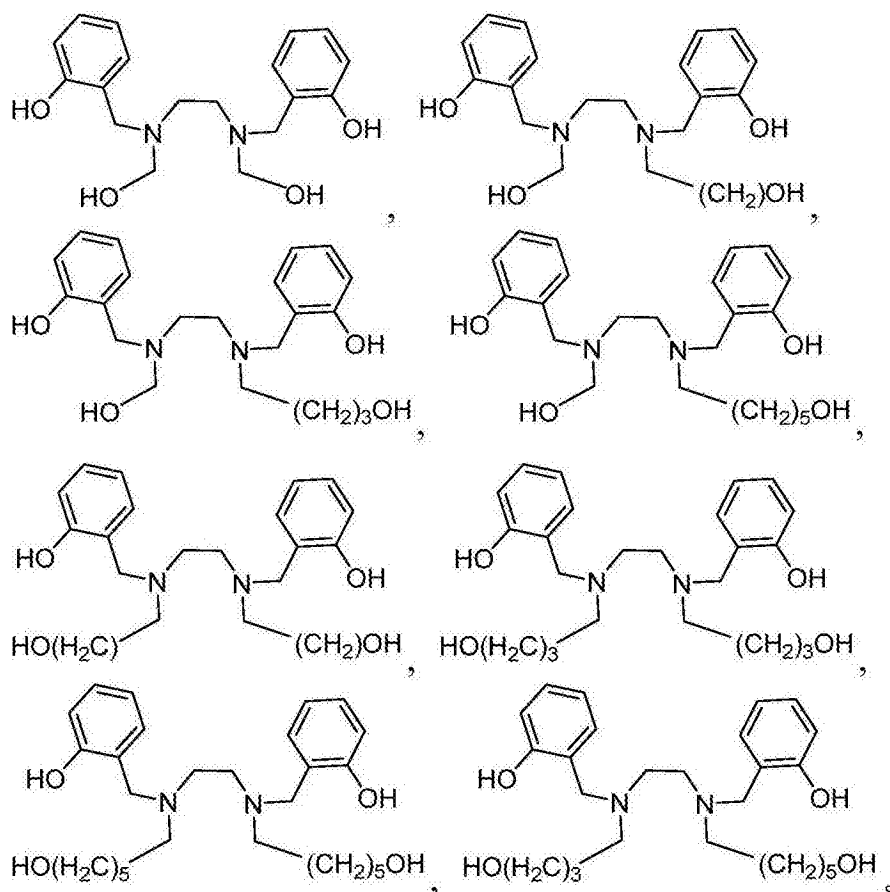
85. 根据权利要求73-81中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-CN$ 或 $-NO_2$ 。

86. 根据权利要求73-81中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-OR^X$ 或 $-N(R^Y)_2$;其中: R^X 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氧保护基;和各个情况中的 R^Y 独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氮保护基,或两个 R^Y 任选地与插入的原子一起形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基。

87. 根据权利要求73-81或86中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为-OH。
88. 根据权利要求73-81或86中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为-OMe或-OEt。
89. 根据权利要求73-81或86中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C2} 为-NMe₂或-NEt₂。
90. 根据权利要求73-81或86中任一项的化合物,其中两个情况下的 R^{C2} 与插入的原子一起形成在杂环中包含0、1或2个双键的取代或未取代的5-至14-元单环或双环杂环,其中杂环中的一个、两个或三个原子独立地为氮、氧或硫。
91. 根据权利要求73-90中任一项的化合物,其中各个情况中的j独立地为1、2、3或4。
92. 根据权利要求73-91中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C3} 为氢。
93. 根据权利要求73-91中任一项的化合物,其中至少一个情况中的 R^{C3} 为甲基、乙基或丙基。
94. 根据权利要求73-93中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



95. 根据权利要求1-94中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为下式化合物:



96. 药物组合物,其包括权利要求1-95中任一项的化合物以及任选的药学上可接受的赋形剂。

97. 根据权利要求1-96中任一项所述的药物组合物,其进一步包含另外的药剂。

98. 在有需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-95中任一项所述的化合物或权利要求96或97所述的药物组合物,其中该疾病是铁超负荷、铝超负荷、镧系元素超负荷、铜系元素超负荷、氧化性应激、输血铁超负荷、地中海贫血、原发性血色病、继发性血色病、糖尿病、肝病、心脏病、癌症、放射性损伤、神经或神经退行性疾病、弗里德西共济失调(FRDA)、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征、再灌注损伤、传染病或金属中毒。

99. 在有需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括:

将有效量的权利要求1-95中任一项的化合物或权利要求96或97的药物组合物与血液混合以形成混合物;和

将混合物给药于受试者;

其中该疾病是铁超负荷、铝超负荷、镧系元素超负荷、铜系元素超负荷、氧化性应激、输血铁超负荷、地中海贫血、原发性血色病、继发性血色病、糖尿病、肝病、心脏病、癌症、放射性损伤、神经或神经退行性疾病、弗里德西共济失调(FRDA)、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征、再灌注损伤、传染病或金属中毒。

100. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是铁超负荷。

101. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是铝超负荷、镧系元素超负荷或铜系元素超负荷。

102. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是氧化性应激。
103. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是输血铁超负荷。
104. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是地中海贫血、原发性血色病或继发性血色病。
105. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是放射性损伤。
106. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是弗里德西共济失调 (FRDA)。
107. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是糖尿病、肝病、心脏病、癌症、神经或神经退行性疾病、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征或再灌注损伤。
108. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是传染病。
109. 根据权利要求98-99或108中任一项的方法,其中该传染病是细菌感染。
110. 根据权利要求98-99或108中任一项的方法,其中该传染病是疟疾。
111. 根据权利要求98-99中任一项的方法,其中该疾病是金属中毒。
112. 根据权利要求98-99或108中任一项的方法,其中该金属中毒是铁中毒。
113. 一种减少有此需要的受试者中生物膜形成的方法,所述方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-95中任一项的化合物或权利要求96或97的药物组合物。
114. 根据权利要求98-113中任一项的方法,其中该受试者是人。
115. 试剂盒,其包括:
根据权利要求1-95中任一项的化合物或权利要求96或97的药物组合物;和
使用该化合物或药物组合物的说明书。

代谢程序化的金属螯合剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 根据35U.S.C. §119(e), 本申请要求于2015年4月27日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/153,468的优先权, 其引入本申请作为参考。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是在美国政府支持下在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)给予的授权号R37DK049108下作出的。美国政府拥有本发明的某些权利。

[0005] 发明背景

[0006] 几乎所有的生命形式都需要铁作为微量营养素(Mladenka等人, *Acta Medica*.2005,48,127-135)。但是, 氢氧化铁(III) (生物圈中金属的主要形式) 的低溶解度($K_{sp}=1 \times 10^{-39}$) (Raymond等人, “Coordination Chemistry and Microbial Iron Transport.” *Acc.Chem.Res.*1979,12,183-190) 需要在自然界中开发复杂的铁储存和运输系统。微生物利用低分子量的三价铁特异性螯合剂铁载体(siderophore) (Byers等人, “Microbial Iron Transport:Iron Acquisition by Pathogenic Microorganisms.” *Met.Ions Biol.Syst.*1998,35,37-66); 真核生物倾向于使用蛋白质来运输和储存铁(Gkouvatsos等人, *Biochim.Biophys.Acta.*2012,1820, (2012) 188-202; Li等人, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*107 (2010,107) 3505-3510; Bergeron, “Iron:A Controlling Micronutrient in Proliferative Processes.” *Trends Biochem.Sci.*1986,11,133-136; Theil等人, “Ferritin Mineralization:Ferroxidation and Beyond.” *J.Inorg.Biochem.*1997,67,30; Ponka等人, “Function and Regulation of Transferrin and Ferritin.” *Semin.Hematol.*1998,35,35-54)。人类已经发展出高度有效的铁管理系统(Andrews等人, *Annu.Rev.Physiol.*69 (2007) 69-85), 其中我们每天仅吸收和排泄约1mg金属; 没有排泄多余金属的机制(Whittington等人, Review article:haemochromatosis, *Aliment Pharmacol.Ther.*16 (2002) 1963-1975; Brittenham, “Disorders of Iron Metabolism:Iron Deficiency and Overload.” In *Hematology:Basic Principles and Practice*; 3rd ed.; Hoffman等人, Eds.; Churchill Livingstone:New York, 2000; pp.397-428)。无论是由输血的红细胞(其是治疗溶血性贫血所必需的) 衍生而来(Peters等人, *B.M.J.* (2012) 344:e228.doi:10.1136/bmj.e228; Cappellini等人, *Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia*, 2nd Ed., Thalassemia International Foundation, 2008; Olivieri等人, “Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia.” *Blood* 1997,89,739-761; Vichinsky, “Current Issues with Blood Transfusions in Sickle Cell Disease.” *Semin.Hematol.*2001,38,14-22; Kersten等人, “Long-Term Treatment of Transfusional Iron Overload with the Oral Iron Chelator Deferiprone(L1):A Dutch Multicenter Trial.” *Ann.Hematol.*1996,73,247-252), 还是来自饮食铁吸收的增加(Conrad等人, “Iron Absorption and Transport.” *Am.J.Med.Sci.*1999,318,213-229; Lieu等人, “The Roles of Iron in Health and Disease.” *Mol.Aspects Med.*2001,22,1-87), 如果没有有效的治疗, 体内铁随着在肝脏、心

脏、胰腺以及其他地方的沉积而逐渐增加(铁超负荷疾病)(Lieu等人,Mol.Aspects Med.22(2001)1-87)。这可能导致肝病(Bonkovsky等人,Clin.Liver Dis.4(2000)409-429,vi-vii)、糖尿病(Wojcik等人,Can.J.Gastroenterol.16(2002)297-302)、增加的癌症风险(Wen等人,Cancer Res.74(2014)6589-6597)和心脏病,其往往是这些病人的死因(Brittenham,Disorders of iron metabolism:iron deficiency and overload,in:R.Hoffman,E.J.Benz,S.J.Shattil,B.Furie,H.J.Cohen (Eds.),Hematology:Basic Principles and Practice,3rd Ed.,Churchill Livingstone,New York,2000,pp 397-428)。非转铁蛋白结合的血浆铁(Brissot等人,Biochim.Biophys.Acta.2012,1820,(2012)403-410;Chua等人,Blood104(2004,104,)1519-1525;Bolli等人,Am.J.Physiol.259(1990,259,)1901-1911)是铁超负荷发生的器官损伤的起源。

[0007] 在铁超负荷疾病患者中,毒性来源于铁与活性氧的相互作用(Graf等人,“Iron-Catalyzed Hydroxyl Radical Formation.Stringent Requirement for Free Iron Coordination Site.”J.Biol.Chem.1984,259,3620-3624;Halliwell,“Free Radicals and Antioxidants:A Personal View.”Nutr.Rev.1994,52,253-265;Halliwell,“Oxidative Damage,and Chelating Agents.”In The Development of Iron Chelators for Clinical Use;Bergeron等人,Eds.;CRC:Boca Raton,FL,1994;pp 33-56;Koppenol,“Kinetics and Mechanism of the Fenton Reaction:Implications for Iron Toxicity.”In Iron Chelators:New Development Strategies;Badman等人,Eds.;Saratoga:Ponte Vedra Beach,FL,2000,pp 3-10)。例如,在Fe(II)存在的情况下,Fenton反应中内源性H₂O₂被还原成羟基自由基(HO[•]) (其是非常活泼的物质)和HO⁻。羟基自由基与各种细胞成分发生反应的速度非常快,可以引发自由基和自由基介导的链过程,该链过程损害DNA和膜以及产生致癌物(Halliwell,“Free Radicals and Antioxidants:A Personal View.”Nutr.Rev.1994,52,253-265);Babbs,“Oxygen Radicals in Ulcerative Colitis.”Free Radical Biol.Med.1992,13,169-181;Hazen等人,“Human Neutrophils Employ the Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System to Oxidize α -Amino Acids to a Family of Reactive Aldehydes.Mechanistic Studies Identifying Labile Intermediates along the Reaction Pathway.”J.Biol.Chem.1998,273,4997-5005)。释放的Fe(III)通过各种生物还原剂(例如抗坏血酸盐、谷胱甘肽)还原成Fe(II),产生有问题的循环。

[0008] 铁介导的损伤可以是局部的,如再灌注损伤(Millán等人,“Biological Signatures of Brain Damage Associated with High Serum Ferritin Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Treatment.”Dis.Markers2008,25,181-188),帕金森病(Zecca等人,“Neuromelanin Can Protect Against Iron-Mediated Oxidative Damage in System Modeling Iron Overload of Brain Aging and Parkinson's Disease.”J.Neurochem.2008,106,1866-1875),弗里德西共济失调(Pietrangelo,“Iron Chelation Beyond Tranfusion Iron Overload.”Am.J.Hematol.2007,82,1142-1146),黄斑变性(Dunaief,“Iron Induced Oxidative Damage as a Potential Factor in Age-Related Macular Degeneration:The Cogan Lecture”Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.2006,47,4660-4664)和出血性中风(Hua等人,

“Long-Term Effects of Experimental Intracerebral Hemorrhage: The Role of Iron.” *J. Neurosurg.* 2006, 104, 305-312), 或全身的, 如输血铁超负荷, 例如地中海贫血 (Pippard, “Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassaemia and Sick Cell Haemoglobinopathies.” *Acta. Haematol.* 1987, 78, 206-211), 镰状细胞病 (Pippard, “Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Thalassaemia and Sick Cell Haemoglobinopathies.” *Acta. Haematol.* 1987, 78, 206-211; Olivieri, “Progression of Iron Overload in Sick Cell Disease.” *Semin. Hematol.* 2001, 38, 57-62), 和骨髓增生异常 (Malcovati, “Impact of Transfusion Dependency and Secondary Iron Overload on the Survival of Patients with Myelodysplastic Syndromes.” *Leukemia Res.* 2007, 31, S2-S6), 伴有多器官受到影响。在这两种情况下的解决方案是相同的: 螯合和促进多余的非受控铁的排泄。

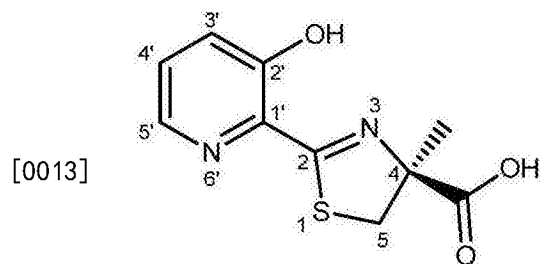
[0009] 用螯合剂处理能够螯合铁并使其从身体排泄作为唯一可用的治疗方法。目前正在使用或已临床评估的一些铁螯合剂包括去铁胺B甲磺酸盐 (DFO) (Desferal; Novartis Pharmaceuticals Corporation: East Hanover, NJ, 2008; www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/desferal.pdf)、1,2-二甲基-3-羟基-4-吡啶酮 (去铁酮, L1) (Hoffbrand, “Long-Term Trial of Deferiprone in 51 Transfusion-Dependent Iron Overloaded Patients.” *Blood* 1998, 91, 295-300; Olivieri, “Long-Term Therapy with Deferiprone.” *Acta Haematol.* 1996, 95, 37-48; Olivieri, “Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone from Thalassemia Major.” *N. Engl. J. Med.* 1998, 339, 417-423; Richardson, “The Controversial Role of Deferiprone in the Treatment of Thalassemia.” *J. Lab. Clin. Med.* 2001, 137, 324-329) 和 4-[3,5-双(2-羟基苯基)-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸 (desferasirox, ICL670A) (Nisbet-Brown 等人, “Effectiveness and Safety of ICL670 in Iron-Loaded Patients with Thalassemia: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Escalation Trial.” *Lancet*, 2003, 361, 1597-1602; Galanello 等人, “Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ICL670, a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassemia.” *J. Clin. Pharmacol.* 2003, 43, 565-572; Cappellini, “Iron-Chelating Therapy with the New Oral Agent ICL670 (Exjade).” *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005, 18, 289-298)。这些化合物中的每一个都有缺点。DFO 必须皮下 (sc) 给药持续长的时间, 例如每天 12 小时, 每周 5 天, 有严重的患者依从性问题 (Olivieri 等人, “Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia.” *Blood* 1997, 89, 739-761; Pippard, “Desferrioxamine-Induced Iron Excretion in Humans.” *Bailliere's Clin. Haematol.* 1989, 2, 323-343; Giardina 等人, “Chelation Therapy in β -Thalassemia: An Optimistic Update.” *Semin. Hematol.* 2001, 38, 360-366)。去铁酮虽然口服有效, 但不能清除足够的铁以维持患者的负铁平衡 (Hoffbrand, “Long-Term Trial of Deferiprone in 51 Transfusion-Dependent Iron Overloaded Patients.” *Blood* 1998, 91, 295-300; Olivieri, “Long-Term Therapy with Deferiprone.” *Acta Haematol.* 1996, 95, 37-48; Olivieri, “Long-Term Safety and Effectiveness of Iron-Chelation Therapy with Deferiprone from

Thalassemia Major.”N.Engl.J.Med.1998,339,417-423;Richardson,“The Controversial Role of Deferiprone in the Treatment of Thalassemia.”J.Lab.Clin.Med.2001,137,324-329)。没有显示地拉罗司不劣于DF0,并且其伴有许多副作用,包括一些肾毒性(Nisbet-Brown等人,“Effectiveness and Safety of ICL670 in Iron-Loaded Patients with Thalassemia:A Randomised,Double-Blind,Placebo-Controlled,Dose-Escalation Trial.”Lancet,2003,361,1597-1602;Galanello等人,“Safety,Tolerability,and Pharmacokinetics of ICL670,a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassemia.”J.Clin.Pharmacol.2003,43,565-572;Cappellini,“Iron-Chelating Therapy with the New Oral Agent ICL670 (Exjade).”Best Pract.Res.Clin.Haematol.2005,18,289-298)。

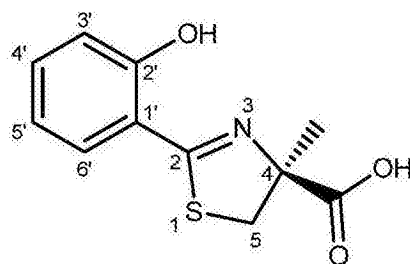
[0010] 尽管如上所述对金属螯合剂进行了研究,但仍需要具有更期望的性质的其它金属螯合剂(例如具有平衡性能(例如亲脂性、金属清除效率和毒性)的金属螯合剂),以更好地治疗和/或预防受试者的病理症状。

[0011] 发明概述

[0012] 本发明提供了基于去铁硫辛(desferrithiocin) (1,如下所示)和脱氮杂去铁硫辛(desazadesferrithiocin) (1a,如下所示)的脱氮杂去铁硫辛类似物。在一些实施方案中,所述脱氮杂去铁硫辛类似物是式(I)化合物、及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。所述脱氮杂去铁硫辛类似物能螯合金属(例如铁和其他金属)。本发明还提供了式(II)化合物、及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。本发明提供涉及或包括本文所述的脱氮杂去铁硫辛类似物或式(I)或式(II)化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。所述化合物、药物组合物、试剂盒和方法可用于螯合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属,治疗受试者中的疾病,预防受试者中的疾病,治疗、减少或防止在受试者中形成生物膜,或者减少或防止在物体上或物体内部形成生物膜。在一些实施方案中,该疾病是金属超负荷、氧化性应激、输血铁超负荷、地中海贫血、原发性血色病、继发性血色病、糖尿病、肝病、心脏病、癌症、放射性损伤、神经或神经退行性疾病、弗里德西共济失调(FRDA)、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征或再灌注损伤。在一些实施方案中,该疾病是金属中毒。在一些实施方案中,该疾病是一种传染病(例如疟疾)。铁通常是微生物生长所必需的营养素。通过螯合和/或除去铁来剥夺生物体的铁可能有助于治疗和/或预防传染病。



1, DFT

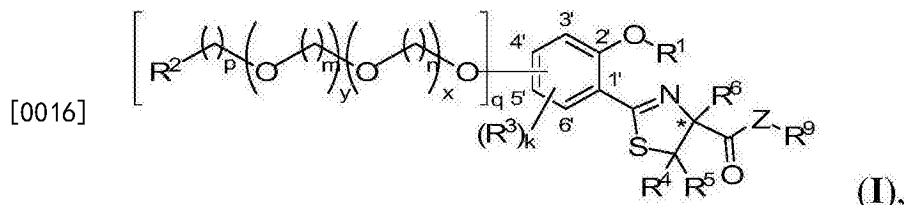


1a, DADFT

[0014] 已经发现,金属螯合剂的亲脂性可能对金属螯合剂的金属清除效率(MCE)、器官分

布和毒性分布具有深远的影响。在给定的结构家族中,通常亲脂性越高的金属螯合剂,MCE越好。然而,也存在第二种关系:通常金属螯合剂的亲脂性越大,金属螯合剂的毒性就越大。因此,必须实现亲脂性、MCE和毒性之间的平衡。本文所述的化合物比已知的金属螯合剂有利,这至少是由于本文所述的化合物是“代谢程序化的”金属螯合剂,例如它们是亲脂性可吸收(例如可口服吸收)和有效的金属螯合剂,其一旦被吸收后转化为亲水的无毒代谢物。

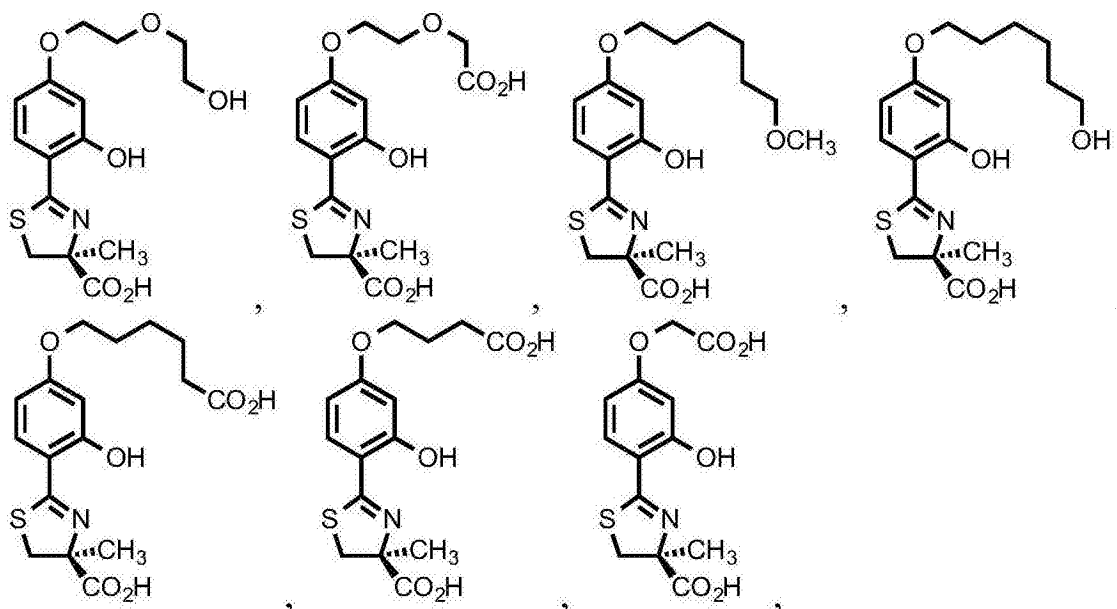
[0015] 在一个方面中,本发明提供了式(I)化合物、及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药:



[0017] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^9 、Z、x、n、y、m、p、q和k如文中所定义。

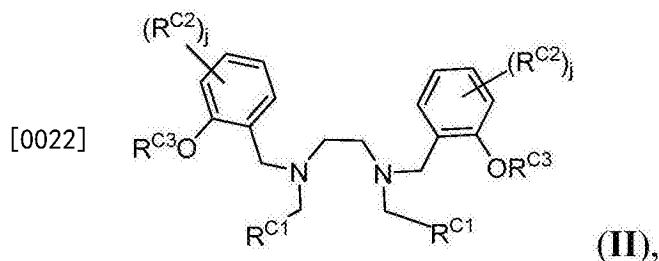
[0018] 示例性的式(I)化合物包括但不限于:

[0019]



[0020] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0021] 另一方面,本发明提供式(II)化合物、及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药:



[0023] 其中 R^{C1} 、 R^{C2} 、 R^{C3} 和j如文中所定义。另一方面,本文所述的药物组合物包括本文所

述的化合物和任选的药理学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，本文所述的药物组合物包含有效量（例如治疗或预防有效量）的本文所述的化合物。所述药物组合物可用于整合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属；治疗受试者（例如人）的疾病；预防受试者中的疾病；治疗、减少或防止在受试者中形成生物膜；或减少或防止在物体上或物体中形成生物膜。

[0024] 在一些实施方案中，所述受试者是人。在一些实施方案中，所述细胞是体外的。在一些实施方案中，所述细胞是体内的。

[0025] 在一些实施方案中，由本文所述的化合物整合的金属之一为铁。在一些实施方案中，其他金属如铝、铊、铬、镁、钙、锶、镍、锰、钴、铜、锌、银、钠、钾、镉、汞、铅、铋、钼、钨、镧系元素（例如铈）、或锕系元素（例如铀）被所述化合物整合。

[0026] 在一些实施方案中，该疾病是与金属整合有关的疾病。在一些实施方案中，该疾病是铁超负荷。在一些实施方案中，该疾病是输血铁超负荷。在一些实施方案中，该疾病是地中海贫血、原发性血色病或继发性血色病。在一些实施方案中，该疾病是铝超负荷、镧系元素超负荷、或锕系元素超负荷。在一些实施方案中，该疾病是氧化性应激。在一些实施方案中，该疾病是糖尿病、肝病、心脏病、癌症或神经或神经退行性疾病。在一些实施方案中，该疾病是放射性损伤、弗里德西共济失调（FRDA）、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征、或再灌注损伤。在一些实施方案中，该疾病是金属中毒。在一些实施方案中，该疾病是传染病。

[0027] 又一方面，本文所述的试剂盒包括本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中，该试剂盒还包括使用（例如给药）所述化合物或药物组合物的说明书。

[0028] 另一方面，本文提供了整合受试者中的金属的方法，所述方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0029] 另一方面，本文提供了整合细胞、组织或生物样品中的金属的方法，所述方法包括使细胞、组织或生物样品与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。

[0030] 另一方面，本文提供了在有需要的受试者中治疗疾病的方法，所述方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0031] 另一方面，本文提供了在有需要的受试者中预防疾病的方法，所述方法包括向受试者给药有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0032] 另一方面，本文提供了在有需要的受试者中治疗疾病的方法，所述方法包括将血液或其成分（例如红细胞）与有效量的本文所述的化合物或药物组合物混合以在体外形成混合物；并将该混合物给药于受试者。

[0033] 另一方面，本文提供了在有需要的受试者中预防疾病的方法，所述方法包括将血液或其成分（例如红细胞）与有效量的本文所述的化合物或药物组合物混合以形成混合物；并将该混合物给药于受试者。

[0034] 另一方面，本发明提供了抑制生物膜形成的方法，其包括向有需要的受试者给药有效量（例如治疗有效量）的本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中，本发明提供了抑制生物膜形成的方法，包括向有需要的受试者给药有效量（例如治疗有效量）的本文所述的化合物或药物组合物和抗微生物剂。在一些实施方案中，所述生物膜由一种或多种选自细菌、古细菌、原生动物、真菌和藻类的微生物生成。在一些实施方案中，所述生物膜由细菌生成。在一些实施方案中，所述生物膜由革兰氏阴性菌生成。在一个实施方案中，生

物膜由表皮葡萄球菌 (*S.epidermidis*)、粪肠球菌 (*E.faecalis*)、大肠杆菌 (*E.coli*)、奇异变形杆菌 (*P.mirabilis*)、铜绿假单胞菌 (*P.aeruginosa*)、肺炎克雷伯菌 (*K.pneumoniae*)、金黄色葡萄球菌 (*S.aureus*)、草绿色链球菌 (*S.viridans*)、产酸克雷伯菌 (*K.oxytoca*)、腐生葡萄球菌 (*S.saprophyticus*)、嗜肺军团病杆菌 (*L.pneumophila*)、分支杆菌 (*Mycobacterium spp*)、弗氏柠檬酸杆菌 (*C.freundii*)、嗜水气单胞菌 (*A.hydrophila*)、具核梭杆菌 (*F.nucleatum*)、内氏放线菌 (*A.naeslundii*)、斯氏普罗威登斯菌 (*P.stuartii*)、粘质沙雷氏菌 (*S.marcescens*) 或其组合。在一些实施方案中,所述生物膜由革兰氏阳性细菌生成。

[0035] 另一方面,本文提供了抑制细菌细胞生长的方法,其包括使细菌与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。

[0036] 另一方面,本文提供了用于诱导细菌过敏的方法,其包括使细菌与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。过敏性是指对毒素、感染剂或对正常受试者完全无害的试剂的异常易感性病症。

[0037] 另一方面,提供了用于本文所述方法的本文所述的化合物和药物组合物。

[0038] 文中阐述了本发明的一个或多个实施例的细节。根据具体实施方式、附图、实施例和权利要求,本发明的其他特征、目的和优点将显而易见。

[0039] 定义

[0040] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。针对本发明的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,75th Ed.内封面来识别,而特定官能团如本申请所述进行定义。此外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和活性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and March March's Advanced Organic Chemistry,5th Edition,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,3rd Edition,Cambridge University Press,Cambridge,1987中。

[0041] 还应该理解的是,具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或其原子空间排列不同的化合物被称为“异构体”。其原子空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不是镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”,彼此是不可重叠的镜像的立体异构体被称为“对映异构体”。例如,当化合物具有不对称中心时,其键合到四个不同的基团上,可能存在一对对映异构体。对映异构体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征,并且通过Cahn和Prelog的R-和S-排序规则或者通过分子旋转偏振光平面的方式来描述,并被指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以以单独的对映异构体或其混合物的形式存在。含有相等比例的对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。例如,本文所述的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离异构体,所述方法包括手性高效液相色谱(HPLC)和手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可以通过不对称合成来制备。参见例如Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of

Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还包括本文所述的化合物作为基本上不含其它异构体的单独异构体,或者作为各种异构体的混合物。

[0042] 在优选一种异构体/对映异构体的情况中,在一些实施方案中,它可以以基本上无相应的对映异构体的形式提供且还可被称为“光学富集的”或“对映体富集的”。“光学富集的”和“对映体富集的”意指所提供的化合物由显著更大比例的一种对映异构体组成。在一些实施方案中,本发明的化合物由至少约70重量%的优选对映异构体组成。在一些实施方案中,本发明的化合物由至少约80重量%的优选对映异构体组成。在一些实施方案中,本发明的化合物由至少约90重量%的优选对映异构体组成。在其它实施方案中,所述化合物由至少约95%、98%或99重量%的优选对映异构体组成。优选对映异构体可通过本领域技术人员已知的任意方法从外消旋混合物中分离,这些方法包括手性高效液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成及结晶或通过不对称合成制备。参见,例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p.268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。

[0043] 除非另有说明,否则本申请所述的结构还意在包括区别仅仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有区别仅在于使用氘或氚替换氢,或使用¹³C或¹⁴C替换碳的所描绘结构的化合物包括在本发明的范围内。这类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或本发明的治疗剂。

[0044] 在式中,  是单键,其中直接连接到其上的部分的立体化学未被指定,  不存在或单键,且  或  为单键或双键。

[0045] 当列出一个数值范围时,其意欲涵盖每一个数值和该范围中的亚范围。例如“C₁₋₆”意欲涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0046] 术语“纯化的”、“基本上纯化的”和“分离的”指的是可用于本发明的化合物,其不含通常与自然状态的所述化合物相关的其它不相似的化合物,从而使得所述化合物包含至少0.5%、1%、5%、10%、20%、50%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%的质量,以给定样品或组合物的重量计。在一个实施方案中,这些术语指的是包含至少95%、98%、99%或99.9%的质量的化合物,以给定样品或组合物的重量计。

[0047] 术语“酰基”,指的是具有以下通式的基团: -C(=O)R^{X1}、-C(=O)OR^{X1}、-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}、-C(=O)SR^{X1}、-C(=O)N(R^{X1})₂、-C(=S)R^{X1}、-C(=S)N(R^{X1})₂和-C(=S)S(R^{X1})、-C(=NR^{X1})R^{X1}、-C(=NR^{X1})OR^{X1}、-C(=NR^{X1})SR^{X1}和-C(=NR^{X1})N(R^{X1})₂,其中R^{X1}为氢;卤素;取代的或未取代的羟基;取代的或未取代的巯基;取代的或未取代的氨基;取代的或未取代的酰基,其为环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的脂肪族;环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的杂脂肪族;环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的烷基;环状或非环状、取代的或未取代的、支链或非支链的烯基;取代的或未取代的炔基;取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂

烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、单-或二-脂肪族氨基、单或二-杂脂肪族氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-杂烷基氨基、单-或二-芳基氨基或单-或二-杂芳基氨基；或两个 R^{X1} 基团一起形成5-至6-元杂环。示例性的酰基基团包括醛(-CHO)、羧酸(-CO₂H)、酮、酰卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括但不限于，本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0048] 术语“酰基氧基”指的是式(-ORⁱ)的“取代的羟基”，其中Rⁱ为任选取代的如本申请所定义的酰基基团，且氧部分直接与母体分子连接。

[0049] 术语“脂肪族”包括饱和的和不饱和的、非芳族的、直链(即非支链)、支链、非环状和环状(即碳环)烃，其任选被一个或多个官能团取代。如本领域的普通技术人员所理解的，本申请的“脂肪族”意欲包括但不限于，烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此，术语“烷基”包括直链烷基、支链烷基和环烷基基团。类似的惯例适用于其它通用术语如“烯基”、“炔基”等。此外，术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等涵盖取代的和未取代的基团。在一些实施方案中，“脂肪族”用于指代那些具有1-20个碳原子的脂肪族基团(环状、非环状、取代的、未取代的、支链的或非支链的)。脂肪族基团取代基包括但不限于，本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0050] 术语“烷基”指的是饱和、直链或支链烃基，其通过除去单个氢原子衍生自含1至20个碳原子的烃部分。在一些实施方案中，本发明所使用的烷基基团含有1-20个碳原子。在另一个实施方案中，所使用的烷基基团含有1-15个碳原子。在另一个实施方案中，所使用的烷基基团含有1-10个碳原子。在另一个实施方案中，所使用的烷基基团含有1-8个碳原子。在另一项实施方案中，所使用的烷基基团含有1-5个碳原子。烷基的实例包括但不限于，甲基(例如未取代的甲基(Me))、乙基(例如未取代的乙基(Et))、丙基(例如未取代的丙基(Pr))、正丙基、异丙基、丁基(例如未取代的丁基(Bu))、正丁基、异丁基、仲丁基、仲戊基、异戊基、叔丁基、正戊基、新戊基、正己基、仲己基、正庚基、正辛基、正癸基、正十一烷基、十二烷基等，其可带有一个或多个取代基。烷基基团取代基包括但不限于，本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂

脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0051] 术语“烯基”指通过除去单个氢原子衍生自具有至少一个碳碳双键的直链或支链烃部分的单价基团。在一些实施方案中,本发明所使用的烯基基团含有2-20个碳原子。在一些实施方案中,本发明所使用的烯基基团含有2-15个碳原子。在另一个实施方案中,所使用的烯基基团含有2-10个碳原子。在其它实施方案中,所述烯基基团含有2-8个碳原子。在其它实施方案中,所述烯基基团含有2-5个碳原子。烯基基团包括例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等,其可带有一个或多个取代基。烯基基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0052] 术语“炔基”指的是通过除去单个氢原子衍生自具有至少一个碳碳叁键的直链或直链烃的单价基团。在一些实施方案中,本发明所使用的炔基基团含有2-20个碳原子。在一些实施方案中,本发明所使用的炔基基团含有2-15个碳原子。在另一个实施方案中,所使用的炔基基团含有2-10个碳原子。在其它实施方案中,所述炔基基团含有2-8个碳原子。在其它实施方案中,所述炔基基团含有2-5个碳原子。代表性的炔基基团包括但不限于,乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等,其可带有一个或多个取代基。炔基基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上基团的每一个可能或可能不进一步被取代)。

[0053] 示例性碳原子取代基包括但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,

其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；其中 X^- 为抗衡离子；

[0054] 或者一个碳原子上的两个孪位氢被基团 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ 取代；

[0055] 各个情况中的 R^{aa} 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或者两个 R^{aa} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0056] 各个情况中 R^{bb} 独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或者两个 R^{bb} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；其中 X^- 为抗衡离子；

[0057] 各个情况中的 R^{cc} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，或者两个 R^{cc} 基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代；

[0058] 各个情况中的 R^{dd} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代，或者两个孪位 R^{dd} 取代基可一起形成 $=O$ 或 $=S$ ；其中 X^- 为抗衡离子；

[0059] 各个情况中的 R^{ee} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代；

[0060] 各个情况中的 R^{ff} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基，或者两个 R^{ff} 基团一起形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环，其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷

基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；且

[0061] 各个情况中的R^{gg}独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃⁺X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或者两个孪位R^{gg}取代基可一起形成=O或=S；其中X⁻为抗衡离子。

[0062] 本申请所用的术语“氨基”指的是式(-NH₂)的基团。“取代的氨基”指的是单取代的胺(-NHR^h)或二取代的胺(-NR^h₂)，其中R^h取代基为本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，适宜的氨基保护基；脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氨基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等，以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。在一些实施方案中，所述二取代氨基基团(-NR^h₂)的R^h取代基形成5-至6-元杂环。

[0063] 术语“烷氧基”指的是式(-ORⁱ)的“取代的羟基”，其中Rⁱ为任选取代的本申请所定义的烷基基团，且氧部分直接与母体分子连接。

[0064] 术语“烷基硫基”指的是式(-SR^r)的“取代的巯基”，其中R^r为任选取代的本申请所定义的烷基基团，且硫部分直接与母体分子连接。

[0065] 术语“烷基氨基”指的是式(-NR^h₂)的“取代的氨基”，其中R^h独立地为氢或任选取代的本申请所定义的烷基基团，且氮部分直接与母体分子连接。

[0066] 术语“芳基”指的是具有3-20个环原子的稳定的芳族单-或多环环系，其中所有的环原子均为碳，且所述芳基可以是取代的或未取代的。在本发明的一些实施方案中，“芳基”指的是具有1、2或3个芳族环的单环、二环或三环C₄-C₂₀芳族环系，所述芳族环包括但不限于，苯基、联苯基、萘基等，其可带有一个或多个取代基。芳基取代基包括但不限于，本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如，脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氨基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基

氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0067] 术语“芳基烷基”指的是芳基取代的烷基基团,其中术语“芳基”和“烷基”为本申请所定义,且其中所述芳基基团与所述烷基基团连接,所述烷基基团继而与母体分子连接。示例性芳基烷基基团为苄基和苯乙基。

[0068] 术语“芳基氧基”指的是式 $(-OR^i)$ 的“取代的羟基”,其中 R^i 为任选取代的本申请所定义的芳基基团,且氧部分直接与母体分子连接。

[0069] 术语“芳基氨基”指的是式 $(-NR^h_2)$ 的“取代的氨基”,其中 R^h 独立地为氢或任选取代的本申请所定义的芳基基团,且氮部分直接与母体分子连接。

[0070] 术语“芳基硫基”指的是式 $(-SR^r)$ 的“取代的巯基”,其中 R^r 为任选取代的本申请所定义的芳基基团,且硫部分直接与母体分子连接。

[0071] 术语“卤代”和“卤素”指的是选自以下的原子:氟(氟代, $-F$)、氯(氯代, $-Cl$)、溴(溴代, $-Br$)和碘(碘代, $-I$)。

[0072] 术语“杂脂肪族”指的是本申请所定义的脂肪族部分,其包括饱和和不饱和、非芳族的、直链(即,非支链)、支链、非环状、环状(即杂环)或多环烃,其任选被一个或多个官能团取代,且含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。在一些实施方案中,杂脂肪族部分通过用一个或多个取代基独立地代替其上的一个或多个氢原子而被取代。如本领域普通技术人员所理解的,本申请的“杂脂肪族”意欲包括但不限于,杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂环烷基、杂环烯基和杂环炔基部分。因此,术语“杂脂肪族”包括术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等。此外,术语“杂烷基”、“杂烯基”、“杂炔基”等涵盖取代的和未取代的基团。在一些实施方案中,“杂脂肪族”用于指代那些具有1-20个碳原子的杂脂肪族基团(环状、非环状、取代的、未取代的、支链或非支链)。杂脂肪族基团取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0073] 术语“杂烷基”指的是本申请所定义的烷基部分,其含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。

[0074] 术语“杂烯基”指的是本申请所定义的烯基部分,其含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。

[0075] 术语“杂炔基”指的是本申请所定义的炔基部分,其含有一个或多个氧、硫、氮、磷或硅原子,例如,代替碳原子。

[0076] 术语“杂烷基氨基”指的是式 $(-NR^h_2)$ 的“取代的氨基”,其中 R^h 独立地为氢或任选取代的本申请所定义的杂烷基基团,且氮部分直接与母体分子连接。

[0077] 术语“杂烷基氧基”指的是式 $(-OR^i)$ 的“取代的羟基”,其中 R^i 为任选取代的本申请所定义的杂烷基基团,且氧部分直接与母体分子连接。

[0078] 术语“杂烷基硫基”指的是式 $(-SR^r)$ 的“取代的巯基”,其 R^r 为任选取代的本申请所

定义的杂烷基基团,且硫部分直接与母体分子连接。

[0079] 术语“碳环基”或“碳环”是指在非芳族环系统中具有3至14个环碳原子和零个杂原子的非芳族环烃基(“C₃₋₁₄碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括但不限于环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括但不限于上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括但不限于上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如上述例子所示,在一些实施方案中,所述碳环基是单环(“单环碳环基”)或多环(例如含有双环体系(“双环碳环基”)或三环体系(“三环碳环基”)的稠环、桥环或螺环体系),并且可以是饱和的或可以包含一个或多个碳-碳双键或叁键。“碳环基”还包括其中如上所定义的碳环基与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合的环体系,其中连接点位于碳环上,且在这种情况下,继续把碳的数目命名为碳环系统中的碳的数目。除非另有说明,否则碳环基的每个实例独立地为未取代的(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,所述碳环基为未取代的C₃₋₁₄碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基为取代的C₃₋₁₄碳环基。

[0080] 在一些实施方案中,“碳环基”是单环的、具有3至14个碳原子的饱和的碳环基(“C₃₋₁₄环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有4至6个环碳原子(“C₄₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有说明,否则环烷基的每个实例独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代的(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,所述环烷基为未取代的C₃₋₁₄环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基为取代的C₃₋₁₄环烷基。

[0081] 术语“杂环的”、“杂环”或“杂环基”指的是环状杂脂肪族基团。杂环基团指的是非芳族的、部分不饱和或完全饱和的、3-12元环系,其包括3至8个原子大小的单环和可包括稠合至非芳族环的芳族5-或6-元芳基或杂芳基基团的二环和三环环系。这些杂环包括那些具有1至3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的杂环,其中所述氮和硫杂原子可任选被氧化且所述氮杂原子可任选被季铵化。在一些实施方案中,术语杂环基指的是非芳族5-、6-或7-元环或多环基团,其中至少一个环原子为选自O、S和N的杂原子(其中所述氮和硫杂原子可任选被氧化),且其余环原子为碳,该基团经由任一环原子与分子的其它部分连接。杂环基包

包括但不限于,包含具有1至3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子的稠合的5、6或7-元环的双环或三环基团,其中(i)每个5-元环具有0至2个双键,每个6-元环具有0至2个双键,且每个7-元环具有0至3个双键,(ii)所述氮和硫杂原子可任选被氧化,(iii)所述氮杂原子可任选被季铵化,和(iv)任一上述杂环可稠合至芳环或杂芳环。示例性杂环包括氮杂环丙基、氮杂环丁基、1,3-二氮杂环丁基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环辛基(azocanyl)、硫杂环丙基(thiaranyl)、硫杂环丁基(thietanyl)、四氢噻吩基、二硫杂环戊基、硫杂环己基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基(tetrahydropuranyl)、二噁烷基、氧硫杂环戊基、吗啉基、硫氧杂环己基(thioxanyl)、四氢萘基等,其可带有一个或多个取代基。取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0082] 术语“杂芳基”是指具有3到20个环原子的稳定芳族单环或多环体系,其中一个环原子选自S、O和N;0、1或2个环原子为独立选自S、O和N的额外杂原子;且其余环原子为碳,所述基团经由任一环原子与分子的其它部分连接。示例性杂芳基包括但不限于,吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基、吡咯嗪基(pyrroliziny)、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、噌啉基、喹啉基(quinazolinyl)、酞嗪基、萘啶基(naphthridinyl)、喹啉基、噻吩基、硫茛基(thianaphthenyl)、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、噻唑基(thiazolinyl)、异噻唑基、噻二唑基(thiadiazolinyl)、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基(oxadiazolinyl)、噻二唑基(oxadiazolinyl)等,其可带有一个或多个取代基。杂芳基取代基包括但不限于,本申请所述的导致形成稳定部分的任意取代基(例如,脂肪族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基团、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、亚磺酰基、磺酰基、氧代、亚氨基、硫代、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂肪族氨基、杂脂肪族氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂肪族氧基、杂脂肪族氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂肪族硫基、杂脂肪族硫基、烷基硫基、杂烷基硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、酰基氧基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。

[0083] 术语“杂芳基氨基”是指式 $(-NR^h_2)$ 的“取代的氨基”,其中 R^h 独立地为氢或任选取代的本申请所定义的杂芳基,且氮部分直接与母体分子连接。

[0084] 术语“杂芳基氧基”是指式 $(-OR^i)$ 的“取代的羟基”,其中 R^i 是任选取代的本申请所定义的杂芳基,且氧部分直接与母体分子连接。

[0085] 术语“杂芳基硫基”是指式 $(-SR^r)$ 的“取代的巯基”,其中 R^r 是任选取代的本申请所定义的杂芳基,且硫部分直接与母体分子连接。

[0086] 术语“羟基(hydroxy/hydroxyl)”是指基团-OH。术语“取代的羟基”是指其中直接连接到母体分子上的氧原子被除氢以外的基团取代的羟基,且包括选自下列的基团: $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+$

X^- 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本申请所定义。

[0087] 术语“亚氨基”是指式($=NR^r$)的基团,其中 R^r 对应于氢或导致形成稳定部分的本申请所述的任意取代基(例如,适宜的氨基保护基;脂肪族基、烷基、烯基、炔基、杂脂肪族基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基、氨基、羟基、烷基芳基、芳基烷基等,以上每一个基团可能或可能不进一步被取代)。在一些实施方案中,亚氨基是指 $=NH$,其中 R^r 为氢。

[0088] 术语“硝基”是指式($-NO_2$)的基团。

[0089] 术语“氧代”是指式($=O$)的基团。

[0090] “保护基”是本领域熟知的并且包括在Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, P.G.M. Wuts and T.W. Greene, 4th edition, Wiley-Interscience, 2006中详述的那些,将其整体引入本申请作为参考。

[0091] 当价键允许的时候,氮原子可以是取代或未取代的,并且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或者与N原子相连的两个 R^{cc} 基团连接形成3-14元杂环或5-14元杂芳环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所定义。

[0092] 在一些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基(在本文中也称为“氨基保护基”)。氮保护基团包括但不限于 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如芳烷基、杂芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代,并且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上所定义。氮保护基团是本领域熟知的并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene和P.G.M. Wuts, 第3版, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,在此引入作为参考。

[0093] 例如,氮保护基如酰胺基(例如 $-C(=O)R^{aa}$)包括但不限于甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对-苯基苯甲酰胺、邻-硝基苯基乙酰胺、邻-硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N' -二苄基氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯基偶氮苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0094] 氮保护基团如氨基甲酸酯基团(例如 $-C(=O)OR^{aa}$)包括但不限于氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸9-(2,

7-二溴) 苄基甲酯、氨基甲酸2,7-二叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10-四氢噻吨基)]甲酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯基酯(Voc)、氨基甲酸烯丙基酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙基酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂基酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基哌啶基酯、氨基甲酸烷基二硫基酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸2,4-二氯苄酯、氨基甲酸4-甲基亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸9-蒎基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫杂环己基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯(Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯(Bmpc)、氨基甲酸2-磷鎓乙酯(Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷鎓异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苄酯、氨基甲酸对-(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄酯、氨基甲酸邻硝基苄酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊基酯、硫代氨基甲酸S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸基氧基苄酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯基酯、氨基甲酸邻-(N,N-二甲基甲酰氨基)苄酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸2-呋喃基甲酯、氨基甲酸2-碘乙酯、氨基甲酸异冰片基酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰基酯、氨基甲酸对-(对'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸2,4,6-三叔丁基苯酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0095] 氮保护基团如磺酰胺基团(例如-S(=O)₂R^{aa})包括但不限于对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲磺酰胺(Ms)、β-三甲基甲硅烷基乙磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0096] 其它氮保护基团包括但不限于,苯并噁嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰衍生物、N-乙酰基甲

硫氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基顺丁烯二酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、N-苯甲胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫亚甲基胺、N-苯亚甲基胺、N-对甲氧基苯亚甲基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)均三甲苯基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基苯亚甲基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸(borinic acid)衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝基胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、氨基磷酸二烷酯、氨基磷酸二苄酯、氨基磷酸二苯酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0097] 在一些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(本文也称为“羟基保护基”)。氧保护基团包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如文中所定义。氧保护基团在本领域是公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,在此引入作为参考。

[0098] 示例性的氧保护基团包括但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、S,S-二氧化4-甲氧基四氢噻喃基、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氧基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-甲基吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基-2-甲基吡啶N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧

基苯基) 甲基、4-(4'-溴苯甲酰甲基氧基苯基) 二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基) 甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基) 甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基) 甲基、3-(咪唑-1-基) 双(4',4''-二甲氧基苯基) 甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-苧基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基) 咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代) 蒎基、1,3-苯并二硫杂环戊-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基) 戊酸酯(乙酰丙酰基二硫基乙缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(均三苯甲酸酯)、碳酸甲基酯、碳酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、碳酸乙基酯、碳酸2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、碳酸2-(三甲基甲硅烷基) 乙基酯(TMSEC)、碳酸2-(苯基磺酰基) 乙基酯(Psec)、碳酸2-(三苯基磷鎓基) 乙基酯(Peoc)、碳酸异丁基酯、碳酸乙烯基酯、碳酸烯丙基酯、碳酸叔丁基酯(BOC或Boc)、碳酸对硝基苯基酯、碳酸苄基酯、碳酸对甲氧基苄基酯、碳酸3,4-二甲氧基苄基酯、碳酸邻硝基苄基酯、碳酸对硝基苄基酯、硫代碳酸S-苄基酯、碳酸4-乙氧基-1-萘基酯、二硫代碳酸甲基酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基) 苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基) 乙基、4-(甲基硫基甲氧基) 丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基) 苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基) 苯氧基乙酸酯、2,4-双(1,1-二甲基丙基) 苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻-(甲氧基酰基) 苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、N,N,N',N'-四甲基二氨基磷酸烷基酯、N-苯基氨基甲酸烷基酯、硼酸酯、二甲基硫代膦基、2,4-二硝基苯基次磺酸烷基酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0099] 在一些实施方案中,存在于硫原子上的取代基是硫保护基(也称为“巯基保护基”)。硫保护基团包括但不限于 $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如文中所定义。硫保护基在本领域中是公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,在此引入作为参考。

[0100] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电荷的基团结合的带负电荷的基团,以保持电中性。阴离子抗衡离子可以是单价的(即包括一个正式的负电荷)。阴离子抗衡离子也可以是多价的(即包括多于一个正式的负电荷),如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤素离子(例如 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、磺酸根离子(例如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1-磺酸-5-磺酸盐、乙-1-磺酸-2-磺酸盐等)、羧酸根离子(例如乙酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甘油酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、乙醇酸盐、葡萄糖酸盐等)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)$

$2\text{C}_6\text{H}_3]_4]^-$ 、 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $\text{Al}(\text{OC}(\text{CF}_3)_3)_4^-$ 和碳硼烷阴离子(例如 $\text{CB}_{11}\text{H}_{12}^-$ 或 $(\text{HCB}_{11}\text{Me}_5\text{Br}_6)^-$)。可为多价的示例性抗衡离子包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $\text{B}_4\text{O}_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、羧酸根阴离子(例如酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、葡糖酸盐、琥珀酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、庚二酸盐、辛二酸盐、壬二酸盐、癸二酸盐、水杨酸盐、邻苯二甲酸盐、天冬氨酸盐、谷氨酸盐等)和碳硼烷阴离子。

[0101] 术语“碳水化合物”或“糖类”是指多元醇的醛或酮衍生物。碳水化合物包括具有较小分子的化合物(例如糖)以及大分子或聚物质(例如淀粉,糖原和纤维素多糖)。术语“糖”是指单糖、二糖或多糖。单糖是最简单的碳水化合物,因为它们不能被水解成更小的碳水化合物。大多数单糖可以用通式 $\text{C}_y\text{H}_{2y}\text{O}_y$ (例如 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$ (己糖如葡萄糖))表示,其中 y 是等于或大于3的整数。某些不是由上述通式表示的多元醇也可以被认为是单糖。例如,脱氧核糖具有式 $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$,并且是单糖。单糖通常由五个或六个碳原子组成,并且被分别称为戊糖和己糖。如果单糖含有醛,则称为醛糖;如果其含有酮,则称为酮糖。单糖也可以由醛糖或酮糖形式中的三个、四个或七个碳原子组成,分别被称为丙糖、丁糖和庚糖。甘油醛和二羟基丙酮分别被认为是丙醛糖和酮丙糖。丁醛糖的实例包括赤藓糖和苏糖;和酮丁糖包括赤藓酮糖。戊醛糖包括核糖、阿拉伯糖、木糖和来苏糖;和戊酮糖包括核酮糖、阿拉伯酮糖、木酮糖(xylulose)和木酮糖(lyxulose)。己醛糖的实例包括葡萄糖(例如右旋糖)、甘露糖、半乳糖、阿洛糖、阿卓糖、塔罗糖、古洛糖和艾杜糖;和己酮糖包括果糖、阿洛酮糖、山梨糖和塔格糖。庚酮糖包括景天庚酮糖。除了第一个和最后一个碳之外,带有羟基($-\text{OH}$)的单糖的每个碳原子是不对称的,使碳原子成为具有两种可能构型(R或S)的立体中心。由于这种不对称性,任何给定的单糖通式都可能存在许多异构体。己醛糖D-葡萄糖例如具有式 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$,其六个碳原子中除了两个以外的所有碳原子都是手性的,使D-葡萄糖成为16种(即 2^4 种)可能立体异构体之一。D或L的指定根据离羰基最远的不对称碳原子的方向进行:在标准费歇尔投影式中,如果羟基在右边,则分子是D糖,否则是L糖。直链单糖的醛基或酮基将与不同碳原子上的羟基可逆地反应形成半缩醛或半缩酮,形成具有两个碳原子之间的氧桥的杂环基环。具有五个和六个原子的环分别称为呋喃糖和吡喃糖形式,并且以与直链平衡形式存在。在从直链形式转化为环状形式的过程中,含有羰基氧的碳原子称为异头碳,成为具有两种可能构型的手性中心:氧原子可以在环平面之上或之下。由此产生的可能的立体异构体对被称作差向异构体。在 α 端基异构体中,异头碳上的 $-\text{OH}$ 取代基位于与 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 侧链相反的环一侧(反式)。其中 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 取代基和端基异构体羟基在环平面的同一侧(顺式)上的替代形式被称为 β 端基异构体。包含两个或更多个相连的单糖单元的碳水化合物分别被称为二糖或多糖(例如三糖)。两个或更多个单糖单元通过脱水反应形成的被称为糖苷键的共价键结合在一起,导致从一个单糖上失去氢原子并从另一个单糖上失去羟基。示例性的二糖包括蔗糖、乳果糖、乳糖、麦芽糖、异麦芽糖、海藻糖、纤维二糖、木二糖、海带二糖(laminaribiose)、龙胆二糖、甘露二糖、蜜二糖、黑曲霉糖和芸香糖。示例性三糖包括但不限于异麦芽三糖、黑曲霉三糖、麦芽三糖、松三糖、麦芽三糖(maltotriulose)、棉子糖和蔗糖三糖。术语碳水化合物还包括本文所述碳水化合物的其它天然或合成的立体异构体。

[0102] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适于与人类和其他动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激、过敏反应等且与合理的效益/风险比相称的盐。药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。例如,Berge等人于J.Pharmaceutical Sciences,

1977, 66, 1-19中详细描述的药理学上可接受的盐, 其以引用的方式并入本申请中。本发明化合物的药理学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸以及无机和有机碱的那些盐。可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备盐, 或者通过使合适的游离碱形式的化合物与合适的酸反应来制备盐。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐)、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、富马酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐(hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)和十一烷酸盐。此外, 本文公开的化合物中的碱性基团可以用甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物; 用硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯; 用癸基、月桂基、十四烷基和甾基氯化物和碘化物; 用苄基和苯乙基溴化物进行季铵化。可用于形成治疗上可接受的盐的酸的实例包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸; 以及有机酸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。“碱性加成盐”是指由适当的碱衍生的盐, 这些盐包括碱金属盐、碱土金属盐和季铵盐。因此, 本发明考虑了本文公开的化合物的钠盐、钾盐、镁盐和钙盐等。碱性加成盐可在化合物的最终分离和纯化过程中制备, 通常通过使羧基与合适的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或与氨或有机伯、仲或叔胺反应来制备。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠(通过使用例如NaOH)、钾(通过使用例如KOH)、钙(通过使用例如Ca(OH)₂)、镁(通过使用例如Mg(OH)₂和乙酸镁)、锌(通过使用例如Zn(OH)₂和乙酸锌)和铝以及无毒的季铵阳离子如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苄基甲胺和N,N-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪、氢氧化胆碱、羟基乙基吗啉、羟基乙基吡咯烷酮、咪唑、n-甲基-d-葡萄糖胺、N,N'-二苄基乙二胺、N,N'-二乙基乙醇胺、N,N'-二甲基乙醇胺、三乙醇胺和氨丁三醇。也考虑了碱性氨基酸(例如L-甘氨酸和L-精氨酸)和在中性pH下可能是两性离子的氨基酸(例如甜菜碱(N,N,N-三甲基甘氨酸))。

[0103] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由至少一个氢原子的正式迁移和至少一个价态变化而产生的两种或更多种相互转化的化合物(例如单键变成双键, 叁键变成单键, 反之亦然)。互变异构体的确切比例取决于几个因素, 包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即提供互变异构体对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同的烯胺)互变异构化。

[0104] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂合物)的结晶形式。所有多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速度、储存温度和其它因素可能导致一种晶型占主导地位。化合物的各种多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0105] 术语“溶剂合物”是指通常通过溶剂解反应与溶剂结合的化合物或其盐的形式。这

种物理结合可能包括氢键。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、二乙醚等。本发明的化合物可以例如以结晶形式制备,并且可以是溶剂化的。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物,并且还包括化学计量溶剂合物和非化学计量溶剂合物。在某些情况下,例如,当一种或多种溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时,能够分离溶剂合物。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0106] 术语“水合物”是指与水结合的化合物。典型地,化合物水合物中所含的水分子的数量与水合物中的化合物分子的数量成一定比例。因此,化合物的水合物可以例如由通式 $R \cdot xH_2O$ 来表示,其中R是化合物,并且其中x是大于0的数。给定化合物可形成一种以上的水合物类型,包括例如一水合物(x是1)、低水合物(x是大于0且小于1的数字,例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x是大于1的数,例如二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0107] 术语“受试者”指的是任意动物。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为人(例如,男人、女人或儿童)。所述人可为两种性别中的任一种且可在任何发育阶段。在一些实施方案中,所述受试者被诊断有待治疗的病症或疾病。在其它实施方案中,所述受试者有发展所述病症或疾病的风险。在一些实施方案中,所述受试者为实验动物(例如,小鼠、大鼠、兔子、狗、猪或灵长类动物)。所述实验动物可以是基因工程动物。在一些实施方案中,所述受试者可以是家养动物(例如,狗、猫、鸟、马、牛、山羊、绵羊)。

[0108] 术语“给予”、“给药”或“施用”指的是植入、吸收、摄取、注射、吸入或用其他方式引入本发明化合物或其药物组合物。

[0109] 术语“治疗”指的是逆转、缓和、延迟本文所述的“病理状态”(例如疾病、障碍或病症,或其一种或多种体征或症状)的发作,或抑制本文所述的“病理状态”(例如疾病、障碍或病症,或其一种或多种体征或症状)的进展。在一些实施方案中,可在已经进展或观察到一种或多种体征或症状后给予治疗。在其它实施方案中,可在无所述疾病或病症的体征或症状的情况下给予治疗。例如,可在症状发作前(例如,鉴于症状史和/或鉴于遗传或其它易感因素)将治疗给予至易感个体。也可在症状消除后继续给予治疗,例如以延迟或预防复发。

[0110] 术语“病症”、“病理学病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0111] 本发明化合物或其药物组合物的“有效量”是指足以引起所需生物学反应的量,例如治疗该病症。如本领域普通技术人员将理解的那样,本发明化合物的有效量可以根据下面的因素变化:期望的生物学终点、化合物的药代动力学、被治疗的病症、给药方式和受试者的年龄和健康。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,有效量是预防性治疗。在一些实施方案中,有效量是单剂量的本文所述的化合物的量。在一些实施方案中,有效量是多剂量的本文所述的化合物的组合量。

[0112] 本发明化合物或其药物组合物的“治疗有效量”是足以在治疗病症(例如铁超负荷)中提供治疗益处,或延迟或最小化与所述病症相关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量意指单独或与其它治疗组合的治疗剂的量,其在治疗该病症中提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善总体治疗、减少或避免病症的症状或原因、和/或增强另一种治疗剂的治疗效力的量。在一些实施方案中,治疗有效量是足以螯合本文所述的金属的量。在一些实施方案中,治疗有效量是足以治疗本文所述的病理状况的量。在一些实施方案中,治疗有效量是足以螯合本文所述的金属并且用于治疗本文所述的病理状况的量。

[0113] 本发明化合物的“预防有效量”是足以预防病症(例如铁超负荷)或与所述病症相关的一种或多种症状或预防其复发的量。预防有效量的化合物意指治疗剂单独或与其它药剂组合的量,其在预防该病症中提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善总体预防或增强另一种预防剂的预防效果的量。在一些实施方案中,预防有效量是足以螯合本文所述的金属的量。在一些实施方案中,预防有效量是足以预防本文所述的病理状况的量。在一些实施方案中,预防有效量是足以螯合本文所述的金属并且用于预防本文所述的病理状况的量。

[0114] 术语“生物样品”是指包括组织样品(例如组织的组织切片和针吸活组织检查);细胞样品(例如细胞学涂片(如Pap或血涂片)或通过显微切割获得的细胞样品);全生物样品(例如酵母或细菌的样品);或细胞组分、片段或细胞器(例如通过裂解细胞并通过离心或其它方式分离其成分获得)。生物样品的其他实例包括血液、血清、尿液、精液、粪便、脑脊髓液、间隙液、粘液、眼泪、汗液、脓液、活检组织(例如通过手术活组织检查或针吸活组织检查获得)、乳头吸出物、乳汁、阴道分泌物、唾液、拭子(例如口腔拭子)或含有衍生自第一生物样品的生物分子的任何材料。

[0115] “螯合作用(Chelation)”、“螯合(chelating)”、“螯合作用(sequestration)”、“螯合(sequestering)”是在多齿(多键合的)化合物和单个中心原子之间形成或存在两个或更多个单独的配位键。多齿化合物典型地是有机化合物,并被称为“螯合剂(chelator)”,“螯合试剂(chelant)”,“络合剂(chelating agent)”,“螯合剂(sequesterator)”,“螯合试剂(sequestering agent)”或“配体”。中心原子通常是金属原子或金属离子(例如本文所述的金属原子或金属离子,如铁(例如Fe(III))、Al(III)、铬(例如Cr(III)或Cr(VI))和铀(例如U(VI))等)。螯合剂可以通过配位键与中心原子形成稳定的络合物,使中心原子失活,所以中心原子不太可能与其他分子或原子反应。

[0116] 术语“金属清除效率”或“MCE”是指给定浓度的螯合剂在从身体或其一个器官或部位清除金属原子或金属离子(例如本文所述的金属原子或金属离子,如铁(例如Fe(III))、Al(III)、铬(例如Cr(III)或Cr(VI))和铀(例如U(VI))等)的功效。有效性又涉及单位时间内从目标系统(例如全身、器官或组织)去除的金属原子或金属离子的量。三种临床情况中的一种或多种需要金属原子或金属离子的螯合剂:(1)由摄入或输注金属原子或金属离子引起的急性金属毒性;(2)减少继发于输血或过量金属吸收的全身金属;和(3)在全身金属获得满意的减少之后维持金属平衡,只有日常饮食金属需要排泄。因此,实际上,对于继发于输血的慢性金属超负荷,建议需要排泄0.3-0.5mg/kg/d(即每天每公斤受试者体重的mg铁)。对于维持治疗,0.25-1mg/kg/d是足够的。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,金属清除效率是铁清除效率或“ICE”。在一些实施方案中,金属清除效率是铝清除效率。在一些实施方案中,金属清除效率是铬清除效率。在一些实施方案中,金属清除效率是铀清除效率。

[0117] 术语“局部铁超负荷”指的是涉及组织或器官中未处理的铁的蓄积的任何疾病或病症。局部铁超负荷通常不涉及受试者的全身但可涉及不止一个器官或组织。任何组织或器官中的未处理的铁通常是不希望的,而且也是本发明治疗的焦点。所述治疗可涉及从组织或器官中尽可能多得除去铁或可仅涉及除去过量的铁。与局部铁超负荷相关的疾病和病症的实例包括但不限于,黄斑变性、IBD、再灌注损伤、中风(包括出血性中风)和闭合性头部

损伤;然而,任何局部铁超负荷的疾病或病症可如本申请所述治疗。在一些实施方案中,术语“局部铁超负荷”不包括与全身铁超负荷(例如,与长期输血疗法、遗传性血色病等相关的全身铁超负荷)相关的疾病或病症。局部铁超负荷的治疗可以是全身性或局部性给予有效量的本发明化合物,或其药物组合物。

[0118] 术语“活性氧簇”或“ROS”指的是通过氧的不完全还原形成的分子或离子。活性氧包括超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)、过氧化物如过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基($HO^{\cdot}$)和次氯酸($HClO$)。这些分子通常是化学反应性的。活性氧可通过任意数量的机制(例如,酶促、通过电离辐射、通过氧与金属反应)形成。在一些实施方案中,所述活性氧通过铁离子如 Fe^{+2} 还原氧形成。

[0119] “原发性血色病”是以导致组织损伤的过度铁蓄积为特征的遗传病症。表现包括全身症状、肝脏疾病、心肌病、糖尿病、勃起功能障碍和关节病。正常的全身铁含量女性约为2.5克,男性约为3.5克。由于症状可能延迟直至铁蓄积过量,因此直至全身铁含量 $>10g$ 或经常为数倍以上才能识别血色素沉着病。在女性中,临床表现在绝经前是罕见的,因为月经(有时怀孕和分娩)造成的铁损失往往会抵消铁的积累。铁超载的一个机制是增加来自胃肠道的铁吸收,导致组织中铁的慢性沉积。铁调素(一种源自肝脏的肽)是铁吸收的关键控制机制。铁调素,与正常的HFE基因一样,可以防止正常人体中过量的铁吸收和储存。患有原发性血色病的受试者的组织损伤可能是由组织中的铁沉积催化其形成时产生的反应性游离羟基自由基引起的。其他机制可能会影响特定的器官(例如皮肤色素沉着可能是由于黑色素增加以及铁蓄积导致的)。

[0120] “继发性血色病”是由于另一种引起铁超负荷的疾病或输血或二者而获得的病症,并且通常特征在于肝和全身铁含量增加以及肝脏的明确的门脉性肝硬化。继发性血色病通常是由红细胞生成障碍(例如地中海贫血、镰状细胞贫血、X-连锁铁粒幼细胞贫血、丙酮酸激酶缺乏症、遗传性球形红细胞增多症和先天性红细胞生成障碍性贫血(CDA))引起,并用输血治疗这些疾病。在巨噬细胞破坏输血红血球后,从血红素中释放的铁积聚在体内(例如肝脏、心脏或皮肤)。

[0121] “糖尿病(Diabetes)”或“糖尿病(diabetes mellitus)”是血液中存在高水平葡萄糖的代谢紊乱。糖尿病可能是由于胰岛素(由胰腺产生的激素控制血糖)的量不足或受试者对胰岛素的抗性或二者造成的。有三种主要类型的糖尿病:1型、2型和妊娠糖尿病。1型糖尿病通常在儿童和青年人中诊断,以前称为青少年糖尿病。在1型糖尿病中,身体不产生胰岛素,这可能是胰腺中胰岛细胞毁坏的结果。2型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)或成人发病型糖尿病是最常见的糖尿病形式。2型糖尿病的特征是在胰岛素抵抗和相对胰岛素缺乏的情况下具有高血糖。这与胰岛素绝对缺乏的1型糖尿病相反。肥胖被认为是遗传上易患肥胖的受试者中2型糖尿病的主要原因之一。妊娠糖尿病的特征是在怀孕前没有糖尿病的妇女中妊娠期间发生的高血糖。妊娠糖尿病可能是由各种妊娠激素引起的,可能会干扰人体对胰岛素的反应。

[0122] 术语“闭合性头部损伤”指的是不穿透颅骨的任何头部损伤。闭合性头部损伤可因跌落、冲击、意外事故(包括交通事故)和袭击造成。闭合性头部损伤可导致出血或脑肿胀,其可导致颅内压升高,进而依次导致永久性脑损伤或甚至死亡。各种类型的闭合性头部损伤包括脑震荡、脑挫伤、弥漫性轴索损伤和血肿。

[0123] “地中海贫血”是起源于地中海地区的一组遗传性常染色体隐性遗传性血液病。在

具有地中海贫血的受试者中,可能是突变或缺失的遗传缺陷导致合成速率降低或者不合成组成血红蛋白的一种球蛋白链。这可能会导致异常血红蛋白分子的形成,从而导致贫血。地中海贫血有两种主要类型: α 和 β 地中海贫血。当与 α 球蛋白相关的一个或多个基因缺失或改变(即,突变)时,发生 α 地中海贫血。当相似的基因缺陷影响 β 球蛋白的产生时,发生 β 地中海贫血。每种 α 和 β 地中海贫血包括两种形式:重型地中海贫血和轻型地中海贫血。 β 重型地中海贫血也被称为库利氏贫血或地中海贫血。

[0124] “弗里德西共济失调”或“FRDA”是引起受试者的神经系统进行性损伤的遗传性疾病,其导致包括肌无力、言语障碍和心脏病在内的症状。在患有弗里德西共济失调的患者中,脊髓和外周神经退化并变薄。小脑是协调平衡和运动的脑的一部分,也会退化至较轻程度。这种损害会导致尴尬、不稳定的运动和感觉功能受损。弗里德西共济失调也会引起心脏和脊柱的问题,并且一些患有这种病症的受试者会患上糖尿病。但是,这种障碍通常不会影响认知功能,如思维和推理。弗里德西共济失调是由标记为FXN的基因中可由突变导致的缺陷引起的。这种障碍是隐性遗传的,意味着它只发生在遗传了两个有缺陷的基因拷贝的人身上,每个基因来自各父母。

[0125] “黄斑变性”是影响受试者视网膜的疾病。视网膜是衬在眼睛后面的薄组织。视网膜中的光敏细胞负责将光转换成电脉冲,然后通过视神经传送到大脑进行解释。在视网膜的中心是黄斑。黄斑含有最高浓度的光敏细胞,称为视锥细胞,其负责清晰的、细致的和中央的视觉。在黄斑变性中,黄斑区域的细胞开始死亡,导致盲点和扭曲的视觉。黄斑变性是60岁以上人类视力丧失的最主要原因。有两种形式的黄斑变性:干性和湿性黄斑变性。受试者有可能同时受到这两种形式的影响,因为它会影响一只或两只眼睛,并且导致疾病缓慢或迅速进展。干性黄斑变性是最常见的黄斑变性类型,其中黄斑的光敏细胞缓慢分解。被称为玻璃疣的黄色沉积物(来自代谢的细胞外废物)在视网膜色素上皮细胞(RPE)层和支持视网膜的布鲁赫膜之间的视网膜下形成并累积。随着时间的推移,玻璃疣与黄斑的恶化和RPE和感光细胞的死亡相关,导致清晰的、直视的视力模糊或斑点损失。这个过程不会造成任何的痛苦。在疾病的早期阶段,受试者可能会注意到轻度的视力模糊。然而,随着越来越多的细胞死亡,中央视觉恶化。干性黄斑变性可能会进展并导致视力丧失,而不会变成湿性的该疾病。然而,早期的干性黄斑变性也可能变成湿性黄斑变性。由于RPE和感光细胞死亡,当异常血管在黄斑后生长时发生湿性黄斑变性。布鲁赫膜开始分解,通常在玻璃疣附近沉积,新的血管生长。这些血管非常脆弱,可能会泄漏液体和血液。可能导致瘢痕形成和对黄斑的严重损伤。直视的视野可能会在短时间内扭曲或完全失去。

[0126] 术语“肿疡”和“肿瘤”在本文中可互换使用,并且是指其中肿块的生长超过正常组织的生长并且不与正常组织的生长协调的异常的组织肿块。根据以下特征,肿疡或肿瘤可能是“良性的”或“恶性的”:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速度、局部浸润和转移。“良性肿瘤”通常分化良好,具有比恶性肿瘤更慢的生长特征,并且保持定位于起源部位。另外,良性肿瘤不具有浸润、侵入或转移到远处部位的能力。示例性的良性肿瘤包括但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣(acrochordon)、老年性血管瘤、皮脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在某些情况下,某些“良性”肿瘤后来可能会引起恶性肿瘤,这可能是由肿瘤的赘生细胞亚群中的额外遗传改变引起的,且这些肿瘤被称为“恶变前肿瘤”。示例性的恶变前肿瘤是畸胎瘤。相比之下,“恶性肿瘤”通常分化(间变)不良,具有特征性地快速生长,其伴随

着外周组织的进行性浸润、侵入和破坏。此外,恶性肿瘤通常具有转移至远处位点的能力。术语“转移(metastasis)”、“转移的(metastatic)”或“转移(metastasize)”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或迁移到另一个器官或组织,并且典型地通过原发性或原始肿瘤的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞肿块”的存在而被识别,而不是由于次级(转移性)肿瘤所在的器官或组织的存在。例如,已经迁移到骨头的前列腺癌被认为是转移的前列腺癌,并且包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0127] 术语“癌症”是指一类疾病,其特征在于异常细胞的发育,该细胞不受控地增殖并具有渗入和破坏正常身体组织的能力。参见例如Stedman's Medical Dictionary, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990。示例性的癌症包括但不限于恶性血液肿瘤。恶性血液肿瘤是影响血液、骨髓和/或淋巴结的肿瘤。示例性恶性血液肿瘤包括但不限于白血病,例如急性淋巴细胞白血病(ALL)(例如B细胞ALL、T细胞ALL),急性髓细胞性白血病(AML)(例如B细胞AML、T细胞AML),慢性粒细胞白血病(CML)(例如B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)(例如B细胞CLL、T细胞CLL);淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如B-细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如弥漫性大B细胞性淋巴瘤(DLBCL,例如激活的B细胞(ABC)DLBCL(ABC-DLBCL))),滤泡淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL),外套细胞淋巴瘤(MCL),边缘区B细胞淋巴瘤(例如粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤,脾边缘区B细胞淋巴瘤),原发性纵隔B细胞淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,瓦氏巨球蛋白血症(WM,淋巴浆细胞淋巴瘤),多毛细胞白血病(HCL),免疫母细胞性大细胞淋巴瘤,前体B淋巴母细胞淋巴瘤,中枢神经系统(CNS)淋巴瘤(例如原发性中枢神经系统淋巴瘤和继发性中枢神经系统淋巴瘤);和T细胞NHL,如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病,外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征),血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤,结外自然杀伤T细胞淋巴瘤,肠病型T细胞淋巴瘤,皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);免疫特异性部位的淋巴瘤(例如脑淋巴瘤、眼部淋巴瘤、胎盘淋巴瘤、胎儿淋巴瘤、睾丸淋巴瘤);上述一种或多种白血病/淋巴瘤的混合;脊髓发育不良和多发性骨髓瘤(MM)。其他示例性的癌症包括但不限于肺癌(例如支气管原癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);肾癌(例如肾母细胞瘤,也就是维尔姆斯肿瘤,肾细胞癌);听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;直肠癌;血管肉瘤(例如淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆道癌(例如胆管上皮癌);膀胱癌;乳腺癌(例如乳房的腺癌、乳房的乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如脑膜瘤、胶质母细胞瘤,神经胶质瘤(例如星形细胞瘤、少突神经胶质瘤),髓母细胞瘤);支气管癌;类癌肿瘤;宫颈癌(例如宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如结肠癌,直肠癌,结肠直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如卡波西肉瘤,多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如子宫癌,子宫肉瘤);食管癌(例如食道的腺癌,巴雷特腺癌);尤因氏肉瘤;眼癌(例如眼内黑色素瘤,视网膜母细胞瘤);熟悉的嗜酸粒细胞增多症(familiar hypereosinophilia);胆囊癌;胃癌(例如胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);胚细胞癌;头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌,口腔癌(例如口腔鳞状细胞癌),喉癌(例如喉癌,咽癌,鼻咽癌,口咽癌));重链病(例如 α 链病, γ 链病, μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎症性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性;肝癌(例如肝细胞癌(HCC),恶性肝细胞瘤);平滑肌

肉瘤 (LMS) ; 肥大细胞增多症 (例如系统性肥大细胞增多症) ; 肌癌症 ; 骨髓增生异常综合征 (MDS) ; 间皮瘤 ; 骨髓增生病 (MPD) (例如真性红细胞增多症 (PV) , 特发性血小板增多症 (ET) , 原因不明性髓样化生 (AMM) , 也称为骨髓纤维化 (MF) , 慢性特发性骨髓纤维化, 慢性粒细胞白血病 (CML) , 慢性嗜中性白细胞白血病 (CNL) , 嗜酸细胞增多综合征 (HES)) ; 成神经细胞瘤 ; 神经纤维瘤 (如神经纤维瘤病 (NF) 1型或2型, 神经鞘瘤病) ; 神经内分泌癌 (例如胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET) , 类癌) ; 骨肉瘤 (例如骨癌) ; 卵巢癌 (例如囊腺癌, 卵巢胚胎性癌, 卵巢腺癌) ; 乳头状腺癌 ; 胰腺癌 (例如胰腺癌, 导管内乳头状粘液性肿瘤 (IPMN) , 胰岛细胞瘤) ; 阴茎癌 (例如阴茎和阴囊的Paget病) ; 松果体瘤 ; 原始神经外胚层瘤 (PNT) ; 浆细胞瘤 ; 类肿瘤综合征 ; 上皮内肿瘤 ; 前列腺癌 (例如前列腺腺癌) ; 直肠癌 ; 横纹肌肉瘤 ; 唾液腺癌 ; 皮肤癌 (例如鳞状细胞癌 (SCC) , 角化棘皮瘤 (KA) , 黑素瘤, 基底细胞癌 (BCC)) ; 小肠癌 (例如阑尾癌) ; 软组织肉瘤 (例如恶性纤维组织细胞瘤 (MFH) , 脂肪肉瘤, 恶性周边神经鞘瘤 (MPNST) , 软骨肉瘤, 纤维肉瘤, 粘液肉瘤) ; 皮脂腺癌 ; 小肠癌 ; 汗腺癌 ; 滑膜瘤 ; 睾丸癌 (例如精原细胞瘤, 睾丸胚胎癌) ; 甲状腺癌症 (例如甲状腺的乳头状癌, 乳头状甲状腺癌 (PTC) , 甲状腺髓样癌) ; 尿道癌症 ; 阴道癌症 ; 以及外阴癌 (例如外阴的佩吉特氏病) 。

[0128] “肿瘤前疾病”是在形成良性或恶性肿瘤之前的疾病。癌前病变通常在恶性肿瘤之前形成。肿瘤前疾病包括但不限于光照性皮炎、x射线皮炎、沥青疮、砷皮炎、狼疮性皮炎、老年角化病、佩吉特病、尖锐湿疣、烧伤疤痕、梅毒疤痕、痠疤痕、小腿溃疡疤痕、慢性溃疡、静脉曲张性溃疡、骨痠疽、直肠痠、巴雷特食管、胃溃疡、胃炎、胆石症、外阴干皱症、色素痣、Bowen皮肤病、着色性干皮病、增殖性红斑、白斑、佩吉特骨病、外生骨疣、外生软骨瘤、纤维性骨炎、骨性狮面、神经纤维瘤病、息肉病、葡萄胎、腺瘤性增生和结节性甲状腺肿。

[0129] 附图的简要说明

[0130] 图1显示了在人中临床评估的一些铁螯合剂的结构。

[0131] 图2A-2B显示了化合物2和4-7在大鼠肝脏中的组织代谢/分布。以 $300\mu\text{mol/kg}$ 的剂量向大鼠 (每组 $n=3$) 皮下给予化合物。化合物的浓度数据 (y轴) 表示为肝脏的湿重 (nmol/g) 。“Admin.Cmpd.”: 给药的化合物。

[0132] 图3显示了格列嘧啶的甲基醚的脱烷基化首先转化成醇 (代谢物I) , 然后将其氧化成羧酸 (代谢物II) 。

[0133] 图4显示化合物7到化合物8和9的假定代谢作用, 以及化合物7-9的亲脂性 ($\log P_{\text{app}}$) 。

[0134] 图5A显示了化合物7和8在大鼠血浆、肝脏、肾脏、心脏和胰腺中的组织代谢/分布。图5B显示了化合物7和8在大鼠血浆中的组织代谢/分布。图5C显示了化合物7和8在大鼠肝脏中的组织代谢/分布。图5D显示了化合物7和8在大鼠肾脏中的组织代谢/分布。图5E显示了化合物7和8在大鼠心脏中的组织代谢/分布。图5F显示了化合物7和8在大鼠胰腺中的组织代谢/分布。将大鼠 (每组 $n=3$) 以 $300\mu\text{mol/kg}$ 的剂量皮下给予化合物。化合物的浓度数据 (y轴) 表示为器官 (例如肝脏、肾脏、心脏、胰腺) 的 nmol/g 湿重或 μM (血浆) 。“Admin.Cmpd.”: 给药的化合物。

[0135] 图6显示化合物11到化合物12-14的假定代谢作用, 以及化合物11-14的亲脂性 ($\log P_{\text{app}}$) 。

[0136] 图7A显示了化合物11在大鼠心脏中的组织代谢/分布。图7B显示了化合物11在大

鼠血浆中的组织代谢/分布。图7C显示了化合物11在大鼠肝脏中的组织代谢/分布。图7D显示了化合物11在大鼠肾脏中的组织代谢/分布。图7E显示了化合物11在大鼠胰腺中的组织代谢/分布。将大鼠(每组n=3)以300 μ mol/kg的剂量皮下给予化合物11。化合物11的浓度数据(y轴)表示为器官(例如肝脏、肾脏、心脏、胰腺)的nmol/g湿重或 μ M(血浆)。“Admin.Cmpd.”:给药的化合物。

[0137] 图8是化合物11的口服吸收和化合物11到化合物12-14的快速代谢的示意图。化合物11是高亲脂性的,化合物12-14是亲水性的。

[0138] 本发明的一些实施方案的详细描述

[0139] 在一个方面,本发明提供了式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。脱氮杂去铁硫辛类似物能够螯合金属(如铁和其他金属)。本发明还提供涉及或包括本文所述的脱氮杂去铁硫辛类似物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。另一方面,本发明提供了式(II)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。本发明还提供涉及或包括本文所述的式(I)或式(II)化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。该化合物、药物组合物、试剂盒和方法可以用于螯合受试者中、细胞、组织或生物标本的金属。所述化合物、药物组合物、试剂盒和方法还可以用于治疗受试者的疾病,预防受试者的疾病,治疗、减少或防止受试者中生物膜的形成,或减少或防止物体中或物体上的生物膜的形成。在一些实施方案中,该疾病为金属超负荷、氧化性应激、输血铁超负荷、地中海贫血、原发性血色病、继发性血色病、糖尿病、肝病、心脏病、癌症、放射损伤、神经或神经退行性疾病、弗里德西共济失调(FRDA)、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征或再灌注损伤。在一些实施方案中,所述疾病是金属中毒。在一些实施方案中,所述疾病是传染病(例如疟疾)。

[0140] 化合物

[0141] 去铁硫辛(DFT)1是从抗生链霉菌分离的天然产物铁螯合剂(Naegeli等人,“Metabolites of Microorganisms.Part 193.Ferrithiocin.”*Helv.Chim.Acta* 1980,63,1400-1406)。它与Fe(III)形成2:1的络合物,其累计形成常数为 $4 \times 10^{29} \text{M}^{-1}$ (Hahn等人,“Coordination Chemistry of Microbial Iron Transport.42.Structural and Spectroscopic Characterization of Diastereomeric Cr(III) and Co(III) Complexes of Desferriferriethiocin.”*J.Am.Chem.Soc.* 1990,112,1854-1860;Anderegg等人,“Metal Complex Formation of a New Siderophore Desferrithiocin and of Three Related Ligands.”*J.Chem.Soc.,Chem.Comm.* 1990,1194-1196)。虽然当将该化合物口服给药(po)于大鼠(Bergeron等人,“Evaluation of Desferrithiocin and Its Synthetic Analogs as Orally Effective Iron Chelators.”*J.Med.Chem.* 1991,34,2072-2078)和灵长类动物(Bergeron等人,“A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models.”*Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1990,612,378-393;Wolfe等人,“A Non-Human Primate Model for the Study of Oral Iron Chelators.”*Br.J.Haematol.* 1989,72,456-461)时显示为优异的去铁剂,但是它在大鼠中引起严重肾毒性(Bergeron等人,“A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model.”*Blood* 1993,81,2166-2173)。然而,该化合物的口服活性激

发了集中于DFT的SAR研究,旨在确定口服活性和安全的DFT类似物(Bergeron等人,“Effects of C-4Stereochemistry and C-4’hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.”J.Med.Chem.1999,42,2432-2440;Bergeron等人,“Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogs:Enhanced Iron Clearing Efficiency.”J.Med.Chem.2003,46,1470-1477;Bergeron等人,“Desazadesmethyldesferrithiocin Analogs as Orally Effective Iron Chelators.”J.Med.Chem.1999,42,95-108)。已经开发了各种脱氮杂去铁硫辛类似物,其有效地螯合和去除生物系统中的金属。参见国际PCT申请公开:公开于1997年10月9日的WO 1997/036885;公开于2000年3月30日的WO 2000/016763;公开于2000年3月9日的WO 2000/012493;公开于2004年3月4日的WO 2004/017959;公开于2005年4月21日的WO 2005/034949;公开于2005年3月17日的WO 2005/023310;公开于2006年10月12日的WO 2006/107626;公开于2008年10月30日的WO 2008/130395;公开于2008年9月25日的WO 2008/115433;公开于2011年3月10日的WO 2011/028255;公开于2013年6月20日的WO 2013/090750;以及公开于2013年6月20日的WO 2013/090766;其每一篇通过引用并入本文。还参见美国专利号US 5,840,739;US 6,864,270;US 7,144,904;US 7,879,886,US再版39,132;US 6,083,966;US 6,521,652;US 6,525,080;US 6,559,315;US 8,278,458;和US 8,324,397;其每一篇通过引用并入本文。还参见美国专利申请公开US 2004/044220、US 2004/132789、US 2005/234113、US 2008/255081、US 2006/211746、US 2006/211773、US 2008/096974、US 2013/030028、US 2010/137346、US 2013/210870和US 2012/184586,其每一篇通过引用并入本文。

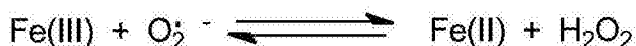
[0142] 除去1的吡啶氮提供1a,脱氮杂去铁硫辛(DADFT)类的母体化合物(Bergeron等人,“Desazadesmethyldesferrithiocin Analogs as Orally Effective Iron Chelators.”J.Med.Chem.1999,42,95-108)。有趣地是,虽然1a没有明显的肾毒性,但它引起严重的胃肠道(GI)问题(Bergeron等人,“A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogs with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model.”Blood 1993,81,2166-2173;Bergeron等人,“Effects of C-4Stereochemistry and C-4’hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.”J.Med.Chem.1999,42,2432-2440;Bergeron等人,“Desazadesmethyldesferrithiocin Analogs as Orally Effective Iron Chelators.”J.Med.Chem.1999,42,95-108)。尽管它有胃肠道毒性,但该化合物的优异的铁清除效率(ICE)和不存在肾毒性促使基于该药效团的进一步的SAR研究。这导致发现DADFT类似物的亲脂性(辛醇和水之间的分配,表示为辛醇层中的分数的对数,logP_{app}) (Sangster, Octanol-Water Partition Coefficients:Fundamentals and Physical Chemistry;John Wiley and Sons:West Sussex,England,1997;Vol.2)可能对化合物的ICE、器官分布和毒性特征产生深远的影响(Bergeron等人,“Effects of C-4 Stereochemistry and C-4’hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogs.”J.Med.Chem.1999,42,2432-2440;Bergeron等人,“Iron Chelators and Therapeutic Uses.”In:Abraham,ed.Burger’s Medicinal Chemistry.6th.Wiley;New York:2003.pp.479-561;Bergeron等人,“Desferrithiocin Analogs and Nephrotoxicity.”J.Med.Chem.2008,51,5993-6004)。已经报道去铁硫辛类似物螯合并去

除铁或其它金属。参见国际PCT申请公开:1997年10月9日公开的WO 1997/036885;2000年3月30日公开的WO 2000/016763;2000年3月9日公开的WO 2000/012493和2004年3月4日公开的WO 2004/017959;其每一篇通过引用并入本文。还参见美国专利号US 5,840,739;US 6,864,270;US 7,144,904;US 7,879,886;US再版39,132;US 6,083,966;US 6,521,652;US 6,525,080;和US 6,559,315;其每一篇通过引用并入本文。还参见美国专利申请公开US 2004/044220、US 2004/132789、US 2005/234113和US 2008/255081,其每一篇通过引用并入本文。

[0143] 与过量铁有关的毒性来源于其与活性氧物质,例如内源性过氧化氢(H_2O_2)的相互作用²⁰⁻²²。在Fe(II)存在下, H_2O_2 被还原为羟基自由基($\text{HO}^\bullet$)和 HO^- ,这一过程被称为芬顿反应(如下所示)。羟基自由基与各种细胞组分非常迅速地反应,可以启动自由基介导的破坏DNA和膜的链过程,以及产生致癌物²³。芬顿反应的循环性质增加了潜在的风险。在这个反应中释放的Fe(III)通过各种生物还原剂(例如抗坏血酸盐或谷胱甘肽)转化为Fe(II)。



[0144]



[0145] 在大多数患有重型地中海贫血或其他输血依赖型难治性贫血的患者中,用能螯合铁并允许其从体内排泄的螯合剂治疗是唯一可用的治疗选择。目前的选择(图1)包括得斯芬、去铁敏B(DFO)的甲磺酸盐²⁴、1,2-二甲基-3-羟基吡啶-4-酮(去铁酮,L1)^{25,26}和4-[3,5-双(2-羟基苯基)-1,2,4-三唑-1-基]苯甲酸(地拉罗司,ICL670A)^{27,28}。每种药剂都有缺点²⁹,在某些情况下还存在严重的毒性问题。DFO是一种由*Streptomyces pilosus*(铁载体)³⁰产生的六配位羟肟酸铁螯合剂,其不具有口服活性,最好通过长时间持续输注来进行皮下(sc)给药³¹,这存在患者依从性问题。去铁酮虽然口服有效,但不能除去足够的铁以使患者保持负铁平衡,并已显示与粒细胞缺乏症有关(Ferriprox Prescribing Information, Apotex Inc., Toronto, Ontario, Canada, April, 2015; www.ferriprox.com/us/pdf/ferriprox_full_pi.pdf)。诺华药物地拉罗司没有表现出对DFO的非劣效性,其与许多严重的副作用相关,并且不幸的是具有狭窄的治疗窗口^{28,33}。我们对具有可接受的毒性特征的高效口服活性铁螯合剂的追求始于去铁硫辛, (S)-4,5-二氢-2-(3-羟基-2-吡啶基)-4-甲基-4-噻唑甲酸(DFT, 1, 表1)。DFT是由抗生链霉菌³⁴分泌的三齿铁载体^{34,35},其与Fe(III)形成稳定的2:1络合物;累计形成常数为 4×10^{29} 。在啮齿类动物³⁶和灵长类动物³⁷⁻³⁹中用DFT进行的最初动物试验显示它具有口服活性并能高效去除铁。在啮齿类动物中它的铁清除效率(ICE)为 $5.5 \pm 3.2\%$ ³⁶,在灵长类动物中为 $16.1 \pm 8.5\%$ ³⁸(Bergeron等人, Ann N.Y. Acad. Sci. 612 (1990, 612,) 378-393; Wolfe等人, Br. J. Hematol. 72 (1989, 72,) 456-461)(表1)。ICE计算为(配体诱导的铁排泄/理论铁排泄) $\times 100$,以百分数表示。但是,DFT在大鼠中具有不可接受的肾毒性^{40,41}。然而,配体的显著口服生物利用度和ICE驱使旨在改善DFT诱导的肾毒性的成功的结构-活性研究^{37,42-45}。结果显示除去去铁硫辛芳族氮,得到(S)-4,5-二氢-2-(2-羟基苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸(脱氮杂去铁硫辛,DADFT),并在4'-芳族上引入羟基,生成(S)-2-(2,4-二羟基苯基)-4,5-二氢-4-甲基-4-噻唑甲酸³⁷[(S)-4'-(HO)-DADFT,地夫立群(deferitritin), 2],或在3'-芳族上引入羟基,得到(S)-2-(2,3-二羟基苯基)-4,5-二氢-4-甲基-4-噻唑甲酸³⁷[(S)-3'-(OH)-DADFT, 3],导致具有良好ICE值(表1)和

毒性显著降低的螯合剂。地夫立群 (2, 图1) 被Genzyme公司纳入人体临床试验。螯合剂2在患者中的耐受性良好, 剂量为5、10或15mg/kg/天, 每天一次 (s.i.d) 达12周⁴⁶, 且铁清除水平接近所需的450 μ g/kg/d⁴⁷。然而, 当药物以12.5mg/kg (25mg/kg/d) 的剂量每天给药两次 (b.i.d) 时, 仅4-5周的治疗后在三名患者中观察到不可接受的肾毒性 (例如血液尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (SCr) 的增加), 并且该研究终止⁴⁸。尽管如此, 这个结果还是很有吸引力的, 迫使我们重新设计地夫立群, 以尝试改善它的毒性。

[0146] 2的重新设计基于下面的观察数据: 两种配体2和3都是啮齿类动物和灵长类动物中的口服活性铁螯合剂 (表1), 并且当2的4'-(OH) 被甲基化时, 提供 (S)-4,5-二氢-2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-4-甲基-4-噻唑甲酸⁴³ [(S)-4'-(CH₃O)-DADFT, 4], ICE和亲脂性 ($\log P_{app}$) 均显著增强。 $\log P_{app}$ 数据表示为在辛醇层中看到的螯合剂的分数的对数; 使用“摇瓶”直接方法在TRIS缓冲液 (pH 7.4) 中进行测量⁴⁹。 $\log P_{app}$ 越负, 辛醇相中的螯合剂越少, 亲脂性越低。不幸地是, 4的ICE增加伴随着毒性的增加⁵⁰。因此, 需要理解和利用ICE增加与伴随亲脂性增强的毒性之间的微妙平衡。确定在2的4'-(OH) 处引入聚醚片段以生成 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6,9-三氧杂癸氧基) 苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸⁵⁰ [(S)-4'-(HO)-DADFT-PE, 5], 或者在3的3'-(OH) 处引入聚醚片段, 生成 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-3-(3,6,9-三氧杂癸氧基) 苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸⁵¹ [(S)-3'-(HO)-DADFT-PE, 6] 导致亲脂性降低, 例如较低的 $\log P_{app}$, 显著有效的铁螯合剂 (表1)。与地夫立群不同的是, 即使当螯合剂 b.i.d. 给予时, 也不存在肾毒性, 可见于5或6⁵⁰⁻⁵²。

[0147] 在Shire的临床试验中评价配体6的镁盐 (SPD602, 去铁咪唑镁 (deferitazole), CAS#1173092-59-5)^{53,54}。由于6是一种油, 其钠盐是吸湿性的, 所以剂型问题可能会促使他们选择镁盐。有趣地是推测用6的镁盐^{53,54}观察到的胃肠 (GI) 和其他副作用是否来自镁本身⁵⁵⁻⁵⁷。我们所有的用6的研究都是用单钠盐进行的^{41,51,52,58}。镁盐在患者身上的表现还有待观察。

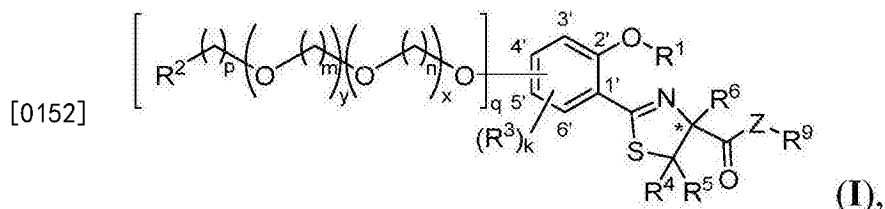
[0148] (S)-3'-(HO)-DADFT-PE (6) 有两个需要注意的性质。母体药物是一种油, 大鼠的剂量反应曲线非常快速达到峰值。例如, 当将6以150 μ mol/kg的剂量口服 (po) 给药于胆管插管的大鼠时, 药物消除 (decorporated) 0.782 $\pm$ 0.121mg/kg的铁; ICE为18.7 $\pm$ 2.9%^{45,58}。然而, 当螯合剂的剂量进一步增加至300 μ mol/kg时, 排泄的铁量为0.887 $\pm$ 0.367mg/kg, 在150 μ mol/kg的药物所引起的误差范围内 ($p>0.05$), 且ICE为10.6 $\pm$ 4.4%^{45,58}。因此, 由6诱导的延迟在相当窄的剂量范围内是饱和的。进行额外的结构活性关系 (SAR) 研究以寻找具有更好的物理化学性质的螯合剂, 例如在更大剂量范围内保持其ICE的固体。答案来自 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (5) 的简单结构修饰: 将3,6,9-三氧杂癸氧基聚醚部分用3,6-二氧杂庚氧基官能团代替, 得到 (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3,6-二氧杂庚氧基) 苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸^{58,59} [(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE, 7]。酸7 (表1) 及其酯前体⁵⁹都是结晶固体, 并且可以非常有效地以胶囊形式给予啮齿类动物和灵长类动物。配体7在啮齿类动物和灵长类动物中具有优异的ICE特性 (~26%)。配体7在啮齿类动物中的剂量反应也比6好得多⁵⁸。

[0149] 由于b.i.d.地夫立群的问题, 其中最关心的7的毒性问题与肾近端小管损害有关。(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE对肾功能的影响进行了一系列的耐受性研究⁵⁸。将该药物经口服给予大鼠s.i.d.持续28天 (56.9、113.8或170.7 μ mol/kg/day); s.i.d持续10天 (384 μ mol/kg/d), b.i.d.以237 μ mol/kg/剂量 (474 μ mol/kg/d) $\times$ 7d⁵⁸。在处死之前立即收集血液并提供

全血计数 (CBC) 和血清化学物质, 包括测定动物的血液尿素氮 (BUN) 和血清肌酐 (SCr)。未发现药物相关异常, 大鼠的BUN和SCr水平均在正常范围内⁵⁹。此外, 确定药物对尿肾损伤分子-1 (Kim-1)^{60, 61}排泄的作用。Kim-1是位于近端小管上皮细胞中的1型跨膜蛋白^{60, 61}。Kim-1近端小管蛋白的胞外域在暴露于肾毒性剂或局部缺血后非常早地释放到尿中; 其在血清中检测到的增加远早于BUN或SCr的增加^{62, 63}。对大鼠给药7长达28天没有引起任何尿中Kim-1排泄的增加⁵⁸。提供大量组织用于组织病理学检查; 未发现与药物相关的异常。这种SAR的成功为仔细研究如何最好地进一步利用亲脂性、ICE和配体毒性之间的关系奠定了基础。设计策略将严重影响整合剂的取代基如何被潜在地代谢。

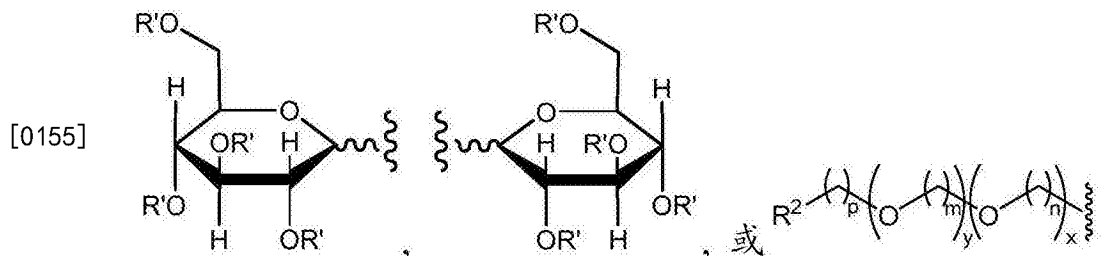
[0150] 尽管作为一类化合物的DFT和DADFT类似物看起来很有希望作为金属螯合剂, 但可以进行加工以改善这些化合物的物理化学、药代动力学、药效学和/或毒理学性质, 例如吸收、分布、金属清除效率和毒性, 目的是提供安全和有效的化合物以更好地治疗和/或预防受试者的病理状况。

[0151] 本发明的一个方面涉及式 (I) 化合物:



[0153] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药, 其中:

[0154] R^1 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的酰基、氧保护基、



[0156] 各个情况中的 R' 独立地为氢、取代或未取代的烷基、或氧保护基;

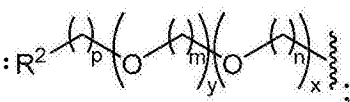
[0157] 各个情况中的 n 独立地为包括1至8在内的整数;

[0158] 各个情况中的 x 独立地为包括0至8在内的整数;

[0159] 各个情况中的 m 独立地为包括1至8在内的整数;

[0160] 各个情况中的 y 独立地为包括0至8在内的整数;

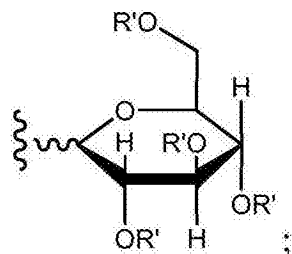
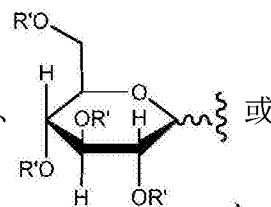
[0161] 各个情况中的 p 独立地为包括1至10在内的整数;

[0162] q 为0或1, 条件是当 q 是0时, 则 R^1 具有下式: 

[0163] 各个情况中的 R^2 独立地为 $-\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$, 其中各个情况中的 R^{2a} 独立地为取代或未取代的烷基或氧保护基;

[0164] 各个情况中的 R^3 独立地为卤素、取代或未取代的烷基、或 $-\text{OR}^8$, 其中各个情况中的

R^8 独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的酰基、氧保护基、



[0165] k 为0、1、2、3、或4；

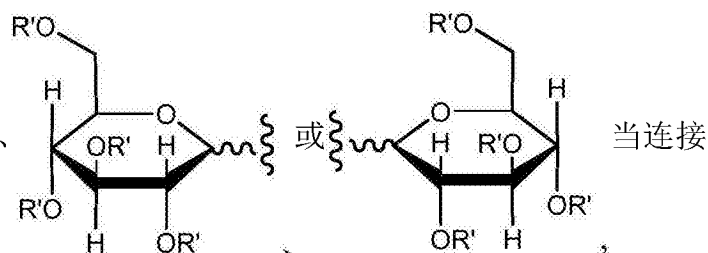
[0166] R^4 为氢或取代或未取代的烷基；

[0167] R^5 为氢或取代或未取代的烷基；

[0168] R^6 为氢或取代或未取代的烷基；

[0169] Z 为-O-或-S-；和

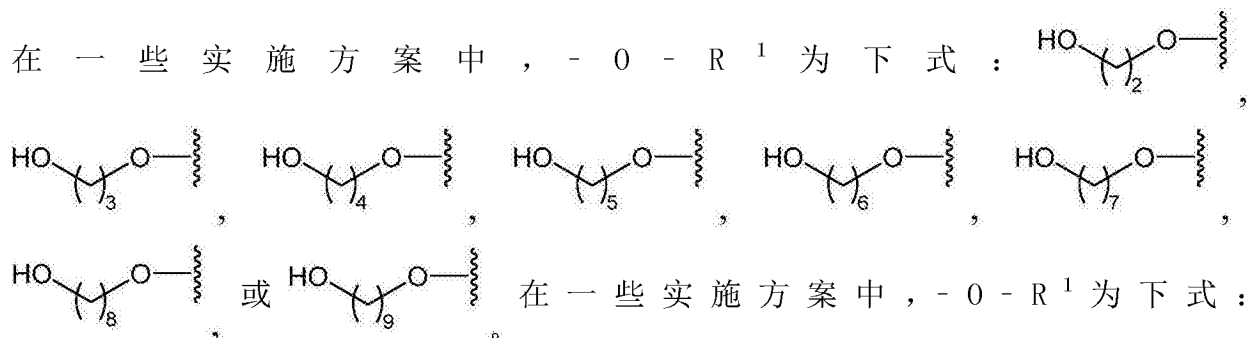
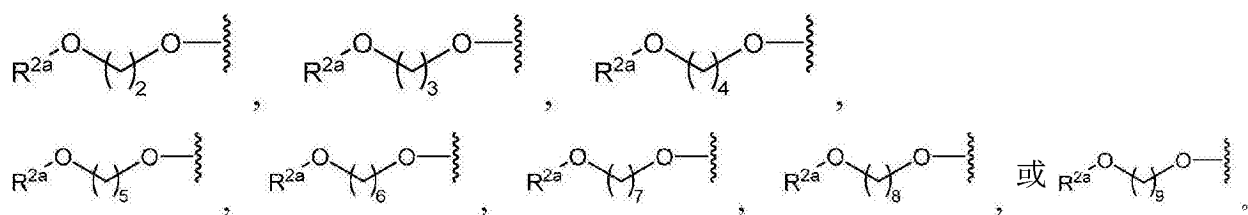
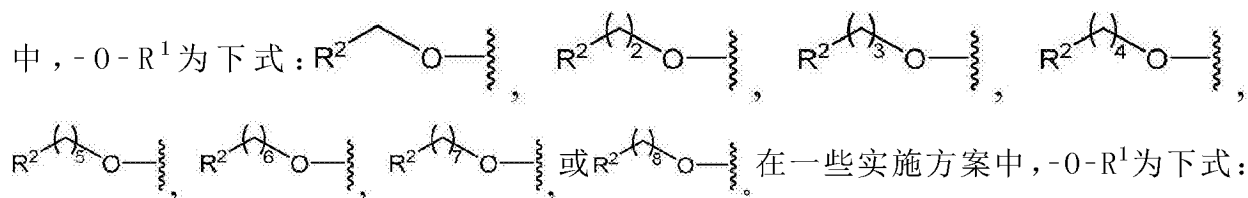
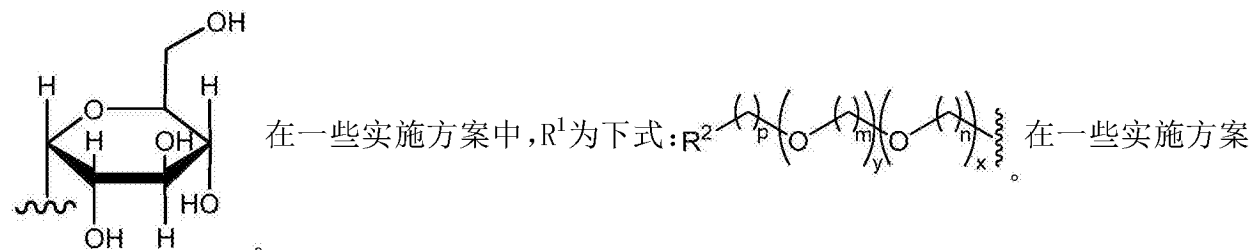
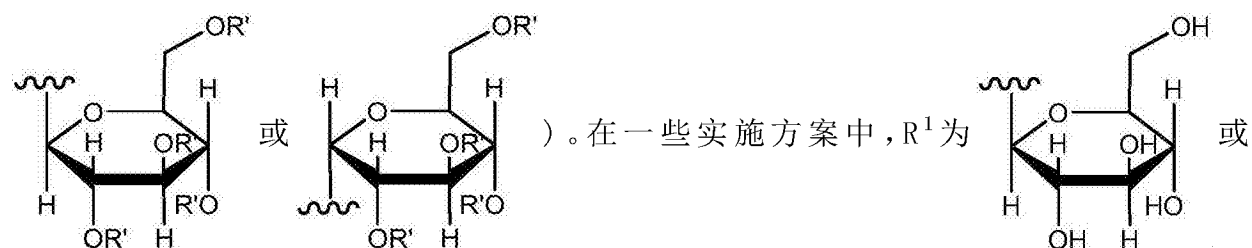
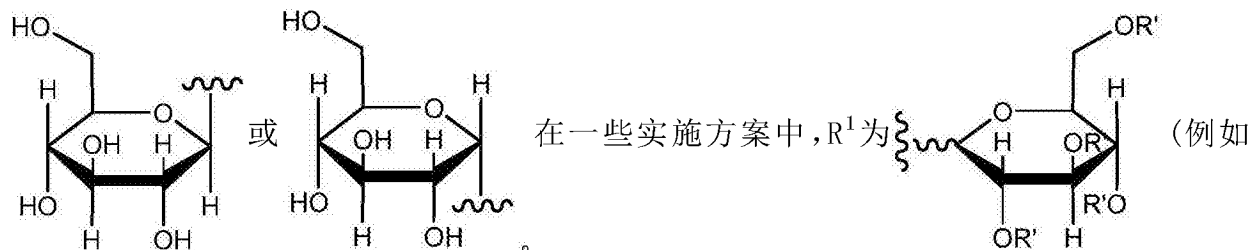
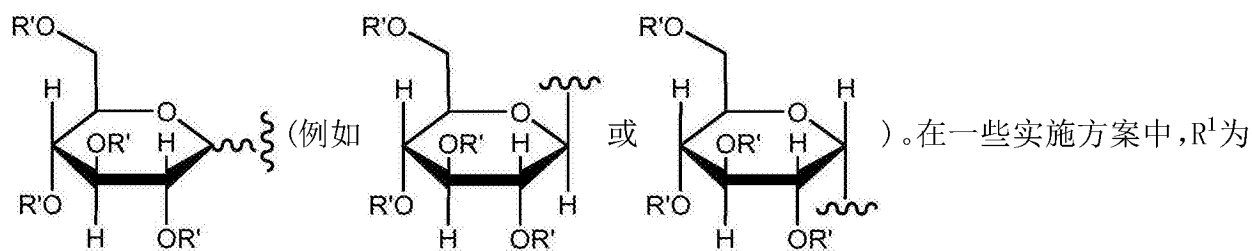
[0170] R^9 为氢、取代或未取代的烷基、

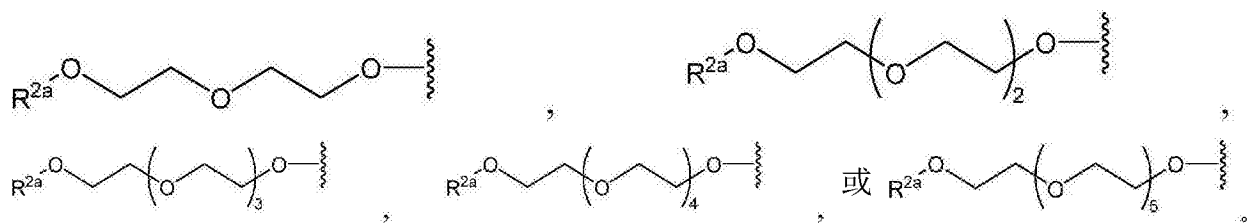
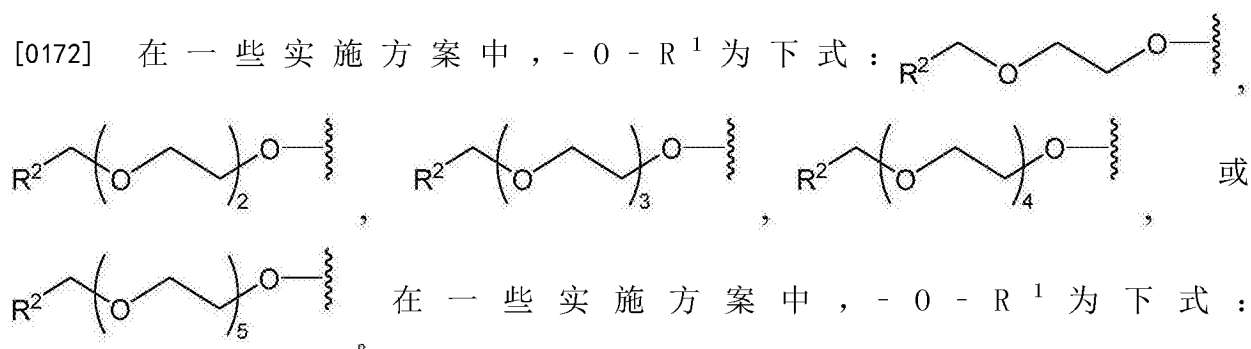
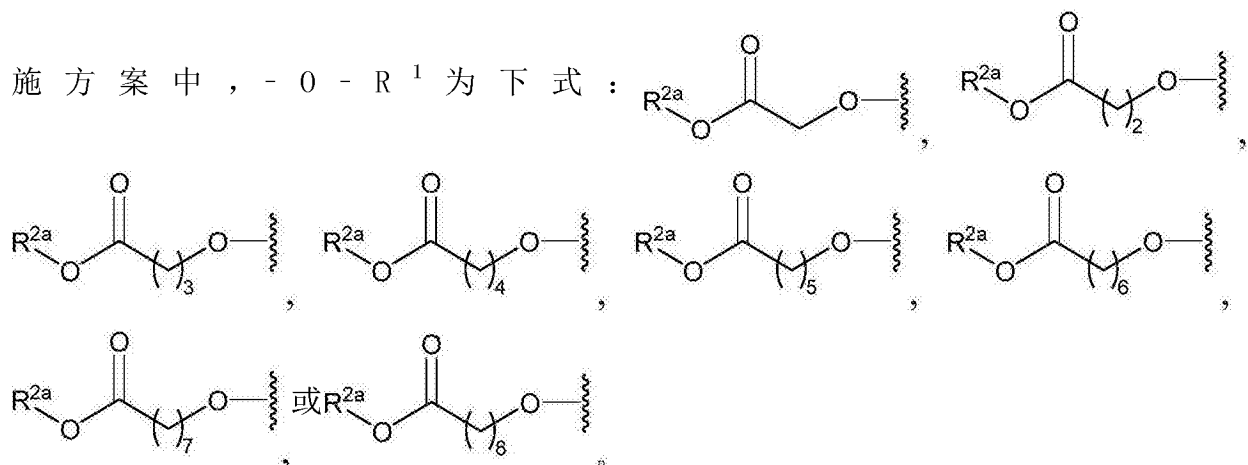
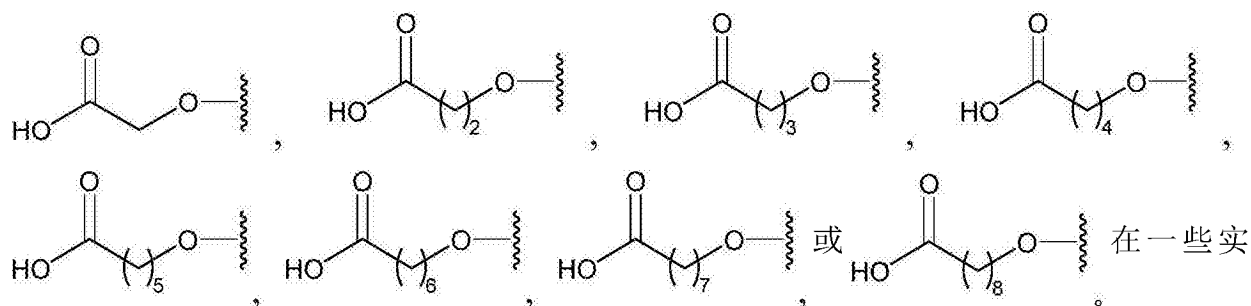


当连接

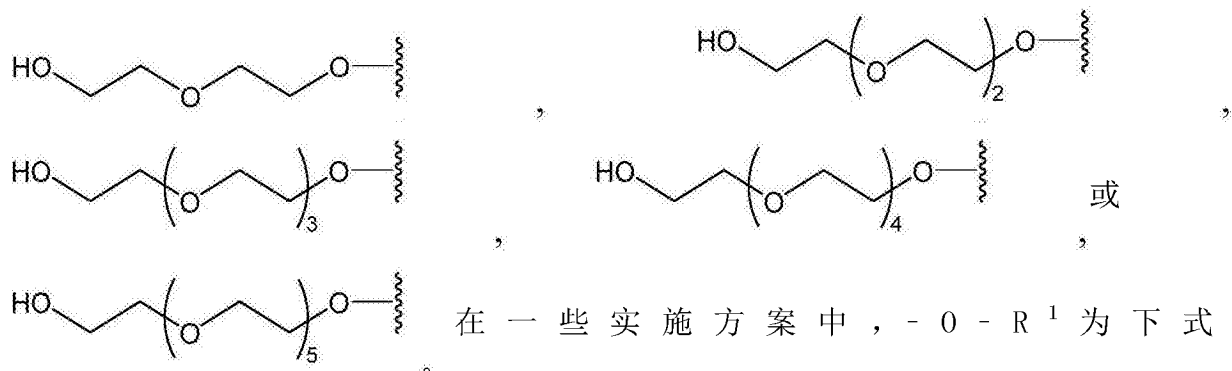
到氧原子上时是氧保护基，或当连接到硫原子上时是硫保护基。

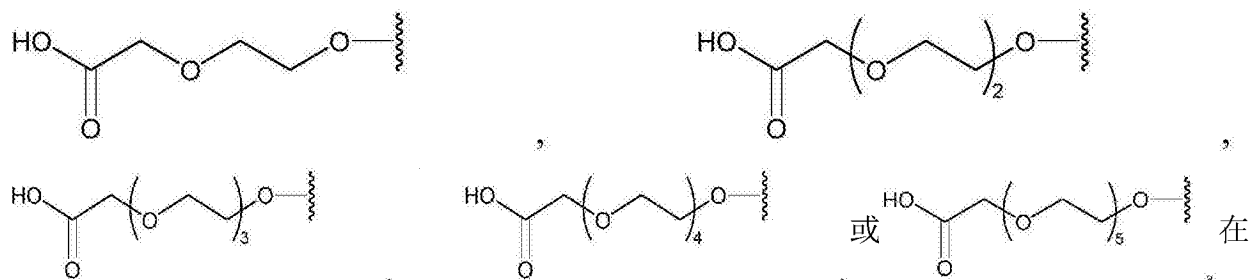
[0171] 式(I)包括在苯环的2'-位上的取代基-O- R^1 。在一些实施方案中， R^1 为H。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中， R^1 为Me。在一些实施方案中， R^1 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基、或未取代的己基。在一些实施方案中， R^1 为取代的甲基(例如- CF_3 或Bn)，取代的乙基(例如全氟乙基)，取代的丙基(例如全氟丙基)，取代的丁基(例如全氟丁基)，取代的戊基(例如全氟戊基)，或取代的己基(例如全氟己基)。在一些实施方案中， R^1 为取代或未取代的酰基。在一些实施方案中， R^1 为-C(=O) R^a ，任选地其中 R^a 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如Me)。在一些实施方案中， R^1 为-C(=O)OR a ，任选地其中 R^a 为H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如Me)、或氧保护基(例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基)。在一些实施方案中， R^1 为-C(=O)N(R^a) $_2$ ，任选地其中各个情况中的 R^a 独立地为H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如Me)、或氮保护基(例如Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或Ts)。在一些实施方案中， R^1 为氧保护基(例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基)。在一些实施方案中， R^1 为



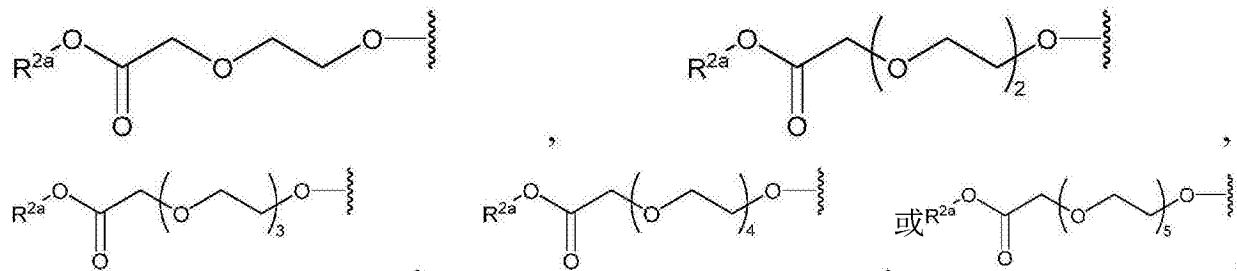


在一些实施方案中, $-\text{O}-\text{R}^1$ 为下式:





一些实施方案中, $-O-R^1$ 为下式:



[0173] 式(I)可包括一个或多个情况中的取代基 R' 。当式(I)包括两个或多个情况中的 R' 时,任何两个情况中的 R^a 可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R' 为H。在一些实施方案中,各个情况中的 R' 为H。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R' 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R' 为Me。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R' 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基或未取代的己基。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R' 为取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn),取代的乙基(例如全氟乙基),取代的丙基(例如全氟丙基),取代的丁基(例如全氟丁基),取代的戊基(例如全氟戊基)或取代的己基(例如全氟己基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R' 为氧保护基(例如酰基、甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基)。

[0174] 式(I)可包括在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 R^2 在

一些实施方案中,q为0。在一些实施方案中,q为1。当式(I)包括两个或多个情况中的n时,任何两个情况中的n可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的n为1。在一些实施方案中,至少一个情况中的n为2。在一些实施方案中,各个情况中的n为2。在一些实施方案中,至少一个情况中的n为3、4、5、6、7或8。

[0175] 当式(I)包括两个或多个情况中的x时,任何两个情况中的x可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的x为0。在一些实施方案中,至少一个情况中的x为1。在一些实施方案中,至少一个情况中的x为2。在一些实施方案中,各个情况中的x为2。在一些实施方案中,至少一个情况中的x为3。在一些实施方案中,至少一个情况中的x为4。在一些实施方案中,至少一个情况中的x为5、6、7或8。

[0176] 当式(I)包括两个或多个情况中的m时,任何两个情况中的m可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的m为1。在一些实施方案中,至少一个情况中的m为2。在一些实施方案中,各个情况中的m为2。在一些实施方案中,至少一个情况中的m为3、4、5、6、7或8。

[0177] 当式(I)包括两个或多个情况中的y时,任何两个情况中的y可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的y为0。在一些实施方案中,至少一个情况中的y为1。在一些实施方案中,至少一个情况中的y为2。在一些实施方案中,至少一个情况中的y为3。在一些实施方案中,至少一个情况中的y为4。在一些实施方案中,至少一个情况中的y为5、6、7或8。

[0178] 在一些实施方案中,每个x和y为0。在一些实施方案中,各个情况中的x为1、2、3或4;各个情况中的n为2;且各个情况中的y为0。在一些实施方案中,各个情况中的x为1;各个情况中的n为2;且各个情况中的y为0。在一些实施方案中,各个情况中的x为2;各个情况中的n为2;且各个情况中的y为0。在一些实施方案中,各个情况中的x为3;各个情况中的n为2;且各个情况中的y为0。在一些实施方案中,各个情况中的x为4;各个情况中的n为2;且各个情况中的y为0。

[0179] 当式(I)包括两个或多个情况中的p时,任何两个情况中的p可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的p为1。在一些实施方案中,至少一个情况中的p为2。在一些实施方案中,至少一个情况中的p为3。在一些实施方案中,至少一个情况中的p为4。在一些实施方案中,至少一个情况中的p为5。在一些实施方案中,至少一个情况中的p为6、7、8、9或10。

[0180] 在一些实施方案中,每个x和y为0;并且至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。在一些实施方案中,各个情况中的x为1、2、3或4;各个情况中的n为2;各个情况中的y为0;并且至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。在一些实施方案中,各个情况中的x为1;各个情况中的n为2;各个情况中的y为0;并且至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。在一些实施方案中,各个情况中的x为2;各个情况中的n为2;各个情况中的y为0;并且至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。在一些实施方案中,各个情况中的x为3;各个情况中的n为2;各个情况中的y为0;并且至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。在一些实施方案中,各个情况中的x为4;各个情况中的n为2;各个情况中的y为0;并且至少一个情况中的p为1、2、3、4或5。

[0181] 在一些实施方案中, R^1 不是下式: $R^2-\left(\text{CH}_2\right)_p\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_n\right)_x\right)_y$,且q为1。在一些实施方案中,

R^1 为氢;且q为1。在一些实施方案中, R^1 为下式: $R^2-\left(\text{CH}_2\right)_p\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_n\right)_x\right)_y$,且q为1。

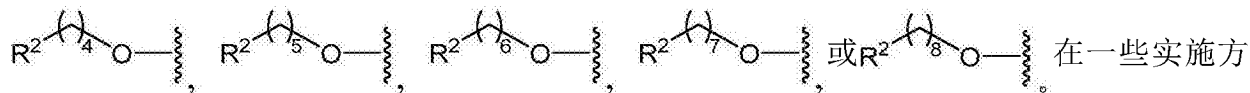
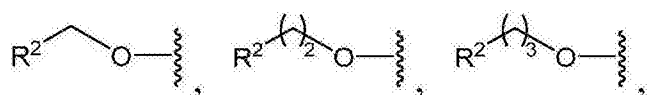
[0182] 在一些实施方案中,至少一个基团 $R^2-\left(\text{CH}_2\right)_p\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_n\right)_x\right)_y$ 在苯环的3'-位上。

在一些实施方案中,至少一个基团 $R^2-\left(\text{CH}_2\right)_p\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_n\right)_x\right)_y$ 在苯环的4'-位上。在一些实施方案中,

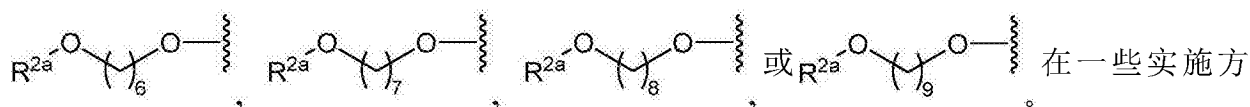
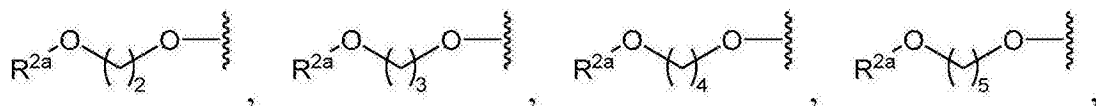
至少一个基团 $R^2-\left(\text{CH}_2\right)_p\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_n\right)_x\right)_y$ 在苯环的5'-位上。在一些实施方案中,

至少一个基团 $R^2-\left(\text{CH}_2\right)_p\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_m\left(\text{O}-\left(\text{CH}_2\right)_n\right)_x\right)_y$ 在苯环的6'-位上。在一些实施方案中,在苯环的

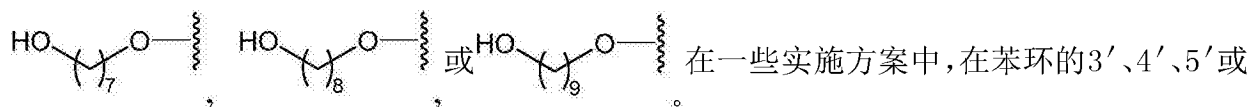
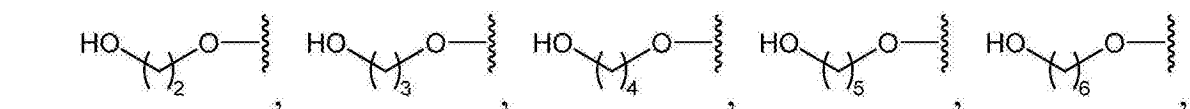
3'、4'、5'或6'-位上的基团 R^2 为下式：



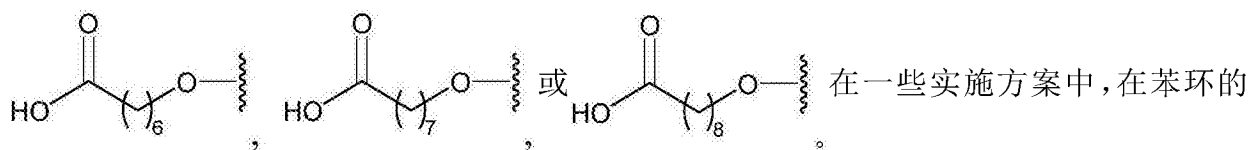
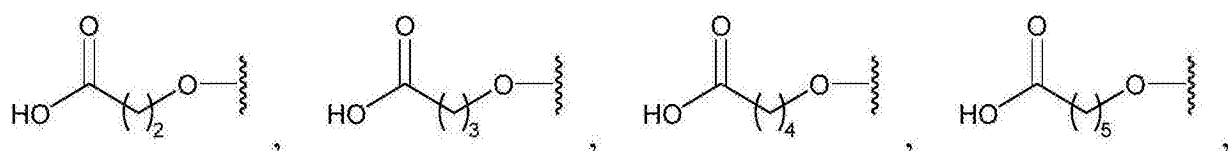
案中,在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 R^2 为下式:



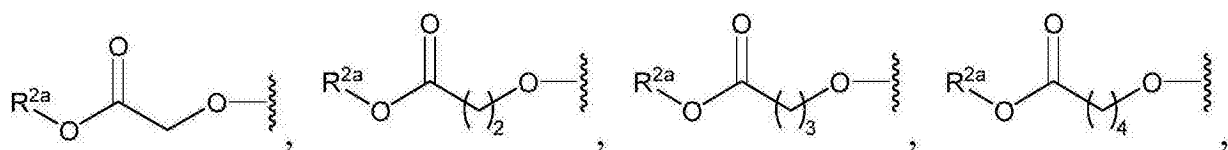
案中,在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 R^2 为下式:

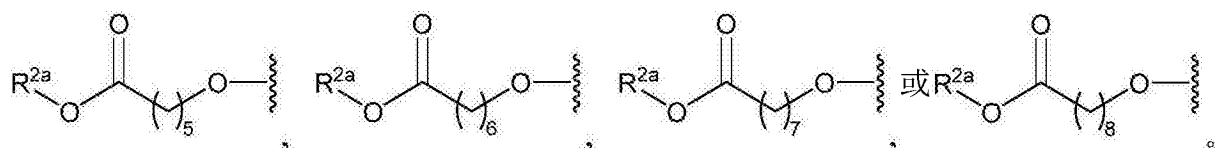


6'-位上的基团 R^2 为下式：

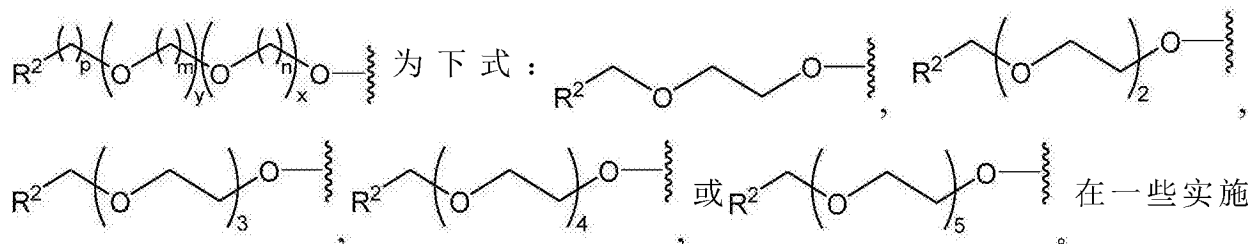
$$\text{R}^2 = \left(\text{CH}_2 \right)_p \left(\text{O} \right)_m \left(\text{CH}_2 \right)_n \left(\text{O} \right)_x \text{CH}_2 \text{COOH}$$


3'、4'、5'或6'-位上的基团 R^2 为下式：

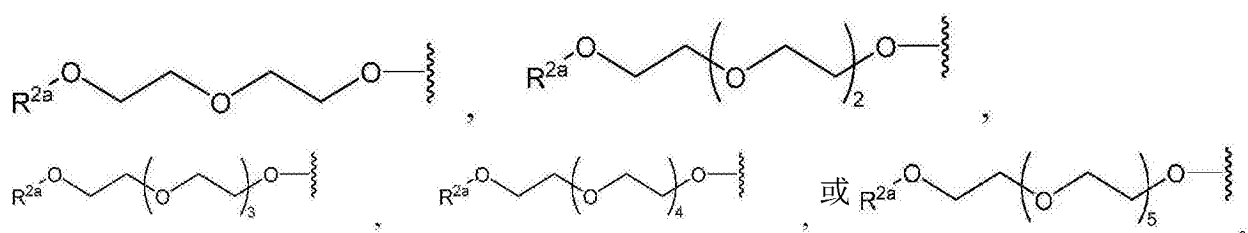




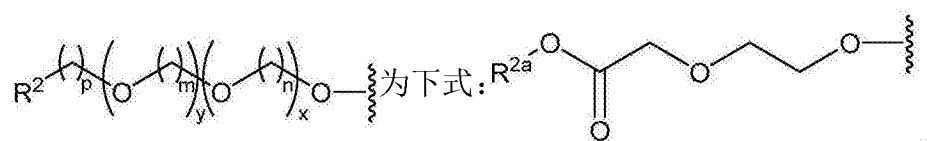
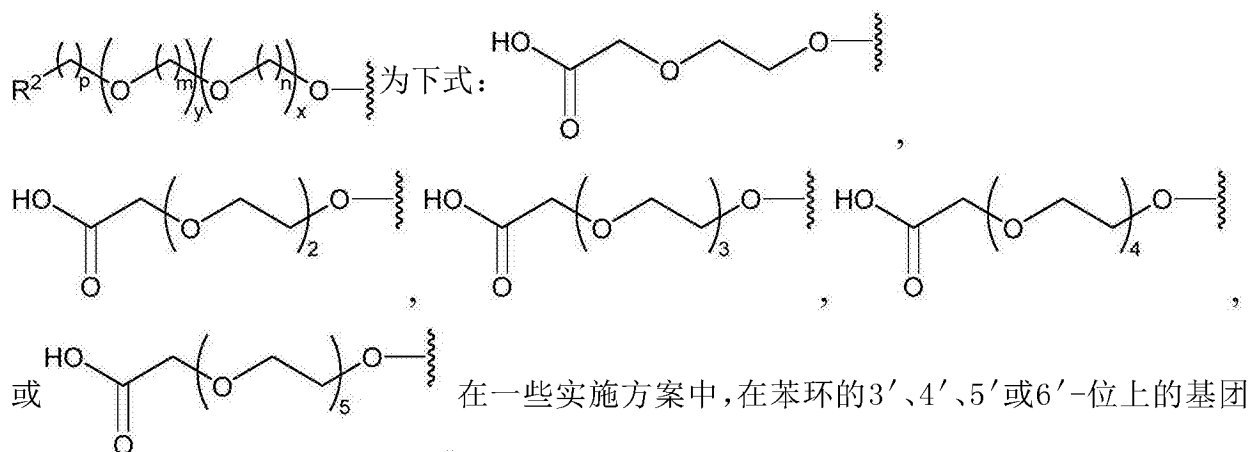
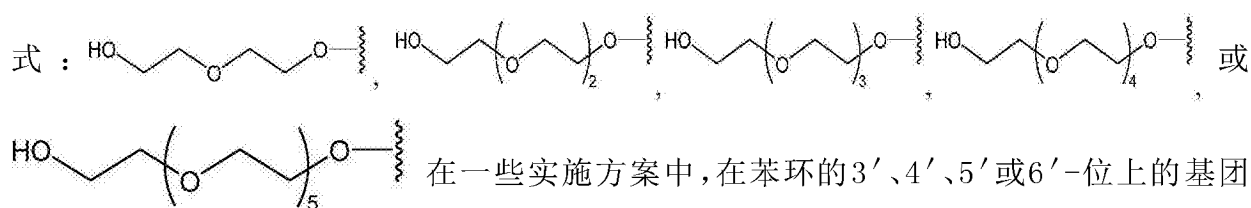
[0183] 在一些实施方案中,在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团

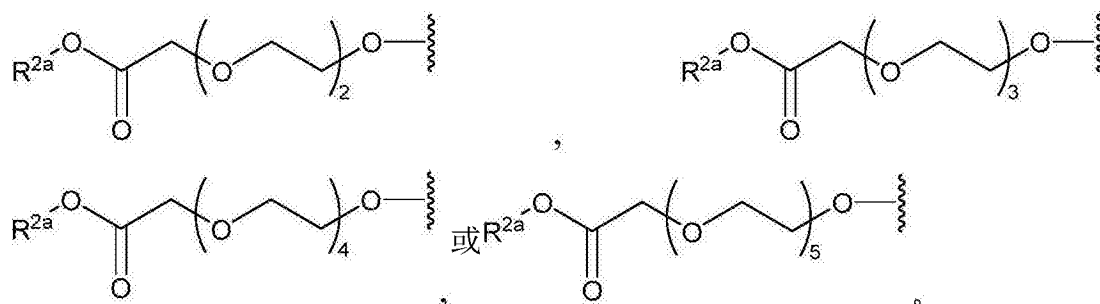


方案中,在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 $R^2-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-)_x-O-$ 为下式:



在一些实施方案中,在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 $R^2-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-)_x-O-$ 为下式:





[0184] 当式(I)包括两个或多个情况中的 R^2 时,任何两个情况中的 R^2 可彼此独立地相同或不同。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$ 。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$,其中 R^{2a} 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OMe}$ 。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OEt}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPr}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OBu}$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (未取代的戊基)、或 $-\text{CH}_2\text{O}$ (未取代的己基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{O}$ (取代的甲基)(例如 $-\text{CH}_2\text{OCF}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{OBn}$)、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (取代的乙基)(例如 $-\text{CH}_2\text{O}$ (全氟乙基))、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (取代的丙基)(例如 $-\text{CH}_2\text{O}$ (全氟丙基))、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (取代的丁基)(例如 $-\text{CH}_2\text{O}$ (全氟丁基))、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (取代的戊基)(例如 $-\text{CH}_2\text{O}$ (全氟戊基))或 $-\text{CH}_2\text{O}$ (取代的己基)(例如 $-\text{CH}_2\text{O}$ (全氟己基))。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OR}^{2a}$,其中 R^{2a} 为氧保护基(例如酰基、甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基)。

[0185] 在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0186] 在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 。

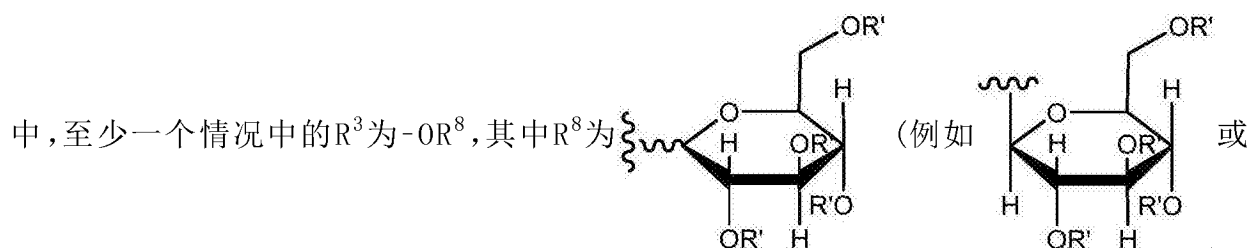
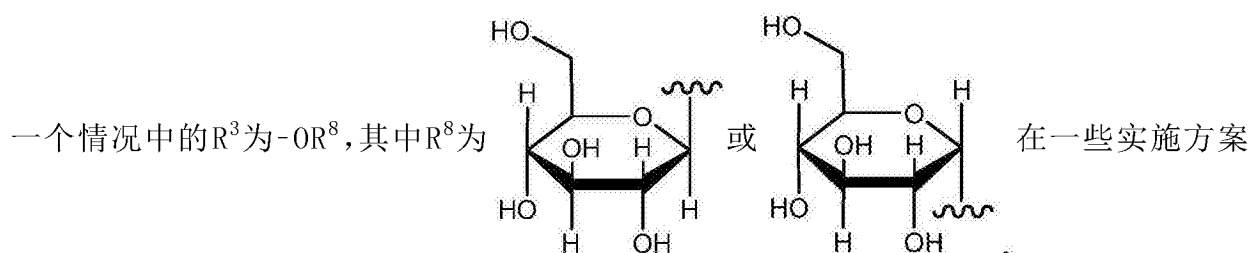
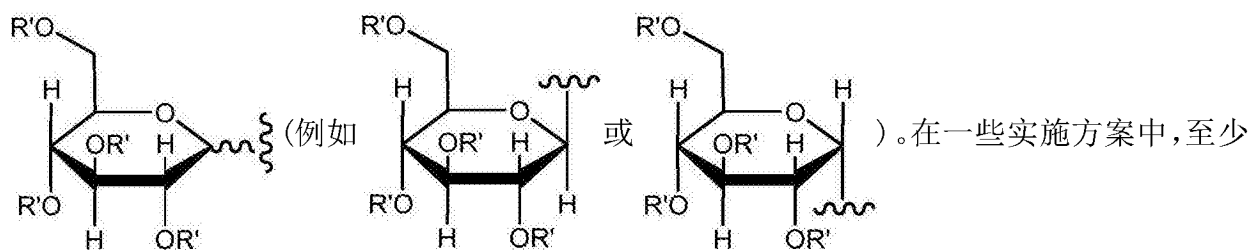
[0187] 在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$ 。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$,其中 R^{2a} 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OPr}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OBu}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (未取代的戊基)、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (未取代的己基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (取代的甲基)(例如 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCF}_3$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OBn}$)、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (取代的乙基)(例如 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (全氟乙基))、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (取代的丙基)(例如 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (全氟丙基))、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (取代的丁基)(例如 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (全氟丁基))、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (取代的戊基)(例如 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (全氟戊基))、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (取代的己基)(例如 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (全氟己基))。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^2 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{2a}$,其中 R^{2a} 为氧保护基(例如酰基、甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、*t*-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基)。

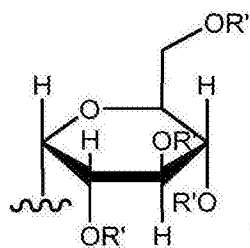
[0188] 式(I)可包括在苯环的3'、4'、5'和/或6'-位上的一个或多个情况中的取代基 R^3 。当式(I)包括两个或多个情况中的 R^3 时,任何两个情况中的 R^3 可彼此独立地相同或不同。

[0189] 在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为卤素(例如F、Cl、Br或I)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为Me。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基或未取代的己基。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为取代的甲基(例如 $-\text{CF}_3$ 或Bn)、取代的乙基(例如全氟乙基)、取代的丙基(例如全氟丙基)、取代的丁基(例如全氟丁基)、取代的戊基(例如全氟戊基)或取代的己基(例如全氟己基)。在一些实

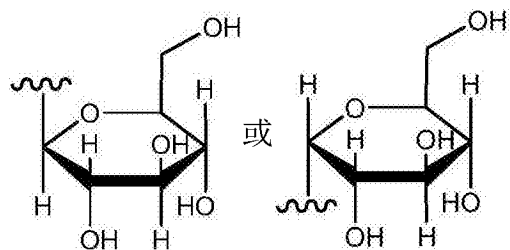
实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OR^8$ 。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OH$ 。在一些实施方案中,没有 R^3 为 $-OH$ 。

[0190] 在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OR^8$,其中 R^8 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OMe$ 。在一些实施方案中,没有 R^3 为 $-OMe$ 。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-OBu$ 、 $-O$ (未取代的戊基)、或 $-O$ (未取代的己基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-O$ (取代的甲基)(例如 $-OCF_3$ 或 $-OBn$), $-O$ (取代的乙基)(例如 $-O$ (全氟乙基)), $-O$ (取代的丙基)(例如 $-O$ (全氟丙基)), $-O$ (取代的丁基)(例如 $-O$ (全氟丁基)), $-O$ (取代的戊基)(例如 $-O$ (全氟戊基)), 或 $-O$ (取代的己基)(例如 $-O$ (全氟己基))。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为取代或未取代的酰基。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-C(=O)R^a$, 任选地其中 R^a 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如 Me)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-C(=O)OR^a$, 任选地其中 R^a 为 H 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如 Me)、或氧保护基(例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-C(=O)N(R^a)_2$, 任选地其中各个情况中的 R^a 独立地为 H 、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如 Me)、或氮保护基(例如 Bn 、 Boc 、 Cbz 、 $Fmoc$ 、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或 Ts)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OR^8$, 其中 R^8 为氧保护基(例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OR^8$, 其中 R^8 为





)。在一些实施方案中,至少一个情况中的 R^3 为 $-OR^8$,其中 R^8 为



[0191] 在一些实施方案中, k 为0。在一些实施方案中, k 为1。在一些实施方案中, k 为2。在一些实施方案中, k 为3。在一些实施方案中, k 为4。

[0192] 式(I)包括在噻唑啉环的5-位上的取代基 R^4 。在一些实施方案中, R^4 为H。在一些实施方案中, R^4 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^4 为Me。在一些实施方案中, R^4 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基、或未取代的己基。在一些实施方案中, R^4 为取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn),取代的乙基(例如全氟乙基),取代的丙基(例如全氟丙基),取代的丁基(例如全氟丁基),取代的戊基(例如全氟戊基)或取代的己基(例如全氟己基)。

[0193] 式(I)包括在噻唑啉环的5-位上的取代基 R^5 。在一些实施方案中, R^5 为H。在一些实施方案中, R^5 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^5 为Me。在一些实施方案中, R^5 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基、或未取代的己基。在一些实施方案中, R^5 为取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn),取代的乙基(例如全氟乙基),取代的丙基(例如全氟丙基),取代的丁基(例如全氟丁基),取代的戊基(例如全氟戊基),或取代的己基(例如全氟己基)。

[0194] 在一些实施方案中,每个 R^4 和 R^5 为氢。在一些实施方案中,每个 R^4 和 R^5 独立地为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,每个 R^4 和 R^5 为Me。

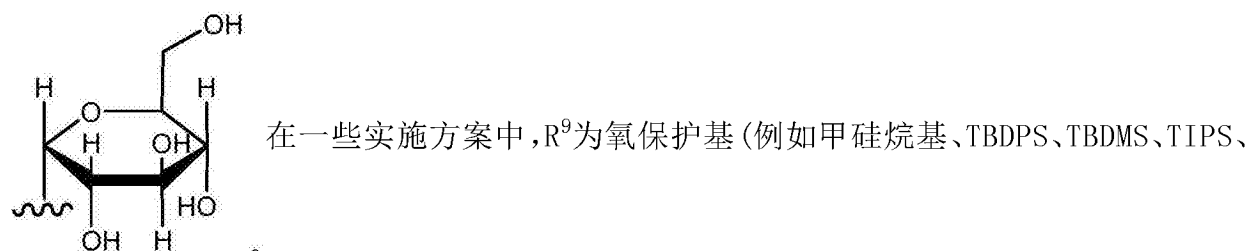
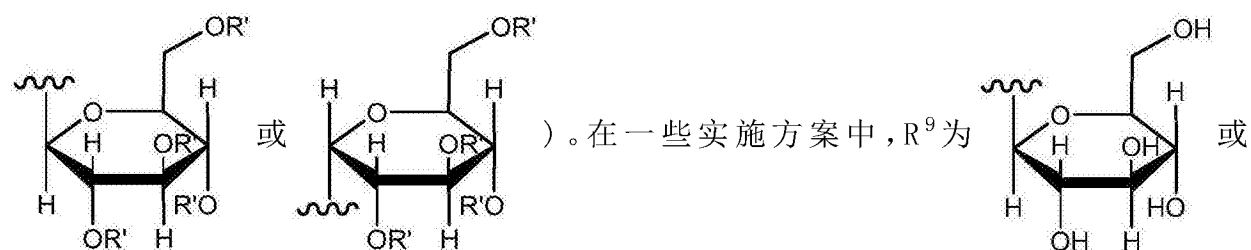
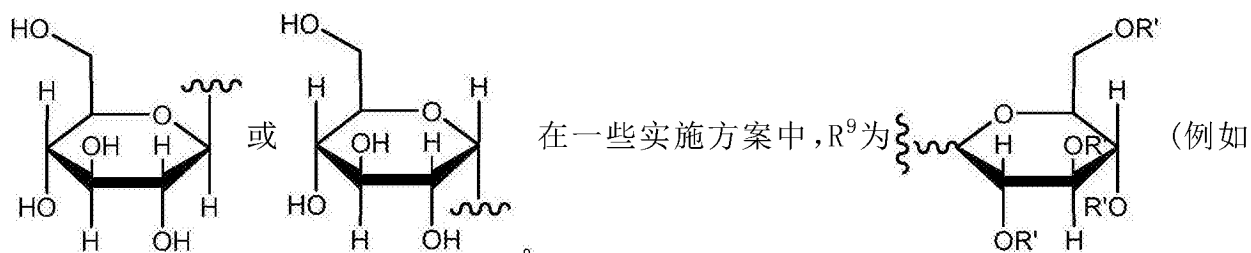
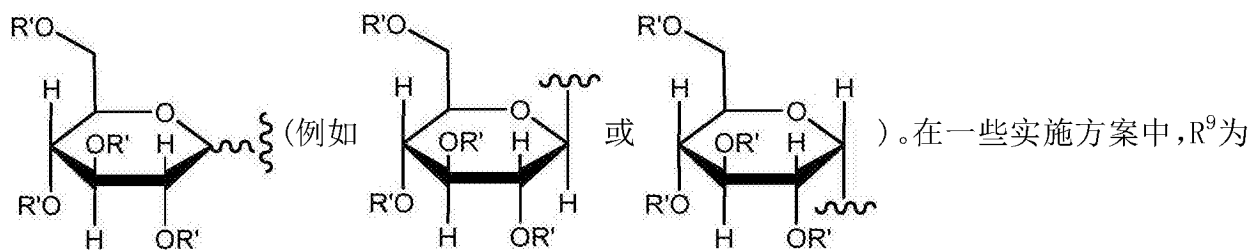
[0195] 式(I)包括在噻唑啉环的4-位上的取代基 R^6 。在一些实施方案中, R^6 为H。在一些实施方案中, R^6 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^6 为Me。在一些实施方案中, R^6 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基、或未取代的己基。在一些实施方案中, R^6 为取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn),取代的乙基(例如全氟乙基),取代的丙基(例如全氟丙基),取代的丁基(例如全氟丁基),取代的戊基(例如全氟戊基),或取代的己基(例如全氟己基)。

[0196] 在一些实施方案中,每个 R^4 和 R^5 为氢,且 R^6 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中,每个 R^4 和 R^5 为氢,且 R^6 为Me。

[0197] 在一些实施方案中, Z 为 $-O-$ 。在一些实施方案中, Z 为 $-S-$ 。

[0198] 在一些实施方案中, R^9 为H。在一些实施方案中, R^9 为取代或未取代的烷基(例如取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^9 为Me。在一些实施方案中, R^9 为Et、Pr、Bu、未取代的戊基、或未取代的己基。在一些实施方案中, R^9 为取代的甲基(例如 $-CF_3$ 或Bn),取代的

乙基(例如全氟乙基),取代的丙基(例如全氟丙基),取代的丁基(例如全氟丁基),取代的戊基(例如全氟戊基),或取代的己基(例如全氟己基)。在一些实施方案中, R^9 为

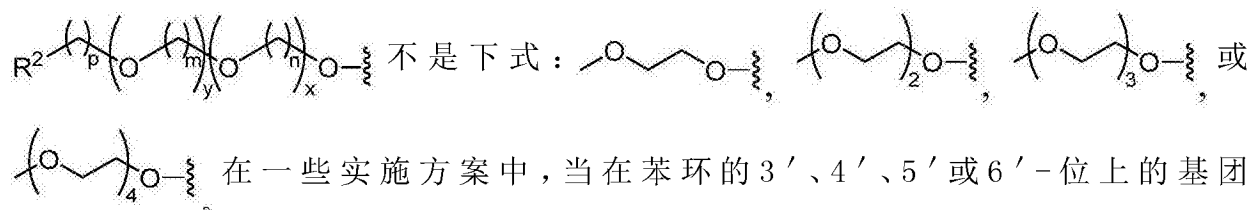


TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基),当连接到氧原子上时。在一些实施方案中, R^9 为硫保护基(例如乙酰氨基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶硫基、2-吡啶-硫基或三苯基甲基),当连接到硫原子上时。

[0199] 在一些实施方案中, $-Z-R^9$ 为-OH。在一些实施方案中, $-Z-R^9$ 为-O(未取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0200] 式(I)包括在噻唑啉环的4-位上的手性碳原子(用“*”标记的碳原子)。在一些实施方案中,用“*”标记的碳原子为S构型。在一些实施方案中,用“*”标记的碳原子为R构型。

[0201] 在一些实施方案中,在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团



在一些实施方案中,当在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 是式 $R^{2a}-O-CH_2-CH_2-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O-)_x$ 时,则 R^{2a} 不是Me。在一些

实施方案中,当在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 $R^2-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O)_x-$ 是式

$R^{2a}-O-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O)_x-$ 时,则 R^{2a} 不是取代或未取代的甲基。在一些实施方案中,

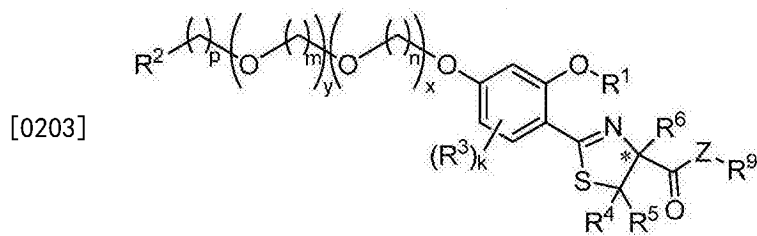
当在苯环的3'、4'、5'或6'-位上的基团 $R^2-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O)_x-$ 是式

$R^{2a}-O-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O)_x-$ 时,则 R^{2a} 不是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,当各

个情况中的 x 为1、2、3或4,各个情况中的 n 为2,且各个情况中的 y 为0时,则各个情况中的 R^2

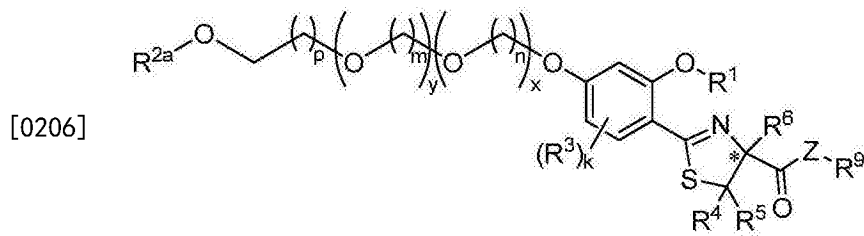
为 $-CH_2OH$ 、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{2a}$ 。在一些实施方案中,当苯环的4'-位被基团 $R^2-(CH_2)_p-(O-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-O)_x-$ 取代时, R^2 为 $-CH_2OR^{2a}$ 、 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)OR^{2a}$ 。

[0202] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



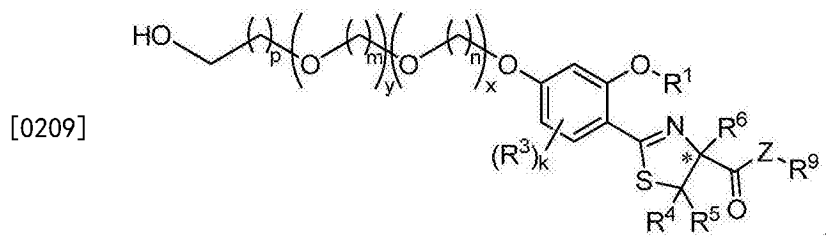
[0204] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0205] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



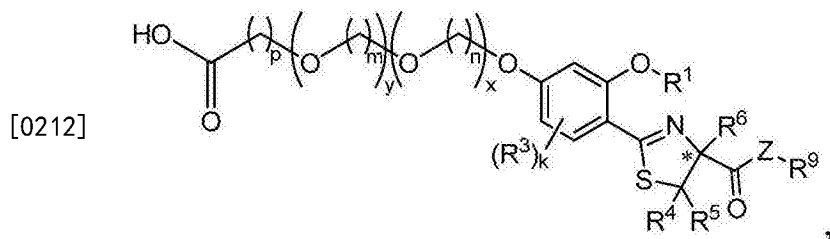
[0207] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0208] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



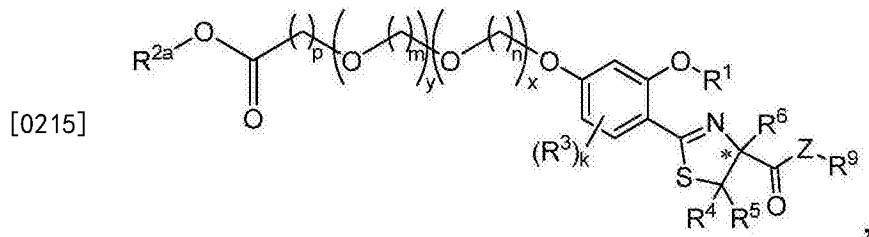
[0210] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0211] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



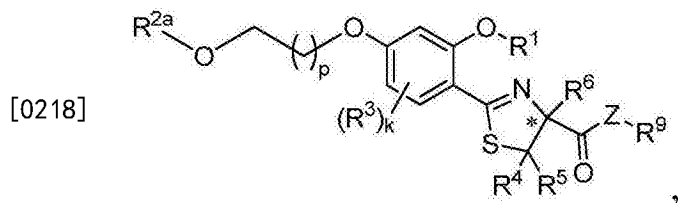
[0213] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0214] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



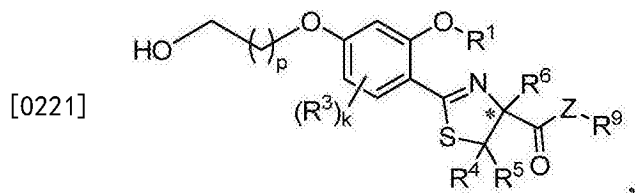
[0216] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0217] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



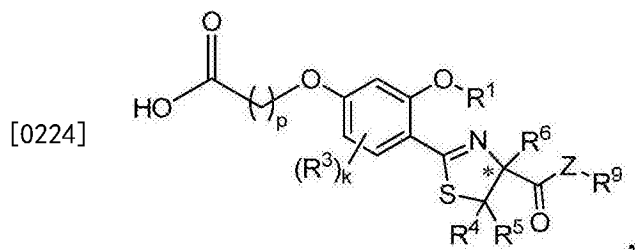
[0219] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0220] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0222] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

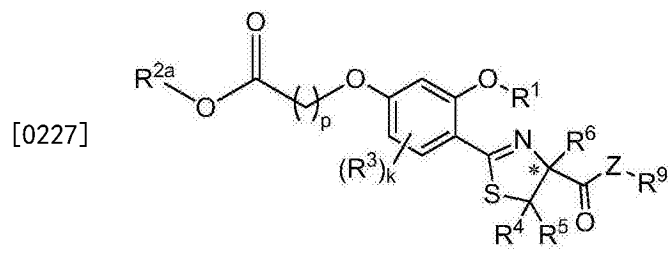
[0223] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0225] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体

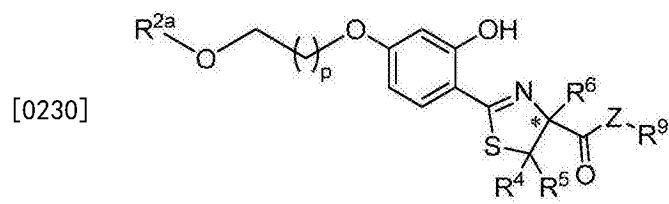
异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0226] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



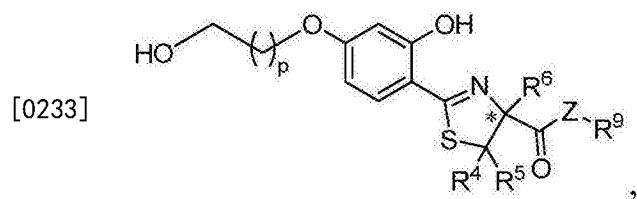
[0228] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0229] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



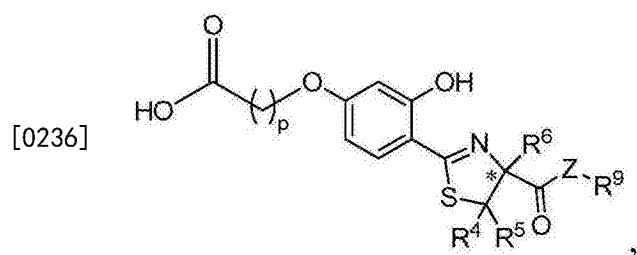
[0231] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0232] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0234] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

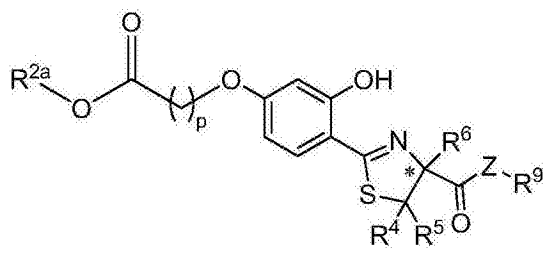
[0235] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0237] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0238] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

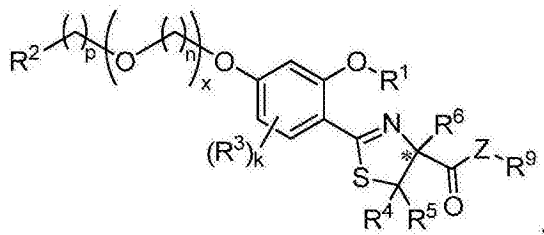
[0239]



[0240] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0241] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

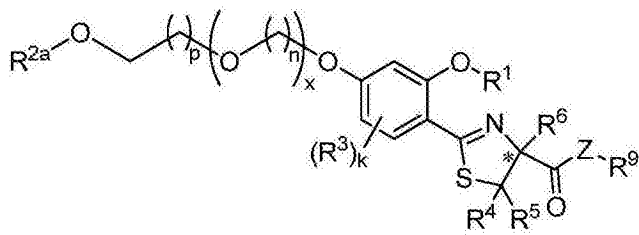
[0242]



[0243] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0244] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

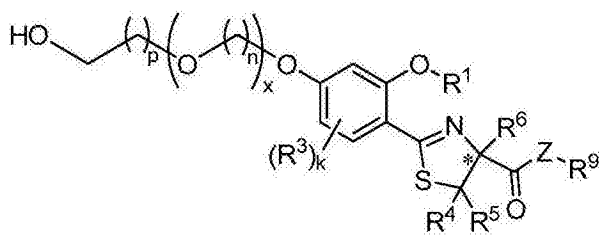
[0245]



[0246] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0247] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

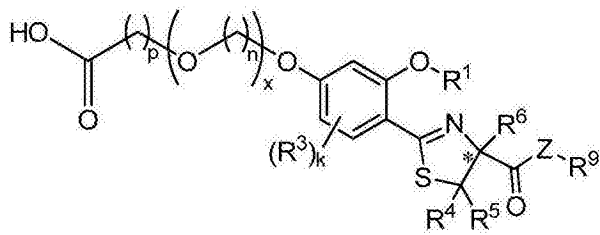
[0248]



[0249] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

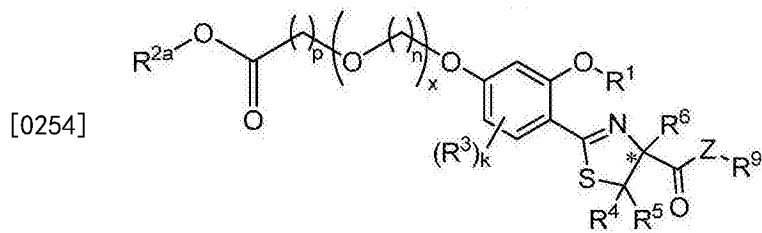
[0250] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

[0251]



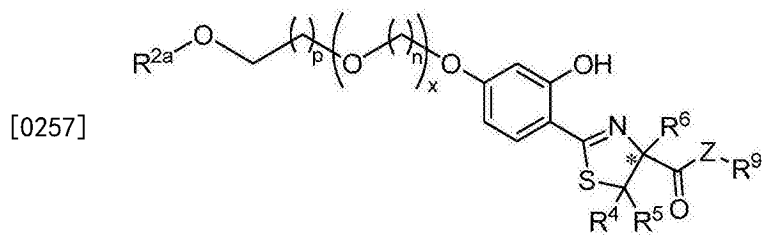
[0252] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0253] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



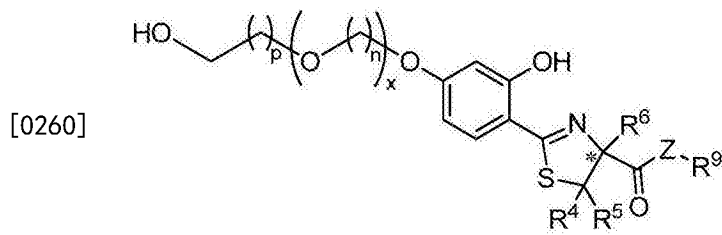
[0255] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0256] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



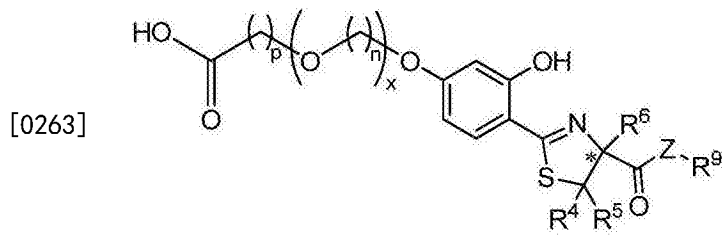
[0258] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0259] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0261] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

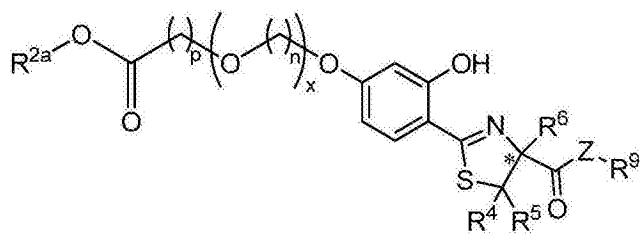
[0262] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0264] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0265] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

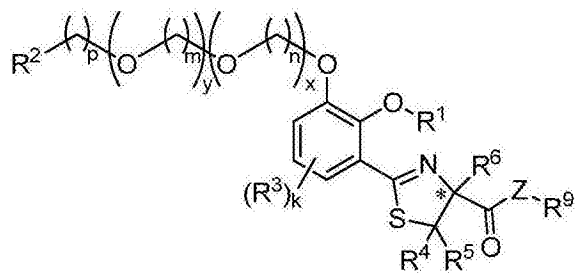
[0266]



[0267] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0268] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

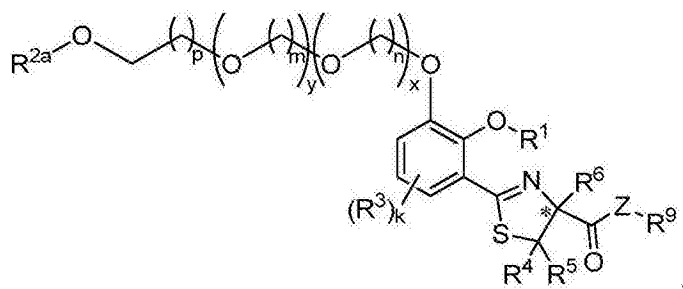
[0269]



[0270] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0271] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

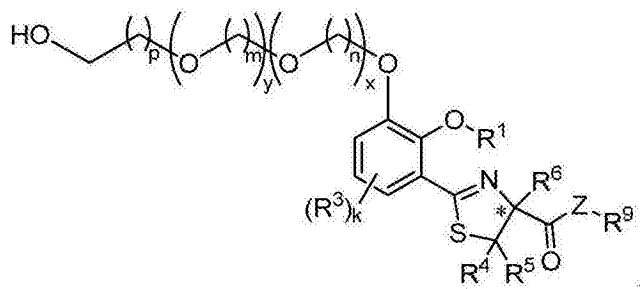
[0272]



[0273] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0274] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

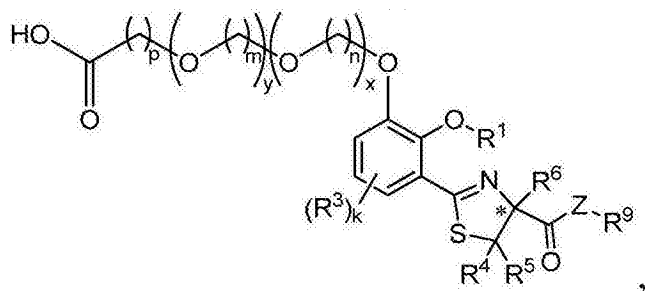
[0275]



[0276] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0277] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

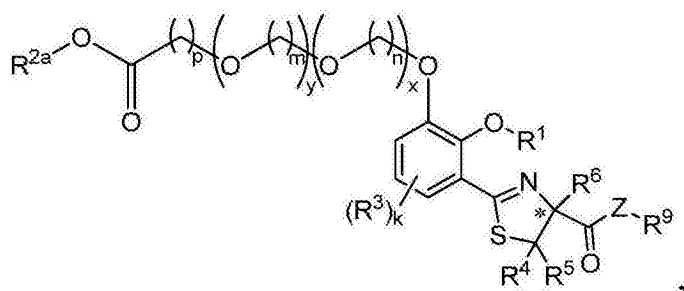
[0278]



[0279] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0280] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

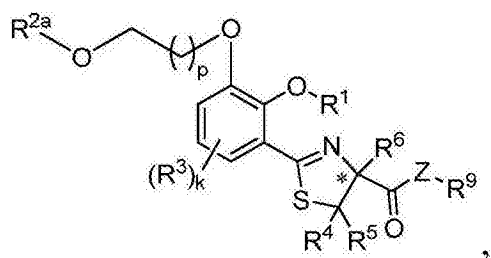
[0281]



[0282] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0283] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

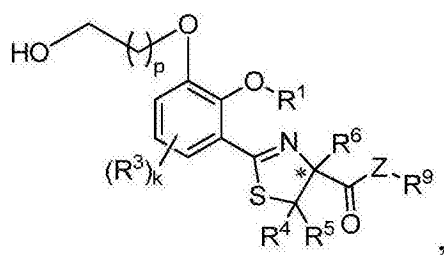
[0284]



[0285] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0286] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

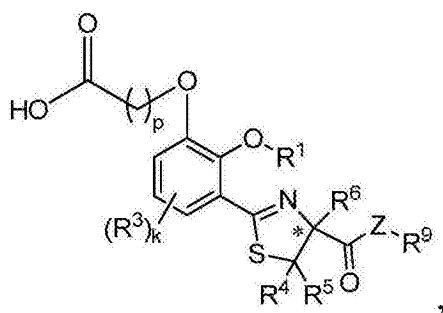
[0287]



[0288] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0289] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

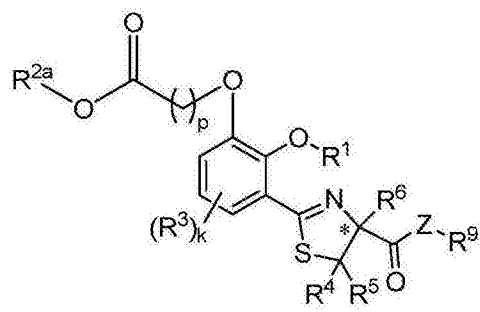
[0290]



[0291] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0292] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

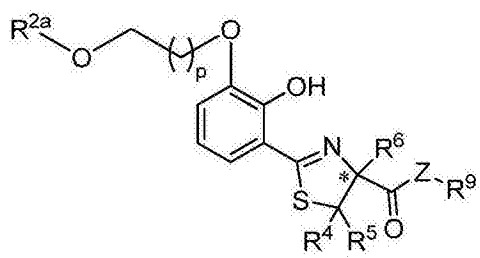
[0293]



[0294] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0295] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

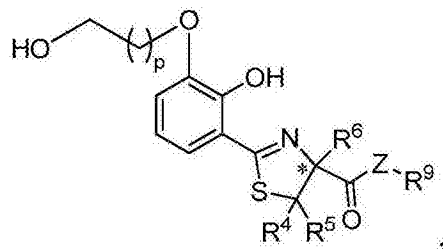
[0296]



[0297] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0298] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

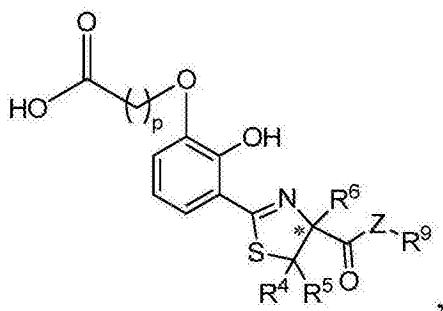
[0299]



[0300] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0301] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

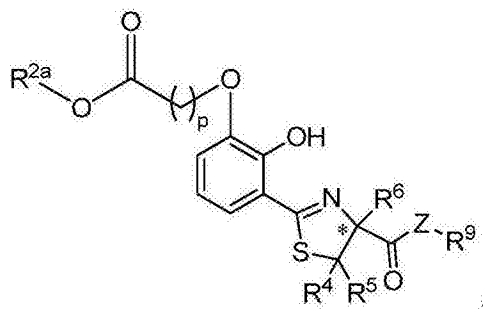
[0302]



[0303] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0304] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

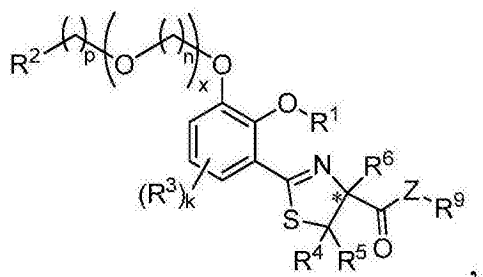
[0305]



[0306] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0307] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

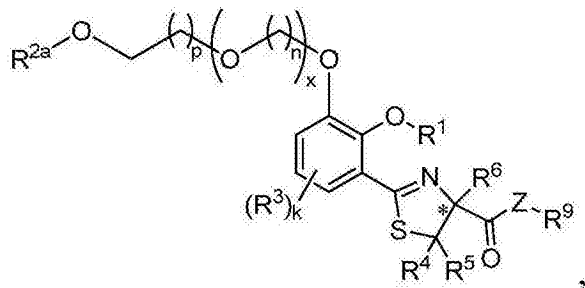
[0308]



[0309] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0310] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

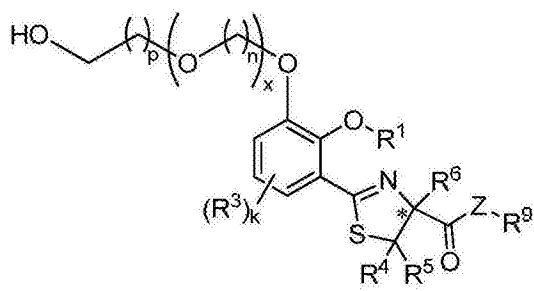
[0311]



[0312] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0313] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

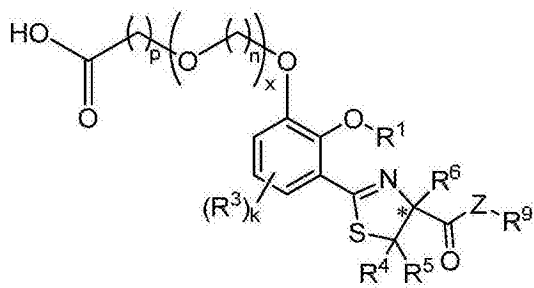
[0314]



[0315] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0316] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

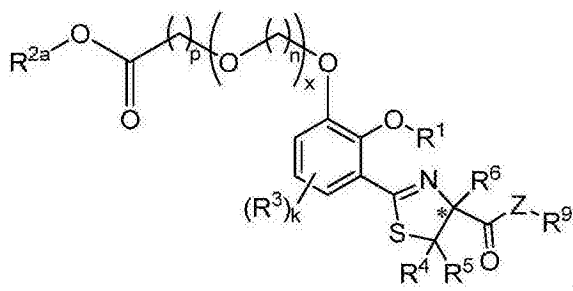
[0317]



[0318] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0319] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

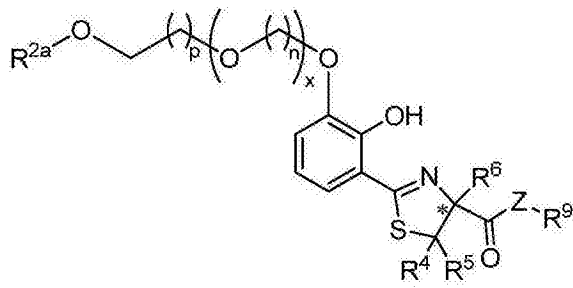
[0320]



[0321] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0322] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

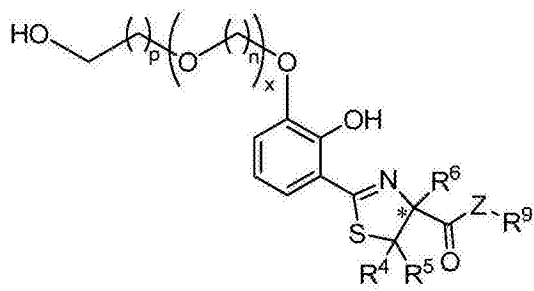
[0323]



[0324] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0325] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

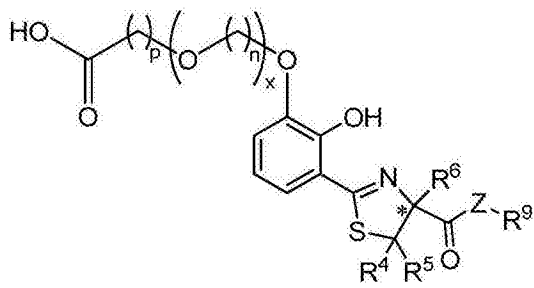
[0326]



[0327] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0328] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

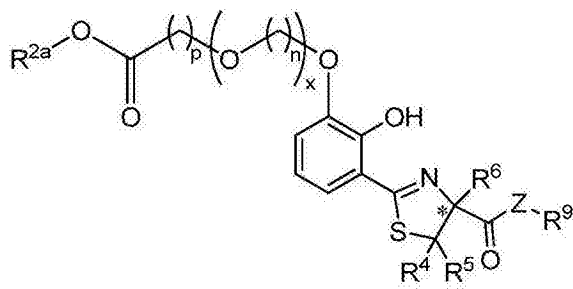
[0329]



[0330] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

[0331] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

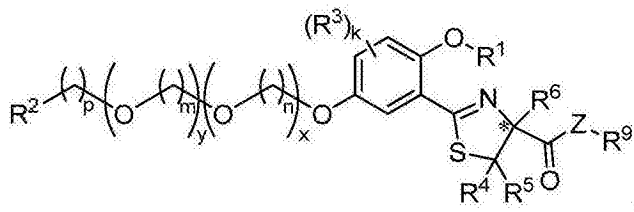
[0332]



[0333] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中x为1、2、3、4、5、6、7或8。

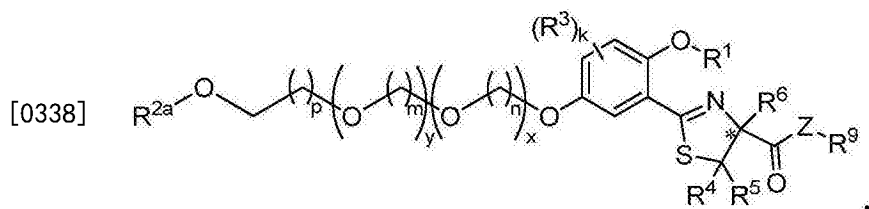
[0334] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:

[0335]



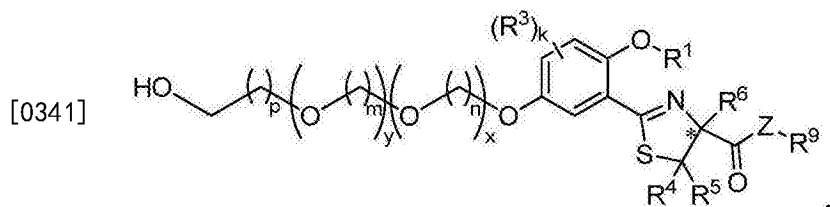
[0336] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0337] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



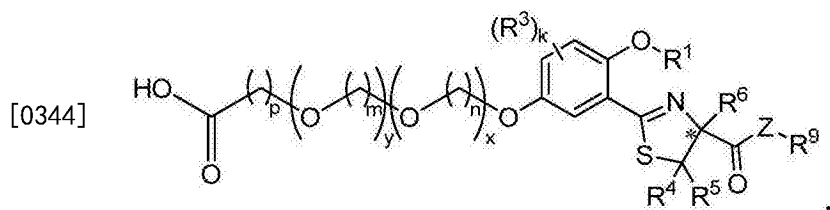
[0339] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0340] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



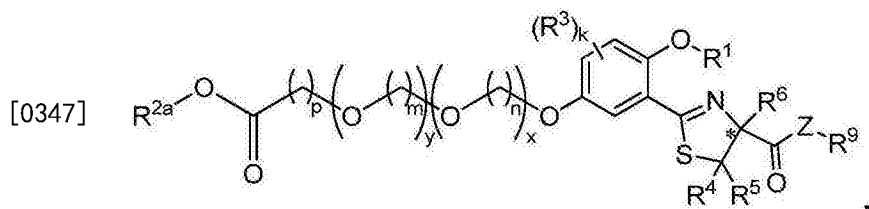
[0342] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0343] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



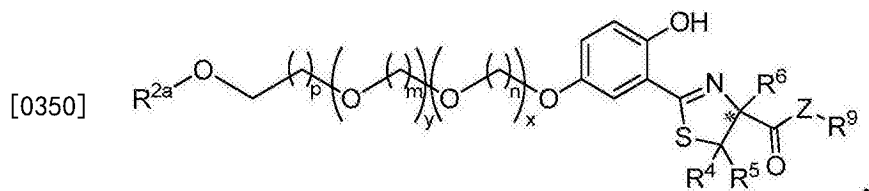
[0345] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0346] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



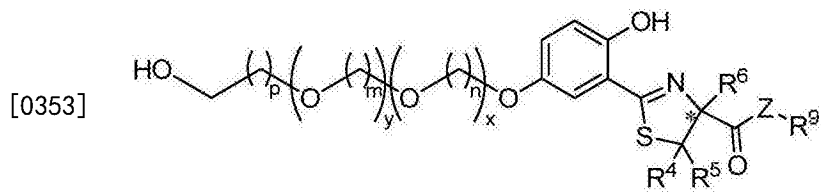
[0348] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0349] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



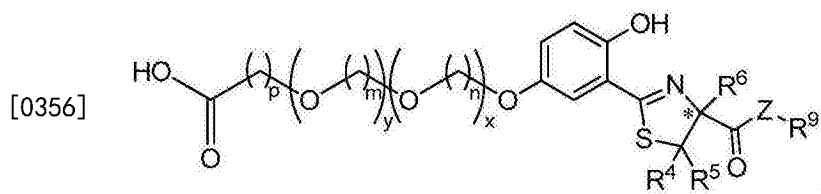
[0351] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0352] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



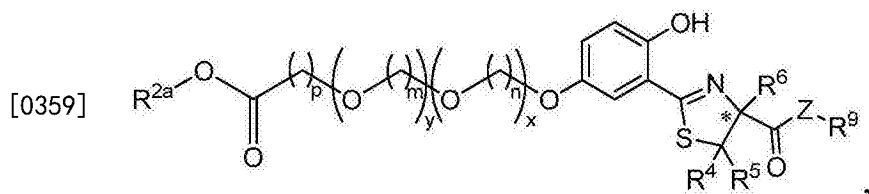
[0354] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0355] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



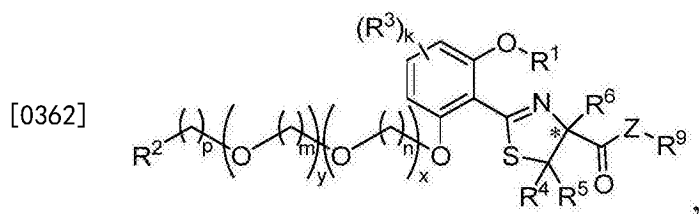
[0357] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0358] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0360] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

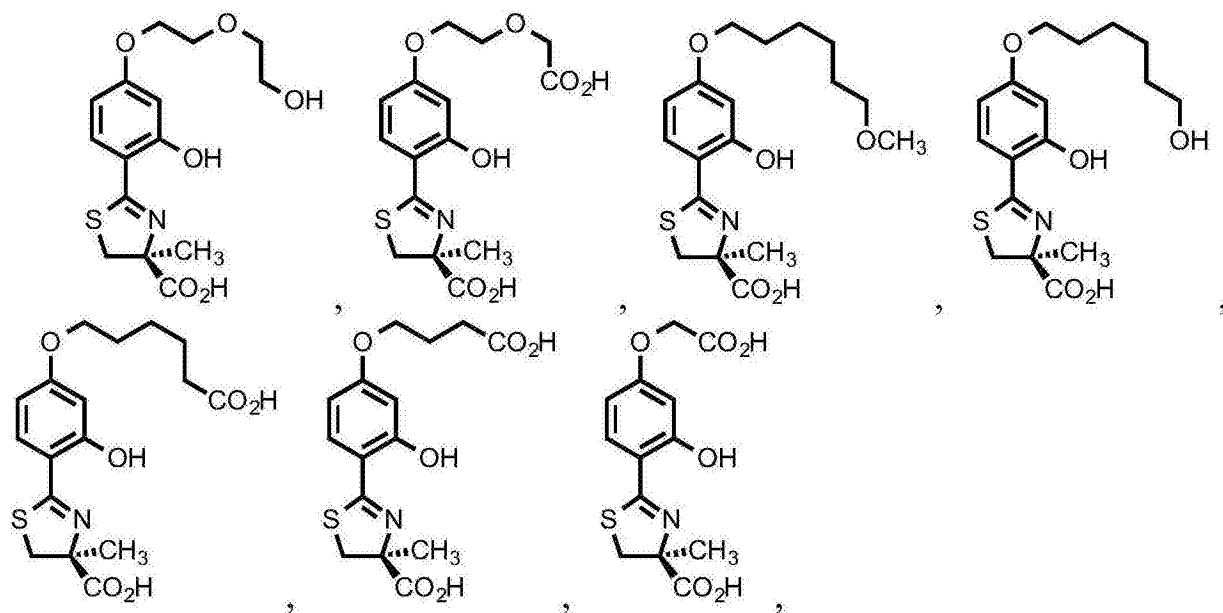
[0361] 在一些实施方案中,式(I)化合物为下式化合物:



[0363] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0364] 示例性的式(I)化合物包括但不限于:

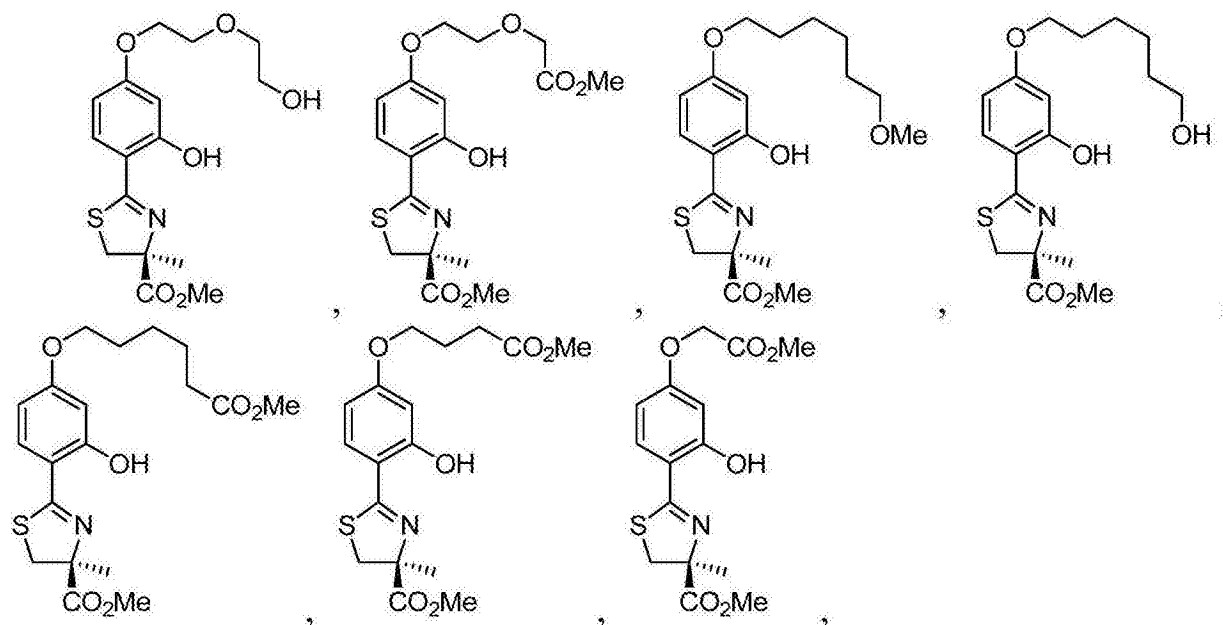
[0365]



[0366] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0367] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

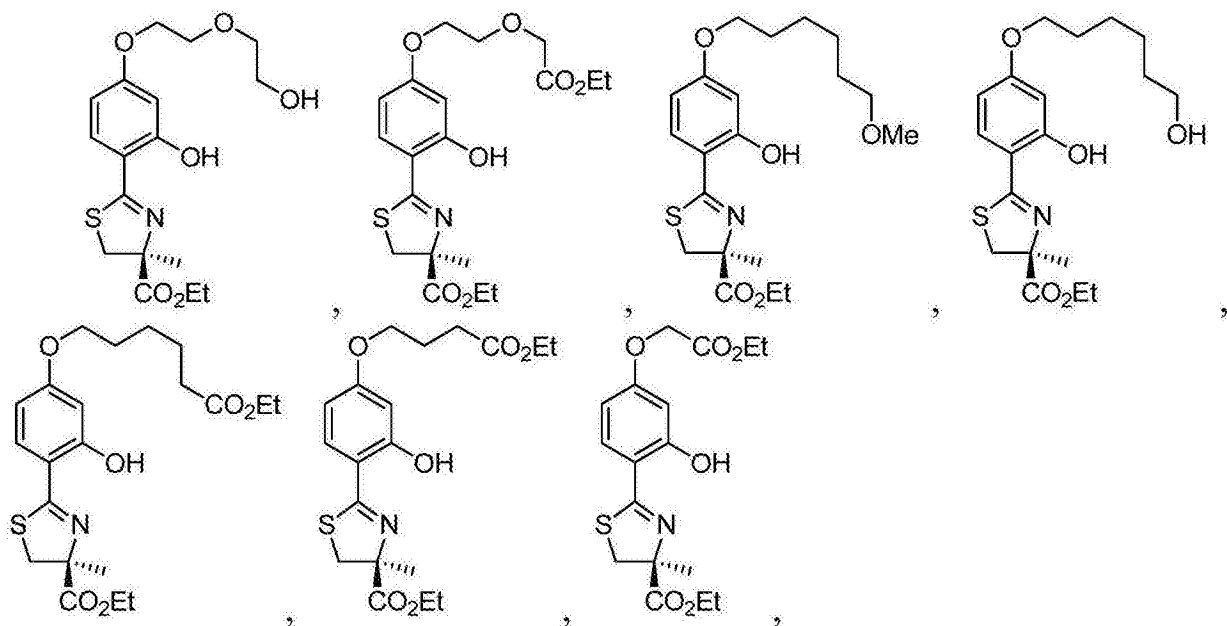
[0368]



[0369] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0370] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

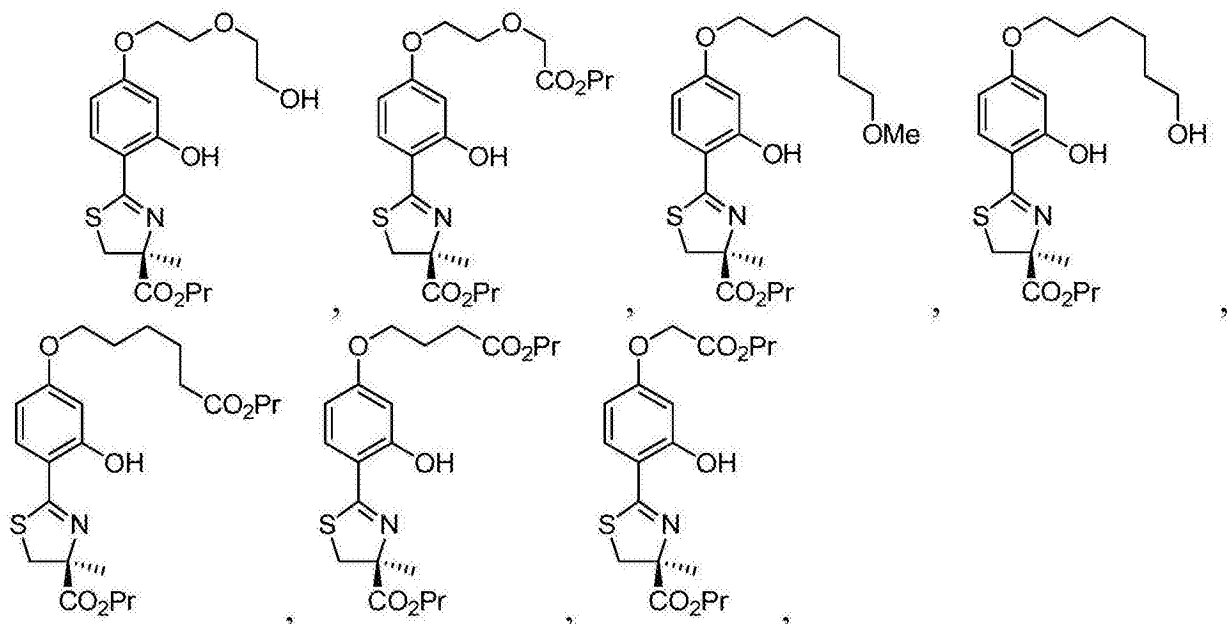
[0371]



[0372] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0373] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

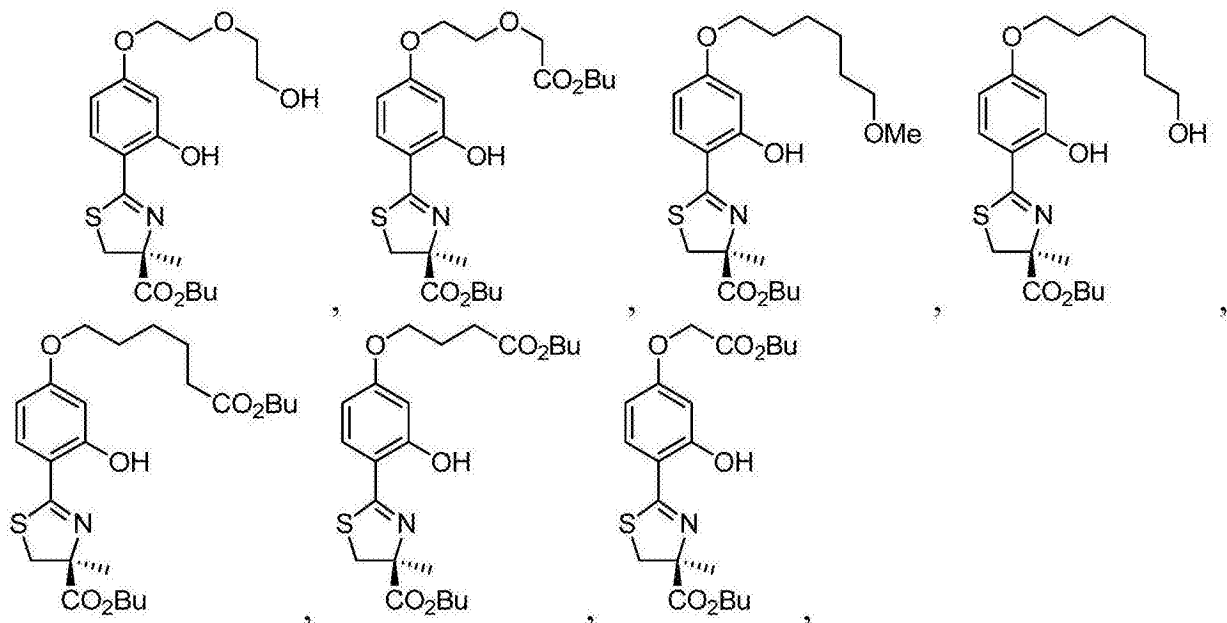
[0374]



[0375] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0376] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

[0377]



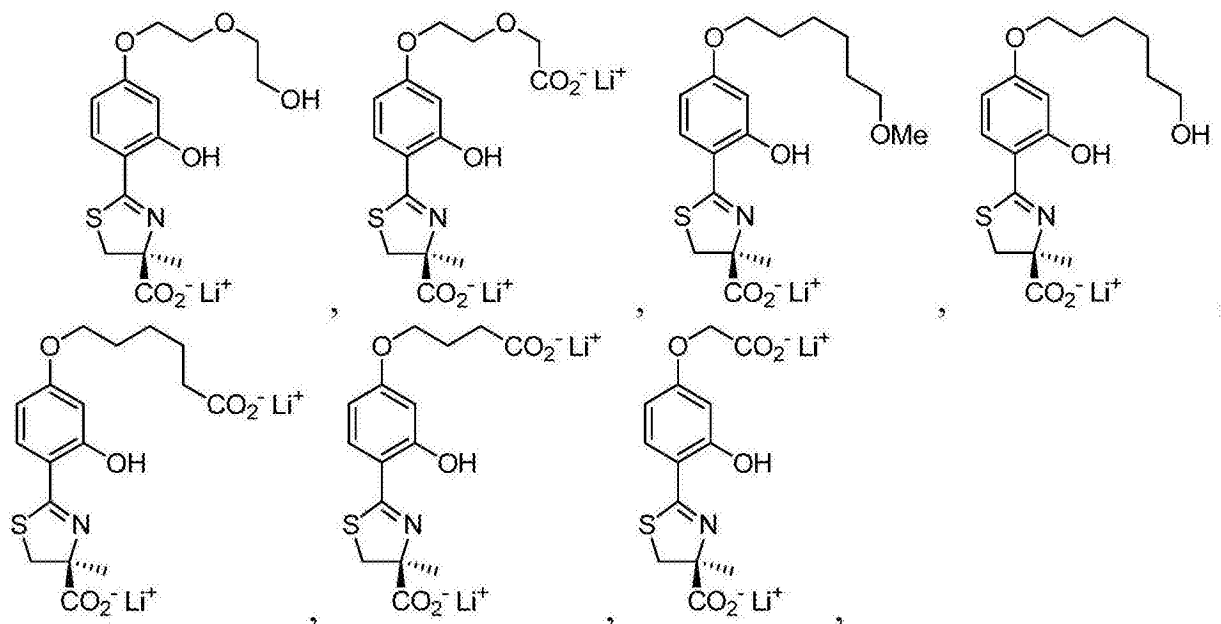
[0378] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0379] 本发明的化合物可以以各种盐形式提供。在一些实施方案中，本发明化合物以碱金属盐形式提供。在一些实施方案中，本发明化合物以碱土金属盐的形式提供。在一些实施方案中，当本文所述的化合物包含一个或多个 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)SH$ 基团(例如 $-Z-R_9$ 为 $-OH$ 或 $-SH$, R^2 为 $-C(=O)OH$)时，该化合物可以作为与碱的羧酸盐或硫代羧酸盐提供。在一些实施方案中，所述碱为甜菜碱、氢氧化胆碱、二乙醇胺、二乙胺、乙醇胺、羟基乙基吗啉、4-(2-羟基乙基吗啉)、1-(2-羟基乙基吡咯烷)、1-(2-羟基乙基)-哌啶、羟基乙基吡咯烷、咪唑(imidazole)、赖氨酸(例如，L-赖氨酸)、精氨酸(例如，L-精氨酸)、组氨酸(例如，L-组氨酸)、N-甲基-D-葡萄糖胺(NMG)、N,N'-二苄基-乙二胺、N,N'-二乙基-乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、 $Ca(OH)_2$ 、 $Mg(OH)_2$ 、乙酸镁、LiOH、KOH、2-乙基己酸钾、NaOH、乙酸钠、2-乙基己酸钠、 $Zn(OH)_2$ 、乙酸锌、 $Zn(OH)_2$ 和 $Mg(OH)_2$ 的混合物、或哌嗪。在一些实施方案中，本文描述的盐为锂盐(例如单锂盐或二锂盐)。在一些实施方案中，本文所述的盐为钠盐(例如单钠盐或二钠盐)。在一些实施方案中，本文所述的盐为钾盐(例如单钾盐或二钾盐)。在一些实施方案中，本文所述的盐为锌盐(例如半锌盐或单锌盐)。在一些实施方案中，本文所述的盐为镁盐(例如半镁盐或单镁盐)。在一些实施方案中，本文所述的盐为钙盐(例如半钙盐或单钙盐)。

[0380] 本文所述的盐中的阳离子(例如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 、 $Mg(OH)^+$ 、 Ca^{2+} 、 $Ca(OH)^+$ 、 Zn^{2+} 、或 $Zn(OH)^+$)和阴离子(例如包括一个或多个 $-C(=O)OH$ 或 $-C(=O)SH$ 基团的化合物(例如 $-Z-R_9$ 为 $-OH$ 或 $-SH$, R^2 为 $-C(=O)OH$))可以1:1摩尔比组合。其他摩尔比(例如1:1.5、1:2、1:3、和2:1(阳离子:阴离子))也是可能的，只要盐中阳离子和阴离子的有效电荷总和大约为零即可。

[0381] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

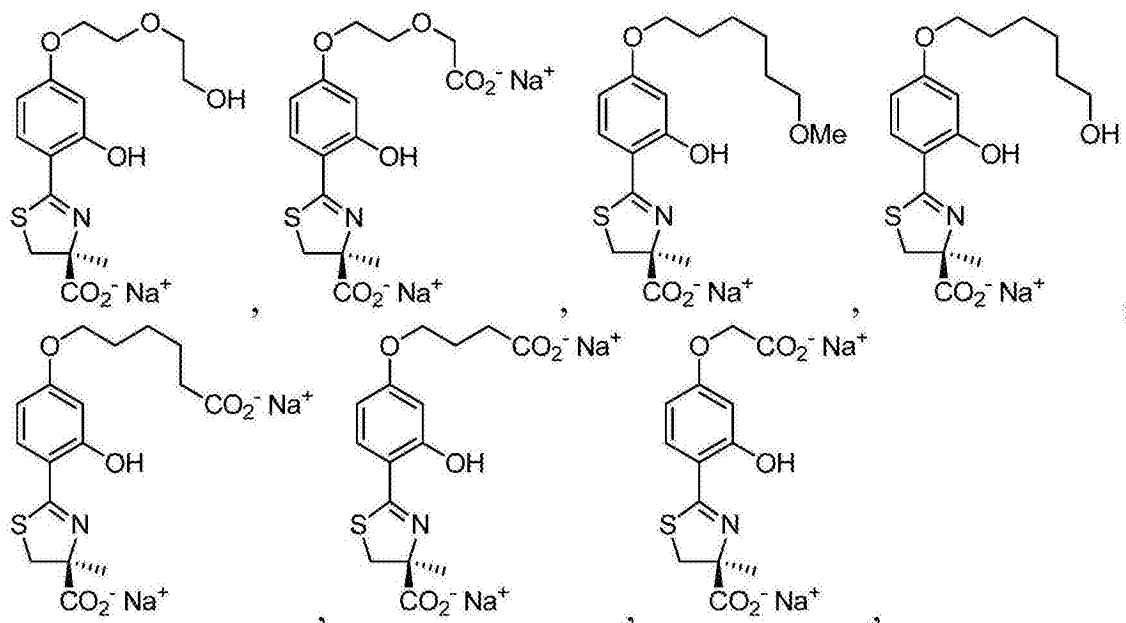
[0382]



[0383] 及其药学上可接受的溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0384] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

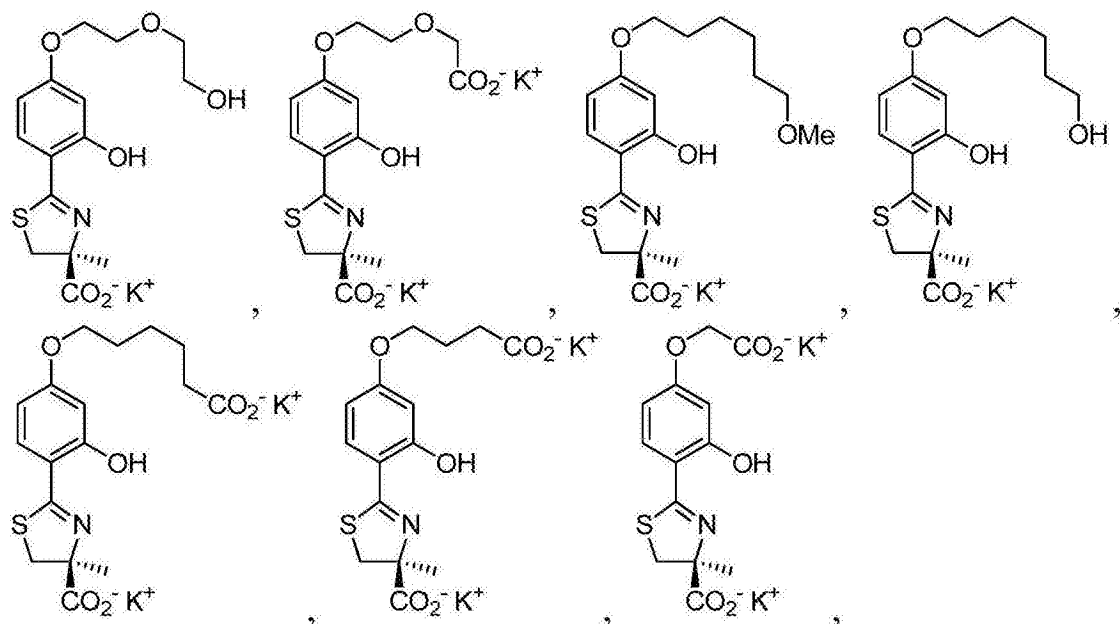
[0385]



[0386] 及其药学上可接受的溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

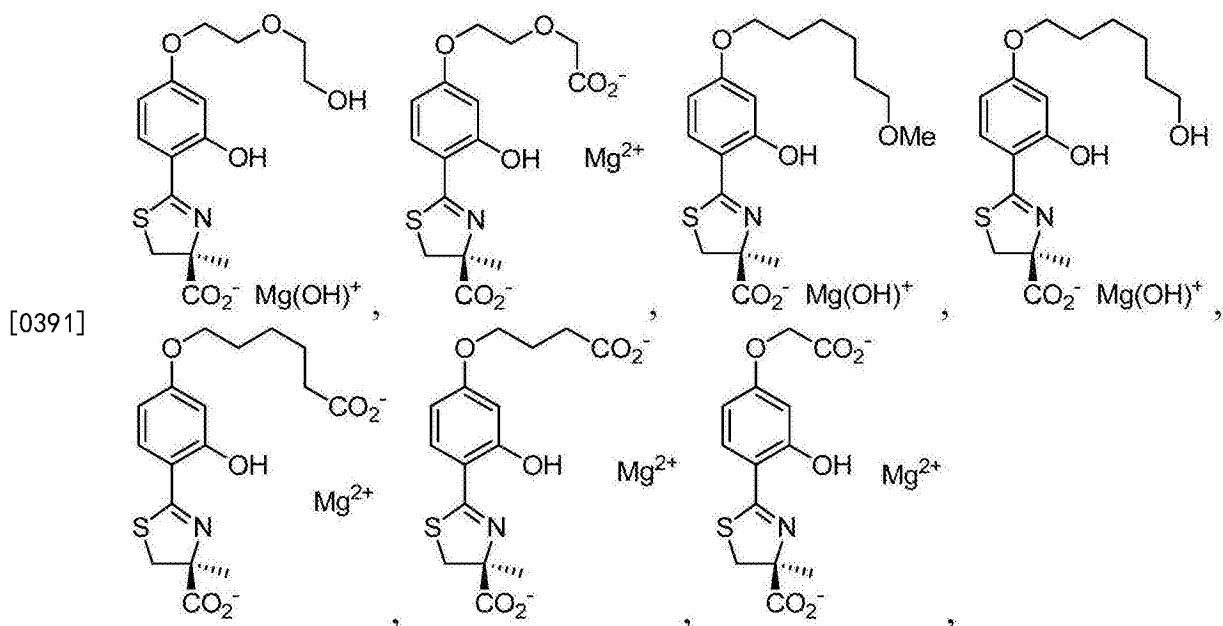
[0387] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

[0388]



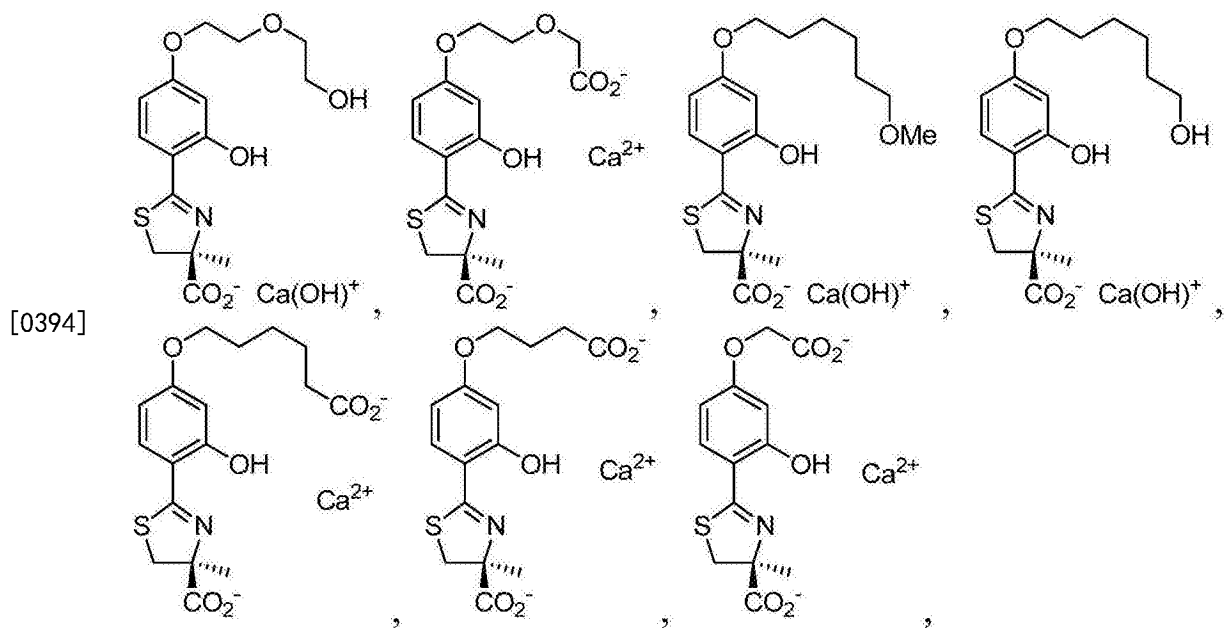
[0389] 及其药学上可接受的溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0390] 另外的示例性的式 (I) 化合物包括但不限于：



[0392] 及其药学上可接受的溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

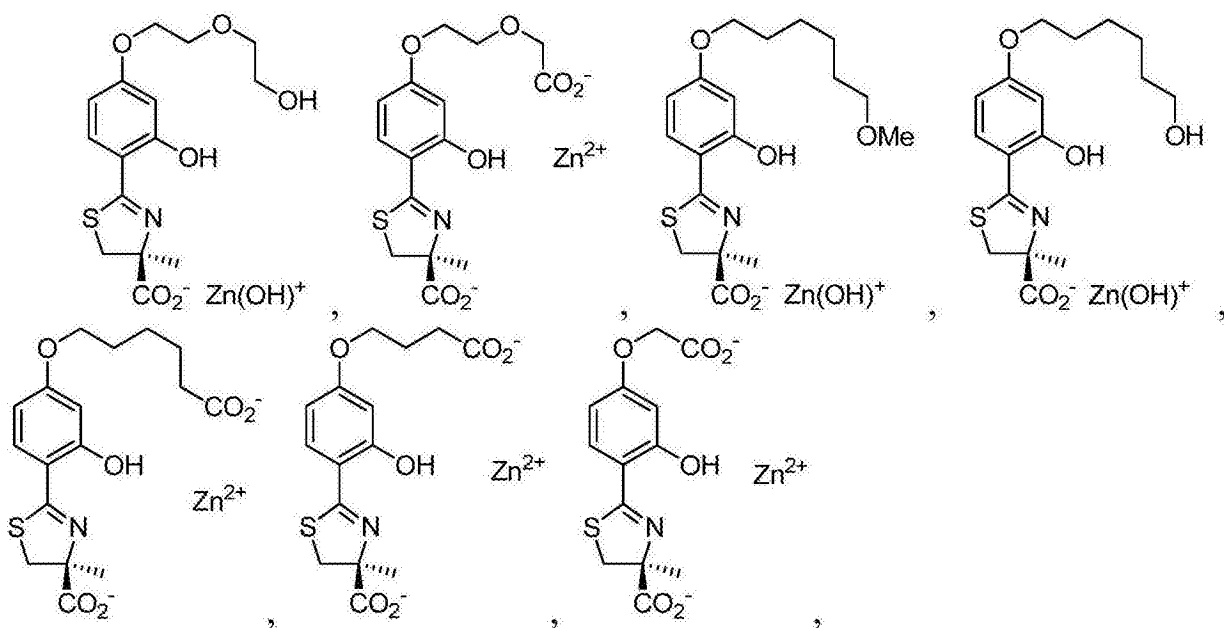
[0393] 另外的示例性的式 (I) 化合物包括但不限于：



[0395] 及其药学上可接受的溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0396] 另外的示例性的式(I)化合物包括但不限于：

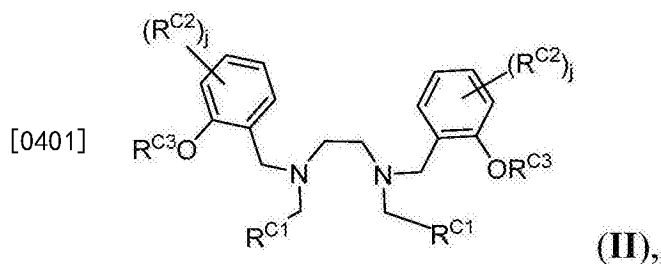
[0397]



[0398] 及其药学上可接受的溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0399] 在一些实施方案中,本文描述的化合物为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在一些实施方案中,本文描述的化合物为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本文描述的化合物为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0400] 本发明的另一个方面涉及式(II)化合物、或其药学上可接受的盐：



[0402] 其中：

[0403] 各个情况中的 R^{C1} 独立地为 $-(CH_2)_hOR^{A1}$ 或 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$ ，其中各个情况中的 R^{A1} 独立地为氢、取代或未取代的烷基、或氧保护基，条件是当 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$ 时， h 不是0，且 R^{A1} 不是氢；

[0404] 各个情况中的 R^{C2} 独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^X$ 或 $-N(R^Y)_2$ ；

[0405] 各个情况中的 R^{C3} 独立地为氢、烷基、或氧保护基；

[0406] R^X 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氧保护基；

[0407] 各个情况中的 R^Y 独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氮保护基，或两个 R^Y 任选地与插入的原子一起形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基；

[0408] 各个情况中的 h 独立地为0、1、2、3、4、5、6、7或8；和

[0409] 各个情况中的 j 独立地为0、1、2、3或4。

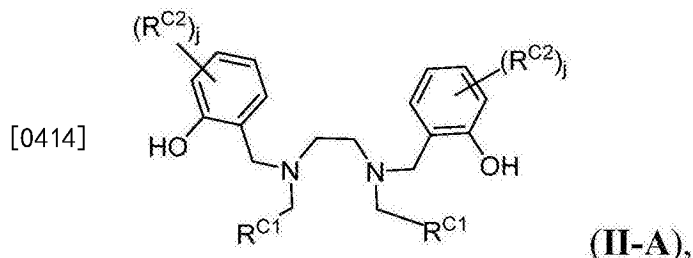
[0410] 式(II)包括一个或多个情况中的取代基 R^{C1} 。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为式 $-(CH_2)_hOR^{A1}$ ，其中各个情况中的 R^{A1} 独立地为氢、取代或未取代的烷基、或氧保护基。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hOH$ ，其中 h 为0、1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中， h 为0。在一些实施方案中， h 为1。在一些实施方案中， h 为2。在一些实施方案中， h 为3。在一些实施方案中， h 为4。在一些实施方案中， h 为5。在一些实施方案中， h 为6。在一些实施方案中， h 为7。在一些实施方案中， h 为8。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-OH$ 。在一些实施方案中， R^{A1} 为氢。在一些实施方案中， R^{A1} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基（例如甲基或乙基）。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{A1} 为甲基。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{A1} 为取代的甲基（例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 或 Bn ）。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{A1} 为未取代的乙基，取代的乙基（例如全氟乙基），未取代的丙基（例如 $n-Pr$ 或 $i-Pr$ ），取代的丙基（例如全氟丙基），未取代的丁基，或取代的丁基（例如全氟丁基）。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-OMe$ 或 $-OEt$ 。在一些实施方案中， R^{A1} 为氧保护基（例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 $t-Bu$ 、 Bn 、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基）。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为式 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$ ，其中各个情况中的 R^{A1} 独立地为氢、取代或未取代的烷基、或氧保护基，条件是当 R^{C1} 为 $-(CH_2)_hC(=O)OR^{A1}$ 时， h 不是0，且 R^{A1} 不是氢。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{A1} 为 $-(CH_2)C(=O)OR^{A1}$ （例如 $-(CH_2)C(=O)OH$ 、 $-(CH_2)C(=O)O$ （取代或未取代的 C_{1-6} 烷基）（例如 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-OBu$ 、或 $-OBn$ ）、或 $-(CH_2)C(=O)O$ （取代或未取代的苯基）（例如 $-(CH_2)C(=O)OPh$ ））。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)C(=O)OMe$ 。在一些实施方案中，至少一个情况中的 R^{C1} 为 $-(CH_2)C(=O)OEt$ 。

[0411] 式(II)包括一个或多个情况中的取代基 R^{C2} 。在一些实施方案中， j 为0。在一些实施

方案中, j 为 1。在一些实施方案中, j 为 2。在一些实施方案中, j 为 3。在一些实施方案中, j 为 4。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为氢。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为卤素 (例如 F、Cl、Br 或 I)。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 F。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 Cl。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为甲基。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为取代的甲基 (例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 或 Bn)。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为未取代的乙基, 取代的乙基 (例如全氟乙基), 未取代的丙基 (例如 n -Pr 或 i -Pr), 取代的丙基 (例如全氟丙基), 未取代的丁基, 或取代的丁基 (例如全氟丁基)。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-CN$ 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-OR^X$ (例如 $-OH$ 、 $-O$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-OBu$ 、或 $-OBn$)、或 $-O$ (取代或未取代的苯基) (例如 $-OPh$)), 其中 R^X 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、或氧保护基。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-OH$ 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-OMe$ 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-OEt$ 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-N(R^Y)_2$ (例如 $-NH_2$ 、 $-NH$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如 $-NHMe$), 或 $-N$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) - (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如 $-NMe_2$)), 其中各个情况中的 R^Y 独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、氮保护基, 或两个 R^Y 任选地与插入的原子一起形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-NMe_2$ 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C2} 为 $-NEt_2$ 。在一些实施方案中, 两个 R^Y 与插入的原子一起形成在杂环中包含 0、1 或 2 个双键的取代或未取代的 5-至 14-元单环或双环杂环, 其中杂环中的一个、两个或三个原子独立地为氮、氧或硫。

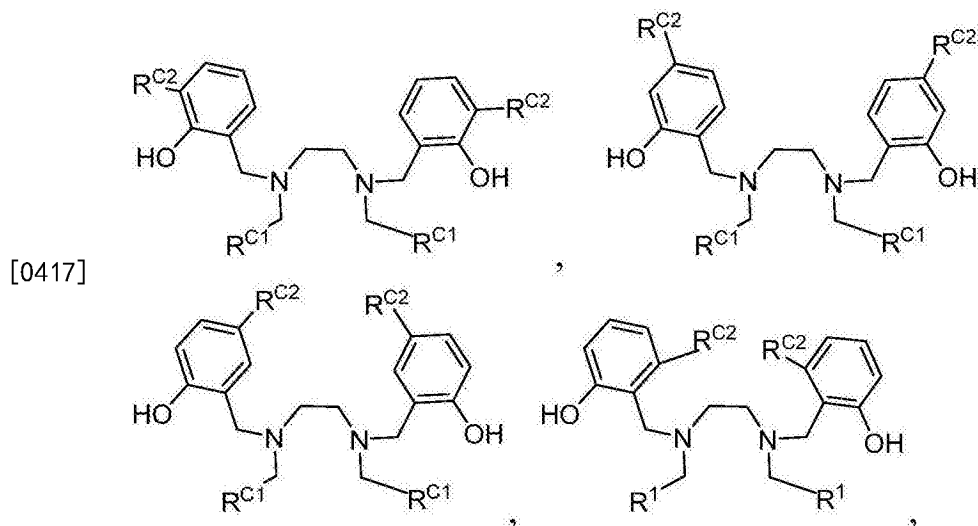
[0412] 式 (II) 包括一个或多个情况中的取代基 R^{C3} 。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为氢。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为 Me。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为取代的甲基 (例如 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ 、或 Bn)。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为 Et, 取代的乙基 (例如全氟乙基), Pr (例如 n -Pr 或 i -Pr), 取代的丙基 (例如全氟丙基), Bu, 或取代的丁基 (例如全氟丁基)。在一些实施方案中, 至少一个情况中的 R^{C3} 为氧保护基 (例如甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、 t -Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基、或苯甲酰基)。

[0413] 在一些实施方案中, 式 (II) 化合物为下式化合物:



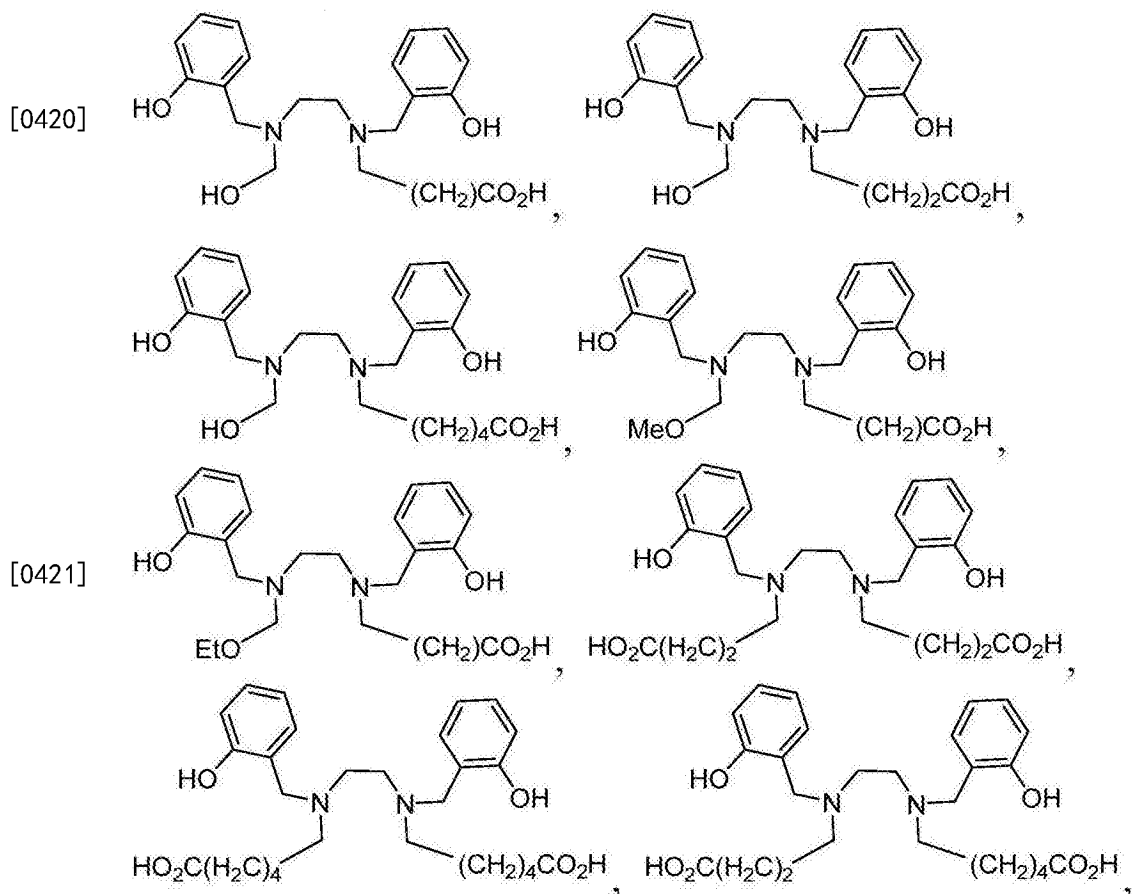
[0415] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0416] 在一些实施方案中, 式 (II) 化合物为下式化合物:



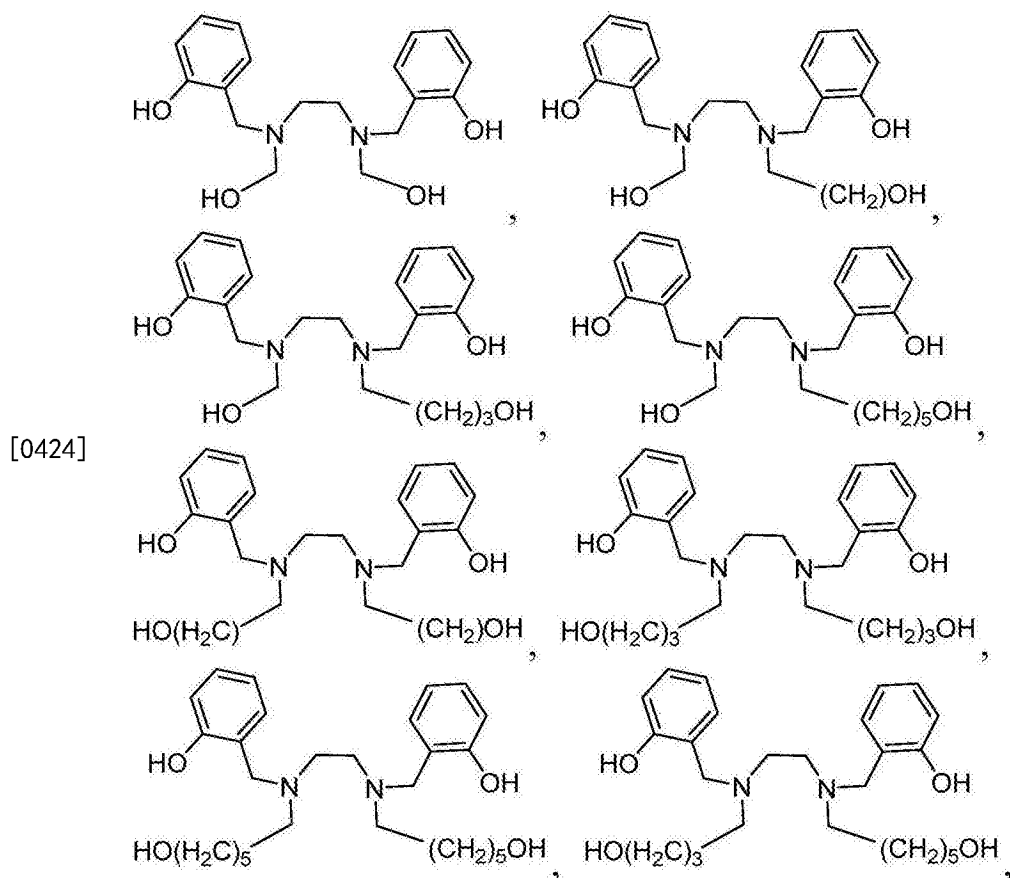
[0418] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0419] 示例性的式 (II) 化合物包括但不限于：



[0422] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0423] 示例性的式 (II) 化合物包括但不限于：



[0425] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0426] 在一些实施方案中,本文所述的化合物为式(II)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。在一些实施方案中,本文所述的化合物为式(II)化合物,或其药学上可接受的盐或立体异构体。在一些实施方案中,本文所述的化合物为式(II)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0427] 药物组合物、试剂盒和给药

[0428] 本发明提供了包含本发明化合物和任选药学上可接受的赋形剂的药物组合物。该药物组合物可用于螯合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属(例如铁或另外的金属),治疗其受试者的疾病,预防有需要的受试者的疾病,治疗、减少或防止受试者中生物膜的形成,或减少或防止物体上或物体内的生物膜的形成。在一些实施方案中,本发明化合物为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明化合物为式(II)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明化合物在药物组合物中以有效量提供。在一些实施方案中,有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,有效量是预防有效量。

[0429] 本文所述的药物组合物可以通过药理学领域已知的任何方法来制备。通常,这样的制备方法包括如下的步骤:使本发明化合物(“活性成分”)与载体或赋形剂和/或一种或多种其他助剂混合,然后如果需要和/或期望的话,将产品成型和/或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0430] 药物组合物可以作为单个单位剂量,和/或作为多个单位剂量被制备、包装和/或批量出售。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的分散量。活性成分的量通

常等于将被施用于受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的合适部分,例如该剂量的一半或三分之一。

[0431] 本发明药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何额外的成分的相对量将根据所治疗的受试者的特性、尺寸和/或病症而变化,并进一步取决于给药组合物的途径。举例来说,该组合物可包含0.1%至100% (w/w) 的活性成分。

[0432] 用于制备提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂、和/或油。赋形剂如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可以存在于组合物中。

[0433] 示例性稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉、以及它们的混合物。

[0434] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚乙烯吡咯烷酮(交联维酮),羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠),羧甲基纤维素,交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素),甲基纤维素,预胶化淀粉(淀粉1500),微晶淀粉,水不溶性淀粉,羧甲基纤维素钙,硅酸镁铝(Veegum),月桂基硫酸钠,季铵化合物及其混合物。

[0435] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、角叉菜(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂),胶状粘土(例如膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝)),长链氨基酸衍生物,高分子量醇(例如硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋汀单硬脂酸酯(triacetin monostearate)、乙二醇二硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇),卡波姆(例如聚羧乙烯、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物),角叉菜胶,纤维素衍生物(例如羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、甲基纤维素),山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如聚氧乙烯失水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温20),聚氧乙烯脱水山梨糖醇(吐温60),聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温80),脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(司盘40),脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(司盘60),脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(司盘65),甘油单油酸酯,脱水山梨糖醇单油酸酯(司盘80)),聚氧乙烯酯(例如聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrl 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、硬脂酸聚甲醛(polyoxymethylene stearate)和Solutol),蔗糖脂肪酸酯,聚乙二醇脂肪酸酯(例如Cremophor™),聚氧乙烯醚(例如聚氧乙烯月桂基醚(Brij 30)),聚(乙烯基-吡咯烷酮),二甘醇单月桂酸酯,三乙醇胺油酸酯,油酸钠,油酸钾,油酸乙酯,油酸,月桂酸乙酯,十二烷基硫酸钠,Pluronic F-68,泊洛沙姆188,西曲溴铵,西吡氯铵,苯扎氯铵,多库酯钠,和/或其混合物。

[0436] 示例性的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉和淀粉糊),明胶,糖(例如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等),天然和合成树胶(例如阿拉伯胶、海藻酸钠、鹿角菜的提取物、潘瓦尔胶、印度胶、isapol外壳的粘液、羧基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、

聚(乙烯基-吡咯烷酮),硅酸镁铝(Veegum)和落叶松阿拉伯半乳聚糖),藻酸盐,聚氧化乙烯,聚乙二醇,无机钙盐,硅酸,聚甲基丙烯酸酯,蜡,水,醇和/或其混合物。

[0437] 示例性防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。

[0438] 示例性抗氧化剂包括 α -生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0439] 示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如依地酸钠、乙二胺四乙酸二钠、依地酸三钠、依地酸钙钠、依地酸二钾等),柠檬酸及其盐和水合物(例如柠檬酸一水合物),富马酸及其盐和水合物,苹果酸及其盐和水合物,磷酸及其盐和水合物,和酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗菌性防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧基乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0440] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0441] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。

[0442] 示例性酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0443] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去甲肟(deteroxime mesylate)、十六烷基三甲基溴化铵、丁基羟基茴香醚(BHA)、丁基羟基甲苯(BHT)、乙二胺、十二烷基硫酸钠(SLS)、十二烷基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon和Euxyl。在一些实施方案中,防腐剂是一种抗氧化剂。在其他实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0444] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液,乙酸盐缓冲溶液,磷酸盐缓冲溶液,氯化铵,碳酸钙,氯化钙,柠檬酸钙,葡乳醛酸钙,葡庚糖酸钙,葡萄糖酸钙,D-葡萄糖酸,甘油磷酸钙,乳酸钙,丙酸,乙酰丙酸钙,戊酸,磷酸氢钙,磷酸,磷酸三钙,碱式磷酸钙,乙酸钾,氯化钾,葡萄糖酸钾,钾混合物,磷酸氢二钾,磷酸二氢钾,磷酸钾混合物,乙酸钠,碳酸氢钠,氯化钠,柠檬酸钠,乳酸钠,磷酸氢二钠,磷酸二氢钠,磷酸钠混合物,氨基丁三醇,氢氧化镁,氢氧化铝,海藻酸,无热原水,等渗盐水,林格溶液,乙醇,及其混合物。

[0445] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁,硬脂酸钙,硬脂酸,二氧化硅,滑石,麦芽,山嵛酸甘油酯(glyceryl behenate),氢化植物油,聚乙二醇,苯甲酸钠,乙酸钠,氯化钠,亮氨酸,月桂基硫酸镁,月桂基硫酸钠,及其混合物。

[0446] 示例性的天然油包括杏仁(almond)、苦杏仁(apricot kernel)、鳄梨、巴西棕榈树(babassu)、佛手柑、黑加仑种子、琉璃苣、杜松、甘菊、芸苔、香菜、腊棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝油、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻子、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油(kukui nut)、杂交熏衣草

(lavandin)、薰衣草(lavender)、柠檬、茛澄茄、夏威夷果(macademia nut)、锦葵、芒果核、白芒花籽(meadowfoam seed)、貂、肉豆蔻、橄榄、橙、罗非鱼(orange roughy)、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟子、南瓜子、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花(sasquana)、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油树脂、有机硅、大豆、向日葵、茶树、蓟、椿(tsubaki)、岩石草、胡桃和麦芽油。示例性的合成油包括但不限于：硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲基硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其混合物。

[0447] 用于口服或肠胃外给药的液体剂型包括，但不限于药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除活性剂外，所述液体剂型可含有本领域通常使用的惰性稀释剂例如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和去水山梨醇的脂肪酸酯，及其混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包含辅料如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在肠胃外给药的一些实施方案中，本发明的络合物与增溶剂如CremophorTM、醇类、油类、改良的油类、二醇类、聚山梨酯类、环糊精类、聚合物类和其组合混合。

[0448] 根据已知技术使用适宜的分散剂或润湿剂和助悬剂可配置可注射制剂，例如可注射的灭菌水性或油性混悬液。可注射的灭菌制剂也可为在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的可注射的灭菌溶液、混悬液或乳剂，例如1,3-丁二醇中的溶液。其中可使用的可接受的媒介物和溶剂为水、林格溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外，灭菌的、不挥发油常规用作溶剂或助悬介质。针对该目的，可使用任何温和的不挥发油，包括合成的甘油单-或二酯。此外，脂肪酸如油酸用于可注射制剂的制备。

[0449] 可注射制剂可例如通过经由细菌截留滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过掺入在使用前可以溶解或分散在无菌水或其它可注射无菌介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。

[0450] 为了延长药物疗效，通常期望减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形物的液体悬浮液来实现。然后，该药物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率本身可能取决于晶体大小和结晶形式。或者，胃肠外施用的药物形式的延迟吸收可通过将该药物溶解或悬浮于油性媒介物中而实现。

[0451] 用于直肠或阴道给药的组合物典型地为栓剂，其可通过将本发明的化合物与适宜的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合而制备，所述赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体且因此在直肠或阴道腔内融化并释放活性药物。

[0452] 尽管本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂合物、水合物或多晶型物可以原样口服给药，但也可以将其呈现为药物制剂或剂量。用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这类固体剂型中，所述活性成分与至少一种惰性、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质进行混合：a) 填充剂或膨胀剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂，如甘油，d) 崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠，e) 溶液阻滞剂如石蜡，f) 吸收促进剂如季铵化合物，g) 润湿剂，例如单硬脂酸鲸蜡醇酯和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂

如高岭土和膨润土,和i) 润滑剂如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠,和其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况中,所述固体剂型可包含缓冲剂。

[0453] 也可采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软和硬-填充胶囊中的填充剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和外壳如肠溶包衣和药物制备领域熟知的其它包衣来制备。它们可任选含有遮光剂,并且可以是任选以延释方式,仅在或优选在肠道的一部分释放一种或多种活性成分的组合物。可使用的植入组合物的实例包括聚合物物质和蜡。可采用类似类型的固体组合物作为使用赋形剂如乳糖以及高分子量聚乙二醇等的软和硬-填充胶囊中的填充剂。

[0454] 所述活性成分可与一种或多种上述赋形剂形成微胶囊形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶包衣、控释包衣和在药物制剂领域熟知的其他包衣)进行制备。在该固体剂型中,可将所述活性成分与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这种剂型可包含,如一般实践,除惰性稀释剂之外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的植入组合物的实例包括聚合物物质和蜡。

[0455] 用于局部和/或透皮施用本发明化合物的剂型可包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,将该活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任意所需防腐剂和/或需要的缓冲剂混合。此外,本发明可以使用透皮贴剂,其通常具有将活性成分可控地递送至机体的附加优势。这种剂型可例如通过将活性成分溶解和/或分散于适当的介质中进行制备。或者或此外,所述速率可通过提供速率控制膜和/或将活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中进行控制。

[0456] 用于递送本文所述皮内药物组合物的合适的装置包括短针装置。皮内组合物可用限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置进行给药。或者或此外,常规注射器可用于皮内给药的经典mantoux法。通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针将液体制剂递送至真皮的快速注射装置是合适的。使用压缩气体以加速粉末形式的化合物穿过皮肤外层到真皮的发射性粉末(Ballistic powder)/颗粒递送装置是合适的。

[0457] 适用于局部给药的制剂包括但不限于液体和/或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳剂例如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂,和/或溶液和/或混悬液。局部给药的制剂可,例如,包含约1%至约10% (w/w) 的活性成分,但该活性成分的浓度可高达该活性成分在该溶剂中的溶解度极限。用于局部给药的制剂还可包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0458] 低沸点推进剂通常包括在大气压下具有低于65°F沸点的液体推进剂。通常,该推进剂可构成50-99.9% (w/w) 的所述组合物,且所述活性成分可构成0.1至20% (w/w) 的所述组合物。该推进剂可进一步包含额外的成分,例如液体非离子型和/或固体阴离子型表面活性剂和/或固体稀释剂(其可与包含活性成分的颗粒具有同量级的颗粒大小)。

[0459] 用于肺部递送的本发明药物组合物可提供溶液和/或混悬液液滴形式的活性成分。这种制剂可作为水性和/或稀醇溶液和/或混悬液进行制备、包装和/或出售,其任选地

无菌,其包含活性成分,且可使用任意喷雾和/或雾化装置方便地进行施用。这种制剂还可包含一种或多种额外的成分,包括但不限于:调味剂,例如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯。通过这一给药途径提供的液滴可具有约0.1至约200纳米范围的平均直径。

[0460] 将本文所述用于肺部递送的制剂用于鼻内递送本申请所述的药物组合物。另一适用于鼻内给药的制剂是粗粉,其包含活性成分并具有约0.2至500微米的平均粒径。这种制剂是通过从保持在鼻孔附近的粉末容器中快速吸入鼻道内进行给药的。

[0461] 经鼻给药的制剂可,例如,包含约至少0.1% (w/w) 至至多100% (w/w) 的活性成分,并可包含一种或多种本文所述的额外的成分。本申请所述的药物组合物可以口腔给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为使用常规方法制备的片剂和/或锭剂形式,且可包含,例如,0.1至20% (w/w) 的活性成分、包含口服溶解和/或降解的组合物的余量和任选地一种或多种本文所述的额外的成分。或者,口腔给药的制剂可包括含有活性成分的粉末和/或气溶胶化和/或雾化溶液和/或混悬液。当这种粉末状、气溶胶化和/或气溶胶化制剂分散时,其可具有约0.1至约200纳米范围的平均颗粒和/或液滴尺寸,且可进一步包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0462] 本申请所述的药物组合物可以眼部给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为滴眼剂的形式,其包含,例如,0.1-1.0% (w/w) 活性成分在水性或油性液体载体或赋形剂中的溶液和/或混悬液。这种滴剂还可包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文所述的其他额外的成分。其他有用的眼部施用制剂包括包含微晶形式和/或脂质体制剂形式的活性成分的那些。滴耳剂和/或滴眼剂也旨在涵盖在本发明公开的范围内。

[0463] 尽管对本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适用于给药至人的药物组合物,但本领域技术人员将理解,这种组合物通常适用于给药至各种动物。修改适用于给药至人的药物组合物以使得该组合物适用于给药至各种动物是熟知的,且本领域普通兽医可设计和/或用普通的试验实施这种修改。

[0464] 本文提供的化合物通常配制成易于给药且剂量均一的剂量单位形式。但是,将理解,本发明组合物的总的每日剂量将由医生在合理的医学判断范围内来决定。对任意具体受试者或生物体而言的具体治疗有效量水平将取决于各种因素,包括所治疗的疾病和该疾病的严重性;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;该受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合使用或同时使用的药物;和医学领域中熟知的类似的因素。

[0465] 本文提供的化合物和组合物可通过任意途径进行给药,包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、经粘膜、经鼻、口腔、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾、鼻喷雾和/或气雾剂。特别考虑的途径是口服给药、静脉内给药(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性给药和/或直接给药至受影响部位。本发明的化合物和组合物还可以在体外与血液混合,并且可以将所得混合物(例如静脉内)给药于受试者。通常,最合适的给药途径将取决于各种因素,包括药剂的性质(例如,在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的病症(例如,所述受试者是否能

忍受口服给药)。

[0466] 需要达到有效量的化合物的确切量因受试者而异,取决于,例如,受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重性、具体化合物的特性、给药方式等。有效量可以包括在单剂量(例如,单一口服剂量)或多剂量(例如,多个口服剂量)中。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,所述多剂量的任意两个剂量包括不同量或实质相同量的本申请所述的化合物。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂、一天两剂、一天一剂、隔天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周一剂、每三周一剂或每四周周一剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天一剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天两剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年或受试者、组织或细胞的终身。在一些实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为三个月、六个月或一年。在一些实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为受试者、组织或细胞的终身。在一些实施方案中,本发明所述的剂量(例如,单剂量或任意剂量的多剂量)独立地包括0.1 μ g和1 μ g之间、0.001mg和0.01mg之间、0.01mg和0.1mg之间、0.1mg和1mg之间、1mg和3mg之间、3mg和10mg之间、10mg和30mg之间、30mg和100mg之间、100mg和300mg之间、300mg和1,000mg之间或1g和10g之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括1mg和3mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括3mg和10mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括10mg和30mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括30mg和100mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。

[0467] 应理解,本文所述的剂量范围为将所提供的药物组合物给药至成人提供指导。给药至例如儿童或青少年的量可由医生或本领域技术人员确定且可比施用至成人的量稍低或相同。在一些实施方案中,本文描述的剂量是对体重为70kg的成年人的剂量。

[0468] 本发明化合物或组合物可以与一种或多种其他药物(例如,治疗和/或预防性活性药物)组合给药。所述化合物或组合物可与提高其活性(例如,在治疗有此需要的受试者中的疾病、预防有此需要的受试者中的疾病、降低有此需要的受试者中疾病发展的风险、和/或抑制受试者或细胞中的蛋白激酶的活性(例如,效力和/或有效性))、提高生物利用度、提高安全性、降低药物耐药性、降低和/或改进代谢、抑制排泄和/或改善在受试者或细胞内的分布的其他药物组合给药。还应当理解,应用的治疗可以对相同病症取得所需效果,和/或可以取得不同的效果。在一些实施方案中,与包含本发明化合物或其他药物之一而非二者的药物组合物相比,包含本发明化合物和其他药物的本发明药物组合物显示出协同作用。

[0469] 可将化合物或组合物与一种或多种不同于所述化合物或组合物的额外药剂同时给药、在所述一种或多种不同于所述化合物或组合物的额外药剂之前或之后给药,其可用作例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小的有机分子,

例如药物化合物(例如,由美国食品与药物管理局批准,提供在美国联邦法规汇编(CFR)中的人或兽用化合物)、肽类、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、连接蛋白的小分子、糖蛋白、甾类、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在一些实施方案中,所述额外的药剂是用于治疗 and/或预防疾病(例如,增殖性疾病、血液疾病、神经系统疾病、疼痛性病症、精神疾病或代谢紊乱)。各额外的药剂可以该药剂确定的剂量和/或时间表进行给药。所述额外的药剂也可彼此一起和/或与本申请所述的化合物或组合物一起,以单一剂量进行给药或以不同剂量分别进行给药。在该方案中所采用的具体组合将考虑本申请所述的化合物与额外的药剂的相容性和/或将实现的所需的治疗和/或预防效果。通常,预期所述额外的药剂在组合使用时所采用的水平是以不超过它们单独使用时的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于它们单独使用时的水平。

[0470] 所述额外的药剂包括但不限于:抗增殖剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管药物、降脂药、抗糖尿病药、抗过敏剂、避孕药和疼痛缓解剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为抗增殖剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为抗癌剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为抗病毒剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为蛋白激酶的结合剂或抑制剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如,DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如,紫杉烷类和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如,雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号传导途径抑制剂(例如,酪氨酸蛋白激酶抑制剂)、蛋白稳定性的调节剂(例如,蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全反式维甲酸,和其他促进分化的药物。在一些实施方案中,所述额外的药剂为铁螯合剂(例如去铁胺(DFO、DFX、去铁胺、甲磺酸去铁胺、去铁胺B、得斯芬(Desferal[®]))、地拉罗司(Exjade[®])、去铁酮(L1, Ferriprox[®])或Feralex-G)。在一些实施方案中,本发明化合物或药物组合物可以与抗癌治疗组合给药,所述抗癌治疗包括但不限于:手术、辐射治疗、移植(例如干细胞移植、骨髓移植)、免疫治疗和化疗。

[0471] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。试剂盒可包括本发明化合物或药物组合物,以及第一容器(例如,小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或分配包装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,试剂盒还包括第二容器,其包括用于例如稀释或悬浮本发明化合物或药物组合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,本发明化合物或药物组合物提供在第一容器中,且组合第二容器以形成一个单位剂型。

[0472] 试剂盒可用于螯合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属(例如铁或另外的金属),治疗其受试者中的疾病,预防有需要的受试者中的疾病,治疗、减少或防止受试者中生物膜的形成,或减少或防止物体上或物体内的生物膜的形成。在一些实施方案中,试剂盒包括本文所述的化合物或药物组合物(例如在第一容器中);以及使用该化合物或药物组合物的说明书(例如将该化合物或药物组合物给药于受试者的说明书,使细胞、组织或生物样品与该化合物或药物组合物接触的说明书)。本文所述的试剂盒还可以包括如美国食品和药物管理局(FDA)等管理机构所要求的信息。在一些实施方案中,包括在试剂盒中的信息是处方信息。在一些实施方案中,该试剂盒和说明书提供了螯合在受试者、细胞、组织或生物样

品中的金属(例如铁或另外的金属)。在一些实施方案中,该试剂盒和说明书提供了在有需要的受试者中治疗疾病。在一些实施方案中,该试剂盒和说明书提供了在有需要的受试者中预防疾病。在一些实施方案中,该试剂盒和说明书提供了治疗、减轻或防止受试者中生物膜的形成。在一些实施方案中,该试剂盒和说明书提供了减少或防止物体上或物体内生物膜的形成。本文所述的试剂盒可以包含一种或多种作为单独组合物的本文所述的另外的药剂。

[0473] 治疗方法和用途

[0474] 本文所述的式(I)或式(II)化合物和药物组合物可用于螯合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属(例如铁或另外的金属),治疗其受试者的疾病,预防有需要的受试者的疾病,治疗、减少或防止受试者中生物膜的形成,或减少或防止物体上或物体内的生物膜的形成。

[0475] 本发明的化合物被认为是金属螯合剂。所述化合物比已知的金属螯合剂有利,这至少由于本文所述的化合物是“代谢程序化”金属螯合剂,例如亲脂、可被吸收的(例如可口服吸收的)和有效的金属螯合剂,其被迅速地转化(例如体内转化)成它们的亲水、无毒的相应物。亲水性化合物(例如,包括两个或更多个羧基的式(I)或式(II)化合物)通常不易通过细胞膜和/或难以吸收(例如口服难吸收)。亲脂化合物(例如包括零个或一个羧基的式(I)或式(II)化合物)通常能够容易地通过细胞膜和/或可吸收(例如口服吸收)。而且,亲脂化合物在螯合金属方面通常比亲水性化合物更有效。然而,亲脂化合物通常比亲水性化合物毒性更大。因此,通过“代谢程序化”亲水性化合物,例如将亲水性化合物结构修饰为亲脂化合物,其可以容易地通过细胞膜并进而代谢地转化回亲水性化合物,获得具有平衡性质的(如可吸收的、有效和无毒的)金属螯合剂。

[0476] 在一些实施方案中,该金属是铁(例如Fe(II)或Fe(III))。在一些实施方案中,该金属不是铁。在一些实施方案中,该金属是铝、铊(例如Tl(I)或Tl(III))、铬(例如Cr(III)或Cr(VI))、镁、钙、锶、镍(例如Ni(II))、锰(例如Mn(II))、钴(例如Co(II)或Co(III))、铜(例如Cu(I)或Cu(II))、锌、银(例如Ag(I))、钠、钾、镉(例如Cd(II))、汞(例如Hg(I)或Hg(II))、铅(例如Pb(II)或Pb(IV))、锑(例如Sb(III)或Sb(V))、钼(例如Mo(III)或Mo(VI))、钨(例如W(VI))、镧系元素(例如铈,如(III)或Ce(IV))或锕系元素(例如铀,例如U(VI))。在一些实施方案中,该金属是三价金属(例如Fe(III)或铝)。在一些实施方案中,所述三价金属为Tl(III)、Cr(III)、Co(III)、Sb(III)、Mo(III)或Ce(III)。在一些实施方案中,该金属是一种单价金属(例如Tl(I)、Cu(I)、Ag(I)、Na(I)、K(I)或Hg(I))。在一些实施方案中,该金属是二价金属(例如Fe(II)、Mg(II)、Ca(II)、Sr(II)、Ni(II)、Mn(II)、Co(II)、Cu(II)、Zn(II)、Cd(II)、Hg(II)或Pb(II))。在一些实施方案中,该金属是四价金属(例如Pb(IV)或Ce(IV))。在一些实施方案中,该金属是五价金属(例如Sb(V))。在一些实施方案中,该金属是六价金属(例如Cr(VI)、Mo(VI)、W(VI)或U(VI))。

[0477] 另一方面,本文提供螯合受试者中的金属(例如铁或另外的金属)的方法,所述方法包括向受试者给药有效量(例如治疗有效量)的本文所述的化合物或药物组合物。

[0478] 另一方面,本文提供螯合细胞、组织或生物样品中的金属(例如铁或另外的金属)的方法,所述方法包括使细胞、组织或生物样品与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。

[0479] 另一方面,本文提供治疗有需要的受试者的疾病的方法,所述方法包括向受试者给药有效量(例如治疗有效量)的本文所述的化合物或药物组合物。

[0480] 另一方面,本文提供了在有需要的受试者中预防疾病的方法,所述方法包括向受试者给药有效量(例如预防有效量)的本文所述的化合物或药物组合物。

[0481] 另一方面,本文提供了在有需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括将血液或其成分(例如红细胞)与有效量(例如治疗有效量)的本文所述的化合物或药物组合物混合以形成混合物;以及将混合物给药于受试者。

[0482] 另一方面,本文提供了在有需要的受试者中预防疾病的方法,所述方法包括将血液或其成分(例如红细胞)与有效量(例如预防有效量)的本文所述的化合物或药物组合物混合以形成混合物;以及将混合物给药于受试者。

[0483] 血液可以是全血或包含全血中一种或多种成分(例如红细胞、白细胞、血浆、凝血因子和血小板)的液体。在一些实施方案中,将混合物静脉内给药于受试者。

[0484] 另一方面,提供了本文所述的化合物,其用于本文所述的方法(例如螯合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属(例如铁或另外的金属)的方法,在其受试者中治疗疾病的方法,或在有需要的受试者中预防疾病的方法)。

[0485] 另一方面,提供了本文所述的药物组合物,其用于本文所述的方法(例如螯合受试者、细胞、组织或生物样品中的金属(例如铁或另外的金属)的方法,在其受试者中治疗疾病的方法,或在有需要的受试者中预防疾病的方法)。

[0486] 本发明源于认识到各种疾病的发病机理。在一些实施方案中,该疾病为氧化性应激、输血铁超负荷、地中海贫血、原发性血色病、继发性血色病、糖尿病、肝病、心脏病、癌症、放射损伤、神经或神经退行性疾病、弗里德西共济失调(FRDA)、黄斑变性、闭合性头部损伤、肠易激综合征或再灌注损伤。这些疾病涉及游离铁和活性氧(ROS)(包括超氧阴离子、过氧化氢、次氯酸和羟基自由基,以及其他更长寿命的自由基)的产生。现在认识到这些基团是这些疾病的重要贡献者。已知游离铁有助于形成活性氧。例如,生物系统中的 Fe^{+2} 离子与活性氧反应,通过Fenton反应产生高度反应性的羟基自由基。该羟基自由基是一种高效氧化剂,以扩散控制的速率与大多数有机物质如核酸、蛋白质和脂类反应。此外,超氧阴离子或生物学还原剂(例如抗坏血酸)可将所得到的 Fe^{+3} 离子还原成 Fe^{+2} ,从而继续该过氧化物还原,因此是一个有问题的循环。

[0487] 因此,导致出血和/或炎症应答的疾病涉及活性氧与 Fe^{+2} 离子接触引起高度反应性并破坏羟基自由基的可能性。也就是说,从红细胞释放的铁与炎症细胞(如嗜中性粒细胞)产生的活性氧反应,生成引起细胞和组织损伤的羟基自由基。因此,解决方案是螯合和去除未被控制的铁。

[0488] 在一些实施方案中,该受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,该受试者是人。在一些实施方案中,该受试者是家养动物,例如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在一些实施方案中,该受试者是伴侣动物,如狗或猫。在一些实施方案中,该受试者是家畜如牛、猪、马、绵羊或山羊。在一些实施方案中,该受试者是动物园动物。在另一个实施方案中,该受试者是实验动物,例如啮齿类动物或非人灵长类动物。在一些实施方案中,该受试者被诊断为囊性纤维化。在一些实施方案中,该受试者是免疫受损的。

[0489] 在一些实施方案中,该细胞是体外的。在一些实施方案中,该细胞是体内的。

[0490] 在一些实施方案中,该细胞是血细胞。在一些实施方案中,该细胞是肝细胞、肺细胞或脾细胞。在一些实施方案中,该细胞是癌细胞。

[0491] 在一些实施方案中,该组织是靶组织(例如心脏、肺、肝脏、胰腺、肾脏、脑或脾脏)。

[0492] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为感染性疾病。传染性疾病通常由微生物病原体(例如病毒,细菌,寄生虫(例如原生动物和多细胞寄生虫)和真菌)进入受试者(“宿主”)的细胞(“宿主细胞”)引起。铁为氧化剂以及许多微生物的营养物质。为了生存和复制,微生物病原体必须从宿主中获取铁。高毒力微生物菌株通常具有从宿主获得铁的强大机制。剥夺铁的病原微生物可能会抑制其活性,并可用于治疗和/或预防由微生物引起的传染病。在一些实施方案中,该传染病响应于金属的螯合作用(chelation)或螯合(sequestration)。在一些实施方案中,由本发明的化合物、药物组合物和方法治疗和/或预防的疾病为病毒感染。在一些实施方案中,该疾病是细菌感染。在一些实施方案中,该细菌感染是由革兰氏阳性菌引起的。示例性的革兰氏阳性菌包括但不限于下列菌属:葡萄球菌属,链球菌属,微球菌属,消化球菌属,消化链球菌属,肠球菌属,芽孢杆菌属,梭菌属,乳杆菌属,李斯特菌属,丹毒丝菌属,丙酸杆菌属,真细菌属和棒状杆菌属。在一些实施方案中,革兰氏阳性菌是厚壁菌门的细菌。在一些实施方案中,该细菌是厚壁菌门和肠球菌属的成员,即细菌感染为肠球菌感染。示例性的肠球菌细菌包括但不限于鸟肠球菌、耐久肠球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、鹌鹑肠球菌、孤立肠球菌、酪黄肠球菌和棉子糖肠球菌。在一些实施方案中,该肠球菌感染为粪肠球菌感染。在一些实施方案中,该肠球菌感染为屎肠球菌感染。在一些实施方案中,细菌是厚壁菌门和葡萄球菌属的成员,即细菌感染是葡萄球菌感染。示例性的葡萄球菌细菌包括但不限于阿尔莱葡萄球菌,金黄色葡萄球菌,耳葡萄球菌,头葡萄球菌,山羊葡萄球菌,*S. carnosus*,产色葡萄球菌,科氏葡萄球菌,*S. condimentii*,*S. croceolyticus*,*S. delphini*,*S. devriesei*,表皮葡萄球菌(*S. epidermis*),马胃葡萄球菌(*S. equorum*),猫葡萄球菌(*S. felis*),*S. fluroettii*,鸡葡萄球菌,溶血性葡萄球菌,人葡萄球菌(*S. hominis*),猪葡萄球菌,中间葡萄球菌,克氏葡萄球菌,*S. leei*,*S. lenus*,路邓葡萄球菌(*S. lugdunensis*),水獭葡萄球菌,*S. lyticans*,*S. massiliensis*,金仓鼠葡萄球菌,蝇葡萄球菌,*S. nepalensis*,巴氏葡萄球菌(*S. pasteurii*),*S. penttenkoferi*,*S. piscifermentans*,*S. pseudointermedius*,*S. pseudolugdunensis*,普氏葡萄球菌(*S. pulvereri*),*S. rostri*,解糖葡萄球菌,腐生性葡萄球菌,施氏葡萄球菌,松鼠葡萄球菌,金猴葡萄球菌(*S. simiae*),溶血性葡萄球菌,*S. stepanovicii*,*S. succinus*,小牛葡萄球菌(*S. vitulinus*),瓦氏葡萄球菌和木糖葡萄球菌。在一些实施方案中,该葡萄球菌感染为金黄色葡萄球菌感染。在一些实施方案中,该葡萄球菌感染为表皮葡萄球菌感染。在一些实施方案中,该革兰氏阳性细菌选自:金黄色葡萄球菌,耳葡萄球菌,头葡萄球菌,科氏葡萄球菌,表皮葡萄球菌,溶血性葡萄球菌,人葡萄球菌,路邓葡萄球菌(*Staphylococcus lugdanensis*),解糖葡萄球菌,腐生性葡萄球菌,施氏葡萄球菌(*Staphylococcus schleiferi*),模仿葡糖球菌(*Staphylococcus similans*),瓦氏葡萄球菌,木糖葡萄球菌,无乳链球菌,咽峡炎链球菌,牛链球菌,犬链球菌,马链球菌,米勒链球菌,轻型链球菌,变异链球菌,肺炎链球菌,酿脓链球菌,唾液链球菌,血链球菌,炭疽芽孢杆菌,肉毒梭菌,产气荚膜梭菌,破伤风梭菌,白喉棒状杆菌,杰氏棒杆菌,粪肠球菌,屎肠球菌,丹毒杆菌,阴道加德那菌,麻疹孪生球菌(*Gemella morbillorum*),脓肿分枝杆菌(*Mycobacterium abscessus*),

龟亚科分枝杆菌,偶发分枝杆菌,分枝杆菌嗜血杆菌 (*Mycobacterium haemophilum*),堪萨斯分枝杆菌,麻风分枝杆菌,海分枝杆菌,瘰癧分枝杆菌,耻垢分枝杆菌,龟型分枝杆菌,结核分枝杆菌,溃疡分枝杆菌和黑色消化球菌。

[0493] 在一些实施方案中,该细菌感染是由革兰氏阴性细菌引起的感染。示例性的革兰氏阴性细菌包括但不限于大肠杆菌,新月柄杆菌,假单胞菌属,根癌土壤杆菌,布兰汉球菌粘膜炎,异型枸橼酸杆菌 (*Citrobacter diversus*),产气肠杆菌,肺炎克雷伯菌,奇异变形杆菌,鼠伤寒沙门氏菌,脑膜炎奈瑟球菌,粘质沙雷氏菌,宋氏志贺菌 (*Shigella sonnei*),淋病奈瑟球菌,鲍氏不动杆菌,肠炎沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*),具核梭杆菌,小韦荣球菌 (*Veillonella parvula*),福塞斯拟杆菌,伴放射菌放线杆菌 (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*),伴放线放线杆菌 (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*),赭紫单胞菌,幽门螺杆菌,土拉热弗朗西丝菌,鼠疫耶尔森菌,摩氏摩根菌,迟钝爱德华菌属 (*Edwardsiella tarda*) 和流感嗜血菌。在一些实施方案中,该革兰氏阴性菌种是假单胞菌属。在一些实施方案中,该革兰氏阴性菌种是铜绿假单胞菌。

[0494] 在一些实施方案中,该细菌感染为慢性细菌感染。“慢性细菌感染”是一种持续时间长或频繁复发的细菌感染。例如,当咽鼓管由于过敏、复性感染,耳部创伤或腺样体肿胀反复堵塞时,可能会发生慢性中耳感染或中耳炎。“长期”的定义将取决于特定的感染。例如,在慢性中耳感染的情况下,可能持续数周至数月。示例性的慢性细菌感染包括但不限于,尿道感染(例如由大肠杆菌和/或腐生性葡萄球菌引起的尿道感染),胃炎(例如由幽门螺杆菌引起的胃炎),呼吸道感染(例如,患有由铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 引起的囊性纤维化和呼吸道感染的患者的呼吸道感染疾病),膀胱炎(例如由大肠杆菌引起的膀胱炎),肾盂肾炎(例如由变形杆菌、大肠杆菌和/或假单胞菌属引起的肾盂肾炎),骨髓炎(例如由金黄色葡萄球菌和/或大肠杆菌引起的骨髓炎),菌血症,皮肤感染,红斑痤疮,痤疮,慢性伤口感染,感染性肾结石(例如由奇异变形杆菌引起的感染性肾结石),细菌性心内膜炎和鼻窦感染。

[0495] 在一些实施方案中,该细菌感染是由对一种或多种抗生素有抗性的生物体引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐青霉素的生物体所引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐万古霉素 (VR) 的生物体引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐万古霉素的粪肠球菌引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐万古霉素的尿肠球菌引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐万古霉素的金黄色葡萄球菌 (VRSA) 引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐万古霉素的肠球菌 (VRE) 引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐甲氧西林 (MR) 的生物体引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (MRSA) 引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐甲氧西林的表皮葡萄球菌 (MRSE) 引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐青霉素的肺炎链球菌引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由耐喹诺酮的金黄色葡萄球菌 (QRSA) 引起的。在一些实施方案中,该细菌感染是由多重耐药的结核分枝杆菌引起的。

[0496] 在一些实施方案中,该细菌感染是一种或多种选自下列的感染:尿道感染,胃炎,呼吸道感染,膀胱炎,肾盂肾炎,骨髓炎,菌血症,皮肤感染,红斑痤疮,痤疮,慢性伤口感染,感染性肾结石,细菌性心内膜炎和鼻窦感染。在一些实施方案中,感染性疾病是肺炎,尿道感染,复杂性腹腔内感染,或复杂性皮肤/皮肤结构感染。在一些实施方案中,感染性疾病为

医院性肺炎,社区获得性肺炎,尿道感染,复杂性腹腔内感染,复杂性皮肤/皮肤结构感染,囊性纤维化感染性加重,败血症或类鼻疽。在一些实施方案中,该细菌感染是呼吸道感染。在一些实施方案中,该细菌感染是上呼吸道感染。在一些实施方案中,该细菌感染是肺炎。在一些实施方案中,该细菌感染是支气管炎。在一些实施方案中,该疾病是寄生虫感染。在一些实施方案中,该疾病是原生动物感染。在一些实施方案中,该疾病是疟疾。疟疾通常由疟原虫属(phylum Apicomplexa)的寄生虫引起,所述疟原虫属包括但不限于恶性疟原虫、三日疟原虫、卵形疟原虫、间日疟原虫和诺氏疟原虫。在一些实施方案中,该疾病是多细胞寄生虫感染。在一些实施方案中,该疾病是真菌感染。

[0497] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为金属超负荷。例如当金属存储容量不足或导致金属释放的金属存储系统异常时,在受试者(例如在血清或细胞中)中游离金属(例如三价金属,如铁(III)或铝)的量可能升高。在一些实施方案中,所述金属超负荷是铁超负荷(例如Fe(III)超负荷或Fe(II)超负荷)。

[0498] 铁超负荷症状或疾病可以由全身(global)铁超负荷或局部(focal)铁超负荷来表征。全身铁超负荷病症通常涉及位于整个生物体内的过量的铁或多个组织中过量的铁。全身铁超负荷病症可以由受试者过量吸收铁,铁的过量储存和/或保留而导致的,例如来自膳食铁或输血。一个全身铁超负荷病症为原发性血色病,其通常是遗传性疾病。第二个全身铁超负荷病症为继发性血色病,其通常是接受多次(慢性)输血的结果。患有地中海贫血或镰状细胞贫血的患者通常需要输血。一种膳食铁超负荷被称为班图铁质沉着症(Bantu siderosis),其与摄入高铁含量的自制啤酒有关。在一些实施方案中,通过本文描述的方法治疗和/或预防的疾病为全身铁超负荷。在一些实施方案中,该疾病是局部铁超负荷。在一些实施方案中,该疾病是原发性血色病。在一些实施方案中,该疾病是继发性血色病。在一些实施方案中,该疾病是班图铁质沉着症。

[0499] 在局部铁超负荷病症中,过量的铁限于一种或几种细胞类型或组织或特定器官。或者,与过量铁相关的症状局限于离散的器官,例如心脏、肺、肝脏、胰脏、肾脏或脑。据信局部铁超负荷可导致神经或神经退行性疾病,如帕金森病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿病、神经铁蛋白病(neuroferritinopathy)、肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化症。受益于金属螯合作用的疾病常常与金属在受试者组织中的沉积有关。沉积可以发生在全身或局部。在一些实施方案中,该疾病是神经系统或神经退行性疾病。在一些实施方案中,该疾病是帕金森病、阿尔茨海默氏病、亨廷顿舞蹈病、神经铁蛋白病、肌萎缩性侧索硬化症或多发性硬化症。

[0500] 尽管人类具有高效的铁处理系统,其中它们每天吸收和分泌大约1mg的铁,但是没有排出过量金属的导管。输血依赖性贫血,如地中海贫血,导致铁在肝脏、心脏、胰腺和其他地方积累,导致(i)可能进展为肝硬化的肝脏疾病(Angelucci等人,“Hepatic Iron Concentration and Total Body Iron Stores in Thalassemia Major.” N.Engl.J.Med.2000,343,327-331;Bonkovsky等人,“Iron-Induced Liver Injury.” Clin.Liver Dis.2000,4,409-429;Peitangelo,“Mechanism of Iron Toxicity.” Adv.Exp.Med.Biol.2002,509,19-43), (ii)与铁诱导的胰腺 β -细胞分泌减少和肝胰岛素抵抗增加有关的糖尿病(Cario等人,“Insulin Sensitivity and β -Cell Secretion in Thalassemia Major with Secondary Haemochromatosis:Assessment by Oral Glucose Tolerance Test.” Eur.J.Pediatr.2004,162,139-146;Wojcik等人,“Natural History of

C282Y Homozygotes for Haemochromatosis.”Can.J.Gastroenterol.2002,16,297-302), 和(iii)心脏病。相对过量的铁与心脏病的风险增加有关。心力衰竭仍然是重型地中海贫血和输血铁超负荷相关形式的主要死亡原因(Brittenham,“Disorders of Iron Metabolism:Iron Deficiency and Overload.”In:Hoffman等人,editors.Hematology: Basic Principles and Practice.3.Churchill Livingstone;New York:2000.pp.397-428;Brittenham等人,“Efficacy of Deferoxamine in Preventing Complications of Iron Overload in Patients with Thalassemia Major.”N.Engl.J.Med.1994,331,567-573;Zurlo等人,“Survival and Causes of Death in Thalassemia Major.”Lancet.1989,2,27-30)。在血清铁蛋白水平,炎症生物标志物如C-反应蛋白和白细胞介素-1之间有很强的相关性,且死亡率是外周动脉疾病患者的一个子集;静脉放血和铁螯合已经被用来减轻那种风险。用铁螯合剂治疗会减少铁储存,减少血清铁蛋白,并有可能减少心脏病和中风的发生。在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗和/或预防的疾病为输血铁超负荷。在一些实施方案中,该疾病是输血依赖性贫血。在一些实施方案中,该疾病是地中海贫血。在一些实施方案中,所述疾病为肝病(例如乙型肝炎、丙型肝炎和肝硬化),心脏病(例如心肌病,冠心病,炎症性心脏病,缺血性心脏病,心脏瓣膜疾病,高血压性心脏病和动脉粥样硬化)或胰腺疾病。在一些实施方案中,该疾病是糖尿病。

[0501] 此外,本发明的化合物、药物组合物和方法可用于治疗和/或预防其中金属不是铁的金属超负荷。在一些实施方案中,该金属超负荷是铝超负荷、铬超负荷、镁超负荷、钙超负荷、锶超负荷、镍超负荷、锰超负荷、钴超负荷、铜超负荷、锌超负荷、银超负荷、钠超负荷、钾超负荷、镉超负荷、汞超负荷、铅超负荷、钼超负荷、钨超负荷、或镧系元素超负荷(例如铈超负荷)。在一些实施方案中,该金属超负荷是三价金属超负荷。在一些实施方案中,该金属超负荷是铝超负荷。在一些实施方案中,该三价金属超负荷是Cr(III)超负荷、Mo(III)超负荷、或Co(III)超负荷。在一些实施方案中,该金属超负荷是单价金属超负荷(例如Cu(I)超负荷、Ag(I)超负荷、Na(I)超负荷、K(I)超负荷、或Hg(I)超负荷)。在一些实施方案中,该金属超负荷是二价金属超负荷(例如Mg(II)超负荷、Ca(II)超负荷、Sr(II)超负荷、Ni(II)超负荷、Mn(II)超负荷、Co(II)超负荷、Cu(II)超负荷、Zn(II)超负荷、Cd(II)超负荷、Hg(II)超负荷、或Pb(II)超负荷)。在一些实施方案中,该金属超负荷是四价金属超负荷(例如Pb(IV)超负荷)。在一些实施方案中,该金属超负荷是五价金属超负荷。在一些实施方案中,该金属超负荷是六价金属超负荷(例如Cr(VI)超负荷、Mo(VI)超负荷、W(VI)超负荷、或U(VI)超负荷)。

[0502] 在一些实施方案中,通过本文描述的方法治疗或预防的疾病为金属中毒。金属中毒可能是由金属对受试者的毒性引起的。例如,具有很少或没有内源功能的金属可能进入受试者体内并导致损伤。重金属离子例如Hg(II)可以代替金属蛋白中的离子如Zn(II),并使其失活,导致严重的急性或慢性毒性,这可能导致患者死亡或出生缺陷。更重要的是,镧系元素(例如铈)和镧系元素(例如铈)系列的放射性同位素可能通过口腔、空气或皮肤接触而暴露于其中的个体而引起严重疾病。这种暴露不仅可能是由于引爆核弹或由核废料组成的“脏弹”造成的,而且也可能是核设施遭到破坏。在一些实施方案中,该金属中毒为铁中毒,铝中毒,铈中毒,铬中毒,镁中毒,钙中毒,锶中毒,镍中毒,锰中毒,钴中毒,铜中毒,锌中毒,银中毒,钠中毒,钾中毒,镉中毒,汞中毒,铅中毒,钼中毒,钨中毒,镧系元素中

毒(例如钨中毒)或锕系元素中毒(例如铀中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是铁中毒(例如Fe(II)中毒或Fe(III)中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是铝中毒。在一些实施方案中,该金属中毒是三价金属中毒(例如Fe(III)中毒、Al(III)中毒、Tl(III)中毒、Cr(III)中毒、Co(III)中毒、Sb(III)中毒、Mo(III)中毒或Ce(III)中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是单价金属中毒(例如Tl(I)中毒、Cu(I)中毒、Ag(I)中毒、Na(I)中毒、K(I)中毒或Hg(I)中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是二价金属中毒(例如Fe(II)中毒、Mg(II)中毒、Ca(II)中毒、Sr(II)中毒、Ni(II)中毒、Mn(II)中毒、Co(II)中毒、Cu(II)中毒、Zn(II)中毒、Cd(II)中毒、Hg(II)中毒或Pb(II)中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是四价金属中毒(例如Pb(IV)或Ce(IV)中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是五价金属中毒(例如Sb(V)中毒)。在一些实施方案中,该金属中毒是六价金属中毒(例如Cr(VI)中毒、Mo(VI)中毒、W(VI)中毒或U(VI)中毒)。

[0503] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为氧化性应激。在患有氧化性应激并因此需要减少氧化性应激的受试者中,由受试者红细胞释放的铁可与通过炎症细胞如嗜中性粒细胞产生的活性氧反应,生成引起细胞和组织损伤的羟基自由基。螯合和去除未被控制的铁可能预防或阻止这些有害的反应,因此降低氧化性应激。需要减少氧化性应激的受试者可能具有一种或多种下列症状:还原剂水平下降、活性氧水平上升、抗氧化物酶(例如:Cu/Zn超氧化物歧化酶、Mn超氧化物歧化酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽过氧化物酶、硫氧还蛋白、硫氧还蛋白过氧化物酶、DT-心肌黄酶)突变或水平下降、金属结合蛋白(例如:转铁蛋白、铁蛋白、血浆铜蓝蛋白、白蛋白、金属硫蛋白)突变或水平下降、能够产生超氧化物的突变的或过于活跃的酶(例如:氧化氮合成酶、NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶、NADH氧化酶、醛氧化酶、二氢乳清酸脱氢酶、细胞色素c氧化酶),以及辐射损伤。相对于通常在健康个体中发现的还原剂、活性氧和蛋白质的量确定这些物质的水平的上升或下降。需要减少氧化性应激的受试者可能正遭受缺血事件。当存在血液供应的机械阻碍例如来自动脉变窄或中断时,可能发生缺血事件。可能引发心绞痛和心肌梗死的心肌缺血由血液不能充分循环至心肌,通常由于冠状动脉疾病造成。在24小时内消退的脑内缺血事件被称为短暂脑缺血发作。持续较长的缺血事件,中风,包括不可逆的脑损伤,其中症状的类型和严重性取决于进入血液循环的脑组织已受损伤的位置和程度。处于遭受缺血事件风险中的受试者通常遭受动脉粥样硬化、其他血管病变、血液凝结趋势增加或心脏病。

[0504] 需要减少氧化性应激的受试者可能正遭受炎症。炎症是基础性病理过程,由响应于通过物理、化学或生物学试剂引起的损害或异常刺激,而在血管和邻近组织中发生的细胞学和化学反应的总和组成。炎性病症的特征是持续时间长(即慢性炎症)或者损伤组织。这样的炎性病症可能影响许多组织,例如:呼吸道、关节、肠和软组织。本发明的化合物或药物组合物能够用于治疗这些疾病。尽管不受理论的约束,相信本发明的化合物可通过各种机理发挥它们减少氧化性应激的能力。在一种机理中,所述化合物与金属、特别是氧化还原活性的金属(如铁)结合,并填充所述金属的所有配位位置。当填满所有的金属配位位置时,相信减少了氧化和/或还原剂与金属相互反应并引起氧化还原循环的能力。在另一机理中,所述化合物可将金属稳定在特定的氧化态,从而使它不太可能经历氧化还原循环。在又一种机理中,所述化合物本身具有抗氧化剂活性(例如自由基清除、清除活性氧或氮物质)。已知去铁硫辛和脱氮杂去铁硫辛以及它们的衍生物和类似物具有固有的抗氧化剂活性,如在

2004年3月4日公开的美国申请公开号2004/0044220,目前已经放弃;2004年7月8日公开的美国申请公开号2004/0132789,目前已经放弃;2004年3月4日公开的国际PCT申请公开号W02004/017959;2005年10月20日公开的美国申请公开号2005/0234113,目前已经放弃;2008年10月16日公开的美国申请公开号2008/0255081,目前已经放弃;2003年12月25日公开的美国申请公开号2003/0236417,目前已经放弃;2011年12月16日提交的美国专利申请U.S.S.N.61/576,920;2011年12月16日提交的美国专利申请U.S.S.N.61/576,913;和美国专利号:6,083,966、6,559,315、6,525,080、6,521,652、7,126,004、7,531,563和8,008,502;每篇的内容均引入本文作为参考。本发明的化合物可以用于治疗这些疾病。在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为氧化性应激。在一些实施方案中,通过本文所述的方法减少了氧化性应激。在一些实施方案中,该疾病是放射性损伤。在一些实施方案中,该疾病是炎症。

[0505] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为黄斑变性。不希望受到特定理论的限制,本文所述的化合物和药物组合物能够进入眼睛。参见例如2011年12月16日提交的美国专利申请U.S.S.N.61/576,920;2011年12月16日提交的美国专利申请U.S.S.N.61/576,913,2013年6月20日公开的国际PCT申请公开号W0 2013/090750;和2013年6月20日公开的国际PCT申请公开号W0 2013/090766。然后,本发明的化合物能够螯合并从眼中除去铁,从而防止 Fe^{+2} 产生活性氧。铁的局部蓄积被认为导致黄斑变性。因此,从眼睛(包括视网膜)去除铁可预防和治疗黄斑变性。在黄斑变性的治疗中,本文所述的化合物或药物组合物可全身或眼部给药。在一些实施方案中,该化合物或药物组合物是口服给药的。在其他实施方案中,使用适于眼部给药的滴眼剂或软膏将化合物或药物组合物给药于眼睛。

[0506] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为头部损伤,例如涉及到大脑或中枢神经系统其他部位的出血。不希望受任何特定理论的限制,本文所述的化合物和药物组合物被认为螯合由头部损伤引起的血液的红细胞中的铁,从而防止铁离子产生活性氧。在头部损伤导致血管已受损的中枢神经系统出血的情况下,使用的化合物可能具有或可能不具有穿过血脑屏障的能力。在一些实施方案中,用于治疗受试者头部损伤的化合物能够穿过血脑屏障。在其他实施方案中,该化合物不能穿过血脑屏障。在全身给药(口服和皮下)后,在CSF中已经发现了某些本发明的化合物。

[0507] 头部损伤可以多种形式发生并由多种原因引起。在一些实施方案中,所述头部损伤为穿透颅骨的头部损伤。在其它实施方案中,所述头部损伤为闭合性头部损伤,其不穿透颅骨。闭合性头部损伤由多种原因引起,这些原因包括事故,其包括交通事故、跌落和袭击。闭合性头部损伤的类型包括脑震荡、脑挫伤、弥漫性轴索损伤和血肿。在一些实施方案中,所述闭合性头部损伤为导致血液流出大脑血管的闭合性头部损伤。出血引起的铁的局部蓄积被认为导致闭合性头部损伤的后效应。通过辅助清除大脑中的铁,该出血效应被最小化。在闭合性头部损伤的治疗或预防中,可全身性地例如肠胃外(例如,静脉内)或口服给予本文所述的化合物或药物组合物。

[0508] 活性氧涉及炎性肠病(IBD)的发病机制。Grisham等人,“Neutrophil-mediated mucosal injury.Role of reactive oxygen metabolites.”Dig.Dis.Sci.33:6S-15S, 1988;Allgayer“Clinical relevance of oxygen radicals in inflammatory bowel

disease—facts and fashion.”Klin.Wochenschr.69:1001-1003,1991;Yamada等人“Role of neutrophil-derived oxidants in the pathogenesis of intestinal inflammation.”Klin.Wochenschr.69:988-944,1991;Babbs,“Oxygen radicals in ulcerative colitis.”Free Radic.Biol.Med.13:169-181,1992。本发明提供了IBD的治疗或预防。已发现DF0(一种铁螯合剂)预防大鼠(一种IBD动物模型)中乙酸诱导的结肠炎。参见例如2011年12月16日提交的美国专利申请U.S.S.N.61/576,920;2011年12月16日提交的美国专利申请U.S.S.N.61/576,913;Bergeron等人,“Prevention of Acetic Acid-Induced Colitis by Desferriethiocin Analogs in a Rat Model.”Digestive Diseases and Sciences,48(2):399-407,February 2003。本文所述的化合物和药物组合物被认为预防或消除活性氧或其它可能导致患有IBD的受试者中所见到的组织损伤或炎症的长期存在的、更稳定的自由基的生成。用于本发明的化合物的另一种可能的作用机理为金属(如铁)的螯合,所述金属可有助于引起细胞损伤的活性氧如羟基自由基和过氧化氢的生成。本发明还可用于治疗被诊断患有IBD的受试者。所述治疗可用于长期治疗所述受试者,或者可用于治疗遭受IBD的受试者。在一些实施方案中,用本文所述的化合物或药物组合物治疗导致肠(特别是肠粘膜)中活性氧的水平降低。在IBD的治疗中,可全身性地例如肠胃外(例如,静脉内)、口服或直肠给予本文所述的化合物或药物组合物。

[0509] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为中风。本发明的治疗通常导致更好和/或更快地从中风恢复。待治疗的中风可为缺血性发作或出血性中风。在缺血性发作的治疗中,向受试者给予本文所述的化合物或药物组合物以预防或最小化由于受影响的大脑部分血供恢复后再灌注损伤而引起的损伤。所述化合物和药物组合物被认为通过螯合造成活性氧生成的铁和/或当活性氧出现时将其淬灭来阻止活性氧的生成。在出血性中风中,所述化合物和药物组合物被认为通过相似的机制起作用,尽管铁从大脑血液中的分离可能是本发明治疗起作用的主要机制。所述化合物和药物组合物的作用机制与头部损伤治疗中的作用机制相似。治疗中所使用的化合物可具有穿过血脑屏障的能力。在一些实施方案中,当受试者被诊断患有缺血性发作时,所述治疗中使用的化合物能够通过血脑屏障。

[0510] 此外,本发明可用于治疗被诊断患有中风的受试者,或者可向易于罹患中风的受试者给予化合物或其药物组合物以预防或最小化中风的影响。在一些实施方案中,在受试者被诊断患有中风后尽可能快地给药所述化合物或药物组合物。在一些实施方案中,当中风仍在发生时给药所述化合物。在一些实施方案中,因为受试者潜在的医学状况,可向有中风史或者易于罹患中风的受试者给予所述化合物或药物组合物。在中风的治疗中,可全身性地例如肠胃外(例如,静脉内)或口服给予所述化合物或药物组合物。

[0511] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为再灌注损伤。再灌注损伤可发生于机体血供受损的任何区域。在一些实施方案中,待治疗的再灌注损伤发生于心脏。在其它实施方案中,所述再灌注损伤发生于大脑,例如如上文中风所讨论的。一旦对受影响的器官或组织的血供恢复,本发明的治疗使得再灌注损伤最小化。在治疗或预防再灌注损伤中,可向罹患组织或器官缺血的受试者给予本文所述的化合物或药物组合物。不希望受任何特定理论的限制,所述化合物或药物组合物被认为通过螯合导致活性氧生成的铁和/或通过当这类自由基出现时将其淬灭来预防活性氧的生成。

[0512] 本发明可用于在受试者被诊断患有特定器官或组织缺血后治疗所述受试者。在一些实施方案中,在受试者被诊断患有缺血后尽可能快地给予本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,向有缺血风险的受试者给予所述化合物或药物组合物。在一些实施方案中,向将要进行可能导致器官或组织缺血的操作(例如,心脏手术)的受试者给予所述化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述化合物或药物组合物可用于预防移植器官中的再灌注损伤。在一些实施方案中,所述化合物或药物组合物用于灌注准备用于捐献的分离的器官。在再灌注损伤的预防或治疗中,可全身性地例如肠胃外(例如,静脉内)或口服给予该化合物或药物组合物。在一些实施方案中,将所述化合物或药物组合物局部给予患有局部缺血的器官或组织。

[0513] 在一些实施方案中,通过本文所述的方法治疗或预防的疾病为肿瘤性疾病或癌前病症。在一些实施方案中,该疾病是良性肿瘤病。在一些实施方案中,该疾病是癌症。在一些实施方案中,该疾病是癌前病变。

[0514] 在将本文所述的化合物或药物组合物的金属盐向受试者给药后,可进行成像或检查一个或多个器官、组织、肿瘤或其组合。所述成像和检查方法意在包括用于诊断的各种仪器技术,例如X射线法(包括CT扫描和常规X射线成像)、磁成像(磁共振成像、电子顺磁性共振成像)和放射化学法。通常,用于成像或检查的金属盐作为造影剂。因此在一个实施方案中,本发明的化合物的金属络合物或金属盐能够用作造影剂,例如用于成像或检查一个或多个器官例如胃肠道。可用作造影剂的金属包括钆、铁、锰、铬、镉、铈、钽、铝和铈,优选为三价阳离子。可由同位素制备放射性金属盐,所述同位素包括 ^{241}Am 、 ^{51}Cr 、 ^{60}Co 、 ^{57}Co 、 ^{58}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{153}Gd 、 ^{67}Ga 、 ^{198}Au 、 $^{113\text{m}}\text{In}$ 、 ^{111}In 、 ^{59}Fe 、 ^{55}Fe 、 ^{197}Hg 、 ^{203}Hg 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{169}Yb ,仍然优选当金属作为三价阳离子存在时。

[0515] 另一方面,本公开提供了治疗或预防生物膜形成的方法,其包括向有需要的受试者给药治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,治疗或预防生物膜的形成,治疗、清洁或消毒伤口的的方法。在一些实施方案中,所述伤口为慢性伤口、急性伤口、手术伤口、手术部位、二度或三度烧伤、淤积性溃疡、热带病变、褥疮溃疡、严重割伤或擦伤。

[0516] 另一方面,本公开内容提供了减少或防止生物膜形成的方法,包括使物体与有效量的本文所述的化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,所提供的方法抑制、减少或除去物体上或物体中的生物膜。在一些实施方案中,所提供的方法抑制或除去物体表面上的生物膜。在一些实施方案中,该表面是坚硬的、刚性表面。在一些实施方案中,该表面选自排水管、陶瓷釉、瓷器、玻璃、金属、木材、铬、塑料、乙烯树脂和塑料装饰板(formica)。在一些实施方案中,表面是柔软的、韧性表面。在一些实施方案中,该表面选自浴帘和垫衬、室内装潢品、洗好的衣服和地毯。在一些实施方案中,该表面是食物准备表面,如厨房柜台、案板、水槽、炉子、冰箱表面或海绵。在一些实施方案中,该表面是浴室表面,例如马桶、水槽、浴缸、淋浴或排水管。在某些实施例中,表面是医疗设备表面。

[0517] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物与物体的接触是通过擦拭、用海绵揩擦或浸泡或洗涤手段进行的。

[0518] 在一些实施方案中,所提供的方法防止或去除生物膜,该生物膜作为牙膏、漱口剂、用于治疗龋齿的化合物、痤疮治疗,清洁和消毒隐形眼镜、以及永久性的医学植入装置,

例如人造心脏瓣膜或髋关节,以及那些不是永久性的医学植入装置,如留置导管、起搏器和外科手术针。在一些实施方案中,所提供的方法在涉及受试者的细菌感染的情况下,例如在用于烧伤患者的局部敷料中防止或移除生物膜。这种情况的一个实例是,由于浅层伤口的铜绿假单胞菌引起的感染,如在烧伤患者或囊性纤维化患者的肺中可见的那些。在一些实施方案中,所提供的方法控制或防止在制造集成电路、电路板或其他电子或微电子装置的过程中生物膜的发展。

[0519] 在一些实施方案中,细菌在体外与化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,细菌在体内与化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,随后使细菌与抗生素接触。

[0520] 在一些实施方案中,该化合物或药物组合物与一种或多种另外的药剂(例如杀菌剂,例如抗菌剂,例如抗生素)一起施用。

实施例

[0521] 为了可以更完全地理解本文所述的本发明,描述了以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例来说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,并且不以任何方式解释为限制其范围。

[0522] 化合物的设计

[0523] 设计概念是将亲脂片段固定到促进其胃肠吸收的螯合剂上。一旦被吸收,它应该很快转换成亲水的、无毒的对应物。目前的螯合剂的代谢性质将因此设定用于未来设计策略的结构边界条件。(S)-4'-(CH₃O)-DADFT (4) 的早期代谢研究(其中配体以300μmol/kg的剂量经皮下给予大鼠)表明它在肝脏中被脱甲基化(Kem等人,Mol.Pharmacol.65 (2004) 56-67),生成(S)-4'-(HO)-DADFT (2,图2)⁴²。在药物暴露2小时后,约30%的(S)-4'-(CH₃O)-DADFT (4) 脱甲基化成2,并且代谢产物在8小时的时间内保持在相当高的水平(图2)。该观察结果支持了对聚醚(S)-4'-(HO)-DADFT-PE (5) 和(S)-3'-(HO)-DADFT-PE (6) 的类似评估。如果,例如5在很大程度上被转化为2,那么其将不能被b.i.d.给予,因为长期暴露可能会导致肾毒性。5和6即使在b.i.d.给予时也没有毒性,这表明裂解为2是不存在的或者是非常有限的。因此,将螯合剂5和6以300μmol/kg的剂量皮下给予大鼠。评估的组织包括血浆、肝脏、肾脏、心脏和胰腺。呈现出任何4'-或3'-聚醚裂解的唯一器官是肝脏(图2)。在2小时,2%的5转化为2,2.6%的6被代谢成相应的3。在4和8小时的时间点没有检测到代谢物⁴⁵。

[0524] 当按照与针对5和6所述相同的实验方案对大鼠皮下给予7时,没有裂解为2(图2)。然而,根据对其他药物(例如添加了聚醚片段的格列嘧啶)的研究⁶⁴⁻⁶⁸,需要确定7的末端甲基是否被裂解。

[0525] 用格列嘧啶(图3),将甲基醚脱烷基化为醇(代谢物I)(Platzer等人,Europ.J.Clin.Pharmacol.14 (1978) 293-299),其被氧化成羧酸(代谢物II)。例如如果是7的情况,其将首先产生相应的醇(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羟基-3-氧杂戊氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(HO)-DADFT-PEA,8],然后产生酸(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(4-羧基-3-氧杂丁氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(HO)-DADFT-PEAA,9],图4。预计这两种代谢产物都将是亲水的。基于先前的研究,这种亲水性的增加将进一步预期使配体毒性最小化^{37,43,45}。如果7确实发生了这种脱甲基化-氧化,则它可以支持一种新的方法来“代谢程序化”铁螯合剂,例如高亲脂性、口服可吸收的配体迅速转化为亲水的

可能无毒的代谢物。

[0526] 组装(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (7)的两个假定的代谢物:醇(S)-4'-(HO)-DADFT-PEA (8)和羧酸(S)-4'-(HO)-DADFT-PEAA (9)。这两种合成的螯合剂使我们能够开发一种分析型高压液相色谱(HPLC)方法,以跟踪用母体螯合剂7处理的动物器官中7至其代谢物的可能转化。此外,当将螯合剂口服和/或皮下给予大鼠和灵长类动物时,它提供了评估8和9的亲脂性(log P_{app})和ICE值的机会。

[0527] 化合物的制备

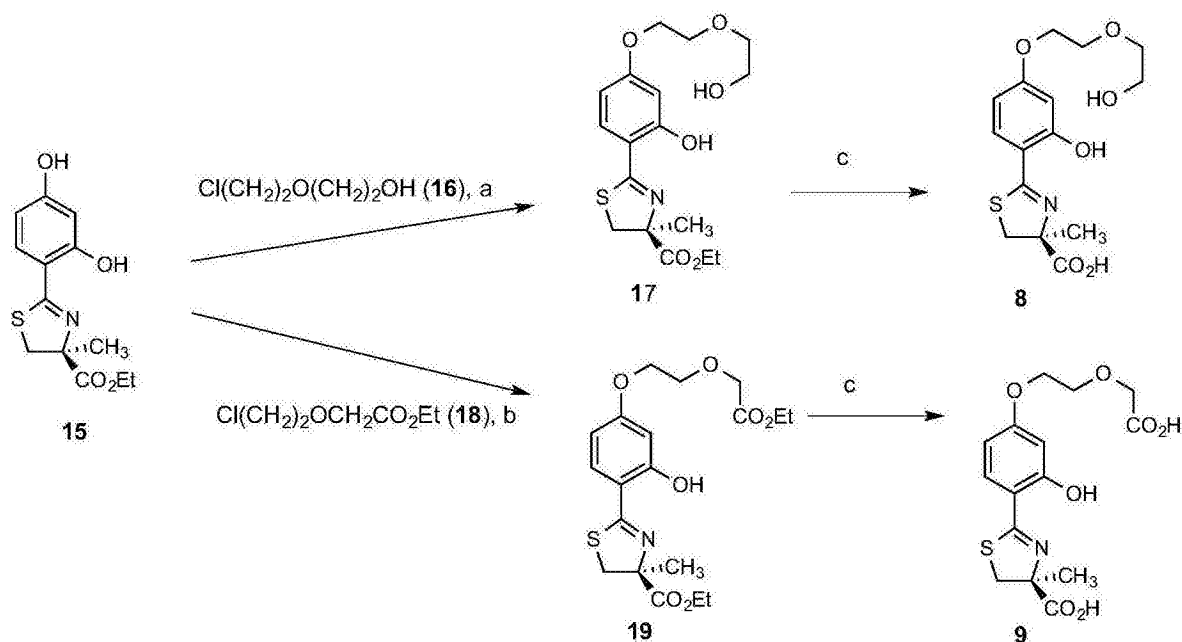
[0528] 本文提供的化合物可以使用以下通用方法和过程由易得的原料制备。在给出典型或优选的操作条件(例如反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,除非另有说明,否则也可以使用其它操作条件。最佳反应条件可以随所用的具体反应物或溶剂而变化,但是这些条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0529] 下面显示了实施例1至2中采用的示例性材料和方法。试剂购自Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)。通常使用Fisher Optima级溶剂。DMF经4 Å分子筛干燥。碳酸钾被火焰活化,并在干燥器中经Drierite冷却。反应在氮气氛下进行,有机萃取物用硫酸钠干燥并过滤。将得自SiliCycle, Inc. (Quebec City, Quebec, Canada)的硅胶40-63用于柱色谱法。将在3N HCl中预浸15分钟的玻璃器皿用蒸馏水和蒸馏的EtOH洗涤,在分离8-14的过程中使用烘箱干燥。熔点未校正。旋光度在Perkin-Elmer 341偏光计上在589nm(钠D线)和20℃下进行,其中c为每100mL溶液(CHCl_3 未示出)中化合物的浓度(以克为单位)。NMR谱在400MHz (^1H)或100MHz (^{13}C)下获得。对于 ^1H 谱,化学位移(δ)从用于有机溶剂(CDCl_3 未示出)的四甲基硅烷或用于 D_2O 的3-(三甲基甲硅烷基)丙酸钠-2,2,3,3- d_4 的低场位移的百万分率(ppm)给出。 ^{13}C 谱的化学位移(δ)以参考在 D_2O 中的 CH_3OH (δ 49.50)或在 CDCl_3 (δ 77.16) (未示出)或 $\text{DMSO}-\text{d}_6$ (δ 39.52)中的残余溶剂共振的百万分率给出。报道了ESI-FTICR质谱图的基峰。元素分析由Atlantic Microlabs (Norcross, GA)进行,并在计算值的 $\pm 0.4\%$ 以内。所有化合物的纯度通过元素分析确认。此外,通过HPLC分析,8-14的纯度 $\geq 95\%$ 。

[0530] 实施例1. 化合物8和9的合成

[0531] 醇8和羧酸9的组装(方案1)开始于地夫立群乙基酯(15)在4'-羟基处的烷基化⁵²。具体地,15与2-(2-氯乙氧基)乙醇(16)、 K_2CO_3 和KI在DMF中在100℃下反应,得到62%产率的醇酯17。将17用50%NaOH的 CH_3OH 溶液处理,生成97%产率的醇8。在上述条件下,使用2-氯乙氧基乙酸乙酯(18)⁶⁹将15烷基化,得到35%产率的二酯19。将19进行皂化反应得到二酸9,为其单钠盐,产率为98%。

[0532]



[0533] 方案1. (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羟基-3-氧杂戊氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(8)和(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(4-羧基-3-氧杂丁氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(9)的合成^a

[0534] ^a试剂和条件:(a) K₂CO₃ (2.0当量), KI, DMF, 100℃, 1d, 62%; (b) K₂CO₃ (2.1当量), NaI, DMF, 95℃, 22小时, 35%; (c) 50% NaOH(水溶液), CH₃OH, 97% (8), 98% (9,为其单钠盐)。

[0535] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羟基-3-氧杂戊氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸乙酯(17)。将碳酸钾(2.76g, 20.0mmol)和KI(200mg, 1.2mmol)加入到15(Bergeron等人, J. Med. Chem. 48 (2005) 4120-4137) (2.81g, 10mmol)在DMF(100mL)中的混合物中。将16(1.24g, 10mmol)在DMF(10mL)中的溶液加入到反应混合物中, 将其在100℃加热24小时。冷却至室温后, 加入H₂O(100mL), 随后用EtOAc (2×100mL) 萃取。合并有机层, 用H₂O(100mL)和6M NaCl(100mL)洗涤, 并真空除去溶剂。使用30% EtOAc/CH₂Cl₂进行柱色谱法, 得到2.30g的17(62%), 为粘稠的油状物: [α]_D²⁵ +48.0° (c 0.15)。¹H NMR δ 12.70 (br s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 4.24 (dq, J = 7.6, 1.6Hz, 2H), 4.15-4.17 (m, 2H), 3.83-3.88 (m, 3H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.66-3.69 (m, 2H), 3.20 (d, J = 10.8Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.3 (t, J = 7.2Hz, 3H)。¹³C NMR δ 172.96, 170.92, 162.95, 161.32, 131.87, 110.14, 107.39, 101.51, 83.25, 72.73, 69.54, 67.61, 62.05, 61.89, 39.98, 24.61, 14.23。HRMS m/z 计算值C₁₇H₂₄N₂O₆S, 370.1319 (M+H)⁺; 实测值370.1323。元素分析计算值C₁₇H₂₃N₂O₆S: C, 55.27; H, 6.28; N, 3.79。实测值: C, 54.99; H, 6.24; N, 3.75。

[0536] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-[(4-乙氧基羰基)-3-氧杂丁氧基]苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸乙酯(19)。将碘化钠(0.5527g, 3.69mmol)和K₂CO₃ (5.1304g, 37.12mmol)加入到15(5.08g, 18.1mmol)和18⁶⁹ (3.31g, 19.9mmol)的DMF(46mL)溶液中, 并将反应混合物于95℃加热22小时。将混合物冷却, 过滤, 用丙酮(100mL, 2×50mL)洗涤固体。真空除去溶剂, 将浓缩物用1:1的0.5N HCl/6M NaCl(120mL)处理, 接着用EtOAc(100mL, 2×50mL)萃取。合并有机

层,用1%NaHSO₃(75mL)、H₂O(75mL)和6M NaCl(55mL)洗涤,并通过旋转蒸发除去溶剂。使用8.4:25:66.5EtOAc/石油醚/CH₂Cl₂进行快速柱色谱法,得到2.574g的19(35%),为黄色油状物:[α]_D²⁰+41.0°(c 0.68)。¹H NMRδ12.70(s,1H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),6.50(d,J=2.3Hz,1H),6.47(dd,J=8.8,2.5Hz,1H),4.17-4.28(m+s,8H),3.92-3.97(m,2H),3.84(d,J=11.3Hz,1H),3.20(d,J=11.3Hz,1H),1.66(s,3H),1.298(t,J=7.2Hz,3H),1.290(t,J=7.0Hz,3H)。¹³C NMRδ172.96,170.92,170.42,162.88,161.29,131.84,110.13,107.34,101.52,83.25,69.94,69.02,67.71,62.05,61.10,39.97,24.60,14.33,14.22。HRMS m/z计算值C₁₉H₂₆N₇O₇S,412.1424(M+H);实测值,412.1440。元素分析计算值C₁₉H₂₅N₇O₇S:C,55.46;H,6.12;N,3.40。实测值:C,55.66;H,6.21;N,3.44。

[0537] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羟基-3-氧杂戊氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(8)。在0℃下,将50%(w/w)NaOH(3.0mL,57mmol)的CH₃OH(25mL)溶液缓慢地加入到17(2.0g,5.4mmol)的CH₃OH(50mL)溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,减压除去大部分溶剂。将残余物溶于稀NaCl(50mL)中,用Et₂O(2×30mL)萃取。将水层在冰中冷却,用冷的6N HCl酸化至pH=2,并用EtOAc(8×30mL)萃取。将合并的EtOAc层真空浓缩以提供1.78g的8(97%),为黄色油状物:[α]_D²⁰+25.3°(c 0.88)。¹H NMRδ7.9(br s,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),6.50(d,J=2.4Hz,1H),6.47(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.15-4.19(m,2H),3.74-3.92(m,5H),3.65-3.70(m,2H),3.20(d,J=10.8Hz,1H),1.68(s,3H)。¹³C NMRδ176.29,171.96,163.02,161.32,131.97,109.79,107.69,101.49,82.68,72.57,69.19,67.56,61.78,39.78,24.61。HRMS m/z计算值C₁₅H₂₀N₆O₆S,342.1006(M+H),C₁₅H₁₉NNaO₆S,364.0825(M+Na);实测值,342.1014,364.0826。元素分析计算值C₁₅H₁₉N₆O₆S:C,52.78;H,5.61;N,4.10。实测值:C,52.93;H,5.83;N,4.02。

[0538] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(4-羧基-3-氧杂丁氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(9)。在0℃下,用5分钟的时间将50%(w/w)NaOH(2.88mL,55.1mmol)的CH₃OH(30mL)溶液加入到19(2.27g,5.52mmol)在CH₃OH(62mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌17小时,通过旋转蒸发除去大部分溶剂。将残余物溶于3M NaCl(70mL)中,并用Et₂O(3×40mL)萃取。将水层在冰中冷却,用冷的2N HCl(30mL)处理,并用EtOAc(100mL,4×50mL)萃取。合并有机层,用6M NaCl(80mL)洗涤并通过旋转蒸发浓缩。将残余物与H₂O(43mL)和0.1050N NaOH(52.76mL,5.540mmol)合并,在蒸汽浴上加热并热抽滤,用H₂O(18mL)洗涤。滤液用H₂O(34mL)稀释并冻干。将固体在72℃高真空下干燥,得到2.05g的9,为其钠盐(98%),为无定形黄色固体:[α]_D²⁰+124.3°(c 0.73,H₂O)。¹H NMR(D₂O)δ7.57(d,J=9.0Hz,1H),6.61(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),6.52(d,J=2.3Hz,1H),4.26-4.30(m,2H),4.06(s,2H),3.90-3.95(m,3H),3.53(d,J=11.7Hz,1H),1.74(s,3H)。¹³C NMR(D₂O)δ178.94,177.92,177.62,166.41,162.21,134.11,109.15,107.12,102.09,78.41,70.23,69.43,68.45,39.67,23.98。HRMS m/z计算值C₁₅H₁₅NNaO₇S,376.0472(M-H),C₁₅H₁₆N₇O₇S,354.0653(M-Na);实测值,376.0479,354.0663。将样品(1.00g)由EtOH(水溶液)重结晶,得到0.631g的9(Na盐)。元素分析计算值C₁₅H₁₆NNaO₇S:C,47.75;H,4.27;N,3.71。实测值:C,47.82;H,4.43;N,3.75。

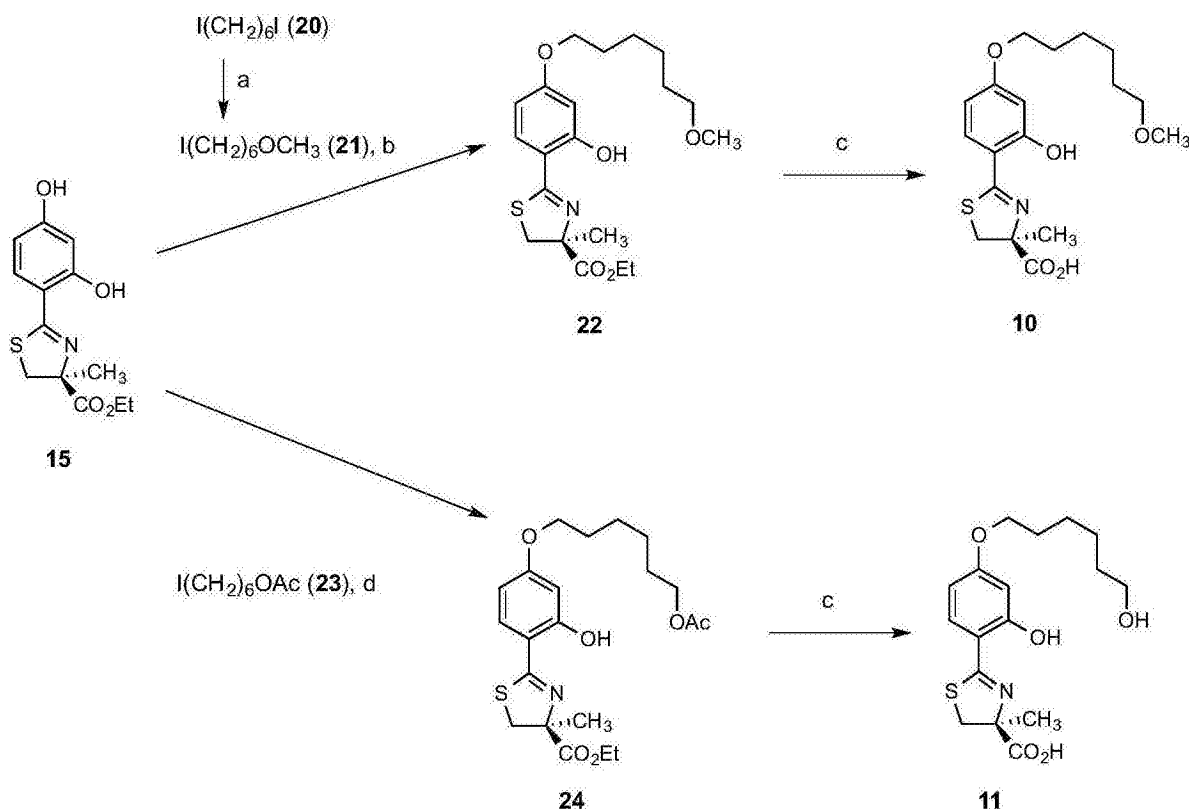
[0539] 实施例2.地夫立群六亚甲基甲基醚(S)-4'-(HO)-DADFT-HXME(10)、相应的醇类似物(S)-4'-(HO)-DADFT-HXA(11)及其假定的代谢物12、13和14的合成

[0540] 含甲基醚的螯合剂10的合成需要首先在63℃下通过使用25%NaOCH₃(1当量)的

DMF溶液,由1,6-二碘己烷(20)生成6-碘-1-甲氧基己烷(21)⁷⁰,产率为28%(方案2)。在62℃下,使用K₂CO₃的DMF溶液将地夫立群乙酯(15)与21进行烷基化反应,生成中间体22,产率为59%。将酯22进行碱性裂解反应,得到(S)-4'-(HO)-DADFT-HXME(10),产率为97%。醇11的合成首先包括在70℃下,使用K₂CO₃的DMF溶液将地夫立群的酯(15)与6-碘己基乙酸酯(23)⁷¹进行烷基化反应,得到二酯24,产率为53%(方案2)。碱性水解24,得到最终产物11,91%的重结晶产率。

[0541] 醇11的预期代谢物(12-14)的合成遵循类似于聚醚酸9的方法(方案3)。在DMF中,在K₂CO₃和催化的碘化物盐存在下,将DADFT酯15用三个 ω -溴链烷酸乙酯(25、26或27)之一进行选择性的烷基化。获得61、72和66%产率的相应的二酯28、29和30。再次将这些二酯在50%NaOH的CH₃OH溶液中裂解,得到产率分别为99、90和98%的所需的酸12、13和14。

[0542]



[0543] 方案2. (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-甲氧基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(10)和(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-羟基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(11)的合成^a

[0544] ^a试剂和条件: (a) 25%NaOCH₃(1.0当量), DMF, 63℃, 17小时, 28%; (b) K₂CO₃(2.0当量), DMF, 62℃, 22小时, 59%; (c) 50%NaOH(水溶液), CH₃OH, 97%(10) (d) K₂CO₃(1.9当量), DMF, 70℃, 18小时, 53%; (c) 50%NaOH(水溶液), CH₃OH, 91%(11)。

[0545] 1-碘-6-甲氧基己烷(21)。用20分钟的时间,将甲醇钠(25重量%, 5.5mL, 24.1mmol)通过注射器加入到20(4.0mL, 24.3mmol)的DMF(10mL)溶液中。将反应溶液在63℃下加热17小时。冷却至0℃后,将反应溶液用3:1冷的0.5N HCl/6M NaCl(200mL)处理,并用EtOAc(2×150mL, 50mL)萃取。将有机萃取物用1%NaHSO₃(150mL)、H₂O(2×150mL)和6M NaCl(100mL)洗涤,并通过旋转蒸发除去溶剂。使用4%、然后用6%EtOAc/石油醚的快速柱色谱

法,得到液体的1.61g的21⁷⁰ (28%): ¹H NMRδ3.37 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.19 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.83 (五重峰, J=7.1Hz, 2H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.33-1.46 (m, 4H). ¹³C NMRδ 72.78, 58.72, 33.58, 30.46, 29.57, 25.26, 7.25. HRMS m/z 计算值C₇H₁₉INO, 260.0506 (M+NH₄); 实测值, 260.0515. 元素分析计算值C₇H₁₅IO: C, 34.73; H, 6.25. 实测值: C, 34.44; H, 6.19.

[0546] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-甲氧基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸乙酯 (22)。将碳酸钾 (1.81g, 13.1mmol) 加入到15 (1.77g, 6.29mmol) 和21 (1.56g, 6.44mmol) 在DMF (32mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在62℃下加热22小时。在冰浴中冷却后, 加入冷的0.5N HCl (100mL), 然后用EtOAc (120mL, 2×50mL) 萃取。合并有机层, 用1%NaHSO₃ (100mL)、H₂O (3×100mL) 和6M NaCl (80mL) 洗涤, 旋转蒸发除去溶剂。使用10%EtOAc/石油醚, 然后用1:3:6EtOAc/石油醚/CH₂Cl₂的快速柱色谱法, 得到1.47g的22 (59%), 为粘稠的黄色油状物: [α]_D+43.3° (c 0.72). ¹H NMRδ12.68 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 4.18-4.29 (m, 2H), 3.97 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.83 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.37-1.53 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.0Hz, 3H). ¹³C NMRδ 173.02, 170.92, 163.50, 161.34, 131.77, 109.71, 107.40, 101.36, 83.23, 72.86, 68.19, 62.02, 58.70, 39.96, 29.69, 29.14, 26.03, 25.99, 24.61, 14.22. HRMS m/z 计算值C₂₀H₃₀NO₅S, 396.1839 (M+H); 实测值, 396.1858. 元素分析计算值C₂₀H₂₉NO₅S: C, 60.74; H, 7.39; N, 3.54. 实测值: C, 60.59; H, 7.29; N, 3.60.

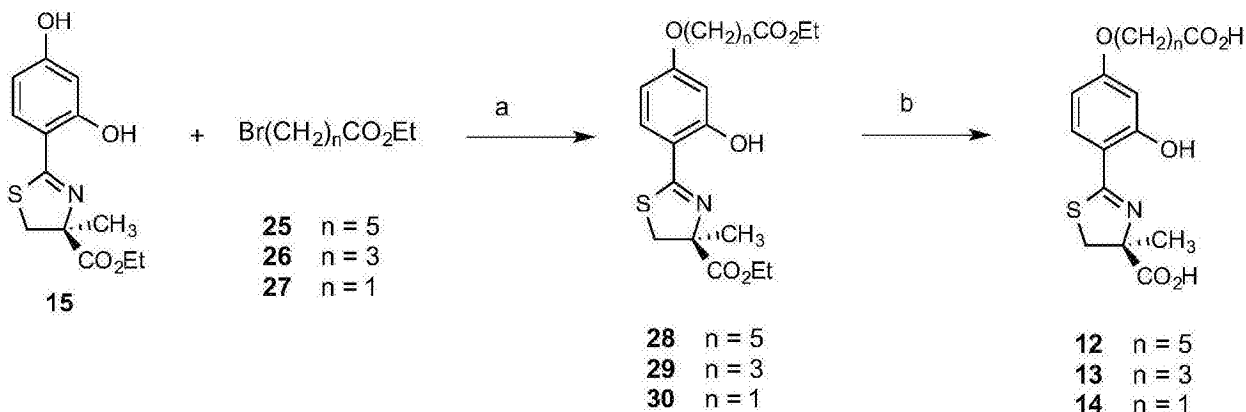
[0547] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-乙酰氧基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸乙酯 (24)。将碳酸钾 (3.42g, 24.8mmol) 加入到15 (3.255g, 11.57mmol) 和23 [75] (3.44g, 12.7mmol) 的DMF (60mL) 溶液中, 并将混合物在70℃下加热21小时。冷却至0℃后, 加入冷的0.5M HCl (150mL), 然后用EtOAc (150mL, 2×80mL) 萃取。合并有机层, 用1%NaHSO₃ (150mL)、H₂O (3×150mL) 和6M NaCl (100mL) 洗涤, 旋转蒸发除去溶剂。使用1:3:6EtOAc/石油醚/CH₂Cl₂的快速柱色谱法, 得到2.60g的24 (53%), 为白色固体: mp 58.5-60℃, [α]_D+40.1° (c 0.98). ¹H NMRδ12.69 (s, 1H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.43 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 4.07 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.84 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.19 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.38-1.54 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.0Hz, 3H). ¹³C NMRδ173.01, 171.39, 170.93, 163.45, 161.36, 131.79, 109.76, 107.40, 101.35, 83.23, 68.10, 64.58, 62.03, 39.98, 29.07, 28.66, 25.84, 25.83, 24.62, 21.16, 14.23. HRMS m/z 计算值C₂₁H₃₀NO₆S, 424.1788 (M+H); 实测值, 424.1798. 元素分析计算值C₂₁H₂₉NO₆S: C, 59.56; H, 6.90; N, 3.31. 实测值: C, 59.71; H, 6.81; N, 3.33.

[0548] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-甲氧基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸 (10)。在0℃下, 用4分钟的时间将50% (w/w) NaOH (1.87mL, 35.8mmol) 在CH₃OH (40mL) 中的溶液加入到22 (1.41g, 3.56mmol) 在CH₃OH (80mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌15小时, 减压除去大部分溶剂。将残余物用2M NaCl (120mL) 稀释, 并用Et₂O (3×50mL) 萃取。将水层在冰中冷却, 用冷的2N HCl (30mL) 酸化, 并用EtOAc (100mL, 3×50mL) 萃取。将合并的EtOAc萃取物用6M NaCl (60mL) 洗涤, 并真空浓缩以产生1.275g的10 (97%), 为蜡状的淡褐色固

体:mp 68-68.5°C, $[\alpha] +48.8^\circ$ (c 0.80, DMF). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.17 (s, 1H), 12.74 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (dd, J=2.3, 8.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.00 (t, J=6.6Hz, 2H), 3.79 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.36 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.30 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 1.66-1.74 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.29-1.45 (m, 4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173.73, 170.03, 162.96, 160.49, 131.57, 108.97, 107.27, 101.13, 82.45, 71.82, 67.80, 57.79, 28.97, 28.47, 25.42, 25.28, 24.11. HRMS m/z 计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$, 368.1526 (M+H); 实测值, 368.1540. 元素分析计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: C, 58.84; H, 6.86; N, 3.81. 实测值: C, 58.55; H, 6.81; N, 3.80.

[0549] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-羟基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(11). 在0°C下, 用32分钟的时间将50% (w/w) NaOH (3.12mL, 59.7mmol) 的CH₃OH (95mL) 溶液加入到24 (2.53g, 5.97mmol) 在CH₃OH (100mL) 中的混合物中. 将反应混合物在室温下搅拌1天, 减压除去大部分溶剂. 将残余物用2M NaCl (150mL) 处理, 并用Et₂O (3×50mL) 萃取. 将水层在冰中冷却, 用冷的2N HCl (50mL) 处理, 并用EtOAc (2×100mL, 50mL) 萃取. 合并有机层, 用6M NaCl (65mL) 洗涤, 并通过旋转蒸发浓缩. 将残余物由EtOAc/己烷重结晶. 收集固体并在58°C高真空下干燥, 得到1.917g的11 (91%), 为淡黄色结晶: mp 116-116.5°C, $[\alpha] +50.1^\circ$ (c 0.83, DMF). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.20 (s, 1H), 12.73 (s, 1H), 7.32 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.00 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.79 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.36-3.42 (m, 2H), 3.36 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.29-1.48 (m, 6H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173.76, 170.04, 162.97, 160.50, 131.59, 108.97, 107.28, 101.13, 82.45, 67.85, 60.64, 32.48, 28.56, 25.35, 25.27, 24.12. HRMS m/z 计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$, 354.1370 (M+H); 实测值, 354.1384. 元素分析计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$: C, 57.77; H, 6.56; N, 3.96. 实测值: C, 57.94; H, 6.50; N, 3.93.

[0550]



[0551] 方案3. (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羧基戊氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(12)、(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3-羧基丙氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(13)和(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(羧基甲氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸(14)的合成a

[0552] ^a试剂和条件: (a) K_2CO_3 (1.3当量), NaI, DMF, 65°C, 5d, 61% (28); K_2CO_3 (1.3当量), NaI, DMF, 100°C, 2d, 72% (29); K_2CO_3 (2.1当量), NaI, DMF, 70°C, 20小时, 66% (30); (b) 50% NaOH (水溶液), CH₃OH, 99% (12), 90% (13), 98% (14).

[0553] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-[5-(乙氧基羰基)戊氧基]苯基]-4-甲基-4-噻唑甲

酸乙酯(28)。将碳酸钾(3.19g, 23.1mmol)、NaI(0.351g, 2.34mmol)和25(4.46g, 20.0mmol)在DMF(25mL)中的溶液加入到15(5.0g, 17.8mmol)在DMF(100mL)中的溶液中。将反应混合物在65℃加热5天。冷却至室温后,通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物用冷的0.5M HCl(200mL)处理,并用EtOAc(150mL, 2×50mL)萃取。将有机萃取物用1%NaHSO₃(100mL)、H₂O(100mL)、6M NaCl(50mL)洗涤,并真空除去溶剂。使用30%EtOAc/石油醚的柱色谱法,得到4.586g的28(61%),为灰白色固体:mp 61–62℃, [α]_D²⁰+40.94°(c 0.171)。¹H NMRδ12.68(s, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 6.47(d, J=2.4Hz, 1H), 6.42(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 4.24(dq, J=7.2, 2.0Hz, 2H), 4.13(q, J=7.2Hz, 2H), 3.97(t, J=6.4Hz, 2H), 3.84(d, J=11.2Hz, 1H), 3.19(d, J=11.2Hz, 1H), 2.33(t, J=7.6Hz, 2H), 1.77–1.84(m, 2H), 1.67–1.73(m, 2H), 1.66(s, 3H), 1.46–1.54(m, 2H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMRδ173.70, 172.96, 170.88, 163.38, 161.31, 131.75, 109.73, 107.32, 101.33, 83.20, 67.93, 61.99, 60.37, 39.93, 34.31, 28.85, 25.68, 24.78, 24.58, 14.36, 14.20。HRMS m/z计算值C₂₁H₃₀N₆S, 424.1788(M+H);实测值, 424.1784。元素分析计算值C₂₁H₂₉N₆S:C, 59.56;H, 6.90;N, 3.31。实测值:C, 59.69;H, 6.78;N, 3.24。

[0554] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-[3-(乙氧基羰基)丙氧基]苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸乙酯(29)。将碳酸钾(4.41g, 32.0mmol)和NaI(182mg, 1.2mmol)加入到15(6.90g, 24.5mmol)和26(5.27g, 27.0mmol)在DMF(150mL)中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌6小时,然后在100℃加热48小时。冷却至室温后,在高真空下旋转蒸发除去溶剂,残余物用0.2M HCl/6M NaCl(50mL)处理,接着用EtOAc(4×30mL)萃取。将有机萃取物用1%NaHSO₃(150mL)、H₂O(150mL)和6M NaCl(150mL)洗涤,真空除去溶剂。使用30%EtOAc/CH₂Cl₂的柱色谱法,得到6.94g的29(72%),为淡黄色粘稠的油状物:[α]_D²⁰+44.35°(c 0.372)。¹H NMRδ12.65(s, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 6.47(d, J=2.4Hz, 1H), 6.42(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 4.24(dq, J=7.2, 1.6Hz, 2H), 4.15(q, J=7.6Hz, 2H), 4.03(t, J=6.4Hz, 2H), 3.84(d, J=11.2Hz, 1H), 3.19(d, J=11.2Hz, 1H), 2.51(t, J=7.6Hz, 2H), 2.11(五重峰, J=6.2Hz, 2H), 1.66(s, 3H), 1.30(t, J=7.6Hz, 3H), 1.26(t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMRδ173.21, 172.98, 170.90, 163.15, 161.32, 131.81, 109.91, 107.24, 101.44, 83.23, 67.02, 62.02, 60.63, 39.96, 30.84, 24.60, 24.55, 14.35, 14.22。HRMS m/z计算值C₁₉H₂₆N₆S, 396.1475(M+H);实测值, 396.1475。元素分析计算值C₁₉H₂₅N₆S:C, 57.71;H, 6.37;N, 3.54。实测值:C, 57.72;H, 6.23;N, 3.52。

[0555] (S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(乙氧基羰基甲氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸乙酯(30)。将碳酸钾(5.29g, 38.3mmol)和NaI(0.498g, 3.32mmol)加入到15(5.035g, 17.90mmol)在DMF(75mL)中的溶液中。将混合物搅拌数分钟,引入27(2.2mL, 19.8mmol),并将内容物在70℃下加热3.5天。冷却至0℃后,加入冷的0.5M HCl(200mL),然后用EtOAc(200mL, 2×100mL)萃取。合并有机层,用1%NaHSO₃(200mL)、H₂O(2×200mL)和6M NaCl(130mL)洗涤,并真空除去溶剂。使用1%EtOAc/CH₂Cl₂、然后使用6%丙酮/CH₂Cl₂的快速柱色谱法,生成4.37g的30(66%),为粘稠的黄色油状物:[α]_D²⁰+45.1°(c 0.88)。¹H NMRδ12.73(s, 1H), 7.32(d, J=8.6Hz, 1H), 6.50(d, J=2.7Hz, 1H), 6.47(dd, J=6.8, 2.5Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 4.20–4.31(m, 4H), 3.84(d, J=11.3Hz, 1H), 3.20(d, J=11.3Hz, 1H), 1.66(s, 3H), 1.305(t, J=7.2Hz, 3H), 1.298(t, J=7.0Hz, 3H)。¹³C NMRδ172.89, 170.92, 168.39, 161.91,

161.29, 132.00, 110.74, 107.18, 101.71, 83.28, 65.27, 62.07, 61.68, 40.00, 24.59, 14.28, 14.22. HRMS m/z 计算值 $C_{17}H_{22}NO_6S$, 368.1162 (M+H); 实测值, 368.1172. 元素分析计算值 $C_{17}H_{21}NO_6S$: C, 55.57; H, 5.76; N, 3.81. 实测值: C, 55.72; H, 5.72; N, 3.82.

[0556] (S) -4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羧基戊氧基) 苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸 (12). 在 0℃ 下, 用 7 分钟的时间将 50% (w/w) NaOH (5.00mL, 95.6mmol) 在 CH₃OH (50mL) 中的溶液加入到 28 (4.434g, 10.47mmol) 在 CH₃OH (120mL) 中的混合物中. 将反应混合物在室温下搅拌 2 天, 减压除去大部分溶剂. 将残余物溶于 3M NaCl (110mL) 中, 用 Et₂O (2×100mL) 萃取. 将水层在冰中冷却, 用冷的 2N HCl (54mL) 处理, 并用 EtOAc (150mL, 2×60mL) 萃取. 合并有机层, 用 6M NaCl (100mL) 洗涤, 通过旋转蒸发浓缩. 将残余物在 57℃ 高真空下干燥 16 小时, 得到 3.80g 的 12 (99%), 为淡色的结晶: mp 153.5–155℃, $[\alpha] +47.5^\circ$ (c 0.76, DMF). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.72 (s, 2H), 7.31 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.52 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.49 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.00 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.79 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.36 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.23 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.66–1.75 (m, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.51–1.60 (m, 2H), 1.36–1.45 (m, 2H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 174.46, 173.76, 170.05, 162.96, 160.50, 131.60, 108.98, 107.29, 101.16, 82.46, 67.76, 33.61, 28.26, 25.08, 24.25, 24.12. HRMS m/z 计算值 $C_{17}H_{22}NO_6S$, 368.1162 (M+H); 实测值, 368.1169. 元素分析计算值 $C_{17}H_{21}NO_6S$: C, 55.57; H, 5.76; N, 3.81. 实测值: C, 55.58; H, 5.79; N, 3.78.

[0557] (S) -4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3-羧基丙氧基) 苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸 (13). 在 0℃ 下, 将 50% (w/w) NaOH (6.34mL, 0.121mol) 在 CH₃OH (100mL) 中的溶液滴加到 29 (6.56g, 16.6mmol) 在 CH₃OH (50mL) 中的溶液中. 将反应混合物在室温下搅拌 36 小时, 减压除去大部分溶剂. 将残余物溶于稀 NaCl (150mL) 中, 并用 Et₂O (2×100mL) 洗涤. 将水层在 0℃ 下冷却, 用 6N HCl 酸化至 pH=2. 过滤固体并用冷水洗涤. 在热 CH₃OH 和 EtOAc 中结晶得到 5.06g 的 13 (90%), 为白色固体: mp 202–204℃, $[\alpha] +22.1^\circ$ (c 0.086, CH₃OH). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.79 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.35 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.38 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J=7.2Hz, 2H), 1.57 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 177.42, 177.11, 173.34, 166.13, 163.85, 135.00, 112.48, 110.60, 104.58, 85.86, 70.38, 33.42, 27.51, 27.43. HRMS m/z 计算值 $C_{15}H_{18}NO_6S$, 340.0849 (M+H); 实测值, 340.0849. 元素分析计算值 $C_{15}H_{17}NO_6S$: C, 53.09; H, 5.05; N, 4.13. 实测值: C, 52.81; H, 5.17; N, 4.09.

[0558] (S) -4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(羧基甲氧基) 苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸 (14). 在 0℃ 下, 用 10 分钟的时间将 50% (w/w) NaOH (5.60mL, 0.107mol) 在 CH₃OH (75mL) 中的溶液加入到 30 (4.32g, 11.76mmol) 在 CH₃OH (120mL) 中的溶液中. 将反应混合物在室温下搅拌 2 天, 减压除去大部分溶剂. 将残余物溶于 H₂O (120mL) 中, 用 Et₂O (2×100mL) 萃取. 将水层在冰中冷却, 用 2N HCl (60mL) 处理, 并用 EtOAc (150mL, 2×100mL) 萃取. 合并有机层, 用 6M NaCl (100mL) 洗涤, 并通过旋转蒸发浓缩. 将残余物在高真空下干燥, 得到 3.589g 的 14 (98%), 为淡黄色固体: mp 206–206.5℃ (dec), $[\alpha] +56.3^\circ$ (c 0.76, DMF). ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.14 (s, 2H), 12.75 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 6.47 (d, J=2.3Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.79 (d, J=11.3Hz, 1H), 3.37 (d, J=11.3Hz, 1H), 1.58 (s, 3H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 173.71, 170.04, 169.72, 161.94, 160.33, 131.62, 109.52, 107.17, 101.46,

82.47, 64.57, 39.34, 24.09. HRMS m/z 计算值 $C_{13}H_{14}NO_6S$, 312.0536 (M+H); 实测值, 312.0546. 元素分析计算值 $C_{13}H_{13}NO_6S$: C, 50.16; H, 4.21; N, 4.50. 实测值: C, 50.06; H, 4.38; N, 4.41.

[0559] 化合物的生物学测定

[0560] 下面显示了实施例3至10中采用的示例性材料和方法。

[0561] 材料. 雄性褐卷尾猴获得自World Wide Primates (Miami, FL)。雄性Sprague-Dawley大鼠获得自Harlan Sprague-Dawley (Indianapolis, IN)。超纯盐获得自Johnson Matthey Electronics (Royston, UK)。所有血液学和生物化学研究均由Antech Diagnostics (Tampa, FL) 进行。组织病理学分析由Florida Vet Path (Bushnell, FL) 进行。原子吸收(AA)测量在Perkin-Elmer模型5100PC (Norwalk, CT) 上进行。

[0562] 生物学方法. 所有的动物实验治疗方案都由佛罗里达大学的机构动物护理和使用委员会审查和批准。

[0563] 非铁超负荷的大鼠胆管的套管插入术. 先前已经描述了套管插入术^{38,40}。以3小时间隔从雄性Sprague-Dawley大鼠 (400-450g) 收集胆汁样品达48小时。每隔24小时取尿样。样品收集和处理如前所述^{38,40}。

[0564] 褐卷尾猴的铁负载. 如早期出版物所述, 通过静脉注射右旋糖酐铁使猴子 (3.5-6.5 千克) 铁超负荷, 每千克体重提供约500毫克铁; 血清转铁蛋白的铁饱和度上升到70-80%^{38,40}。在评价铁螯合剂的试验中在使用动物前至少要通过20个半衰期, 60天。

[0565] 灵长类动物的粪便和尿液样本. 每隔24小时收集一次粪便和尿液样本, 并如前所述进行处理^{38,40,74}。简而言之, 收集开始于给予测试药物的前4天并持续到给药后的额外5天。如其他出版物中所述, 通过火焰吸收光谱测定铁浓度^{38,40}。

[0566] 药物制备和给药. 在铁清除实验中, 以300 μ mol/kg的剂量将8-14口服给药于大鼠。配体9和12-14也以相同的剂量皮下给予。以75 μ mol/kg的剂量将8-9和11-14口服给药于灵长类动物。配体9和12-14也以相同的剂量皮下给予。螯合剂以其单盐形式给药 (通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液中加入1当量的NaOH制备)。

[0567] 螯合剂铁清除效率(ICE)的计算. 术语“ICE”被用作由螯合剂诱导的铁排泄量的量度。以百分比表示的ICE计算为 (配体诱导的铁排泄/理论铁排泄) $\times$ 100。为了解释说明, 给予1mmol的DFO (与Fe (III) 形成1:1络合物的六齿螯合剂) 后, 理论铁排泄是1毫克原子的铁。螯合剂的理论铁排出是基于2:1配体:铁络合物产生的。如别处所述计算大鼠和猴子的效率³⁷。数据表示为平均值 $\pm$ 平均值的标准误差; 通过单尾学生t检验产生p值, 其中假设方差不等, 并且p值 <0.05 被认为是显著的。经口和皮下给药9和12-14的猴子的p值是通过单尾配对学生t检验给出; p值 <0.05 被认为是显著的。

[0568] 来自啮齿类动物的螯合剂组织分布样品的收集. 将雄性Sprague-Dawley大鼠 (250-350g) 以300 μ mol/kg的剂量单次皮下注射如上所述制备的8和11的单钠盐。在给药后0.5、1、2、4和8小时 (每个时间点n=3只大鼠), 通过暴露于CO₂气体使动物安乐死。通过心脏穿刺将血液获取到含有柠檬酸钠的真空采血管中。离心血液, 分离血浆进行分析。将肝脏、肾脏、心脏和胰脏从动物中取出并冷冻。

[0569] 组织分析方法. 用8处理的动物的组织样品通过在H₂O中以1:1 (w/v) 的比例均质化来制备用于HPLC分析。然后, 作为冲洗, 加入比例为1:3 (w/v) 的CH₃OH, 并将混合物在-20 $^{\circ}$ C下保存30分钟。将该匀浆离心。用H₂O稀释上清液, 涡旋, 并用0.2 μ m膜过滤。如前所述, 在

Supelco Discovery RP Amide C16HPLC系统上进行分析分离,在310nm处进行UV检测^{44,75}。流动相和色谱条件如下:溶剂A,5%CH₃CN/95%缓冲液(25mM KH₂PO₄+2.5mM 1-辛烷磺酸,pH 3.0);溶剂B,60%CH₃CN/40%缓冲液。

[0570] 动物的组织样品用11以1:3 (w/v) 的比例在0.5N HClO₄中均化处理来制备以用于HPLC分析。然后,作为冲洗,加入比例为1:3 (w/v) 的CH₃OH,并将混合物在-20℃下保存30分钟。将该匀浆离心。用95%缓冲液(25mM KH₂PO₄,pH 3.0)/5%CH₃CN稀释上清液,涡旋,并用0.2μm膜过滤。如前所述[47,80],在Supelco Ascentis Express RP-Amide HPLC系统上进行分析分离,在310nm处进行UV检测。流动相和色谱条件为8。

[0571] 使用Shimadzu Class-VP 7.4软件,通过非加权最小二乘线性回归,由拟合至校准曲线的峰面积计算配体浓度。该方法的检测限为0.25μM,在1-1000μM的范围内具有重现性和线性。组织分布数据表示为平均值;通过单尾学生t检验产生p值,其中假设方差不等;p值<0.05被认为是显著的。

[0572] (S)-4'-(HO)-DADFT-HXA (11) 在大鼠中的毒性评估.在啮齿类动物中进行配体11的10天毒性试验。向雄性Sprague-Dawley大鼠 (n=5,375-400g) 给药,以其一钠盐的形式给药,以384μmol/kg/天的剂量口服给药10天。注意该剂量相当于100mg/kg/天的DFT (1) 的钠盐。将大鼠饲养在单独的代谢笼中并且每天称重。收集基线(第0天)尿液样品并评估其Kim-1含量(Bergeron等人,J.Med.Chem.57 (2014) 9259-9291;Bergeron等人,Biomaterials 24 (2011) 239-258);每只动物作为自己的对照。如前所述,以24小时间隔从代谢笼中收集冷冻的尿(Bergeron等人,Biomaterials 24 (2011) 239-258) 以用于确定Kim-1水平。将大鼠禁食过夜,第一天早上给予螯合剂。啮齿类动物在给药后3小时喂食,并在禁食过夜前获得食物约5小时。药物治疗后一天(第11天)使动物安乐死。收集血液进行常规CBC和血清化学分析(Bergeron等人,Blood 79 (1992) 1882-1890)。收集大量的组织(Bergeron等人,J.Med.Chem.42 (1999) 2432-2440) 并提交给外部实验室进行组织病理学分析。将另外的年龄匹配的大鼠作为CBC和血清化学和组织病理学的未处理对照。没有从这些动物收集尿液。对正常铁储存的大鼠进行研究。

[0573] 实施例3. (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (7) 的组织分布/代谢

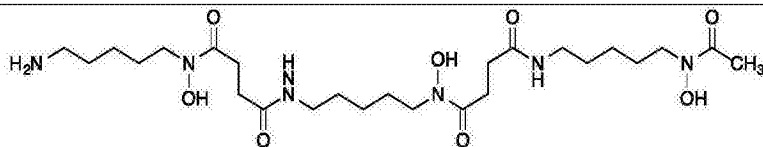
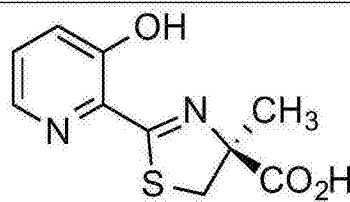
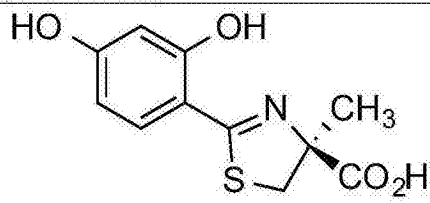
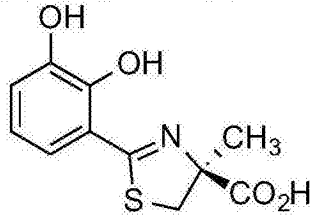
[0574] 如上所述,当以300μmol/kg的剂量向大鼠皮下注射7时,不存在对2的裂解(图2)。当通过HPLC对组织进行进一步分析以确定是否存在8或9时,确实发生了7的末端甲基裂解成相应的醇8(图5)。但是,没有检测到甲酸9,这可能是因为母体7-8的代谢程度很小。为了验证醇8向酸9的转化可以有效地发生,向啮齿类动物以300μmol/kg的剂量皮下给予合成的醇8。给药后0.5、1、2、4和8小时使大鼠安乐死。除去动物的血浆、肝脏、肾脏、心脏和胰脏,并评估8及其假定的代谢物9的存在。显示出的8氧化成9的程度和速度令人吃惊(图5)。在给药后0.5小时的血浆中,几乎60%的8已经转化为9。在给药后2小时,88%的药物以代谢物的形式存在。在8小时的时间点,母体8和代谢物9都没有被发现。类似的经历表现在肝脏中(图5)。给药后0.5小时,只有53%的药物(母体+代谢物)为母体8的形式。在1小时时,代谢物9占总量的59%。在2小时和4小时的时间点,母体与代谢物的比例是相似的。在8小时时,有很少的母体醇8,且没有代谢物9。肾脏、心脏和胰腺也显示出类似和显著的8至9的转化(图5)。

[0575] 实施例4.在非铁超负荷的胆管插管的啮齿类动物中2和7-9的螯合剂诱导的铁清除率

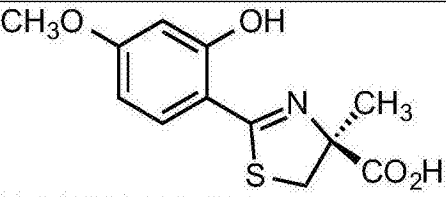
[0576] 化合物2和7的ICE值(表2)是历史数据并且包括在内用于比较目的。以300 μ mol/kg的剂量将螯合剂口服给药于大鼠;也以同样的剂量皮下给药9。化合物2(log P_{app} =-1.05)是最无效的配体,ICE为 $1.1 \pm 0.8\%$ ⁵⁰。类似物7(log P_{app} =-0.89)是最有效的,ICE为 $26.7 \pm 4.7\%$ ⁵⁹。当口服给药时,配体8(log P_{app} =-0.53)和9(log P_{app} =-1.63)(7的两个假定的代谢物)的活性显著低于母体药物7。8的ICE为 $15.4 \pm 5.6\%$ ($p < 0.02$),而9的ICE为 $6.2 \pm 1.7\%$ ($p < 0.005$)。由于配体9是非常亲水的(log P_{app} =-1.63),口服给药缺乏活性可能是由于其口服吸收差。事实上,当将9以300 μ mol/kg的剂量皮下给予大鼠时,其ICE为 $11.3 \pm 3.4\%$,几乎是口服给药时的两倍($p < 0.05$)。

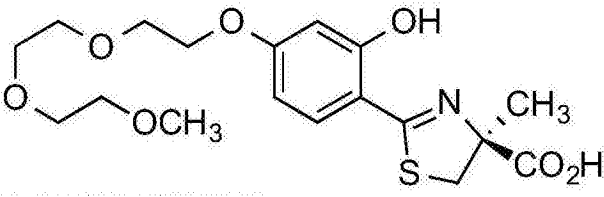
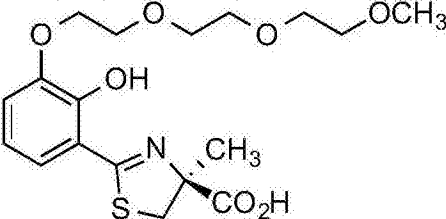
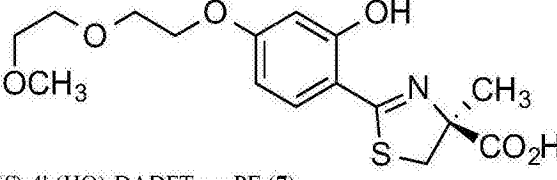
[0577] 表1. 给予大鼠和褐卷尾猴灵长类的铁螯合剂的铁清除效率和化合物的Log P_{app}

[0578]

化合物	途径	^a Log P_{app}	^b 啮齿类动物ICE(%)	^d 灵长类动物ICE(%)
 去铁胺(DFO)	sc	<-3.2	2.5 ± 0.7 [74/26]	5.5 ± 0.9 [45/55]
 (S)-去铁硫辛(1)	po	-1.77	5.5 ± 3.2 [93/7]	16.1 ± 8.5 [78/22]
 (S)-4'-(HO)-DADFT (2)	po	-1.05	1.1 ± 0.8 [100/0]	16.8 ± 7.2 [88/12]
 (S)-3'-(HO)-DADFT (3)	po	-1.17	4.6 ± 0.9 [98/2]	23.1 ± 5.9 [83/17]

[0579]

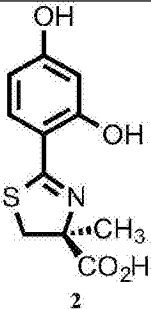
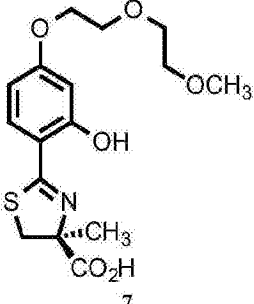
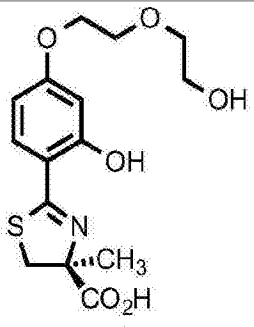
化合物	途径	^a Log <i>P</i> _{app}	^b 啮齿类 动物 ICE (%)	^d 灵长类动 物ICE (%)
 (S)-4'-(CH ₃ O)-DADFT (4)	po	-0.70	6.6±2.8 [98/2]	24.4±10.8 [91/9]

化合物	途径	^a Log <i>P</i> _{app}	^b 啮齿类 动物 ICE (%)	^d 灵长类动 物ICE (%)
 (S)-4'-(HO)-DADFT-PE (5)	po	-1.10	5.5±1.9 [90/10]	25.4±7.4 [96/4]
 (S)-3'-(HO)-DADFT-PE (6)	po	-1.22	10.6 ± 4.4 ^c [95/5]	23.0 ± 4.1 [95/5]
 (S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (7)	po	-0.89	26.7 ± 4.7 ^c [97/3]	26.3 ± 9.9 ^e [93/7] 28.7 ± 12.4 ^f [83/17]

[0580] ^a数据表示为在辛醇层中看到的螯合剂分数的对数 (log *P*_{app}) ;使用“摇瓶”直接方法在TRIS缓冲液pH 7.4中进行测量。^b在啮齿类动物中, n=3 (7), 4 (3-6), 5 (1), 6 (DF0) 或8 (2)。如表中所示, 将药物以150 (得斯芬和1) 或300 μmol/kg (2-7) 的剂量以片剂口服 (po) 或皮下 (sc) 给予。将药物溶解在40% Cremophor RH-40/水 (DF0和1)、蒸馏水 (5) 中, 以胶囊 (7) 给药, 或者以其单钠盐形式给药, 所述单钠盐通过将1当量NaOH加入到游离酸在蒸馏水中的悬浮液制备 (2-4, 6)。通过从处理的动物的铁排泄量中减去对照动物的铁排泄量来计算每种化合物的效率。然后把该数字除以理论输出, 结果用百分比表示。^c ICE基于48小时的样品采集期。胆汁和尿液中排泄的铁的相对百分比在括号内。^d在灵长类动物中, n=3 (6), 4 (1, 3-5, 7, 以胶囊形式^d), 5 (DF0) 或7 (2, 7, 为其单钠盐^e)。将螯合剂以75 (7) 或150 μmol/kg (DF0, 1-6) 的剂量口服或皮下给药。将配体溶解在40% Cremophor RH-40/水 (1, 3, 4)、蒸馏水 (DF0, 5) 中, 以胶囊 (7^d) 给药, 或者以其单钠盐形式给药, 所述单钠盐通过将1当量的NaOH加入到游离酸在蒸馏水中的悬浮液制备的 (2, 6, 7^f)。ICE是通过以下计算: 将给药前4天的铁输出取平均值, 从给药后2天的铁清除中减去这些值, 然后除以理论输出; 结果表示为百

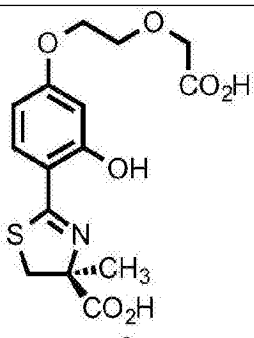
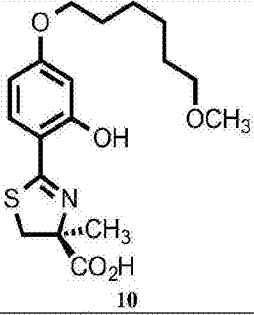
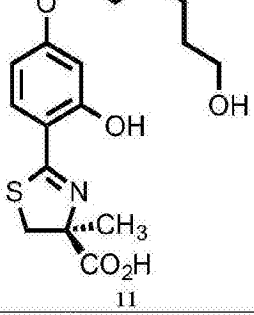
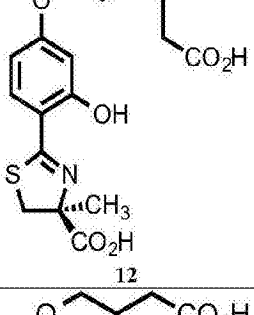
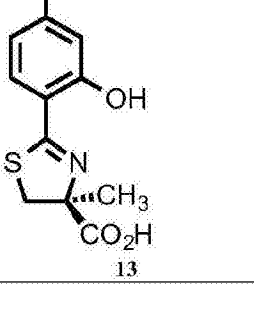
分比。排泄在粪便和尿液中的铁的相对百分比在括号内。

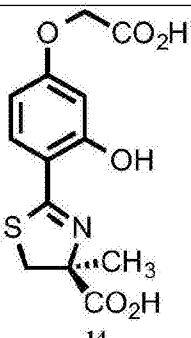
[0581] 表2. 给予大鼠和褐卷尾猴灵长类的铁螯合剂的铁清除效率和化合物的Log P_{app}

化合物	Log P_{app}	^b 大鼠 ICE (%) [胆汁/尿液]	大鼠 $n=$	^d 褐卷尾猴 ICE (%) [胆汁/尿液]	灵长类动物 $n=$	^e 性能比 (PR)
 2	-1.05	1.1 ± 0.8 [100/0]	8	16.8 ± 7.2 [88/12]	7	15.3
 7	-0.89	26.7 ± 4.7 ^c [97/3]	3	26.3 ± 9.9 ^c [93/7] 28.7 ± 12.4 ^f [83/17]	4 6	1.0 1.1
 8	-0.53	15.4 ± 5.6 [98/2]	8	9.8 ± 3.4 [54/46]	4	0.6

[0582]

[0583]

化合物	Log P_{app}	^b 大鼠 ICE (%) [胆汁/尿 液]	大鼠 $n=$	^d 褐卷尾猴 ICE (%) [胆汁/尿液]	灵长类动物 $n=$	^e 性能比 (PR)
 9	-1.63	6.2 ± 1.7 (po) [100/0] 11.3 ± 3.4 (sc) [99/1]	3 3	1.7 ± 1.4 (po) [51/49] 17.4 ± 9.7 (sc) [84/16]	4 4	0.3 1.5
 10	0.95	15.8 ± 3.7 (po) [99/1]	4	在大鼠中有毒		
 11	0.21	9.9 ± 0.8 (po) [96/4]	4	21.9 ± 3.6 (po) [90/10]	3	2.2
 12	-1.90	8.8 ± 1.8 (po) [94/6] 6.5 ± 1.5 (sc) [96/4]	5 4	10.6 ± 4.0 (po) [82/18] 18.8 ± 8.7 (sc) [69/31]	4 4	1.2 4.4
 13	-2.21	3.7 ± 1.7 (po) [89/11] 4.3 ± 1.1 (sc) [95/5]	5 4	5.4 ± 1.5 (po) [97/3] 18.1 ± 7.5 (sc) [78/22]	4 4	1.5 4.2

化合物	Log P_{app}	^b 大鼠 ICE (%) [胆汁/尿 液]	大鼠 $n=$	^d 褐卷尾猴 ICE (%) [胆汁/尿液]	灵长类动物 $n=$	^e 性能比 (PR)
[0584]  14	-1.98	2.6 ± 1.6 (po) [89/11]	3	3.0 ± 2.7 (po) [60/40]	4	1.2
		6.0 ± 1.9 (sc) [94/6]	3	15.9 ± 4.3 (sc) [53/47]	4	2.7

[0585] ^a数据表示为在辛醇层中看到的螯合剂分数的对数 ($\log P_{app}$) ;使用“摇瓶”直接方法在TRIS缓冲液pH7.4中进行测量。

[0586] ^b在啮齿类动物中,药物以300 μ mol/kg的剂量口服(po)或皮下(sc)给药。药物以胶囊形式(7)给药,或以它们的单钠盐的形式给药,所述单钠盐通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液中加入1当量的NaOH来制备(2,8-14)。通过从处理的动物的铁排泄量中减去对照动物的铁排泄量来计算每种化合物的效率。然后把该数字除以理论输出;结果用百分比表示。

[0587] ^c ICE基于48小时的样品采集期。胆汁和尿液中排泄的铁的相对百分比在括号内。

[0588] ^d在灵长类动物中,螯合剂以75 μ mol/kg (7-9,11-14) 或150 μ mol/kg (2) 的剂量口服或皮下给药。

[0589] 药物以胶囊形式(2^e) 给药,或以它们的单钠盐形式给药,所述单钠盐通过向游离酸在蒸馏水中的悬浮液中加入1当量的NaOH来制备(2^f)。通过算出给药前4天的铁输出的平均值,从给药后2天的铁清除中减去这些值,然后除以理论输出来计算该效率;结果表示为百分比。粪便和尿液中排泄的铁的相对百分比在括号内。

[0590] ^e性能比 (PR) 定义为平均ICE_{灵长类}/ICE_{啮齿类}。

[0591] 实施例5. 在铁超负荷的灵长类动物中2和7-9的螯合剂诱导的铁清除

[0592] 表2中提供了灵长类动物铁清除率数据。化合物2和7的ICE值是历史数据并且包括在内用于比较目的。以75 (7-9) 或150 μ mol/kg (2) 的剂量将螯合剂口服给药于所述猴子;也以75 μ mol/kg的剂量将9皮下给药于灵长类动物。配体2的ICE为16.8 ± 7.2%。⁵⁰与大鼠一样,化合物7是最有效的铁促排剂(decorporation agent),其在以胶囊形式口服给药时ICE为26.3 ± 9.9%,其在以单钠盐形式口服给药时ICE为28.7 ± 12.4%。⁵⁹虽然8(7的假定的代谢物)比7更亲脂,但 $\log P_{app} = -0.53$ 相比于-0.89,其ICE较低,为9.8 ± 3.4% ($p < 0.003$,表2)。口服给予9的ICE更低,仅为1.7 ± 1.4%。当将9皮下给药于已口服给药的同一组猴子时,ICE增加了10倍以上,达到17.4 ± 9.7% ($p < 0.03$)。这与高电荷配体如9 ($\log P_{app} = -1.63$) 不能穿过肠粘膜而亲水性代谢前体能穿过肠粘膜的想法一致。

[0593] 实施例6. 代谢程序化的铁螯合剂

[0594] 因此,代谢程序化的铁螯合剂的设计得自于观察到醇8被非常有效地氧化成羧酸9(图4和5)。所有这些的必然结果是用长链醇代替母体聚醚(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (7) 的3,6-二氧杂庚基应该能提供具有良好的口服吸收的高度亲脂性的螯合剂。一旦被吸收,配体可能被代谢成其亲脂性较低、毒性较低的酸对应物。这种代谢程序代表了一种创新的方

式来利用增强的螯合剂亲脂性和ICE之间所见的微妙平衡,并改善通常与亲脂性增加相关的伴随的毒性增加。

[0595] 因此,在(S)-4'-(HO)-DADFT平台上组装五种不同配体(方案2和3):1) 7的六亚甲基类似物,(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-甲氧基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(HO)-DADFT-HXME,10];2) 10的相应的醇,(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(6-羟基己氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(HO)-DADFT-HXA,11];3) 11的假定的第一个代谢物,(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(5-羧基戊氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(5-羧基戊氧基)-DADFT,12];4) 11的 β -氧化产物,(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(3-羧基丙氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(3-羧基丙氧基)-DADFT,13],和5) 11的第二个 β -氧化产物,(S)-4,5-二氢-2-[2-羟基-4-(羧基甲氧基)苯基]-4-甲基-4-噻唑甲酸[(S)-4'-(羧基甲氧基)-DADFT,14]。在皮下给药剂量为300 μ mol/kg的大鼠中评估母体醇11向其假定的代谢物12-14(图6)的转化。在将11以300 μ mol/kg剂量皮下给药的大鼠中评估母体醇11向其假定的代谢物12-14(图6)的转化。此外,评估配体的log P_{app} 及其在大鼠和灵长类动物中的ICE(表2)。

[0596] 实施例7. (S)-4'-(HO)-DADFT-HXA (11)的组织分布/代谢:代谢程序化的配体

[0597] 为了证实醇11转化为其假定的代谢物12-14(图6)是在体内发生的,将母体醇11以300 μ mol/kg的剂量皮下给药于大鼠。给药后0.5、1、2、4和8小时使大鼠安乐死。在动物的血浆、肝脏、肾脏、心脏和胰腺中评估11 $\rightarrow$ 12-14的转化。在所有检查的组织中发现了11 $\rightarrow$ 12-14的显著转化(图7)。显示出的11 $\rightarrow$ 12-14的代谢程度和速度令人吃惊。给药后0.5小时,螯合剂11及其代谢物在血浆中达到400 μ M的浓度。这种组织浓度非常类似于4-正聚醚7(图5)。然而,对于7,母体占总药物浓度的95%,而其代谢物(8)仅占总药物量的5%。11在血浆中0.5小时的情况下,只有总数(母体+代谢物)的22%以母体11的形式存在。第一个 β -氧化产物13占总量的62%,而第二个 β -氧化产物14占总量的16%。母体11与其代谢物13和14的比例在1小时和2小时时间点是相似的。在给药后4小时,母体11不再可检测,且代谢物13和14各占总量的50%。在给药后8小时,总血浆药物浓度降至23 μ M。代谢物13占该量的65%,而其余的是代谢物14的形式。在血浆中没有检测到醇11的第一氧化产物二羧酸12。

[0598] 在肝脏中也发生了11 $\rightarrow$ 12-14的显著转化(图7)。有趣地是,在任何时间点都没有在肝脏中发现母体11。然而,与血浆不同,在给药后0.5和1小时,在肝脏中发现了少量的醇11的第一氧化产物二羧酸12。在0.5小时时,12代表总药物(母体+代谢物)的11%;第一个 β -氧化产物13占总量的71%,而第二个 β -氧化产物14占总量的18%。在给药后1小时,肝脏中代谢物12和13的浓度分别下降到总量的2%和59%,而14的比例上升到39%(图7)。在给药后2、4或8小时,肝脏中未检测到配体12。在2小时时,代谢物13占总药物(代谢物)的66%,在4小时时占总量的70%。在给药后8小时,肝脏中没有残留有13,只检测出痕量的14。

[0599] 在给药后0.5小时,母体药物11以痕量存在于肾脏中,在给药后0.5和1小时发现羧酸12。代谢物13(第一个 β -氧化产物)在肾脏中达到非常高的水平,在0.5和1小时达到 $\sim$ 300nmol/g湿重,但在给药后8小时无法检测到。在0.5、1和2小时时,代谢物14(第二个 β -氧化产物)在肾脏中也达到高水平,分别为156、201和161nmol/g湿重,但是在8小时时已经下降到仅有5nmol/g湿重。

[0600] 在给药后0.5小时,在心脏中发现26nmol/g湿重的母体药物11。在任何时间点都没

有在心脏组织中发现二羧酸12。在给药后0.5和1小时,心脏中代谢物13的浓度为 $\sim 46\text{nmol/g}$ 湿重,但在后来的时间点没有发现代谢物13。在给药后0.5和1小时,在心脏中发现代谢物14,分别为17和 23nmol/g 湿重,但是在2-8小时时间点没有发现代谢物14(图7)。

[0601] 在给药后0.5小时,在胰腺中仅发现 $<5\text{nmol/g}$ 湿重的母体11。在任何时间点都没有发现代谢物12。配体13存在于0.5和1小时的样品中,分别为19和 23nmol/g 湿重(图7)。在给药后0.5、1和2小时发现痕量的14。在给药后4或8小时,在胰腺中未检测到配体11-14。

[0602] 实施例8.在非铁超负荷的胆管插管的啮齿类动物中10-14的螯合剂诱导的铁清除率

[0603] 以 $300\mu\text{mol/kg}$ 的剂量将配体10-14口服给药于大鼠;也以同样的剂量将12-14皮下给药于该动物。在大鼠中评估的第一个螯合剂是10(11的甲基醚类似物)。配体10是非常亲脂的($\log P_{\text{app}}=0.95$),并且也具有明显的毒性。当将其口服给药于胆管插管的大鼠时,其中一只动物在给药后约22小时死亡。其余的啮齿类动物由于病情迅速恶化,在给药后24小时被安乐死。我们也看到相同的情况:(S)-2-(4-丁氧基-2-羟基苯基)-4,5-二氢-4-噻唑甲酸(2的4'-丁氧基类似物)($\log P_{\text{app}}=1.02$),在24小时内发生死亡⁷²。尽管如此,10是非常有效的促排剂。用10处理的大鼠的基线铁输出量是 $5\mu\text{g/kg}$ 的铁。给药后6小时,药物诱导的铁排泄达到峰值,为 $300\mu\text{g/kg}$ 的铁,在给药后24小时,当啮齿类动物安乐死后,铁排泄量仍为 $80\mu\text{g/kg}$ 的铁。药物的ICE为 $15.8\pm 3.7\%$ (表2),如果动物存活的话,显然会更高。由于在啮齿类动物中出现明显的毒性,在灵长类动物中未评估10的ICE。10的ICE和毒性与分子的亲脂性保持一致。接着,评价11(10的O-脱甲基化的代谢不稳定类似物)。

[0604] 将烷醇(例如6-(HO)-己基片段)固定到15的4'-(HO)位置生成11(方案2)。这导致了较少的亲脂性($\log P_{\text{app}}=0.21$),是比10的毒性更低的配体。螯合剂11以 $300\mu\text{mol/kg}$ 的剂量口服给药于大鼠。药物吸收良好,其ICE为 $9.9\pm 0.8\%$,并没有存在任何明显的毒性。如上所述,当配体11被皮下给予大鼠时,其迅速转化为相应的亲水性代谢物羧酸(12, $\log P_{\text{app}}=-1.90$)^{64,66},其中 β -氧化⁷³成酸13($\log P_{\text{app}}=-2.21$)和酸14($\log P_{\text{app}}=-1.98$)(图6)。在以 $300\mu\text{mol/kg}$ 的剂量口服和皮下给药的啮齿类动物中确定12-14的ICE。假定的第一代谢物12的口服ICE与11的口服ICE相似,为 $8.8\pm 1.8\%$ ($p>0.05$)。然而,13和14的口服ICE显著低于11,分别为 $3.7\pm 1.7\%$ ($p<0.001$)和 $2.6\pm 1.6\%$ ($p<0.005$)。当将12和13皮下给予大鼠时,它们的ICE在药物口服给药时的误差范围内(表2)。相反地,皮下给予14的ICE($6.0\pm 1.9\%$)是口服($2.6\pm 1.6\%$, $p<0.05$)给药时的两倍以上。

[0605] 实施例9.在铁超负荷的灵长类动物中11-14的螯合剂诱导的铁清除率

[0606] 将配体11以 $75\mu\text{mol/kg}$ 的剂量口服给药于灵长类动物;12-14以相同剂量口服和皮下给药。配体11(其中6-(HO)-己基片段固定于2的4'-(HO)位置)是非常亲脂性的($\log P_{\text{app}}=0.21$)。口服给予猴子的这种化合物的ICE是 $21.9\pm 3.6\%$ (表2)。口服给予猴子的11、12-14的更亲水性代谢物的ICE均显著低于母体。在口服给药时醇11的第一氧化产物二羧酸12($\log P_{\text{app}}=-1.90$)在灵长类动物中具有 $10.6\pm 4.0\%$ 的ICE($p<0.01$)。当口服给药时,第一和第二种 β -氧化产物13($\log P_{\text{app}}=-2.21$)和14($\log P_{\text{app}}=-1.98$)的效果也显著低于11,分别为 $5.4\pm 1.5\%$ ($p<0.005$)和 $3.0\pm 2.7\%$ ($p<0.002$)。同样,口服给药12-14的功效显著降低的原因可能是由于二羧酸因为它们的电荷而导致的GI吸收差:它们是生理pH下的二价阴离子。为了证实这一点,将配体12-14皮下给药于灵长类动物。在每种情况下,口服给药的相同

动物也被皮下给予螯合剂。

[0607] 12在猴子中的口服ICE为 $10.6 \pm 4.0\%$ ；当皮下给予配体时，ICE增加到 $18.8 \pm 8.7\%$ ，但该增加不显著($p=0.06$)。13的ICE从 $5.4 \pm 1.5\%$ (当将其口服给药时)显著增加到 $18.1 \pm 7.5\%$ (当将其皮下给药时) ($p<0.03$)。最后，在灵长类动物中，当将其口服给药时，第二个 β -氧化产物14的ICE为 $3.0 \pm 2.7\%$ 。当将其皮下给药于相同的动物时，ICE显著增加至 $15.9 \pm 4.3\%$ ($p<0.001$)。因此，配体电荷的重要性($\log P_{app}$)在灵长类动物模型中扮演着非常重要的角色。

[0608] 实施例10. ICE观察

[0609] 可以从表2推导出几个概括。性能比 (PR)、ICE_{灵长类动物}/ICE_{啮齿类动物}显示，尽管8和9 (口服) 在大鼠中比在灵长类动物中具有更有效的铁促排，但其余的配体11-14在灵长类动物中的铁清除率有效或更好。在啮齿类动物中，当它们口服给药时，9和14的效果大约是皮下给药的两倍。在灵长类动物中，9、13和14的皮下ICE相对于口服ICE也有显著差异：他们的皮下ICE分别是10.2、3.4和5.3倍。12的ICE在皮下给药后也增加，但是增加并不显著($p=0.06$)。

[0610] 实施例11. (S)-4'-(HO)-DADFT-HXA (11) (代谢程序化的螯合剂) 的毒理学数据。

[0611] 开发代谢程序化的铁螯合剂背后的概念是以高亲脂性药物的给药为前提的，所述高亲脂性药物被良好地口服吸收，具有优异的ICE性质，并且为了最小化潜在的毒性，必须迅速代谢为较低的亲脂性，但是其仍然为活性的除铁剂 (deferration agents)。例如，具有不可代谢的末端甲基醚的地夫立群类似物10 (表2) 具有高亲脂性，并且在胆管插管的大鼠中为有效的铁清除剂。不幸地是，螯合剂毒性极大。相反地，相应的脱甲基化的化合物醇11也是亲脂性的，在啮齿类动物和灵长类动物中具有优异的ICE性质，并且没有显示任何明显的毒性。如上所述，配体11被良好地吸收，并且在组织分布/代谢研究中，显示其迅速转化成相应的亲水性酸12、13和14 (图6)。

[0612] 在雄性Sprague-Dawley大鼠中对11进行十天毒性试验。将动物安置在单独的代谢笼中。将配体11以 $384 \mu\text{mol/kg/天}$ 的剂量每天一次经口管饲给药十天。注意这个剂量相当于 100mg/kg/天 的DFT (1) 的钠盐。每隔24小时从代谢笼中收集尿液并评估其Kim-1含量。对正常铁储存的大鼠进行研究，每只动物作为自己的对照。另外的年龄匹配的大鼠作为CBC和血清化学评估和组织病理学的未处理对照。

[0613] 暴露于药物后，用11治疗的所有大鼠均存活。在研究开始时，动物是欢快的、警觉的和敏感的，并在整个实验过程中保持这种状态。啮齿类动物的基线尿Kim-1排泄量 $<20 \text{ng/kg/24小时}$ ，并且在10天暴露于螯合剂的任何时间都没有超过这个水平。给药后24小时处死大鼠。提交血液用于常规CBC和血清化学分析。经处理的大鼠的BUN为 $20 \pm 4 \text{mg/dl}$ ，与未处理的对照的BUN误差在 $21 \pm 2 \text{mg/dl}$ 之间 ($p>0.05$)。此外，两组的SCr均为 $0.5 \pm 0.1 \text{mg/dl}$ ($p>0.05$)。请注意，这些值是在这个物种的正常范围内：BUN为 $9-30 \text{mg/dl}$ ，且SCr为 $0.4-1.0 \text{mg/dl}$ (Antech Diagnostics (2015), www.antechediagnostics.com, accessed April 2015)。将大量的组织 (25/大鼠) 提交给外部实验室以评估组织病理学。病理学家没有发现任何与药物相关的异常。

[0614] 综上所述，这些结果表明可成功设计出为高度有效的除铁剂的代谢程序化配体。正如所预测的那样，在这种情况下，母体亲脂性的醇11被良好地吸收并迅速代谢成亲水性的配体，总体上具有极好的ICE，几乎没有可辨别的毒性。

[0615] 结论

[0616] 由(S)-4'-(HO)-DADFT-norPE (7)的代谢研究得到许多显著的结果。首先,配体7在4'-(HO)处没有经历代谢裂解生成2(图2)。然而,还不清楚7的聚醚片段上的末端甲基是否代谢不稳定。如果是这种情况,其可能首先转化为相应的醇8,然后转化为羧酸9,如图4所示。预计这两种代谢物都是非常亲水的。基于先前的研究,这种亲水性的增加可以进一步预期使配体毒性最小化^{37,43,45}。如果确实与7发生了这种脱甲基-氧化的情况,那么可以支持一种新型的“代谢程序化”的铁螯合剂,例如高亲脂性的螯合剂,这种螯合剂可以很好地被口服吸收,然后迅速代谢成亲水的无毒配体。

[0617] 组装7的假定的代谢物8和9。所述醇8具有固定到4'-(HO)上的3-氧杂-5-羟基戊基片段;所述酸9具有在4'-(HO)上的3-氧杂-4-羧基丁基。这两种合成的螯合剂使我们能够开发一种分析型HPLC方法来跟踪7的可能的代谢。当通过HPLC对用7皮下处理的大鼠的组织进行进一步的分析以确定是否存在8或9时,确实发生了7的末端甲基裂解成相应的醇8(图5)。然而,没有检测到羧酸9,这可能是因为母体7至8的代谢程度非常小。然而,当将合成醇8皮下给药于大鼠时,它非常有效地转化为酸9。

[0618] 以300 $\mu\text{mol/kg}$ 的剂量将合成醇8皮下给药于啮齿类动物。事实上,醇8迅速氧化成9(图5)。

[0619] 当口服给药于啮齿类动物和灵长类动物时,7的合成代谢物,醇8和酸9都不具有与母体配体同样高的ICE值。口服给予酸9是特别无效的。然而,当皮下给药时,在啮齿类动物中9的ICE增加了一倍,在灵长类动物中9的ICE比在相同的猴子口服给药时高10倍(表2)。这与高电荷配体不能穿过肠粘膜的想法是一致的。总而言之,数据表明将亲脂性醇片段固定到2的4'-(HO)将提供应该是亲脂性的,经口吸收并且迅速转化为亲水性酸代谢物的螯合剂。

[0620] 最初,将6-甲氧基己基基团连接到2的4'-(HO)上,提供甲基醚10。该配体是非常亲脂性的($\log P_{\text{app}}=0.95$),在大鼠中具有 $15.8\pm3.7\%$ 的ICE,并且是非常有毒的。之前我们已经发觉了这种情况,2的4'-丁氧基类似物($\log P_{\text{app}}=1.02$)在24小时内发生死亡⁷²。尽管如此,该配体确实用于鉴定该结构家族的亲脂性/毒性关系的上限。

[0621] 随后,将可代谢的6-羟基己基固定于2的4'-(HO),得到醇11(表2)。配体11仍然是非常亲脂的($\log P_{\text{app}}=0.21$),但是没有引起任何明显毒性的迹象。如所预测的,11的每种代谢物(12、13和14)都是非常亲水的,从母体的 $\log P_{\text{app}}=0.21$ 到酸12的-1.90,酸13的-2.21和酸14的-1.98(图6)。当皮下给药于大鼠时,11很快转化为相应的酸(12),并通过 β -氧化成酸13并最终转化成酸14(图7)。

[0622] 在大鼠中配体11的口服ICE为 $9.9\pm0.8\%$ 。12的口服ICE类似,而13和14的口服ICE明显较少。在灵长类动物中,母体11的口服ICE为 $21.9\pm3.6\%$ 。在猴子中,亲水性代谢物12-14的口服ICE都显著低于母体醇11(表2)。同样,这与高电荷配体不能穿过肠粘膜的想法是一致的。为了证实这一点,将配体12-14皮下给药于啮齿类动物和灵长类动物。在大鼠中,皮下给药12和13的ICE在它们口服给药的ICE值的误差范围内,而皮下给药14的ICE显著大于它们口服给药的ICE值。在猴子中,皮下给药12的ICE与口服给药相比增加,但是增加并不显著。相反,皮下给药13和14的ICE分别是口服给药于相同动物的ICE的3.4和5.3倍(表2)。最值得注意的发现是将配体11以384 $\mu\text{mol/kg/天}$ 的剂量每天一次给药于啮齿类动物10天时没

有毒性。10和11之间的毒性差异是显著的。这证实了亲脂性母体螯合剂迅速转化为亲水的无毒除铁剂代谢物的想法。因此,开发了“代谢程序化”的螯合剂(例如高亲脂性、口服吸收性和迅速转化为其亲水对应物的有效分子)的概念确实是设计高效铁螯合剂的可靠方法。图8说明了本研究中建立的概念。

[0623] 文献

[0624] (1) Mladenka, P.; Hrdina, R.; Hübl, M.; Simunek, T. The Fate of Iron in the Organism and Its Regulatory Pathways. *Acta Medica*. 2005, 48, 127–135.

[0625] (2) Bauer, I.; Knolker, H.-J. Iron Complexes in Organic Chemistry. In *Iron Catalysis in Organic Chemistry*. Plietker, B. Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp. 1–28.

[0626] (3) Saha, R.; Saha, N.; Donofrio, R. S.; Bestervelt, L. L. Microbial Siderophores: A Mini Review. *J. Basic Microbiol.* 2013, 53, 303–317.

[0627] (4) Abergel, R. J.; Wilson, M. K.; Arceneaux, J. E. L.; Hoette, T. M.; Strong, R. K.; Byers, B. R. Anthrax Pathogen Evades the Mammalian Immune System Through Stealth Siderophore Production. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 2006, 103, 18499–18503.

[0628] (5) Raymond, K. N.; Dertz, E. A.; Kim, S. S. Enterobactin: An Archetype for Microbial Iron Transport. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003, 100, 3584–3588.

[0629] (6) Gkouvatsos, K.; Papanikolaou, G.; Pantopoulos, K. Regulation of Iron Transport and the Role of Transferrin. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012, 1820, 188–202.

[0630] (7) Li, L.; Fang, C. J.; Ryan, J. C.; Niemi, E. C.; Lebron, J. A.; Björkman, P. J.; Arase, H.; Torti, F. M.; Torti, S. V.; Nakamura, M. C.; Seaman, W. E. Binding and Uptake of H-ferritin are Mediated by Human Transferrin Receptor-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010, 107, 3505–3510.

[0631] (8) Andrews, N. C.; Schmidt, P. J. Iron Homeostasis. *Annu. Rev. Physiol.* 2007, 69, 69–85.

[0632] (9) Whittington, C. A.; Kowdley, K. V. Review Article: Haemochromatosis. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2002, 16, 1963–1975.

[0633] (10) Peters, M.; Heijboer, H.; Smiers, F.; Giordano, P. C. Diagnosis and Management of Thalassemia. *B.M.J.* 2012, 344: e228. doi:10.1136/bmj.e228.

[0634] (11) Cappellini, M. D.; Cohen, A. R.; Eleftheriou, A.; Piga, A.; Porter, J.; Taher, A. T. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia. 2nd Ed. Thalassemia International Foundation, 2008.

[0635] (12) Conrad, M. E.; Umbreit, J. N.; Moore, E. G. Iron Absorption and Transport. *Am. J. Med. Sci.* 1999, 318, 213–229.

[0636] (13) Lieu, P. T.; Heiskala, M.; Peterson, P. A.; Yang, Y. The Roles of Iron in Health and Disease. *Mol. Aspects Med.* 2001, 22, 1–87.

[0637] (14) Bonkovsky, H. L.; Lambrecht, R. W. Iron-Induced Liver Injury. *Clin. Liver Dis.* 2000, 4, 409–429, vi–vii.

[0638] (15) Wojcik, J. P.; Speechley, M. R.; Kertesz, A. E.; Chakrabarti, S.; Adams, P. C. Natural History of C282Y Homozygotes for

Haemochromatosis.Can.J.Gastroenterol.2002,16,297-302

[0639] (16) Brittenham,G.M.Disorders of Iron Metabolism:Iron Deficiency and Overload.In Hematology:Basic Principles and Practice,3rd Edn.;Hoffman,R.; Benz,E.J.;Shattil,S.J.;Furie,B.;Cohen,H.J.,Eds.;Churchill Livingstone:New York,2000;pp 397-428.

[0640] (17) Brissot,P.;Ropert,M.;Le Lan,C.;Loréal,O.Non-Transferrin Bound Iron:A Key Role in Iron Overload and Iron Toxicity.Biochim.Biophys.Acta.2012, 1820,403-410.

[0641] (18) Chua,A.C.G.;Olynyk,J.K.;Leedman,P.J.;Trinder,D.Nontransferrin-Bound Iron Uptake by Hepatocytes is Increased in the Hfe Knockout Mouse Model of Hereditary Hemochromatosis.Blood 2004,104,1519-1525.

[0642] (19) Bolli,R.;Patel,B.S.;Jeroudi,M.O.;Li,X.Y.;Triana,J.F.;Lai,E.K.; McCay,P.B.Iron-Mediated Radical Reactions upon Reperfusion Contributes to Myocardial "Stunning"Am.J.Physiol.1990,259,1901-1911.

[0643] (20) Millañ,M.;Sobrino,T.;Arenillas,J.F.;Rodríguez-Yañez,M.;García, M.;Nombela,F.;Castellanos,M.;de la Ossa,N.P.;Cuadras,P.;Serena,J.;Castillo, J.;Dávalos,A.Biological Signatures of Brain Damage Associated with High Serum Ferritin Levels in Patients with Acute Ischemic Stroke and Thrombolytic Treatment.Dis.Markers.2008,25,181-188.

[0644] (21) Carr,A.;Frei,B.Does Vitamin C Act as a Pro-Oxidant Under Physiological Conditions?FASEB J.1999,13,1007-1024.

[0645] (22) Jomova,K.;Valko,M.Advances in Metal-Induced Oxidative Stress and Human Disease.Toxicology,2011,283,65-87.

[0646] (23) Hazen,S.L.;d'Avignon,A.;Anderson,M.M.;Hsu,F.F.;Heáinecke, J.W.Human Neutrophils Employ the Myeloperoxidase-Hydrogen Peroxide-Chloride System to Oxidize α -Amino Acids to a Family of Reactive Aldehydes.Mechanistic Studies Identifying Labile Intermediates along the Reaction Pathway.J.Biol.Chem.1998,273,4997-5005.

[0647] (24) Bergeron,R.J.;Wiegand,J.;McManis,J.S.;Perumal,P.T.Synthesis and Biological Evaluation of Hydroxamate-Based Iron Chelators.J.Med.Chem.1991,34, 3182-3187.

[0648] (25) Balfour,J.A.B.;Foster,R.H.Deferiprone A Review of its Clinical Potential in Iron Overload in β -Thalassemia Major and Other Transfusion-Dependent Diseases.Drugs.1999,58,553-578.

[0649] (26) Richardson,D.R.The Controversial Role of Deferiprone in the Treatment of Thalassemia.J.Lab.Clin.Med.2001,137,324-329.

[0650] (27) Nick,H.;Wong,A.;Acklin,P.;Faller,B.;Jin,Y.Lattmann,R.;Sergejew, T.;Hauffe,S.;Thomas,H.;Schnebli,H.P.ICL670A:Preclinical

Profile. Adv. Exp. Med. Biol. 2002, 509, 185–203.

[0651] (28) Yacobovich, J.; Stark, P.; Barzilai-Birenbaum, S.; Krause, I.; Yaniv, I.; Tamary, H. Acquired Proximal Renal Tubular Dysfunction in Beta-Thalassemia Patients Treated with Deferasirox. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2010, 32, 564–567.

[0652] (29) Cappellini, M. D.; Pattoneri, P. Oral Iron Chelators. Annu. Rev. Med. 2009, 60, 25–38.

[0653] (30) Bergeron, R. J.; Pegram, J. J. An Efficient Total Synthesis of Desferrioxamine B. J. Org. Chem. 1988, 53, 3131–3134.

[0654] (31) Cunningham, M. J.; Nathan, D. G. New Developments in Iron Chelators. Curr. Opin. Hematol. 2005, 12, 129–134.

[0655] (32) Olivieri, N. F.; Koren, G.; Hermann, C.; Bentur, Y.; Chung, D.; Klein, J.; St Louis, P.; Freedman, M. H.; McClelland, R. A.; Templeton, D. M. Comparison of Oral Iron Chelator L1 and Desferrioxamine in Iron-Loaded Patients. Lancet 1990, 336, 1275–1279.

[0656] (33) Exjade Prescribing Information; Novartis Pharmaceuticals Corporation: East Hanover, NJ, December, 2014; www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/exjade.pdf.

[0657] (34) Naegeli, H.-U.; Zahner, H. Metabolites of Microorganisms. Part 193. Ferrithiocin. Helv. Chim. Acta 1980, 63, 1400–1406.

[0658] (35) Anderegg, G.; ~~Räber~~, M. Metal Complex Formation of a New Siderophore Desferrithiocin and of Three Related Ligands. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1990, 1194–1196.

[0659] (36) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Dionis, J. B.; Egil-Karmakka, M.; Frei, J.; Huxley-Tencer, A.; Peter, H. H. Evaluation of Desferrithiocin and its Synthetic Analogues as Orally Effective Iron Chelators. J. Med. Chem. 1991, 34, 2072–2078.

[0660] (37) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; McCosar, B. H.; Weimar, W. R.; Brittenham, G. W.; Smith, R. E. Effects of C-4 Stereochemistry and C-4' Hydroxylation on the Iron Clearing Efficiency and Toxicity of Desferrithiocin Analogues. J. Med. Chem. 1999, 42, 2432–2440.

[0661] (38) Bergeron, R. J.; Streiff, R. R.; Wiegand, J.; Vinson, J. R. T.; Luchetta, G.; Evans, K. M.; Peter, H.; Jenny, H.-B. A Comparative Evaluation of Iron Clearance Models. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378–393.

[0662] (39) Wolfe, L. C.; Nicolosi, R. J.; Renaud, M. M.; Finger, J.; Hegsted, M.; Peter, H.; Nathan, D. G. A Non-Human Primate Model for the Study of Oral Iron Chelators. Br. J. Hematol. 1989, 72, 456–461.

[0663] (40) Bergeron, R. J.; Streiff, R. R.; Creary, E. A.; Daniels, R. D. Jr.; King, W.; Luchetta, G.; Wiegand, J.; Moerker, T.; Peter, H. H. A Comparative Study of the Iron-Clearing Properties of Desferrithiocin Analogues with Desferrioxamine B in a Cebus Monkey Model. Blood 1993, 81, 2166–2173.

- [0664] (41) Baker, E.; Wong, A.; Peter, H.; Jacobs, A. Desferrithiocin is an Effective Iron Chelator in vivo and in vitro but Ferrithiocin is Toxic. *Br. J. Haematol.* 1992, 81, 424-431.
- [0665] (42) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Weimar, W. R.; Park, J. H.; Eiler-McManis, E.; Bergeron, J.; Brittenham, G. M. Partition-Variant Desferrithiocin Analogues: Organ Targeting and Increased Iron Clearance. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 821-831.
- [0666] (43) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bussenius, J.; Smith, R. E.; Weimar, W. R. Methoxylation of Desazadesferrithiocin Analogues: Enhanced Iron Clearing Efficiency. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1470-1477.
- [0667] (44) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Weimar, W. R.; McManis, J. S.; Smith, R. E.; Abboud, K. A. Iron Chelation Promoted by Desazadesferrithiocin Analogs: An Enantioselective Barrier. *Chirality* 2003, 15, 593-599.
- [0668] (45) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bharti, N. Desferrithiocin: A Search for Clinically Effective Iron Chelators. *J. Med. Chem.* 2014, pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm500828f.
- [0669] (46) Donovan, J. M.; Plone, M.; Dagher, R.; Bree, M.; Marquis, J. Preclinical and Clinical Development of Deferitritin, a Novel, Orally Available Iron Chelator. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2005, 1054, 492-494.
- [0670] (47) Brittenham, G. M. Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone (PIH): Effective Iron Chelation after Oral Administration. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990, 612, 315-326.
- [0671] (48) Galanello, R.; Forni, G.; Jones, A.; Kelly, A.; Willemssen, A.; He, X.; Johnston, A.; Fuller, D.; Donovan, J.; Piga, A. A Dose Escalation Study of the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Deferitritin, an Oral Iron Chelator in Beta Thalassemia Patients. *ASH Annu. Meet. Abstr.* 2007, 110, 2669.
- [0672] (49) Sangster, J. Octanol-Water Partition Coefficients: Fundamentals and Physical Chemistry; John Wiley and Sons: West Sussex, England, 1997; Vol. 2.
- [0673] (50) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Vinson, J. R. T.; Yao, H.; Bharti, N.; Rocca, J. R. (S)-4,5-Dihydro-2-((2-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-methyl-4-thiazolecarboxylic Acid Polyethers: A Solution to Nephrotoxicity. *J. Med. Chem.* 2006, 49, 2772-2783.
- [0674] (51) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Bharti, N.; Singh, S.; Rocca, J. R. Impact of the 3,6,9-Trioxadecyloxy Group on Desazadesferrithiocin Analogue Iron Clearance and Organ Distribution. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 3302-3313.
- [0675] (52) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bharti, N.; Singh, S. Design, Synthesis, and Testing of Non-Nephrotoxic Desazadesferrithiocin Polyether Analogues. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3913-3923.
- [0676] (53) Rienhoff, H. Y. Jr.; Virakasit, V.; Tay, L.; Harmatz, P.; Vichinsky, E.; Chirnomas, D.; Kwiatkowski, J. L.; Tapper, A.; Kramer, W.; Porter, J. B.; Neufeld, E. J. A

Phase-1 Dose-Escalation Study:Safety,Tolerability,and Pharmacokinetics of FBS0701,a Novel Oral Iron Chelator for the Treatment of Transfusional Overload.Haematologica.2011,96,521-525.

[0677] (54) Neufeld, E. J.; Galanello, R.; Viprakasit, V.; Aydinok, Y.; Piga, A.; Harmatz, P.; Forni, G. L.; Shah, F. T.; Grace, R. E. F.; Porter, J. B.; Wood, J. C.; Peppe, J. J. Jones, A.; Rienhoff, H. Y. Jr. A Phase 2 Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of FBS0701, a Novel Oral Iron Chelator, in Transfusional Iron Overload. Blood 2012, 119, 3263-3268.

[0678] (55) Suk, O. J. Paradoxical Hypomagnesemia Caused by Excessive Ingestion of Magnesium Hydroxide. Am. J. Emerg. Med. 2008, 26, 837.e1-837.e2.

[0679] (56) Durlach, J.; Durlach, V.; Bac, P.; Bara, M.; Guet-Bara, A. Magnesium and Therapeutics. Magnes. Res. 1994, 7, 313-328.

[0680] (57) Randall, R. E. Jr. Magnesium Toxicity. Ann. Intern. Med. 1963, 58, 744.

[0681] (58) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Bharti, N.; McManis, J. S.; Singh, S. Desferrithiocin Analogue Iron Chelators: Iron Clearing Efficiency, Tissue Distribution, and Renal Toxicity. Biometals 2011, 24, 239-258.

[0682] (59) Bergeron, R. J.; Bharti, N.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Singh, S.; Abboud, K. A. The Impact of Polyether Chain Length on the Iron Clearing Efficiency and Physiochemical Properties of Desferrithiocin Analogues. J. Med. Chem. 2010, 53, 2843-2853.

[0683] (60) Han, W. K.; Bailly, V.; Abichandani, R.; Thadhani, R.; Bonventre, J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Novel Biomarker for Human Renal Proximal Tubule Injury. Kidney Int. 2002, 62, 237-244.

[0684] (61) Bonventre, J. V. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): A Urinary Biomarker and Much More. Nephrol. Dial. Transpl. 2009, 24, 3265-3268.

[0685] (62) Zhou, Y.; Vaidya, V. S.; Brown, R. P.; Zhang, J.; Rosenzweig, B. A.; Thompson, K. L.; Miller, T. J.; Bonventre, J. V.; Goering, P. L. Comparison of Kidney Injury Molecule-1 and Other Nephrotoxicity Biomarkers in Urine and Kidney Following Acute Exposure to Gentamicin, Mercury, and Chromium. Toxicol. Sci. 2008, 101, 159-170.

[0686] (63) Vaidya, V. S.; Ramirez, V.; Ichimura, T.; Bobadilla, N. A.; Bonventre, J. V. Urinary Kidney Injury Molecule-1: A Sensitive Quantitative Biomarker for Early Detection of Kidney Tubular Injury. Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2006, 290, F517-F529.

[0687] (64) Rosse, G. Metabolites of the Pyrimidine Amine Preladenant as Adenosine A2a Receptor Antagonists. ACS Med. Chem. Lett. 2013, 4, 5-6.

[0688] (65) Zhao, M.; He, P.; Rudek, M. A.; Hidalgo, M.; Baker, S. D. Specific Method for Determination of OSI-774 and its Metabolite OSI-420 in Human Plasma by Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. J. Chromatogr. 2003, 793, 413-420.

[0689] (66) Platzner, R.; Galeazzi, R. L.; Karlaganis, G.; Bircher, J. Rate of Drug Metabolism in Man Measured by $^{14}\text{C O}_2$ - Breath Analysis. *Europ. J. Clin. Pharmacol.* 1978, 14, 293-299.

[0690] (67) Li, X.-Q.; Zhong, D.-F.; Huang, H.-H.; Wu, S.-D. Demethylation Metabolism of Roxithromycin in Humans and Rats. *Acta Pharmacol. Sin.* 2001, 22, 469-474.

[0691] (68) Zeng, Z.; Andrew, N. W.; Halley, B. A. Identification of Cytochrome P4503A as the Major Enzyme Sub-Family Responsible for the Metabolism of 22, 23-Dihydro-13-O-[(2-methoxyethoxy) methyl]-Avermectin B₁ Aglycone by Rat Liver Microsomes. *Xenobiotica* 1997, 27, 985-994.

[0692] (69) He, H.; Jenkins, K.; Lin, C. A Fluorescent Chemosensor for Calcium with Excellent Storage Stability in Water. *Anal. Chim. Acta* 2008, 197-204.

[0693] (70) Jouany, M.; Coustal, S.; Frappier, F.; Marquet, A. Novel Synthesis of Dethiobiotin. *J. Chem. Research (S)* 1982, 114.

[0694] (71) Doláková, P.; Dračinský, M.; Fanfrlík, J.; Holý, A. Synthesis of Analogues of Acyclic Nucleoside Diphosphates Containing a (Phosphonomethyl) phosphanyl Moiety and Studies of Their Phosphorylation. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 1082-1092.

[0695] (72) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bharti, N.; Singh, S. Desferriethiocin Analogues and Nephrotoxicity. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 5993-6004.

[0696] (73) Dover, G. J.; Brusilow, S.; Samid, D. Increased Fetal Hemoglobin in Patients Receiving Sodium 4-Phenylbutyrate. *N. Engl. J. Med.* 1992, 327, 569-570.

[0697] (74) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Brittenham, G. M. HBED: A Potential Alternative to Deferoxamine for Iron-Chelating Therapy. *Blood*. 1998, 91, 1446-1452.

[0698] (75) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; Ratliff-Thompson, K.; Weimar, W. R. The Origin of the Differences in (R)- and (S)-Desmethyldesferriethiocin: Iron-Clearing Properties. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1998, 850, 202-216.

[0699] 等同方案和范围

[0700] 在权利要求中,例如“一个”、“该”和“所述”可能是指一个或一个以上,除非上下文中有相反的指示或其他明确指示。对于在一或多个组成员之间包含“或”的权利要求或说明书,如果所述组的一个、一个以上或全部成员均存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关,则被认为是满足要求的,除非上下文中有相反的指示或其他明确指示。本发明包括实施方案,其中该组中仅有一个成员存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关。本发明包括实施方案,其中该组中一个以上或全部成员存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关。

[0701] 此外,本发明包括所有的变化、组合和排列,其中一个或多个所列权利要求中的一个或多个限制、要素、字句和描述性术语被引入到另一权利要求中。例如,从属于另一权利要求的任意权利要求可被修改以包括从属于同一基础权利要求的任意其他权利要求中的一种或多种限定。当要素以列表呈现,例如,以马库什组形式,该要素的各子集也均被公开,

且任意要素可从该组中除去。应理解,在一般情况下,当本发明或本发明的各方面被指定包括具体要素和/或特征时,本发明的一些实施方案或本发明的各方面由这种要素和/或特征组成,或基本上由这种要素和/或特征组成。出于简明的目的,那些实施方案在本文中并没有用文字具体提及。还应注意,术语“包括”和“包含”旨在是开放性的且允许包括其他要素或步骤。当给出范围时,包括端点。此外,除非另外提及或在上下文和本领域技术人员的理解中有其他明确指示,用范围表达的值可采用在本发明不同实施方案中所陈述的范围内的任意具体值或子范围,至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文中另有明确说明。

[0702] 本申请是指各种出版的专利、公开的专利申请、期刊和其他出版物,将其全部引入本文作为参考。如果在所引用的任意参考文献和本申请之间存在冲突,应以本说明书为准。此外,落入现有技术中的本发明的任意具体实施方案可从任一项或多项权利要求中明确排除。因为这种实施方案被认为是本领域技术人员已知的,即使该排除在本文中未明确提及,它们也可被排除。本发明的任意具体实施方案可出于任意原因从任意权利要求中排除,无论是否涉及现有技术存在。

[0703] 本领域技术人员将理解或能够通过使用不超出常规的实验确定出许多与本文所述具体实施方案相当的内容。本文所述的具体实施方案的范围不旨在被上述说明书所限定,而是在所附权利要求中提及。那些本领域技术人员将理解,在不背离如权利要求所限定的本发明的精神或范围内的情况下,可对本说明书进行各种变化和修饰。

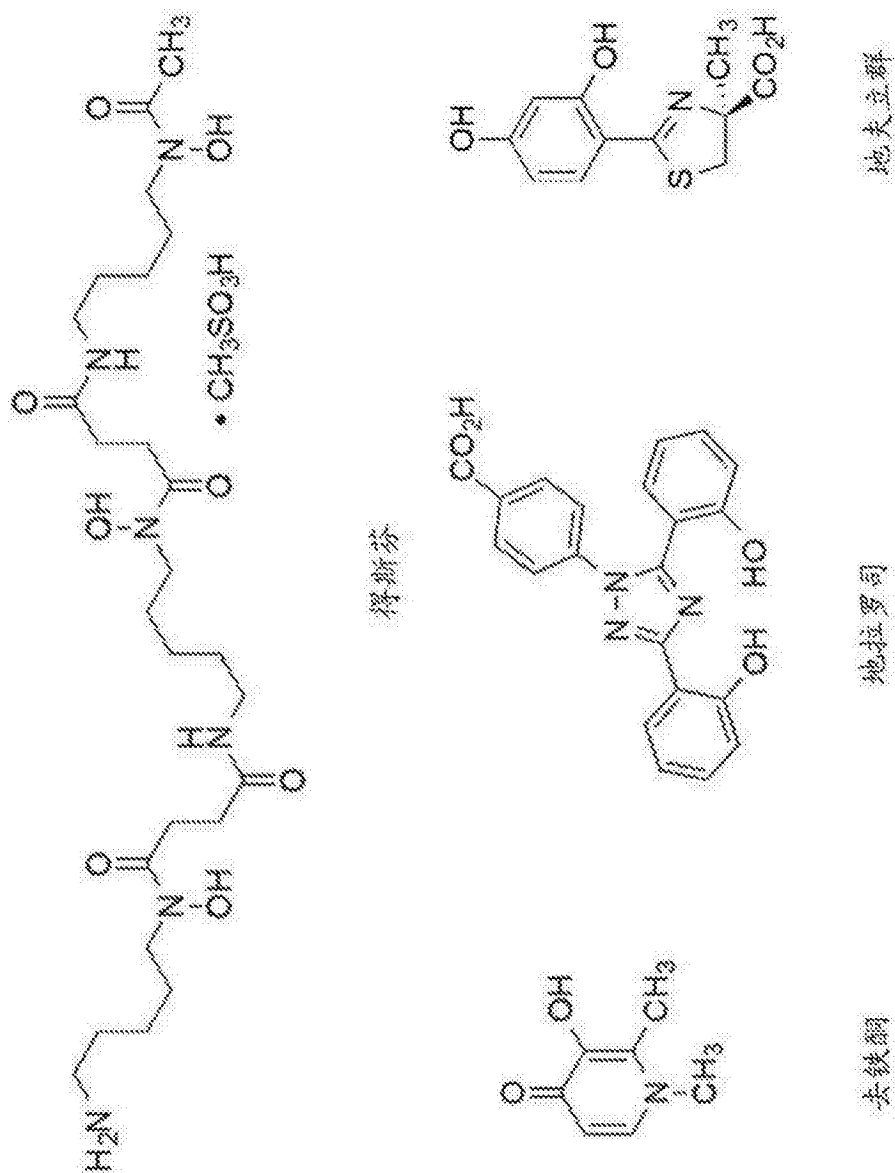


图1

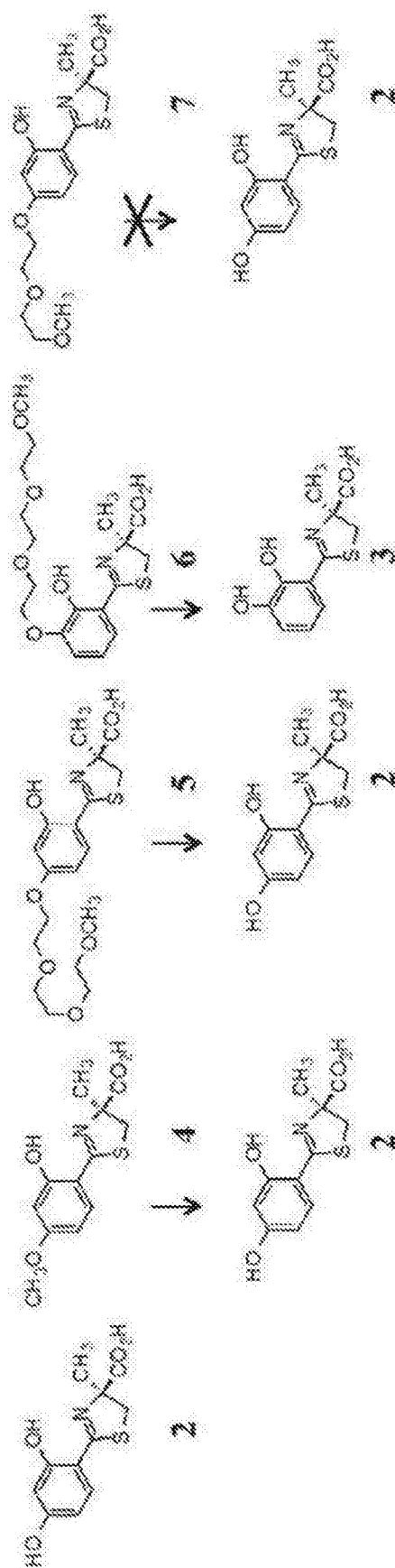


图2A

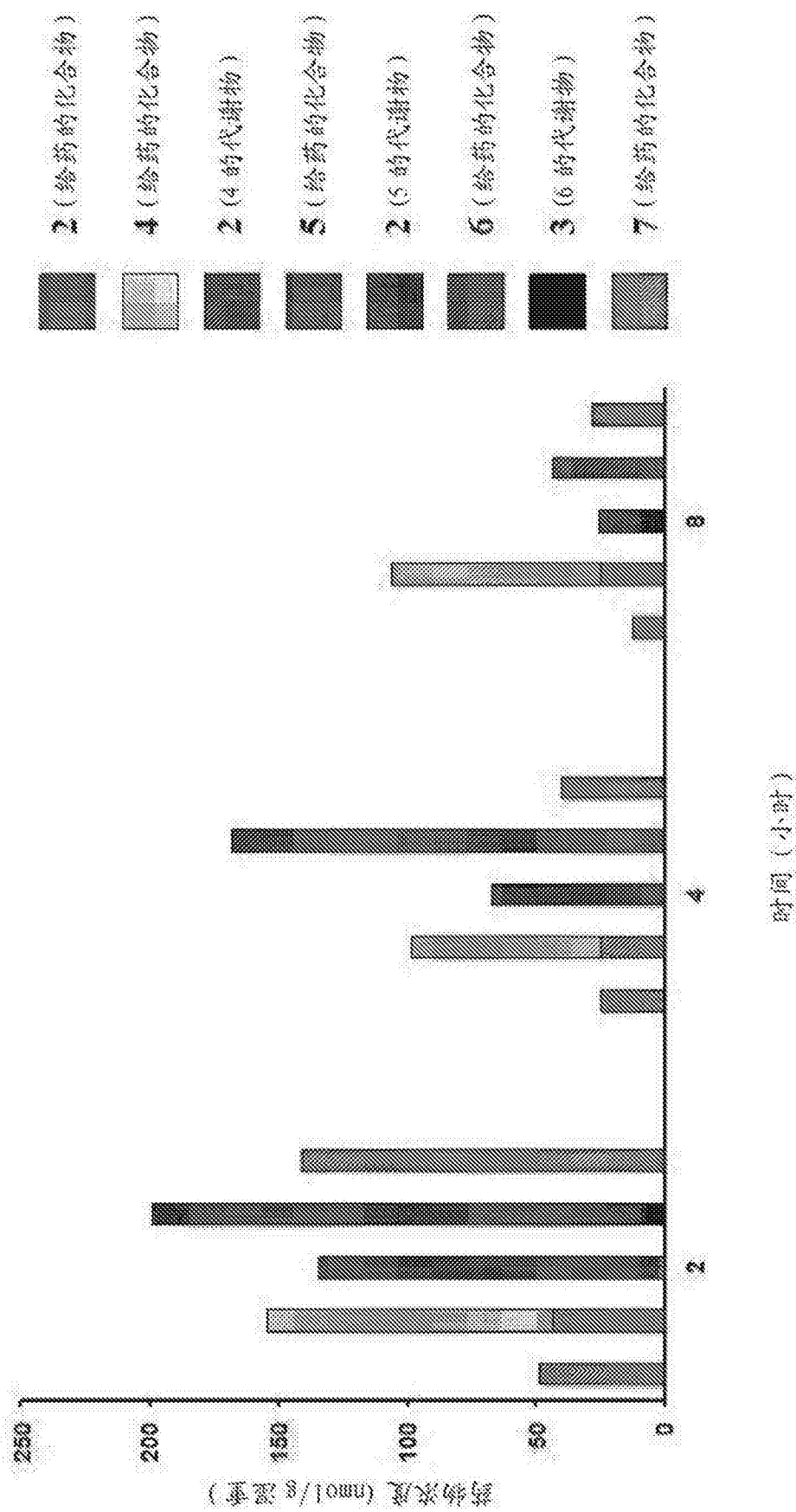


图2B

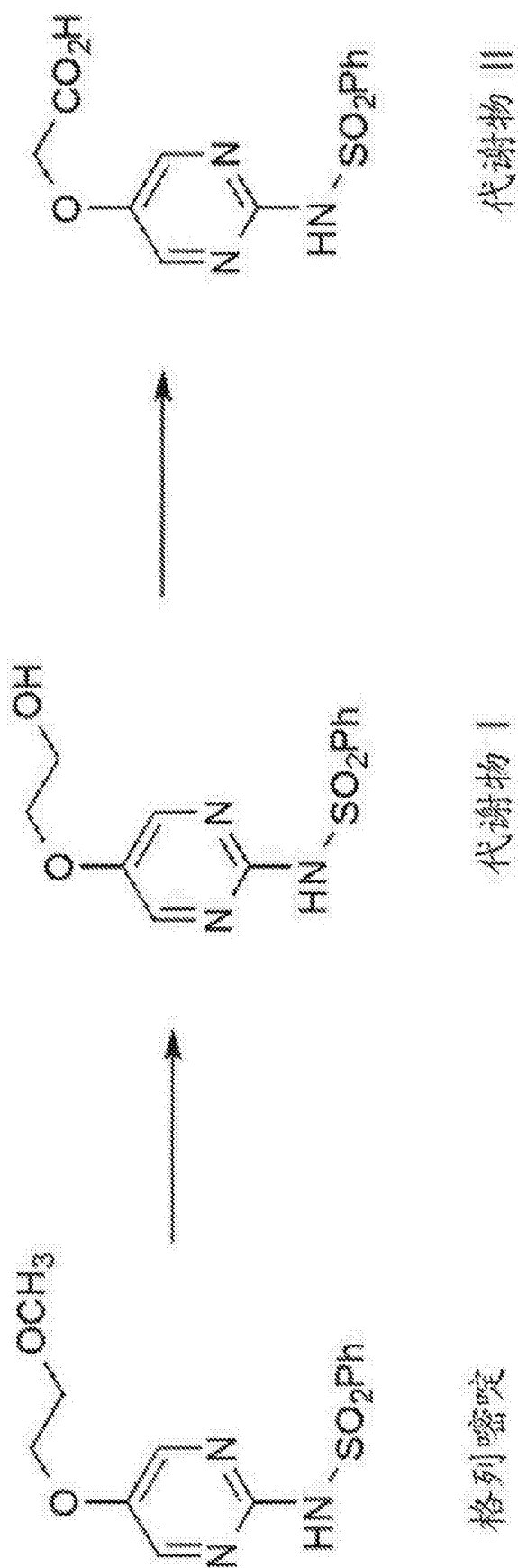


图3

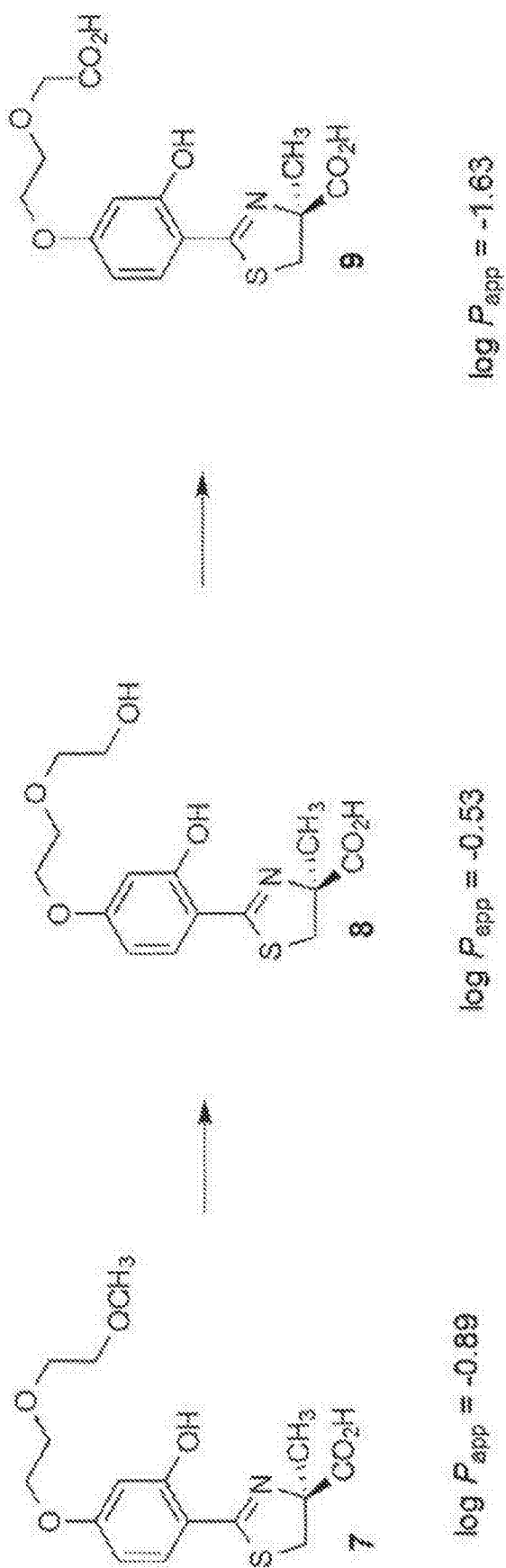


图4

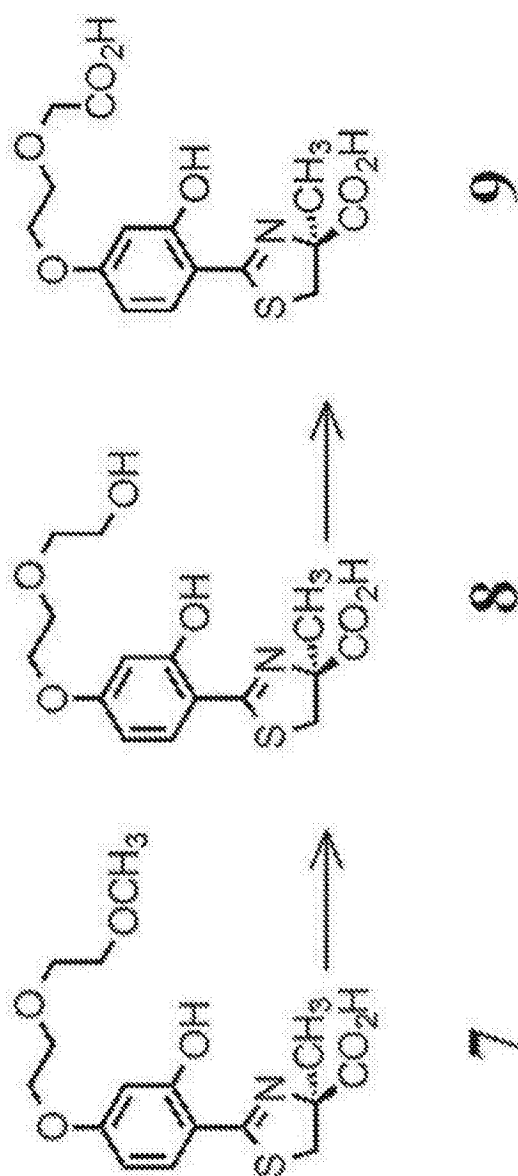


图5A

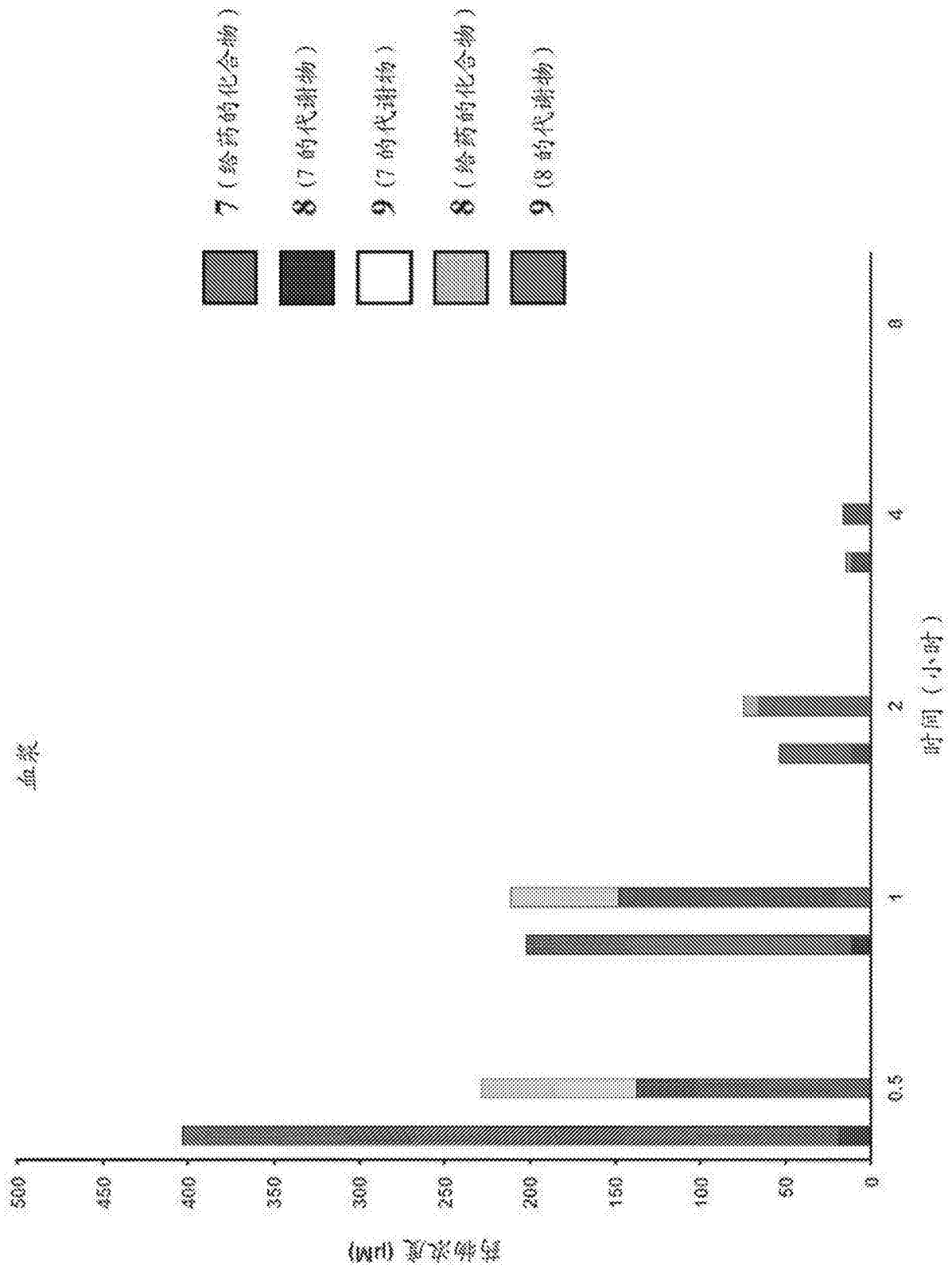


图5B

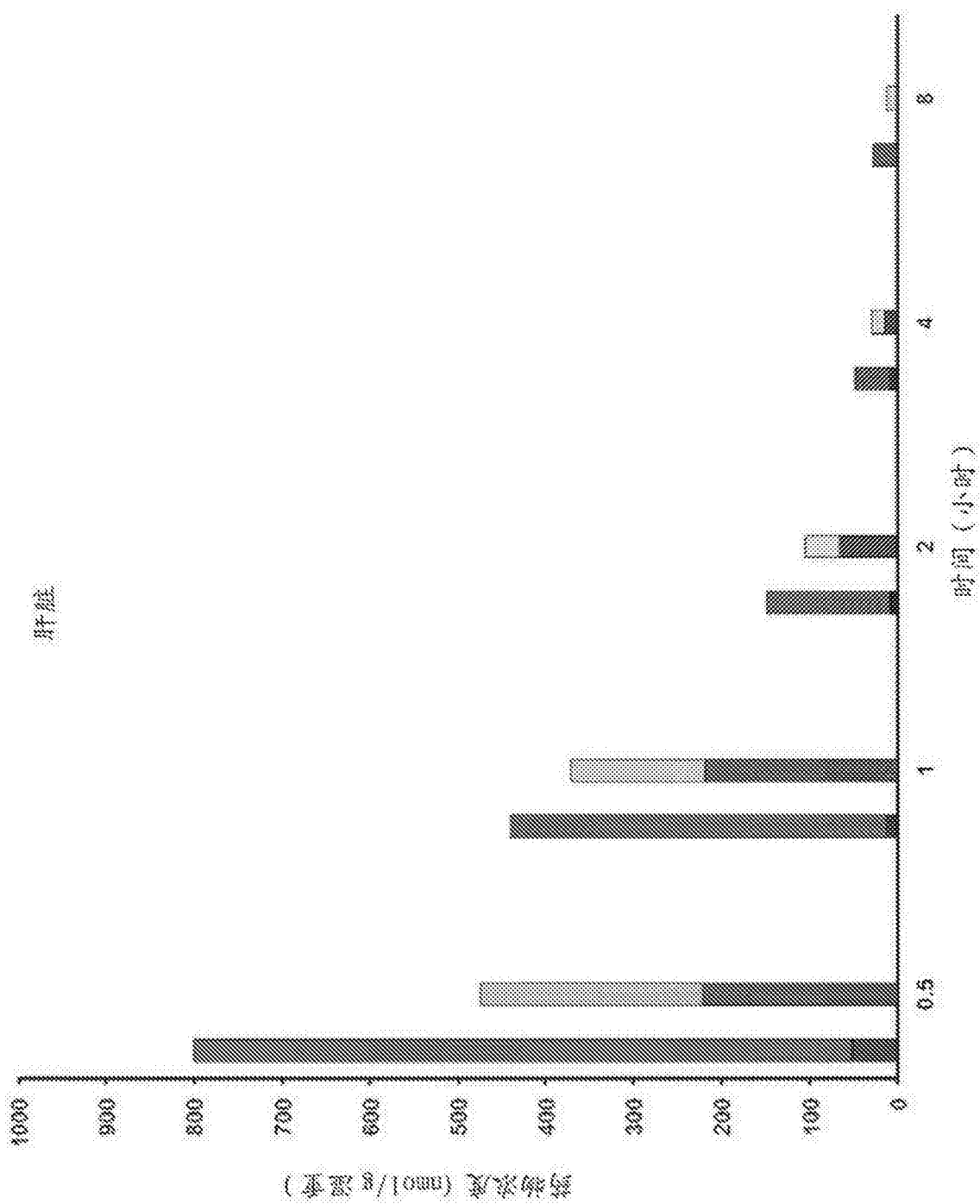


图5C

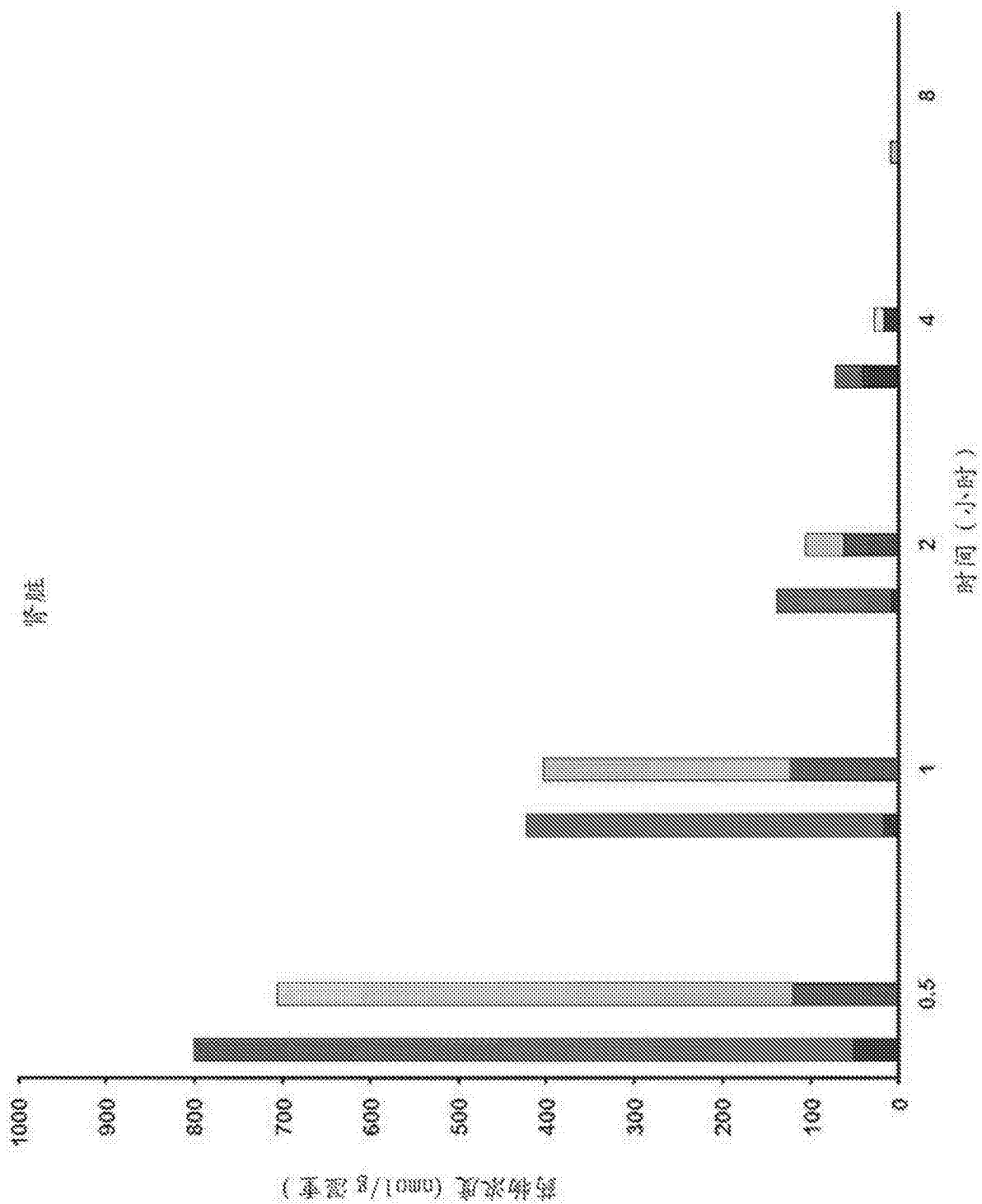


图5D

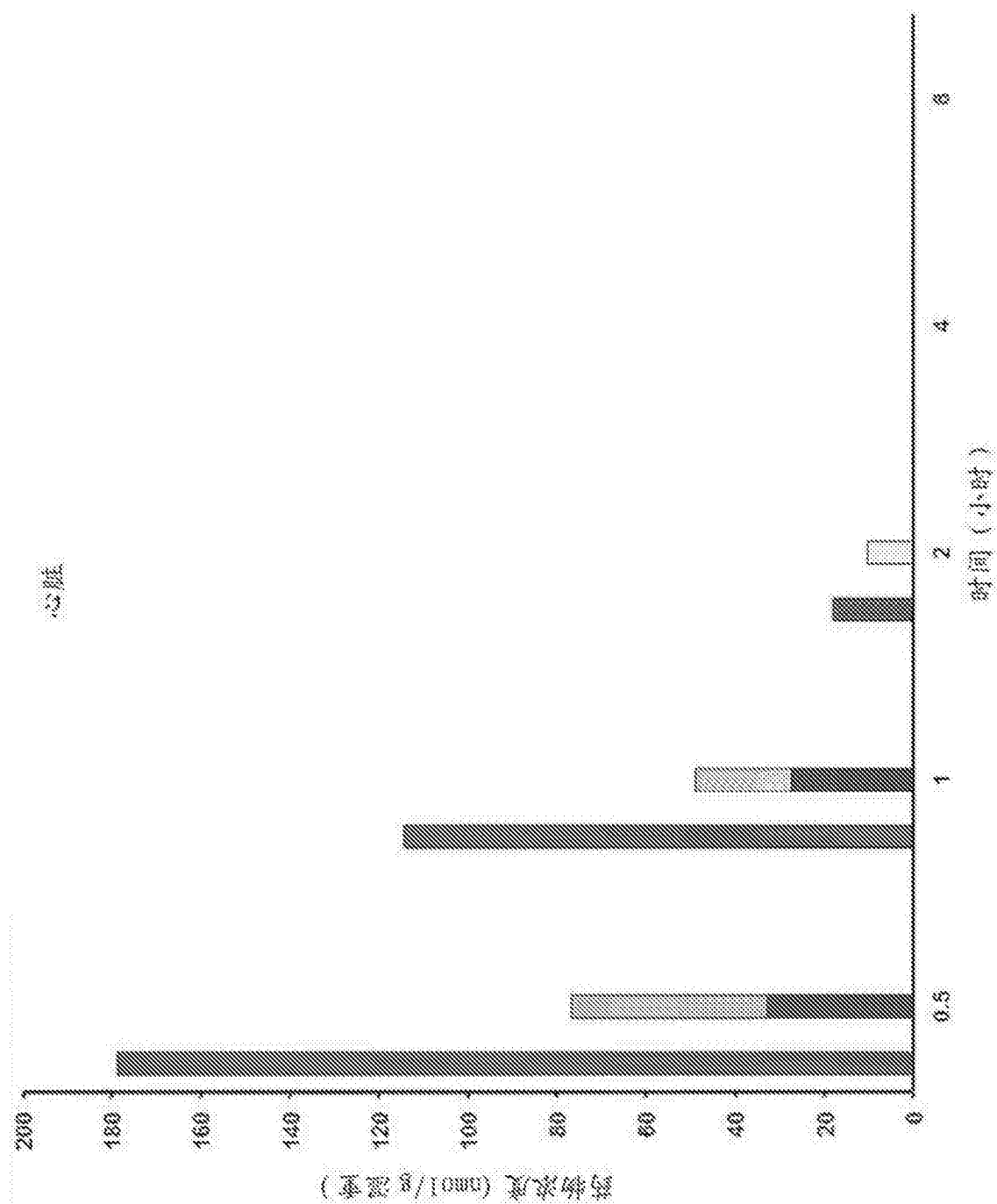


图5E

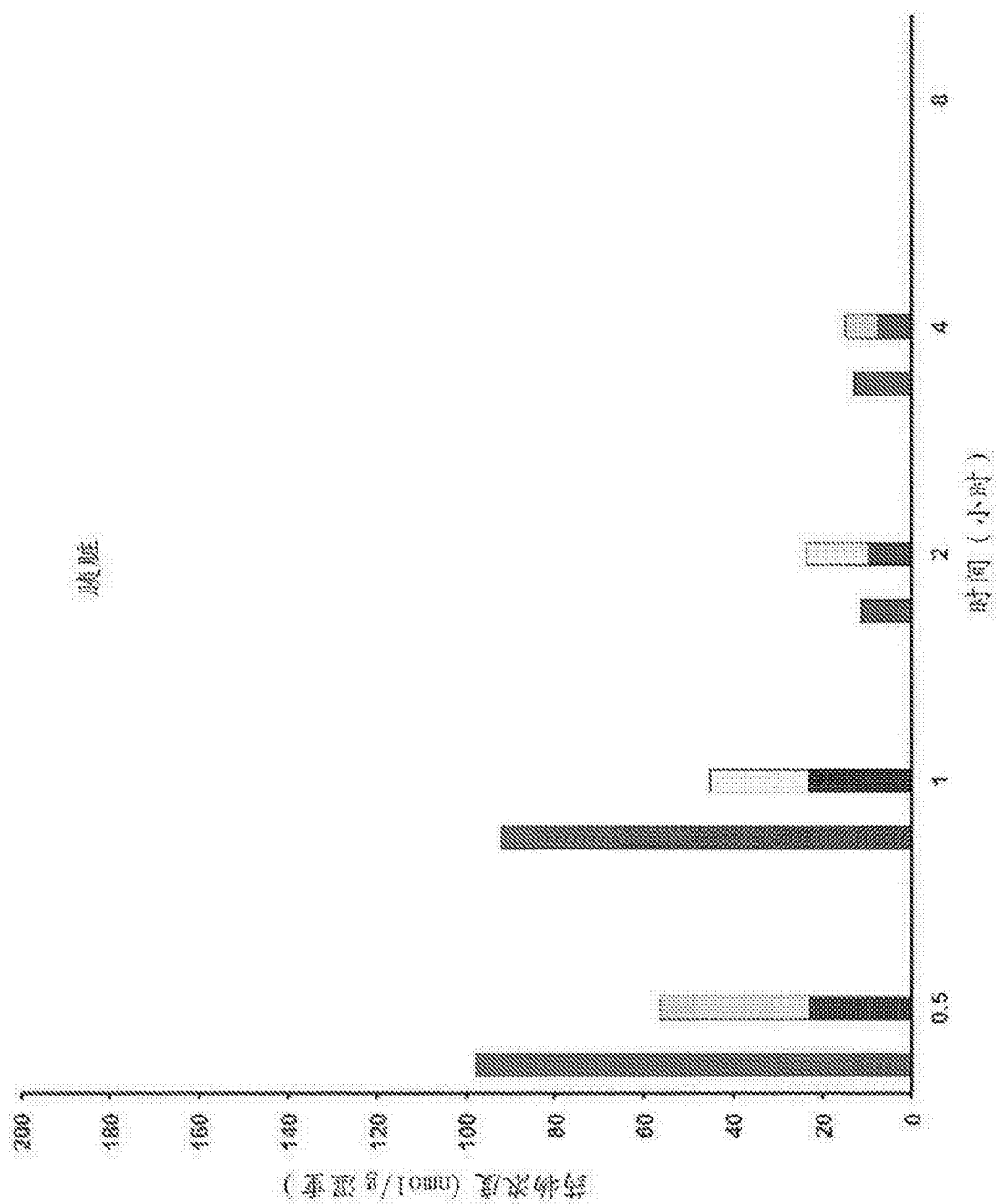


图5F

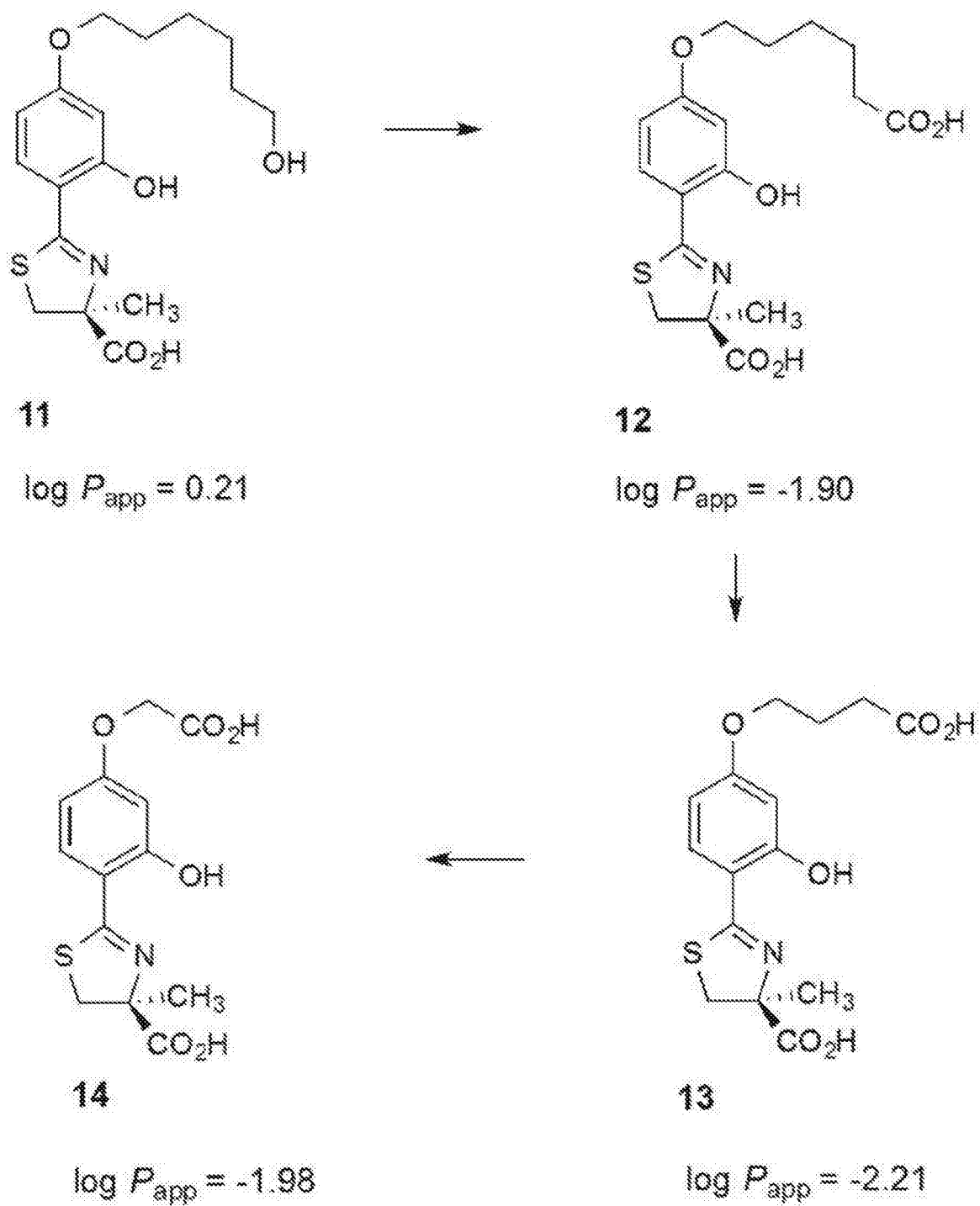


图6

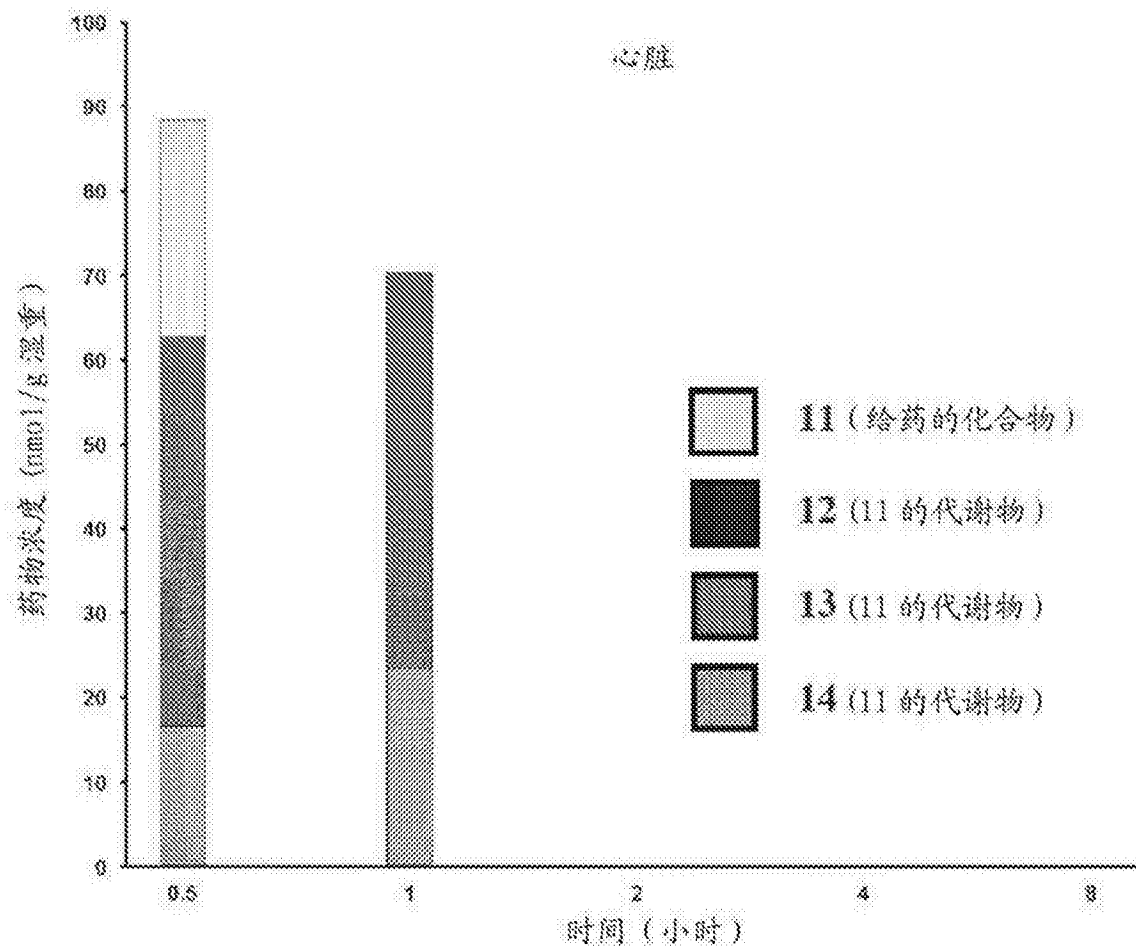
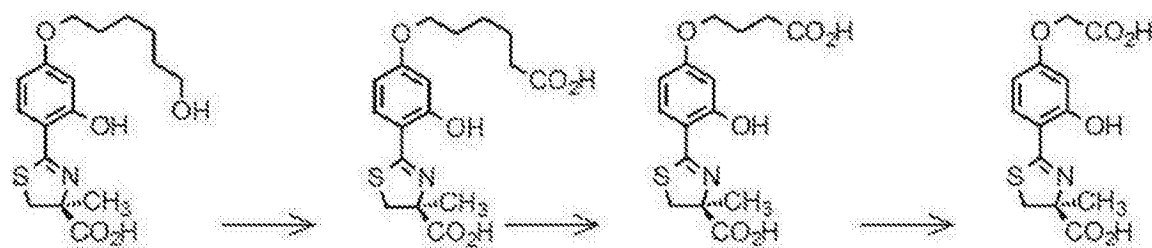


图7A

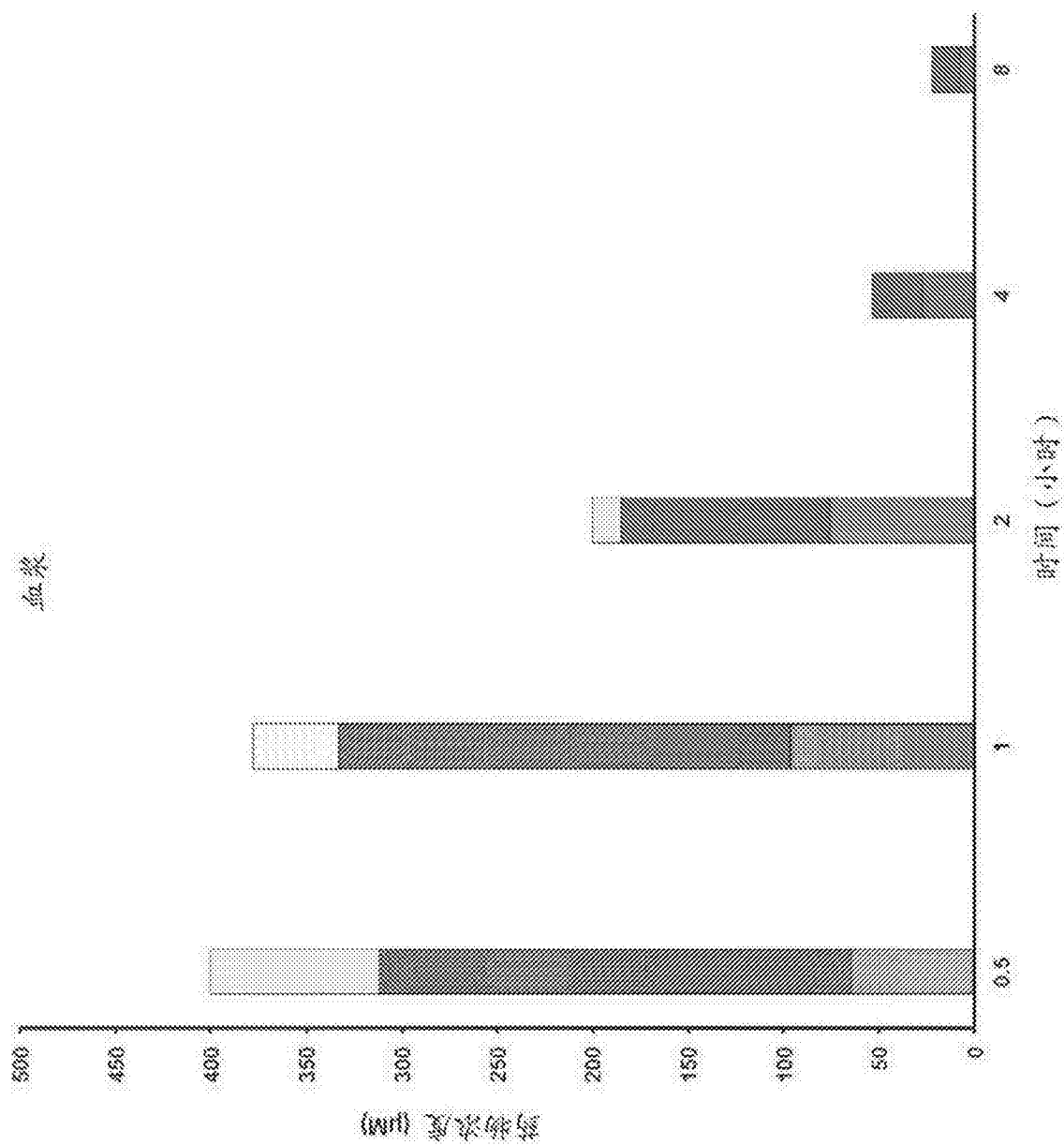


图7B

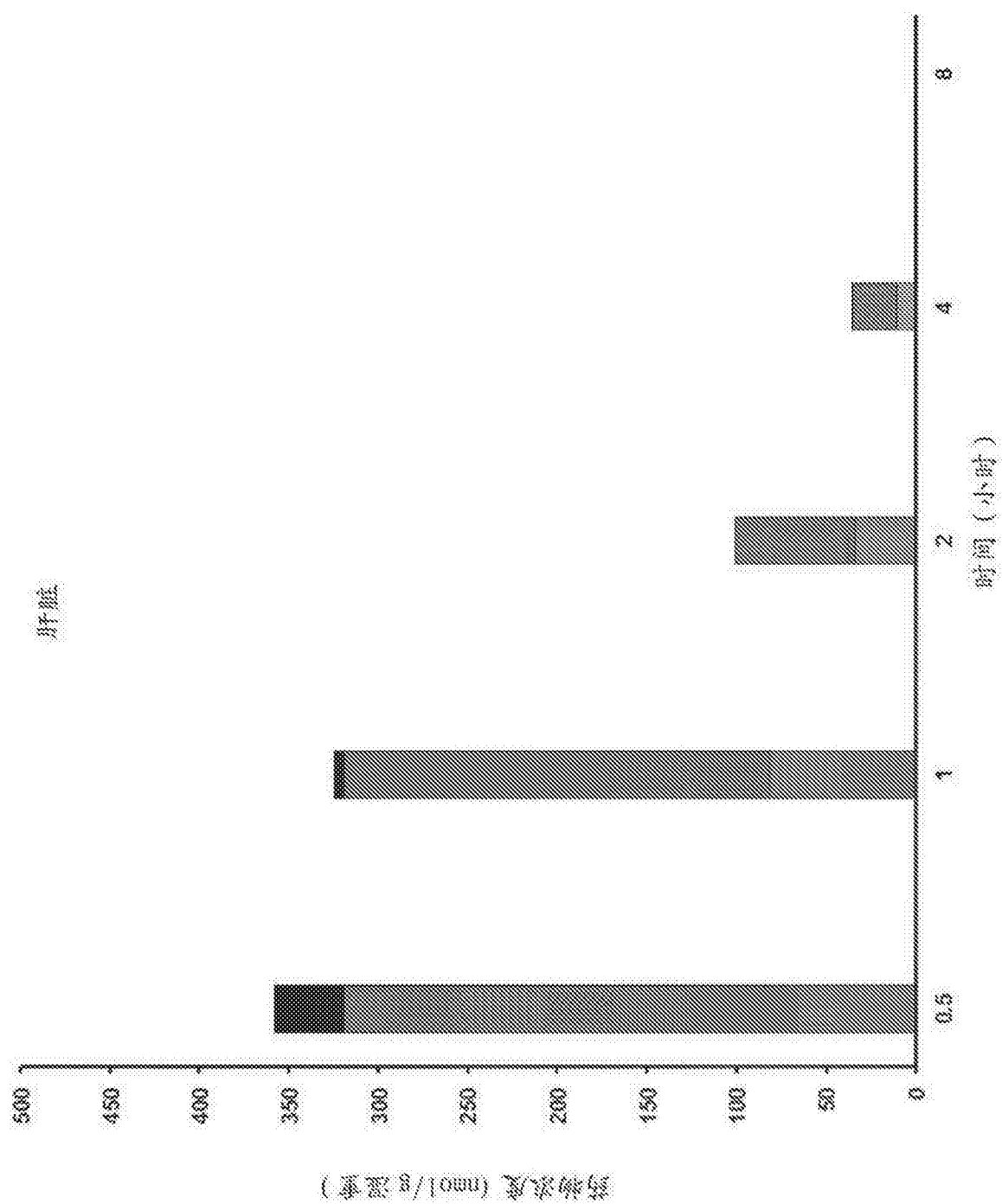


图7C

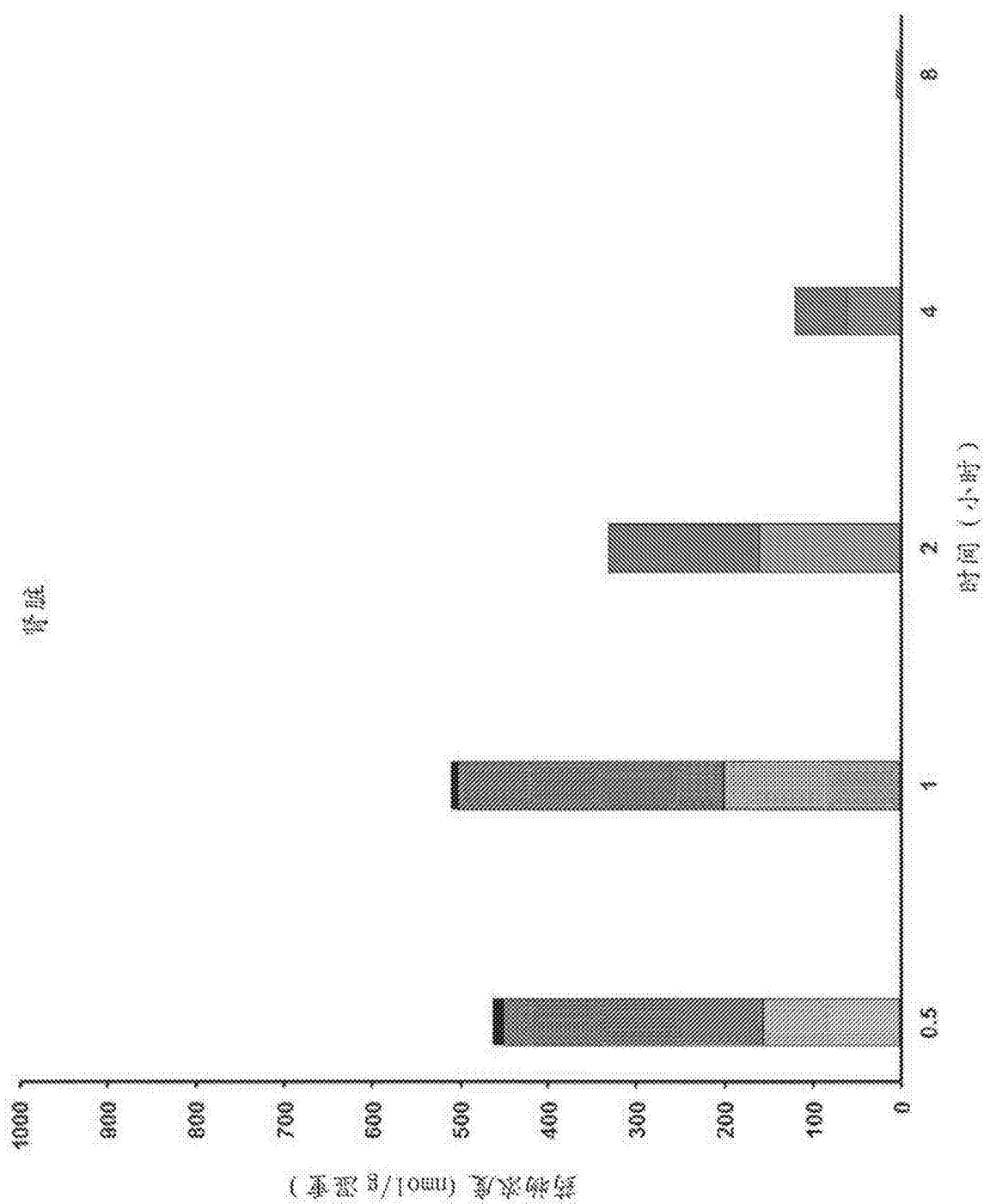


图7D

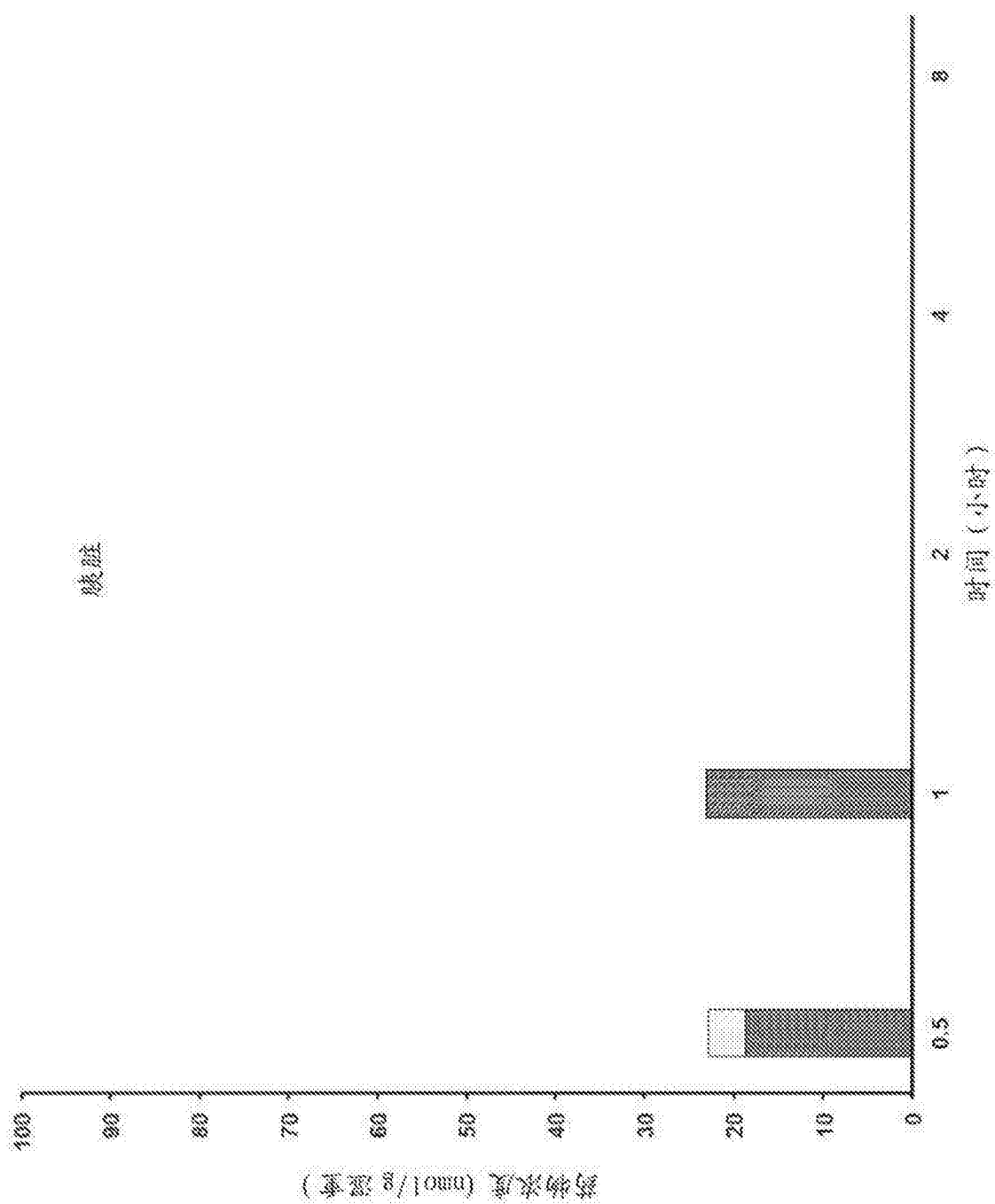


图7E

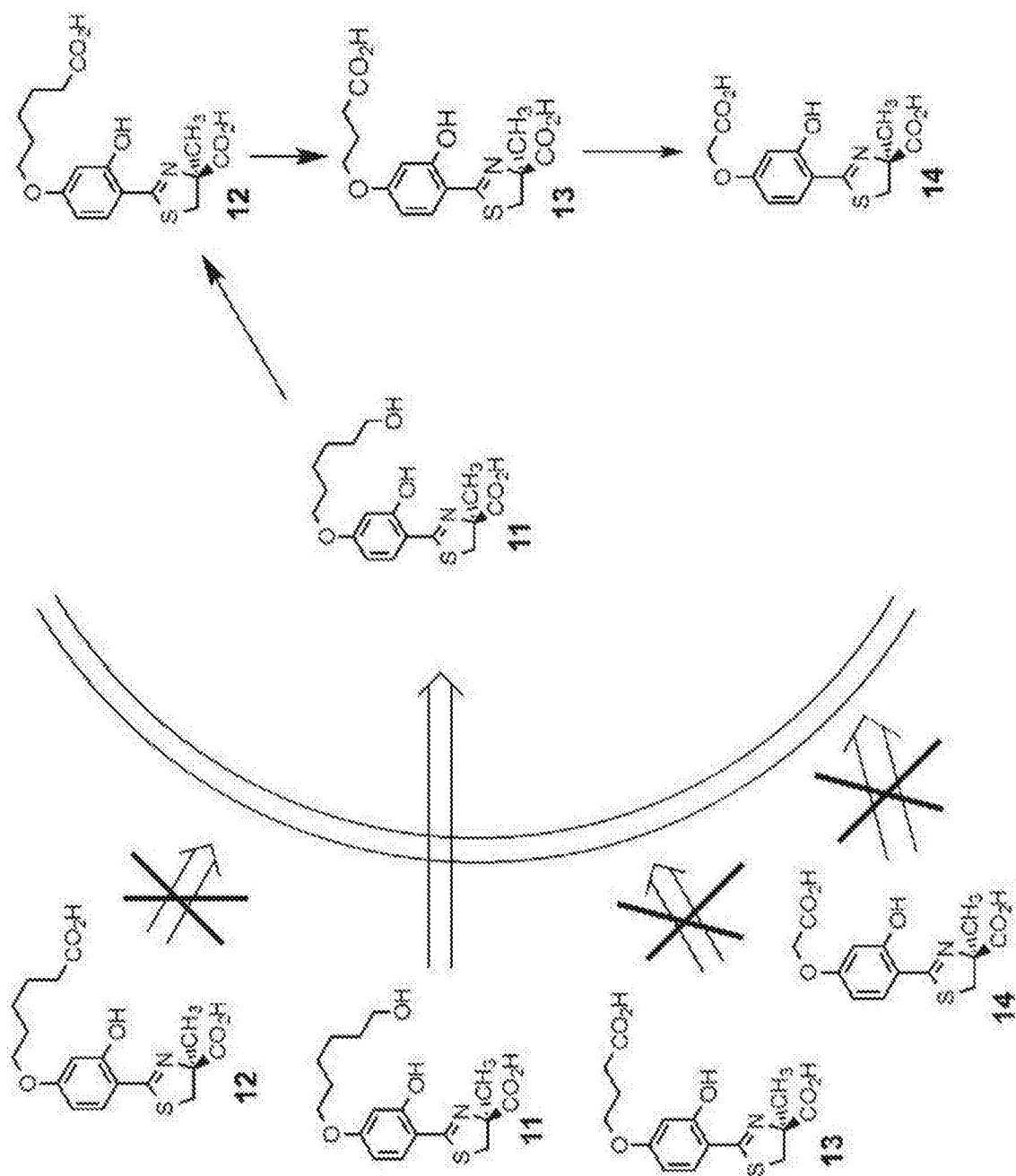


图8